

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

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
エルロチニブ塩酸塩錠

タルセバ[®]錠 25mg

タルセバ[®]錠 100mg

タルセバ[®]錠 150mg

TARCEVA[®] Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	タルセバ錠 25mg 1錠中：エルロチニブ塩酸塩 27.32mg (エルロチニブとして 25mg) タルセバ錠 100mg 1錠中：エルロチニブ塩酸塩 109.29mg (エルロチニブとして 100mg) タルセバ錠 150mg 1錠中：エルロチニブ塩酸塩 163.93mg (エルロチニブとして 150mg)
一般名	和名：エルロチニブ塩酸塩（JAN） 洋名：Erlotinib Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年10月19日 薬価基準収載年月日：2007年12月14日 販売開始年月日：2007年12月18日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：チェプラファーム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 医療関係者向けホームページ https://www.cheplapharm.jp/

本 I F は 2025 年 4 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	10
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 製品の製剤学的特性	3	3. 用法及び用量	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績.....	13
6. RMP の概要	3		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
2. 一般名	4	2. 薬理作用	25
3. 構造式又は示性式.....	4		
4. 分子式及び分子量.....	4	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質	4	1. 血中濃度の推移.....	32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2. 薬物速度論的パラメータ	33
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	34
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収	34
1. 物理化学的性質	5	5. 分布	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	6. 代謝.....	35
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	7. 排泄	37
		8. トランスポーターに関する情報.....	37
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率.....	37
1. 剤形	7	10. 特定の背景を有する患者	37
2. 製剤の組成.....	7	11. その他	37
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力価	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	1. 警告内容とその理由.....	38
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	2. 禁忌内容とその理由.....	39
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39
9. 溶出性.....	8	5. 重要な基本的注意とその理由	39
10. 容器・包装	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	41
11. 別途提供される資材類	9	7. 相互作用.....	42
12. その他	9		

8. 副作用	45
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	71
10. 過量投与	71
11. 適用上の注意	71
12. その他の注意	71

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	74
2. 毒性試験	75

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	79
2. 有効期間	79
3. 包装状態での貯法	79
4. 取扱い上の注意	79
5. 患者向け資材	79
6. 同一成分・同効薬	79
7. 国際誕生年月日	79
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	79
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容	79
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	79
11. 再審査期間	80
12. 投薬期間制限に関する情報	80
13. 各種コード	80
14. 保険給付上の注意	80

XI. 文献

1. 引用文献	81
2. その他の参考文献	82

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	83
2. 海外における臨床支援情報	84

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	86
2. その他の関連資料	86

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

タルセバ錠（一般名：エルロチニブ塩酸塩錠）は、米国 OSI Pharmaceuticals 社（OSI 社）及び Pfizer 社により創製されたキナゾリン誘導体であり、上皮増殖因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor：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）である。本剤は、EGFR 細胞内チロシンキナーゼ領域の ATP 結合部位において ATP と競合的に拮抗することにより、癌細胞の増殖抑制、アポトーシス誘導に基づいて抗腫瘍効果を示すと考えられている。

本剤の海外臨床試験は 1996 年に OSI 社によって開始され、健康成人を対象とした第 I 相臨床試験、固形癌患者を対象とした第 I 相及び第 II 相臨床試験が行われ、この結果を受けて大規模な第 III 相臨床試験（BR.21 試験）が実施された。

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ある。その結果、対照群であるプラセボ群と比較して EGFR-TKI としては世界で初めて、統計学的に有意な生存期間の延長が示された。この BR.21 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、その後実施された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）では、奏効率は両試験とも 28.3%、生存期間中央値はそれぞれ 14.72 カ月と 13.47 カ月の成績が示された。これらの結果から、本邦においては 2006 年 4 月に本剤の製造販売承認申請を行い、優先審査品目指定を受けて、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」に対する治療薬として承認された。

また欧州では、2007 年 2 月より EGFR 遺伝子変異が陽性の非小細胞肺癌に対する一次治療として本剤とプラチナ製剤併用療法を比較検討する第 III 相臨床試験（EURTAC 試験；n=173）において、統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。本邦においては、2010 年 4 月より EGFR 遺伝子変異が陽性の非小細胞肺癌を対象に国内第 II 相臨床試験（JO22903 試験；n=103）が実施され、無増悪生存期間中央値が 11.8 カ月であった。これらの結果から、本邦において 2012 年 6 月に一部変更承認申請を行い、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た。

また、切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（PA.3 試験）において、ゲムシタビンに本剤を併用することにより有意な生存期間の延長が示された。本邦においても切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者を対象として、本剤 100mg/日とゲムシタビンを併用した第 II 相臨床試験（JO20302/JO21097 試験；n=106）を実施し、PA.3 試験で得られた本剤とゲムシタビンの併用療法の有効性・安全性を支持する成績が得られた。

これらの結果から、本邦においては 2009 年 9 月に本剤の治癒切除不能な膵癌の一部変更承認申請を行い、2011 年 7 月「治癒切除不能な膵癌」の効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。なお、2016 年 1 月に再審査申請を行い、2019 年 3 月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。

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た。

2. 製品の治療学的特性

<切除不能な再発・進行性で、EGFR 遺伝子変異陽性のがん化学療法未治療非小細胞肺癌及びがん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌>

1. 未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌を対象とした海外第 III 相臨床試験（EURTAC 試験）において、主要評価項目である無増悪生存期間中央値は 9.7 カ月であり、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た（ハザード比=0.37、P<0.0001 Log-rank 検定）。

<海外第 III 相臨床試験：EURTAC 試験>

- 「V-5 (7) その他」「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験」参照
2. 日本人の *EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における無増悪生存期間中央値は 11.8 カ月であった。<国内第Ⅱ相臨床試験：JO22903 試験>
「V-5 (7) その他」参照
 3. 先行化学療法が無効になった非小細胞肺癌を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (BR.21 試験) において、主要評価項目である生存期間中央値は、タルセバ群 6.67 カ月、プラセボ群 4.70 カ月であり、タルセバ群の有意な延長が検証された (ハザード比=0.73、P=0.001 層別 Log-rank 検定^{*1})。<海外第Ⅲ相臨床試験：BR.21 試験>
^{*1}：層別因子：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
「V-5 (7) その他」「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験」参照
 4. 150mg、100mg、25mg の 3 用量の錠剤がある。低用量の剤形により、用量調整 (副作用発現時の減量など) が可能である。
注) 承認された用法及び用量は、150mg を 1 日 1 回である。
「V-4. 用法及び用量に関連する注意」参照

<治癒切除不能な腭癌> (タルセバ錠 150mg は除く)

1. 切除不能な局所進行又は転移性腭癌に対し、世界で初めて、ゲムシタビンへの上乗せによる生存期間の延長が示された薬剤である。海外第Ⅲ相臨床試験 (PA.3 試験) において、主要評価項目である生存期間中央値はゲムシタビン+タルセバ 100mg 投与群 6.47 カ月、ゲムシタビン+プラセボ群 5.95 カ月であり、ゲムシタビン+タルセバ 100mg 投与群の優越性が検証された (ハザード比=0.79、p=0.017 層別 Log-rank 検定^{*2})。<海外第Ⅲ相臨床試験：PA.3 試験>
^{*2}：層別因子：ECOG PS と疾患の進行度
「V-5 (7) その他」「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験」参照
2. 切除不能な局所進行又は転移性腭癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 (JO20302/JO21097 試験) におけるゲムシタビン+タルセバ群の奏効率は 20.3%、病勢コントロール率は 50.0%、生存期間中央値は 9.23 カ月であった。<国内第Ⅱ相臨床試験：JO20302/JO21097 試験>
「V-5 (7) その他」参照
3. 100mg、25mg の 2 用量の錠剤がある。低用量の剤形により、用量調整 (副作用発現時の減量など) が可能である。
注) 承認された用法及び用量は、100mg を 1 日 1 回である。
「V-4. 用法及び用量に関連する注意」参照

<副作用>

重大な副作用として、間質性肺疾患、肝炎、肝不全、肝機能障害、重度の下痢、急性腎障害、重度の皮膚障害、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、消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血、角膜穿孔、角膜潰瘍が報告されている。

非小細胞肺癌における主な副作用 (5%以上) は、ざ瘡様皮疹等の発疹、皮膚乾燥・皮膚亀裂、爪囲炎等の爪の障害、下痢、口内炎、食欲不振であった。

治癒切除不能な腭癌 (ゲムシタビンとの併用療法) における主な副作用 (5%以上) は、ざ瘡様皮疹等の発疹、爪囲炎等の爪の障害、皮膚乾燥・皮膚亀裂、そう痒症、脱毛、ALT 上昇、AST 上昇、血小板減少、白血球減少、貧血、好中球減少、食欲不振、下痢、口内炎、悪心、便秘、嘔吐、味覚異常、疲労、発熱、血中アルブミン減少、倦怠感、体重減少、感染症 (皮膚感染、肺感染、上気道感染等) であった。

「Ⅷ-8. 副作用」参照

3. 製品の製剤学的特性
特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

タルセバ® 錠 25mg

タルセバ® 錠 100mg

タルセバ® 錠 150mg

(2) 洋名

TARCEVA® Tablets 25mg

TARCEVA® Tablets 100mg

TARCEVA® Tablets 150mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エルロチニブ塩酸塩 (JAN)

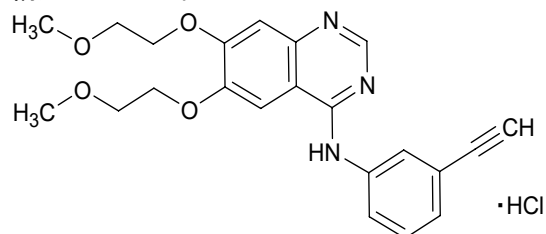
(2) 洋名 (命名法)

Erlotinib Hydrochloride (JAN)、erlotinib (r-INN)

(3) ステム

-tinib : tyrosine kinase inhibitors

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₂H₂₃N₃O₄ · HCl

分子量 : 429.90

5. 化学名 (命名法) 又は本質

N-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazoline-4-amine monohydrochloride
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

研究コード (エルロチニブ) : RO0508231、OSI-774、CP-358,774

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の粉末又は塊のある粉末。

(2) 溶解性

水及びエタノール (99.5) に極めて溶けにくく、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル及びシクロヘキサンにほとんど溶けない。

<参考>

溶媒	溶解性*	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)
メタノール	溶けにくい	303
水	極めて溶けにくい	1010
エタノール (99.5)	極めて溶けにくい	2174
アセトニトリル	ほとんど溶けない	33333
シクロヘキサン	ほとんど溶けない	>100000

(25±5℃)

* : 日本薬局方・通則における表現

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約 231～232℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.64 (0.1mol/L KNO₃, 21℃)

(6) 分配係数

logP=2.87 (1-オクタノール/緩衝液、pH7.4)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1		25°C/60%RH	ポリエチレン袋に詰めて金属容器に保存	36 箇月	経時的変化を認めなかった。
		30°C/75%RH	ポリエチレン袋に詰めて金属容器に保存	36 箇月	経時的変化を認めなかった。
加速試験*1		40°C/75%RH	ポリエチレン袋に詰めて金属容器に保存	6 箇月	経時的変化を認めなかった。
苛酷試験*2	固形物の高温/高湿度安定性	100°C	開封ガラスボトル	24 時間	温度による分解を受けなかった。
		60°C/80%RH	開封ガラスボトル	14 日	温度/湿度による分解を受けなかった。
			密閉ガラスボトル		
	60°C/75%RH	ポリエチレン袋に詰めて金属容器に保存	3 箇月	温度/湿度による分解を受けなかった。	
	50°C/75%RH				
固形物の光安定性	120 万 lx・hr, 200W・h/m ²	開放		光による分解を受けなかった。	
溶液/懸濁液の pH 安定性	pH1,3,5,7,9, 11,13 の液中		1 時間	pH1 並びに pH13 において、少量の分解物が認められた。	

*1：試験項目：性状、類縁物質、定量

*2：試験項目：類縁物質、定量（ただし、保存条件「60°C/75%RH」「50°C/75%RH」の試験は、定量のみ）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：①赤外吸収スペクトル測定法

