

非小細胞肺癌※に用いる際に

適正使用ガイド

日本標準商品分類番号 874291

※ ● 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
● EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌

抗悪性腫瘍剤

上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

タルセバ錠

25 mg
100 mg
150 mg

Tarceva[®] エルロチニブ塩酸塩錠

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

● タルセバ錠150mg

- 1.1 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、電子添文を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性(特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等)に関する情報、非小細胞肺癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。[8.1参照]
- 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.3、9.1.1、11.1.1、15.1.1参照]

● タルセバ錠25mg・タルセバ錠100mg

- 1.1 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、電子添文を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び併用薬剤の電子添文を参照して十分に注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性(特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等)に関する情報、非小細胞肺癌、膀胱癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。[8.1参照]
- 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]
- 1.3 膀胱癌を対象とした本剤とゲムシタピンとの併用療法の国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率(8.5%)、特定使用成績調査における間質性肺疾患の発現率(6.2%)は、海外第Ⅲ相試験(3.5%)や、非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内臨床試験(5.3%)及び二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)(4.3%)と比べて高いこと等から、膀胱癌に使用する場合には、「17.臨床成績」の項の国内臨床試験における対象患者を参照して、本剤の有効性及び危険性を十分に理解した上で、投与の可否を慎重に判断するとともに、以下の点も注意すること。[8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]
 - 1.3.1 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
 - 1.3.2 本剤投与開始後は、胸部CT検査及び胸部X線検査をそれぞれ定期的に行い、肺の異常所見の有無を十分に観察すること。

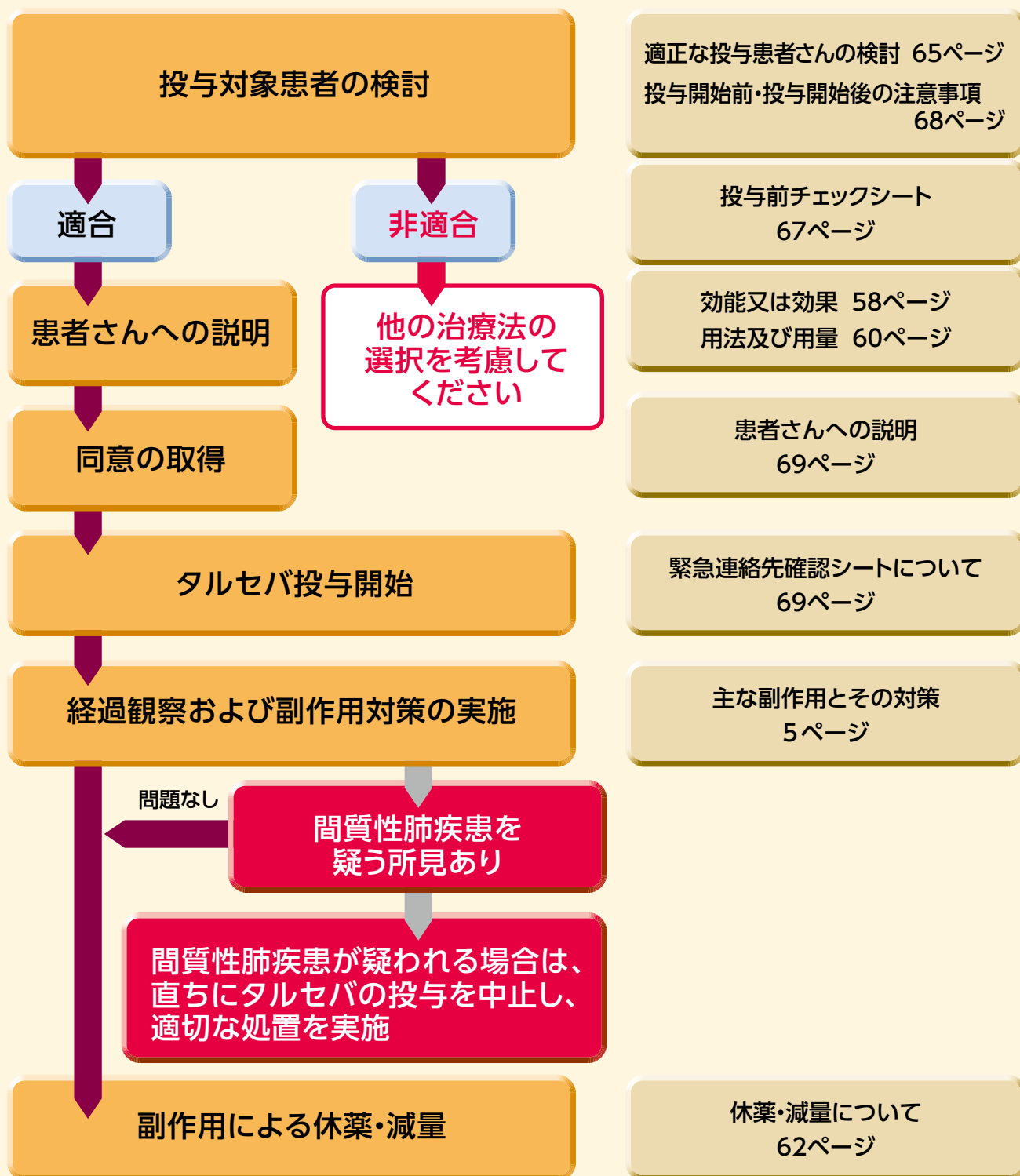
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療スケジュールと注意事項

本剤の使用に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。

タルセバによる治療が適切と判断されない場合には、他の適切な治療法をご検討ください。



CONTENTS

治療スケジュールと注意事項	2
CONTENTS	3
はじめに	4
主な副作用とその対策	5
間質性肺疾患 (ILD)	6
肝炎、肝不全、肝機能障害	24
下痢	30
急性腎障害	34
皮膚障害	36
消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血	50
角膜穿孔、角膜潰瘍	54
効能又は効果	58
用法及び用量	60
<参考> 国内第Ⅱ相臨床試験の休薬・減量規定	63
タルセバのご使用に際しての注意点	64
適正な投与患者さんの検討	65
<参考> 投与前チェックシート	67
投与開始前・投与開始後の注意事項	68
患者さんへの説明	69
<参考> 同意説明文書(案)	71
相互作用	73
臨床試験の成績	75
海外第Ⅲ相臨床試験(EURTAC試験)(海外データ)	一次化学療法 75
国際共同第Ⅰb/Ⅲ相臨床試験(RELAY試験)	一次化学療法 78
国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験)	一次化学療法 80
海外第Ⅲ相臨床試験(BR.21試験)(海外データ)	二次治療以降 82
国内第Ⅱ相臨床試験(JO16565試験)	二次治療以降 84
国内第Ⅱ相臨床試験(JO18396試験)	二次治療以降 85
副作用発現状況	一次化学療法 86
	二次治療以降 90
タルセバに関するQ&A	106
副作用の対応について	106
相互作用について	108
服用について	109
特殊患者さんへの投与について	110
バイオマーカー関連	111
その他	112
参考資料	113
適正使用情報のご提供について	113
Drug Information	

はじめに

本剤は、肺癌化学療法に十分な経験を有することやILD発現時に適切な検査や処置ができることなど、本剤が適切に使用できる医師・施設において使用される必要があります。

この使用ガイドは、タルセバを適正に使用していただくため、注意すべき事項や、発現する可能性のある副作用とその対策について解説したものです。
最新版の電子化された添付文書および本適正使用ガイドを熟読の上、タルセバをご使用ください。

タルセバ(一般名:エルロチニブ塩酸塩)は、上皮増殖因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor:EGFR)(以下、EGFR)を標的とした選択的チロシンキナーゼ阻害剤(Tyrosine Kinase Inhibitor:TKI)です。

本剤の海外臨床試験は1996年に開始され、健康成人を対象とした海外第I相臨床試験、固形癌患者を対象とした海外第I相および海外第II相臨床試験が行われ、この結果を受けて大規模な海外第III相臨床試験(BR.21試験)が実施されました。BR.21試験は、少なくとも1レジメンの標準化学療法が無効となった進行性又は転移性の非小細胞肺癌患者を対象とした、本剤150mg/日群とプラセボ群の比較試験です。本試験の結果に基づき、米国では2004年7月に承認申請が行われ、2004年11月に承認されました。

本邦においては、2002年4月より固形癌を対象とした国内第I相臨床試験(JO16564試験:n=15)が開始され、その後非小細胞肺癌を対象とした国内第II相臨床試験(JO16565試験:n=62、JO18396試験:n=46)(二次治療以降)が実施されました。

また、EGFR遺伝子変異陽性例に一次化学療法として本剤を投与した海外第III相臨床試験(EURTAC試験)と国内第II相臨床試験(JO22903試験)が実施されました。

このように、本剤は非小細胞肺癌に対するエビデンスを有する薬剤です。一方、有害事象のひとつである間質性肺疾患(Interstitial Lung Disease:ILD)(以下、ILD)については、本剤の製造販売後の特定使用成績調査(全例調査)において、安全性解析対象症例9,907例中429例(4.3%)に認められており、そのうち死亡例153例(1.5%)が確認されています。また、国内臨床試験では一次化学療法で103例中6例(5.8%)に、二次治療以降では123例中6例(4.9%)にILDが発現し、そのうち一次化学療法で死亡例2例、二次治療以降で死亡例3例が確認されています。本剤による治療開始に先立ち、本剤の有効性および危険性について十分に説明し、同意を得てから処方することが重要です。

2025年4月、本邦における製造販売承認が中外製薬株式会社からチェプラファーム株式会社へ承継されました。

本剤の使用に際しては、最新の電子化された添付文書および本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては巻末のDIまたは電子化された添付文書をご参照ください。

重大な副作用^{注)}

- 1) 間質性肺疾患 (4.4%*)
- 2) 肝炎 (0.1%未満)、肝不全 (0.1%未満)、肝機能障害 (1.6%)
- 3) 重度の下痢 (1.1%)
- 4) 急性腎障害 (0.1%未満)
- 5) 重度の皮膚障害 [ざ瘡様皮疹等の発疹 (6.3%)、爪囲炎等の爪の障害 (0.8%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂 (0.3%)、皮膚潰瘍 (0.2%)、そう痒症 (0.1%) 等]
- 6) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (0.1%未満)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明)、多形紅斑 (0.1%未満)
- 7) 消化管穿孔 (0.1%未満)、消化管潰瘍 (0.4%)、消化管出血 (0.3%)
- 8) 角膜穿孔 (0.1%未満)、角膜潰瘍 (0.1%未満)

注) 非小細胞肺癌における頻度はEGFR遺伝子変異陽性例の国内第II相臨床試験 (一次化学療法)、国内第I相臨床試験、国内第I相継続試験及び国内第II相臨床試験 (二次治療以降)、特定使用成績調査 (全例調査) (二次治療以降) に基づき記載した。

間質性肺疾患 (Interstitial Lung Disease : ILD) の副作用について

タルセバの製造販売後の特定使用成績調査 (全例調査) (以下、全例調査) において、安全性解析対象症例9,907例中429例 (4.3%*) にILDが発現し、そのうち死亡例153例 (1.5%) が認められています。また、国内臨床試験では一次化学療法で103例中6例 (5.8%) に、二次治療以降では123例中6例 (4.9%) にILDが発現し、そのうち一次化学療法で死亡例2例、二次治療以降で死亡例3例が認められています。

本剤のご使用にあたっては、患者さんに本剤投与による有効性と危険性について十分に説明し、同意を得てから処方してください。

また患者さんが、ILDを疑う初期症状 (息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱など) を認めたり、このような症状の悪化に気がついた場合には、速やかに主治医に連絡するようご指導ください。

ILDを疑う異常所見が認められた場合には速やかに本剤の投与を中止し、ステロイド治療などの適切な処置を行ってください。

*集計した母集団が異なる



間質性肺疾患 (Interstitial Lung Disease ; ILD)

間質性肺疾患 (4.4%)

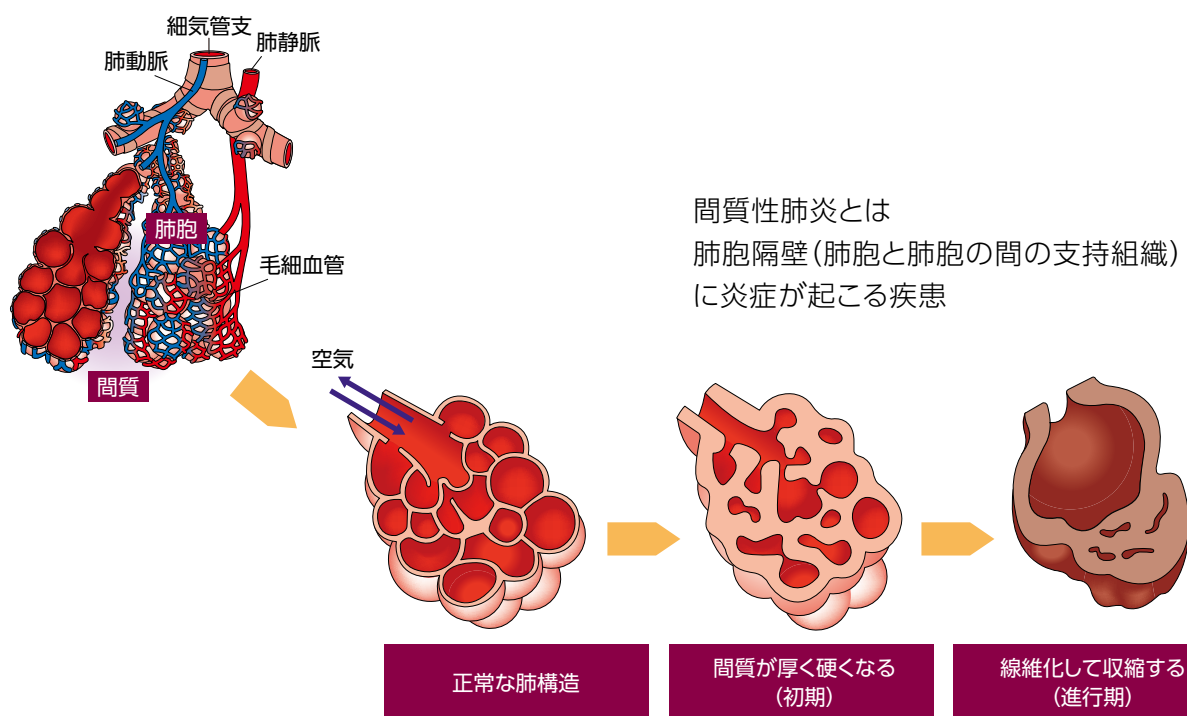
間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等)があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

電子化された添付文書「11.1 重大な副作用」より

間質性肺疾患は、間質性肺炎、肺臓炎、肺線維症などの総称として使用されています。診療ガイドラインの診断名では、間質性肺炎、放射線性肺臓炎なども含めた疾患用語として「間質性肺疾患;ILD」があり、さらにクリプトコッカス性肺炎などの感染症を含めたより広義の「ILD様事象」の名称も使用されています。

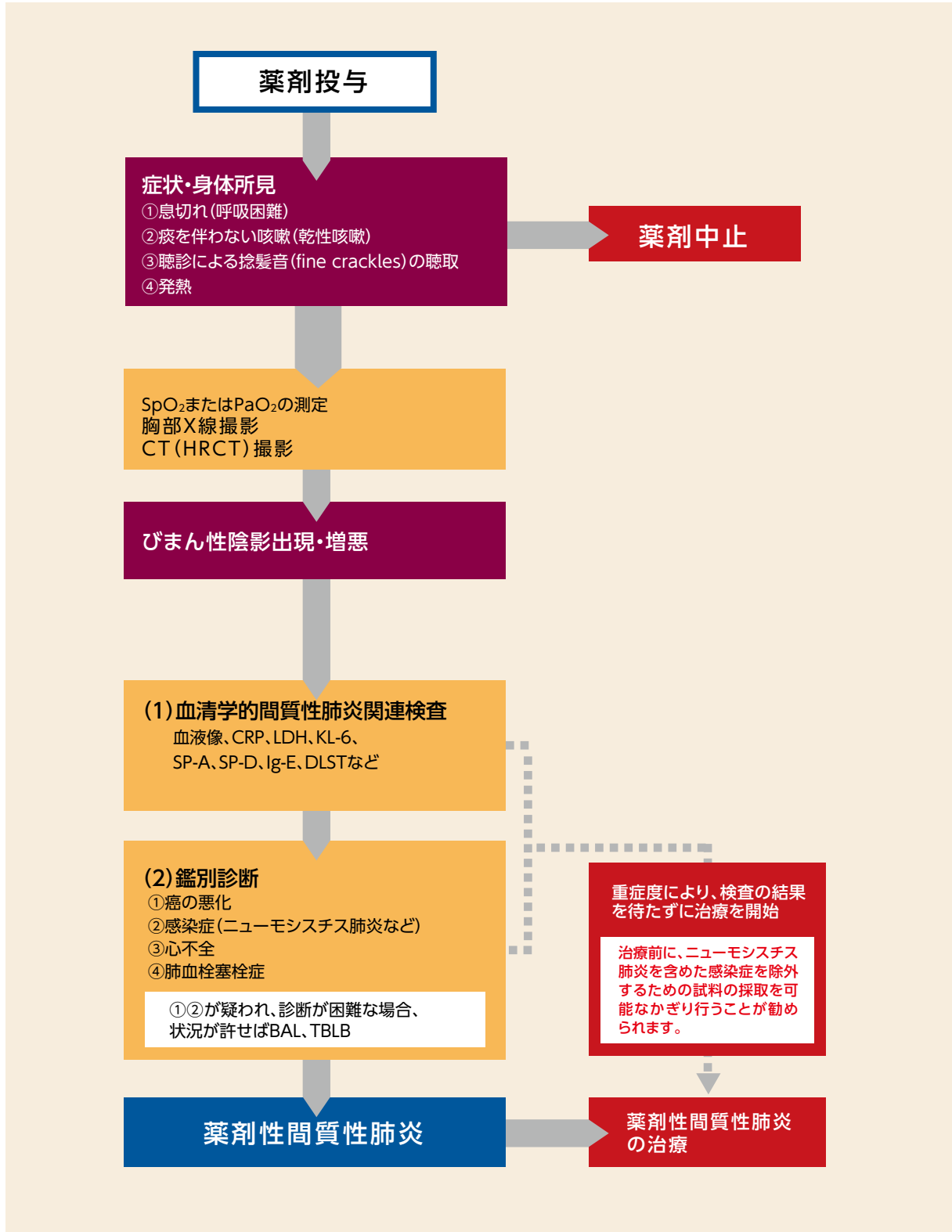
間質性肺炎は、主に肺胞隔壁を主体とした間質に炎症を起こし、コラーゲンなどが増加して壁が厚く硬くなる病気です。間質性肺炎になると、呼吸困難、発熱、乾性咳嗽などの症状が現れます。進行すると肺は線維化してさらに硬く小さくなり、広範囲でこの線維化が起こると、呼吸不全となり、死に至ることがあります。

間質性肺炎には、原因の特定できない特発性間質性肺炎や、膠原病または感染症などの疾患によるもの、薬剤によって起こるものなどがあります。



抗癌剤治療における薬剤性間質性肺炎ガイドブック 2007年11月10日(第1版)より引用

〈診断のフローチャート〉



抗癌剤治療における薬剤性間質性肺炎ガイドブック 2007年11月10日(第1版)より引用

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料



主な症状

初期症状には以下のようなものが挙げられています。このような症状が認められた場合には、早期に診断し必要な処置を行ってください。

● 身体所見

1. 息切れ(呼吸困難)
2. 痰を伴わない咳嗽(乾性咳嗽)
3. 聴診による捻髪音(fine crackles)の聴取
4. 発熱

通常、薬剤投与開始から数週～数カ月間に進行します。
慢性の特発性間質性肺炎で高頻度にみられるバチ指はまれです。

● 検査所見

〈間質性肺炎で変動する検査値〉

検査	正常値	変動	備考
動脈血酸素飽和度 (SpO ₂)	96%以上	↓	
動脈血酸素分圧 (PaO ₂)	85～100 Torr	↓	過換気のため、目立たないことがある。
動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO ₂)	35～45 Torr	↓↑	
肺泡気-動脈血酸素分圧較差 (A-aDO ₂)	<15 Torr	↑	ガス交換能の評価に有用。
動脈血酸素分圧 / 吸入気酸素濃度 (PaO ₂ /FIO ₂)	≥350	↓	ガス交換能の評価に有用。
CRP	(-)	↑	ほとんどの炎症で高値を示し、特異性はない。
LDH	ピルビン酸基質の場合: 200～400 IU/L	↑	多数の臓器の障害で異常高値となり、特異性はない。
好酸球数	0～10% (男性) 0～5% (女性)	↑	末梢血で上昇することがある。
血清Ig-E		↑	高値となることがある。
KL-6	<500 U/mL	↑	間質性肺炎の一部で上昇。
SP-A	<43.8 ng/mL	↑	間質性肺炎の一部で上昇。
SP-D	<110 ng/mL	↑	間質性肺炎の一部で上昇。

抗癌剤治療における薬剤性間質性肺炎ガイドブック 2007年11月10日(第1版)より引用

1 発現状況

一次化学療法

国内第II相臨床試験 (JO22903試験) *における本剤との関連性が否定できないILD様事象の発現頻度は5.8% (6例/103例) であり、そのうち死亡例2例が認められました。

国内臨床試験における経過と処置：12ページ参照

二次治療以降

国内第I相臨床試験 (JO16564試験) *、第I相継続試験 (JO17134試験) *および国内第II相臨床試験 (JO16565試験、JO18396試験) *における本剤との関連性が否定できないILD様事象の発現頻度は4.9% (6例/123例) であり、そのうち死亡例3例が認められました。

国内臨床試験における経過と処置：16ページ参照

国内の全例調査**において、本剤との関連性が否定できないILD様事象の発現頻度は4.3% (429例/9,909例中) であり、死亡例153例 (1.5%) が認められています。

2 発現時期

一次化学療法

国内第II相臨床試験 (JO22903試験) における6例の発現時期はそれぞれ、投与開始から43日、58日、86日、168日、290日でした。

国内臨床試験における経過と処置：12ページ参照

二次治療以降

承認時までの国内臨床試験における6例の発現時期はそれぞれ、投与開始から7日、8日、13日、52日、85日、103日でした。

国内臨床試験における経過と処置：16ページ参照

国内の全例調査において、投与開始から4週間以内の発現例は251例でした。

ILD発現までの期間：11ページ参照

また、ILDの発現時期について類薬におけるコホート試験の結果報告では、投与開始後4週間以内の発症リスクが高いことが知られています。しかし、国内の全例調査において、投与開始後4週間以降にもILDの発現が認められました。また、一次化学療法の臨床試験 (JO22903試験) においては本剤投与後290日でILD発現が認められている症例もあり、治療期間を通し、症状の発現などに十分な注意が必要です。

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料

*一次化学療法効能又は効果追加承認時
**2013年2月集計時



3 異常が認められた場合の対応

息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱などのILDを疑う症状が認められた場合、速やかに主治医に連絡を取るよう、患者さんにご指導ください。

ILDを疑う異常所見が認められた場合には、速やかに本剤の投与を中止し、ステロイド治療などの適切な処置を行ってください。なお、感染症の可能性が除外できない場合は、抗菌薬などの使用を考慮してください。

症状の発現・進行が急激な場合には、ステロイド薬の投与を行ってください。投与方法としては、①ステロイド漸減法、②ステロイド大量療法（パルス療法）があります。また、呼吸困難が重篤な場合には、ステロイドパルス療法に加えて、酸素投与や人工呼吸管理などを行ってください。ステロイドの効果が不十分な場合には、免疫抑制剤（シクロホスファミド、シクロスポリンなど）を用いることがあります。

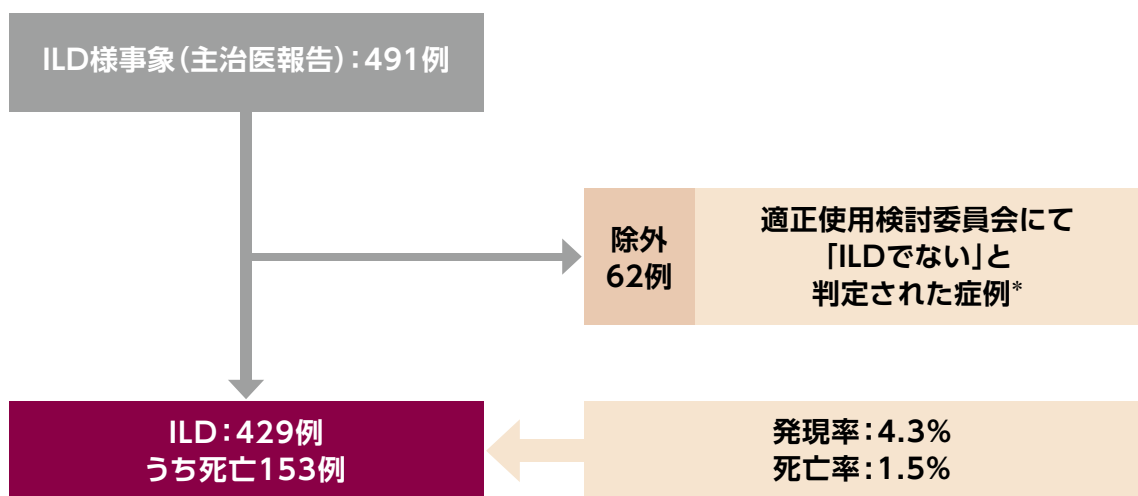
治療方法：19ページ参照

4 国内の全例調査**における集計・解析結果

国内の全例調査の安全性解析対象症例9,909例におけるILD様事象（主治医報告）491例497件（間質性肺疾患433件、肺臓炎23件、肺線維症、放射線性肺臓炎各8件、急性呼吸窮迫症候群7件、器質化肺炎5件、肺浸潤、肺障害各4件、肺胞出血2件、好酸球性肺炎、びまん性肺胞障害、細気管支炎各1件）について集計解析を行いました。

ILD様事象（主治医報告）は、社外専門医で構成する適正使用検討委員会（ILD安全性検討委員会）にて内科所見、胸部画像所見、および病理所見（標本が入手できた場合）をもとに症例ごとの評価を行っています。本委員会による、安全性解析対象症例におけるILD様事象の評価結果を示します。本解析ではILD様事象（主治医報告）491例のうち、本委員会にて「ILDでない」と判定された症例62例を除いた**429例（4.3%）を「ILD」と定義**しました。

〈適正使用検討委員会によるILD様事象の評価結果とILDの定義〉

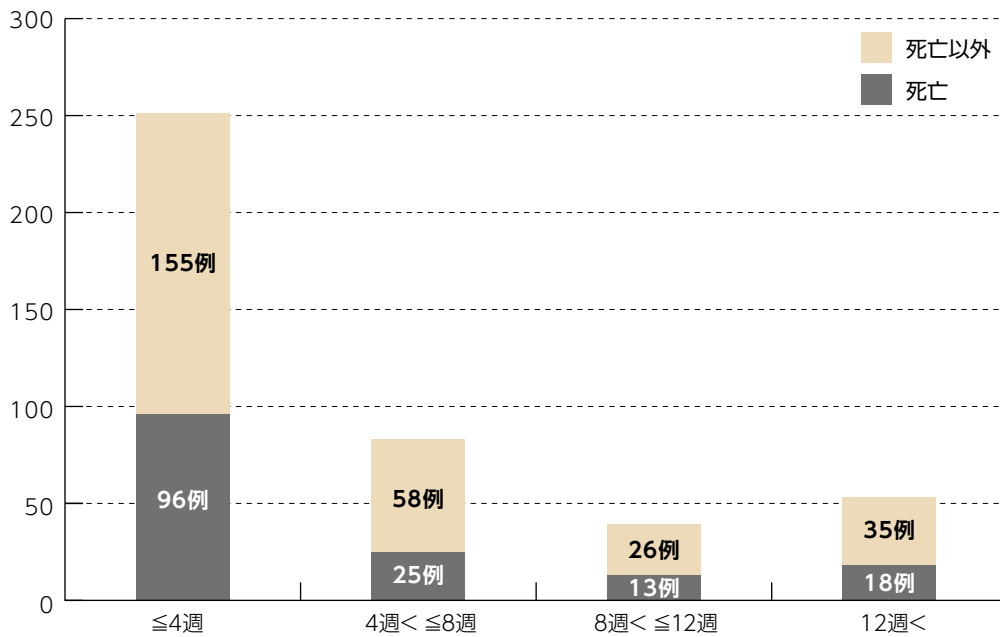


*ILDでない」と判定された62例の理由内訳
肺炎・感染症：26例、原疾患の進行：13例、明確なILDの所見なし：9例、放射線性肺炎の自然経過：8例、無気肺：2例、腫瘍出血：2例、本剤以外による要因：1例、急性気管支炎：1例

ILDの発現時期と転帰

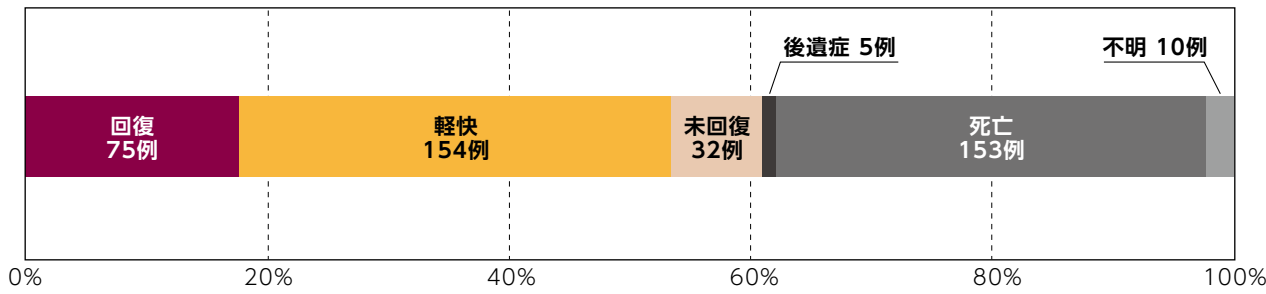
国内の全例調査の安全性解析対象症例9,909例におけるILD429例について、ILDの転帰は、回復75例、軽快154例、未回復32例、後遺症5例、死亡153例、不明10例でした。また、ILDの発現時期は、投与開始から4週間以内が251例と多く認められました。ただし、4週間超の症例も175例認められていることから、投与開始初期だけでなく、投与期間中全体を通じてILDに注意する必要があります。

〈投与開始からILD発現までの期間^{注)}〉



注) 投与開始から発現までの期間が不明の3例は除外して集計しています。

〈ILDの転帰〉



主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に際しての注意

臨床試験の成績

タルセバに関するQ&A

参考資料



5 国内臨床試験※における経過と処置

一次化学療法

国内第Ⅱ相臨床試験 (JO22903試験) で発現した本剤との関連性が否定できない6例のILDについて、治験責任医師による「重篤な有害事象に関する報告書」の記述とILD検討委員会* 評価をもとに、臨床経過を簡潔に記載します。

*ILD検討委員会:ILD様事象発現例については、効果安全性評価委員会での評価に加え、別途、画像診断および評価の観点から専門医による検証が必要との効果安全性評価委員会からの提案を受けて、放射線診断医を評価委員として設置された検討委員会

ILD検討委員会においては、以下の基準を用いてILDの判定が行われました。

〈ILD検討委員会で用いられた間質性肺疾患 (ILD) 判定基準〉

CT所見に基づくILD診断の確実性	点数化	画像所見
明らかにILDではない	1	癌の進行、胸水、癌性リンパ管炎、多発性肺内転移、縦隔腫瘍又は肺原発腫瘍の増大
おそらくILDではない	2	区域性陰影、陰影が放射線療法の照射野のみ及び心拡大のいずれか
ILDの可能性を否定しきれない	3	両側に区域性の陰影
ILDの可能性がある	4	片側性非区域性のすりガラス陰影、浸潤影 (コンソリデーション)、網状影
ILDである	5	両側性非区域性のすりガラス陰影、浸潤影 (コンソリデーション)、網状影

本判定でいう「ILD」は、薬剤起因性の肺障害としての間質性肺疾患を指します。

〈一次化学療法：JO22903試験で発現したILD様事象〉

症例	性別	年齢	報告事象名 (Grade)	発現までの日数 ¹⁾	薬剤投与期間 (日) ²⁾	転帰	薬剤との因果関係 (治験担当医評価)	ILD検討委員会評価	
								発症時の肺の状態評価	薬剤との因果関係
1	女	50代	肺臓炎 (Grade 1)	43	50	軽快	多分あり	ILDである	多分あり
2	男	60代	間質性肺炎 (Grade 2)	86	86	軽快	多分あり	ILDである	多分あり
3	男	70代	間質性肺炎 (Grade 2)	58	57	軽快 ³⁾	多分あり	ILDである	多分あり
4	女	70代	肺臓炎 (Grade 5)	43	50	死亡	多分あり	ILDである	多分あり
5	男	60代	肺臓炎 (Grade 5)	290	309	死亡	可能性あり	ILDである	否定できない ⁴⁾
6	女	70代	間質性肺炎 (Grade 1)	168	172	軽快	多分あり	ILDでない ⁵⁾	ない

1) 本剤投与開始から発現までの日数 2) 休業期間も含む 3) 投与開始後380日に回復が確認された 4) 誤嚥性肺炎に続いて発症 5) 原発巣のまわりに局在するすりガラス影

※一次化学療法効能又は効果追加承認時

症例1 〈肺臓炎〉

50代女性 腺癌

タルセバ150mg投与開始

- 36日目 - 本剤投与開始から毎週胸部X線写真を施行するが、画像上に新たな病変・増悪病変を認めず。
- 43日目** - 外来受診、胸部CT施行。画像上、新たに両肺にすりガラス影や浸潤影を認めた。発熱、咳嗽、喀痰、呼吸状態の悪化も認めず、その他自覚症状も特に認めなかった。SpO₂ 98%、血液検査では白血球3,700/μL、CRP 0.02mg/dLであった。鑑別診断のため感染症各種マーカーの採取や動脈血ガス検査、肺機能検査を施行した。本剤休業。無治療で経過観察。
- 50日目 - 血清検査では感染症を示唆する結果は認めなかった。フォローアップ目的で胸部CTを施行。43日目に認めた両側肺野のすりガラス陰影の改善傾向を認めた。本剤との因果関係が否定できない肺臓炎と判断し、治験中止。身体所見、臨床症状においても異常認めず、引き続き経過観察。
- 100日目 - 肺臓炎は画像上軽快。症状等もない。

症例2 〈間質性肺炎〉

60代男性 腺癌

タルセバ150mg投与開始

- 5日目 - KL-6の上昇がみられたが、間質性肺炎ではなく、腫瘍の活動性に関連しているとの判断で注意深く観察されていた。
- 14日目 - 原疾患に対する効果も認められ、KL-6の上昇もないことから退院。
- 79日目 - 倦怠感を自覚。
- 86日目** - CT施行し、すりガラス陰影出現。受診時、乾性咳嗽及び聴診上fine cracklesを認めたため、同日緊急入院。本剤投与を中止し、ステロイドミニパルス療法開始(メチルプレドニゾロン500mg)。
- 89日目 - ステロイド内服へ変更(プレドニゾロン40mg/日)。CT施行し、すりガラス影は残存認めるものの軽快傾向。
- 96日目 - プレドニゾロン30mg/日へ減量。
- 100日目 - CT施行し、すりガラス影は更に軽快し、ほぼ消失。
- 103日目 - プレドニゾロン20mg/日へ減量。
- 110日目 - プレドニゾロン15mg/日へ減量。
- 117日目 - プレドニゾロン10mg/日へ減量。
- 118日目 - 治療(シスプラチン+ドセタキセル+ベバシズマブ)開始。

主な副作用と
その対策

効果又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料

症例3 〈間質性肺炎〉

70代男性 腺癌

タルセバ150mg投与開始

- 58日目 - 胸部X線にて、すりガラス影を疑う陰影を認め、同日、胸部CTを実施し、間質性肺炎を疑う。体温36.8℃、SpO₂ 97%、画像以外に間質性肺炎を疑う所見なし。本剤休薬。
- 59日目 - 入院。
- 60日目 - 鑑別診断のため気管支鏡検査を実施。
- 61日目 - プレドニゾロン35mg、セフジトレン ピボキシル300mgの服用開始。
- 67日目 - 気管支肺洗浄の細菌検査で抗酸菌(-)、一般細菌(-)、常在菌(+)の報告。細菌感染が認められなかったことからセフジトレン ピボキシル300mg服用中止 (最終投与日：66日目)。
- 70日目 - 胸部CT検査を実施。
- 71日目 - すりガラス影の改善が確認でき、経気管支肺生検では特記すべき病変が認められないとの報告と、CRPの変化、気管支肺胞洗浄の細菌検査結果をもとに、臨床的に間質性肺炎と診断。治験を中止。
- 72日目 - ステロイド治療を継続。退院。
- 86日目 - CT上一部右肺上の影が強くなっているためプレドニゾロン40mgに変更。肺炎予防のためスルファメトキサゾール・トリメトプリム服用開始。
- 102日目 - プレドニゾロン30mgに変更、その後184日目までに5mgまで漸減。
- 198日目 - 胸部 CTにてすりガラス影の増強が認められるため、プレドニゾロン20mgに変更。
- 212日目 - プレドニゾロン15mgに変更、その後254日目までに5mgまで漸減。
- 289日目 - 胸部 CTにてすりガラス影の増強が認められるためプレドニゾロン15mgに変更。
- 324日目 - プレドニゾロン10mgに変更。
- 352日目 - プレドニゾロン5mgに変更、スルファメトキサゾール・トリメトプリム服用中止。
- 380日目 - 胸部CTにてすりガラス影の消退を認め、プレドニゾロン服用中止。