②塩化物の確認

定量法：液体クロマトグラフィー










IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		タルセバ錠 25mg	タルセバ錠 100mg	タルセバ錠 150mg
色調		白色～黄白色		
外形	表面			
	裏面			
	側面			
直径		約 6.5mm	約 8.9mm	約 10.5mm
厚さ		約 3.3mm	約 4.9mm	約 5.4mm
質量		103.00mg	309.00mg	463.50mg

(3) 識別コード

販売名	タルセバ錠 25mg	タルセバ錠 100mg	タルセバ錠 150mg
識別コード	T25	T100	T150
記載場所	錠剤表面		

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	タルセバ錠 25mg	タルセバ錠 100mg	タルセバ錠 150mg
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)	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		

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

〈タルセバ錠 25mg、タルセバ錠 100mg、タルセバ錠 150mg〉

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP 包装 (ポリプロピレン製)	60 箇月	経時的変化を認めなかった。
加速試験	40°C/75%RH	PTP 包装 (ポリプロピレン製)	6 箇月	経時的変化を認めなかった。

試験項目：性状、類縁物質、定量、溶出試験

参考：開封後の安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
無包装状態の安定性試験	30°C/75%RH	開放シャーレ	3 箇月	性状、定量、溶出性において、経時的変化を認めなかった。

試験項目：性状、定量、溶出性、等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

溶出試験法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数 100rpm

試験液 ラウリル硫酸ナトリウムを 1%含む 0.1mol/L 塩酸試液

測定方法 紫外可視吸光度測定法

30 分間での各ドーズの平均溶出率は 93~99%であった。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈タルセバ錠 25mg〉 14 錠 (PTP14 錠×1)

〈タルセバ錠 100mg〉 14 錠 (PTP14 錠×1)

〈タルセバ錠 150mg〉 14 錠 (PTP14 錠×1)

(3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質
PTP シート：ポリプロピレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類
特になし

12. その他
該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈タルセバ錠 25mg、タルセバ錠 100mg〉

- 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
- 治癒切除不能な膵癌

〈タルセバ錠 150mg〉

- 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

2. 効能又は効果に関連する注意

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg : 〈効能共通〉】

- 5.1 非小細胞肺癌及び膵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。

【タルセバ錠 150mg】

- 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。

〈解説〉

国内外において、非小細胞肺癌及び膵癌に対する術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg : 〈非小細胞肺癌〉】

【タルセバ錠 150mg】

- 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。

〈解説〉

化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異 (Exon19 の欠失変異又は Exon21 の L858R 変異) を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (ML20650 試験) 及び国内第Ⅱ相臨床試験 (JO22903 試験) において、本剤の有用性が認められたが、切除不能な進行又は再発の非小細胞肺癌のうち EGFR 遺伝子変異陽性以外の患者に一次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ため、設定した。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg : 〈治癒切除不能な膵癌〉】

- 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。

〈解説〉

膵癌に対して使用する場合には、膵癌を対象とした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について十分に理解し、リスク・ベネフィットを踏まえて患者選択を慎重に行なうこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈タルセバ錠 25mg、タルセバ錠 100mg〉

〈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。

〈治癒切除不能な膵癌〉

ゲムシタビ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。

〈タルセバ錠 150mg〉

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5 (3) 用量反応探索試験」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg : 〈効能共通〉】

【タルセバ錠 150mg】

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。

〈解説〉

有害事象がみられた症例において、非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 (JO16565 試験、JO18396 試験、JO22903 試験) にて 50mg ごとの減量を行うことで治療が完遂できた症例が認められており、また、海外においても 50mg ごとの減量によって治療が行われていることから規定した。

さらには、本剤投与による抗腫瘍効果が維持され、かつ安全に投与を継続していくためには、副作用発現時における対応として適切な休薬又は減量は必要であり、非小細胞肺癌では 150mg→100mg→50mg/日までの段階的な減量にて、膵癌では 100mg→50mg/日の減量にて本剤による副作用がコントロールされるものと考えられた。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg : 〈効能共通〉】

【タルセバ錠 150mg】

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]

〈解説〉

海外で実施された健康成人を対象とした食事の影響を評価する試験¹⁾で、高脂肪、高カロリーの食事の後と空腹時で本剤の血漿中濃度の比較を行った結果、食事による C_{max} 及び AUC の有意な増加が認められた。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) 及び有効性を確認した臨床試験 (BR.21 試験、PA.3 試験、ML20650 試験) はいずれも空腹時投与で実施されていることから、本剤の投与を空腹時と設定した。

また、国内第Ⅱ相臨床試験 (JO16565 試験、JO18396 試験、JO20302/JO21097 試験、JO22903 試験) は、朝食前の服用で実施された。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg : 〈非小細胞肺癌〉】

【タルセバ錠 150mg】

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]

〈解説〉

非小細胞肺癌において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、適切に併用薬を選択すること。海外において、化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象として、本剤と化学療法 (ゲムシタビン+シスプラチン、あるいはパクリタキセル+カルボプラチン) を併用した群と、化学療法単独群で行った二重盲検比較試験が実施されたが、本剤と標準的化学療法の併用による生存期間の延長は認められなかった。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg：〈治癒切除不能な膵癌〉】

7.4 本剤をゲムシタビ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。

〈解説〉

膵癌では、ゲムシタビン以外の抗悪性腫瘍剤や放射線療法との併用による臨床試験が海外で実施されているが、有効性、安全性について結論付けるデータは得られていないため設定した。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg：〈治癒切除不能な膵癌〉】

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。

〈解説〉

海外臨床試験（PA.3 試験）では、本剤 100mg と 150mg*の全投与群において、ゲムシタビン単独療法（プラセボ投与）に比較して統計学的に有意な生存期間の延長を示した。この結果は 150mg を含めた全投与群での結果であるとともに、100mg 投与群においても同様の結果が得られた。国内臨床試験では海外臨床試験と同様の成績が得られているものの、本剤 100mg 投与の試験であったこと、ゲムシタビンの用法が国内臨床試験と PA.3 試験とは異なることから、膵癌に対してゲムシタビンとの併用により本剤を投与する場合、「17. 臨床成績」の項の内容を十分に理解する必要があることから設定した。

*：承認された用法及び用量は、膵癌では 100mg を 1 日 1 回である。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg：〈治癒切除不能な膵癌〉】

7.6 国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097 試験）の基準を目安として、休薬、減量又は中止を考慮すること。

治癒切除不能な膵癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における休薬減量基準（一部改変）

副作用	Grade ^{注1)}	休薬基準 ^{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、直ちに休薬、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
角膜炎	2	2 週間以上継続する場合は Grade 1 以下になるまで休薬	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 以下になるまで休薬	50mg で再開
下痢	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薬	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 以下になるまで休薬	50mg で再開
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薬	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 以下になるまで休薬。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
AST 又は ALT	3	Grade 2 以下になるまで休薬	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 以下になるまで休薬。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 以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断し	50mg で再開

		た場合は同一用量で投与可能。	
全ての非血液毒性 ^{注5)}	4	投与の中止	—
血液毒性	4	Grade 2 以下になるまで休薬	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薬で回復しない場合には、投与を中止する。
注3) 本剤減量後の増量を行わない。
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) 重篤又は致死的となる可能性がないと主治医が判断した場合を除く。

<解説>

膀胱癌に対してゲムシタビンとの併用により本剤を使用する場合、患者の副作用等の症状により、適宜、休薬、減量又は中止の判断をするため、参考として国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097試験）での休薬減量基準を記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

「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」は、2009年3月以前の承認であるため該当しない。

「治癒切除不能な膀胱癌（タルセバ錠 25mg、同 100mg）」における臨床データパッケージ

試験番号 (国名)	相 (対象)	薬剤の用法及び用量 ^{注)}	デザイン	資料
248-004 (米国)	I (固形癌)	Leg1: 本剤 25、50、100mg (po)、 3日間/週、3週間を4週毎 Leg2: 本剤 50、100、150、200mg (po)、 1日1回 (1、4~24日) Leg3: 本剤 150mg (po)、1日1回連日	用量漸増非盲検試験	初回申請時に提出済
JO16564 (日本)	I (固形癌)	本剤 50、100、150mg (po)、 1日1回 (1日、3~23日、31日~)	用量漸増非盲検試験	初回申請時に提出済
OSI-774-155 (米国)	I b (膀胱/ 固形癌)	本剤 100mg 又は 150mg (po)、 サイクル1の3日目より1日1回連日 GEM 1000mg/m ² (iv) ・サイクル1: 1、8、15、22、29、36、43日 目/8週 ・サイクル2以降: 1、8、15日目/4週サイクル	用量漸増非盲検試験	評価
JO20302 (日本)	II (膀胱癌)	本剤 100mg (po)、1日1回連日 (ステップ1はサイクル1の3日目より、ステップ2はサイクル1の1日目より1日1回連日) GEM 1000mg/m ² (iv) ・1、8、15日目/4週サイクル	非盲検試験 (サイクル8まで)	評価
JO21097 (日本)	II (膀胱癌)	本剤 100mg (po)、1日1回連日 GEM 1000mg/m ² (iv) ・1、8、15日目/4週サイクル	非盲検試験 (JO20302の継続投与試験、サイクル9以降)	評価
PA.3 (カナダ 他)	III (膀胱癌)	本剤/プラセボ 100mg 又は 150mg (po)、1日1回連日 GEM 1000mg/m ² (iv) ・サイクル1: 1、8、15、22、29、36、43日 目/8週 ・サイクル2以降: 1、8、15日目/4週サイクル	無作為化プラセボ対照 二重盲検試験	評価

GEM：ゲムシタビン

注) 承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌では 150mg を 1 日 1 回、腺癌では 100mg を 1 日 1 回である。
「V-3. 用法及び用量」参照

「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」
における臨床データパッケージ

試験番号 (国名)	相	薬剤の用法及び用量	デザイン	資料
ML20650 (スペイン他)	III	本剤：150mg (po)、1 日 1 回連日 化学療法：CDDP+DTX or GEM 又は CBDCA+DTX or GEM	無作為化、非盲検、2 群 並行群間比較	評価
NP18716 (フランス)	I	Schwarz Pharma 社製*：150mg (po)、単回 Roche 社製*：150mg (po)、単回	無作為化、非盲検、2 群 (クロスオーバー)	評価
JO22903 (日本)	II	本剤：150mg (po)、1 日 1 回連日	非盲検、単群	評価

CDDP：シスプラチン、CBDCA：カルボプラチン、DTX：ドセタキセル、GEM：ゲムシタビン
*：本申請に用いた試験では、試験ごとに本剤の製造会社が異なるため、生物学的同等性を検討した。

(2) 臨床薬理試験

〈日本人における成績〉

第 I 相臨床試験 (J016564) ^{2), 3)}

試験デザイン：用量漸増、反復経口投与、オープン試験

対象患者：固形癌患者 15 例

投与方法：エルロチニブとして 50、100、150mg/日を投与。

第 1 コース；1 日目に単回経口投与し、2 日目は休薬、3 日目より 21 日間連日経口投与し、7 日間休薬した。

第 2 コース以降；連日経口投与し、病勢の進行が見られない場合は継続投与可能とした。

評価項目：主要評価項目；安全性 (Grade：NCI-CTC (Ver.2.0) による)

副次評価項目；薬物動態、評価可能症例での腫瘍縮小効果 (RECIST 判定基準で判定)

試験結果：全例に何らかの副作用が治験期間を通して認められた。主な副作用は Grade1~2 の皮膚障害 (14/15 例) 及び胃腸障害 (13/15 例) であった。本治験では 100mg/日で用量制限毒性 (DLT：dose limiting toxicity) として間質性肺炎 (Grade5) が 1 例認められたものの、150mg/日までの増量では、間質性肺炎以外の DLT は認められず最大耐量 (MTD：maximum tolerated dose) には達しなかった。また、減量を要する副作用も認められなかったため、150mg/日の連日投与は忍容可能と考えられた。さらに、100mg/日及び 150mg/日においては奏効例が確認された。