症例4 〈肺臓炎：死亡例〉

70代女性 腺癌

タルセバ150mg投与開始

- 43日目 - 夕方になると37.5℃前後の発熱があり、CRP 6.47mg/dL、体温36.6℃、SpO₂ 89%～90%、臨床症状(咳・白色痰・血痰・発熱)から気管支感染Grade 2と判断し、本剤休薬。抗生剤(セフジトレン ピボキシル300mg/日)開始。
- 46日目 - 体温37.5℃、血圧107/73mmHg、SpO₂ 88%、CT評価、肝転移・左胸水・肺転移増悪でPD判断、治験中止。同CTにて両肺に斑状のすりガラス影が不均一に広がっており、肺転移・癌性リンパ管症の増悪のみよりは、薬剤性、又は感染による肺臓炎の併発と判断。肺臓炎Grade 3と判断し入院、酸素マスク5L投与開始。本剤による肺臓炎の可能性があり、メチルプレドニゾロン1gを3日間のステロイドパルス療法開始。感染の併発による肺炎も否定できないため、抗生剤シプロフロキサシン点滴開始。β-Dグルカン・ウイルス検査を行う。
- 47日目 - 安静時、SpO₂ 91～94%(酸素マスク 7→8L)、体温36.5℃、血圧 100/64mmHg、胸部X線上右肺の陰影はやや増強、左肺はやや軽減。著明な悪化はみられない。
- 48日目 - SpO₂ 86～92%(酸素マスク 8→10Lに増量)、体温36.9℃、血圧 92/56mmHg、胸部X線上両肺の陰影はやや増強しており、現状でステロイドパルスの効果はみられていない。呼吸苦に対しモルヒネ持続注射開始。

- 49日目 - 発熱なし。SpO₂ 70%~80%台(リザーバー酸素投与下)、胸部X線上両肺の陰影改善なし。呼吸苦に対しモルヒネ持続注入の他に必要時早送りし苦痛の緩和に努める。PS 4。
- 50日目 - 4時42分死亡。

症例5 〈肺臓炎：死亡例〉

60代男性 腺癌

タルセバ150mg投与開始

- 12日目 - 忍容不能な皮疹に対し、本剤休薬。
- 18日目 - 本剤100mgに減量して再開。
- 255日目 - 腫瘍評価CTで両側肺下葉に淡い陰影を指摘。
- 258日目 - 発熱、咳、呼吸困難、炎症所見は認めなかったが、本剤による肺臓炎の可能性も否定できないため、本剤休薬。
- 265日目 - CTの結果、陰影は改善しており、KL-6も正常値であった。
本剤による肺臓炎の可能性は完全には否定できないが、255日目の数日前に微熱、痰などの症状が一過性であったことから、肺感染による陰影であったと考え、本剤再開。
- 290日目** - 夕方までは体調に変化を認めなかったが、深夜に突然、悪寒を伴った発熱(39.8℃)、呼吸困難が出現し救急搬送。
酸素マスク10L/分開始、pH 7.394、PO₂ 73.0mmHg、PCO₂ 50.1mmHgで、心電図では明らかな虚血性変化を疑う所見はなし。
酸素投与の継続で呼吸困難は軽減し、経鼻酸素3LにてSpO₂ 95%~97%で経過。
画像所見から両側肺炎が疑われ、感染又は薬剤性肺炎などの鑑別が必要なため本剤は休薬。
KL-6は正常であること、臥床して飲食しており、急変状態の際も喉に痰がからんで咳をして苦しそうであったことから、誤嚥などからの感染性肺炎と判断し、セフェピム、レボフロキサシンの抗生剤で治療開始。
- 291日目 - 腫瘍評価CTで本剤の効果：PD(右上葉原発増大、右胸水増加)
- 292日目 - 体温37.4℃、SpO₂ 95%(酸素カヌラ3L/分)嘔吐・頭痛あり、脳MRI施行したが特記する所見なし。
- 293日目 - 体温38.0℃、SpO₂ 95%(酸素カヌラ3L/分)、フルルビプロフェン使用し解熱。
午後に施行した胸部X線で両側肺野の浸潤影の増悪あり、夕方にはSpO₂ 85%~90%(酸素カヌラ5L/分)と呼吸状態も急に悪化。
感染性肺炎だけではなく、本剤による肺臓炎の可能性も考え、メチルプレドニゾン1g×3日間のステロイドパルス療法(293~295日目)、抗生剤メロペネム1.5g/日への変更を行った。(CMV、β-Dグルカン 陰性)
- 295日目 - SpO₂ 95%(酸素10L/分)胸部X線で両側浸潤影は更に増悪。
- 299日目 - 体温37.6℃、SpO₂ 80%台(酸素15L/分)胸部X線で両側肺野の浸潤影は増悪しており、酸素化も改善なし。
- 300日目 - 体温37.6℃、SpO₂ 85%(酸素15L/分)2回目のステロイドパルス療法施行(300~302日目)。
- 303日目 - 体温36.7℃、SpO₂ 93%~96%(酸素15L/分)呼吸状態はやや改善。
- 304日目 - 喀出困難なためブロムヘキシン注射開始。吸引なく自己にて喀出。
- 305日目 - 体温37.0℃、SpO₂ 83%~96%(酸素15L/分)胸部X線ではさらなる増悪なし。
- 308日目 - 体温37.7℃、SpO₂ 77%~99%(酸素15L/分)JCS-II-10
呼吸も徐々に浅くなってきている。胸部X線では陰影の明らかな増悪なし。
- 309日目 - 朝より呼吸状態悪化し、13時11分死亡。



症例6 〈間質性肺炎〉

70代女性 腺癌

タルセバ150mg投与開始

168日目 - 胸部CTにて左下葉にGGA、一部浸潤影あり。

172日目 - 自覚症状はなし。
体温36.9℃、SpO₂ 94%。
間質性肺炎との鑑別が必要と判断され、本剤は休薬した。

173日目 - 気管支内視鏡検査施行。

183日目 - BFs：左下葉TBLBより線維化所見、左 B6入口部生検では悪性所見なし。
BALF：リンパ球主体の炎症細胞、DLST:陰性、KL-6:正常範囲
X線所見：陰影拡大はないが残存
自覚所見なし。体温36.8℃、SpO₂ 99%。
各検査結果より間質性肺炎(Grade 1)と判断し、本剤投与を中止する。

195日目 - CTにて間質影改善。

二次治療以降

承認時までの国内臨床試験*における6例のILDとみなされる症例について、治験責任医師による「重篤な有害事象に関する報告書」の記述とILD検討委員会評価をもとに、臨床経過を簡潔に記載します。

ILD検討委員会においては、一次化学療法と同じ基準(12ページ参照)を用いてILDの判定が行われました。

〈承認時までの国内臨床試験で発現したILD様事象〉

症例	性別	年齢	報告事象名	発現までの日数 ¹⁾	薬剤投与期間(日) ²⁾	転帰	薬剤との因果関係 (治験担当医評価)	ILD検討委員会評価	
								発症時の肺の状態評価	薬剤との因果関係
1	男	60代	間質性肺炎	7	8	死亡	否定できない	ILDである (カテゴリー5)	多分あり
2	男	60代	間質性肺炎	103	84	死亡	多分あり	ILDである (カテゴリー5)	否定できない
3	男	60代	間質性肺炎	8	8	死亡	関連あり ³⁾	ILDの可能性のある (カテゴリー4)	否定できない
4	男	70代	間質性肺炎	52	52	未回復 ⁴⁾	多分あり	ILDである (カテゴリー5)	多分あり
5	女	30代	肺臓炎疑い	85	86	回復	否定できない	ILDである (カテゴリー5)	多分あり
6	男	60代	放射線性肺臓炎 ⁵⁾	13	13	回復 (後遺症あり)	否定できない	おそらくILDではない (カテゴリー2)	ほとんどない

1)本剤投与開始から発現までの日数 2)休薬期間も含む 3)ILD検討委員会開催時に入手済みの「重篤な有害事象報告書」の情報にて記載
4)試験終了後の追跡調査により回復を確認 5)本剤投与前から認められ、投与中に悪化した事象

症例1 〈間質性肺炎：死亡例〉

60代男性 腺癌

前化学療法：シスプラチン+イリノテカン併用療法

タルセバ100mg投与開始

- 7日目 - 呼吸困難の訴えあり。O₂投与開始。
- 8日目** - 胸部CTにて広範な網状陰影を認める。本剤投与は中止。
- 11日目 - ステロイドパルス療法施行。
- 14日目 - 画像上大きな変化なし。ステロイド投与開始。
- 17日目 - 呼吸困難増悪。
- 19日目 - 細菌感染合併症を疑い、抗生剤投与。その後ステロイド継続投与も呼吸状態の改善は認めず。
- 26日目 - 低酸素によると考えられる上室性不整脈出現。
- 34日目 - 呼吸状態さらに悪化し、死亡。

症例2 〈間質性肺炎：死亡例〉

60代男性 腺癌

前化学療法：シスプラチン+ゲムシタビン併用療法、ドセタキセル単剤療法

タルセバ150mg投与開始

- 84日目 - 胸部CTにて病変の増大を認め本剤投与を中止。呼吸苦なし。
- 92日目 - Grade 2の呼吸困難出現。
- 95日目 - 原病増悪による気道閉塞症状緩和のため、テオフィリン徐放製剤、カルボシステイン投与。
- 99日目 - 呼吸困難に対しアミノフィリン水和物+ステロイド併用下に放射線照射施行(3GyX3回)。
- 104日目** - 呼吸困難増強。細菌性肺炎の疑いに対し抗生剤を投与。(後にこの日が間質性肺炎の出現の日と考えられた。)
- 106日目 - 低酸素血症続き、ステロイドパルス療法施行、症状および所見の改善を認めた。
- 143日目 - 呼吸苦および血痰が出現し、胸部レントゲンにて新たな間質影を認める。
- 144日目 - 呼吸状態悪化に対し、ステロイドパルス療法施行。
血圧低下、意識レベル低下あり。X線上全肺野に陰影が広がる。
- 145日目 - 死亡。

症例3 〈間質性肺炎：死亡例〉

60代男性 扁平上皮癌

前化学療法：シスプラチン+アムルビシン併用療法、カルボプラチン+パクリタキセル併用療法

タルセバ150mg投与開始

- 2日目 - 血痰わずかに出現するも、他症状なし。
- 4日目 - 血痰の回数増加、呼吸器症状に変化なし。
- 8日目** - 血痰・呼吸状態に変化なし。SpO₂：93%~96%。
胸写・CTにて左下葉に間質影認め、ステロイドパルス療法開始。
本剤投与は中止。
- 10日目 - 血痰軽減。胸写にて間質影の軽減あり。
- 47日目 - 間質性肺炎治療目的のため、転院。呼吸苦、特になし。
- 57日目 - 胸写にて左肺浸潤影増悪。
- 73日目 - 死亡。

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料

症例4 〈間質性肺炎：未回復例*〉 *試験終了後の追跡調査により回復を確認

70代男性 腺癌

タルセバ150mg投与開始

- 31日目 - Grade 2の呼吸困難と全身倦怠感の訴えあり。
胸部X線上で間質性肺炎は認めず、本剤投与は継続。
- 52日目** - 咳嗽および喀痰量の増加と労作時呼吸困難の増強の訴えあり。
胸部X線および胸部CT施行、肺炎像 (Grade 2) を認める。
本剤投与を中止し、抗生剤投与。
- 57日目 - 胸部CTで間質性肺炎の疑いが強まり、ステロイドパルス療法を施行。
- 60日目 - プレドニゾロン内服開始。歩行時にも呼吸困難の増強は認められないため、O₂吸入を中止。
- 66日目 - 改善傾向を認めた。

症例5 〈肺臓炎疑い：回復例〉

30代女性 腺癌

タルセバ150mg投与開始

- 86日目** - 定期CT検査でGrade 1の肺臓炎が疑われ、本剤投与中止。
自覚症状は認められず。
- 87日目 - 軽度の呼吸困難感を認める。胸部X線の結果では、陰影は軽快傾向。
- 93日目 - 胸部CTにて肺の浸潤影はほぼ消失したが、肺内転移・胸膜播種に明らかな増大を認める。
- 94日目 - 腫瘍増大 (効果判定PD) のため、他剤による治療を開始。

症例6 〈放射線性肺臓炎の悪化：回復例 (後遺症あり)〉

60代男性 腺癌

前化学療法：カルボプラチン+パクリタキセル併用療法、ドセタキセル単剤療法、
ペメトレキセド単剤療法、ゲムシタビン+ビノレルビン併用療法

本剤投与開始114日前から100日前に胸部放射線治療が行われ、投与開始15日前に照射野内における線維化を認めていた。

タルセバ150mg投与開始

- 13日目** - 血痰を生じ、胸部CT施行。
腫瘍増大および放射線性肺臓炎の悪化を認め、本剤投与を中止。
- 14日目 - 気管支鏡施行。
組織検査の結果、器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎が最も疑われ、
ステロイドパルス療法を開始。
- 20日目 - 著明な腫瘍増大を認める。
- 47日目 - 放射線性肺臓炎は回復したが、後遺症ありと判断された。
カルボプラチン+パクリタキセル併用療法を施行。

6 ILDに対する治療方法

ILDに対する治療の基本は、一般的に原因薬剤の中止とステロイドの投与です。ILDが疑われる症状が発現した場合には、速やかに対応することが重要です。

原因薬剤の中止

ILDに対する治療の基本は、原因であると疑われる薬剤を中止することです。原因がわからない場合は、中止可能な薬剤を危険のない範囲で中止します。軽症例では、原因薬剤を中止だけで改善する場合があります。

参考

間質性肺疾患の休薬・減量規定 国内第Ⅱ相臨床試験

Gradeを問わず

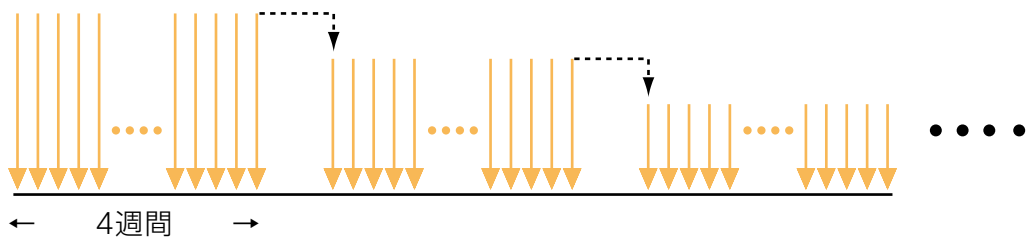
投与中止

薬物療法

症状の発現・進行が急激な場合には、ステロイドの投与を行います。アレルギー性の機序が関与する場合はステロイドへの反応は良好ですが、細胞傷害性機序が関与する場合は不可逆的であり、治療抵抗例が多くなります。

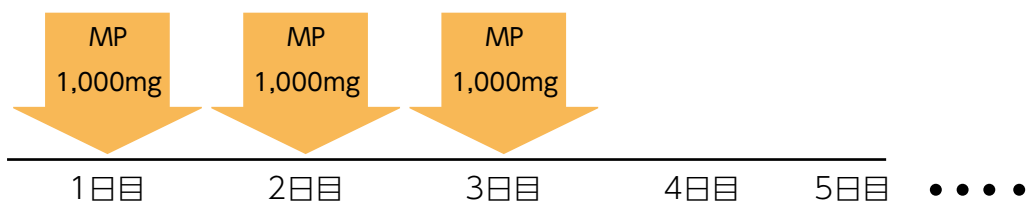
①ステロイド漸減法

一般的には、プレドニゾン0.5~1.0mg/kg/日程度で4週間投与後、再燃に注意しながら緩徐に減量します。ステロイドの急激な減量は、急性増悪の誘因となる可能性があるため、注意が必要です。



②ステロイド大量療法(パルス療法)

特に重症例で呼吸不全のある場合には、メチルプレドニゾン(MP)1,000mg/日を3日間投与します。



ステロイドの効果が不十分な場合には、免疫抑制剤(シクロホスファミド、シクロスポリン)などを用いることがあります。

呼吸管理

呼吸困難が顕著な例では、ステロイドパルス療法に加えて、酸素投与や人工呼吸管理などを行います。



主な副作用とその対策 — 間質性肺疾患 (ILD) —

7 ILD発現後の画像検査によるフォローについて

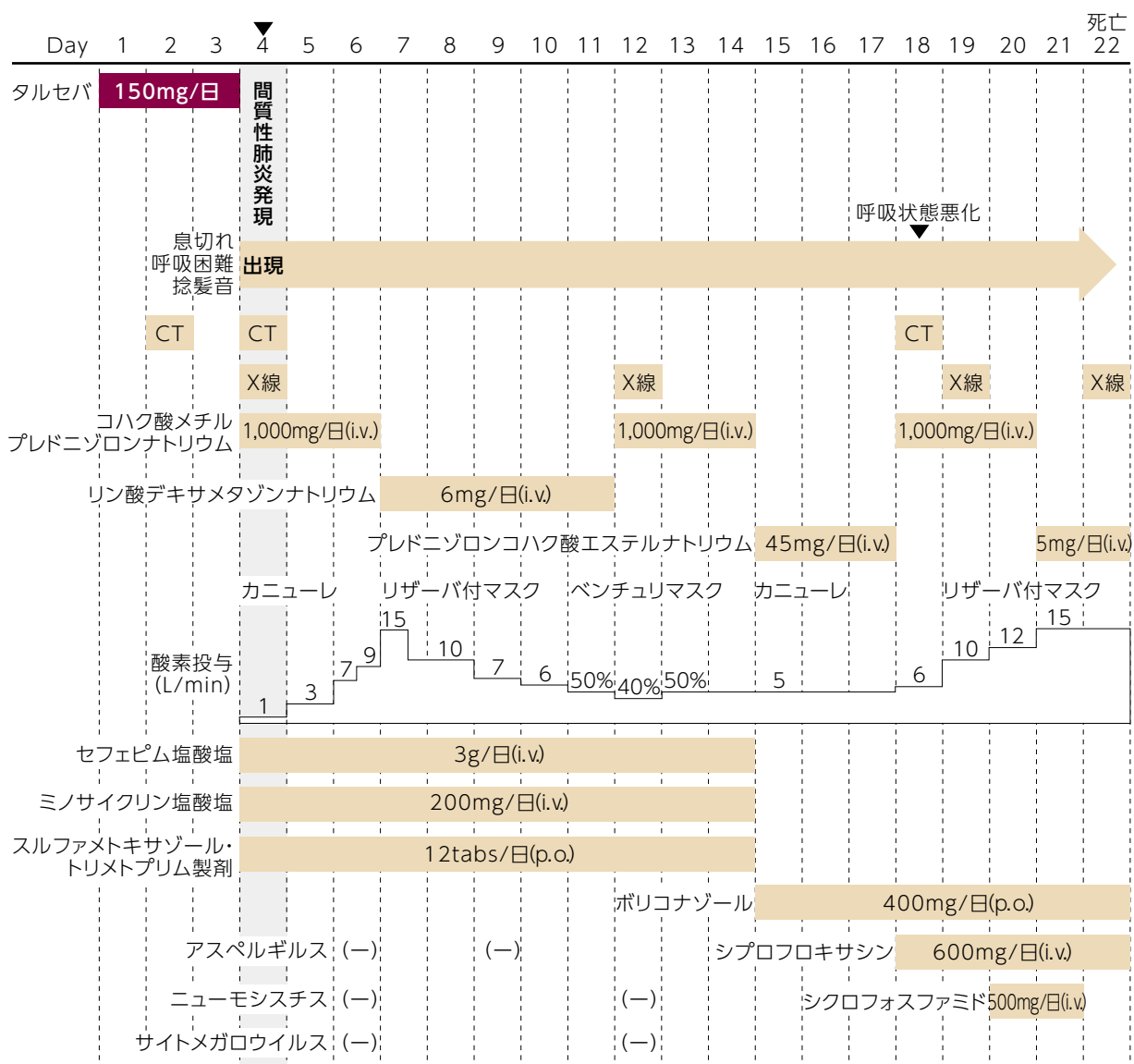
ILDの発現が疑われ、胸部CT検査による診断を行った後は、引き続き胸部X線検査などによる注意深いフォローを行ってください。

国内の全例調査**において、診断時の画像が比較的予後良好と言われている画像パターン*1の場合でも、その後急激に悪化し死亡に至ったILD症例が報告されています。

*1 faint infiltration pattern (多発性のすりガラス様陰影が認められるものの牽引性気管支拡張が認められない画像パターン)



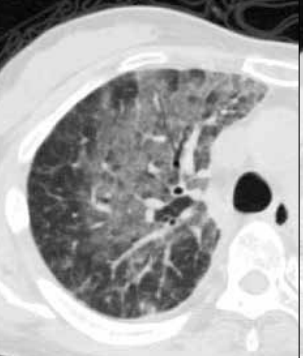

〈非小細胞肺癌を対象とした全例調査におけるILD発現症例の経過と処置〉

- 【年齢・性別】 50代 女性
- 【原疾患】 非小細胞肺癌(腺癌)、Stage IV(原発巣:左上葉、転移巣:骨、脳、胸膜)
- 【喫煙歴】 過去にあり(10~15本:22年間)
- 【合併症】 うつ病
- 【治療歴】 放射線療法(投与開始4年半前～ 計7回)
左胸膜癒着術(投与開始7カ月前)



※※2013年2月集計時





●胸部CT画像

投与開始64日前(上葉)	投与開始2日目(上葉)	投与開始4日目(上葉) (発現日)	投与開始18日目(上葉) (発現15日目)
			
	右上葉に柔らかい多発性のすりガラス影が認められます。牽引性気管支拡張はみられず、自覚症状はありませんでした。	右肺のすりガラス影が広がり、呼吸困難が出現しました。	右肺のすりガラス状陰影のなかに、牽引性気管支拡張が認められます。

●臨床検査値

		▼発現日										
検査日(投与後日数)		-349	-1	2	3	4	5	6	9	12	14	22
臨床検査値など	白血球(/mm ³)		7,400			5,300		10,500		10,900	7,400	19,800
	LDH(IU)		320			419		505		950	846	1,107
	CRP(mg/dL)		7.32			14.71		3.96		3.85	1.29	
	KL-6(U/mL)	312						625				
	SP-D(ng/mL)							770				
血ガス	体温(°C)		36.7	36.7	37.1	38.6	36.7					36.7
	PaO ₂ (Torr)	87.7				74.5			107.0		107.0	
	PaCO ₂ (Torr)	41.9				36.4			35.2		40.1	
	SpO ₂ (%)											
酸素投与量						1L/min	3L/min	7L/min	7L/min	FiO ₂ 40%	FiO ₂ 50%	15L/min

●胸部X線画像

投与開始1日前	投与開始4日目 (発現日)	投与開始12日目 (発現9日目)	投与開始19日目 (発現16日目)	投与開始22日目 (発現19日目)
				

X線上、右肺では急速な陰影の増悪が認められます。

●病理所見(剖検時)

右肺①	右肺②
	
右肺の一部では、びまん性肺胞傷害(DAD)の浸出期の像も認められます。	右肺には、転移の他にDADが広範に認められました。写真は、DADの増殖期の像を示しています。

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料



8 ILD発現の危険因子

国内の全例調査**におけるCox比例ハザードモデルを用いた多変量解析により、ILDの発現増悪の危険因子として以下のものが抽出されました。

- ILDの合併または既往
- 喫煙歴あり
- 肺気腫またはCOPDの合併または既往
- 肺感染症の合併または既往
- PS 2-4*

*ハザード比：1.431

〈Cox比例ハザードモデルを用いた間質性肺疾患発現に関する多変量解析結果〉

説明変数	基準変数	評価変数	X ² 値	ハザード比	95%信頼区間	
					下限	上限
間質性肺疾患の合併または既往歴	無	有	55.380	3.187	2.349	4.325
喫煙歴	無	有	34.133	2.246	1.712	2.946
肺気腫またはCOPDの合併または既往歴	無	有	20.704	1.860	1.424	2.431
肺感染症の合併または既往歴	無	有	6.5905	1.550	1.109	2.165

(ハザード比1.5以上または1/1.5未満の説明変数を抜粋^{注)})

解析手法：Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析 (Stepwise法、有意水準5%)

対象症例：安全性解析対象症例9,909例のうち、全説明変数データを有する7,982例

目的変数：間質性肺疾患発現までの期間

説明変数：性別、年齢、BMI、組織型、非小細胞肺癌の初回診断日から投与開始までの期間、合併または既往歴/肺気腫またはCOPD、合併または既往歴/間質性肺疾患、合併または既往歴/肺感染症、肝障害合併、腎障害合併、心血管系合併、アレルギー歴、喫煙歴、PS、放射線療法(胸部)、投与前LDH、原疾患に対する薬物療法レジメン数、ゲムシタピン治療歴、ゲフィチニブ治療歴

注) 非小細胞肺癌の初回診断から投与開始までの期間360日未満もILDのリスク因子として検出されているが、臨床的な根拠については不明

電子化された添付文書「15. その他の注意」より

参考

薬剤性肺障害の危険因子

薬剤性肺障害の非特異的な危険因子・増悪因子として、以下のものが挙げられます。

- 年齢60歳以上
 - 酸素投与
 - 既存の肺病変 (特に間質性肺炎)
 - 肺への放射線照射
 - 肺手術後
 - 抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法
 - 呼吸機能の低下
 - 腎障害の存在
- など

(日本呼吸器学会「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き」)

参考

主なILDの判定基準

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
成人呼吸窮迫 症候群	-	-	画像所見がある; 気管内挿管を要さ ない	生命を脅かす呼吸 障害/循環動態の 悪化;気管内挿管 や緊急処置を要 する	死亡
	【定義】 肺の基礎疾患を伴わない進行性で生命を脅かす肺の障害。通常大きな外傷や手術の後に生じる				
肺臓炎	症状がない;臨床 所見または検査所 見のみ;治療を要 さない	症状がある;内科的 治療を要する;身の 回り以外の日常生 活動作の制限	高度の症状;身の 回りの日常生活動 作の制限;酸素投 与を要する	生命を脅かす;緊 急処置を要する (例:気管切開や気 管内挿管)	死亡
	【定義】肺実質の局所性またはびまん性の炎症				
肺線維症	画像所見上の線維 化が総肺容量の <25%で低酸素症 を伴う	肺高血圧症;画像 所見上の線維化が 25-50%で低酸素 症を伴う	高度の低酸素症; 右心不全;画像所 見上の線維化が >50-75%	生命を脅かす(例: 循環動態/肺合併 症);気管内挿管と 人工呼吸を要する; 画像所見上の線維 化が>75%であり、 高度な蜂巣状変化 を伴う	死亡
	【定義】結合組織による肺組織の置換。進行性の呼吸困難、呼吸不全、右心不全の原因となる				
呼吸器、 胸郭および縦隔障害、 その他 (具体的に記載)	症状がない、また は軽度の症状;臨 床所見または検査 所見のみ;治療を 要さない	中等症;最小限/局 所的/非侵襲的治療 を要する;年齢相応 の身の回り以外の 日常生活動作の制 限	重症または医学的 に重大であるが、 ただちに生命を脅 かすものではない; 入院または入院期 間の延長を要する; 身の回りの日常生 活動作の制限	生命を脅かす;緊 急処置を要する	死亡

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「呼吸器、胸郭および縦隔障害」より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5/> (閲覧日:2025年3月1日)

〈注意〉上記以外にもILDとして取り扱われる事象もありますのでご注意ください。



肝炎、肝不全、肝機能障害

肝炎、肝不全、肝機能障害

肝炎(0.1%未満)、肝不全(0.1%未満)、肝機能障害(1.6%)

ALT、AST、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。

電子化された添付文書「11.1 重大な副作用」より

1 発現状況

一次化学療法

国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験)*においては、重篤な副作用としてGrade 4の肝機能異常が1例、報告されていますが、投与開始後61日目に回復しています。

上記の肝機能異常を含め、Grade 3、4の肝機能異常がそれぞれ1.0%(1例/103例)、Grade 3、4の肝障害がそれぞれ1.0%(1例/103例)報告されています。

二次治療以降

承認時までの国内臨床試験*においては、肝胆道系障害としてGrade 3の高ビリルビン血症1例、Grade 3の胆管炎1例(因果関係なし)が報告されています。高ビリルビン血症の1例については、減量に至ったものの、本剤の投与は継続されました。

承認時までの国内臨床試験では、上記の高ビリルビン血症を含め、副作用としてGrade 3以上のALT、AST、ビリルビンの上昇などを伴う肝機能障害/肝機能検査値異常が5.7%(7例/123例)報告されています(うちGrade 4はALT上昇およびAST上昇1例)。

国内の全例調査**において、肝炎・肝不全・肝機能障害などの副作用と、ALT、ASTなどの臨床検査値異常をまとめた発現率は、9.8%(976例/9,909例)であり、そのうちGrade 3以上の発現は1.8%(174例/9,909例)でした。

〈国内の全例調査〉

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
4.9% (482例/ 9,909例)	3.1% (311例/ 9,909例)	1.5% (144例/ 9,909例)	0.2% (24例/ 9,909例)	0.1% (6例/ 9,909例)	9.8% (976例/ 9,909例)

CTCAE v3.0により評価(報告医評価)

注) Gradeについては、同一症例で同一カテゴリーの事象が複数回発現している場合は最も高いものを採用しています。
また、Grade不明の例数は表示していませんが、合計には不明の例数も含めています。

*一次化学療法効能又は効果追加承認時
**2013年2月集計時

2 発現時期

国内の全例調査における肝炎/肝不全/肝機能障害発現時期の中央値は投与開始より13日でした。

〈国内の全例調査〉

中央値	範囲
13日	1~448日

3 異常が認められた場合の対応

肝機能検査値異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。また、投与中は定期的に肝機能検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察してください。国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903試験、JO16565試験、JO18396試験）においては、休薬・減量規定にもとづき対処が行われました。

国内第Ⅱ相臨床試験の休薬・減量規定：27ページ、63ページ参照

4 経過と処置

一次化学療法

国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903試験）において肝機能異常によって休薬・減量を必要とした症例の割合はそれぞれ1.9%（2例/103例）でした。投与が中止された症例の割合は肝機能異常、肝障害がそれぞれ1.0%（1例/103例）でした。

二次治療以降

国内の全例調査では、肝炎/肝不全/肝機能障害によって休薬・減量を必要とした症例、投与が中止された症例の割合は、それぞれ12.5%（122例/976例）、10.3%（101例/976例）、19.5%（190例/976例）でした。

〈国内の全例調査〉

本剤に対する処置			
継続	中止	休薬	減量
53.1% (518例/976例)	19.5% (190例/976例)	12.5% (122例/976例)	10.3% (101例/976例)

5 転帰と発現から転帰までの期間

国内の全例調査における肝炎/肝不全/肝機能障害について、転帰が回復・軽快となった症例の割合と、発現から転帰までの期間は以下のとおりでした。

〈国内の全例調査〉

転帰（回復・軽快）の症例の割合	発現から転帰（回復・軽快）までの期間（日）	
	中央値	範囲
81.6% (796例/976例)	21	3~538

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料

肝機能検査値異常

国内臨床試験*において肝炎、肝不全は認められていないものの、肝機能に関連する臨床検査値異常が認められています。発現状況は以下のとおりです。

1 発現状況

一次化学療法

国内第Ⅱ相臨床試験 (JO22903試験)*における臨床検査値異常については、以下のように認められています。

〈国内第Ⅱ相臨床試験 (JO22903試験)〉

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
ALT増加	19.4% (20例/103例)	4.9% (5例/103例)	7.8% (8例/103例)	—	32.0% (33例/103例)
AST増加	17.5% (18例/103例)	4.9% (5例/103例)	2.9% (3例/103例)	—	25.2% (26例/103例)
血中ビリルビン増加	10.7% (11例/103例)	14.6% (15例/103例)	—	—	25.2% (26例/103例)
γ-GTP増加	6.8% (7例/103例)	1.0% (1例/103例)	1.9% (2例/103例)	—	9.7% (10例/103例)
ALP増加	3.9% (4例/103例)	1.9% (2例/103例)	—	—	5.8% (6例/103例)
LDH増加	2.9% (3例/103例)	—	—	—	2.9% (3例/103例)

CTCAE v4.0により評価

二次治療以降

国内第Ⅱ相臨床試験 (JO16565試験、JO18396試験)*における臨床検査値異常については、以下のように認められています。

〈国内第Ⅱ相臨床試験 (JO16565試験、JO18396試験)〉

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
ALT増加	14.8% (16例/108例)	4.6% (5例/108例)	4.6% (5例/108例)	0.9% (1例/108例)	25.0% (27例/108例)
血中ビリルビン増加	13.0% (14例/108例)	13.0% (14例/108例)	—	—	25.9% (28例/108例)
AST増加	8.3% (9例/108例)	6.5% (7例/108例)	1.9% (2例/108例)	0.9% (1例/108例)	17.6% (19例/108例)
ALP増加	12.0% (13例/108例)	—	—	—	12.0% (13例/108例)
LDH増加	9.3% (10例/108例)	2.8% (3例/108例)	—	—	12.0% (13例/108例)

NCI-CTC version2.0により評価

*一次化学療法効能又は効果追加承認時

2 経過と処置

一次化学療法

国内第Ⅱ相臨床試験 (JO22903試験) において、103例中、投与中止に至った症例はALT増加の1例 (1.0%) でした。

二次治療以降

国内第Ⅱ相臨床試験 (JO16565試験) において投与中止に至ったのは、Grade 3のALT上昇2例でした。また、国内第Ⅱ相臨床試験 (JO18396試験) において投与中止に至ったのは、Grade 3のALT上昇1例、Grade 4のALT上昇とAST上昇を併発した1例でした。

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

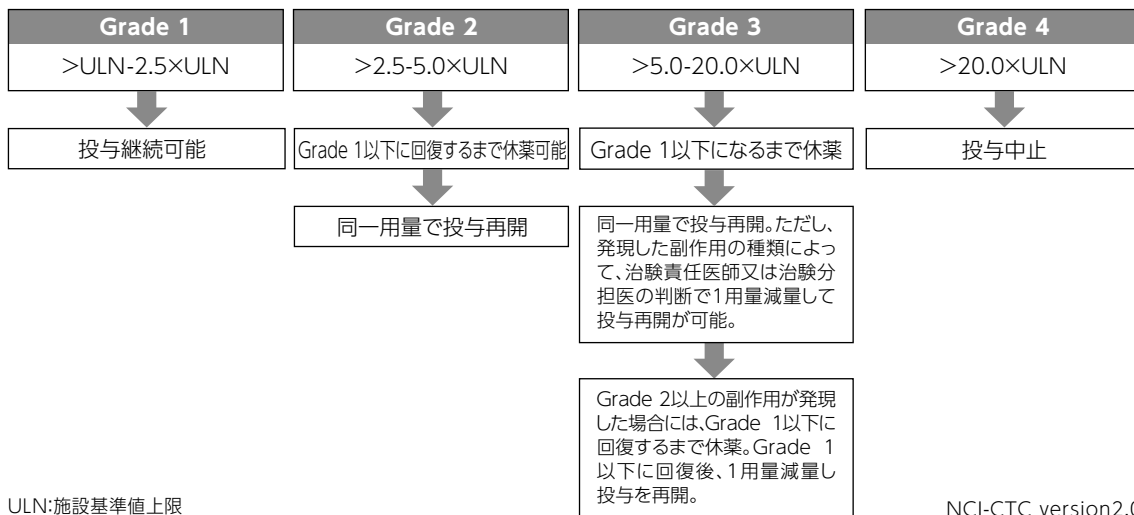
参考資料

参考

二次治療以降

AST又はALT上昇時の休薬・減量規定

国内第Ⅱ相臨床試験 (JO16565試験、JO18396試験)



一次化学療法

一次化学療法として本剤を投与した国内第Ⅱ相臨床試験 (JO22903試験) における休薬・減量規定は、JO16565試験およびJO18396試験における休薬・減量規定とほぼ同様ですが、主に以下の点が異なっていました。

- ・ 有害事象の評価は、CTCAE v4.0が用いられ、判定基準が違うため同じ症状でも異なっている可能性があります。
- ・ Grade 2発現時は、投与継続可能とされていました。
- ・ Grade 3発現後、休薬した後に再開する際は、同一用量で再開とされていたが、本剤と因果関係がある場合は、1用量減量することが可とされており、また、休薬後に同一用量で再開し、再度Grade 2以上の同一副作用が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで再度休薬し、回復後は1用量減量して投与を再開するとされていました。



主な副作用とその対策

— 肝炎、肝不全、肝機能障害 —

参考

主な肝機能障害の判定基準

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肝胆道系障害					
肝不全	—	—	羽ばたき振戦; 軽度の脳症;薬物性肝障害; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;中等度から高度の脳症; 昏睡;	死亡
	【定義】 肝臓における体内物質の代謝不全。血液検査でアンモニア、ビリルビン、LDH、ALP、AST、ALT、プロトロンビン時間 (INR) が異常値を示す。Hy's Lawに該当する薬物性肝障害				
肝胆道系障害、 その他 (具体的に記載)	症状がない、または軽度の症状; 臨床所見または診断所見のみ;治療を要さない	中等症;最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合 >ULN-3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >3.0-5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >5.0-20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >20.0×ベースライン	—
	【定義】臨床検査にて血中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALTまたはsGPT) レベルが上昇				
アルカリホスファターゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合 >ULN-2.5×ULN; ベースラインが異常値の場合 >2.0-2.5×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >2.5-5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >2.5-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >5.0-20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >20.0×ベースライン	—
	【定義】臨床検査にて血中アルカリホスファターゼレベルが上昇				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合 >ULN-3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >3.0-5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >5.0-20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >20.0×ベースライン	—
	【定義】臨床検査にて血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASTまたはsGOT) レベルが上昇				
血中ビリルビン増加	ベースラインが基準範囲内の場合 >ULN-1.5×ULN; ベースラインが異常値の場合 >1.0-1.5×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >1.5-3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >3.0-10.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >3.0-10.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >10.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >10.0×ベースライン	—
	【定義】臨床検査にて血中ビリルビンレベルが上昇。ビリルビン過剰は黄疸と関連				
GGT増加	ベースラインが基準範囲内の場合 >ULN-2.5×ULN; ベースラインが異常値の場合 >2.0-2.5×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >2.5-5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >2.5-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >5.0-20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 >20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >20.0×ベースライン	—
	【定義】 臨床検査にて血中γ-グルタミルトランスフェラーゼレベルが上昇。GGT (γ-グルタミルトランスフェラーゼ) はγ-グルタミンペプチドを他のペプチドやアミノ酸、水に変換するγ-グルタミルグループに対する酵素				