以上の結果から、第 II 相試験の推奨用量は海外での推奨用量同様、エルロチニブとして 150mg/日の連日経口投与と判断した。

注) 承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌では 150mg を 1 日 1 回、腺癌では 100mg を 1 日 1 回である。
「V-3. 用法及び用量」参照

〈外国人における成績〉

参考：第 I 相臨床試験 (248-001) ⁴⁾

試験デザイン：用量漸増、単回経口投与、無作為、プラセボ対照二重盲検試験

実施国：オランダ

対象患者：健康成人男性 51 例

投与方法：エルロチニブとして 1、3、10、30、100、300、1000mg/日 (34 例) 又はプラセボ (17 例) を単回経口投与。

評価項目：主要評価項目；安全性、忍容性、薬物動態

副次評価項目；バイオアベイラビリティ

試験結果：大部分の被験者において良好な忍容性を示し、特に臨床上問題となる所見は認められなかった。ほとんどの有害事象は軽度であったが、有害事象の発現率及び重症度は用量に比例した。本剤 300～1000mg/日を投与した被験者では、頭痛及び皮膚障害が認められ、重度の有害事象は 1000mg/日が投与された 1 例（頭痛）であった。重篤な有害事象はいずれの用量群においても認められなかった。

注）承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌では 150mg を 1 日 1 回、膀胱癌では 100mg を 1 日 1 回である。
「V-3. 用法及び用量」参照

第 I b 相臨床試験 (OSI-774-155) ^{5), 6)}

試験デザイン：用量漸増、オープン試験

実施国：米国

対象患者：切除不能の再発、局所進行又は若しくは転移性膀胱癌患者又はゲムシタビンに奏効する可能性のある固形癌患者 26 例

投与方法：ゲムシタビンに、サイクル 1 の 3 日目よりエルロチニブとして 100mg 又は 150mg を併用投与（1 日 1 回連日経口投与）。

治療群 I；A 群（エルロチニブとして 100mg+ゲムシタビン）9 例

治療群 II；B 群（エルロチニブとして 100mg+ゲムシタビン）3 例

C 群（エルロチニブとして 150mg+ゲムシタビン）14 例

（選択基準が改訂され前化学療法が未治療もしくは 1 レジメンである患者等を追加したため、改訂前の対象患者を治療群 I、改訂後の対象患者を治療群 II とした。）

ゲムシタビンは 1 回 1000mg/m² を以下のスケジュールにて静脈内投与。

サイクル 1*；週 1 回、7 週間投与

サイクル 2 以降；週 1 回、3 週間投与+1 週間休薬

*：国内承認用法及び用量とは異なる

評価項目：主要評価項目；安全性（Grade：NCI-CTC（Ver.2.0）による）、忍容性、最大耐量、薬物動態

副次評価項目；ゲムシタビン併用による腫瘍縮小効果（RECIST 判定基準で判定）

試験結果：治療群 I で AST/ALT 増加の DLT が 3 例に発現した。その後、選択基準の改訂を行い、治療群 II で検討した結果、DLT は認められなかった。本剤投与に関連する主な有害事象は疲労、発疹、下痢であった。本試験による安全性及び忍容性の結果において、「本剤 150mg/日、ゲムシタビン 1000mg/m²」投与は忍容であった。

注）承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌では 150mg を 1 日 1 回、膀胱癌では 100mg を 1 日 1 回である。
「V-3. 用法及び用量」参照

(3) 用量反応探索試験

〈外国人における成績〉

第 I 相臨床試験 (248-004) ^{7), 8)}

試験デザイン：用量漸増、反復経口投与、オープン試験

実施国：米国

対象患者：進行性固形癌患者 56 例

投与方法：以下の異なる 3 つの投与群にて、1 コース 4 週間として 1 日経口用量を漸増投与。

第 1 群；エルロチニブとして 25、50、100mg/日を 3 日間/週 経口投与（3 週間投与+1 週間休薬）

第 2 群；エルロチニブとして 50、100、150、200mg/日を経口投与（1、4～24 日目投与+1 週間休薬）

第 3 群；第 2 群で得られた MTD（エルロチニブとして 150mg/日）を 1 日 1 回連日経口投与

評価項目：安全性、忍容性、薬物動態、抗腫瘍効果

試験結果：被験者の 61% で下痢が認められたが、ほとんどが軽度又は中等度であった。

200mg/日を投与した 3 例に DLT の下痢が認められたことから、安全性プロファイ

ルを検討するため、被験者を追加登録して1段階低用量である150mg/日での検討を追加したところ、150mg/日を投与した3/32例(9.4%)にDLTの事象(粘膜炎、下痢、発疹各1例)が認められたことから、エルロチニブ150mgの1日1回投与をMTDと決定するとともに、第Ⅱ相試験の推奨用量と判断した。

注) 承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌では150mgを1日1回、肺癌では100mgを1日1回である。
「V-3. 用法及び用量」参照

第Ⅱ相臨床試験 (A248-1007) ^{9)、10)}

試験デザイン：オープン試験

実施国：米国

対象患者：白金製剤を含む化学療法が無効であった上皮増殖因子受容体蛋白陽性の非小細胞肺癌患者57例

投与方法：エルロチニブとして150mgを1日1回連日(8週以上、最長52週)経口投与。

評価項目：主要評価項目；奏効率(WHO及びRECISTの両判定基準で判定)

副次評価項目；病勢コントロール率、奏効期間、無増悪生存期間、全生存期間及び1年生存率、QOL、安全性、薬物動態

試験結果：奏効率は12.3%(7/57例)であった。

安全性に関しては、発疹及び下痢の発現頻度は高かったが、概ね軽度又は中等度であり、用量の減量や休薬を要することはほとんどなかった。

以上から、白金製剤を含む化学療法が無効であった非小細胞肺癌患者の治療に対し、本剤は有効かつ良好な安全性プロファイルを有することが示唆された。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈外国人における成績〉

無作為化第Ⅲ相臨床試験 (ML20650) ¹¹⁾

試験デザイン：無作為、非盲検、並行群間比較試験

実施国：スペイン、フランス、イタリア

対象患者：化学療法未治療のEGFR遺伝子変異(Exon 19の欠失変異又はExon 21のL858R変異)を有する進行又は再発の非小細胞肺癌患者153例

投与方法：本剤群；エルロチニブとして150mg/日を1日1回連日経口投与。

プラセボ群；以下のいずれかを、3週間ごと最大4サイクルまで投与。

①シスプラチン75mg/m²(1日目)＋ドセタキセル75mg/m²(1日目)

②シスプラチン75mg/m²(1日目)＋ゲムシタビン1250mg/m²(1、8日目)

シスプラチンが適切でない患者には、以下のレジメンを用いた。

③カルボプラチンAUC=6(1日目)＋ドセタキセル75mg/m²(1日目)

④カルボプラチンAUC=5(1日目)＋ゲムシタビン1000mg/m²(1、8日目)

評価項目：主要評価項目；無増悪生存期間

副次評価項目；奏効率、全生存期間(1年生存率及び2年生存率を含む)、病勢進行部位、安全性、血清中EGFR遺伝子変異、QOL

試験結果：有効性；

非小細胞肺癌を対象とした無作為化第Ⅲ相臨床試験（ML20650）成績

項目*1	本剤投与群	化学療法群	HR（ハザード比） *3 [95%信頼区間]	p 値
無増悪生存期間 （中央値）	9.4 カ月 （77 例）	5.2 カ月 （76 例）	0.42 [0.27-0.64]	<0.0001*4
奏効率*2	54.5% （42/77 例）	10.5% （8/76 例）	—	<0.0001*5

*1：カットオフ日：2010年8月2日

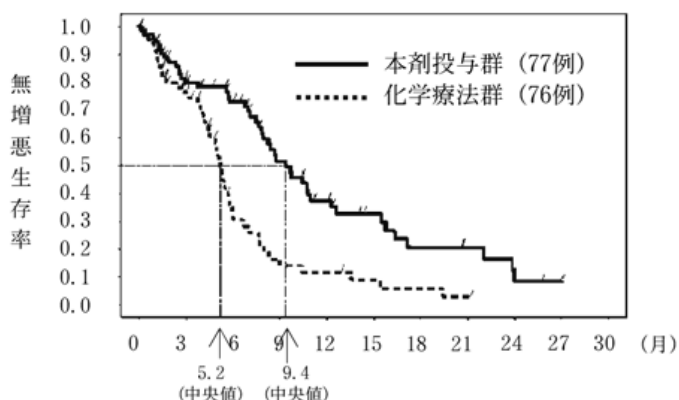
*2：RECIST（Ver.1.0）ガイドラインによる判定（CR+PR）

*3：層化調整しないCox回帰モデルにおけるハザード比

*4：非層別Log-rank検定

*5：カイ2乗検定

無増悪生存期間のKaplan-Meier 曲線



<リスク集合の大きさ>		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
化学療法群	76	40	14	7	5	3	2	1	0	0	0	0
本剤投与群	77	53	42	26	17	11	7	5	2	0	0	0

安全性；ML20650 試験では本剤群で 96.0%、化学療法群で 98.6%の有害事象が発現したが、その内容はそれぞれの薬剤に特徴的なものであり、本剤群では発疹（RASH）と下痢、化学療法群では貧血、好中球減少症、血小板減少症等の血液毒性の頻度が高かった。

本剤投与群の安全性評価対象例 75 例中 69 例（92.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 43 例（57.3%）、発疹 37 例（49.3%）等であった。

無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験（BR. 21）^{12）、13）}

試験デザイン：無作為、プラセボ対照二重盲検試験

実施国：オーストラリア、カナダ、ドイツ、イスラエル、スウェーデン、南アフリカ、ニュージーランド、メキシコ、チリ、ブラジル、ルーマニア、シンガポール、タイ、アルゼンチン、米国、中国（香港）、ギリシャ（以上 17 カ国）

対象患者：少なくとも前化学療法 1 レジメンが無効であった非小細胞肺癌患者 731 例

投与方法：エルロチニブとして 150mg/日（488 例*）又はプラセボ（243 例*）を 1 日 1 回連日経口投与。

*：無作為化された全症例（未投与例を含む）

評価項目：主要評価項目；全生存期間

副次評価項目；QOL、無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、安全性、EGFR 蛋白発現と効果の関連、薬物動態

試験結果：有効性；本剤投与群の生存期間はプラセボ投与群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められ、本剤の有用性が示された。

非小細胞肺癌を対象とした無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験 (BR. 21) 成績

項目	本剤投与群	プラセボ投与群	HR (ハザード比) *1 [95%信頼区間]	p 値*2
全生存期間中央値	6.67 カ月 (488 例)	4.70 カ月 (243 例)	0.73 [0.60-0.87]	0.001
1 年生存率	31.2% (488 例)	21.5% (243 例)	—	—
無増悪生存期間中央値	9.71 週 (488 例)	8.00 週 (243 例)	0.61 [0.51-0.73]	<0.001
奏効率 (CR+PR)	8.9% (38/427 例)	0.9% (2/211 例)	—	—
奏効期間中央値	34.3 週 (38 例)	15.9 週 (2 例)	—	—

*1: 層別 Cox 回帰モデルにおけるハザード比 (層別因子: ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法におけるプラチナ製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR 蛋白発現状況)

*2: 層別 Log-rank 検定 (層別因子: ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法におけるプラチナ製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR 蛋白発現状況)

EGFR 蛋白発現状況に関する全生存期間の部分集団解析の結果は、EGFR 蛋白発現陽性 (本剤投与群 117 例、プラセボ投与群 68 例) HR=0.68 (95% 信頼区間; 0.49-0.94)、EGFR 蛋白発現陰性 (本剤投与群 93 例、プラセボ投与群 48 例) HR=0.93 (95% 信頼区間; 0.63-1.36)、EGFR 蛋白発現不明 (本剤投与群 278 例、プラセボ投与群 127 例) HR=0.77 (95% 信頼区間; 0.61-0.98) であった。

安全性: 本剤投与群の安全性評価対象例 485 例中 481 例 (99%) に有害事象が認められた。主な有害事象は、ざ瘡様皮疹等の発疹 366 例 (75%)、下痢 261 例 (54%)、食欲不振、疲労各 250 例 (52%) 等であった。

無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験 (PA. 3) ¹⁴⁾、¹⁵⁾

試験デザイン: 多施設共同、無作為、プラセボ対照二重盲検試験

実施国: アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、ドイツ、イギリス、ギリシャ、中国 (香港)、イスラエル、イタリア、メキシコ、ニュージーランド、ポーランド、ルーマニア、シンガポール、米国 (以上 18 カ国)

対象患者: 切除不能な局所進行又は転移性肺癌患者 569 例

投与方法: ゲムシタビンに以下を併用投与 (1 日 1 回連日経口投与)。

100mg 投与群; エルロチニブとして 100mg (261 例) 又はプラセボ (260 例)

150mg 投与群; エルロチニブとして 150mg (24 例) 又はプラセボ (24 例)

ゲムシタビンは 1 回 1000mg/m² を以下のスケジュールにて静脈内投与。

サイクル 1*1; 週 1 回、7 週間投与

サイクル 2 以降; 週 1 回、3 週間投与+1 週間休薬

*1: 国内承認用法及び用量とは異なる

評価項目: 主要評価項目; 全生存期間

副次評価項目; 無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、EORTC QLQ-C30 を用いた QOL、安全性、EGFR 発現と効果の関連など

試験結果: 有効性; 100mg 投与群において、主要評価項目である全生存期間の中央値はゲムシタビン+本剤群 6.47 カ月、ゲムシタビン+プラセボ群 5.95 カ月で、ゲムシタビン+本剤群で有意な延長 (p=0.017、層別 Log-rank 検定) を示した。全投与群*2 における結果は以下のとおり。

*2: 100mg 投与群+150mg 投与群

膵癌を対象とした無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験 (PA.3) 成績^{*4}

項目	本剤+GEM 群	プラセボ+GEM 群	HR (ハザード比) ^{*5} [95%信頼区間]	p 値 ^{*6}
全生存期間中央値	6.37 カ月 (285 例)	5.91 カ月 (284 例)	0.79 [0.66-0.95]	0.011
無増悪生存期間中央値	3.75 カ月 (285 例)	3.55 カ月 (284 例)	0.77 [0.64-0.92]	0.004
奏効率 ^{*3}	8.6% (23/268 例)	8.0% (21/262 例)	—	0.875

*3 : RECIST (Ver.1.0) ガイドラインによる判定 (CR+PR)

*4 : 国内外で承認された用法及び用量は、膵癌では 100mg を 1 日 1 回である。

*5 : 層別 Cox 回帰モデルにおけるハザード比 (層別因子 : ECOG PS、疾患の進行度)

*6 : 全生存期間と無増悪生存期間の比較は層別 Log-rank 検定 (層別因子 : ECOG PS、疾患の進行度)

安全性 ; 本剤 100mg 投与群の安全性評価対象例 259 例中 256 例 (99%) に有害事象が認められた。主な有害事象は、疲労 188 例 (73%)、発疹 180 例 (69%)、悪心 155 例 (60%)、食欲不振 134 例 (52%) 等であった。

100mg 投与群の安全性解析対象症例 515 例において、ゲムシタビン+本剤群でゲムシタビン+プラセボ群に比べ高頻度に発現した有害事象は発疹、下痢、体重減少、感染症、口内炎、皮膚乾燥、鼻出血、味覚異常が挙げられる。

全投与群^{*2} の安全性解析対象症例 562 例において、ゲムシタビン+本剤群でゲムシタビン+プラセボ群に比べ高頻度に発現した有害事象は発疹、下痢、体重減少、感染症、口内炎、皮膚乾燥、鼻出血が挙げられる。

*2 : 100mg 投与群+150mg 投与群

100mg 投与群における発現率がゲムシタビン+プラセボ群より 3%以上高い有害事象

有害事象	ゲムシタビン+本剤群 (259 例)			ゲムシタビン+プラセボ群 (256 例)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	256 (99)	124 (48)	56 (22)	248 (97)	123 (48)	40 (16)
疲労	188 (73)	35 (14)	5 (2)	178 (70)	34 (13)	6 (2)
発疹	180 (69)	12 (5)	0 (0)	76 (30)	3 (1)	0 (0)
下痢	125 (48)	14 (5)	1 (<1)	91 (36)	5 (2)	0 (0)
体重減少	101 (39)	5 (2)	0 (0)	74 (29)	2 (<1)	0 (0)
発熱	93 (36)	7 (3)	0 (0)	78 (30)	9 (4)	0 (0)
感染症	80 (31)	9 (3)	1 (<1)	62 (24)	15 (6)	2 (<1)
口内炎	56 (22)	1 (<1)	0 (0)	31 (12)	0 (0)	0 (0)
うつ病	50 (19)	5 (2)	0 (0)	37 (14)	2 (<1)	0 (0)
消化不良	43 (17)	2 (<1)	0 (0)	34 (13)	1 (<1)	0 (0)
咳嗽	42 (16)	0 (0)	0 (0)	29 (11)	0 (0)	0 (0)
頭痛	39 (15)	2 (<1)	0 (0)	26 (10)	0 (0)	0 (0)
ニューロパチー	34 (13)	3 (1)	1 (<1)	25 (10)	1 (<1)	0 (0)
鼓腸	33 (13)	0 (0)	0 (0)	22 (9)	2 (<1)	0 (0)
悪寒	31 (12)	0 (0)	0 (0)	22 (9)	0 (0)	0 (0)
皮膚乾燥	24 (9)	0 (0)	0 (0)	7 (3)	0 (0)	0 (0)
鼻出血	18 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (<1)	0 (0)	0 (0)
胸痛	17 (7)	2 (<1)	0 (0)	9 (4)	1 (<1)	0 (0)
味覚異常	16 (6)	0 (0)	0 (0)	8 (3)	0 (0)	0 (0)

発現症例数 (発現率%)

集計 : MedDRA ver.6.1 Grade : NCI-CTC ver.2.0

全投与群*2における発現率がゲムシタビン+プラセボ群より 3%以上高い有害事象

有害事象	ゲムシタビン+本剤群 (n=282)			ゲムシタビン+プラセボ群 (n=280)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	279 (99)	135 (48)	64 (23)	272 (97)	135 (48)	46 (16)
疲労	207 (73)	39 (14)	8 (3)	197 (70)	38 (14)	7 (3)
発疹	200 (71)	16 (6)	0 (0)	79 (28)	3 (1)	0 (0)
下痢	144 (51)	16 (6)	1 (<1)	102 (36)	6 (2)	0 (0)
体重減少	113 (40)	7 (2)	0 (0)	84 (30)	2 (<1)	0 (0)
発熱	102 (36)	7 (2)	0 (0)	89 (32)	9 (3)	0 (0)
感染症	92 (33)	12 (4)	1 (<1)	70 (25)	19 (7)	3 (1)
口内炎	65 (23)	1 (<1)	0 (0)	39 (14)	0 (0)	0 (0)
筋肉痛	63 (22)	5 (2)	0 (0)	53 (19)	3 (1)	0 (0)
うつ病	52 (18)	6 (2)	0 (0)	43 (15)	2 (<1)	0 (0)
消化不良	47 (17)	2 (<1)	0 (0)	38 (14)	1 (<1)	0 (0)
咳嗽	46 (16)	0 (0)	0 (0)	32 (11)	0 (0)	0 (0)
頭痛	45 (16)	2 (<1)	0 (0)	34 (12)	1 (<1)	0 (0)
脱毛症	41 (15)	0 (0)	0 (0)	30 (11)	0 (0)	0 (0)
鼓腸	36 (13)	0 (0)	0 (0)	24 (9)	2 (<1)	0 (0)
悪寒	35 (12)	0 (0)	0 (0)	25 (9)	0 (0)	0 (0)
皮膚乾燥	33 (12)	0 (0)	0 (0)	10 (4)	0 (0)	0 (0)
鼻出血	24 (9)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)

発現症例数 (発現率%)

集計 : MedDRA ver.6.1 Grade : NCI-CTC ver.2.0

注) 承認された用法及び用量は、肺癌では 100mg を 1 日 1 回である。

「V-3. 用法及び用量」参照

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査 (全例調査)

調査期間/症例数 : 2007 年 12 月 18 日より 2011 年 3 月 31 日までに、調査票回収対象となる登録症例として 10,601 例が登録された。このうち調査票回収不要症例・不能症例、調査票回収後の除外症例を除いた 9,907 例を安全性解析対象とし、またそこから適応外症例を除いた 9,661 例を有効性解析対象症例として、集計・解析を実施した。

観察期間 : 12 カ月

安全性 : 安全性解析対象症例 9,907 例中 7,835 例 (79.1%) に副作用が認められた。詳細は「VIII-8. 副作用」参照のこと。

多変量解析の結果、喫煙歴、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。

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。

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	χ^2 値	P 値	ハザード比	95%信頼区間	
						下限	上限
間質性肺疾患の合併又は既往歴	無	有	55.341	<0.0001	3.186	2.348	4.323
喫煙歴	無	有	34.175	<0.0001	2.247	1.713	2.947
肺気腫又は COPD の合併又は既往歴	無	有	20.647	<0.0001	1.859	1.423	2.429
肺感染症の合併又は既往歴	無	有	6.2273	0.0126	1.539	1.097	2.159
全身状態不良 (ECOG Performance Status (PS))	0, 1	2-4	8.9205	0.0028	1.430	1.131	1.808

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 9,907 のうち、全説明変数データを有する 7,835 例

目的変数：間質性肺疾患発現の有無

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、合併又は既往歴／肺気腫又は COPD、合併又は既往歴／間質性肺疾患、合併又は既往歴／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、ゲムシタビン治療歴、ゲフィチニブ治療歴

ロジスティック回帰分析を用いた間質性肺疾患予後不良因子に関する多変量解析結果

説明変数	基準変数	評価変数	調整オッズ比	χ^2 値	P 値	95%信頼区間	
						下限	上限
PS	0, 1	2-4	2.520	10.715	0.0011	1.449	4.384
残存正常肺	50%超	50%以下	3.079	8.6925	0.0032	1.458	6.503
蜂巣肺	無	有	6.591	5.3421	0.0208	1.332	32.62

解析手法：ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析（Stepwise 法、有意水準 5%）

対象症例：画像解析対象症例 310 例のうち、全説明変数データを有する 276 例

目的変数：ILD 転帰死亡

説明変数：性別、年齢、原発巣、喫煙歴、PS 区分、蜂巣肺、可動制限域、残存正常肺

有効性：有効性解析対象症例 9,661 例中、生存期間の解析対象とした 9,660 例における生存期間中央値は 277 日（95%信頼区間：264-291 日）、無増悪生存期間の解析対象となった 9,651 例における無増悪生存期間中央値は 67 日（95%信頼区間：64-70 日）であった。

腓癌を対象とした特定使用成績調査（特定医療機関における全例調査、TAR1101）

調査目的：厚生労働大臣指定のがん診療連携拠点病院又は特定機能病院における本剤の使用実態下で以下の事項を検討する。

- (1) 間質性肺疾患の発現状況の把握及び、間質性肺疾患発現に影響を与えると考えられる要因の検討
- (2) 間質性肺疾患以外の副作用発現状況の把握及び、安全性に影響を与えると考えられる要因の検討
- (3) 安全性及び有効性についての検討

調査期間／症例数：2011 年 7 月 1 日より 2012 年 8 月 31 日までに、調査票回収対象となる登録症例として 901 例が登録された。このうち非投与症例、重複症例・転院症例を除いた 846 例を安全性解析対象とし、またそこからゲムシタビン併用なしの症例を除いた 844 例を有効性解析対象症例として、集計・解析を実施した。

観察期間：最大 28 週後まで

安全性：安全性解析対象症例 846 例中 704 例（83.2%）に副作用が認められた。詳細は「VIII-8. 副作用」参照のこと。

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。

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	χ^2 値	P 値	調整 ハザード比	95%信頼区間	
						下限	上限
肺疾患の合併又は既往	無	有	4.9985	0.0253	2.292	1.107	4.742
転移臓器数	2個以下	3個以上	18.8377	<0.0001	4.275	2.218	8.239