ULN:施設基準値上限

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「肝胆道系障害」【臨床検査】より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcoq.jp/doctor/tool/ctcaev5/> (閲覧日:2025年3月1日)

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料



下痢

重度の下痢(1.1%)

重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例が報告されている。必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者状態により止瀉薬(ロペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。

電子化された添付文書「11.1 重大な副作用」より

1 発現状況

一次化学療法

国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験)*における下痢の発現率は79.6%(82例/103例)であり、そのうちGrade 3以上の発現率は1.0%(1例/103例)でした。

〈国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験)〉

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
56.3% (58例/103例)	22.3% (23例/103例)	1.0% (1例/103例)	—	—	79.6% (82例/103例)

CTCAE v4.0により評価

二次治療以降

国内第Ⅱ相臨床試験(JO16565試験、JO18396試験)*における下痢の発現率は71.3%(77例/108例)であり、そのうちGrade 3以上の発現率は2.8%(3例/108例)でした。

〈国内第Ⅱ相臨床試験(JO16565試験、JO18396試験)〉

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
55.6% (60例/108例)	13.0% (14例/108例)	2.8% (3例/108例)	—	—	71.3% (77例/108例)

NCI-CTC version2.0により評価

国内の全例調査**における下痢の発現率は21.5%(2,133例/9,909例)であり、そのうちGrade 3以上の発現率は1.3%(128例/9,909例)でした。

〈国内の全例調査〉

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
15.0% (1,484例/ 9,909例)	5.2% (512例/ 9,909例)	1.2% (120例/ 9,909例)	0.1% (6例/ 9,909例)	<0.1% (2例/ 9,909例)	21.5% (2,133例/ 9,909例)

CTCAE v3.0により評価(報告医評価)

注)Gradeについては、同一症例で同一カテゴリーの事象が複数回発現している場合は最も高いものを採用しています。
また、Grade不明の例数は表示していませんが、合計には不明の例数も含めています。

※一次化学療法効能又は効果追加承認時
※※2013年2月集計時

2 発現時期

国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験)、国内臨床試験(二次治療以降)および国内の全例調査における下痢発現時期の中央値は投与開始よりそれぞれ7日、7日、8日でした。

国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験)		国内臨床試験(二次治療以降)		国内の全例調査	
中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
7日	2~444日	7日	1~140日	8日	1~402日

3 異常が認められた場合の対応

Grade 3以上の下痢が認められた場合は、本剤の投与を中断してください。

Grade 2の場合でも、症状の悪化に注意し、患者の状態により、ロペラミドなどの止瀉薬投与や補液などの適切な処置を行うとともに、減量・休薬を検討してください。

国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験、JO16565試験、JO18396試験)においては、休薬・減量規定にもとづき対応が行われました。

国内第Ⅱ相臨床試験の休薬・減量規定：32ページ、63ページ参照

4 経過と処置

一次化学療法

国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験)では、下痢によって休薬を必要とした症例の割合は3.9%(4例/103例)でした。投与が中止された症例はありませんでした。

二次治療以降

国内第Ⅱ相臨床試験(JO16565試験)において、下痢によって休薬・減量を必要とした症例の割合は、それぞれ6.5%(4例/62例)、3.2%(2例/62例)でした。

また、国内第Ⅱ相臨床試験(JO18396試験)において、下痢によって休薬・減量を必要とした症例、投与が中止された症例はありませんでした。

国内の全例調査では、下痢によって休薬・減量を必要とした症例、投与が中止された症例の割合は、それぞれ6.5%(139例/2,133例)、8.4%(179例/2,133例)、8.4%(180例/2,133例)でした。対症療法としては、ロペラミドなどが使用されていました。

〈国内の全例調査〉

本剤に対する処置			
継続	中止	休薬	減量
74.9% (1,597例/2,133例)	8.4% (180例/2,133例)	6.5% (139例/2,133例)	8.4% (179例/2,133例)

なお、海外第Ⅲ相臨床試験(BR.21試験)においても減量規定が設定され、タルセバ群では有害事象による減量例が8.7%(42例/485例)に認められました。このうち下痢による減量は1.4%(7例/485例)でした。

5 転帰と発現から転帰までの期間

国内の全例調査**において、下痢について、転帰が回復・軽快となった症例の割合と、発現から転帰までの期間は以下のとおりでした。

〈国内の全例調査〉

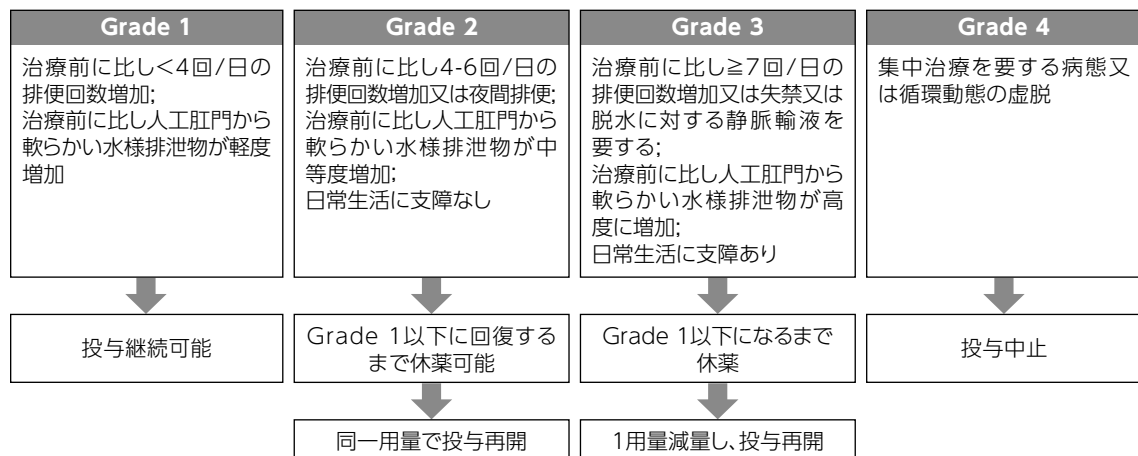
転帰(回復・軽快)の症例の割合	発現から転帰(回復・軽快)までの期間(日)	
	中央値	範囲
95.2% (2,031例/2,133例)	12.5	1~638

参考

二次治療以降

下痢の休薬・減量規定

国内第II相臨床試験 (JO16565試験、JO18396試験)



NCI-CTC version2.0

一次化学療法

一次化学療法として本剤を投与した国内第II相臨床試験 (JO22903試験)における休薬・減量規定は、JO16565試験およびJO18396試験における休薬・減量規定とほぼ同様ですが、主に以下の点が異なっていました。

- ・ 有害事象の評価は、CTCAE v4.0が用いられ、判定基準が違うため同じ症状でも異なっている可能性があります。
- ・ Grade 2あるいは3発現後、休薬した後に再開する際は、同一用量で再開とされていましたが、本剤と因果関係がある場合は、1用量減量することが可とされており、また、休薬後に同一用量で再開し、再度Grade 2以上の同一副作用が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで再度休薬し、回復後は1用量減量して投与を再開するとされていました。

参考

下痢の判定基準

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
下痢	ベースラインと比べて <4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの 排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて 4-6回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの 排泄量の中等度増加; 身の回りの日常生活動作の制限	ベースラインと比べて 7回以上/日の排便回数増加; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの 排泄量の高度増加; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
【定義】排便頻度の増加や軟便または水様便の排便					

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「胃腸障害」より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (閲覧日:2025年3月1日)

急性腎障害

急性腎障害(0.1%未満)

急性腎障害等の重篤な腎機能障害があらわれることがある。

電子化された添付文書「11.1 重大な副作用」より

脱水症状の有無にかかわらず、急性腎障害が報告されています。

1 発現状況

一次化学療法

国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験)※103例において、急性腎障害などの重篤な腎機能障害は認められませんでした。

二次治療以降

国内の全例調査**および海外臨床試験において、急性腎障害の報告があります。全例調査の安全性解析対象9,909例においては、急性腎障害などの重篤な腎機能障害が8例に認められています。

2 主な症状

腎臓の障害部位および発症機序などにより症状は異なりますが、乏尿・無尿、浮腫、倦怠感などおよび血液検査においてクレアチニン、尿素窒素(BUN)の上昇で示される高窒素血症が共通してみられる症状です。

3 異常が認められた場合の対応

必要に応じて電解質や腎機能検査を実施し、本剤の投与を中止するなど、適切な対応を行ってください。

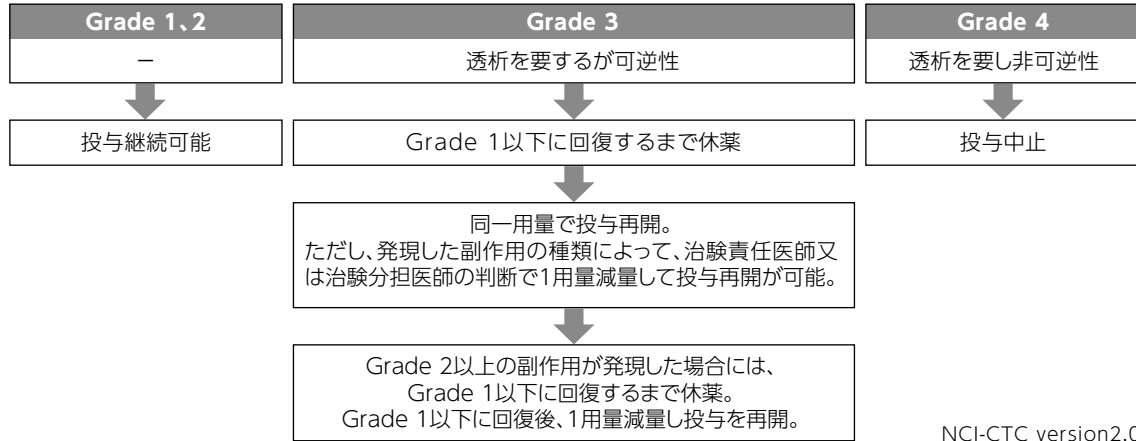
※一次化学療法効能又は効果追加承認時
※※2013年2月集計時

参考

二次治療以降

急性腎障害の休薬・減量規定

国内第Ⅱ相臨床試験 (JO16565試験、JO18396試験)



一次化学療法

一次化学療法として本剤を投与した国内第Ⅱ相臨床試験 (JO22903試験) における休薬・減量規定は、JO16565試験およびJO18396試験における休薬・減量規定とほぼ同様ですが、主に以下の点が異なっていました。

- ・有害事象の評価は、CTCAE v4.0が用いられ、判定基準が違うため同じ症状でも異なっている可能性があります。
- ・Grade 2発現時は、Grade 1以下に回復するまで休薬可とされていました。
- ・Grade 2あるいは3発現後、休薬した後に再開する際は、同一用量で再開とされていたが、本剤と因果関係がある場合は、1用量減量することが可とされており、また、休薬後に同一用量で再開し、再度Grade 2以上の同一副作用が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで再度休薬し、回復後は1用量減量して投与を再開するとされていました。

参考

急性腎障害の判定基準

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
腎および尿路障害					
急性腎障害	—	—	入院を要する	生命を脅かす; 人工透析を要する	死亡
	【定義】急性(2週間以内)の腎機能低下であり、伝統的に、腎前性(腎臓への血流減少)、腎性(腎障害)、腎後性(尿管/膀胱流出路の閉塞)に分類される				
臨床検査					
クレアチニン増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN	—
	【定義】臨床検査にて生体試料のクレアチニンレベルが上昇				

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「腎および尿路障害」[臨床検査]より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5/> (閲覧日:2025年3月1日)

皮膚障害

重度の皮膚障害

重度の皮膚障害

ざ瘡様皮疹等の発疹(6.3%)、爪囲炎等の爪の障害(0.8%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(0.3%)、皮膚潰瘍(0.2%)、そう痒症(0.1%)等があらわれることがある。また、重度の皮膚障害発現後に、蜂巣炎、敗血症等の感染症を合併した症例も報告されている。

電子化された添付文書「11.1 重大な副作用」より

EGFRは皮膚にも分布が認められており、皮膚の増殖や分化に関与しています。タルセバによる皮膚障害の多くは、EGFRを介する組織の増殖や分化にかかわるシグナルの阻害により誘発されていると考えられます。すなわち一般の薬疹で指摘されるアレルギー性や中毒性の皮膚障害とは異なるものと考えられます。

1 発現状況

一次化学療法

国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験)^{*}における皮膚障害の発現率は、発疹82.5%(85例/103例)、爪囲炎66.0%(68例/103例)、皮膚乾燥76.7%(79例/103例)、そう痒症64.1%(66例/103例)であり、そのうちGrade3以上の発現はそれぞれ13.6%(14例/103例)、1.0%(1例/103例)、4.9%(5例/103例)、2.9%(3例/103例)でした。皮膚潰瘍は認められませんでした。

〈国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験)〉

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
発疹	26.2% (27例/103例)	42.7% (44例/103例)	13.6% (14例/103例)	—	82.5% (85例/103例)
爪囲炎	16.5% (17例/103例)	48.5% (50例/103例)	1.0% (1例/103例)	—	66.0% (68例/103例)
皮膚乾燥	43.7% (45例/103例)	28.2% (29例/103例)	4.9% (5例/103例)	—	76.7% (79例/103例)
そう痒症	35.0% (36例/103例)	26.2% (27例/103例)	2.9% (3例/103例)	—	64.1% (66例/103例)

CTCAE v4.0により評価

^{*}一次化学療法効能又は効果追加承認時

二次治療以降

国内第Ⅱ相臨床試験(JO16565試験、JO18396試験)*(108例、150mg/日投与)における主な皮膚障害の発現率は、発疹98.1%(106例/108例)、爪囲炎29.6%(32例/108例)、皮膚乾燥71.3%(77例/108例)、そう痒症69.4%(75例/108例)、皮膚潰瘍1.6%(2例/108例)であり、そのうちGrade 3以上の発現は発疹の5例(4.6%)と爪囲炎の1例(1.0%)でした。

〈国内第Ⅱ相臨床試験(JO16565試験、JO18396試験)〉

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
発疹	24.1% (26例/108例)	69.4% (75例/108例)	4.6% (5例/108例)	—	—	98.1% (106例/108例)
爪囲炎	22.2% (24例/108例)	6.5% (7例/108例)	0.9% (1例/108例)	—	—	29.6% (32例/108例)
皮膚乾燥	63.9% (69例/108例)	7.4% (8例/108例)	—	—	—	71.3% (77例/108例)
皮膚潰瘍	1.6% (2例/108例)	—	—	—	—	1.6% (2例/108例)
そう痒症	56.5% (61例/108例)	13.0% (14例/108例)	—	—	—	69.4% (75例/108例)

NCI-CTC version2.0により評価

国内の全例調査**における主な皮膚障害の発現率は、発疹60.9%(6,032例/9,909例)、爪囲炎6.6%(654例/9,909例)、皮膚乾燥7.4%(738例/9,909例)、皮膚潰瘍0.6%(59例/9,909例)、そう痒症3.5%(351例/9,909例)であり、そのうちGrade 3以上の発現はそれぞれ6.3%(622例/9,909例)、0.7%(70例/9,909例)、0.3%(25例/9,909例)、0.2%(21例/9,909例)、0.1%(10例/9,909例)でした。

〈国内の全例調査〉

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
発疹 ¹⁾	24.4% (2,415例/ 9,909例)	29.7% (2,944例/ 9,909例)	6.0% (598例/ 9,909例)	0.2% (23例/ 9,909例)	<0.1% (1例/ 9,909例)	60.9% (6,032例/ 9,909例)
爪囲炎	2.8% (274例/ 9,909例)	3.1% (303例/ 9,909例)	0.7% (70例/ 9,909例)	—	—	6.6% (654例/ 9,909例)
皮膚乾燥 ²⁾	4.3% (422例/ 9,909例)	2.9% (286例/ 9,909例)	0.2% (24例/ 9,909例)	<0.1% (1例/ 9,909例)	—	7.4% (738例/ 9,909例)
皮膚潰瘍	0.2% (16例/ 9,909例)	0.2% (23例/ 9,909例)	0.2% (19例/ 9,909例)	<0.1% (2例/ 9,909例)	—	0.6% (59例/ 9,909例)
そう痒症 ³⁾	2.2% (218例/ 9,909例)	1.2% (120例/ 9,909例)	0.1% (10例/ 9,909例)	—	—	3.5% (351例/ 9,909例)

CTCAE v3.0により評価(報告医評価)

1) 発疹:発疹、び瘡様皮膚炎、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、湿疹などを集計

2) 皮膚乾燥:皮膚乾燥、乾皮症などを集計

3) そう痒症:そう痒症、全身性そう痒症などを集計

※一次化学療法効能又は効果追加承認時
※※2013年2月集計時

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料

主な副作用とその対策 —皮膚障害—

2 発現時期

国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験)*、国内臨床試験(二次治療以降)*および国内の全例調査**における皮膚障害発現時期の中央値は投与開始よりそれぞれ、発疹7日、6日、9日、爪囲炎37.5日、49日、34日、皮膚乾燥32日、15日、16日、皮膚潰瘍 発現なし、142日、49日、そう痒症13日、8日、10.5日でした。

項目	国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験)		国内臨床試験(二次治療以降)		国内の全例調査	
	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
発疹	7日	1~58日	6日	1~23日	9日	1~508日
爪囲炎	37.5日	8~400日	49日	12~381日	34日	1~558日
皮膚乾燥	32日	3~344日	15日	4~167日	16日	1~453日
皮膚潰瘍	—	—	142日	60~224日	49日	2~313日
そう痒症	13日	2~460日	8日	2~198日	10.5日	1~413日

3 異常が認められた場合の対応

対症療法を行うとともに、患者状態により休薬・減量を検討してください。治療にあたっては、必要に応じて皮膚科医への相談も検討してください。爪囲炎による疼痛が強い場合には、日常生活に支障をきたすことが多いため、速やかに皮膚科医にて診療を受けることが必要です。

対症療法は、症状に応じて保湿剤やステロイド、抗生剤などを使用してください。

国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験、JO16565試験、JO18396試験)*においては、休薬・減量規定にもとづき対処が行われました。

国内第Ⅱ相臨床試験の休薬・減量規定：40ページ、63ページ参照
診断・治療のフローチャート：42~43ページ参照

4 経過と処置

一次化学療法

国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験)では、2例以上発現した休薬・減量を必要とした皮膚障害の割合は、発疹の場合、いずれも17.5%(18例/103例)であり、爪囲炎の場合、それぞれ4.9%(5例/103例)、1.9%(2例/103例)、ざ瘡様皮膚炎の場合、それぞれ3.9%(4例/103例)、2.9%(3例/103例)、そう痒症の場合、いずれも2.9%(3例/103例)でした。投与が中止された症例の割合はざ瘡様皮膚炎の1.0%(1例/103例)でした。

二次治療以降

国内第Ⅱ相臨床試験(JO16565試験)において、62例中のべ193件の皮膚および皮下組織障害が発現し、このうち136件(70.5%)で何らかの治療が行われ、17件(8.8%)で減量・休薬もしくは中止の措置がとられています。試験期間内での回復は128件(66.3%)、未回復は65件(33.7%)でした。

61例(98.4%)に認められた発疹についてはのべ63件中15件(23.8%)で減量もしくは休薬に至りましたが、最終的に投与中止となった1件を除く14件のうち、3件(21.4%)が治験期間中に回復しています。

また、国内第Ⅱ相臨床試験(JO18396試験)において、46例中のべ134件の皮膚および皮下組織障害が発現し、このうち83件(61.9%)で何らかの治療が行われ、8件(6.0%)で減量・休薬もしくは中止の措置がとられています。

45例(97.8%)に認められた発疹についてはのべ48件中7件(14.6%)で処置を要しましたが、本事象による投与中止例は1例1件(2.2%)でした。

※一次化学療法効能又は効果追加承認時
※※2013年2月集計時

これらの試験の結果から、本剤による皮膚障害は、対症療法や休薬または減量によって速やかに回復する性質のものではありませんでしたが、これらの処置によって一定のコントロールは可能であり、投与中止となった症例は1例のみでした。

なお、ほとんどの症例が、対症療法として、ミノサイクリン塩酸塩などの抗生剤の他、抗ヒスタミン剤、ステロイド剤、ビタミンなど、軟膏剤または経口薬を併用して治療されました。

国内の全例調査では、皮膚障害によって休薬・減量を必要とした症例、投与が中止された症例の割合は、発疹の場合、それぞれ5.1%(309例/6,032例)、12.3%(739例/6,032例)、8.8%(528例/6,032例)であり、爪囲炎の場合、それぞれ7.3%(48例/654例)、12.5%(82例/654例)、6.6%(43例/654例)、皮膚乾燥の場合、それぞれ2.7%(20例/738例)、7.2%(53例/738例)、2.6%(19例/738例)、皮膚潰瘍の場合、それぞれ6.8%(4例/59例)、6.8%(4例/59例)、27%(16例/59例)、そう痒症の場合、それぞれ4.6%(16例/351例)、7.7%(27例/351例)、5.4%(19例/351例)でした。

〈国内の全例調査〉

項目	本剤に対する処置			
	継続	中止	休薬	減量
発疹	71.1% (4,286例/6,032例)	8.8% (528例/6,032例)	5.1% (309例/6,032例)	12.3% (739例/6,032例)
爪囲炎	69.3% (453例/654例)	6.6% (43例/654例)	7.3% (48例/654例)	12.5% (82例/654例)
皮膚乾燥	85.2% (629例/738例)	2.6% (19例/738例)	2.7% (20例/738例)	7.2% (53例/738例)
皮膚潰瘍	55.9% (33例/59例)	27% (16例/59例)	6.8% (4例/59例)	6.8% (4例/59例)
そう痒症	80.3% (282例/351例)	5.4% (19例/351例)	4.6% (16例/351例)	7.7% (27例/351例)

なお、海外第Ⅲ相臨床試験(BR.21試験)においても減量規定が設定され、タルセバ群では有害事象による減量例が8.7%(42例/485例)に認められました。このうちRash(発疹全般)による減量は6.0%(29例/485例)でした。

5 転帰と発現から転帰までの期間

国内の全例調査における発疹、爪囲炎、皮膚乾燥、皮膚潰瘍、そう痒症について、転帰が回復・軽快となった症例の割合と、発現から転帰までの期間は以下のとおりでした。

〈国内の全例調査〉

項目	転帰(回復・軽快)の症例の割合	発現から転帰(回復・軽快)までの期間(日)	
		中央値	範囲
発疹	83.3%(5,024例/6,032例)	36	1~754
爪囲炎	81.5%(533例/ 654例)	56	1~858
皮膚乾燥	77.0%(568例/ 738例)	47	2~662
皮膚潰瘍	71.2%(42例/ 59例)	29	8~340
そう痒症	84.0%(295例/ 351例)	32	1~596

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料



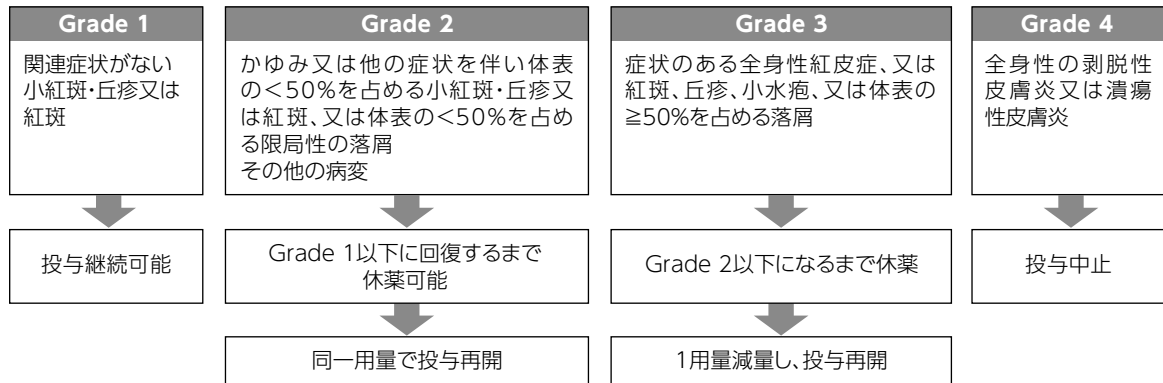
主な副作用とその対策 —皮膚障害—

参考

二次治療以降

発疹の休薬・減量規定

国内第Ⅱ相臨床試験 (JO16565試験、JO18396試験)



NCI-CTC version2.0(発疹/落屑)

一次化学療法

一次化学療法として本剤を投与した国内第Ⅱ相臨床試験 (JO22903試験)における休薬・減量規定は、JO16565試験およびJO18396試験における休薬・減量規定とほぼ同様ですが、主に以下の点が異なっていました。

- ・ 有害事象の評価は、CTCAE v4.0が用いられ、判定基準が異なるため同じ症状でも異なっている可能性があります。
- ・ Grade 2発現時は、忍容不能な場合は忍容可能なGrade 2以下に回復するまで休薬するとされていました。
- ・ Grade 3発現時は、忍容不能な場合はGrade 2以下に回復するまで休薬するとされていました。
- ・ Grade 2あるいは3発現後、休薬した後に再開する際は、本剤と因果関係がない場合は、同一用量で再開とされ、本剤と因果関係がある場合は、1用量減量して投与再開するとされていました。

〈タルセバによる皮膚障害発現例〉

写真① 膿疱性丘疹
(両側頬部、鼻翼部、鼻背部)



写真② 落屑を伴った紅斑と膿疱性丘疹
(左頬部、鼻翼部)



写真③ 乾皮症(足底部)



写真④ 爪囲炎



参考

EGFRを欠損させたトランスジェニックマウスでは、毛包の壊死や消失および皮膚構造の変化が観察されています。また、マウスの皮膚炎症反応はEGFR阻害剤の前処理により悪化することが報告されています。よって、EGFR-TKI投与によりEGFRの阻害、シグナル伝達阻害を介して皮膚のホメオスタシス異常を引き起こし、その結果として皮膚異常が引き起こされる可能性が考えられています。

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料



主な副作用とその対策

—皮膚障害—

タルセバ

スキンケア(保清、保湿、保護)の開始、保湿剤

Rash

ざ瘡様皮疹

皮膚乾燥

スキンケア
(保清、保湿、保護)
+テトラサイクリン系
or マクロライド系抗菌薬

スキンケア
(保清、保湿、保護)

	頭部	顔面・頸部	躯幹・四肢
軽症	外用ステロイド		
	Strong ローション剤	Mild ~Strong 軟膏 or クリーム	Strong ~Very Strong 軟膏 or クリーム
	保湿剤		
中等症	外用ステロイド		
	Very Strong ローション剤	Mild ~Very Strong 軟膏 or クリーム	Very Strong ~Strongest 軟膏 or クリーム
	Strong ローション剤	Medium 軟膏 or クリーム	Strong ~Very Strong 軟膏 or クリーム
重症	抗がん剤の休薬 +短期ステロイド内服 (10mg/日、2週間を目安)		
	抗がん剤の休薬 +頻回に保湿剤外用 +ランクアップした外用ステロイド(痒い部分) +抗ヒスタミン薬		

そう痒が強い場合 内服:抗ヒスタミン薬/抗アレルギー薬

2週間の治療で改善しない場合、ステロイド外用が顔:2週間以上、

投与開始

(ヘパリン類似物質、ワセリン、尿素製剤)の処方

発現



その他:2~4週間以上の場合は皮膚科医に相談

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料



主な副作用とその対策 —皮膚障害—

参考

皮膚障害の判定基準

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
感染症および寄生虫症					
丘疹膿疱性皮膚疹	体表面積<10%を占める丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10-30%を占める丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない;社会心理学的な影響を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限;体表面積の>30%を占める丘疹および/または膿疱で、軽度の症状の有無は問わない	体表面積の>30%を占める丘疹および/または膿疱で、中等度または高度の症状を伴う;身の回りの日常生活動作の制限;抗菌薬の静脈内投与を要する	生命を脅かす	死亡
	【定義】丘疹(小さく盛り上がった皮疹)や膿疱(膿を含んだ小さな疱疹)といった皮膚で、典型的には顔面、頭部や胸部、背部の上半分に出現する。にきびと異なりこの発疹は頂部が白色/黒色ではなく、そう痒や圧痛といった症状を示すことがある。				
爪囲炎	爪襞の浮腫や紅斑;角質の剥脱	局所的処置を要する;内服治療を要する(例:抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬);疼痛を伴う爪襞の浮腫や紅斑;滲出液や爪の分離を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	外科的処置を要する;抗菌薬の静脈内投与を要する;身の回りの日常生活動作の制限	-	-
	【定義】爪周囲の軟部組織の感染				
皮膚および皮下組織障害					
水疱性皮膚炎	症状がない;体表面積の<10%を占める水疱	体表面積の10-30%を占める水疱;痛みを伴う水疱;身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める水疱;身の回りの日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める水疱;水分バランス異常または電解質異常を伴う;ICUや熱傷治療ユニットでの治療を要する	死亡
	【定義】水疱、びらんを伴う皮膚の炎症				
皮膚乾燥	体表面積の<10%を占め、紅斑やそう痒は伴わない	体表面積の10-30%を占め、紅斑またはそう痒を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占め、そう痒を伴う;身の回りの日常生活動作の制限	-	-
	【定義】鱗屑を伴った汚い皮膚;毛孔は正常だが、紙のように薄い質感の皮膚				
多形紅斑	虹彩様皮疹が体表面積の<10%を占め、皮膚の圧痛を伴わない	虹彩様皮疹が体表面積の10-30%を占め、皮膚の圧痛を伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、水分バランスの異常または電解質異常を伴う;ICUや熱傷治療ユニットでの治療を要する	死亡
	【定義】中心部は暗赤色で同心円状に辺縁は鮮紅色を呈する矢の的のような斑状病変				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎(例:紅斑、浮腫、角質増殖症)	疼痛を伴う皮膚の変化(例:角層剥離、水疱、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症);身の回り以外の日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の皮膚の変化(例:角層剥離、水疱、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症);身の回りの日常生活動作の制限	-	-
	【定義】手掌や足底の、発赤、著しい不快感、腫脹、うずき 手足症候群としても知られている				
光線過敏症	疼痛を伴わない紅斑が体表面積の<10%を占める	体表面積の10-30%を占める圧痛を伴う紅斑	体表面積の>30%を占める落屑を伴う紅斑;光線過敏症;経口副腎皮質ステロイドを要する;疼痛コントロールを要する(例:麻薬性薬剤,NSAIDs)	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡
	【定義】光線に対する皮膚の感受性の亢進				

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症	軽度または限局性; 局所的治療を要する	広範囲かつ間欠性;掻破 による皮膚の変化(例:浮 腫、丘疹形成、擦過、苔 癬化、滲出/痂皮);内服治療 を要する;身の回り以外 の日常生活動作の制限	広範囲かつ常時;身の回 りの日常生活動作や睡 眠の制限;副腎皮質ステ ロイドの全身投与また は免疫抑制療法を要す る	-	-
	【定義】強いそう痒感				
ざ瘡様 皮疹	体表面積の<10%を占 める紅色丘疹および/ま たは膿疱で、そう痒や圧 痛の有無は問わない	体表面積の10-30%を占 める紅色丘疹および/ま たは膿疱で、そう痒や圧 痛の有無は問わない;社 会心理学的な影響を伴 う;身の回り以外の日常 生活動作の制限;体表面 積の>30%を占める紅 色丘疹および/または膿 疱で、軽度の症状の有無 は問わない	体表面積の>30%を占 める紅色丘疹および/ま たは膿疱で、中等度また は高度の症状を伴う;身 の回りの日常生活動作 の制限;経口抗菌薬を要 する局所の重複感染	生命を脅かす;紅色丘疹 および/または膿疱が体 表のどの程度の面積を 占めるかによらず、そう 痒や圧痛の有無も問わ ないが、抗菌薬の静脈内 投与を要する広範囲の 局所の二次感染を伴う	死亡
	【定義】典型的には顔面、頭皮、胸部上部、背部に出現する紅色丘疹および膿疱				
斑状 丘疹状 皮疹	症状の有無は問わない (例:そう痒、熱感、ひきつ れ)、体表面積の<10%を 占める斑状疹/丘疹	症状の有無は問わない (例:そう痒、熱感、ひきつ れ)、体表面積の10-30% を占める斑状疹/丘疹; 身の回り以外の日常生 活動作の制限;軽度の症 状の有無は問わない、体 表面積の>30%を占め る皮疹	中等度または高度の症 状を伴う、体表面積の> 30%を占める斑状疹/丘 疹;身の回りの日常生 活動作の制限	-	-
	【定義】斑状疹(平坦な)および丘疹(隆起した)がある。麻疹状の発疹としても知られている、最もよくみられる皮膚の有害事象で、体幹上部に求心的に広がり、そう痒を伴う				
スティー ヴンス・ ジョンソ ン症候群	-	-	体表面積の<10%を占め る表皮壊死による症状(例: 紅斑、紫斑、表皮剥離、粘 膜剥離)	体表面積の10-30%を占 める表皮壊死による症状 (例:紅斑、紫斑、表皮剥離、 粘膜剥離)	死亡
	【定義】通常は体表面積の10%未満の体皮の真皮からの剥離。この症候群は皮膚と粘膜における複合的な過敏症と 考えられている				
中毒性 表皮壊死 融解症	-	-	-	表皮壊死が体表面積の ≥30%を占め、症状を伴 う(例:紅斑、紫斑、表皮の 剥離)	死亡
	【定義】体表面積の30%を超える体皮の真皮からの剥離。この症候群は皮膚と粘膜における複合的な過敏症と 考えられている				
蕁麻疹	体表面積の<10%を占め る蕁麻疹;局所治療を要 する	体表面積の10-30%を占 める蕁麻疹;内服治療を 要する	体表面積の>30%を占 める蕁麻疹;静脈内投与 による治療を要する	-	-
	【定義】かゆみを伴う皮疹で、内部が青白く、辺縁部が鮮明な赤色を呈する膨疹				
皮膚および 皮下組織 障害、その他 (具体的に 記載)	症状がない、または軽度 の症状;臨床所見または 検査所見のみ;治療を要 さない	中等症;最小限/局所的/ 非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外 の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大 であるが、ただちに生命 を脅かすものではない; 入院または入院期間の 延長を要する;身の回り の日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置 を要する	死亡

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「感染症および寄生虫症」「皮膚および皮下組織障害」より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jco.jp/doctor/tool/ctcae5/> (閲覧日:2025年3月1日)

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料

IgA血管炎

1 発現状況

製造販売後において、本剤投与後にIgA血管炎(ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、アナフィラクトイド紫斑病、アレルギー性紫斑病)の副作用が発症した症例が23例報告されています。(2019年2月時点)

2 主な症状と確認事項

両足の下腿を中心に浸潤を触れる紫斑が多発し、腎炎、関節痛、消化器症状がみられる場合があります。また、成人では腎障害が重篤化することがあります。本剤の投与後、下肢を中心に隆起した触知可能な紫斑が認められた際には、以下の確認を行う等、IgA血管炎発症の有無をご確認ください。また、必要に応じて皮膚科医と連携して診断を行ってください。

- 血液検査や尿検査による腎機能障害の有無
- 関節症状の有無(関節疼痛・腫脹)
- 消化器症状の有無(悪心、嘔吐、腹痛、下痢、血便等)

3 異常が認められた場合の対応

安静を促し、症状に応じて本剤の休薬・減量やステロイド全身投与などの処置を検討してください。治療にあたっては、必要に応じて皮膚科専門医へ相談してください。

IgA血管炎



写真提供：静岡県立静岡がんセンター 支持療法センター長・皮膚科 清原 祥夫 先生

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料



皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、多形紅斑

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(頻度不明)、多形紅斑(0.1%未満)
皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがある。

電子化された添付文書「11.1 重大な副作用」より

1 発現状況

国内外において、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、多形紅斑などの重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害の報告があり、重大な転帰にいたる可能性もあります。

全例調査**の安全性解析対象症例9,909例において、重篤な皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)3例、重篤な多形紅斑10例が報告されていますが、中毒性表皮壊死融解症の報告はありませんでした。

参考

主な症状

●皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)

発熱(38℃以上)、眼の充血、眼脂(眼分泌物)、まぶたの腫れ、目が開けづらい、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、紅斑

●中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)

発熱(38℃以上)、眼の充血、口唇のびらん、咽頭痛、紅斑

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル
「スティーヴンス・ジョンソン症候群」「中毒性表皮壊死症(中毒性表皮壊死融解症)」(平成29年6月改定)より

参考

異常が認められた場合の対応

まず原因であると疑われる薬剤の服用を中止します。皮疹部および口唇・外陰部粘膜の局所処置、嚴重な眼科的管理、補液・栄養管理、感染防止が重要です。

薬物療法として以下に挙げるものが有効です。ステロイド全身投与が基本ですが、症状に応じてその他の治療法を併用します。

①ステロイド全身投与

急性期にはプレドニゾロン換算で、中等症は0.5~1mg/kg/日、重症例は1~2mg/kg/日、最重症例はメチルプレドニゾロン500mg~1g/日(3日間)から開始し、効果がみられたら症状に応じて4~7日後に適宜漸減します。