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 846 例のうち、全説明変数データを有する 832 例

目的変数：タルセバ投与開始から間質性肺疾患発現までの期間

説明変数：性別、年齢、合併又は既往歴／肺疾患、喫煙歴、PS、原疾患に対する薬物療法レジメン数（2 区分）、転移臓器数

有効性：有効性解析対象症例 844 例における生存率は 8 週 95.35%、16 週 85.10%、28 週 68.30%であった。

主治医判定に基づく無増悪生存率は 8 週 71.01%、16 週 42.56%、28 週 23.37%であり、無増悪生存期間中央値は 92 日（95%信頼区間：85-100 日）であった。

膵癌を対象とした特定使用成績調査（特定医療機関以外における全例調査、TAR1401）

調査目的：厚生労働大臣指定のがん診療連携拠点病院又は特定機能病院以外の施設における本剤の使用実態下で、間質性肺疾患及びその他の副作用の発現状況を把握する。

調査期間／症例数：2014 年 5 月 29 日より 2015 年 5 月 31 日までに、「厚生労働大臣指定のがん診療連携拠点病院又は特定機能病院」以外の施設において、調査票回収対象となる登録症例として 29 例が登録された。このうち非投与症例を除いた 28 例を安全性解析対象とした。

観察期間：最大 28 週後まで

安全性：安全性解析対象症例 28 例中 18 例（64.28%）に副作用が認められた。詳細は「Ⅷ－8. 副作用」参照のこと。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「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」承認時の承認条件に基づき非小細胞肺癌を対象とした上記特定使用成績調査（全例調査）を実施した。（終了）

「治癒切除不能な膵癌」承認時の承認条件に基づき膵癌を対象とした上記特定使用成績調査（全例調査）を実施した。（終了）

(7) その他

有効性及び安全性に関する試験

1. がん化学療法未治療の非小細胞肺癌

〈日本人における成績〉

国内第Ⅱ相臨床試験（J022903）¹⁶⁾

化学療法未治療の *EGFR* 遺伝子変異（Exon 19 の欠失変異又は Exon 21 の L858R 変異）を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（J022903）における有効性評価対象例 102 例の成績を以下に示す。

非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（J022903）成績

項目*1	J022903 (102 例)
無増悪生存期間中央値 (95%信頼区間)	11.8 カ月 (9.7 カ月－推定不能)
奏効率*2	78.4% (80/102 例)
病勢コントロール率*3	95.1% (97/102 例)
奏効期間中央値 (95%信頼区間)	11.1 カ月 (9.4 カ月－推定不能)

*1：カットオフ日：2011 年 9 月 1 日

*2：RECIST (Ver.1.0) ガイドラインによる判定 (CR+PR)

*3：RECIST (Ver.1.0) ガイドラインによる判定 (CR+PR+SD)

安全性評価対象例 103 例中 103 例（100%）に副作用が認められた。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%) 等であった。

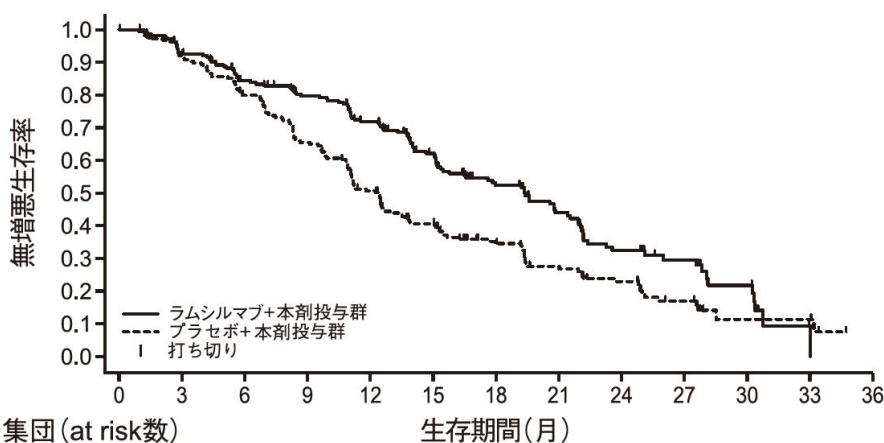
<日本人及び外国人における成績>

国際共同第Ib/III相試験 (RELAY 試験)

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) を対象に、ラムシルマブ + 本剤とプラセボ + 本剤とを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (第III相パート) を実施した。ラムシルマブ 10mg/kg 又はプラセボ (2週間に1回) と本剤 150mg (1日1回) を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。主要評価項目である無増悪生存期間において有意な延長を認めた。1年無増悪生存率はラムシルマブ + 本剤投与群で 71.9% (95%信頼区間; 65.1–77.6)、プラセボ + 本剤投与群で 50.7% (95%信頼区間; 43.7–57.3) であった¹⁷⁾。

国際共同第Ib/III相試験 (RELAY 試験) 成績

	ラムシルマブ + 本剤 投与群	プラセボ + 本剤 投与群
症例数	224	225
イベント発現例数	122	158
無増悪生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	19.35 (15.38–21.55)	12.39 (10.97–13.50)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.591 (0.461–0.760) P<0.0001	



	リスク集団 (at risk数)												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
ラムシルマブ + 本剤投与群	224	196	170	154	133	103	69	49	32	20	10	1	0
プラセボ + 本剤投与群	225	196	167	136	99	72	52	37	27	15	4	4	0

無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (RELAY 試験)

本剤とラムシルマブが併用投与された 221 例 (日本人症例 105 例を含む) において発現した主な有害事象は、感染症 (80.5%)、下痢 (70.1%)、高血圧 (45.2%)、口内炎 (41.6%)、蛋白尿 (34.4%) 等であった。

<日本人における成績>

2. がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌

国内第II相臨床試験 (JO16565)¹⁸⁾

少なくとも前化学療法 1 レジメンが無効であった非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第II相臨床試験 (JO16565) における有効性評価対象例 60 例の成績を以下に示す。

非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO16565）成績

項目	JO16565 (60例)
奏効率*1	28.3% (17/60例)
病勢コントロール率*2	50.0% (30/60例)
奏効期間中央値 (95%信頼区間)	278日 (203日－422日)
無増悪期間中央値 (95%信頼区間)	77日 (55日－166日)

*1：RECIST (Ver.1.0) ガイドラインによる判定 (CR+PR)

*2：RECIST (Ver.1.0) ガイドラインによる判定 (CR+PR+SD)

安全性評価対象例 62 例中 62 例 (100.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、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%) 等であった。

国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）¹⁹⁾

少なくとも前化学療法 1 レジメンが無効であった非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）における有効性評価対象例 46 例の成績を以下に示す。

非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）成績

項目	JO18396 (46例)
奏効率*1	28.3% (13/46例)
病勢コントロール率*2	47.8% (22/46例)
奏効期間中央値 (95%信頼区間)	推定不能
無増悪期間中央値 (95%信頼区間)	75日 (56日－推定不能)

*1：RECIST (Ver.1.0) ガイドラインによる判定 (CR+PR)

*2：RECIST (Ver.1.0) ガイドラインによる判定 (CR+PR+SD)

安全性評価対象例 46 例中 46 例 (100.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 45 例 (97.8%)、下痢 31 例 (67.4%)、そう痒症 30 例 (65.2%)、皮膚乾燥 27 例 (58.7%) 等であった。

3. 治癒切除不能な腭癌（タルセバ錠 25mg、タルセバ錠 100mg）

<日本人における成績>

国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097）²⁰⁾

切除不能腭癌を対象とした、本剤とゲムシタビンとの併用療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097）における有効性評価対象例 106 例の成績を以下に示す。なお、本試験では ECOG Performance Status (PS) : 0-2 の患者（実際に投与された患者の PS は 0、1 であった）、間質性肺疾患の合併又は既往歴のない患者を対象とした。

腭癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097）成績

項目	JO20302/JO21097*2
全生存期間中央値 (95%信頼区間)	9.23 カ月 (8.31 カ月－10.78 カ月)
無増悪生存期間中央値 (95%信頼区間)	3.48 カ月 (2.63 カ月－3.78 カ月)
奏効率*1	20.3% (13/64例)

*1：RECIST (Ver.1.0) ガイドラインによる判定 (CR+PR)

*2：JO21097 試験は JO20302 試験の継続試験

安全性評価対象例 106 例中 105 例 (99.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹 99 例 (93.4%)、貧血 86 例 (81.1%)、白血球減少 85 例 (80.2%)、血小板減少、食欲不振各 77 例 (72.6%)、好中球減少 74 例 (69.8%) 等であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ゲフィチニブ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²¹⁾

上皮増殖因子受容体 (EGFR) は受容体型チロシンキナーゼ (TK) である。上皮増殖因子 (EGF) やトランスフォーミング増殖因子- α (TGF α) などのリガンドの結合によって腫瘍細胞の上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ (EGFR-TK) が活性化されると、EGFR のアダプター蛋白 SHC (*src* homology and collagen protein) を含む様々な細胞内基質がリン酸化される。活性化した EGFR のシグナルは、このような細胞内基質の連続的なリン酸化、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) やプロテインキナーゼ B (AKT) などの活性化を介して核へと伝達されると考えられている。核内では、サイクリン依存性キナーゼ (Cdk) 阻害因子の p27^{KIP1} の発現抑制や RB 蛋白 (pRB) の過リン酸化などが引き起こされる。これらの核内蛋白質の反応は、細胞周期を G1 期から S 期へと移行させ、細胞の増殖をもたらす。

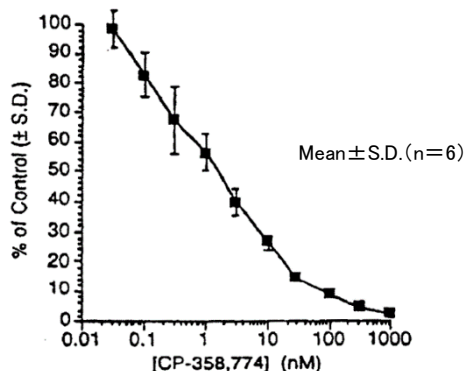
EGFR 発現ヒト細胞を用いた一連の非臨床試験において、エルロチニブは EGFR-TK を選択的に阻害することにより、EGFR シグナル伝達経路を選択的に阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すことが推察された。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) EGFR-TK に対する選択性²²⁾

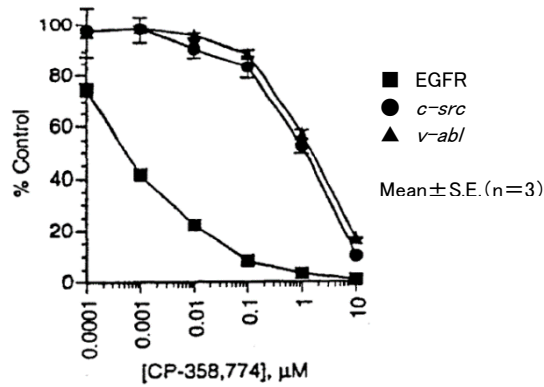
全長型 EGFR-TK に対する選択的阻害作用

EGFR-TK に対する選択的な阻害活性は、全長型 EGFR 及び細胞内領域の EGFR を用いた *in vitro* 試験で検討した。エルロチニブ (CP-358,774) は、EGF で誘導された全長型 EGFR の TK 活性を IC₅₀ 値 2nM で濃度依存的に阻害した。



全長型 EGFR に対するエルロチニブのチロシンキナーゼ阻害作用

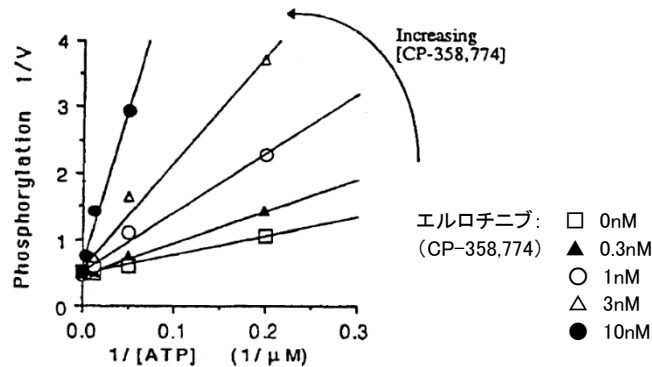
一方、非受容体型チロシンキナーゼである *c-src* 及び *v-abl* 酵素に対するエルロチニブ (CP-358,774) の阻害活性は、いずれも EGFR-TK に対する阻害活性の 1/1000 以下であった。



精製 *c-src* 及び *v-abl* に対するエルロチニブの選択的阻害作用

全長型 EGFR-TK に対するエルロチニブの ATP 競合的な阻害作用

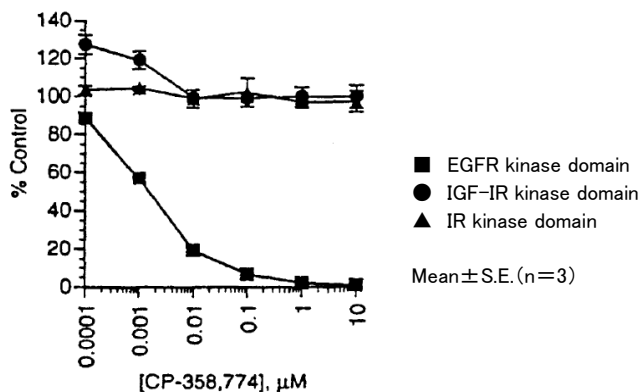
上記におけるエルロチニブ (CP-358,774) の阻害作用は ATP 量の増加に伴い減少することから、本薬の阻害作用は ATP 競合的であることが示された。



精製全長型 EGFR に対するエルロチニブの ATP 競合的チロシンキナーゼ阻害作用

細胞内領域の EGFR-TK に対する選択的阻害作用

In vitro 試験において、エルロチニブ (CP-358,774) の細胞内 EGFR-TK ドメインに対する IC₅₀ 値は 1nM で、全長型 EGFR-TK 同様に濃度依存的な阻害作用を示した。また、EGFR と同じ膜貫通型受容体チロシンキナーゼであるインスリン受容体チロシンキナーゼ (IR-TK) 及び I 型インスリン様増殖因子受容体チロシンキナーゼ (IGF-IR-TK) の細胞内チロシンキナーゼドメインに対して、エルロチニブは 10 μM の高濃度でも、ほとんど阻害作用を示さなかった。

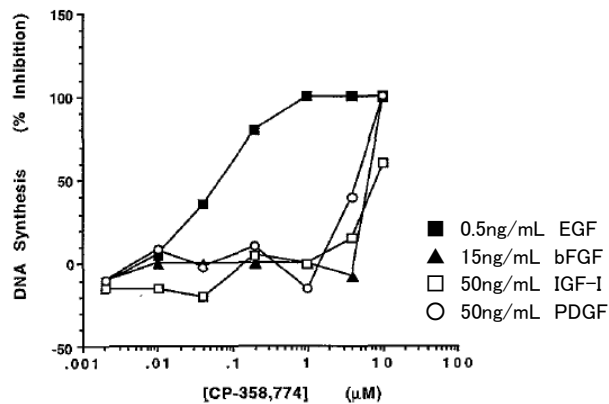


EGFR 細胞内チロシンキナーゼに対するエルロチニブの阻害作用

2) EGFR シグナル伝達経路に対する選択性²²⁾

EGFR シグナル伝達経路に対する選択的な阻害活性は、EGF を含む各増殖因子で増殖誘導された FRE (Fischer rat embryo) 細胞の増殖抑制作用を指標に *in vitro* にて評価した。各増殖

因子によって誘導される FRE 細胞増殖に対して、エルロチニブ (CP-358,774) は、EGF で誘導される細胞増殖を IC₅₀ 値 70nM で選択的に抑制した。塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF)、IGF-I 及び血小板由来増殖因子 (PDGF) で誘導される FRE の細胞増殖に対する抑制作用は弱く、1 μM 以上の濃度で抑制作用がみられた。

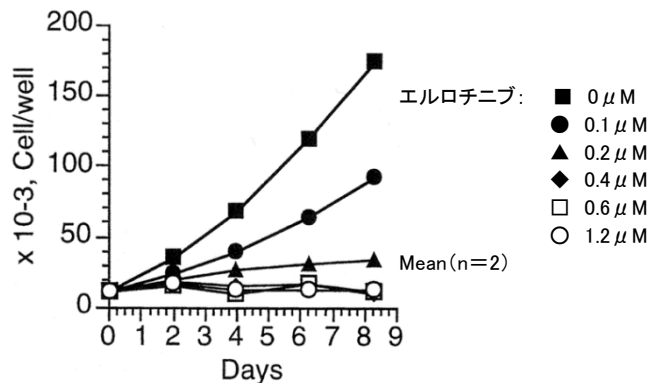


FRE 細胞に対するエルロチニブの選択的増殖抑制作用

3) EGFR 発現ヒト癌細胞における増殖抑制作用

EGFR 発現ヒト癌細胞に対する *in vitro* 増殖抑制作用²²⁾

In vitro 試験におけるエルロチニブの細胞増殖抑制作用を、EGFR 発現ヒト大腸癌細胞株 DiFi 並びに頭頸部癌細胞株 HN5 を用いて検討した。本薬は、DiFi 及び HN5 両細胞において濃度依存的な増殖抑制作用を示し、DiFi 細胞での IC₅₀ 値は 100nM、HN5 細胞では 250nM の濃度で完全な増殖抑制作用がみられた。



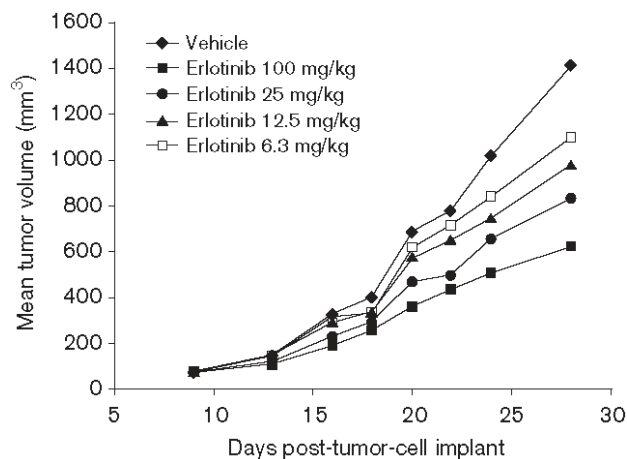
エルロチニブの DiFi 癌細胞増殖抑制作用

EGFR 発現ヒト癌細胞株移植ヌードマウスにおける連日投与での *in vivo* 腫瘍増殖抑制作用

① *In vivo* 試験におけるエルロチニブの腫瘍増殖抑制作用を、EGFR 発現ヒト頭頸部癌細胞株である HN5 並びに外陰部癌細胞株 A431 移植ヌードマウスを用いて検討した。本薬の腫瘍増殖抑制作用は、腫瘍径の大きさが異なる 2 つの癌細胞株移植ヌードマウスモデル：「Growing tumor (腫瘍径 2~4mm の初期癌)」及び「Large established tumor (腫瘍径 1cm 以上の進行癌)」を用いて検討した。HN5 又は A431 細胞の両 Growing tumor 移植ヌードマウスモデルにおいて、本薬は腫瘍増殖停止作用 (100%増殖阻害活性) を示し、その 100%増殖阻害用量は、HN5 癌細胞株移植系では 12.5mg/kg/日、A431 癌細胞株移植系では 50~100mg/kg/日であった。また、本薬は HN5 及び A431 癌細胞株移植系の腫瘍増殖を、それぞれ ED₅₀ 値 7mg/kg/日及び 14mg/kg/日で用量依存的に抑制した。

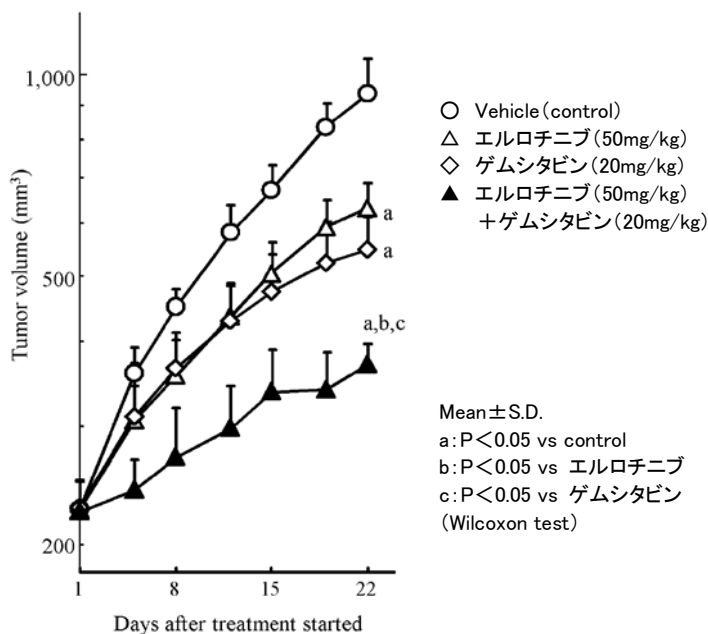
一方、エルロチニブは HN5 癌細胞株移植系の Large established tumor モデルにおいても腫瘍増殖停止作用を示し、その 100%増殖阻害用量は 11mg/kg/日であった。Growing tumor 及び Large established tumor の両癌細胞株移植ヌードマウスモデルにおいて、投薬中止後に腫瘍の再増殖がみられたが、その増殖速度は対照群よりも遅かった。²³⁾

②ヒト非小細胞肺癌株 H460a 又はヒト非小細胞肺癌株 A549 を移植したヌードマウスを用いてエルロチニブの腫瘍増殖抑制効果を検討した。ヒト非小細胞肺癌株 H460a 移植モデルにおいてはエルロチニブ (6.3、12.5、25、100mg/kg/日) の 21 日間連日経口投与により、ヒト非小細胞肺癌株 A549 においてはエルロチニブ (25、100mg/kg/日) の 21 日間連日経口投与により、用量依存的に腫瘍増殖は抑制された。²⁴⁾



ヒト非小細胞肺癌株 H460a 移植ヌードマウスにおけるエルロチニブの腫瘍増殖抑制作用

③8 匹のヒト膀胱癌細胞株 HPAC 移植ヌードマウスを 4 群にランダムに振り分け、エルロチニブ単独及びゲムシタビンとの併用効果を検討した。ヒト膀胱癌細胞株 HPAC 移植モデルにおいて、エルロチニブ (50mg/kg/日) の 21 日間連日経口投与により腫瘍増殖は有意に抑制された。また、ゲムシタビン (20mg/kg/週) の 21 日間静脈内投与 (計 3 回投与) においても有意な腫瘍増殖抑制効果がみられた。エルロチニブ (50mg/kg/日、経口投与) にゲムシタビン (20mg/kg/週、静脈内投与) を併用することにより、各薬剤の単剤投与時に比べて有意な増殖抑制効果が得られた。²⁵⁾



ヒト膀胱癌細胞株 HPAC 移植ヌードマウスにおけるエルロチニブ/ゲムシタビンの併用効果

4) EGFR 自己リン酸化阻害作用

*In vitro*における EGFR 自己リン酸化阻害作用²²⁾

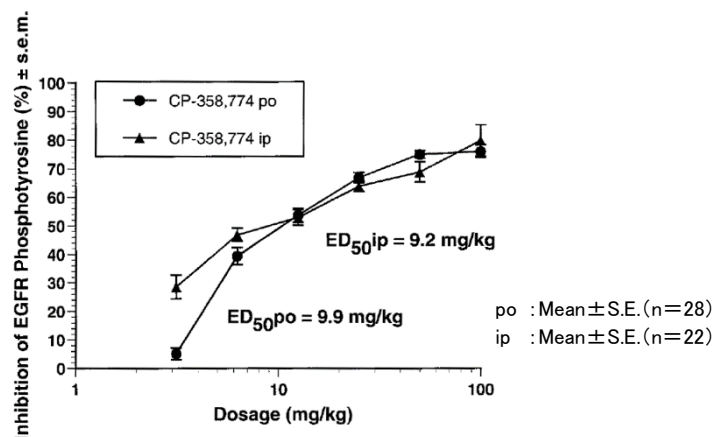
In vitro 試験において、エルロチニブは、EGFR 発現ヒト頭頸部癌細胞株 HN5 の EGFR 自己リン酸化を IC₅₀ 値 20nM で濃度依存的に阻害した。EGFR 発現ヒト大腸癌細胞株 DiFi 及び乳癌細胞株 MDA-MB-468 の両細胞に対しても、本薬は EGFR の自己リン酸化を阻害した。