②免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法

重篤な感染症の併発が危惧され十分なステロイドが投与されない場合、もしくは重症例でステロイド療法との併用療法として、ヒト免疫グロブリン製剤400mg/kg/日を5日間連続投与します。原則として1コースのみ施行します。

③血漿交換療法

単純血漿交換法と二重膜濾過血漿交換法があります。ステロイド療法で症状の進行がくい止められない重症例、もしくは重篤な感染症がある場合に施行します。週2~3回、連日または隔日で施行します。2回施行して回復傾向がみられない場合はさらに追加して、合計2週間施行することもあります。

④急性期の眼病変に対しては、眼表面の炎症、瞼球癒着を抑えて眼表面上皮を温存し、眼表面の二次感染を防止します。

●眼表面の消炎

ステロイドの大量全身投与に加えて、眼局所にもステロイドを投与します。0.1%ベタメタゾンの点眼(1日4回程度)が有効であり、炎症が高度な場合には眼科的後遺症を生ずるリスクが高いため、0.1%ベタメタゾンの点眼(1日6~8回)に加えて、ベタメタゾン眼軟膏(1日2~4回程度)を併用します。

●感染症予防

初診時に結膜嚢培養あるいは分泌物の塗抹及び培養検査を行い、予防的に抗菌点眼薬を投与します。菌を検出すれば薬剤感受性を考慮して抗菌薬を変更してください。本疾患の発症後にはしばしばMRSAを検出することに留意してください。

●偽膜除去

清潔な綿棒に絡めとるなどの方法で、生じた偽膜を丁寧に除去してください。(ただし偽膜除去の効果については一定の見解がなく、現在のところ偽膜は除去するのが好ましいという意見が多数をしめます。完全に除去する必要はないと考えられます。)

●癒着解除

点眼麻酔下に硝子棒を用いて機械的に瞼球癒着を剥離します。

●眼圧チェック

ステロイドを大量に使用する可能性があるため、手指法で眼圧を適宜チェックします。



消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血

消化管穿孔(0.1%未満)、消化管潰瘍(0.4%)、消化管出血(0.3%)

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

電子化された添付文書「11.1 重大な副作用」より

消化管穿孔

1 発現状況

国内の全例調査**および海外臨床試験において、消化管穿孔の報告があり、重大な転帰にいたる可能性もあります。

全例調査の安全性解析対象9,909例において重篤な消化管穿孔7例が認められています。

2 主な症状

初期症状としては、突然の激しい腹痛(吐き気、嘔吐、便秘をともなうことがあります)。

3 異常が認められた場合の対応

腹部X線、CTなどの必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な対応を行ってください。

消化管潰瘍

1 発現状況

国内の全例調査および海外臨床試験において、消化管潰瘍の報告があります。

全例調査の安全性解析対象9,909例において重篤な消化管潰瘍26例が認められています。

2 主な症状

初期症状としては、胃のもたれ、不快感、上腹部痛などがあります。潰瘍により出血が起こった場合は、吐血や便が黒くなるなどの症状があらわれることがあります。

3 異常が認められた場合の対応

内視鏡検査(特に上部消化管潰瘍が疑われる場合)などの必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な対応を行ってください。

消化管出血

1 発現状況

国内の全例調査および海外臨床試験において、消化管出血の報告があります。全例調査の安全性解析対象9,909例において重篤な消化管出血14例が認められています。消化管出血:胃腸出血、血便排泄、胃出血、出血性胃潰瘍、メレナ、下部消化管出血などを集計

2 主な症状

初期症状としては、胃のもたれ、不快感、上腹部痛などがあります。潰瘍により出血が起こった場合は、吐血や便が黒くなるなどの症状があらわれることがあります。

3 異常が認められた場合の対応

内視鏡検査(特に上部消化管出血が疑われる場合)などの必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な対応を行ってください。

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料

参考

本剤の消化管におけるEGF阻害により消化管障害を起こしている可能性が考えられます。上皮増殖因子受容体(EGFR)は上部および下部消化管において存在が認められています^{1,2)}。また動物モデルにおいて、胃十二指腸の再生と治癒にEGFが密接に関連していることが示されています³⁾。

1)Playford RJ., et al.: Gut. 37(5): 595, 1995

2)Zimmerman RP., et al.: Eur. J. Pharmacol. 150(1-2): 201, 1988

3)Jones MK., et al.: Front. Biosci. 4: D303, 1999

参考

危険因子

- 経口ステロイド薬
- NSAIDs
- 消化性潰瘍または憩室疾患の既往がある患者など

非小細胞肺癌を対象とした国内の二次治療以降の全例調査の安全性解析対象3,488例において、消化管潰瘍または消化管出血の発現した24例中16例がNSAIDsまたは経口ステロイド薬を服用していました(NSAIDs及び経口ステロイド薬の両方服用6例、NSAIDsのみを服用6例、経口ステロイド薬のみを服用4例)。



主な副作用とその対策

—消化管穿孔、消化管潰瘍、消化

参考

消化管穿孔の判定基準

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
食道穿孔	—	侵襲的治療を要さない	侵襲的治療を要する	生命を脅かす;緊急の外科的処置を要する	死亡
胃穿孔					
十二指腸穿孔					
小腸穿孔					
空腸穿孔				生命を脅かす;緊急処置を要する	
回腸穿孔					
結腸穿孔				生命を脅かす;緊急の外科的処置を要する	
直腸穿孔					

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「胃腸障害」より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (閲覧日:2025年3月1日)

消化管潰瘍の判定基準

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
食道潰瘍	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	症状がある;消化管機能の変化;身の回り以外の日常生活動作の制限	消化管機能の高度の変化;TPNを要する;待機的侵襲的治療を要する;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急の外科的処置を要する	死亡
胃潰瘍		症状がある;消化管機能の変化;内科的治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限			
十二指腸潰瘍		症状がある;内科的治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限			
小腸潰瘍		症状がある;消化管機能の変化;身の回り以外の日常生活動作の制限	消化管機能の高度の変化;TPNを要する;待機的侵襲的治療を要する		
空腸潰瘍		症状がある;消化管機能の変化			
回腸潰瘍					

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「胃腸障害」より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (閲覧日:2025年3月1日)

参考

消化管潰瘍の判定基準

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
結腸潰瘍	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	症状がある;消化管機能の変化	消化管機能の高度の変化;TPNを要する;待機的侵襲的治療を要する	生命を脅かす;緊急の外科的処置を要する	死亡
肛門潰瘍					
直腸潰瘍		症状がある;消化管機能の変化(例:食事習慣の変化、嘔吐、下痢)			

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「胃腸障害」より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5/> (閲覧日:2025年3月1日)

消化管出血の判定基準

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
食道出血	軽症の症状;治療を要さない	中等度の症状;治療を要する	輸血を要する;侵襲的治療を要する;入院を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡
胃出血					
十二指腸出血					
空腸出血					
回腸出血					
盲腸出血					
直腸出血					
上部消化管出血					
下部消化管出血					
結腸出血			輸血を要する;侵襲的治療を要する		

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「胃腸障害」より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5/> (閲覧日:2025年3月1日)



角膜穿孔、角膜潰瘍

角膜穿孔(0.1%未満)、角膜潰瘍(0.1%未満)

眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

電子化された添付文書「11.1 重大な副作用」より

国内の全例調査**および海外臨床試験において角膜穿孔の報告があり、この中には角膜潰瘍の進行に伴う角膜穿孔の報告もありました。

全例調査の安全性解析対象症例9,909例において、重篤な角膜潰瘍2例、重篤な角膜穿孔1例が認められています。

眼障害

1 発現状況

一次化学療法

国内第II相臨床試験(JO22903試験)*における眼障害として、結膜炎11.7%(12例/103例)、眼乾燥6.8%(7例/103例)、睫毛乱生4.9%(5例/103例)などが認められていますが、角膜穿孔・角膜潰瘍の報告はありませんでした。

二次治療以降

国内第II相臨床試験(JO16565試験、JO18396試験)*における眼障害として、結膜炎9.3%(10例/108例)、点状角膜炎9.3%(10例/108例)、眼乾燥8.3%(9例/108例)などが認められていますが、角膜穿孔・角膜潰瘍の報告はありませんでした。

国内の全例調査における眼障害の発現率は3.3%(331例/9,909例)であり、そのうちGrade 3以上の発現は0.2%(17例/9,909例)でした。

〈国内の全例調査〉

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
2.0% (203例/9,909例)	1.1% (109例/9,909例)	0.2% (16例/9,909例)	<0.1% (1例/9,909例)	—	3.3% (331例/9,909例)

眼障害:結膜炎、角膜炎、眼瞼炎、眼乾燥などを集計

CTCAE v3.0により評価(報告医評価)

注) Gradeについては、同一症例で同一カテゴリーの事象が複数回発現している場合は最も高いものを採用しています。
また、Grade不明の例数は表示していませんが、合計には不明の例数も含めています。

※一次化学療法効能又は効果追加承認時
※2013年2月集計時

2 発現時期

国内の全例調査における眼障害発現時期の中央値は、投与開始より15日でした。

〈国内の全例調査〉

中央値	範囲
15日	1~362日

注) 投与開始から発現までの期間が不明の症例は除外して集計しています。

3 主な症状

眼痛、ドライアイ、眼がかすむ、視力低下など

4 異常が認められた場合の対応

何らかの自覚症状がみられた場合には、速やかに主治医に連絡し、直ちに眼科を受診し検査を受けるよう予め患者さんに注意喚起を行ってください。

また、正確な診断がつくまでは本剤の投与を休薬し、適切な治療を行ってください。

明らかな視力低下などがみられるなど、高度な角膜障害が疑われる場合には投与を中止してください。

5 経過と処置

国内の全例調査では、眼障害によって休薬・減量を必要とした症例、投与が中止された症例の割合は、それぞれ5.4%(18例/331例)、4.5%(15例/331例)、6.9%(23例/331例)でした。

〈国内の全例調査〉注)

本剤に対する処置			
継続	中止	休薬	減量
81.9% (271例/331例)	6.9% (23例/331例)	5.4% (18例/331例)	4.5% (15例/331例)

注) 処置が不明の症例も報告されていますが、表示していません。

6 転帰と発現から転帰までの期間

国内の全例調査における眼障害について、転帰が回復・軽快となった症例の割合と、発現から転帰までの期間は以下のとおりでした。

〈国内の全例調査〉

転帰(回復・軽快)の症例の割合	発現から転帰(回復・軽快)までの期間(日)	
	中央値	範囲
86.1%(285例/331例)	22	1~545

参考

角膜炎を含む角膜の傷は、加齢や様々な物理的障害によって引き起こされます。

角膜上皮にはEGFRが多く存在し、涙液などにはEGFが多く含まれます。

EGFR-TKI投与により、角膜上皮細胞に対するEGFの増殖刺激が抑制され、通常は自然修復可能な微細な角膜の創傷が、適切に修復されないことによって引き起こされるという機序が考えられています。



主な副作用とその対策

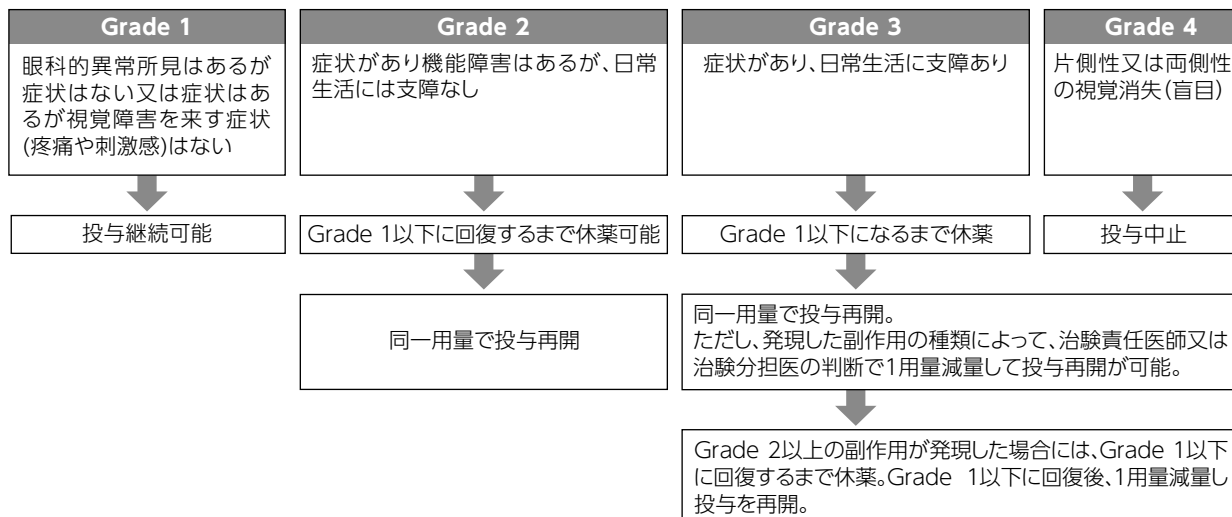
—角膜穿孔、角膜潰瘍—

参考

二次治療以降

角膜炎の休薬・減量規定

国内第Ⅱ相臨床試験 (JO16565試験、JO18396試験)



NCI-CTC version2.0

一次化学療法

一次化学療法として本剤を投与した国内第Ⅱ相臨床試験 (JO22903試験) における休薬・減量規定は、JO16565試験およびJO18396試験における休薬・減量規定とほぼ同様ですが、主に以下の点が異なっていました。

- 有害事象の評価は、CTCAE v4.0が用いられ、判定基準が異なるため同じ症状でも異なっている可能性があります。
また、CTCAE上、Grade 1が規定されていない事象は、『Grade 2未満』と読み替えることとしていました。
- Grade 2あるいは3発現後、休薬した後に再開する際は、同一用量で再開とされていましたが、本剤と因果関係がある場合は、1用量減量することが可とされており、また、休薬後に同一用量で再開し、再度Grade 2以上の同一副作用が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで再度休薬し、回復後は1用量減量して投与を再開するとされていました。

参考

眼障害の判定基準

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
結膜炎	症状がない、または軽度の症状;治療を要さない	症状があり、中等度の視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5以上または既知のベースラインから3段階以下の視力低下)	症状があり、顕著な視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5未満、0.1を超える、または既知のベースラインから3段階を超える視力低下);身の回りの日常生活動作の制限	罹患眼の最高矯正視力0.1以下	-
	【定義】眼結膜に及び炎症、腫脹、発赤				
角膜潰瘍	-	-	罹患眼の穿孔を伴わない角膜潰瘍	罹患眼の穿孔	-
	【定義】角膜表面の表皮組織の欠失。角膜や前房への炎症性細胞浸潤を伴う				
ドライアイ	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;潤滑剤で改善する症状	症状があり、中等度の視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5以上または既知のベースラインから3段階以下の視力低下)	症状があり、顕著な視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5未満、0.1を超える、または既知のベースラインから3段階を超える視力低下);身の回りの日常生活動作の制限	-	-
	【定義】角膜と結膜の乾燥				
角膜炎	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	症状があり、中等度の視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5以上または既知のベースラインから3段階以下の視力低下)	症状があり、顕著な視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5未満、0.1を超える、または既知のベースラインから3段階を超える視力低下);角膜潰瘍;身の回りの日常生活動作の制限	罹患眼の穿孔;最高矯正視力0.1以下	-
	【定義】眼の角膜の炎症				
眼障害、その他(具体的に記載)	症状がない、または軽度の症状;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない;視力に変化がない	中等症;最小限/局所的/非侵襲的治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限;最高矯正視力0.5以上または既知のベースラインから3段階以下の視力低下	重症または医学的に重大であるが、ただちに視覚喪失をきたす可能性は高くない;身の回りの日常生活動作の制限;視力低下(最高矯正視力0.5未満、0.1を超える、または既知のベースラインから3段階を超える視力低下)	視覚喪失の可能性が高い状態;緊急処置を要する;罹患眼の最高矯正視力0.1以下	-

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「感染症および寄生虫症」[眼障害]より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5/> (閲覧日:2025年3月1日)

効能又は効果

- 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
- EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌

電子化された添付文書「4. 効能又は効果」より

効能又は効果に関連する注意

- 1.術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 2.EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

電子化された添付文書「5. 効能又は効果に関連する注意」より

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料

用法及び用量

通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

電子化された添付文書「6. 用法及び用量」より

用法及び用量に関連する注意

- 副作用の発現により用量を変更する場合には、50mgずつ減量すること。
- 高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「17. 臨床成績」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項の内容を熟知し、選択すること。[15.1.2、17.1.3参照]

電子化された添付文書「7. 用法及び用量に関連する注意」より

解説

(1) 150mgを1日1回投与 〈タルセバの用量設定試験結果〉

試験名	投与量	投与方法	結果
海外第I相臨床試験 (248-004試験)	25、50、100mg 漸増投与	3日間/週投与、 3週間、 4週を1サイクル	DLTは確認されなかった。
	50、100、 150、200mg 漸増投与	3週間投与 1週間休薬を 1サイクル	200mg/日で忍容不能な 下痢が認められた。
	150mg (上記で決定 した用量)	連日投与	150mg1日1回投与がMTDとされた。
国内第I相臨床試験 (JO16564試験)	50、100、150mg 漸増投与	28日連日投与を 1サイクル	100mg/日で間質性肺炎が1例に認められたが、それ以外のDLTは認められずMTDには達しなかった。

非臨床試験の結果では、エルロチニブは経口投与において良好な生物学的利用率を示しており(45~88%)、投与経路として経口投与が選択されました。

海外第I相臨床試験(248-004試験)において、連日投与による150mg/日が至適用量と考えられました。

国内においては上記の海外第I相臨床試験の結果を踏まえ、初回投与量を50mg/日、以降100mg/日、150mg/日まで増量する1日1回連日経口投与での第I相臨床試験が実施され、安全性および薬物動態が検討されました。薬物動態の検討では、 C_{max} および AUC_{0-24} が海外臨床試験と類似しており、用量に比例して増加しました。本試験において、100mg/日投与で間質性肺疾患の発現が1例に認められたものの*、150mg/日までの増量では間質性肺疾患以外のDLTは認められずMTDには至りませんでした。また、150mg/日において発現した副作用の程度は主にGrade 1-2でした。以上のことから、150mg/日の連日投与は忍容可能と考えられ、国内における臨床推奨用量は海外と同様150mg/日と決定されました。

*一次化学療法効能又は効果追加承認時

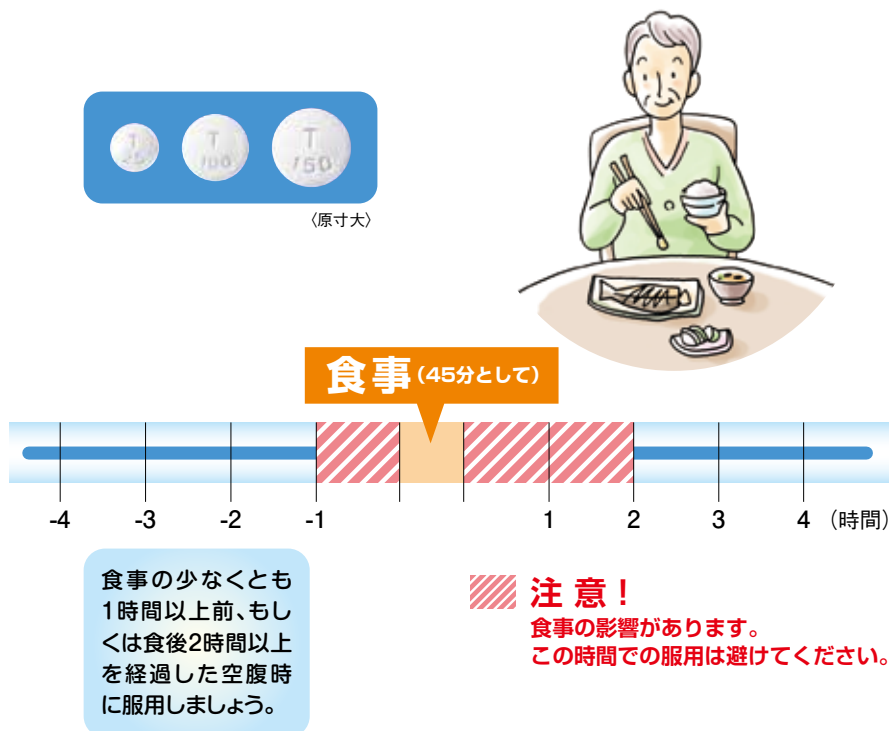
(2) 食事の1時間以上前または2時間以降に投与

海外において、健康成人を対象に食事の影響を評価する臨床試験 (NP16584試験:単回投与時、NP16787試験:反復投与時) が実施されました。経口投与における本剤の血漿中濃度の C_{max} およびAUCは、高脂肪、高カロリー*の食事後の投与により増加しました。NP16584試験では、食後 $AUC_{0-\infty}$ /空腹時 $AUC_{0-\infty}$ (n=9/投与群)の平均比は2.09 (90%信頼区間:1.65~2.64)であり、NP16787試験では、1日目の食後 AUC_{0-24} /空腹時 AUC_{0-24} (n=11/投与群)の平均比は1.66 (90%信頼区間:1.20~2.32)でした。

一方、国内外とも投与量を決定した臨床試験 (248-004試験、JO16564試験) および有効性を確認した臨床試験 (BR.21試験) はいずれも空腹時投与で実施されており、その際の用法に基づいて投与量が決定されていることから、本剤の投与にあたっては空腹時での投与が妥当であると思われま

す。また、国内第Ⅱ相臨床試験は、朝食前の服用で実施されています。

*高脂肪 : 脂肪が食事中的カロリーの約50%を占める食事
高カロリー : 約1000kcal



主な副作用とその対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関するQ&A

参考資料

(3) 副作用の発現により50mgずつ減量

国内第Ⅱ相臨床試験*においては、投与中に発現した有害事象の内容や程度によって休薬減量規定が設定され、150mg→100mg→50mg/日まで段階的な減量や休薬、対症療法などにより投与の継続が可能でした。

〈国内第Ⅱ相臨床試験の減量規定〉

投与開始時投与量 (mg/日)	初回減量時投与量 (mg/日)	2回目減量時投与量 (mg/日)
150	100	50
(150mg 1錠)	(100mg 1錠)	(25mg 2錠)
		

〈国内第Ⅱ相臨床試験における休薬、減量状況〉

	休薬の頻度	減量の頻度	初回減量または休薬に至るまでの期間中央値*	減量期間中央値*
JO22903試験	62例/103例 (60.2%)	43例/103例 (41.7%)	—	—
JO16565試験	30例/62例 (48.4%)	14例/62例 (22.6%)	22.0日 (最小～最大:2～315日)	138.5日 (最小～最大:5～412日)
JO18396試験	14例/46例 (30.4%)	7例/46例 (15.2%)	29.0日 (最小～最大:11～146日)	42.0日 (最小～最大:3～109日)

*有害事象以外の理由による休薬、減量例も含む

国内第Ⅱ相臨床試験(JO16565試験、JO18396試験)において減量が実施された21例には、最良効果がPRと判定された9症例(委員会評価)が含まれており、減量例においても長期的に病勢進行が抑制された症例も確認されました。このことから、副作用発現時の適切な処置および休薬、減量は、治療の継続に重要であると考えられました。なお、治療期間がJO22903試験の方が長期間にわたっているため、頻度に差が出る可能性が考えられます。

参考

二次治療以降

国内第Ⅱ相臨床試験の休薬・減量規定
JO16565試験、JO18396試験

副作用のGrade	副作用の種類	用量変更
—	2週間を超える休薬を要する副作用	投与中止
	間質性肺障害(肺線維症、肺臓炎など)	投与中止
1	上記以外の副作用	同一用量で投与を継続
2	上記以外の副作用	Grade 1以下に回復するまで休薬可能。休薬後は同一用量で投与を再開
3	発疹(忍容不能なGrade 2の発疹についても適用)	Grade 2以下に回復するまで休薬。休薬後は1用量減量し、投与を再開
	下痢	Grade 1以下に回復するまで休薬。休薬後は1用量減量し、投与を再開
	上記以外の副作用	Grade 1以下に回復するまで休薬。Grade 1以下に回復した後、同一用量で投与を再開。ただし、発現した副作用の種類によって、治験責任医師又は治験分担医の判断で1用量減量して投与再開が可能。(同一用量で投与再開後、再度Grade 2以上の副作用が発現した場合には、Grade 1以下に回復するまで休薬。Grade 1以下に回復後、1用量減量し投与を再開。)
4	種類は問わない	投与中止

NCI-CTC version2.0により評価

一次化学療法

一次化学療法として本剤を投与した国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験)における休薬・減量規定は、JO16565試験およびJO18396試験における休薬・減量規定とほぼ同様ですが、主に以下の点が異なっていました。

- ・有害事象の評価は、CTCAE v4.0が用いられ、判定基準が違うため同じ症状でも異なっている可能性があります。また、CTCAE上、Grade 1が規定されていない事象は、『Grade 2未満』と読み替えることとしていました。
- ・間質性肺疾患(肺線維症、肺臓炎等)が疑われる事象が発現した場合には、直ちに休薬し、CT検査等による適切な検査を実施して、間質性肺疾患と診断された場合には投与中止とするとされていました。
- ・消化管穿孔が発現した場合には、投与を中止することとされていました。
- ・Grade 3の、間質性肺疾患・消化管穿孔・皮疹等の皮膚障害・下痢・AST又はALT、以外の有害事象が発現した場合、Grade 1以下に回復するまで休薬するとされていました。また、休薬した後に再開する際は、同一用量で再開とされていたが、1用量減量することも可とされており、また、休薬後に同一用量で再開し、再度Grade 2以上の同一副作用が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで再度休薬し、回復後は1用量減量して投与を再開するとされていました。

タルセバのご使用に際しての注意点

警告

- 1 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、電子添文を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性(特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報)、非小細胞肺癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。
- 2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。

電子化された添付文書「1. 警告」より

解説

(1) 患者さん、家族への説明と同意

国内の全例調査**において、安全性解析対象症例9,909例中429例(4.3%)に間質性肺疾患が認められており、そのうち死亡例153例(1.5%)が確認されています。また、国内臨床試験*では一次化学療法で103例中6例(5.8%)に、二次治療以降では123例中6例(4.9%)に間質性肺疾患が認められ、そのうち一次化学療法で死亡例2例、二次治療以降で死亡例3例が確認されています。このため、緊急対応可能な施設において、がん化学療法に精通した医師のもとで適正に使用される必要があります。

患者さんまたはその家族には、本剤投与による治療上の有効性と間質性肺疾患発症などの危険性について、また服用中の注意事項について十分な説明を行い、同意を取得した上で投与を行う必要があるため設定しました(69～72ページ参照)。

(2) 検査の実施と患者さんの観察

問診および画像検査などによる十分な観察を実施することで、間質性肺疾患を早期に診断することが可能となり、また、間質性肺疾患発症時には、本剤の投与中止と副腎皮質ステロイド剤投与(ステロイドパルス療法など)などの適切な処置が必要となるため設定しました。さらに国内臨床試験において間質性肺疾患による死亡例が報告されていることから、特に治療初期は入院またはそれに準ずる管理の下で慎重に観察しながら投与する必要があります。

*一次化学療法効能又は効果追加承認時
**2013年2月集計時

適正な投与患者さんの検討

1. 投与禁忌の患者さん

禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

電子化された添付文書「2. 禁忌」より

解説

医療用医薬品の一般的な注意事項として設定しました。

2. 特定の背景を有する患者さんに関する注意

合併症・既往歴等のある患者

● タルセバ錠150mg

- 1 間質性肺疾患、肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。
- 2 消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者
消化管穿孔があらわれることがある。

● タルセバ錠25mg・タルセバ錠100mg

- 1 消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者
消化管穿孔があらわれることがある。
- 2 肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。
- 3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
非小細胞肺癌患者で、間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。

肝機能障害患者

肝機能障害が増悪することがある。
エルロチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。

生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。

妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること。妊婦における使用経験はない。また、動物実験では、流産(ウサギ)、胚致死及び生存胎児数減少(ウサギ、ラット)が報告されている。また、胎児中(ラット)に移行することが報告されている。

授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

タルセバのご使用に際しての注意点

小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

電子化された添付文書「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」より

解説

間質性肺疾患、肺感染症等

国内外の臨床試験および海外の市販後使用経験において、本剤との関連性が否定できない間質性肺疾患として間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎などが報告されています。患者がこれらを合併していること、あるいはこれらの既往歴があることはEGFRチロシンキナーゼ阻害剤投与による間質性肺疾患発症の危険因子と考えられ、国内第Ⅱ相臨床試験では、このような間質性肺疾患を合併するまたは既往がある患者は選択基準により除外していたことから、注意が必要と判断し設定しました。なお、「間質性肺疾患の合併または既往」、「肺感染症の合併または既往」については、国内の全例調査の多変量解析により、間質性肺疾患の発現・増悪の危険因子として検出されています。

消化管潰瘍、腸管憩室

海外において、消化管潰瘍、腸管憩室のある患者またはその既往歴のある患者に本剤を投与した場合、消化管穿孔があらわれることが報告されたため設定しました。

肝機能障害

国内外において、本剤投与前より肝機能障害を有する症例に投与し、肝機能障害が増悪した症例が報告されました。また、本剤は、主として肝チトクロームP450によって代謝されることから、肝機能障害のある患者では、血中濃度が上昇する可能性があります。以上より注意が必要と判断し設定しました。

参考

投与前チェックシート

本剤の投与に際し、適正使用の推進と患者さんの安全性確保のために、チェックシートにより、患者さんの状態を事前に確認してください。

タルセバ®錠 非小細胞肺癌 投与前チェックシート

患者さんの安全確保と適正使用推進のために、本チェックシートを用いて、患者さんの状態を事前に確認してください。
また、電子化された添付文書および医学的見地より、タルセバによる治療が適正であるかをご検討いただいた上、ご担当医の総合的判断のもとで投与を開始してください。

【患者情報】

患者イニシャル	名() 姓()	性別	男・女	年齢	歳
タルセバ 投与開始予定日	20 年 月 日	入院・外来	<input type="checkbox"/> 入院 <input type="checkbox"/> 入院に準ずる	同意	<input type="checkbox"/> 取得

【効能又は効果、用法及び用量に関連する注意等】

赤字・赤枠 に該当する場合は効能又は効果外となりますので本剤の治療を避けて下さい。**黒字・赤枠** は、有効性及び安全性は確立していません。

診断名	<input type="checkbox"/> 非小細胞肺癌	<input type="checkbox"/> その他 ()
本剤の治療ライン	<input type="checkbox"/> 一次治療 (EGFR遺伝子変異陽性) <input type="checkbox"/> 二次治療 <input type="checkbox"/> 三次治療 <input type="checkbox"/> 四次治療以降	<input type="checkbox"/> 一次治療 (EGFR遺伝子変異陰性又は不明) <input type="checkbox"/> 術後補助化学療法

【警告・禁忌等】

赤字・赤枠 は禁忌に該当するため、本剤の治療を避けて下さい。**黒字・黄枠** は、注意喚起が必要な合併症・既往歴に該当するため、リスクベネフィット評価を行った上で他の適切な治療法への変更についても検討下さい。

本剤成分に対する過敏症の既往歴がある	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
肝機能障害を合併している	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
消化管潰瘍、腸管憩室を合併している、 又はその既往歴がある	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい(消化管潰瘍) <input type="checkbox"/> はい(腸管憩室)

【間質性肺疾患の危険因子】

黒字・黄枠 に該当する場合は本剤投与後の間質性肺疾患の発現・増悪リスクが高くなる可能性が示唆されている等、注意が必要な項目です。該当する場合は、リスクベネフィット評価を行った上で他の適切な治療法への変更についても検討下さい。

胸部画像で間質性肺疾患を認める (間質性肺疾患*を合併している)	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
間質性肺疾患*の既往歴がある	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
肺感染症を合併している、 又はその既往歴がある	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
肺気腫又はCOPDを合併している、 又はその既往歴がある	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
上記以外の肺疾患を合併している、 又はその既往歴がある	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
喫煙歴がある	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい
PS (Performance Status)	<input type="checkbox"/> PS0 <input type="checkbox"/> PS1	<input type="checkbox"/> PS2 <input type="checkbox"/> PS3 <input type="checkbox"/> PS4
原疾患の転移臓器数	<input type="checkbox"/> 2個以下	<input type="checkbox"/> 3個以上

*間質性肺疾患：間質性肺炎、肺炎、放射線性肺臓炎、器質性肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等

タルセバのご使用に際しての注意点

投与開始前・投与開始後の注意事項

重要な基本的注意

- 1 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。
- 2 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 3 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無)を十分に観察し、胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。
- 4 本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい。
- 5 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。

電子化された添付文書「8. 重要な基本的注意」より

解説

患者さんへの説明

国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験、JO16565試験、JO18396試験)*においては、全例に副作用が報告されています。本剤の治療による安全性を確保するために、患者さんには十分な説明が必要と考えられるため設定しました。

医療機関の受診

ILDにおいては、死亡に至る可能性も高く、その対応には厳重な注意が必要です。息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱など、ILDに特徴的な症状の出現または急性増悪がみられることがあり、これらの症状があらわれた場合には速やかに医療機関を受診し、適切な診断および処置を行うことが重要であるため設定しました。また、発疹および下痢などにおいては、発現頻度が高く、当該副作用の発現時に適切な処置を行うとともに、増悪した場合には本剤の減量または休薬などの措置を講じる必要があることを考慮し設定しました。

呼吸機能に関する検査の実施

ILDでは、問診および画像検査その他必要な呼吸機能に関する検査を実施することにより、早期に適切な診断、処置を行う必要があることから設定しました。

肝機能検査の実施

本剤の投与によりALT上昇、AST上昇、ビリルビン上昇などの肝機能異常が認められています。また海外で肝炎、肝不全などの重篤な肝障害が発現し、死亡に至った症例の報告もあり、定期的に肝機能検査を実施するなど、患者さんの状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うことが必要であることから設定しました。

*一次化学療法効能又は効果追加承認時

患者さんへの説明

本剤を服用される患者さんまたはその家族の方に対して、本剤服用開始前に本剤の効果、予想される副作用、副作用対策などの治療上の有効性と危険性を十分に説明してください。

緊急連絡先確認シートについて

本剤を服用される患者さんには、必要に応じて主治医から「緊急連絡先確認シート」を交付してください。

また、緊急連絡先確認シートにはILDを疑う所見が記載されていますので、このシートを常時携帯し、本剤を服用している間に息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱などILDを疑う所見がみられた場合やその他に何か異変に気が付いた場合、すぐに主治医に連絡するよう患者さんに注意喚起を行ってください。

緊急連絡先確認シートには、緊急時の医療機関の連絡先を記載できるようになっていますので、緊急時の連絡先などを患者さんにご案内ください。



主な副作用とその対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバ®のご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバ®に関するQ&A

参考資料

タルセバ®錠 緊急連絡先確認シート

タルセバ®錠を処方される先生へ

タルセバ®錠の重大な副作用として間質性肺疾患等があり、死亡に至った症例も報告されています。チエプラファーム株式会社では、患者様の安全確保と適正使用推進のため、本剤を処方いただく前に、本剤の有効性及び危険性を患者様へ十分に説明いただく等の安全対策へのご協力をお願いしております。

<本シートの役割>

- 本シートは患者様が本剤の有効性及び危険性について説明を受けた後に、本シートを携帯し、間質性肺疾患と考えられる初期症状が現れた場合等に、すぐに医師と連絡がとれるよう、緊急連絡先を確認するためのものです。

<本剤の処方にあたり以下のご対応をお願い致します>

- 事前に各シートへ緊急連絡先を記入してください。
- 本剤を処方される患者様に、本剤の有効性及び危険性について十分説明の上、本シートをお渡しください。

製造販売元
CHEPLA PHARM チエプラファーム株式会社
東京都千代田区外神田4丁目14-1

文獻請求先及び問い合わせ先
チエプラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター
TEL: 0120-772-073
<https://www.cheplapharm.jp/>

表紙(先生用)

タルセバ®錠 緊急連絡先確認シート

【患者様へのお願い】

本シートはタルセバ®錠服薬期間中にお持ち頂き、下記のような症状の変化に気づいたり、新たに症状があらわれたときは、直ちに緊急連絡先にご連絡下さい。

**かぜの様な症状:
息切れ、呼吸がしにくい、咳、発熱など**

【緊急連絡先】

病院名
科名
主治医名
電話番号

本体(患者さん用)

タルセバのご使用に際しての注意点

なお、患者さんへの説明にあたっては、患者さんの理解を助けるために患者さん用冊子「タルセバを服用される患者さんへ」をご利用ください。また同意取得にあたっては71～72ページの同意説明文書(案)を参考にして文書で取得してください。

参考

同意説明文書(案)

患者さんおよび家族への説明に関しては、以下の点を参考にして同意を取得してください。

● タルセバについて

- がん細胞の表面に上皮増殖因子受容体というタンパク質が多くなっている場合があります、この上皮増殖因子受容体が、がんの増殖にかかわっていると考えられています。タルセバは、この上皮増殖因子受容体に作用することで、がん細胞の増殖を抑え、がんを縮小させます。
- タルセバは前に行っていた化学療法が無効になった非小細胞肺癌に対し、世界で初めて生存期間の延長がランダム化比較試験で証明された上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤です(海外第Ⅲ相臨床試験:BR.21試験)。
- タルセバは、本邦においては2007年10月に「切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌」の治療薬として承認され、2013年6月に「EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌」の効能又は効果が追加承認されています。