EGFR のアダプター蛋白 SHC に対する選択的阻害作用²²⁾

EGFR は、EGF 刺激により EGFR-TK が活性化されると、EGFR のアダプター蛋白である SHC (*src* homology and collagen protein) が連鎖的にリン酸化されることが知られている。また、EGFR と同じ膜貫通型受容体チロシンキナーゼである IR-TK は、インスリン刺激により IR-TK が活性化されると、IR のアダプター蛋白であるインスリン受容体基質 1 (IRS-1) が連鎖的にリン酸化されることが知られている。*In vitro* にて、HN5 細胞において EGF 刺激で増加したリン酸化 SHC 蛋白量は、1 μ M のエルロチニブ塩酸塩の添加によって減少した。一方、インスリン刺激で増加したリン酸化 IRS-1 量は、1 μ M のエルロチニブ塩酸塩の添加によって減少しなかった。以上より、本薬が EGFR-TK シグナル伝達下流にあるアダプター蛋白の SHC のリン酸化を選択的に阻害することが示唆された。

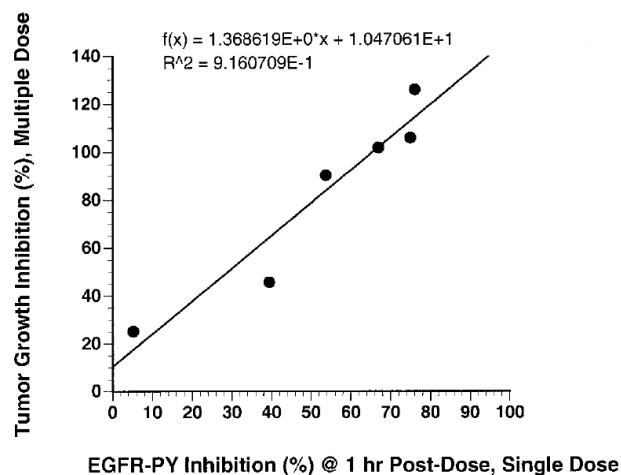
*In vivo*における EGFR 自己リン酸化阻害作用²³⁾

In vivo 試験において、エルロチニブ (CP-358,774) は、HN5 癌細胞株移植ヌードマウスの腫瘍組織中の EGFR の自己リン酸化を用量依存的に阻害し、ED₅₀ 値 9.9mg/kg であった。



HN5 腫瘍組織中におけるエルロチニブ投与 1 時間後の EGFR 自己リン酸化阻害作用

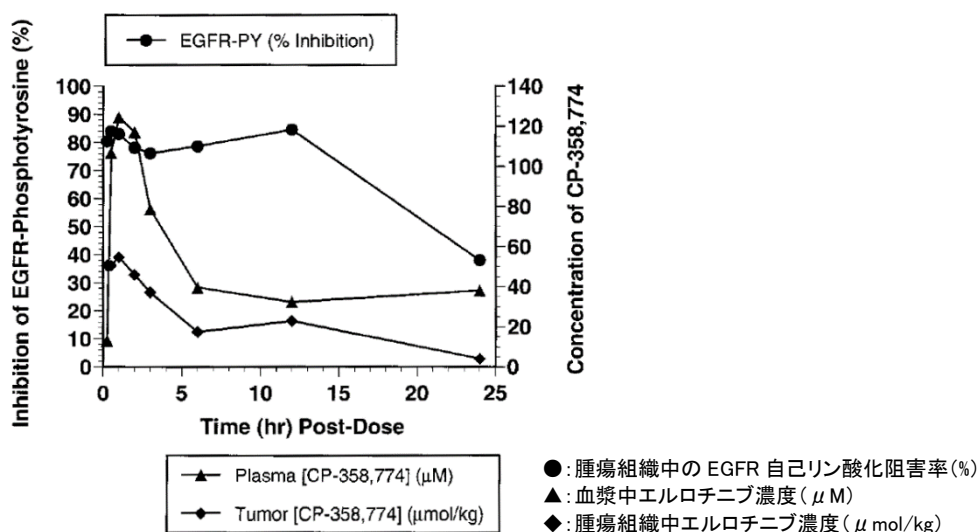
上述の HN5 癌細胞株移植ヌードマウスの Growing tumor (腫瘍径 2~4mm の初期癌) における腫瘍増殖抑制作用 (「VI-2 (2)-3」EGFR 発現ヒト癌細胞における増殖抑制作用」参照) と腫瘍組織中の EGFR の自己リン酸化阻害作用には高い相関が認められたことから、本薬の腫瘍増殖抑制作用が EGFR の自己リン酸化阻害を介した作用であることが示唆された。



HN5 癌細胞株移植ヌードマウスにおけるエルロチニブの EGFR 自己リン酸化阻害作用と腫瘍増殖抑制作用の相関性

また、エルロチニブ 92mg/kg 投与 24 時間後の EGFR の自己リン酸化阻害作用は、腫瘍組織中において 25~40% 残存していたことから、本薬は腫瘍組織中において阻害作用の持続性を有し

ていることが示唆された。



HN5 腫瘍組織中におけるエルロチニブの EGFR 自己リン酸化阻害作用の経時変化

5) 細胞周期停止作用及びアポトーシス誘導作用

*In vitro*における細胞周期停止作用²²⁾

*In vitro*におけるエルロチニブの細胞周期に対する影響を、EGFR 発現ヒト頭頸部癌細胞株 HN5 及び大腸癌細胞株 DiFi を用いて検討した。本薬は、HN5 及び DiFi 両細胞の G1 期の細胞の割合を増加させ、S 期の細胞の割合を減少させた。

DiFi 細胞におけるエルロチニブの細胞周期停止作用

Treatment	Cell cycle distribution (% of cycling cells)		
	G1	S	G2
Control	64	8	28
Erlotinib (1 μM)	77	5	18

DiFi 細胞において、エルロチニブはサイクリン依存性キナーゼ (Cdk) 阻害因子の p27^{KIP1} を発現誘導し、G1 期から S 期への移行に重要な役割を果たす RB 蛋白 (pRB) の過リン酸化を阻害した。以上の結果は、エルロチニブが G1 期停止作用を誘導することを示唆している。また、その作用には、p27^{KIP1} の発現誘導及び pRB の過リン酸化阻害作用が関与している可能性が示唆された。

*In vivo*における細胞周期停止作用²⁶⁾

*In vivo*におけるエルロチニブの細胞周期に及ぼす影響は、5 種類のヒト癌細胞株 (H460 非小細胞肺癌、A549 非小細胞肺癌、SW48 結腸癌、GEO 結腸癌及び KB 類表皮癌) 移植ヌードマウスを用いて評価した。本薬の単回経口投与により、いずれの癌腫においても 5-ブロモデオキシウリジン (BrdU) の取り込み量の減少が確認された。その減少は一定時間持続後、投与前の取り込み量に回復した。BrdU 取り込みは細胞周期の S 期に起こることから、本薬は細胞周期進行に対し阻害作用を示すことが *in vivo* から示唆された。

アポトーシス誘導作用²²⁾

*In vitro*におけるエルロチニブのアポトーシス誘導作用を、EGFR 発現ヒト大腸癌細胞株 DiFi を用いて検討した。TUNEL 法による検討では、本薬 1 μM 処理により、アポトーシス細胞が対照群の 2.3% に対し 17% に増加した。また、本薬 1 μM 処理により DNA ラダー像も観察されていることから、本薬がアポトーシス誘導作用を持つことが示唆された。フローサイトメトリーによる検討においても、G1 期よりも DNA 含量の少ない細胞集団 (sub-G1) の増加がみられ、本薬のアポトーシス誘導作用が示唆された。

(3) 作用発現時間・持続時間
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

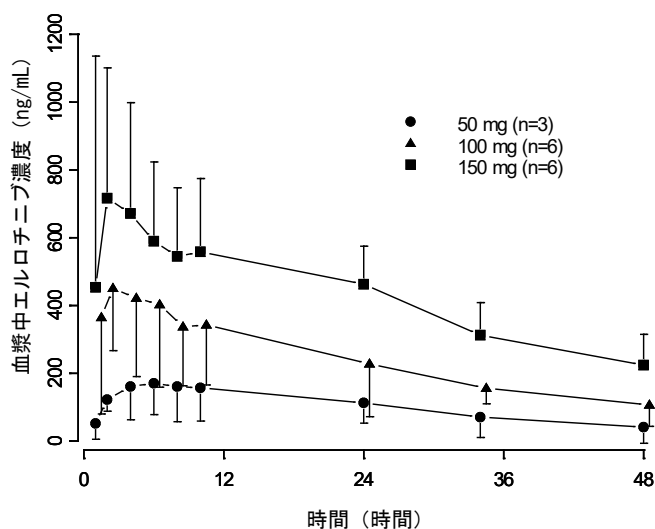
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与／反復投与²⁾

固形癌患者 15 例にエルロチニブとして 50^{注)}、100 又は 150mg を単回経口投与したときの、血漿中エルロチニブ濃度の推移を以下の図に示した。単回投与に引き続き 3 日目から 23 日目まで 50^{注)}、100 又は 150mg を 1 日 1 回の用量で反復経口投与を実施したときの薬物動態パラメータを単回投与の結果と併せて表に示した。単回投与時の薬物動態パラメータから、エルロチニブの体内動態には線形性が認められた。



単回投与後の血漿中エルロチニブ濃度推移（平均値±標準偏差）

単回又は反復投与時のエルロチニブの薬物動態パラメータ

		AUC ₀₋₂₄ (hr·ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
50mg/日 ^{注)}	1 日目 ^{*1}	3266 [54]	194 [44]	5.0 [72]	14.8 [71]
	23 日目 ^{*1}	15844 [50]	820 [42]	4.3 [114]	23.6 [67]
100mg/日	1 日目 ^{*2}	7705 [46]	571 [47]	6.0 [150]	18.0 [62]
	23 日目 ^{*3}	14623 [48]	1023 [31]	3.0 [67]	15.6 [56]
150mg/日	1 日目 ^{*2}	12845 [29]	958 [48]	6.0 [149]	25.9 [36]
	23 日目 ^{*2}	42679 [48]	2384 [39]	1.8 [22]	27.2 [33]

*1 : n=3 *2 : n=6 *3 : n=5

平均値 [CV%]

注) 承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌では 150mg を 1 日 1 回、肺癌では 100mg を 1 日 1 回である。
「V-3. 用法及び用量」参照

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

「V-3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

2) ゲムシタビンの影響

〈外国人のデータ²⁷⁾〉

切除不能な再発性、局所進行又は転移性の膵癌／固形癌患者にエルロチニブとして 100mg 又は 150mg を 1 日 1 回経口投与（3 日目から連日）、ゲムシタビン 1000mg/m² を週 1 回、7 週間静脈内投与したときのエルロチニブの薬物動態パラメータ（8 日目）と進行性固形癌患者を対象としたエルロチニブ単独投与による第 I 相臨床試験結果と比較したところ、ゲムシタビンの併用がエルロチニブの薬物動態に影響を及ぼす可能性はほとんどないものと考えられた。また、ゲムシタビンの薬物動態パラメータ（1、8 日目）を比較したところ、エルロチニブの併用がゲムシタビンの薬物動態に影響を及ぼす可能性はほとんどないものと考えられた。

注）承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌では 150mg を 1 日 1 回、膵癌では 100mg を 1 日 1 回である。
「V-3. 用法及び用量」参照