● 有効性

- 一次化学療法の検証試験では、上皮増殖因子受容体の遺伝子に変異がある未治療の局所進行または転移性非小細胞肺癌に対して、タルセバは標準化学療法に比べて、無増悪生存期間の延長を示しました[ML20650(EURTAC)試験(海外データ)]。
- 二次治療以降の検証試験では、1レジメン以上の化学療法に無効となった局所進行・転移性非小細胞肺癌に対して、タルセバはプラセボに比べて、全生存期間の延長を示しました[BR.21試験(海外データ)]。

● 主な副作用と発現時の対応

市販後の調査(全例調査)**では、9,907人中7,835人(79.1%)に何らかの副作用が認められました。主な副作用はざ瘡様皮疹等の発疹6,023人(60.8%)、下痢2,133人(21.5%)などでした。ILDは429人(4.3%)に認められ、そのうち死亡に至った症例は153例(1.5%)でした。

- なお、タルセバでは、以下の重大な副作用が報告されています*。
 - ・ILD(4.4%) ・肝炎(0.1%未満)、肝不全(0.1%未満)、肝機能障害(1.6%)
 - ・重度の下痢(1.1%) ・急性腎障害(0.1%未満)
 - ・重度の皮膚障害[ざ瘡様皮疹等の発疹(6.3%)、爪囲炎等の爪の障害(0.8%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(0.3%)、皮膚潰瘍(0.2%)、そう痒症(0.1%)等]
 - ・皮膚粘膜眼症候群(0.1%未満)、中毒性表皮壊死融解症(頻度不明)、多形紅斑(0.1%未満)
 - ・消化管穿孔(0.1%未満)、消化管潰瘍(0.4%)、消化管出血(0.3%)
 - ・角膜穿孔(0.1%未満)、角膜潰瘍(0.1%未満)

*頻度はEGFR遺伝子変異陽性例の国内第Ⅱ相臨床試験(一次化学療法)、国内第Ⅰ相臨床試験、国内第Ⅰ相継続試験及び国内第Ⅱ相臨床試験(二次治療以降)、特定使用成績調査(全例調査)(二次治療以降)に基づき記載した。海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。

タルセバのご使用に際しての注意点

また、国内の臨床試験*では、一次化学療法でタルセバを服用した103人中103人(100%)に、二次療法以降でタルセバを服用した123人中123人(100%)に何らかの副作用が認められました。

主な副作用は、一次化学療法で発疹85人(82.5%)、下痢82人(79.6%)、皮膚乾燥79人(76.7%)、爪囲炎68人(66.0%)、そう痒症66人(64.1%)など、二次治療以降で発疹119人(96.7%)、下痢88人(71.5%)、皮膚乾燥80人(65.0%)、そう痒症76人(61.8%)などでした。

●ILDについて

- ILDとは肺の「間質」と呼ばれる部位に起こる間質性肺炎などの疾患の総称です。
- 肺の間質の炎症が悪化すると、肺胞という酸素を取り入れる組織の壁が厚く硬くなり、息切れ、呼吸がしにくい、咳、発熱などの症状が現れます。進行すると肺は線維化してさらに硬く小さくなり、広い範囲でこの線維化が起こると呼吸が出来なくなり、致命的な経過をたどることがあります。
- 市販後の調査(全例調査)**では、タルセバが原因と考えられるILDは9,907人中429人(4.3%)の患者さんに現れ、そのうち死亡に至った症例は153例でした。国内の臨床試験では一次化学療法で103人中6人(5.8%)の患者さん、二次治療以降では、123人中6人(4.9%)の患者さんで、タルセバが原因と考えられるILDが現れました。そのうち死亡に至った症例は一次化学療法で2例、二次治療以降で3例でした。
- ILDの症状の現れ方は、患者さんによって異なりますので、タルセバを服用中は、症状がみられなくても定期的に検診を受け、息切れ、呼吸がしにくい、咳、発熱などの症状が現れた場合や、以前からあったこれらの症状に少しでも変化が現れた場合は、速やかに主治医に連絡して医療機関を受診してください。

初期症状発現時の対応

- 「タルセバを服用される患者さんへ」を参考に、担当医に連絡すべき症状が起こった場合は、次の受診予定日を待たずに速やかに担当医の指示を仰いでください。
- 突然の状況変化に備え、「緊急連絡先確認シート」を常に携帯してください。

●最新情報が知りたい場合

- タルセバの新たな安全性情報や注意事項については、今後も定期的に担当医から情報が提供されます。

※一次化学療法効能又は効果追加承認時
※※2013年2月集計時

相互作用

エルロチニブは、肝チトクロームP450(主にCYP3A4、CYP1A2)によって代謝されます。また、*in vitro*試験においてUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ(UGT)1A1の阻害が認められたため、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との相互作用の可能性が
あります。

〈併用注意(併用に注意すること)〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル 等 グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC(中央値)が86%、C _{max} (中央値)が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 等	リファンピシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC(中央値)が69%低下した。	CYP3A4誘導剤等との併用により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC(幾何平均値)が39%、C _{max} (幾何平均値)が17%上昇した。	CYP1A2及びCYP3A4を阻害する薬剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール 等	オメプラゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC(幾何平均値)が46%低下した。	持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
H ₂ 受容体拮抗剤 ラニチジン 等	ラニチジンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC(幾何平均値)が33%低下した。	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
抗凝血薬 ワルファリン 等	INR増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査(プロトロンビン時間又はINR等)を行うこと。	機序不明
タバコ(喫煙)	喫煙によりエルロチニブのAUC(平均値)が64%低下した。	喫煙によるCYP1A2の誘導により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

電子化された添付文書「10. 相互作用」より

主な副作用とその対策

効能又は効果

用法及び用量

実際の使用に際しての注意点

臨床試験の成績

関するQ&A

参考資料

タルセバのご使用に際しての注意点

解説

海外臨床試験結果を踏まえて、下記薬剤などとの相互作用の可能性があるため、注意が必要と判断し設定しました。

CYP3A4阻害剤、グレープフルーツジュース

CYP3A4を阻害するケトコナゾールを併用した際に、本剤の単独投与時と比較してAUCの中央値が86%上昇したことから、CYP3A4を阻害する薬剤との併用により、エルロチニブの血中濃度が増加する可能性があるため、注意が必要と判断して設定しました。

グレープフルーツジュースは、薬剤と異なり患者自身の判断で本剤と併せて摂取することが想定されることから、別途設定しました。

CYP3A4誘導剤

CYP3A4を誘導するリファンピシンを併用した際に、本剤の単独投与時と比較してAUCの中央値が69%低下したことから、CYP3A4を誘導する薬剤などとの併用により、エルロチニブの血中濃度が減少する可能性があるため、注意が必要と判断して設定しました。

塩酸シプロフロキサシン

本剤とCYP1A2およびCYP3A4を阻害する塩酸シプロフロキサシンを併用した際に、本剤の単独投与時と比較してAUC(幾何平均値)が39%、 C_{max} (幾何平均値)が17%上昇したことから、塩酸シプロフロキサシンとの併用により、エルロチニブの血漿中濃度が増加する可能性があるため、注意が必要と判断して設定しました。

プロトンポンプ阻害剤

本剤とプロトンポンプ阻害剤を併用した際に、本剤の単独投与時と比較してAUC(幾何平均値)が46%低下しました。本剤の溶解性はpHに依存するため、プロトンポンプを阻害する薬剤との併用により、エルロチニブの血漿中濃度が減少する可能性があるため、注意が必要と判断して設定しました。

H₂受容体拮抗剤

本剤とH₂受容体拮抗剤を併用した際に、本剤の単独投与時と比較してAUC(幾何平均値)が33%低下しました。本剤の溶解性はpHに依存するため、H₂受容体拮抗剤との併用により、エルロチニブの血漿中濃度が減少する可能性があるため、注意が必要と判断して設定しました。

抗凝血薬

プロトロンビン時間国際標準比(INR)の増加や胃腸出血などの事象が報告されており、その一部はワルファリンの併用に関連していることから設定しました。

タバコ(喫煙)

喫煙者におけるエルロチニブのAUCの平均値が非喫煙者と比較して64%低下したとの報告があり、喫煙の有無により血漿中濃度が変動する可能性があるため、注意が必要と判断して設定しました。

参考

海外において、健康成人男性32例(喫煙者16例、非喫煙者16例)に対して本剤150mg/日を単回投与し、血漿中濃度を検討しました。その結果、エルロチニブのAUC_{0-inf}の平均値は喫煙者で6718ng・h/mL、非喫煙者で18726ng・h/mL($p < 0.0001$ Student's t検定)であり、曝露量は非喫煙者と比較して喫煙者が有意に低値を示しました。

エルロチニブの代謝には喫煙により誘導されるCYP1A1およびCYP1A2が寄与していることが既に知られており、本試験の結果はこれらの酵素の誘導による可能性が考えられました。

以上のことから、タルセバを投与される患者さんには、禁煙を指導してください。

臨床試験の成績

本海外第Ⅲ相臨床試験は承認時の審査・評価に用いられた試験です。

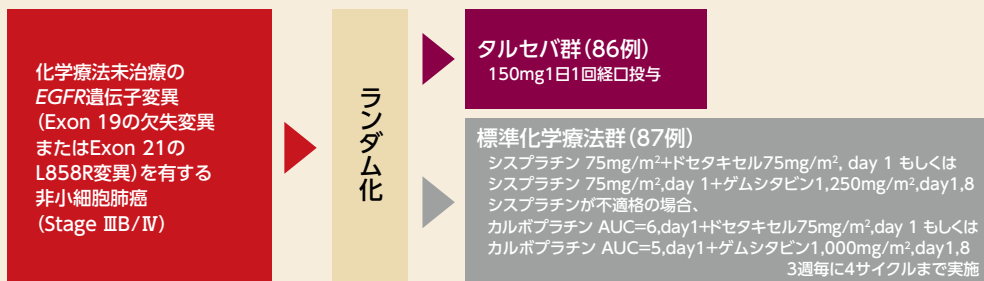
海外第Ⅲ相臨床試験[ML20650 (EURTAC) 試験] (海外データ)

一次化学療法

Rosell R., et al.: Lancet Oncol. 13(3): 239, 2012(承認時評価資料)

[利益相反]本試験はRoche社の支援により行われた。著者にRoche社より謝礼を受領している者が含まれる。

- 目的** 化学療法未治療のEGFR遺伝子変異(Exon 19の欠失変異またはExon 21のL858R変異)を有するStage ⅢBまたはⅣの非小細胞肺癌患者に対するタルセバ投与による有効性と安全性を標準化学療法(シスプラチン[カルボプラチンに変更可能]+ドセタキセルまたはシスプラチン[カルボプラチンに変更可能]+ゲムシタビン)と比較する。
- 対象** 化学療法未治療のEGFR遺伝子変異(Exon 19の欠失変異またはExon 21のL858R変異)を有するStage ⅢBまたはⅣの非小細胞肺癌患者(173例)
- 試験方法** 初回治療としてタルセバ群と標準化学療法群(シスプラチン+ドセタキセルもしくはシスプラチン+ゲムシタビン)にランダムに割付



- 評価項目** 主要評価項目：無増悪生存期間(PFS)(検証的な解析項目)
副次評価項目：奏効率、全生存期間(OS)、病勢進行(PD)部位、安全性、血清中のEGFR遺伝子変異解析、QOL(FACT-L[Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung questionnaire]、LCS[Lung Cancer Subscale])等

- 解析計画** PFSの群間比較にはLog-rank検定を用い、ハザード比の推定にはCox比例ハザードモデルを用いた。PFSの中間解析は両側有意水準0.037として実施した。本試験では、1回の中間解析が計画され、標準化学療法群と比較したタルセバ群の優位性を80%の検出力で確認するために必要なイベント数(135件)の約65%(88件)が観察された時点で、有効性及び安全性の評価を目的とした中間解析が計画されていた。必要イベント数の約68%(92件)が観察された時点で中間解析が実施された(データカットオフ日：2010年8月2日)。なお、2011年1月26日にカットオフしたデータ(イベント数111件)を用いて追加解析も行われた。

【中間解析における有効性の結果】

主要評価項目である無増悪生存期間の中間解析(データカットオフ日:2010年8月2日)の結果は下表のとおりであり、標準化学療法群に対するタルセバ群の優越性が検証されました。

《無増悪生存期間》[主要評価項目](検証的な解析結果)

	タルセバ群 (n=77)	標準化学療法群 (n=76)
無増悪生存期間中央値(月) [95%信頼区間]	9.4 [7.9~12.3]	5.2 [4.4~5.8]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.42 [0.27~0.64]	
p値* Log-rank検定	p<0.0001	

カットオフ日 2010年8月2日
*両側有意水準0.037

標準化学療法として、一部本邦承認外の用法及び用量を含む。非小細胞肺癌の場合、ゲムシタビンの本邦における承認用法及び用量は、「通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタビンとして1回1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。カルボプラチンの本邦における承認用法及び用量は、「通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300~400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。」である。

主な副作用とその対策

効能又は効果

用法及び用量

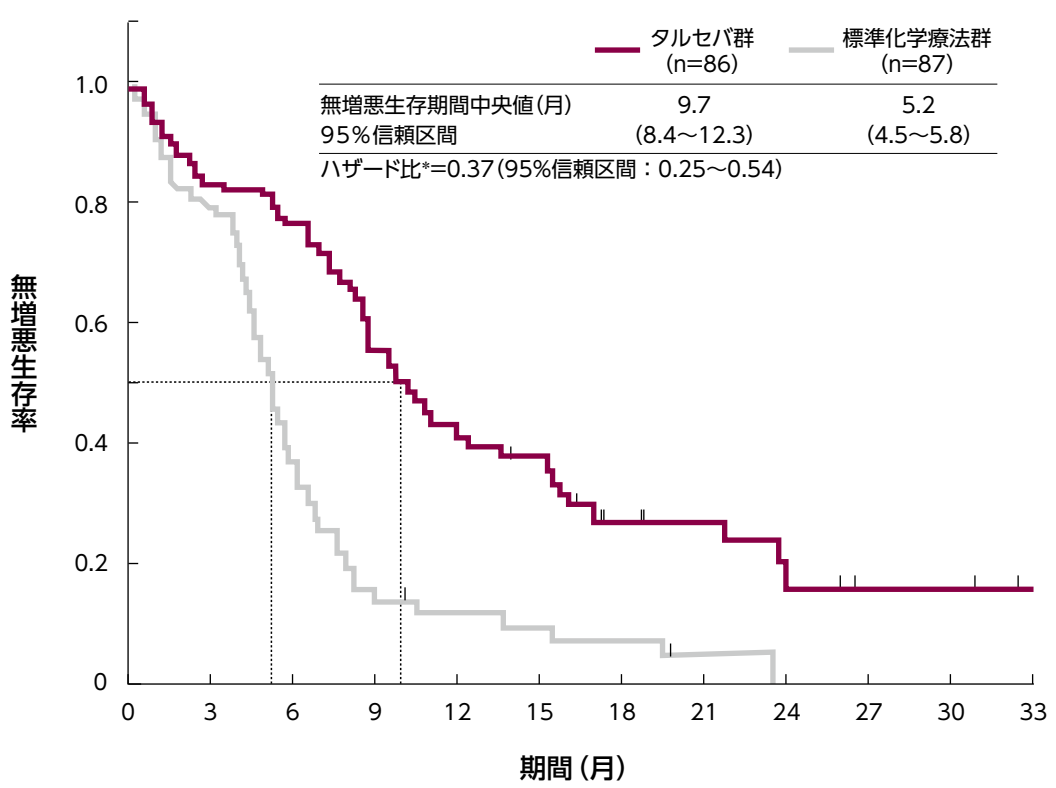
タルセバのご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関するQ&A

参考資料

【追加解析における有効性の結果】 〈無増悪生存期間〉 [主要評価項目]



〈リスク数〉	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
タルセバ群	86	63	54	32	21	17	9	7	4	2	2	0
標準化学療法群	87	49	20	8	5	4	3	1	0	0	0	0

カットオフ日 2011年1月26日
*層別化調整しないCox回帰モデルにおけるハザード比

〈奏効率〉 [副次評価項目]

項目	タルセバ群 (n=86)	標準化学療法群 (n=87)
完全奏効 (CR)	2% (2/86例)	0%
部分奏効 (PR)	56% (48/86例)	15% (13/87例)
安定 (SD)	21% (18/86例)	51% (44/87例)
進行 (PD)	7% (6/86例)	13% (11/87例)
評価せず	14% (12/86例)	22% (19/87例)
奏効率 (CR+PR) [副次評価項目]	58% (50/86例)	15% (13/87例)

RECIST ver.1.0に基づき判定
カットオフ日 2011年1月26日

【追加解析における安全性の結果】

有害事象はタルセバ群84例中82例、標準化学療法群82例中81例に認められ、主なものはタルセバ群で発疹(Grade 3)11例(13%)、標準化学療法群で好中球減少症(Grade 3-4)18例(22%)でした。治療関連死は、タルセバ群で肝毒性1例、標準化学療法群で脳血管障害2例(そのうちの1例はGrade 5の感染症に関連)に認められました。

	タルセバ群 (n=84) 例数 (%)			標準化学療法群 (n=82) 例数 (%)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
疲労	43(51)	5(6)	-	43(52)	16(20)	-
発疹	56(67)	11(13)	-	4(5)	-	-
下痢	44(52)	4(5)	-	15(18)	-	-
食欲不振	26(31)	-	-	26(32)	2(2)	-
貧血	9(11)	-	1(1)	37(45)	3(4)	-
好中球減少症	-	-	-	15(18)	12(15)	6(7)
脱毛症	12(14)	-	-	13(16)	2(2)	-
神経障害	7(8)	-	1(1)	11(13)	1(1)	-
関節痛	8(10)	1(1)	-	4(5)	1(1)	-
血小板減少症	1(1)	-	-	1(1)	6(7)	6(7)
アミノトランスフェラーゼ上昇	3(4)	2(2)	-	5(6)	-	-
発熱性好中球減少症	-	-	-	1(1)	1(1)	2(2)
肺臓炎	-	1(1)	-	-	1(1)	-

	タルセバ群 (n=84) 例数 (%)	標準化学療法群 (n=82) 例数 (%)
有害事象、全 Grade	82(98)	81(99)
副作用、全 Grade	78(93)	78(95)
Grade 3-4 有害事象	38(45)	55(67)
有害事象による減量	18(21)	23(28)
副作用による減量	18(21)	21(26)
有害事象による投与中止 ^{注)}	11(13)	19(23)
副作用による投与中止	5(6)	16(20)
重篤な有害事象	27(32)	25(30)
治療に関連する重篤な有害事象	5(6)	16(20)
治療関連死*	1(1)	2(2)
ILD様事象	1(1)	1(1)

*タルセバ群 肝毒性1例、標準化学療法群 脳血管障害2例(そのうちの1例はGrade 5の感染症に関連)

MedDRA ver.13.0
CTCAE v3.0により評価
カットオフ日 2011年1月26日

注)中間解析(カットオフ日2010年8月2日)における重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象
タルセバ又は標準化学療法の重篤な有害事象は、タルセバ群で20/75例(26.7%)、標準化学療法群で19/74例(25.7%)に認められました。主な重篤な有害事象は、タルセバ群では、肺炎、肺塞栓症、呼吸困難及び心タンポナーデ各2例(2.7%)、標準化学療法群では、気道感染、血小板減少症及び発熱性好中球減少症各3例(4.1%)、呼吸不全及び脳血管発作各2例(2.7%)でした。因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、タルセバ群では高ビリルビン血症、下痢、気道感染、肺障害、肝毒性各1例、標準化学療法群では血小板減少症及び発熱性好中球減少症各3例、脳血管発作2例、貧血、S状結腸炎、胃腸毒性、気道感染、感染、肺塞栓症、倦怠感、心不全、急性腎不全、形成不全、薬物過敏症及び血小板数減少各1例でした。タルセバ又は標準化学療法の投与中止に至った有害事象は、タルセバ群で10/75例(13.3%)、標準化学療法群で13/74例(17.6%)に認められました。投与中止に至った事象の内訳は、タルセバ群では、胃腸出血、上気道感染、多発ニューロパチー、肺炎、脳血管発作、粘膜の炎症、発疹、下痢、肺障害及び肝毒性各1例(1.3%)、標準化学療法群では、好中球減少症3例(4.1%)、無力症及び血小板数減少各2例(2.7%)、血小板減少症、発熱性好中球減少症、貧血、多臓器不全、S状結腸炎、医療機器関連感染、脳血管発作、急性腎不全及び形成不全各1例(1.4%)でした。このうち、タルセバ群の粘膜の炎症、発疹、下痢、肺障害及び肝毒性各1例、標準化学療法群の好中球減少症3例、無力症及び血小板数減少各2例、血小板減少症、発熱性好中球減少症、貧血、S状結腸炎、脳血管発作、急性腎不全及び形成不全各1例は、タルセバ又は標準化学療法との因果関係が否定されませんでした。(審査報告書)

主な副作用とその対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関するQ&A

参考資料

国際共同第Ib/Ⅲ相臨床試験 (RELAY試験)

一次化学療法

Nakagawa K., et al.: Lancet Oncol. 20(12): 1655, 2019

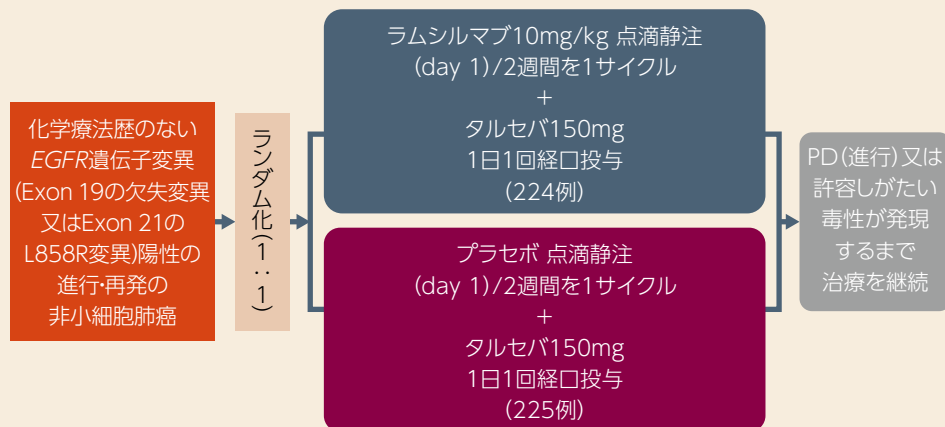
[利益相反] 著者に中外製薬株式会社より謝礼を受領している者が含まれる。

日本イーライリリー株式会社 社内資料：非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ib/Ⅲ相試験 (RELAY試験 PartB) (承認時評価資料)

目的 化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、ラムシルマブ+タルセバの併用投与の無増悪生存期間をプラセボ+タルセバの併用投与と比較する。

対象 化学療法歴のないEGFR遺伝子変異 (Exon 19の欠失変異又はExon 21のL858R変異)陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者449例 (日本人症例211例を含む)

試験方法 ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (第Ⅲ相パート)



評価項目 主要評価項目：無増悪生存期間 (検証的な解析項目)
副次評価項目：安全性、全生存期間、奏効率、病勢コントロール率、Lung Cancer Symptom Scale and EuroQol 5-dimension 等

解析計画 無増悪生存期間の投与群間比較は、interactive web-response system (IWRS) に記録されたランダム化の層別因子*による層別Log-rank検定を行った。また、無増悪生存期間の中央値は、Kaplan-Meier法を用いて投与群ごとに推定した。層別Cox比例ハザードモデルを用いて、無増悪生存期間の層別ハザード比とその両側95%信頼区間を推定した。プラセボ+タルセバ群と比較したラムシルマブ+タルセバ群の優位性を80%の検出力で確認するために必要なイベント数 (270件) の約42% (114件) が観察されたところで、無益性の評価 (futility analysis) を目的とした中間解析が計画されていた。

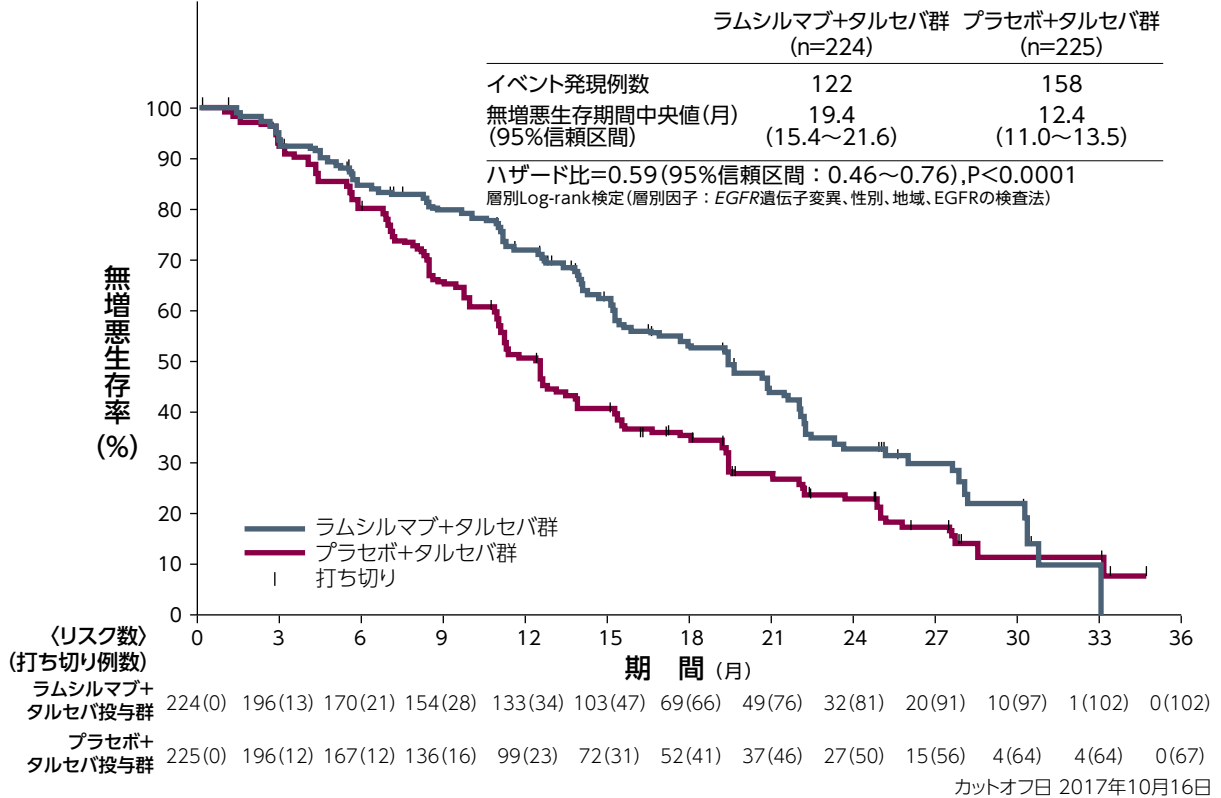
*層別因子：(1)EGFR遺伝子変異 (exon 19の欠失変異又はexon 21のL858R変異)
(2)性別 (男性又は女性)
(3)地域 (東アジア又はその他)
(4)EGFRの検査法 [Therascreen® (Qiagen) 及びCobas® (Roche) 又はその他のPCRとシーケンシング法]

ラムシルマブ併用時の安全性情報等についてはラムシルマブの電子化された添付文書ならびに適正使用ガイドをご参照ください。

【有効性の結果】

主要評価項目である無増悪生存期間の結果は以下のとおりであり、ラムシルマブ+タルセバ群のプラセボ+タルセバ群に対する有意な延長が検証されました。

〈無増悪生存期間〉[主要評価項目] (検証的な解析結果)



【安全性の結果】

有害事象はラムシルマブ+タルセバ群100.0%(221例)、プラセボ+タルセバ群100.0%(225例)に認められた。主な有害事象[ラムシルマブ+タルセバ群、プラセボ+タルセバ群]は、下痢[70.1%(155例)、71.1%(160例)]、ざ瘡様皮膚炎[67.4%(149例)、68.0%(153例)]、爪囲炎[53.4%(118例)、50.7%(114例)]、高血圧[45.2%(100例)、12.0%(27例)]、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加[42.5%(94例)、31.1%(70例)]、口内炎[41.6%(92例)、36.4%(82例)]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加[41.6%(92例)、25.8%(58例)]、皮膚乾燥[37.6%(83例)、40.4%(91例)]、脱毛症[33.9%(75例)、19.6%(44例)]、蛋白尿[33.9%(75例)、8.4%(19例)]、鼻出血[33.5%(74例)、12.0%(27例)]、血中ビリルビン増加[30.8%(68例)、31.1%(70例)]等であった。

重篤な有害事象は、ラムシルマブ+タルセバ群29.4%(65例)、プラセボ+タルセバ群20.9%(47例)に認められ、2例以上に認められた重篤な有害事象は、ラムシルマブ+タルセバ群で肺炎3.2%(7例)、蜂巣炎及び気胸が各1.8%(各4例)、食欲減退、下痢、肝機能異常及び発熱が各1.4%(各3例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、呼吸困難、高血圧、低血圧、肺塞栓症、皮膚感染、小腸出血、尿路感染及び嘔吐が各0.9%(各2例)、プラセボ+タルセバ群では発熱1.8%(4例)、気胸1.3%(3例)、肝機能異常、肺塞栓症、間質性肺疾患、背部痛、白内障及び悪心が各0.9%(各2例)であった。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は、ラムシルマブ+タルセバ群15.4%(34例)、プラセボ+タルセバ群11.6%(26例)に認められた。その主なものは、ラムシルマブ+タルセバ群で食欲減退、下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高血圧が各0.9%(各2例)、プラセボ+タルセバ群で肝機能異常、肺塞栓症、間質性肺疾患、悪心各0.9%(各2例)であった。

投与中又は投与中止後30日以内に死亡に至った有害事象は、ラムシルマブ+タルセバ群2.7%(6例)のみに認められ、インフルエンザ脳炎、血胸、リンパ腫、肺炎、細菌性肺炎及び腎不全の各1例であった。このうち治験薬との因果関係を否定できない死亡に至った有害事象は、血胸1例であった。本試験においてプラセボ+タルセバ群では死亡に至った有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ラムシルマブ+タルセバ群12.7%(28例)、プラセボ+タルセバ群10.7%(24例)であった。投与中止に至った主な有害事象は、ラムシルマブ+タルセバ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、爪囲炎が各3例であり、プラセボ+タルセバ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加4例、肝機能異常3例であった。

主な副作用とその対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関するQ&A

参考資料



国内第II相臨床試験 (JO22903試験)

一次化学療法

社内資料:EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての国内第II相臨床試験 (JO22903) (承認時評価資料)

- 目的** 化学療法未治療のEGFR遺伝子変異(Exon 19の欠失変異またはExon 21のL858R変異)を有する進行性、転移性または術後再発の非小細胞肺癌患者に対するタルセバの有効性と安全性を検討する。
- 対象** 化学療法未治療のEGFR遺伝子変異(Exon 19の欠失変異またはExon 21のL858R変異)を有する進行性、転移性または術後再発の非小細胞肺癌患者(103例)
- 試験方法** タルセバ1日150mg連日経口投与
- 評価項目** 主要評価項目：無増悪生存期間(PFS)、安全性
副次評価項目：奏効率、病勢コントロール率、奏効期間、全生存期間(OS)
- 解析計画** 国内でEGFR遺伝子変異のある非小細胞肺癌患者に一次療法としてカルボプラチン・パクリタキセル療法を施行した場合の歴史対照のPFS中央値を7カ月と設定し、本試験でのPFS中央値の95%信頼下限が7カ月を上回るかどうか確認した。

【有効性の結果】

	有効性解析対象 (n=102)
無増悪生存期間中央値 (95% 信頼区間) [主要評価項目]	11.8カ月 (9.7カ月～推定不能)
奏効率 (CR+PR) (95% 信頼区間) [副次評価項目]	78.4% (80/102例) (69.2～86.0%)
病勢コントロール率 (CR+PR+SD) (95% 信頼区間) [副次評価項目]	95.1% (97/102例) (88.9～98.4%)
奏効期間中央値 (95% 信頼区間) [副次評価項目]	11.1カ月 (9.4カ月～推定不能)

RECIST ver.1.0に基づき判定
カットオフ日 2011年9月1日

【安全性の結果】【主要評価項目】

有害事象は103例全例に認められ、主なものは発疹85例(82.5%)、下痢83例(80.6%)などでした。重篤な有害事象はILD及び肺臓炎各3例(2.9%)、食欲減退2例(1.9%)であり、これらはすべて副作用でした。また、投与中止に至った有害事象の内訳は、ILD3例(2.9%)、肺臓炎、肝機能異常、肝障害、ざ瘡様皮膚炎、ALT増加が各1例(1.0%)でした。有害事象による死亡例は2例(1.9%)に認められ、いずれも肺臓炎でした。

	全Grade (%)	安全性評価対象 (n=103)		
		Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)
発疹	82.5	26.2	42.7	13.6
下痢	80.6	56.3	23.3	1.0
皮膚乾燥	76.7	43.7	28.2	4.9
爪囲炎	66.0	16.5	48.5	1.0
そう痒症	64.1	35.0	26.2	2.9
口内炎	63.1	43.7	18.4	1.0
食欲減退	35.0	19.4	12.6	2.9
鼻咽頭炎	33.0	24.3	8.7	-
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	33.0	20.4	4.9	7.8
脱毛症	27.2	26.2	1.0	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26.2	18.4	4.9	2.9
血中ビリルビン増加	25.2	10.7	14.6	-

CTCAE v4.0により評価
カットオフ日 2011年9月1日

国内第II相臨床試験 (JO22903 試験) における安全性の結果については、86 ページからの副作用発現状況をご参照ください。

主な副作用とその対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関するQ&A

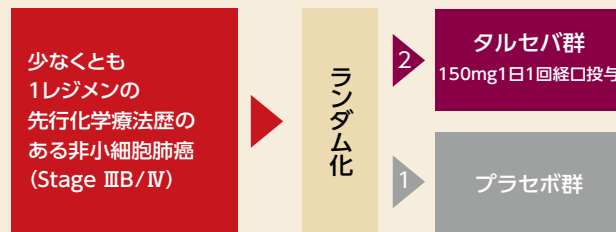
参考資料

海外第Ⅲ相臨床試験(BR.21試験) (海外データ)

二次治療以降

社内資料:標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験(BR.21) (承認時評価資料)

- 目的** 全生存期間をタルセバ群とプラセボ群で比較する。
- 対象** 少なくとも1レジメンの標準化学療法が無効であった進行性又は転移性の非小細胞肺癌患者 (Stage ⅢB又はⅣ) 731例 (タルセバ群488例、プラセボ群243例)
- 試験方法** 多国籍ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験として実施された。施設、前治療レジメン数、プラチナ製剤による先行療法の有無、先行療法の最良効果、ECOG PSに基づいて患者を層別化し、タルセバ150mgを1日1回経口投与するタルセバ群又はプラセボ群に2:1でランダム割付けした。



- 評価項目** 主要評価項目：全生存期間(検証的な解析項目)
副次評価項目：無増悪生存期間、奏効率*1、奏効期間、安全性、EGFR発現と効果/安全性との関連等
*1 全腫瘍部位に対して8週間ごとに腫瘍径を測定し、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)に基づいて判定。
- 解析計画** 全生存期間の群間比較には層別Log-rank検定を用い、ハザード比の推定には層別Cox比例ハザードモデルを用いた。層別因子は前治療レジメン数、プラチナ製剤による先行療法の有無、先行療法の最良効果、ECOG PS、EGFR蛋白発現状況(陽性、陰性、不明)であった。タルセバ群における33%の延命効果を90%の検出力で証明(両側 $\alpha=0.05$)するため、生存期間中央値をプラセボ群4カ月、タルセバ群5.3カ月とした。なお、背景因子別の全生存期間については、事前にサブグループ解析*2することが規定されていた。
*2 ECOG PS (0-1、2-3)、性別(男性、女性)、年齢(65歳未満、65歳以上)、組織型(腺癌、扁平上皮癌、その他の組織型)、試験前の体重減少(5%未満、5-10%、10%超)、喫煙歴(喫煙歴なし、現在喫煙中又は喫煙歴あり)、前化学療法レジメン数(1、2以上)、プラチナ製剤の使用歴(あり、なし)、タキサン系製剤の使用歴(あり、なし)、前治療の最良総合効果(CR/PR、SD、PD)、診断日から割付けまでの期間(6カ月未満、6-12カ月、12カ月超)、EGFR蛋白発現状況(陽性、陰性、不明)

【有効性の結果】

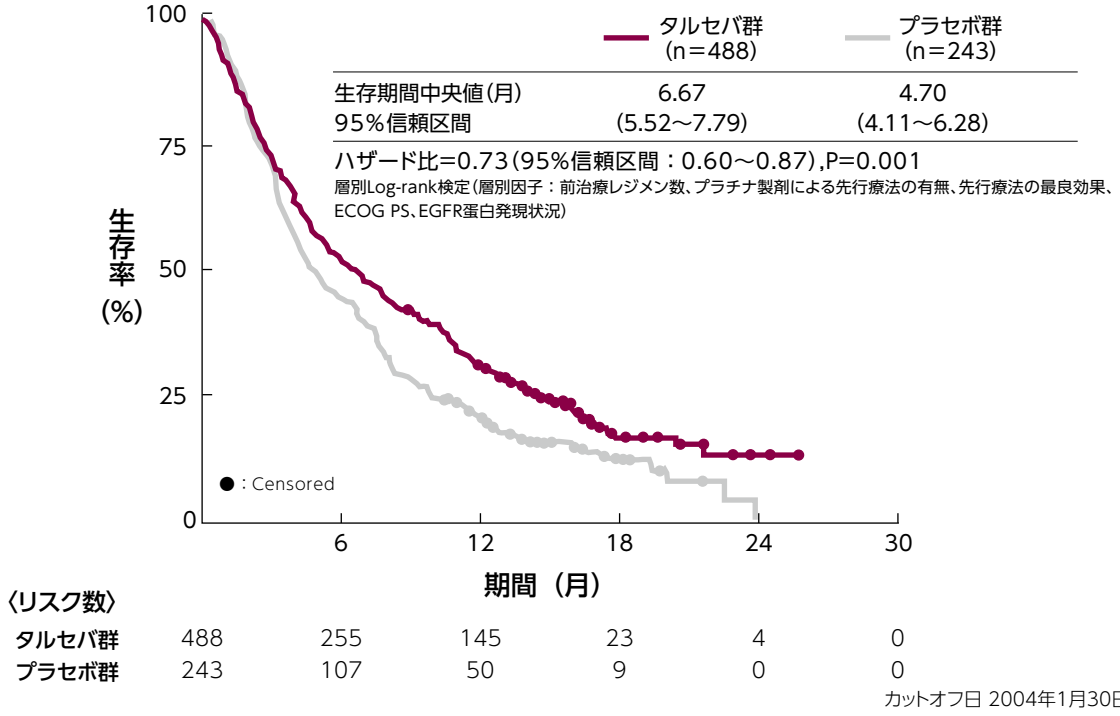
BR.21試験は、少なくとも1レジメンの標準化学療法が無効となった非小細胞肺癌を対象とした第Ⅲ相臨床試験です。その結果、プラセボ群と比較して統計学的に有意な生存期間の延長が検証されました。

	タルセバ群 (n=488)	プラセボ群 (n=243)	ハザード比*	P値* (層別 Log-rank検定)
生存期間中央値 (95%信頼区間) [主要評価項目]	6.67カ月 (5.52~7.79カ月)	4.70カ月 (4.11~6.28カ月)	0.73 (0.60~0.87)	0.001 (検証的な解析結果)
無増悪生存期間 (95%信頼区間) [副次評価項目]	9.71週間 (8.43~12.43週間)	8.00週間 (7.86~8.14週間)	0.61 (0.51~0.73)	
奏効率 [副次評価項目]	8.9%	0.9%		
病勢コントロール率 [副次評価項目]	44.0%	27.5%		

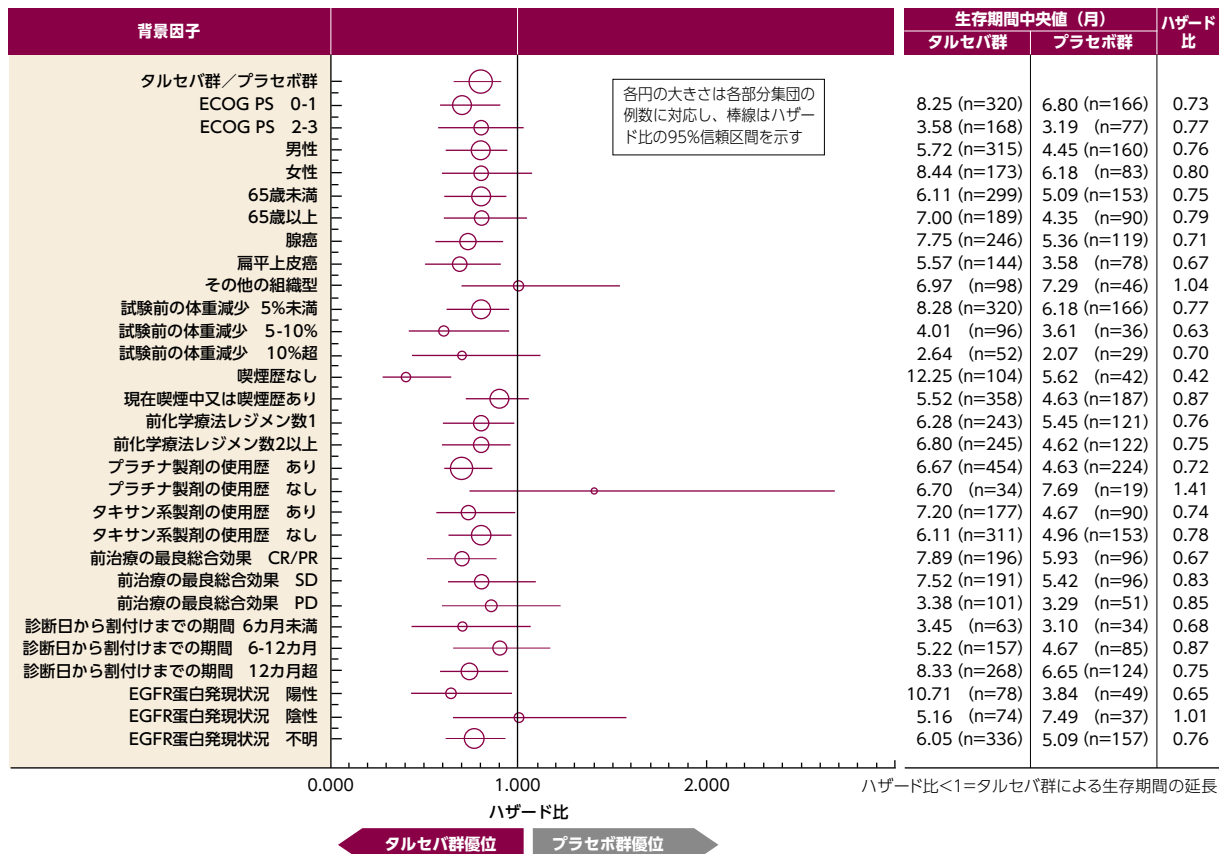
*ハザード比とP値は、ランダム化時の層別化因子およびEGFR発現状態で調整カットオフ日 2004年1月30日

主要評価項目である全生存期間の結果は以下のとおりであり、タルセバ群のプラセボ群に対する有意な延長が検証されました。

〈全生存期間〉[主要評価項目] (検証的な解析結果)



〈背景因子別の生存期間ハザード比〉[サブグループ解析]



また、探索的な研究としてさまざまな背景因子による副次的な解析がされました。BR.21試験における安全性の結果については、105ページをご参照ください。

主な副作用とその対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に際しての注意

臨床試験の成績

タルセバに関するQ&A

参考資料



国内第Ⅱ相臨床試験 (JO16565試験)

二次治療以降

Kubota K., et al. : J. Thorac. Oncol. 3(12): 1439, 2008 (承認時評価資料)
[利益相反] 著者に本薬剤のアドバイザー又は研究に関連する謝礼を受領している者が含まれる。

- 目的** プラチナ製剤を含む化学療法が施行され無効であった、もしくは再発した進行性・転移性又は再発性の非小細胞肺癌に対するタルセバ単独投与時(150mgの連日投与)の有効性(奏効率)、安全性、薬物動態について検討する。また、腫瘍組織における上皮増殖因子受容体(EGFR)遺伝子変異の有無を測定し、抗腫瘍効果との関連についても検討する。
- 対象** プラチナ製剤を含む化学療法が無効であった、もしくは再発した進行又は転移性又は再発性の非小細胞肺癌患者(Stage ⅢB又はⅣ)(62例)
- 試験方法** タルセバ150mgを1日1回朝食の1時間前に連日投与し、28日間を1コースとした。
- 評価項目** 主要評価項目：奏効率
副次評価項目：病勢コントロール率、無増悪期間、全生存期間、奏効期間、QOL評価*、安全性、薬物動態、EGFR発現と効果との関連 等
*Functional Assessment of Cancer Therapy of patients with Lung Cancer (FACT-L)の肺癌サブスケールに基づく。
- 解析計画** 帰無仮説H0：P=5%、対立仮説H1：P>5%、Pは真の奏効率とした。帰無仮説を片側有意水準2.5%にて二項分布による正確検定により検定した。期待される奏効率を20%とした場合50例で検出力が89.66%となる。解析対象集団から除外される患者が発生する可能性を考慮し、60例を目標症例数とした。

【有効性の結果】

	有効性解析対象(n=60)
奏効率(CR+PR)(95%信頼区間) [主要評価項目]	28.3%(17/60例) (17.5~41.4%)
病勢コントロール率(CR+PR+SD)(95%信頼区間) [副次評価項目]	50.0%(30/60例) (36.8~63.2%)
奏効期間中央値(95%信頼区間) [副次評価項目]	278日(203日~422日)
無増悪期間中央値(95%信頼区間) [副次評価項目]	77日(55日~166日)

【安全性の結果】

副作用は62例全例に認められ、主なものは発疹61例(98.4%)、皮膚乾燥50例(80.6%)、下痢46例(74.2%)、そう痒症45例(72.6%)、口内炎24例(38.7%)、食欲不振23例(37.1%)、疲労23例(37.1%)などでした。

因果関係の否定できない重篤な有害事象は7例に認められ、その内訳はILD様事象4例、高ビリルビン血症・食欲不振、DIC・脳梗塞、点状角膜炎でした。因果関係が否定できない有害事象による死亡は、ILD様事象、DIC・脳梗塞が各1例でした。投与中止に至った有害事象は11例に認められ、主なものはILD様事象3例、ALT増加2例などでした。

国内第Ⅱ相臨床試験 (JO18396試験)

二次治療以降

Takahashi T., et al. : Anticancer Res. 30 (2) : 557, 2010
[利益相反]本稿執筆にあたり中外製薬の支援を受けている。

目的	進行性・転移性の非小細胞肺癌を有する日本人患者におけるタルセバの有効性と安全性の評価
対象	1レジメン以上の先行化学療法が施行され、直近に行われた治療が無効であった進行性・転移性又は術後再発の非小細胞肺癌患者 (Stage ⅢB又はⅣ) (46例)
試験方法	タルセバ150mgを1日1回朝食前に連日投与し、28日間を1コースとした。
評価項目	主要評価項目：奏効率 副次評価項目：病勢コントロール率、無増悪期間、全生存期間、奏効期間、QOL評価*、安全性、薬物動態、EGFR発現と効果との関連 等 <small>*Functional Assessment of Cancer Therapy of patients with Lung Cancer (FACT-L)の肺癌サブスケールに基づく。</small>
解析計画	奏効率の95%信頼区間をClopper pearson法で算出した。帰無仮説の奏効率を5%とした場合40例で検出力が95.67%となる。真の奏効率が20%の場合、検出力は83.87%となる。

【有効性の結果】

	有効性解析対象 (n=46)
奏効率 (CR+PR) (95%信頼区間) [主要評価項目]	28.3% (13/46例) (16.0~43.5%)
病勢コントロール率 (CR+PR+SD) (95%信頼区間) [副次評価項目]	47.8% (22/46例) (32.9~63.1%)
奏効期間中央値 (95%信頼区間) [副次評価項目]	推定不能
無増悪期間中央値 (95%信頼区間) [副次評価項目]	75日 (56日~推定不能)

【安全性の結果】

副作用は46例全例に認められ、主なものは発疹45例 (97.8%)、下痢32例 (69.6%)、そう痒症30例 (65.2%)、皮膚乾燥27例 (58.7%)、口内炎21例 (45.7%)、食欲不振18例 (39.1%) などでした。

因果関係の否定できない重篤な有害事象は6例に認められ、その内訳はILD様事象、ALT増加、気胸・発熱、気胸、発熱、AST増加・ALT増加でした。因果関係が否定できない有害事象による死亡は、ILD様事象が1例でした。因果関係の否定できない投与中止に至った有害事象は3例に認められ、その内訳はALT増加、ILD様事象、全身性そう痒症・発疹・AST増加・ALT増加でした。

主な副作用とその対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関するQ&A

参考資料

副作用発現状況

一次化学療法

一次化学療法効能又は効果追加承認時の臨床試験(国内)

社内資料:EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての国内第II相臨床試験(JO22903)(承認時評価資料)

EGFR遺伝子変異陽性例の国内第II相臨床試験(一次化学療法)における安全性評価対象例103例中、103例(100.0%)に副作用が認められました。主な副作用は、発疹85例(82.5%)、下痢82例(79.6%)、皮膚乾燥79例(76.7%)、爪囲炎68例(66.0%)、そう痒症66例(64.1%)、口内炎64例(62.1%)でした。また、10%以上発現したGrade 3以上の副作用は発疹14例(13.6%)のみでした。(一次化学療法効能又は効果追加承認時)

〈副作用発現状況一覧表(JO22903試験)〉

評価対象例数	103例
副作用発現症例数(発現率)	103例(100.0%)
副作用の発現件数	1,225件

	全Grade 例数(%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
皮膚および皮下組織障害	103(100.0)					
発疹	85 (82.5)	27	44	14	-	-
皮膚乾燥	79 (76.7)	45	29	5	-	-
そう痒症	66 (64.1)	36	27	3	-	-
脱毛症	28 (27.2)	27	1	-	-	-
ざ瘡様皮膚炎	18 (17.5)	6	9	3	-	-
爪の障害	9 (8.7)	9	-	-	-	-
皮膚剥脱	5 (4.9)	5	-	-	-	-
ひび・あかぎれ	4 (3.9)	3	1	-	-	-
紅斑	2 (1.9)	2	-	-	-	-
多毛症	2 (1.9)	2	-	-	-	-
皮膚亀裂	2 (1.9)	1	1	-	-	-
皮膚疼痛	2 (1.9)	1	1	-	-	-
毛髪障害	2 (1.9)	2	-	-	-	-
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (1.0)	-	-	1	-	-
機械性蕁麻疹	1 (1.0)	-	1	-	-	-
丘疹	1 (1.0)	1	-	-	-	-
湿疹	1 (1.0)	1	-	-	-	-
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.0)	1	-	-	-	-
全身性そう痒症	1 (1.0)	-	1	-	-	-
爪甲脱落症	1 (1.0)	1	-	-	-	-
爪床の炎症	1 (1.0)	1	-	-	-	-
膿疱性乾癬	1 (1.0)	-	1	-	-	-
剥脱性皮膚炎	1 (1.0)	1	-	-	-	-
斑状丘疹状皮疹	1 (1.0)	-	1	-	-	-
皮膚炎	1 (1.0)	-	1	-	-	-
胃腸障害	97 (94.2)					
下痢	82 (79.6)	58	23	1	-	-
口内炎	64 (62.1)	44	19	1	-	-
悪心	15 (14.6)	11	3	1	-	-
便秘	13 (12.6)	9	4	-	-	-
口唇炎	12 (11.7)	8	3	1	-	-
腹部不快感	8 (7.8)	4	4	-	-	-
口内乾燥	7 (6.8)	6	1	-	-	-
消化不良	5 (4.9)	4	1	-	-	-
胃炎	4 (3.9)	1	3	-	-	-

	全Grade 例数(%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
舌炎	4 (3.9)	4	-	-	-	-
嘔吐	4 (3.9)	3	1	-	-	-
上腹部痛	2 (1.9)	1	1	-	-	-
おくび	1 (1.0)	1	-	-	-	-
メレナ	1 (1.0)	1	-	-	-	-
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	-	1	-	-	-
胃腸障害	1 (1.0)	-	1	-	-	-
逆流性食道炎	1 (1.0)	-	1	-	-	-
歯周炎	1 (1.0)	1	-	-	-	-
歯肉出血	1 (1.0)	1	-	-	-	-
痔核	1 (1.0)	-	1	-	-	-
痔出血	1 (1.0)	-	1	-	-	-
上部消化管出血	1 (1.0)	-	-	1	-	-
腹痛	1 (1.0)	1	-	-	-	-
肛門出血	1 (1.0)	1	-	-	-	-
感染症および寄生虫症	78(75.7)					
爪囲炎	68(66.0)	17	50	1	-	-
鼻咽頭炎	11(10.7)	7	4	-	-	-
膀胱炎	5 (4.9)	2	3	-	-	-
上気道感染	4 (3.9)	1	3	-	-	-
胃腸炎	3 (2.9)	2	-	1	-	-
足部白癬	3 (2.9)	2	1	-	-	-
気管支炎	2 (1.9)	-	2	-	-	-
尿路感染	2 (1.9)	-	1	1	-	-
肺感染	2 (1.9)	-	1	1	-	-
鼻前庭炎	2 (1.9)	-	2	-	-	-
毛包炎	2 (1.9)	1	1	-	-	-
咽頭炎	1 (1.0)	1	-	-	-	-
外陰部腔カンジダ症	1 (1.0)	1	-	-	-	-
外耳炎	1 (1.0)	-	1	-	-	-
気管支肺炎	1 (1.0)	-	1	-	-	-
急性中耳炎	1 (1.0)	-	1	-	-	-
帯状疱疹	1 (1.0)	-	1	-	-	-
中耳炎	1 (1.0)	-	1	-	-	-
爪真菌症	1 (1.0)	1	-	-	-	-
膿疱性皮疹	1 (1.0)	1	-	-	-	-
肺結核	1 (1.0)	-	1	-	-	-
白癬感染	1 (1.0)	-	1	-	-	-
皮膚真菌感染	1 (1.0)	1	-	-	-	-
鼻炎	1 (1.0)	1	-	-	-	-
臨床検査	64(62.1)					
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	33(32.0)	20	5	8	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26(25.2)	18	5	3	-	-
血中ビリルビン増加	26(25.2)	11	15	-	-	-
体重減少	17(16.5)	9	8	-	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (9.7)	7	1	2	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (5.8)	4	2	-	-	-
尿中血陽性	5 (4.9)	4	1	-	-	-
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (2.9)	3	-	-	-	-
尿中蛋白陽性	3 (2.9)	2	1	-	-	-
ヘマトクリット減少	2 (1.9)	2	-	-	-	-
ヘモグロビン減少	2 (1.9)	1	1	-	-	-
血中アルブミン減少	2 (1.9)	1	1	-	-	-
血中クレアチニン増加	2 (1.9)	-	2	-	-	-
血中コレステロール増加	2 (1.9)	2	-	-	-	-
血中尿素増加	2 (1.9)	1	1	-	-	-
好中球数減少	2 (1.9)	-	1	1	-	-
赤血球数減少	2 (1.9)	2	-	-	-	-

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料

臨床試験の成績

	全Grade 例数 (%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
C-反応性蛋白増加	1 (1.0)	-	1	-	-	-
血圧上昇	1 (1.0)	-	1	-	-	-
血圧低下	1 (1.0)	1	-	-	-	-
血中カリウム減少	1 (1.0)	-	1	-	-	-
血中ナトリウム減少	1 (1.0)	-	-	1	-	-
血中尿酸減少	1 (1.0)	1	-	-	-	-
血中尿酸増加	1 (1.0)	1	-	-	-	-
好酸球数増加	1 (1.0)	1	-	-	-	-
代謝および栄養障害	36(35.0)					
食欲減退	35(34.0)	20	13	2	-	-
脱水	2 (1.9)	-	2	-	-	-
眼障害	34(33.0)					
結膜炎	12(11.7)	5	7	-	-	-
眼乾燥	7 (6.8)	6	1	-	-	-
睫毛乱生	5 (4.9)	3	2	-	-	-
眼脂	2 (1.9)	1	1	-	-	-
眼充血	2 (1.9)	2	-	-	-	-
睫毛の成長	2 (1.9)	-	2	-	-	-
アレルギー性結膜炎	1 (1.0)	-	1	-	-	-
角膜炎	1 (1.0)	-	1	-	-	-
眼そう痒症	1 (1.0)	1	-	-	-	-
眼の異常感	1 (1.0)	1	-	-	-	-
眼精疲労	1 (1.0)	1	-	-	-	-
眼瞼炎	1 (1.0)	1	-	-	-	-
眼瞼浮腫	1 (1.0)	1	-	-	-	-
後天性色盲	1 (1.0)	1	-	-	-	-
霧視	1 (1.0)	1	-	-	-	-
網膜剥離	1 (1.0)	-	-	1	-	-
全身障害および投与局所様態	33(32.0)					
疲労	17(16.5)	15	2	-	-	-
倦怠感	9 (8.7)	7	2	-	-	-
発熱	5(4.9)	5	-	-	-	-
末梢性浮腫	4(3.9)	4	-	-	-	-
顔面浮腫	1 (1.0)	1	-	-	-	-
胸部不快感	1 (1.0)	1	-	-	-	-
口渇	1 (1.0)	-	1	-	-	-
熱感	1 (1.0)	1	-	-	-	-
不快感	1 (1.0)	1	-	-	-	-
浮腫	1 (1.0)	-	1	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23(22.3)					
間質性肺疾患 ^{注)}	3(2.9)	1	2	-	-	-
肺臓炎 ^{注)}	3(2.9)	1	-	-	-	2
鼻出血	3(2.9)	3	-	-	-	-
しゃっくり	2(1.9)	1	1	-	-	-
口腔咽頭痛	2(1.9)	2	-	-	-	-
発声障害	2(1.9)	1	1	-	-	-
鼻の炎症	2(1.9)	2	-	-	-	-
アレルギー性鼻炎	1 (1.0)	-	1	-	-	-
咽頭の炎症	1 (1.0)	1	-	-	-	-
口腔咽頭不快感	1 (1.0)	1	-	-	-	-
声帯萎縮	1 (1.0)	1	-	-	-	-
低酸素症	1 (1.0)	-	-	1	-	-
肺塞栓症	1 (1.0)	-	-	1	-	-
肺水腫	1 (1.0)	1	-	-	-	-
鼻乾燥	1 (1.0)	1	-	-	-	-
鼻漏	1 (1.0)	1	-	-	-	-
喘息	1 (1.0)	-	1	-	-	-

注)ILD様事象として取り扱った事象(P.12参照)

	全Grade 例数(%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
神経系障害	22 (21.4)					
味覚異常	20 (19.4)	15	5	-	-	-
頭痛	2 (1.9)	2	-	-	-	-
ジスキネジー	1 (1.0)	1	-	-	-	-
振戦	1 (1.0)	1	-	-	-	-
知覚過敏	1 (1.0)	-	1	-	-	-
浮動性めまい	1 (1.0)	1	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	15 (14.6)					
筋痙縮	3 (2.9)	3	-	-	-	-
背部痛	3 (2.9)	3	-	-	-	-
筋骨格硬直	2 (1.9)	2	-	-	-	-
四肢痛	2 (1.9)	1	1	-	-	-
滑液包炎	1 (1.0)	-	1	-	-	-
関節腫脹	1 (1.0)	1	-	-	-	-
筋骨格痛	1 (1.0)	1	-	-	-	-
筋肉痛	1 (1.0)	1	-	-	-	-
筋攣縮	1 (1.0)	1	-	-	-	-
尾骨痛	1 (1.0)	1	-	-	-	-
肝胆道系障害	7 (6.8)					
高ビリルビン血症	3 (2.9)	-	3	-	-	-
肝機能異常	2 (1.9)	-	-	1	1	-
肝障害	2 (1.9)	-	-	1	1	-
精神障害	7 (6.8)					
不眠症	7 (6.8)	6	1	-	-	-
血管障害	5 (4.9)					
高血圧	3 (2.9)	-	2	1	-	-
塞栓症	1 (1.0)	-	1	-	-	-
大静脈血栓症	1 (1.0)	-	-	1	-	-
血液およびリンパ系障害	4 (3.9)					
貧血	3 (2.9)	1	2	-	-	-
リンパ節症	1 (1.0)	-	1	-	-	-
生殖系および乳房障害	4 (3.9)					
萎縮性外陰腔炎	1 (1.0)	1	-	-	-	-
性器不快感	1 (1.0)	1	-	-	-	-
前立腺炎	1 (1.0)	1	-	-	-	-
腔の炎症	1 (1.0)	-	1	-	-	-
心臓障害	2 (1.9)					
動悸	2 (1.9)	1	1	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0)					
歯牙破折	1 (1.0)	-	1	-	-	-
腎および尿路障害	1 (1.0)					
排尿困難	1 (1.0)	1	-	-	-	-

MedDRA ver.13.0.
CTCAE v4.0により評価

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料

副作用発現状況

二次治療以降

承認時までの臨床試験(国内)

国内第I相臨床試験(15例)、国内第I相継続試験及び国内第II相臨床試験(二次治療以降)(108例)における安全性評価対象例123例中、123例(100.0%)に副作用が認められました。主な副作用は、発疹119例(96.7%)、下痢88例(71.5%)、皮膚乾燥80例(65.0%)、そう痒症76例(61.8%)等でした。(承認時)

〈副作用発現状況一覧表(承認時)〉

評価症例数	123例
副作用発現症例数(発現率)	123例(100%)
副作用の発現件数	1,454件

	全Grade 例数(%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
皮膚及び皮下組織障害	119(96.7)					
発疹	119(96.7)	32	82	5	-	-
皮膚乾燥	80(65.0)	72	8	-	-	-
そう痒症	76(61.8)	62	14	-	-	-
脱毛症	8(6.5)	8	-	-	-	-
爪の障害	8(6.5)	6	2	-	-	-
色素沈着障害	3(2.4)	3	-	-	-	-
剥脱性皮膚炎	3(2.4)	3	-	-	-	-
皮膚潰瘍	2(1.6)	2	-	-	-	-
皮膚落屑	2(1.6)	2	-	-	-	-
蕁麻疹	2(1.6)	-	2	-	-	-
顔面浮腫	1(0.8)	1	-	-	-	-
紅斑	1(0.8)	1	-	-	-	-
紫斑	1(0.8)	1	-	-	-	-
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(0.8)	1	-	-	-	-
接触性皮膚炎	1(0.8)	1	-	-	-	-
全身性そう痒症	1(0.8)	-	-	1	-	-
爪床圧痛	1(0.8)	1	-	-	-	-
皮脂欠乏性湿疹	1(0.8)	-	1	-	-	-
嵌入爪	1(0.8)	-	1	-	-	-
胃腸障害	107(87.0)					
下痢	88(71.5)	70	15	3	-	-
口内炎	50(40.7)	39	9	2	-	-
悪心	23(18.7)	17	4	2	-	-
口唇炎	16(13.0)	16	-	-	-	-

	全Grade 例数(%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
嘔吐	12(9.8)	10	2	-	-	-
便秘	10(8.1)	5	5	-	-	-
上腹部痛	7(5.7)	5	2	-	-	-
胃不快感	6(4.9)	6	-	-	-	-
腹痛	5(4.1)	5	-	-	-	-
口内乾燥	3(2.4)	3	-	-	-	-
歯肉炎	3(2.4)	3	-	-	-	-
舌炎	3(2.4)	1	2	-	-	-
軟便	3(2.4)	3	-	-	-	-
腹部不快感	3(2.4)	3	-	-	-	-
胃炎	2(1.6)	1	1	-	-	-
歯周炎	2(1.6)	2	-	-	-	-
痔核	2(1.6)	2	-	-	-	-
消化不良	2(1.6)	2	-	-	-	-
メラナ	1(0.8)	1	-	-	-	-
血便排泄	1(0.8)	1	-	-	-	-
歯肉腫脹	1(0.8)	-	1	-	-	-
歯肉出血	1(0.8)	1	-	-	-	-
痔出血	1(0.8)	1	-	-	-	-
直腸出血	1(0.8)	-	1	-	-	-
嚥下痛	1(0.8)	1	-	-	-	-
臨床検査	93(75.6)					
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	37(30.1)	22	9	5	1	-
血中ビリルビン増加	31(25.2)	15	16	-	-	-

	全Grade 例数 (%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28(22.8)	18	7	2	1	-
C-反応性蛋白増加	27(22.0)	19	8	-	-	-
体重減少	23(18.7)	21	2	-	-	-
白血球数増加	23(18.7)	21	2	-	-	-
血中乳酸脱水素酵素増加	21(17.1)	16	5	-	-	-
血中アルカリホスファターゼ増加	17(13.8)	16	1	-	-	-
尿潜血陽性	16(13.0)	15	1	-	-	-
リンパ球数減少	15(12.2)	1	11	3	-	-
ヘモグロビン減少	14(11.4)	7	4	1	2	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14(11.4)	7	7	-	-	-
好中球数増加	14(11.4)	12	2	-	-	-
血中アルブミン減少	12(9.8)	8	4	-	-	-
赤血球数減少	11(8.9)	8	3	-	-	-
白血球数減少	11(8.9)	5	6	-	-	-
ヘマトクリット減少	10(8.1)	8	2	-	-	-
血中ブドウ糖増加	10(8.1)	7	3	-	-	-
好中球数減少	10(8.1)	6	4	-	-	-
血中クレアチニン増加	9(7.3)	6	3	-	-	-
総蛋白減少	9(7.3)	9	-	-	-	-
血中カルシウム増加	7(5.7)	7	-	-	-	-
血中塩化物増加	7(5.7)	7	-	-	-	-
血中尿素増加	7(5.7)	6	-	1	-	-
尿沈渣異常	7(5.7)	6	1	-	-	-
単球数増加	6(4.9)	6	-	-	-	-
尿中ウロビリリン陽性	6(4.9)	5	1	-	-	-
血圧上昇	4(3.3)	3	1	-	-	-
血中クロール減少	4(3.3)	4	-	-	-	-
血中コレステロール減少	4(3.3)	4	-	-	-	-
血中尿酸減少	4(3.3)	4	-	-	-	-
血小板数減少	3(2.4)	2	-	-	1	-
血小板数増加	3(2.4)	3	-	-	-	-
血中カリウム増加	3(2.4)	3	-	-	-	-
血中尿酸増加	3(2.4)	3	-	-	-	-
好酸球数増加	3(2.4)	2	1	-	-	-

	全Grade 例数 (%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
尿中蛋白陽性	3(2.4)	1	2	-	-	-
尿沈渣陽性	3(2.4)	3	-	-	-	-
便潜血陽性	3(2.4)	3	-	-	-	-
リンパ球数増加	2(1.6)	2	-	-	-	-
血中カリウム減少	2(1.6)	2	-	-	-	-
血中コレステロール増加	2(1.6)	-	2	-	-	-
血中トリグリセリド減少	2(1.6)	2	-	-	-	-
血中ナトリウム減少	2(1.6)	1	-	1	-	-
細胞マーカー増加	2(1.6)	2	-	-	-	-
血圧低下	1(0.8)	-	-	1	-	-
血中カルシウム減少	1(0.8)	1	-	-	-	-
血中ブドウ糖減少	1(0.8)	1	-	-	-	-
血中乳酸脱水素酵素減少	1(0.8)	1	-	-	-	-
好塩基球数増加	1(0.8)	1	-	-	-	-
心電図ST-T変化	1(0.8)	1	-	-	-	-
心電図T波逆転	1(0.8)	-	1	-	-	-
単球数減少	1(0.8)	1	-	-	-	-
尿中ブドウ糖陽性	1(0.8)	1	-	-	-	-
便潜血	1(0.8)	1	-	-	-	-
全身障害及び投与局所様態	62(50.4)					
疲労	34(27.6)	25	9	-	-	-
発熱	19(15.4)	16	3	-	-	-
倦怠感	15(12.2)	12	1	2	-	-
胸痛	3(2.4)	3	-	-	-	-
胸部不快感	3(2.4)	3	-	-	-	-
悪寒	1(0.8)	1	-	-	-	-
異常感	1(0.8)	-	1	-	-	-
炎症	1(0.8)	-	1	-	-	-
活動状態低下	1(0.8)	1	-	-	-	-
口渇	1(0.8)	1	-	-	-	-
腫痛	1(0.8)	1	-	-	-	-
熱感	1(0.8)	1	-	-	-	-
粘膜乾燥	1(0.8)	1	-	-	-	-
末梢性浮腫	1(0.8)	-	1	-	-	-
疼痛	1(0.8)	1	-	-	-	-
眼障害	52(42.3)					

主な副作用とその対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に際しての注意

臨床試験の成績

タルセバに関するQ&A

参考資料

臨床試験の成績

	全Grade 例数 (%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
結膜炎	11 (8.9)	9	2	-	-	-
角膜びらん	10 (8.1)	10	-	-	-	-
眼乾燥	10 (8.1)	9	1	-	-	-
点状角膜炎	10 (8.1)	7	2	1	-	-
アレルギー性結膜炎	5 (4.1)	5	-	-	-	-
眼瞼炎	5 (4.1)	2	3	-	-	-
睫毛乱生	5 (4.1)	5	-	-	-	-
角膜炎	4 (3.3)	2	2	-	-	-
眼そう痒症	3 (2.4)	3	-	-	-	-
眼充血	3 (2.4)	3	-	-	-	-
眼瞼浮腫	3 (2.4)	1	1	1	-	-
マイボーム腺分泌物	1 (0.8)	1	-	-	-	-
眼の異常感	1 (0.8)	1	-	-	-	-
眼精疲労	1 (0.8)	1	-	-	-	-
涙液分泌低下	1 (0.8)	1	-	-	-	-
睫毛剛毛化	1 (0.8)	1	-	-	-	-
代謝及び栄養障害	50 (40.7)					
食欲不振	36 (29.3)	22	9	5	-	-
食欲減退	9 (7.3)	7	2	-	-	-
高血糖	3 (2.4)	1	2	-	-	-
低リン酸血症	3 (2.4)	1	2	-	-	-
高カリウム血症	2 (1.6)	-	1	1	-	-
高コレステロール血症	1 (0.8)	1	-	-	-	-
高ナトリウム血症	1 (0.8)	-	-	1	-	-
高尿酸血症	1 (0.8)	-	-	-	1	-
脱水	1 (0.8)	-	1	-	-	-
低アルブミン血症	1 (0.8)	-	1	-	-	-
低カルシウム血症	1 (0.8)	-	1	-	-	-
低ナトリウム血症	1 (0.8)	1	-	-	-	-
低蛋白血症	1 (0.8)	-	1	-	-	-
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	49 (39.8)					
咳嗽	16 (13.0)	13	3	-	-	-
鼻出血	11 (8.9)	11	-	-	-	-
呼吸困難	10 (8.1)	3	6	1	-	-
咯血	7 (5.7)	7	-	-	-	-
咽喉頭疼痛	5 (4.1)	5	-	-	-	-

	全Grade 例数 (%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
嘔声	5 (4.1)	4	1	-	-	-
間質性肺疾患	4 (3.3)	-	-	1	-	3
気胸	3 (2.4)	1	1	1	-	-
鼻乾燥	2 (1.6)	2	-	-	-	-
咽頭不快感	1 (0.8)	1	-	-	-	-
湿性咳嗽	1 (0.8)	1	-	-	-	-
上気道の炎症	1 (0.8)	1	-	-	-	-
低酸素症	1 (0.8)	-	-	1	-	-
肺臓炎	1 (0.8)	1	-	-	-	-
感染症及び寄生虫症	48 (39.0)					
爪囲炎	33 (26.8)	25	7	1	-	-
足部白癬	5 (4.1)	4	1	-	-	-
白癬	4 (3.3)	4	-	-	-	-
鼻咽頭炎	4 (3.3)	4	-	-	-	-
尿路感染	3 (2.4)	1	1	1	-	-
咽頭炎	2 (1.6)	1	1	-	-	-
麦粒腫	2 (1.6)	2	-	-	-	-
感染	1 (0.8)	-	-	1	-	-
感染性湿疹	1 (0.8)	1	-	-	-	-
感染性腸炎	1 (0.8)	-	1	-	-	-
帯状疱疹	1 (0.8)	1	-	-	-	-
単純ヘルペス	1 (0.8)	1	-	-	-	-
爪感染	1 (0.8)	1	-	-	-	-
膿疱疹	1 (0.8)	-	1	-	-	-
肺炎	1 (0.8)	1	-	-	-	-
副鼻腔炎	1 (0.8)	1	-	-	-	-
肛門周囲膿瘍	1 (0.8)	-	1	-	-	-
膀胱炎	1 (0.8)	-	1	-	-	-
神経系障害	23 (18.7)					
頭痛	10 (8.1)	9	1	-	-	-
味覚異常	9 (7.3)	9	-	-	-	-
傾眠	2 (1.6)	2	-	-	-	-
浮動性めまい	2 (1.6)	2	-	-	-	-
視野欠損	1 (0.8)	1	-	-	-	-
振戦	1 (0.8)	1	-	-	-	-
頭部不快感	1 (0.8)	1	-	-	-	-

	全Grade例数 (%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
脳梗塞	1 (0.8)	-	-	-	-	1
嗅覚錯誤	1 (0.8)	1	-	-	-	-
精神障害	16 (13.0)					
不眠症	14 (11.4)	14	-	-	-	-
うつ病	1 (0.8)	-	1	-	-	-
錯覚	1 (0.8)	1	-	-	-	-
筋骨格系及び結合組織障害	13 (10.6)					
関節痛	5 (4.1)	5	-	-	-	-
筋痛	3 (2.4)	2	1	-	-	-
背部痛	2 (1.6)	2	-	-	-	-
関節腫脹	1 (0.8)	1	-	-	-	-
筋骨格硬直	1 (0.8)	1	-	-	-	-
筋痙攣	1 (0.8)	1	-	-	-	-
頸部痛	1 (0.8)	1	-	-	-	-
四肢痛	1 (0.8)	1	-	-	-	-
心臓障害	5 (4.1)					
頻脈	3 (2.4)	2	1	-	-	-
心室性期外収縮	1 (0.8)	1	-	-	-	-
動悸	1 (0.8)	1	-	-	-	-
血管障害	3 (2.4)					
高血圧	2 (1.6)	2	-	-	-	-
末梢冷感	1 (0.8)	1	-	-	-	-
腎及び尿路障害	3 (2.4)					
血尿	1 (0.8)	-	1	-	-	-
尿閉	1 (0.8)	1	-	-	-	-
排尿困難	1 (0.8)	1	-	-	-	-
傷害、中毒及び処置合併症	2 (1.6)					
挫傷	1 (0.8)	1	-	-	-	-
放射線性肺臓炎	1 (0.8)	-	-	1	-	-
生殖系及び乳房障害	2 (1.6)					
性器出血	1 (0.8)	1	-	-	-	-
腔出血	1 (0.8)	1	-	-	-	-
良性、悪性及び詳細不明の 新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	2 (1.6)					
化膿性肉芽腫	1 (0.8)	-	1	-	-	-
癌疼痛	1 (0.8)	-	1	-	-	-

	全Grade例数 (%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
血液及びリンパ系障害	2 (1.6)					
好中球減少症	1 (0.8)	1	-	-	-	-
播種性血管内凝固	1 (0.8)	-	-	-	-	1
肝胆道系障害	1 (0.8)					
高ビリルビン血症	1 (0.8)	-	-	1	-	-
耳及び迷路障害	1 (0.8)					
耳鳴	1 (0.8)	1	-	-	-	-

NCI-CTC version2.0により評価

主な副作用とその対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関するQ&A

参考資料

特定使用成績調査(全例調査)

Gemma A., et al.: Cancer Sci. 105(12): 1584, 2014

[利益相反]本試験は中外製薬株式会社の支援により実施された。著者に本薬剤のアドバイザー及び中外製薬株式会社の社員が含まれる。

特定使用成績調査(全例調査)において、安全性解析対象症例9,909例中7,835例(79.1%)に副作用が認められました。主な副作用は、発疹4,282例(43.2%)、下痢2,133例(21.5%)等でした。間質性肺疾患は429例(4.3%)に認められ、そのうち死亡に至った症例は153例(1.5%)でした。なお、間質性肺疾患発現症例における死亡例の割合は35.7%(153例/429例)でした。(2013年2月集計時)

〈副作用発現状況一覧表(特定使用成績調査)〉

評価対象例数	9,909例
副作用発現症例数(発現率)	7,835例(79.1%)
副作用の発現件数	17,439件

	全Grade 例数(%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
感染症および寄生虫症	960(9.69)	393(3.97)	460(4.64)	123(1.24)	4(0.04)	9(0.09)
膿瘍	1(0.01)	-	1	-	-	-
膿疱性ざ瘡	10(0.10)	5	5	-	-	-
細気管支炎	1(0.01)	-	-	-	-	-
気管支炎	9(0.09)	6	2	1	-	-
気管支肺炎	1(0.01)	-	-	1	-	-
カンジダ症	2(0.02)	1	1	-	-	-
蜂巣炎	8(0.08)	-	5	3	-	-
膀胱炎	7(0.07)	2	5	-	-	-
感染性皮膚炎	1(0.01)	-	-	1	-	-
耳感染	1(0.01)	-	-	1	-	-
膿瘡	1(0.01)	1	-	-	-	-
感染性湿疹	1(0.01)	-	1	-	-	-
眼感染	1(0.01)	-	1	-	-	-
毛包炎	105(1.06)	33	62	9	1	-
胃腸炎	4(0.04)	2	1	-	-	1
B型肝炎	1(0.01)	1	-	-	-	-
単純ヘルペス	5(0.05)	4	-	1	-	-
帯状疱疹	17(0.17)	5	10	2	-	-
膿痂疹	28(0.28)	10	9	9	-	-
感染	3(0.03)	1	1	1	-	-
インフルエンザ	1(0.01)	1	-	-	-	-
ヘルペス性角膜炎	1(0.01)	-	1	-	-	-
迷路炎	1(0.01)	-	1	-	-	-
喉頭炎	1(0.01)	1	-	-	-	-
肝膿瘍	1(0.01)	-	1	-	-	-
縦隔炎	1(0.01)	-	-	1	-	-
鼻前庭炎	1(0.01)	1	-	-	-	-
鼻咽頭炎	11(0.11)	10	1	-	-	-
壊死性筋膜炎	1(0.01)	-	-	1	-	-
臍炎	1(0.01)	1	-	-	-	-
爪真菌症	2(0.02)	2	-	-	-	-
口腔カンジダ症	5(0.05)	3	2	-	-	-
外耳炎	6(0.06)	3	3	-	-	-
中耳炎	4(0.04)	1	2	1	-	-
爪囲炎	653(6.59)	284	306	70	-	-

	全Grade 例数 (%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
咽頭炎	5 (0.05)	4	-	1	-	-
肺炎	21 (0.21)	2	9	3	1	5
クラミジア性肺炎	1 (0.01)	1	-	-	-	-
偽膜性大腸炎	1 (0.01)	-	1	-	-	-
肺結核	1 (0.01)	1	-	-	-	-
腎盂腎炎	3 (0.03)	1	1	1	-	-
膿皮症	2 (0.02)	-	2	-	-	-
膿疱性皮疹	23 (0.23)	8	13	2	-	-
鼻炎	4 (0.04)	4	-	-	-	-
敗血症	4 (0.04)	-	-	2	-	2
敗血症性ショック	1 (0.01)	-	-	-	1	-
皮膚感染	1 (0.01)	1	-	-	-	-
ブドウ球菌性膿痂疹	1 (0.01)	1	-	-	-	-
皮下組織膿瘍	6 (0.06)	1	3	2	-	-
股部白癬	2 (0.02)	1	-	1	-	-
足部白癬	5 (0.05)	3	1	1	-	-
扁桃炎	1 (0.01)	-	-	1	-	-
尿路感染	4 (0.04)	1	3	-	-	-
ウイルス感染	1 (0.01)	1	-	-	-	-
口腔感染	1 (0.01)	-	1	-	-	-
肛門膿瘍	2 (0.02)	-	2	-	-	-
膿痂疹性湿疹	1 (0.01)	1	-	-	-	-
皮膚カンジダ	2 (0.02)	-	2	-	-	-
感染性小腸結腸炎	1 (0.01)	-	-	1	-	-
感染性腸炎	3 (0.03)	1	-	2	-	-
白癬感染	2 (0.02)	1	1	-	-	-
細菌性肺炎	7 (0.07)	-	3	4	-	-
肺感染	2 (0.02)	2	2	-	-	-
鼓膜炎	1 (0.01)	-	1	-	-	-
爪感染	1 (0.01)	-	1	-	-	-
肛門感染	1 (0.01)	-	1	-	-	-
細菌性気管支炎	1 (0.01)	-	-	1	-	-
細菌性結膜炎	1 (0.01)	-	1	-	-	-
角膜感染	1 (0.01)	-	1	-	-	-
化膿	1 (0.01)	-	1	-	-	-
気道感染	1 (0.01)	1	-	-	-	-
感染性脊椎炎	1 (0.01)	-	-	1	-	-
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	3 (0.03)	-	1	1	-	1
細菌性腸炎	1 (0.01)	-	1	-	-	-
口腔ヘルペス	4 (0.04)	2	2	-	-	-
手白癬	1 (0.01)	-	1	-	-	-
感染性皮膚嚢腫	2 (0.02)	1	1	-	-	-
感染性腹膜炎	1 (0.01)	-	-	-	1	-
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	11 (0.11)	3 (0.03)	4 (0.04)	1 (0.01)	2 (0.02)	1 (0.01)
乳癌	1 (0.01)	-	-	-	1	-
胃癌	1 (0.01)	-	-	1	-	-
悪性胸水	1 (0.01)	-	1	-	-	-
骨髄異形成症候群	1 (0.01)	-	1	-	-	-
化膿性肉芽腫	4 (0.04)	2	2	-	-	-
貪食細胞性組織球症	1 (0.01)	-	-	-	1	-
腫瘍出血	1 (0.01)	-	-	-	-	1
腫瘍熱	1 (0.01)	1	-	-	-	-
血液およびリンパ系障害	71 (0.72)	12 (0.12)	21 (0.21)	22 (0.22)	10 (0.10)	5 (0.05)
貧血	48 (0.48)	7	15	15	8	1
播種性血管内凝固	9 (0.09)	-	1	4	-	4
好酸球増加症	1 (0.01)	1	-	-	-	-
発熱性好中球減少症	1 (0.01)	-	-	1	-	-

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料

臨床試験の成績

	全Grade 例数(%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
溶血	2 (0.02)	-	2	-	-	-
溶血性貧血	1 (0.01)	-	1	-	-	-
鉄欠乏性貧血	4 (0.04)	3	1	-	-	-
リンパ節炎	1 (0.01)	-	-	-	-	-
好中球減少症	3 (0.03)	-	-	2	1	-
血小板減少症	3 (0.03)	1	1	-	1	-
免疫系障害	5 (0.05)	-	4(0.04)	1(0.01)	-	-
アナフィラキシー様反応	1 (0.01)	-	-	1	-	-
アトピー	1 (0.01)	-	1	-	-	-
過敏症	3 (0.03)	-	3	-	-	-
内分泌障害	1 (0.01)	1(0.01)	-	-	-	-
甲状腺機能低下症	1 (0.01)	1	-	-	-	-
代謝および栄養障害	687 (6.93)	289 (2.92)	280 (2.83)	127 (1.28)	12 (0.12)	1 (0.01)
脱水	5 (0.05)	3	2	-	-	-
糖尿病	1 (0.01)	-	-	1	-	-
電解質失調	1 (0.01)	1	-	-	-	-
高カルシウム血症	1 (0.01)	-	1	-	-	-
高コレステロール血症	1 (0.01)	1	-	-	-	-
高血糖	1 (0.01)	-	-	-	-	1
高カリウム血症	11 (0.11)	2	4	3	2	-
高ナトリウム血症	3 (0.03)	3	-	-	-	-
低アルブミン血症	15 (0.15)	8	3	4	-	-
低カルシウム血症	2 (0.02)	-	-	1	1	-
低クロール血症	2 (0.02)	1	1	-	-	-
低血糖症	6 (0.06)	2	2	1	1	-
低カリウム血症	3 (0.03)	2	-	2	-	-
低ナトリウム血症	9 (0.09)	5	-	3	1	-
低蛋白血症	1 (0.01)	-	-	1	-	-
代謝性アシドーシス	1 (0.01)	-	-	1	-	-
腫瘍崩壊症候群	1 (0.01)	1	-	-	-	-
高アルカリホスファターゼ血症	2 (0.02)	2	-	-	-	-
栄養障害	1 (0.01)	-	1	-	-	-
食欲減退	632 (6.38)	261	262	111	6	-
高脂血症	2 (0.02)	1	1	-	-	-
高クレアチニン血症	3 (0.03)	1	2	-	-	-
高アミラーゼ血症	3 (0.03)	2	-	-	1	-
過小食	5 (0.05)	1	3	1	-	-
精神障害	39 (0.39)	29 (0.29)	4 (0.04)	5 (0.05)	1 (0.01)	-
錯乱状態	2 (0.02)	-	1	1	-	-
譫妄	4 (0.04)	1	1	1	1	-
妄想	1 (0.01)	-	-	1	-	-
うつ病	4 (0.04)	3	-	1	-	-
失見当識	1 (0.01)	1	-	-	-	-
幻聴	1 (0.01)	1	-	-	-	-
不眠症	23 (0.23)	21	2	-	-	-
気分動揺	1 (0.01)	-	-	1	-	-
落ち着きのなさ	3 (0.03)	2	-	1	-	-
抑うつ症状	1 (0.01)	1	-	-	-	-
精神障害	1 (0.01)	-	-	1	-	-
神経系障害	199 (2.01)	125 (1.26)	52 (0.52)	15 (0.15)	5 (0.05)	5 (0.05)
意識変容状態	2 (0.02)	1	-	-	1	-
小脳出血	2 (0.02)	-	-	-	-	2
脳出血	3 (0.03)	-	1	-	1	1
脳梗塞	11 (0.11)	2	-	4	3	2
痙攣	4 (0.04)	1	-	2	1	-
認知症	1 (0.01)	-	-	1	-	-
浮動性めまい	22 (0.22)	14	5	4	-	-
味覚異常	114 (1.15)	79	33	2	-	-

	全Grade 例数 (%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
構音障害	4 (0.04)	4	-	-	-	-
頭痛	18 (0.18)	13	5	-	-	-
感覚鈍麻	5 (0.05)	3	1	1	-	-
味覚減退	1 (0.01)	-	1	-	-	-
頭蓋内圧上昇	1 (0.01)	1	-	-	-	-
嗜眠	1 (0.01)	-	1	-	-	-
白質脳症	1 (0.01)	1	-	-	-	-
意識消失	1 (0.01)	1	-	-	-	-
記憶障害	1 (0.01)	-	1	-	-	-
筋痙直	1 (0.01)	1	-	-	-	-
末梢性ニューロパチー	3 (0.03)	1	2	-	-	-
錯感覚	4 (0.04)	3	1	-	-	-
嗅覚錯誤	1 (0.01)	-	1	-	-	-
傾眠	1 (0.01)	-	1	-	-	-
振戦	1 (0.01)	1	-	-	-	-
認知障害	3 (0.03)	2	-	1	-	-
眼障害	331 (3.34)	208(2.10)	114(1.5)	16 (0.16)	1 (0.01)	-
眼の異常感	4 (0.04)	3	1	-	-	-
乱視	1 (0.01)	1	-	-	-	-
眼瞼炎	28 (0.28)	14	12	3	-	-
アレルギー性眼瞼炎	1 (0.01)	-	1	-	-	-
白内障	3 (0.03)	-	2	1	-	-
後天性色盲	1 (0.01)	1	-	-	-	-
結膜出血	2 (0.02)	2	-	-	-	-
結膜浮腫	2 (0.02)	2	-	-	-	-
結膜炎	114 (1.15)	73	39	3	-	-
アレルギー性結膜炎	3 (0.03)	2	1	-	-	-
角膜びらん	7 (0.07)	2	5	-	-	-
角膜穿孔	1 (0.01)	-	-	-	1	-
複視	1 (0.01)	1	-	-	-	-
眼乾燥	43 (0.43)	29	15	-	-	-
眼瞼湿疹	1 (0.01)	-	1	-	-	-
眼瞼紅斑	3 (0.03)	2	-	1	-	-
眼脂	13 (0.13)	8	5	-	-	-
眼の障害	2 (0.02)	2	-	-	-	-
眼出血	1 (0.01)	1	-	-	-	-
眼痛	2 (0.02)	1	-	-	-	-
眼瞼浮腫	1 (0.01)	1	-	-	-	-
眼瞼下垂	1 (0.01)	1	-	-	-	-
虹彩炎	1 (0.01)	1	-	-	-	-
角膜炎	39 (0.39)	21	17	3	-	-
涙液分泌低下	1 (0.01)	1	-	-	-	-
流涙増加	2 (0.02)	1	-	1	-	-
眼充血	4 (0.04)	3	1	-	-	-
羞明	1 (0.01)	-	-	1	-	-
点状角膜炎	7 (0.07)	3	3	1	-	-
網膜出血	1 (0.01)	1	-	-	-	-
睫毛乱生	3 (0.03)	2	-	1	-	-
霧視	7 (0.07)	5	2	-	-	-
視力低下	1 (0.01)	1	-	-	-	-
視力障害	2 (0.02)	1	1	-	-	-
硝子体浮遊物	1 (0.01)	1	-	-	-	-
眼球乾燥	16 (0.16)	10	6	-	-	-
睫毛の成長	2 (0.02)	2	-	-	-	-
結膜充血	4 (0.04)	2	1	1	-	-
眼瞼そう痒症	1 (0.01)	-	1	-	-	-
眼そう痒症	16 (0.16)	14	2	-	-	-
睫毛剛毛化	3 (0.03)	2	1	-	-	-

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料

臨床試験の成績

	全Grade 例数(%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
眼瞼びらん	2(0.02)	1	1	-	-	-
眼瞼機能障害	1(0.01)	-	1	-	-	-
角膜障害	8(0.08)	6	1	-	-	-
角膜落屑	1(0.01)	1	-	-	-	-
潰瘍性角膜炎	2(0.02)	-	1	1	-	-
耳および迷路障害	8(0.08)	5(0.05)	2(0.02)	1(0.01)	-	-
感音性難聴	1(0.01)	-	-	1	-	-
耳出血	1(0.01)	1	-	-	-	-
耳管閉塞	1(0.01)	1	-	-	-	-
耳鳴	5(0.05)	3	2	-	-	-
心臓障害	18(0.18)	5(0.05)	4(0.04)	4(0.04)	4(0.04)	1(0.01)
不整脈	1(0.01)	1	-	-	-	-
上室性不整脈	1(0.01)	-	1	-	-	-
心房細動	1(0.01)	-	1	-	-	-
心不全	2(0.02)	-	1	1	-	-
急性心不全	1(0.01)	-	-	-	1	-
心タンポナーデ	1(0.01)	-	-	-	1	-
心筋梗塞	3(0.03)	-	-	-	2	1
心筋炎	1(0.01)	-	-	1	-	-
動悸	4(0.04)	4	-	-	-	-
プリンツメタル狭心症	1(0.01)	-	-	1	-	-
上室性頻脈	1(0.01)	-	1	-	-	-
心室性期外収縮	1(0.01)	-	-	1	-	-
左室機能不全	1(0.01)	-	-	-	-	-
血管障害	31(0.31)	16(0.16)	8(0.08)	4(0.04)	1(0.01)	1(0.01)
四肢動脈血栓症	1(0.01)	1	-	-	-	-
循環虚脱	1(0.01)	-	-	-	-	1
潮紅	8(0.08)	6	2	-	-	-
充血	1(0.01)	1	-	-	-	-
高血圧	12(0.12)	5	5	2	-	-
低血圧	1(0.01)	1	-	-	-	-
静脈炎	1(0.01)	-	1	-	-	-
血管拡張	1(0.01)	1	-	-	-	-
深部静脈血栓症	4(0.04)	-	-	2	1	-
ほてり	1(0.01)	1	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	673(6.79)	213(2.15)	162(1.63)	125(1.26)	17(0.17)	169(1.71)
急性呼吸窮迫症候群 ^{注)}	7(0.07)	-	-	1	-	6
無呼吸	1(0.01)	-	-	1	-	-
喘息	1(0.01)	1	-	-	-	-
咳嗽	20(0.20)	13	5	2	-	-
発声障害	4(0.04)	3	1	-	-	-
呼吸困難	28(0.28)	14	9	4	1	2
好酸球性肺炎 ^{注)}	1(0.01)	1	-	-	-	-
鼻出血	50(0.50)	43	6	1	-	-
咯血	13(0.13)	4	4	1	-	4
血胸	3(0.03)	-	-	2	1	-
しゃっくり	3(0.03)	1	2	-	-	-
低酸素症	5(0.05)	1	-	2	2	-
間質性肺疾患 ^{注)}	430(4.34)	88	97	96	7	139
肺障害	4(0.04)	1	-	-	-	3
肺浸潤 ^{注)}	4(0.04)	1	-	2	-	1
鼻乾燥	7(0.07)	6	1	-	-	-
鼻の炎症	6(0.06)	4	2	-	-	-
胸水	6(0.06)	1	5	1	-	-
胸腔内出血	1(0.01)	-	1	-	-	-
胸膜炎	1(0.01)	-	1	-	-	-
誤嚥性肺炎	1(0.01)	-	-	-	-	1
肺臓炎 ^{注)}	23(0.23)	3	8	4	-	8

注)ILD様事象として取り扱った事象(P.10参照)

	全Grade例数(%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
気胸	17(0.17)	6	5	4	-	2
肺胞出血 ^{注)}	2(0.02)	1	-	1	-	-
肺塞栓症	11(0.11)	-	-	3	6	2
肺線維症 ^{注)}	8(0.08)	4	4	-	-	-
肺出血	1(0.01)	-	-	-	-	1
肺梗塞	1(0.01)	-	-	1	-	-
呼吸不全	2(0.02)	-	-	1	-	1
気道出血	7(0.07)	7	-	-	-	-
アレルギー性鼻炎	4(0.04)	4	1	-	-	-
鼻漏	2(0.02)	1	1	-	-	-
上気道の炎症	8(0.08)	5	3	-	-	-
気縦隔症	1(0.01)	1	-	-	-	-
鼻腔内異常感覚	1(0.01)	1	-	-	-	-
副鼻腔不快感	1(0.01)	1	-	-	-	-
アレルギー性咳嗽	1(0.01)	-	1	-	-	-
鼻粘膜変色	1(0.01)	1	-	-	-	-
びまん性肺胞障害 ^{注)}	1(0.01)	-	-	-	-	1
鼻粘膜障害	3(0.03)	-	3	-	-	-
咽頭の炎症	1(0.01)	1	-	-	-	-
気管支出血	1(0.01)	1	-	-	-	-
器質化肺炎 ^{注)}	5(0.05)	1	3	-	-	1
口腔咽頭不快感	1(0.01)	1	-	-	-	-
口腔咽頭痛	8(0.08)	7	1	-	-	-
胃腸障害	2980(30.07)	2066(20.85)	966(9.75)	244(2.46)	17(0.17)	8(0.08)
腹部不快感	25(0.25)	20	4	1	-	-
腹部膨満	6(0.06)	2	2	2	-	-
腹痛	20(0.20)	15	5	-	-	-
下腹部痛	5(0.05)	3	2	-	-	-
上腹部痛	26(0.26)	18	9	-	-	-
異常便	1(0.01)	1	-	-	-	-
裂肛	1(0.01)	-	1	-	-	-
アフタ性口内炎	9(0.09)	5	3	1	-	-
口唇炎	90(0.91)	47	39	6	-	-
大腸炎	2(0.02)	-	1	-	-	1
便秘	68(0.69)	51	17	-	-	-
下痢	2133(21.53)	1530	520	120	6	2
口内乾燥	23(0.23)	15	8	-	-	-
十二指腸穿孔	3(0.03)	-	-	2	1	-
十二指腸潰瘍	8(0.08)	-	5	2	1	-
出血性十二指腸潰瘍	2(0.02)	-	-	1	-	1
十二指腸炎	1(0.01)	-	1	-	-	-
消化不良	15(0.15)	10	3	2	-	-
嚥下障害	2(0.02)	1	1	-	-	-
腸炎	4(0.04)	4	-	-	-	-
白色便	1(0.01)	1	-	-	-	-
鼓腸	2(0.02)	1	1	-	-	-
胃出血	2(0.02)	-	1	-	1	-
胃穿孔	1(0.01)	-	-	-	-	1
胃潰瘍	21(0.21)	4	10	5	1	-
出血性胃潰瘍	9(0.09)	-	5	1	2	1
胃炎	39(0.39)	30	9	-	-	-
びらん性胃炎	1(0.01)	1	-	-	-	-
胃食道逆流性疾患	11(0.11)	6	4	1	-	-
胃十二指腸潰瘍	1(0.01)	-	-	-	1	-
胃腸出血	8(0.08)	2	2	3	1	-
消化管穿孔	3(0.03)	-	-	-	1	2
歯肉出血	3(0.03)	3	-	-	-	-
歯肉肥厚	1(0.01)	1	-	-	-	-

注)ILD様事象として取り扱った事象(P.10参照)

主な副作用とその対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関するQ&A

参考資料

臨床試験の成績

	全Grade 例数(%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
歯肉痛	1(0.01)	1	-	-	-	-
歯肉炎	5(0.05)	3	1	1	-	-
舌炎	59(0.60)	28	27	5	-	-
舌痛	4(0.04)	1	2	1	-	-
吐血	2(0.02)	-	-	2	-	-
血便排泄	3(0.03)	-	1	2	-	-
痔核	3(0.03)	1	2	-	-	-
イレウス	3(0.03)	-	-	2	-	-
腸閉塞	2(0.02)	-	-	2	-	-
口唇乾燥	3(0.03)	1	2	-	-	-
口唇腫脹	3(0.03)	1	2	-	-	-
口唇潰瘍	1(0.01)	-	-	1	-	-
メレナ	10(0.10)	4	2	2	1	-
口腔内潰瘍形成	3(0.03)	-	2	-	-	-
悪心	290(2.93)	166	92	33	-	-
嚥下痛	1(0.01)	1	-	-	-	-
食道炎	4(0.04)	2	1	1	-	-
口腔内不快感	4(0.04)	4	-	-	-	-
口腔粘膜疹	1(0.01)	-	1	-	-	-
肛門周囲炎	3(0.03)	-	3	-	-	-
唾液変性	1(0.01)	-	1	-	-	-
口内炎	797(8.04)	498	246	54	1	-
出血性口内炎	1(0.01)	-	1	-	-	-
舌苔	2(0.02)	1	1	-	-	-
舌障害	3(0.03)	2	1	-	-	-
舌潰瘍	1(0.01)	1	-	-	-	-
上部消化管出血	1(0.01)	-	1	-	-	-
嘔吐	164(1.66)	81	66	17	-	-
肛門出血	1(0.01)	1	-	-	-	-
舌乾燥	1(0.01)	1	-	-	-	-
下部消化管出血	1(0.01)	1	-	-	-	-
口唇びらん	2(0.02)	1	1	-	-	-
口腔そう痒症	1(0.01)	1	-	-	-	-
出血性胃腸潰瘍	1(0.01)	-	-	-	-	1
口の感覚鈍麻	1(0.01)	1	-	-	-	-
口の錯感覚	4(0.04)	4	-	-	-	-
消化管浮腫	1(0.01)	-	-	-	1	-
胃粘膜病変	2(0.02)	-	1	1	-	-
消化管運動障害	1(0.01)	-	-	1	-	-
食道瘻	1(0.01)	-	-	-	1	-
口腔障害	1(0.01)	1	-	-	-	-
肝胆道系障害	660(6.66)	321(3.24)	224(2.26)	105(1.06)	21(0.21)	6(0.06)
急性胆嚢炎	1(0.01)	-	-	1	-	-
胆汁うっ滞	1(0.01)	-	1	-	-	-
肝不全	4(0.04)	-	-	-	1	3
肝機能異常	461(4.65)	245	137	70	14	3
肝炎	1(0.01)	1	-	-	-	-
急性肝炎	1(0.01)	-	-	1	-	-
劇症肝炎	1(0.01)	-	-	-	1	-
肝細胞損傷	1(0.01)	1	-	-	-	-
高ビリルビン血症	79(0.80)	29	42	10	1	-
黄疸	9(0.09)	3	5	1	-	-
肝障害	114(1.15)	46	40	24	4	1
皮膚および皮下組織障害	6517(65.77)	3191(32.20)	3282(33.12)	655(6.61)	27(0.27)	3(0.03)
ざ瘡	244(2.46)	100	125	23	-	-
脱毛症	41(0.41)	32	7	2	-	-
水疱	4(0.04)	3	-	1	-	-
頭部秕糠疹	3(0.03)	2	1	-	-	-

	全Grade 例数 (%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
褥瘡性潰瘍	12(0.12)	4	4	3	1	-
皮膚嚢腫	1(0.01)	1	-	-	-	-
皮膚炎	145(1.46)	77	54	13	1	-
ざ瘡様皮膚炎	802(8.09)	243	447	113	6	-
アレルギー性皮膚炎	3(0.03)	3	-	-	-	-
水疱性皮膚炎	2(0.02)	-	1	1	-	-
接触性皮膚炎	3(0.03)	2	1	-	-	-
剥脱性皮膚炎	3(0.03)	-	2	1	-	-
薬疹	49(0.49)	12	28	7	-	-
皮膚乾燥	625(6.31)	374	241	15	-	-
発汗障害	3(0.03)	1	2	-	-	-
湿疹	261(2.63)	133	107	24	2	-
皮脂欠乏性湿疹	61(0.62)	28	29	2	-	-
紅斑	135(1.36)	75	47	11	1	-
多形紅斑	10(0.10)	-	6	4	-	-
皮膚肉芽腫	7(0.07)	1	5	1	-	-
皮下出血	3(0.03)	3	-	-	-	-
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	5(0.05)	-	2	3	-	-
過角化	11(0.11)	6	5	-	-	-
多毛症	3(0.03)	3	-	-	-	-
嵌入爪	71(0.72)	30	31	9	-	-
苔癬化	1(0.01)	1	-	-	-	-
網状皮斑	1(0.01)	1	-	-	-	-
稗粒腫	1(0.01)	-	1	-	-	-
爪変色	1(0.01)	1	-	-	-	-
爪の障害	56(0.57)	30	25	3	-	-
皮膚疼痛	4(0.04)	-	2	2	-	-
手掌・足底発赤知覚不全症候群	23(0.23)	13	9	-	-	-
丘疹	10(0.10)	4	6	-	-	-
陰莖潰瘍形成	1(0.01)	-	1	-	-	-
点状出血	5(0.05)	5	-	-	-	-
光線過敏性反応	2(0.02)	1	1	-	-	-
枇糠疹	1(0.01)	1	-	-	-	-
痒疹	2(0.02)	1	1	-	-	-
そう痒症	330(3.33)	211	110	10	-	-
紫斑	21(0.21)	9	10	2	-	-
膿疱性乾癬	1(0.01)	-	1	-	-	-
発疹	4282(43.21)	1922	2110	369	9	-
紅斑性皮疹	17(0.17)	4	9	4	-	-
全身性皮疹	18(0.18)	2	9	7	-	-
斑状丘疹状皮疹	1(0.01)	-	-	1	-	-
丘疹性皮疹	26(0.26)	9	14	2	1	-
そう痒性皮疹	15(0.15)	11	5	-	-	-
酒さ	2(0.02)	1	-	1	-	-
痂皮	2(0.02)	-	2	-	-	-
脂漏性皮膚炎	277(2.80)	119	136	19	3	-
皮膚萎縮	1(0.01)	1	-	-	-	-
ひび・あかぎれ	21(0.21)	12	8	1	-	-
皮膚変色	1(0.01)	1	-	-	-	-
皮膚障害	34(0.34)	18	15	2	-	-
皮膚びらん	24(0.24)	8	12	5	-	-
皮膚剥脱	81(0.82)	46	31	4	-	-
皮膚亀裂	17(0.17)	12	4	1	-	-
皮膚脆弱性	1(0.01)	-	1	-	-	-
皮膚刺激	1(0.01)	1	-	-	-	-
皮膚反応	4(0.04)	2	2	-	-	-
皮膚潰瘍	24(0.24)	4	8	11	1	-
スティーヴンス・ジョンソン症候群	3(0.03)	-	-	-	1	2

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料

臨床試験の成績

	全Grade 例数(%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
顔面腫脹	1 (0.01)	1	-	-	-	-
蕁麻疹	20(0.20)	9	8	3	-	-
乾皮症	113(1.14)	58	44	10	1	-
爪破損	6(0.06)	4	2	-	-	-
皮膚線維症	1(0.01)	-	1	-	-	-
睫毛眉毛脱落症	2(0.02)	2	-	-	-	-
全身紅斑	2(0.02)	-	1	1	-	-
掌蹼角化症	4(0.04)	2	2	-	-	-
全身性そう痒症	20(0.20)	11	9	-	-	-
中毒性皮疹	19(0.19)	7	8	2	1	1
皮脂欠乏症	12(0.12)	8	3	1	-	-
皮膚浮腫	1(0.01)	-	-	1	-	-
色素沈着障害	8(0.08)	3	5	-	-	-
爪床の炎症	1(0.01)	1	-	-	-	-
爪痛	2(0.02)	2	-	-	-	-
剥脱性発疹	75(0.76)	26	39	8	1	-
皮膚腫瘍	1(0.01)	-	1	-	-	-
蝶形皮疹	1(0.01)	1	-	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	35(0.35)	21 (0.21)	10(0.10)	4(0.04)	-	-
関節痛	2(0.02)	1	-	1	-	-
背部痛	6(0.06)	3	2	1	-	-
滑液包炎	1(0.01)	-	1	-	-	-
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1(0.01)	1	-	-	-	-
筋痙縮	7(0.07)	7	-	-	-	-
筋攣縮	1(0.01)	-	1	-	-	-
筋力低下	1(0.01)	-	1	-	-	-
筋肉痛	10(0.10)	5	5	-	-	-
頸部痛	3(0.03)	3	-	-	-	-
四肢痛	2(0.02)	1	-	1	-	-
腱炎	1(0.01)	-	-	1	-	-
筋骨格硬直	1(0.01)	1	-	-	-	-
腎および尿路障害	62(0.63)	26(0.26)	21 (0.21)	8(0.08)	1 (0.01)	5(0.05)
高窒素血症	1(0.01)	1	-	-	-	-
出血性膀胱炎	4(0.04)	-	2	1	-	-
排尿困難	5(0.05)	3	2	-	-	-
糸球体腎炎	1(0.01)	1	-	-	-	-
血尿	7(0.07)	2	5	-	-	-
頻尿	3(0.03)	2	1	-	-	-
蛋白尿	1(0.01)	-	-	1	-	-
腎障害	10(0.10)	6	2	2	-	-
腎不全	3(0.03)	-	-	1	-	2
急性腎不全	5(0.05)	-	-	1	1	3
尿閉	3(0.03)	-	3	-	-	-
腎機能障害	19(0.19)	11	6	2	-	-
生殖系および乳房障害	8(0.08)	5(0.05)	3(0.03)	1(0.01)	-	-
良性前立腺肥大症	2(0.02)	1	1	-	-	-
性器発疹	2(0.02)	1	1	-	-	-
不規則月経	2(0.02)	1	-	1	-	-
膣の炎症	1(0.01)	1	-	-	-	-
女性生殖器瘻	1(0.01)	1	-	-	-	-
外陰陰痛	1(0.01)	-	1	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	456(4.60)	255(2.57)	156(1.57)	51 (0.51)	6(0.06)	1(0.01)
無力症	2(0.02)	1	1	-	-	-
胸部不快感	1(0.01)	1	-	-	-	-
胸痛	5(0.05)	5	-	-	-	-
悪寒	2(0.02)	1	1	-	-	-
粘膜疹	1(0.01)	-	1	-	-	-
顔面浮腫	4(0.04)	3	1	-	-	-

	全Grade例数 (%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
疲労	52(0.52)	28	18	6	-	-
異常感	1(0.01)	1	-	-	-	-
熱感	2(0.02)	-	1	1	-	-
歩行障害	2(0.02)	1	-	1	-	-
治癒不良	1(0.01)	-	-	1	-	-
易刺激性	3(0.03)	1	1	1	-	-
倦怠感	204(2.06)	91	77	31	3	-
粘膜の炎症	3(0.03)	2	1	-	-	-
多臓器不全	1(0.01)	-	-	-	-	1
浮腫	7(0.07)	5	2	-	-	-
粘膜浮腫	1(0.01)	-	-	1	-	-
末梢性浮腫	11(0.11)	9	2	-	-	-
疼痛	1(0.01)	-	-	-	1	-
発熱	178(1.80)	117	52	8	2	-
腫脹	1(0.01)	-	1	-	-	-
乾燥症	3(0.03)	1	2	-	-	-
活動状態低下	2(0.02)	1	-	1	-	-
全身健康状態低下	3(0.03)	-	-	1	2	-
臨床検査	542(5.47)	345(3.48)	191(1.93)	81(0.82)	21(0.21)	1(0.01)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	106(1.07)	66	26	12	4	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	112(1.13)	77	26	8	2	-
抱合ビリルビン増加	1(0.01)	1	-	-	-	-
血中アルブミン減少	22(0.22)	15	7	-	-	-
血中アミラーゼ増加	13(0.13)	7	3	1	2	-
血中重炭酸塩減少	1(0.01)	-	1	-	-	-
血中ビリルビン増加	194(1.96)	119	62	19	-	-
血中非抱合ビリルビン増加	4(0.04)	-	2	2	-	-
血中カルシウム減少	5(0.05)	5	-	-	-	-
血中クロール減少	2(0.02)	2	-	-	-	-
血中コレステロール増加	1(0.01)	-	1	-	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8(0.08)	3	4	-	1	-
血中クレアチニン増加	63(0.64)	47	14	1	1	-
血中ブドウ糖増加	2(0.02)	2	-	-	-	-
血中乳酸脱水素酵素増加	30(0.30)	24	4	2	-	-
血中カリウム減少	7(0.07)	5	-	2	-	-
血中カリウム増加	6(0.06)	4	1	1	-	-
血圧低下	2(0.02)	-	-	1	1	-
血圧上昇	2(0.02)	1	1	-	-	-
血中ナトリウム減少	5(0.05)	4	-	2	-	-
血中尿素増加	35(0.35)	32	1	2	-	-
血中尿酸増加	1(0.01)	1	-	-	-	-
C-反応性蛋白増加	20(0.20)	11	7	1	-	-
好酸球数増加	3(0.03)	2	1	-	-	-
フィブリンDダイマー増加	1(0.01)	1	-	-	-	-
フィブリン増加	1(0.01)	1	-	-	-	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	27(0.27)	13	9	5	-	-
ヘモグロビン減少	36(0.36)	13	6	8	9	-
INR増加	1(0.01)	-	-	1	-	-
臨床検査異常	2(0.02)	1	1	-	-	-
肝機能検査異常	1(0.01)	-	1	-	-	-
リンパ球数減少	1(0.01)	-	1	-	-	-
好中球数減少	10(0.10)	3	1	4	2	-
血小板数減少	33(0.33)	10	12	6	5	1
総蛋白減少	1(0.01)	1	-	-	-	-
プロトロンビン時間延長	5(0.05)	-	3	3	-	-
プロトロンビン時間比増加	1(0.01)	-	1	-	-	-
体重減少	29(0.29)	20	8	1	-	-
白血球数減少	26(0.26)	8	14	3	2	-

主な副作用とその対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関するQ&A

参考資料

臨床試験の成績

	全Grade 例数(%)	Grade別発現例数				
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
白血球数増加	15(0.15)	10	1	-	-	-
血小板数増加	2(0.02)	2	-	-	-	-
トランスアミナーゼ上昇	2(0.02)	-	-	1	1	-
血中アルカリホスファターゼ増加	47(0.47)	31	10	5	1	-
肝酵素上昇	7(0.07)	4	1	2	-	-
便潜血陽性	1(0.01)	1	-	-	-	-
細胞マーカー増加	4(0.04)	4	-	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症	20(0.20)	12 (0.12)	6 (0.06)	2 (0.02)	-	-
裂傷	4(0.04)	2	1	1	-	-
爪裂離	3(0.03)	1	1	1	-	-
放射線性肺臓炎	8(0.08)	7	1	-	-	-
引っかき傷	1(0.01)	1	-	-	-	-
脊椎圧迫骨折	1(0.01)	-	1	-	-	-
擦過傷	1(0.01)	1	-	-	-	-
放射線皮膚損傷	2(0.02)	-	2	-	-	-

MedDRA/J ver.12.1
CTCAE v3.0により評価

〈海外第Ⅲ相臨床試験(BR.21試験)の安全性(海外データ)〉

社内資料:標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験(BR.21)(承認時評価資料)

有害事象は、タルセバ群485例中481例(99%)、プラセボ群242例中233例(96%)に認められました。タルセバ群における主な有害事象は、発疹363例(75%)、下痢261例(54%)、食欲不振、疲労各250例(52%)等でした。重篤な有害事象は、タルセバ群485例中166例(34%)、プラセボ群242例中68例(28%)に認められました。タルセバ群における主な重篤な有害事象は、呼吸困難62例(13%)、疲労23例(5%)等でした。死亡は、タルセバ群4例及びプラセボ群1例に認められ、ILD様事象が各群1例でした。投与中止に至った有害事象は、タルセバ群485例中25例(5%)、プラセボ群242例中4例(2%)でした。タルセバ群における主な投与中止に至った有害事象は、発疹(7例)と下痢(7例)でした。

薬剤投与に関連すると判定された有害事象(副作用)の発現率は、タルセバ群で85%、プラセボ群で51%でした。主な副作用(タルセバ群で5%以上に発現)は下表のとおりでした。

	タルセバ群(n=485) 例数(%)		プラセボ群(n=242) 例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	411(85)	114(24)	123(51)	14(6)
皮膚及び皮下組織障害	365(75)	43(9)	47(19)	0(0)
発疹	354(73)	41(8)	36(15)	0(0)
掻痒	55(11)	1(<1)	10(4)	0(0)
皮膚乾燥	54(11)	0(0)	8(3)	0(0)
消化管障害	285(59)	43(9)	63(26)	4(2)
下痢	225(46)	25(5)	33(14)	1(<1)
悪心	104(21)	10(2)	28(12)	1(<1)
口内炎	68(14)	4(<1)	5(2)	0(0)
嘔吐	66(14)	8(2)	18(7)	2(<1)
眼障害	108(22)	4(<1)	14(6)	0(0)
結膜炎	51(11)	3(<1)	4(2)	0(0)
乾性角結膜炎	49(10)	0(0)	8(3)	0(0)
代謝及び栄養障害	99(20)	16(3)	33(14)	4(2)
食欲不振	90(19)	9(2)	31(13)	2(<1)
全身及び局所障害	93(19)	15(3)	24(10)	2(<1)
倦怠感	78(16)	14(3)	18(7)	2(<1)
神経系障害	44(9)	8(2)	10(4)	1(<1)
頭痛	15(5)	2(<1)	7(3)	1(<1)

主な副作用とその対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関するQ&A

参考資料

■ 副作用の対応について

Q1 重篤な副作用が発現した場合、どうすればよいですか？

A 重篤な副作用が発現した場合は、速やかに投与を中止してください。また、副作用に応じた適切な処置を行ってください。特に、ILDについては死亡につながる恐れがありますので、初期症状(Q4参照)に注意するよう、患者さんに指導してください。

Q2 副作用により休薬・減量する場合の指標はありますか？

A 国内第Ⅱ相臨床試験においては、投与中に発現した有害事象(副作用)の内容や程度によって休薬減量規定が設定され、150mg→100mg→50mg/日まで段階的な減量による投与継続が許容されました。

国内第Ⅱ相臨床試験の休薬・減量規定：63ページ参照

Q3 減量した際、タルセバの効果に影響はありますか？

A 国内第Ⅱ相臨床試験において休薬・減量規定を設けていましたが、減量した際の本剤の有効性に関する明確な成績はありません。ただし、国内第Ⅱ相臨床試験(JO16565試験、JO18396試験)^{*}において減量を要した25例中21例で、全患者でのTTPの中央値(10.7週)を超える治療期間が得られています。

Q4 ILDの初期症状にはどのようなものがありますか？

A 主な身体所見は、息切れ、呼吸困難、乾性咳嗽、発熱などがあげられます。これらの症状の変化に気がついたり、新たに症状があらわれたときは、速やかに主治医に連絡し医療機関を受診するよう患者さんに指導してください。

ILD：8ページ参照

Q5 ILDの発症は、投与開始後どれくらいの時期ですか？

A 国内の全例調査**において、投与開始から4週間以内の発現例は251例でした。ただし、投与開始後4週間以降にもILDの発現が認められていることから、治療期間を通し、症状の発現等に十分な注意が必要です。
国内第I相臨床試験(JO16564試験)、国内第II相臨床試験(JO16565試験、JO18396試験)において発症した6例の発症時期は、7日、8日、13日、52日、85日、103日でした。
国内第II相臨床試験(JO22903試験)において発症したILD様事象6例の発症時期は、43日(2例)、58日、86日、168日、290日でした。

発現時期：9ページ参照

Q6 タルセバによるILDの危険因子は？

A 国内の全例調査においては、ILD合併または既往歴(有)、喫煙歴(有)、PS(2-4)、肺感染症の合併または既往歴(有)、肺気腫またはCOPDの合併または既往歴(有)がILD発現の危険因子であることが示唆されています。

ILD発現の危険因子：22ページ参照

Q7 ILDが発現した場合、画像上のフォローはどのようにしていけばよいのでしょうか？

A ILDの発現が疑われ、CTによる診断を行った後は、引き続き胸部X線などによる注意深いフォローを行ってください。非小細胞肺癌を対象とした全例調査において、診断時の画像が比較的予後良好と言われている画像パターンの場合でも、その後急激に悪化し死亡に至ったILD症例が報告されています。

ILD発現後の画像検査によるフォローについて：20ページ参照

■ 相互作用について

Q8 喫煙者にタルセバを投与してよいですか？

A 薬物動態への影響が報告されていますので、禁煙をするよう患者さんに指導してください。
なお、喫煙歴はILD発現の危険因子の1つです(22ページ参照)。 相互作用：73ページ参照

Q9 胸部への放射線治療歴がある場合には、どのくらいの間隔を空ければよいですか？また、放射線性の肺炎を悪化させる心配はありませんか？

A どれくらいの間隔を空ければ安全という明確な根拠となるデータはありません。
国内第Ⅱ相臨床試験(JO16565試験、JO18396試験)では、照射野内の放射線性肺炎の既往を許容する一方、放射線性の肺炎を増悪させる可能性も考慮して、胸部照射の場合最低12週間の間隔を空けて本剤の投与を開始するよう規定していました。
放射線治療後は遅発性の肺障害が現れる場合もありますので、本剤を投与するにあたっては、CTなどで放射線性肺炎が悪化傾向を示していないかなどを十分に確認の上で投与を開始してください。
なお、国内第Ⅱ相臨床試験(JO16565試験、JO18396試験)*で1例に放射線性肺臓炎の悪化が本剤投与後にみられましたが(Grade 3)、画像評価を中心とした検討委員会では、本事象は放射線性肺臓炎の自然経過として増悪した可能性が高いと評価されています。

Q10 H₂受容体拮抗剤を投与する必要がある場合にはどうしたらよいですか？

A 本剤とH₂受容体拮抗剤を併用すると本剤のAUCが低下するため注意が必要です(相互作用73ページ参照)。
ただし、海外におけるラニチジンと併用時の薬物動態を検討した臨床薬理試験においては、本剤投与のタイミングをラニチジン150mg 1日2回投与の2時間前、もしくは10時間後に間隔をあけて投与した場合には、本剤単独で投与した場合と比較して、AUC及びC_{max}の減少はそれぞれ15%及び17%となることも示されています。

相互作用：73ページ参照

参考

本剤のEUにおける電子化された添付文書には以下のような記載がされています。
「ラニチジンを服用する際には、時間をずらして投与(ラニチジン投与2時間前もしくは10時間後に本剤を服用)すること。」

Q11 プロトンポンプ阻害剤を投与する必要がある場合にはどうしたらよいですか？

A 本剤とオメプラゾールを併用すると本剤のAUCが低下するため注意が必要です(相互作用73ページ参照)。
可能であれば、薬剤の切り替えをご検討ください。
現在のところ、本剤とプロトンポンプ阻害剤の併用において間隔をずらして投与するなど両剤の投与タイミングを検討した報告はありません。

相互作用：73ページ参照

■ 服用について

Q12 投与開始時に注意する点がありますか？

A 本剤を服用される患者さんまたはその家族の方に対して、本剤服用開始前に本剤の効果、予想される副作用、副作用対策などについて、治療上の有効性と危険性を十分説明し、同意を得た上で投与を行ってください。

タルセバのご使用に際しての注意点：64ページ参照

Q13 1日1回とはいつ服用すればよいのですか？食事の影響はありますか？

A 本剤は、服用後の血中薬物濃度に及ぼす食事の影響から、食事の1時間前～食後2時間の間の服用を避けることとしています。
健康成人において、食事の影響を評価する試験(NP16584試験:単回投与時、NP16787試験:反復投与時)が実施され、経口投与における本剤の血漿中濃度の C_{max} およびAUCは、食事により増加しました。NP16584試験では、食後 $AUC_{0-\infty}$ /空腹時 $AUC_{0-\infty}$ (n=9/投与群)の平均比は2.09(90%信頼区間:1.65~2.64)であり、NP16787試験では、1日目の食後 AUC_{0-24} /空腹時 AUC_{0-24} (n=11/投与群)の平均比は1.66(90%信頼区間:1.20~2.32)でした。いずれの試験結果からも、食後に投与を行った場合の本剤の曝露量は増加しました。

食事の影響：61ページ参照

Q14 飲み忘れた場合はどうすればよいですか？

A 飲み忘れたことに当日気がついた場合には、同じ日の空腹時に速やかに服用するよう指導してください。ただし、次に飲む時間が近い場合は1回とばして、次の時間に1回分服用するよう指導してください。また、翌日になって気がついた場合は、一度に2日分を飲んだり1日に2回飲んだりしないよう、指導してください。
飲み忘れについては、必ず主治医に報告するよう指導してください。
国内第Ⅱ相臨床試験は、朝食前の服用で実施されました。飲み忘れたことを午前中に気がついた場合には、空腹時に服用可能としましたが、それ以降に気がついた場合には当日中の投与は行いませんでした。

Q15 服用量を間違えた場合はどうすればよいですか？

A 服用量を誤って多く飲みすぎてしまった場合には、直ちに主治医に連絡するよう、患者さんに説明してください。血中薬物濃度の急激な増加により、副作用が強く現れる可能性があります。

Q16 いつまで投与を続ければよいのですか？

A 副作用などで投与が継続出来ない、もしくは病勢の進行(PD)が認められるまで継続してください。

■ 特殊患者さんへの投与について

Q17 肝機能障害を有する患者さんへの投与は可能ですか？

A 肝機能障害のある患者さんは、「特定の背景を有する患者に関する注意」に設定されています。本剤は主に肝臓で代謝され、代謝物の主要な排泄経路は胆汁を介すると推察されることから、肝機能障害がある場合は、本剤の代謝が遅延し、本剤の血中濃度が上昇する恐れがあります。また、国内・海外において、本剤投与前より肝機能障害を有する症例に投与を行った場合、肝機能障害が増悪した症例が報告されています。国内第Ⅱ相臨床試験は、AST、ALTが施設基準値上限の2.5倍以上の患者さんは除外して実施されています。

Q18 腎機能障害を有する患者さんへの投与は可能ですか？

A 本剤およびその代謝物が腎から多量に排泄される可能性は少ないため、腎機能の低下した患者さんを対象とした試験は実施されていません。ただし、国内の全例調査において重篤な腎機能障害が報告されており、投与にあたっては十分に注意してください。

■ バイオマーカー関連

Q19 未治療の患者さんへの投与の場合、EGFR遺伝子変異の検査は必要ですか？

A 投与前の遺伝子変異検査が必要です。

未治療のEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者さんを対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(EURTAC試験)および国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験)では、検査によりEGFR遺伝子変異(Exon 19の欠失変異又はExon 21のL858R変異)を有することが確認された患者さんが登録されました。

EURTAC試験では、直接塩基配列決定法(Sanger法)でEGFR遺伝子変異が検出された検体について、Exon 21のL858R変異の場合はTaqMan PCR法、Exon 19の欠失変異の場合はGeneScan length analysis法を用いて確認されました。

また、JO22903試験では、Scorpion ARMS法などの検査法により確認されました。

無増悪生存期間中央値は、EURTAC試験ではタルセバ群が9.7カ月、標準化学療法群が5.2カ月、またJO22903試験ではタルセバ群が11.8カ月でした。

EURTAC試験：75ページ参照
JO22903試験：80ページ参照

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料

■ その他

Q20 タルセバを投与する際、投与初期から入院治療したほうがよいですか？

A 本剤投与によりILDが現れることがあり、死亡に至った症例も報告されていることから、副作用を早期に発見・処置できるという観点から、投与初期は入院または入院に準ずる管理下での投与開始をお願いします。また、入院期間についての明確な基準はありませんが、国内第Ⅱ相臨床試験(JO16565試験、JO18396試験)においては、4週間の入院を原則とし、4週間の入院が不可能な場合は、少なくとも2週間の入院を依頼し、本剤投与を行いました。国内の全例調査**においては、ILDの発現時期は投与開始後4週間以内が多い傾向が認められています。

以上のことから、特に投与初期は入院または入院に準ずる管理下でILDを含めた副作用に関して慎重に観察しながら投与してください。

Q21 維持療法としてタルセバを使用することは可能でしょうか？

A 本剤を維持療法として使用したSATURN試験が実施されています(Cappuzzo F, et al.: Lancet Oncol 11:521-529, 2010)。ただし、現時点では、日本人に維持療法として、本剤を使用した場合の有効性および安全性は確立されていません。

Q22 タルセバの有効性について、人種別に比較したデータはありますか？

A 本剤の有効性と人種との関係について明らかな関連性は証明されていません。

適正使用情報のご提供について

タルセバの適正使用情報については、下記チェプラファームホームページからも提供しております。

<https://www.cheplapharm.jp/>

タルセバのご使用にあたっては、最新の電子化された添付文書および適正使用情報を十分にご理解の上、適正使用をお願いします。

主な副作用と
その対策

効能又は効果

用法及び用量

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに
関するQ&A

参考資料



監修

名古屋大学医学部附属病院
先端医療開発部

国立がん研究センター中央病院

独立行政法人労働者健康安全機構
関西労災病院

近畿大学病院

和泉市立総合医療センター

国立がん研究センター中央病院

安藤 昌彦 先生

後藤 悌 先生

上甲 剛 先生

中川 和彦 先生

福岡 正博 先生

山崎 直也 先生

(五十音順)

【警告・禁忌を含む注意事項等情報】等の改訂に十分ご注意ください。

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤

タルセバ錠 150mg

Tarceva エルロチニブ塩酸塩錠

日本標準商品分類番号: 874291

規制区分: 劇薬、処方箋医薬品[※]

貯法: 室温保存

有効期間: 5年

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

	錠150mg
承認年月	2007年10月
承認番号	21900AMX01760
薬価基準収載年月	2007年12月
販売開始年月	2007年12月
効能追加年月	2013年 6月
再審査結果通知年月	2019年 3月

1. 警告

- *1.1 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、電子添文を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性(特に、間質性肺炎の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等)に関する情報、非小細胞肺癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。[8.1参照]
- 1.2 本剤の投与により間質性肺炎があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、国内臨床試験において、間質性肺炎により死亡に至った症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.3、9.1.1、11.1.1、15.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タルセバ錠150mg
有効成分	1錠中 エルロチニブ塩酸塩 163.93mg (エルロチニブとして150mg)
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール400、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	タルセバ錠150mg		
剤形	フィルムコーティング錠		
色調	白色～黄白色		
外形	表面 裏面 側面		
直径	約10.5mm	質量	463.50mg
厚さ	約5.4mm	識別コード	T150

4. 効能又は効果

- 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
- EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 副作用の発現により用量を変更する場合には、50mgずつ減量すること。
- 7.2 高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.2参照]
- 7.3 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「17.臨床成績」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項の内容を熟知し、選択すること。[15.1.2、17.1.3参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。[1.1参照]
- 8.2 本剤の投与により、間質性肺炎、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 8.3 本剤の投与により間質性肺炎があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無)を十分に観察し、胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1、15.1.1参照]
- 8.4 本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい。[9.3、11.1.2参照]

- 8.5 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 間質性肺炎、肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺炎等が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、8.3、11.1.1、15.1.1参照]
- 9.1.2 消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者
消化管穿孔があらわれることがある。[11.1.7、15.1.3参照]
- 9.3 肝機能障害患者
肝機能障害が増悪することがある。[8.4、11.1.2参照]
エルロチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。
- *9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊の必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること。妊婦における使用経験はない。また、動物実験では、流産(ウサギ)、胚致死及び生存胎児数減少(ウサギ、ラット)が報告されている。また、胎児中(ラット)に移行することが報告されている。[9.4参照]
- 9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

エルロチニブは、肝チトクロームP450(主にCYP3A4、CYP1A2)によって代謝される。また、*in vitro*試験においてUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ(UGT)1A1の阻害が認められたため、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との相互作用の可能性がある。[15.2.1、16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル 等 グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC(中央値)が86%、C _{max} (中央値)が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 等	リファンピシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC(中央値)が69%低下した。	CYP3A4誘導剤等との併用により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC(幾何平均値)が39%、C _{max} (幾何平均値)が17%上昇した。	CYP1A2及びCYP3A4を阻害する薬剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール 等	オメプラゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC(幾何平均値)が46%低下した。	持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
H ₂ 受容体拮抗剤 ラニチジン 等	ラニチジンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC(幾何平均値)が33%低下した。	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
抗凝血薬 ワルファリン 等	INR増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査(プロトロンビン時間又はINR等)を行うこと。	機序不明
タバコ(喫煙)	喫煙によりエルロチニブのAUC(平均値)が64%低下した。	喫煙によるCYP1A2の誘導により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用^(注1)

11.1.1 間質性肺疾患(4.4%)

間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質性肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等)があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.3、9.1.1、15.1.1参照]

11.1.2 肝炎(0.1%未満)、肝不全(0.1%未満)、肝機能障害(1.6%)

ALT、AST、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[8.4、9.3参照]

11.1.3 重度の下痢(1.1%)

重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例が報告されている。必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者状態により止瀉薬(ロペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。

11.1.4 急性腎障害(0.1%未満)

急性腎障害等の重篤な腎機能障害があらわれることがある。

11.1.5 重度の皮膚障害

ざ瘡様皮疹等の発疹(6.3%)、爪囲炎等の爪の障害(0.8%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(0.3%)、皮膚潰瘍(0.2%)、そう痒症(0.1%)等があらわれることがある。また、重度の皮膚障害発現後に、蜂巣炎、敗血症等の感染症を合併した症例も報告されている。[8.5参照]

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、多形紅斑(0.1%未満)

皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.7 消化管穿孔(0.1%未満)、消化管潰瘍(0.4%)、消化管出血(0.3%)

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[9.1.2、15.1.3参照]

11.1.8 角膜穿孔(0.1%未満)、角膜潰瘍(0.1%未満)

眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[15.2.2参照]

11.2 その他の副作用^(注1)

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚 ^(注2)	ざ瘡様皮疹等の発疹(61.6%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(9.3%)、爪囲炎等の爪の障害(8.8%)	そう痒症、紅斑	皮膚剥脱、脱毛、皮膚潰瘍、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎(IgA血管炎等)、光線過敏症	男性型多毛症
眼 ^(注3)		結膜炎	眼乾燥、角膜炎、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常、眼そう痒症、角膜びらん、眼脂、霧視、流涙増加、ぶどう膜炎	
肝臓	ビリルビン上昇、ALT上昇、AST上昇		Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	

その他の詳細につきましては、電子化された添付文書をご参照ください。また、電子化された添付文書の改訂に十分ご留意ください。

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
腎臓			クレアチニン上昇、BUN上昇、血尿、尿沈渣異常	
血液		貧血	血小板減少、白血球増加、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、好中球増加、INR上昇	
消化器	下痢(22.8%)、口内炎(9.6%)、食欲不振(7.0%)	悪心、嘔吐、口唇炎、腹痛、便秘	胃炎、口内乾燥、消化不良、腸炎、アミラーゼ増加、食道炎	
呼吸器			鼻出血、呼吸困難、咳嗽、咯血、口腔咽頭痛	
精神神経系		味覚異常	不眠症、頭痛、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、意識障害	
その他		感染症(皮膚感染、肺感染、上気道感染等)、倦怠感、発熱、疲労	電解質異常、体重減少、血中アルブミン減少、CRP上昇、浮腫、血圧上昇、筋肉痛、筋痙攣・筋痙攣、血糖値上昇、総蛋白減少、脱水、血栓・塞栓	

注1) 頻度はEGFR遺伝子変異陽性例の国内第II相臨床試験(一次化学療法)、国内第I相臨床試験、国内第I相継続試験及び国内第II相臨床試験(二次治療以降)、特定使用成績調査(全例調査)(二次治療以降)に基づき記載した。

注2) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

注3) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内で実施した特定使用成績調査(全例調査)における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態不良(ECOG Performance Status: 2-4)、間質性肺疾患の合併又は既往、肺感染症の合併又は既往、肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された(2013年2月集計時)。また、間質性肺疾患が発現した患者集団を対象とした多変量解析の結果、全身状態不良(ECOG Performance Status: 2-4)、正常肺占有率の低値、蜂巣肺の併存が間質性肺疾患の予後不良因子(転帰死亡)として検出された(2015年9月集計時)。[1.2、8.3、9.1.1、11.1.1参照]

15.1.2 海外において、EGFR遺伝子変異の有無を問わず実施した化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした2つの第III相臨床試験が実施され、プラチナ製剤を含む化学療法(メタスタシス/シスプラチン、及びパクリタキセル/カルボプラチン)と本剤の同時併用にて臨床的有用性は示されなかったとの報告がある(外国人データ)。[7.3参照]

15.1.3 海外において、NSAIDとの併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある(外国人データ)。[9.1.2、11.1.7参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型のUGT1A1を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert症候群等のグルクロン酸抱合異常又はUGT1A1発現量が低下している患者では、血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受けるイリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性もある。[10参照]

15.2.2 イスをを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の50mg/kg/日群で角膜の異常(浮腫、混濁、潰瘍、穿孔)が認められている。[11.8参照]

15.2.3 ラット又はイスを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚(毛包の変性及び炎症: ラット、発赤及び脱毛: イス)、肝臓(肝細胞壊死: ラット)、消化管(下痢: イス)、腎臓(腎乳頭壊死及び尿管拡張: ラット及びイス)及び卵巣(萎縮: ラット)への影響が報告されている。

22. 包装

14錠 (PTP14錠×1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

チェプラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0021 東京都千代田区外神田4丁目14-1
TEL: 0120-772-073
<https://www.cheplapharm.jp/>

**



製造販売元
チェプラファーム株式会社
東京都千代田区外神田4丁目14-1

文献請求先及び問い合わせ先
チェプラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター
TEL: 0120-772-073
<https://www.cheplapharm.jp/>

**2025年4月改訂(第6版)

**2024年11月改訂(第5版)

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご注意ください。

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤

タルセバ錠 25mg
100mg

Tarceva® エルロチニブ塩酸塩錠

日本標準商品分類番号：874291
規制区分：劇薬、処方箋医薬品 ^(注)
貯法：室温保存
有効期間：5年

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	錠25mg	錠100mg
承認年月	2007年10月	2007年10月
承認番号	21900AMX01758	21900AMX01759
薬価基準収載年月	2007年12月	2007年12月
販売開始年月	2007年12月	2007年12月
効能追加年月	2013年6月	2013年6月
再審査結果通知年月	2019年3月	2019年3月

1. 警告

- *1.1 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、電子添文を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び併用薬剤の電子添文を参照して十分に注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性(特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報)、非小細胞肺癌、腺癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。[8.1参照]
- 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]
- 1.3 腺癌を対象とした本剤とゲムシタピンとの併用療法の国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率(8.5%)、特定使用成績調査における間質性肺疾患の発現率(6.2%)は、海外第Ⅲ相試験(3.5%)や、非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内臨床試験(5.3%)及び二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)(4.3%)と比べて高いこと等から、腺癌に使用する場合には、「17.臨床成績」の項の国内臨床試験における対象患者を参照して、本剤の有効性及び危険性を十分に理解した上で、投与の可否を慎重に判断するとともに、以下の点も注意すること。[8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]
- 1.3.1 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
- 1.3.2 本剤投与開始後は、胸部CT検査及び胸部X線検査をそれぞれ定期的に行い、肺の異常所見の有無を十分に観察すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)







本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タルセバ錠25mg	タルセバ錠100mg
有効成分	1錠中 エルロチニブ塩酸塩 27.32mg (エルロチニブとして25mg)	1錠中 エルロチニブ塩酸塩 109.29mg (エルロチニブとして100mg)
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール400、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

販売名	タルセバ錠25mg	タルセバ錠100mg	
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠	
色調	白色～黄白色	白色～黄白色	
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径	約6.5mm	約8.9mm	
厚さ	約3.3mm	約4.9mm	
質量	103.00mg	309.00mg	
識別コード	T25	T100	

4. 効能又は効果

- 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
- EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌
- 治療不能な腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 非小細胞肺癌及び腺癌に対する術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

〈非小細胞肺癌〉

5.2 EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈治療不能な腺癌〉

5.3 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内臨床試験に組み入れられた患者背景や

本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を慎重に行うこと。

6. 用法及び用量

〈非小細胞肺癌〉

通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈治療不能な腺癌〉

ゲムシタピンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして100mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 副作用の発現により用量を変更する場合には、50mgずつ減量すること。
- 7.2 高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.2参照]
- 〈非小細胞肺癌〉
- 7.3 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「17.臨床成績」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項の内容を熟知し、選択すること。[15.1.2、17.1.3参照]
- 〈治療不能な腺癌〉
- 7.4 本剤をゲムシタピン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用した場合や本剤を化学放射線療法として使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.5 「17.臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で本剤を使用すること。
- 7.6 国内第Ⅱ相臨床試験(JO20302/JO21097試験)の基準を目安として、休業、減量又は中止を考慮すること。

治療不能な腺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における休業減量基準(一部改変)

副作用	Grade ^(注1)	休業基準 ^(注2)	投与再開時の用量 ^{(注3)(注4)}
間質性肺疾患	Gradeは問わない	疑われる症状が発現した場合には、直ちに休業、その後CT検査を含めた適切な検査を実施し、医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止	医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には、同一用量で投与再開
	2	2週間以上継続する場合はGrade 1以下になるまで休業	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50mgに減量して再開可能。
角膜炎	3	Grade 1以下になるまで休業	50mgで再開
	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休業	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50mgに減量して再開可能。
下痢	3	Grade 1以下になるまで休業	50mgで再開

副作用	Grade ^{注1)}	休業基準 ^{注2)}	投与再開時の用量 ^{注3)注4)}
発疹(ざ瘡/ざ瘡様)	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休業	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休業。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mgで再開
A S T 又はALT	3	Grade 2以下になるまで休業	50mgで再開
上記以外の非血液毒性	2	4週間以上継続した場合はGrade 1以下になるまで休業。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mgで再開
	3	Grade 1以下になるまで休業。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mgで再開
全ての非血液毒性 ^{注5)}	4	投与の中止	-
血液毒性	4	Grade 2以下になるまで休業	同一用量で再開

注1) GradeはCTCAE v3.0により評価。
注2) いずれの場合も3週間以上の連続した休業で回復しない場合には、投与を中止する。
注3) 本剤減量後の増量は行わない。
注4) 50mgで再開した後に規定された副作用が再び発現した場合には、投与を中止する。
注5) 重篤又は致死的可能性がないと主治医が判断した場合を除く。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。[1.1参照]
- 8.2 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 8.3 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無)を十分に観察し、胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。[1.2.1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]
- 8.4 本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい。[9.3、11.1.2参照]
- 8.5 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[11.1.5参照]

〈治癒切除不能な痔瘻〉

- 8.6 ゲムシタビンとの併用により、骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現するため、投与中は定期的に臨床検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者
消化管穿孔があらわれることがある。[11.1.7、15.1.3参照]

9.1.2 肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者

- 間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

- 非小細胞肺癌患者で、間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

- 肝機能障害が増悪することがある。[8.4、11.1.2参照]
エルロチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。

*9.4 生殖能を有する者

- 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること。妊婦における使用経験はない。また、動物実験では、流産(ウサギ)、胚致死及び生存胎児数減少(ウサギ、ラット)が報告されている。また、胎児中(ラット)に移行することが報告されている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

- 授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

- 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

- 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

エルロチニブは、肝チトクロームP450(主にCYP3A4、CYP1A2)によって代謝される。また、*in vitro*試験においてUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ(UGT)1A1の阻害が認められたため、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との相互作用の可能性がある。[15.2.1、16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル 等 グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC(中央値)が86%、C _{max} (中央値)が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウトドリキノコ(セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 等	リファンピシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC(中央値)が69%低下した。	CYP3A4誘導剤等との併用により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC(幾何平均値)が39%、C _{max} (幾何平均値)が17%上昇した。	CYP1A2及びCYP3A4を阻害する薬剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール 等	オメプラゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC(幾何平均値)が46%低下した。	持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下する可能性がある。
H ₂ 受容体拮抗剤 ラニチジン 等	ラニチジンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC(幾何平均値)が33%低下した。	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
抗凝血薬 ワルファリン 等	INR増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査(プロトロンビン時間又はINR等)を行うこと。	機序不明
タバコ(喫煙)	喫煙によりエルロチニブのAUC(平均値)が64%低下した。	喫煙によるCYP1A2の誘導により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用^{注1)注2)}

11.1.1 間質性肺疾患(4.4%、6.4%)

間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質性肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等)があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、1.3、8.3、9.1.2、9.1.3、15.1.1参照]

11.1.2 肝炎(0.1%未満、頻度不明)、肝不全(0.1%未満、頻度不明)、肝機能障害(1.6%、4.6%)

ALT、AST、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[8.4、9.3参照]

11.1.3 重度の下痢(1.1%、0.7%)

重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例が報告されている。必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者状態によりドパミン(ロペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休業を考慮すること。

11.1.4 急性腎障害(0.1%未満、0.2%)

急性腎障害等の重篤な腎機能障害があらわれることがある。

11.1.5 重度の皮膚障害

ざ瘡様発疹等の発疹(6.3%、4.1%)、爪囲炎等の爪の障害(0.8%、0.9%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(0.3%、0.2%)、皮膚潰瘍(0.2%、頻度不明)、そう痒症(0.1%、0.1%)等があらわれることがある。また、重度の皮膚障害発現後に、蜂巣炎、敗血症等の感染症を合併した症例も報告されている。[8.5参照]

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満、頻度不明)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明、頻度不明)、多形紅斑(0.1%未満、0.2%)

皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.7 消化管穿孔(0.1%未満、0.2%)、消化管潰瘍(0.4%、0.7%)、消化管出血(0.3%、1.4%)

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[9.1.1、15.1.3参照]

11.1.8 角膜穿孔(0.1%未満、頻度不明)、角膜潰瘍(0.1%未満、0.1%)

眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[15.2.2参照]

11.2 その他の副作用^(注1)

(非小細胞肺癌)

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚 ^(注3)	ざ瘡様皮疹等の発疹(61.6%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(9.3%)、爪囲炎等の爪の障害(8.8%)	そう痒症、紅斑	皮膚剥脱、脱毛、皮膚潰瘍、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎(IgA血管炎等)、光線過敏症	男性型多毛症
眼 ^(注4)		結膜炎	眼乾燥、角膜炎、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常、眼そう痒症、角膜びらん、眼脂、霧視、流涙増加、ぶどう膜炎	
肝臓		ビリルビン上昇、ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
腎臓			クレアチニン上昇、BUN上昇、血尿、尿沈渣異常	
血液		貧血	血小板減少、白血球増加、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、好中球増加、INR上昇	
消化器	下痢(22.8%)、口内炎(9.6%)、食欲不振(7.0%)	悪心、嘔吐、口唇炎、腹痛、便秘	胃炎、口内乾燥、消化不良、腸炎、アミラーゼ増加、食道炎	
呼吸器			鼻出血、呼吸困難、咳嗽、咯血、口腔咽頭痛	
精神神経系		味覚異常	不眠症、頭痛、浮動性めまい、末梢性ニューロパシー、意識障害	
その他		感染症(皮膚感染、肺感染、上気道感染等)、倦怠感、発熱、疲労	電解質異常、体重減少、血中アルブミン減少、CRP上昇、浮腫、血圧上昇、筋肉痛、筋痙攣・筋痙攣、血糖値上昇、総蛋白減少、脱水、血栓・塞栓	

(治癒切除不能な肺癌(ゲムシタピンとの併用療法))

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚 ^(注3)	ざ瘡様皮疹等の発疹(65.3%)、爪囲炎等の爪の障害(11.6%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(10.8%)、そう痒症(8.5%)、脱毛(5.9%)	手足症候群、皮膚色素沈着、皮膚剥脱	紅斑	男性型多毛症、光線過敏症、皮膚血管炎(IgA血管炎等)
眼 ^(注4)			角膜炎、結膜炎、眼乾燥、眼脂、霧視、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常	ぶどう膜炎
肝臓	ALT上昇(9.3%)、AST上昇(8.4%)	γ-GTP上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇		
腎臓		血尿、尿中蛋白陽性、クレアチニン上昇、BUN上昇		
血液	血小板減少(17.8%)、白血球減少(17.2%)、貧血(17.0%)、好中球減少(16.2%)	リンパ球減少、血小板増加、単球減少、好酸球減少	白血球増加	

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	食欲不振(20.9%)、下痢(20.9%)、口内炎(14.1%)、悪心(13.5%)、便秘(6.6%)、嘔吐(5.8%)	血中アミラーゼ増加、口唇炎、腹痛	腹部膨満、口内乾燥、食道炎、腸炎、胃炎、消化不良	
呼吸器		鼻出血、咳嗽	呼吸困難	
精神神経系	味覚異常(8.2%)	不眠症	浮動性めまい、末梢性ニューロパシー、うつ病、頭痛	
その他	疲労(11.7%)、発熱(8.1%)、血中アルブミン減少(5.6%)、倦怠感(5.5%)、体重減少(5.4%)、感染症(皮膚感染、肺感染、上気道感染等)(5.1%)	電解質異常、CRP上昇、総蛋白減少、血糖値上昇、浮腫、血圧上昇	KL-6増加、血中コレステロール減少、悪寒	

注1) 非小細胞肺癌における頻度はEGFR遺伝子変異陽性例の国内第II相臨床試験(一次化学療法)、国内第I相臨床試験、国内第I相継続試験及び国内第II相臨床試験(二次治療以降)、特定使用成績調査(全例調査)(二次治療以降)に基づき記載した。治癒切除不能な肺癌における頻度は、国内第II相臨床試験、特定使用成績調査に基づき記載した。

注2) 「重大な副作用」の発現頻度は、非小細胞肺癌、治癒切除不能な肺癌の順に記載した。
注3) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。
注4) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内で実施した非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査(全例調査)における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態不良(ECOG Performance Status:2-4)、間質性肺疾患の合併又は既往、肺感染症の合併又は既往、肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された(2013年2月集計時)。また、間質性肺疾患が発現した患者集団を対象とした多変量解析の結果、全身状態不良(ECOG Performance Status:2-4)、正常肺占有率の低値、蜂巣肺の併存が間質性肺疾患の予後不良因子(転帰死亡)として検出された(2015年9月集計時)。国内で実施した肺癌を対象とした特定使用成績調査(全例調査)における多変量解析の結果、肺疾患の合併又は既往、原疾患の転移臓器数が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された(2014年8月集計時)。^[1.2、1.3、8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1参照]

15.1.2 海外において、EGFR遺伝子変異の有無を問わず実施した化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした2つの第III相臨床試験が実施され、プラチナ製剤を含む化学療法(ゲムシタピン/シスプラチン、及びパクリタキセル/カルボプラチン)と本剤の同時併用にて臨床的有用性は示されなかったとの報告がある(外国人データ)。^[7.3参照]

15.1.3 海外において、NSAIDsとの併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある(外国人データ)。^[9.1.1、11.1.7参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型のUGT1A1を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert症候群等のグルクロン酸抱合異常又はUGT1A1発現量が低下している患者では、血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受けるイリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性がある。^[10参照]

15.2.2 イスを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の50mg/kg/日群で角膜の異常(浮腫、混濁、潰瘍、穿孔)が認められている。^[11.1.8参照]

15.2.3 ラット又はイスを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚(毛包の変性及び炎症:ラット、発赤及び脱毛:イス)、肝臓(肝細胞壊死:ラット)、消化管(下痢:イス)、腎臓(腎乳頭壊死及び尿管拡張:ラット及びイス)及び卵巣(萎縮:ラット)への影響が報告されている。

22. 包装

〈タルセバ錠25mg〉14錠(PTP14錠×1)
〈タルセバ錠100mg〉14錠(PTP14錠×1)

** 24. 文献請求先及び問い合わせ先

チエプラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0021 東京都千代田区外神田4丁目14-1
TEL: 0120-772-073
<https://www.cheplapharm.jp/>

その他の詳細につきましては、電子化された添付文書をご参照ください。また、電子化された添付文書の改訂に十分ご留意ください。

**2025年4月改訂(第6版)
**2024年11月改訂(第5版)



製造販売元

チェプラファーム株式会社

東京都千代田区外神田4丁目14-1

文献請求先及び問い合わせ先

チェプラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター

TEL: 0120-772-073

<https://www.cheplapharm.jp/>