3) 併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項を参照のこと。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

〈外国人のデータ²⁸⁾〉

591 症例の患者から本剤を経口投与後の血漿中エルロチニブ濃度測定データを収集し、1-コンパートメントモデルを仮定し、NONMEM プログラムにより解析した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス²⁹⁾

非小細胞肺癌患者 7 例にエルロチニブとして 150mg を経口投与したとき、見かけのクリアランス (CL/F) は以下の通りであった。

非小細胞肺癌患者へ経口投与した際の見かけのクリアランス (CL/F)

	平均値±S.D. (mL/hr)
単回投与時 (1 日目) *1	5486.8±2095.2
反復投与時 (23 日目) *2	3787.1±3334.7

*1 : n=7 *2 : n=6

(5) 分布容積

〈外国人のデータ³⁰⁾〉

健康成人 18 例にエルロチニブとして 25mg を短時間持続静脈内投与したとき、定常状態分布容積 (V_{ss}) は 83.84L±17.56 (平均値±S.D.) であった。

注) 承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌では 150mg を 1 日 1 回経口投与、膵癌では 100mg を 1 日 1 回経口投与である。

「V-3. 用法及び用量」参照

(6) その他

バイオアベイラビリティ

〈外国人のデータ³¹⁾〉

健康成人 18 例にエルロチニブとして 150mg を経口投与後のバイオアベイラビリティは約 59% と推定された。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法

一次吸収消失 1 コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析

（2）パラメータ変動要因

〈外国人のデータ³²⁾〉

固形癌患者 591 例に本剤を投与したときの母集団薬物動態解析の結果では、クリアランスについて人種、体重、性別は影響をおよぼす因子ではなかった。

4. 吸収

〈外国人のデータ³¹⁾〉

健康成人 18 例にエルロチニブとして 150mg を経口投与後のバイオアベイラビリティは約 59%と推定され、消化管からの吸収は比較的良好であることが示唆された。

5. 分布

（1）血液—脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット³³⁾〉

白色系ラットに ¹⁴C-エルロチニブ（エルロチニブとして 5mg/kg）を単回経口投与したとき、放射能の脳への移行性は低かった。

ラットへ単回経口投与後の放射能濃度

組織／臓器	1hr	4hr	8hr	24hr	72hr
脳	0.107	0.140	0.087	定量限界以下	定量限界以下
血漿	0.930	0.806	0.642	0.011	定量限界以下

単位：μg equiv./g

（2）血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット³⁴⁾〉

妊娠 19 日目のラットに ¹⁴C-エルロチニブ（エルロチニブとして 5mg/kg）を単回経口投与したとき、胎盤及び胎児血漿中放射能濃度は投与後 8 時間までは母動物の血漿中濃度とほぼ同程度であったが、投与後 24 時間では母動物の血漿中濃度の 2~4 倍となった。胎児ではいずれの時点においても投与放射能の 0.2%程度が胎児 1 匹あたりに存在した。

（3）乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考：ラット³⁵⁾〉

分娩後 13 日目の授乳ラットに ¹⁴C-エルロチニブ（エルロチニブとして 5mg/kg）を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は血漿中（0.5 時間）より遅れて投与 4 時間後に C_{max} に達し、その後経時的に減少したが、血漿中濃度の 10 倍以上の高い濃度で推移した。放射能の血漿中 AUC に対する乳汁中 AUC は約 14 倍であり、乳汁への高い移行性が認められた。

（4）髄液への移行性

該当資料なし

（5）その他の組織への移行性

組織内分布

該当資料なし

〈参考：ラット³³⁾〉

白色系ラットに¹⁴C-エルロチニブ（エルロチニブとして 5mg/kg）を単回経口投与したとき、放射能は各組織に速やかに分布し、消化管以外では肝臓、腎臓などで比較的高い放射能が認められたが、最高濃度到達（投与後 1～4 時間後）後の組織中の放射能は速やかに消失し、投与後 72 時間ではほとんどの組織において定量限界以下となった。

有色系ラットに¹⁴C-エルロチニブ（エルロチニブとして 5mg/kg）を単回経口投与したときの放射能分布は白色系ラットに類似したが、メラニン色素を含む組織（ブドウ膜系、有色皮膚）において高い放射能が認められた。これらの組織における放射能は投与後 72 時間では最高濃度の約 1/4 に低下した。

血球移行性

〈参考：in vitro³⁶⁾〉

エルロチニブの血球移行率の計算値は、ヘマトクリットが 0.48 のとき 34.2%であった。

(6) 血漿蛋白結合率³⁶⁾

エルロチニブは血漿中のアルブミン及び α 1-酸性糖蛋白と結合する。ヒトにおける血漿蛋白結合率は、3.8 μ g/mL の濃度において約 95%であった。また、ワルファリン及びプロプラノロールの共存によっても結合率の変化は認められなかった。

6. 代謝

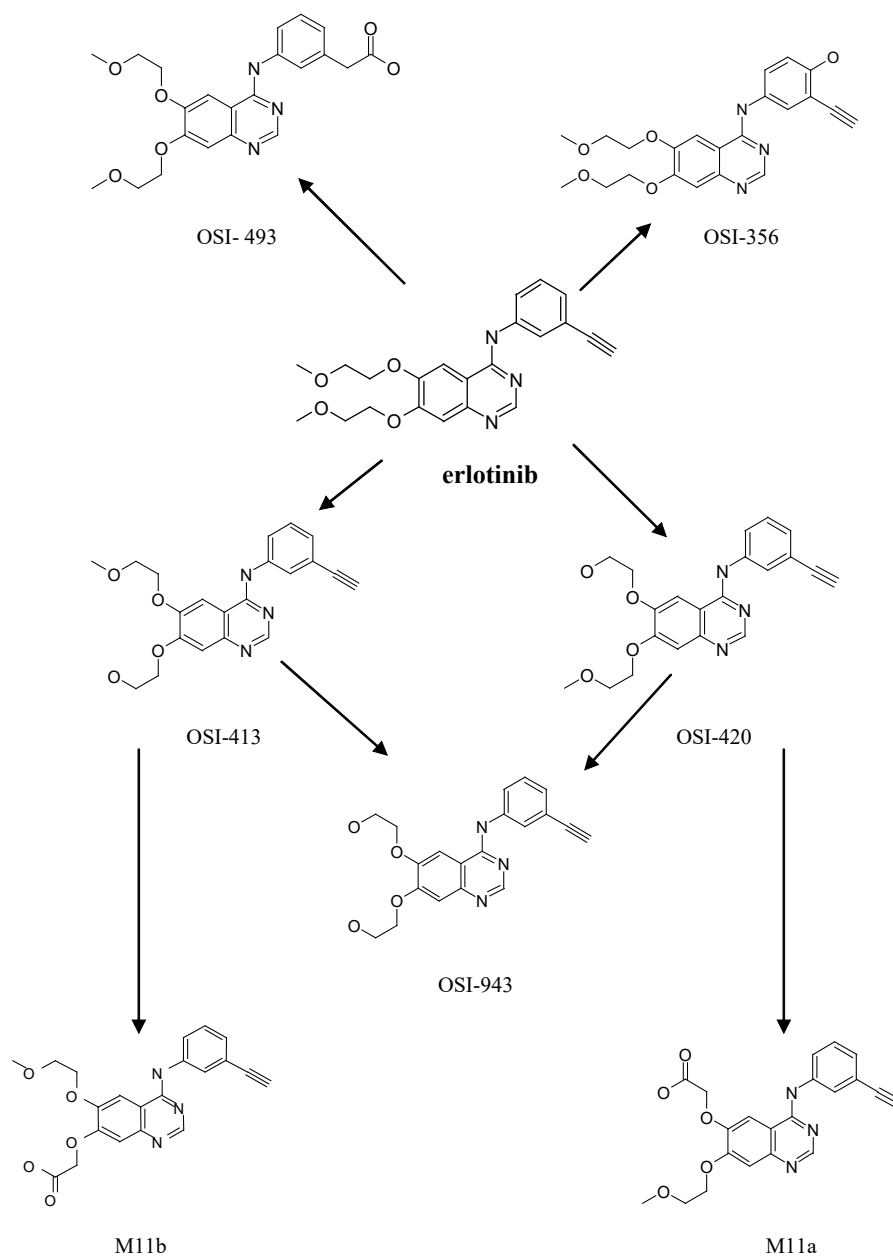
(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人 4 例に¹⁴C-エルロチニブ 100mg を単回経口投与したとき尿及び糞中に排泄されたエルロチニブ未変化体は投与量の 2%未満であったことから、エルロチニブは大部分が代謝を受けることが確認され、排泄物中では M11 及び OSI-493 が主要な代謝物であった。血漿中ではほとんどが未変化体として存在したが、主要代謝物 OSI-420 を含む 4 種類の代謝物が同定された。（外国人のデータ³⁷⁾）

代謝物の構造に基づき、エルロチニブの代謝経路は主に以下の 3 経路と推定された。³⁷⁾

- ①キナゾリン環側鎖の O-脱メチル化 (OSI-413/420/943) とそれに続くカルボン酸 (M11) への酸化
- ②アセチレン側鎖の酸化とそれに続くアリルカルボン酸 (OSI-493) への加水分解
- ③フェニルアセチレン部分の芳香族水酸化 (OSI-356)

主代謝経路の O-脱メチル化による代謝物 (OSI-413/420) の体内動態はエルロチニブと類似し、その血漿中濃度はエルロチニブの 10%以下で推移した。³⁸⁾



ヒト、イヌ、ラットにおけるエルロチニブの主要代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率³⁹⁾

In vitro 試験の結果、エルロチニブの代謝には主として肝臓中の CYP3A4 が寄与することが示唆され、CYP1A2 の関与も認められた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物の活性の有無及び比⁴⁰⁾

In vitro 試験の結果、検討した代謝物の上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ (EGFR-TK) 阻害活性は未変化体と同程度であった。しかし、ヒト血漿中ではほとんどが未変化体として存在し、主要代謝物 OSI-420 と OSI-413 の総 AUC は、未変化体 AUC の 10%程度であることから、ヒトでの有効性に対してこれらの代謝物が大きく寄与するものではないと考えられる。

代謝物 OSI-413/420/943 の EGFR-TK 阻害作用 (IC₅₀)

EGFR-TK	OSI-413	OSI-420	OSI-943	エルロチニブ 未変化体
精製全長型	1.4nM	2.5nM	未測定	2nM
ヒト乳癌細胞株 MDA-MB-468	8nM	14nM	24nM	27nM

活性代謝物の速度論的パラメータ⁴¹⁾

固形癌患者 15 例にエルロチニブとして 50、100 又は 150mg を単回経口投与し、引き続き 3 日目から 23 日目まで 1 日 1 回の用量で反復経口投与を実施したときの代謝物 (OSI-413/420^{*1}) の薬物動態パラメータは以下の通りであった。

単回又は反復投与時の代謝物 OSI-413/420^{*1} の薬物動態パラメータ

		AUC ₀₋₂₄ (hr·ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
50mg/日 ^{注)}	1 日目 ^{*2}	135 [41]	7.9 [34]	5.0 [72]	23.1 [35]
	23 日目 ^{*2}	826 [41]	43.4 [27]	4.7 [99]	31.0 [63]
100mg/日 ^{注)}	1 日目 ^{*3}	479 [45]	38.5 [42]	5.8 [156]	22.5 [96]
	23 日目 ^{*4}	1090 [53]	70.9 [37]	3.8 [60]	15.1 [44]
150mg/日	1 日目 ^{*3}	790 [38]	62.7 [66]	9.7 [116]	27.0 [41]
	23 日目 ^{*3}	3971 [66]	205.8 [59]	2.5 [70]	23.5 [43]

*1 : OSI-413 と OSI-420 の総和 *2 : n=3 *3 : n=6 *4 : n=5

平均値 [CV%]

注) 承認された用法及び用量は、非小細胞肺癌では 150mg を 1 日 1 回、肺癌では 100mg を 1 日 1 回である。
「V-3. 用法及び用量」参照

7. 排泄

〈外国人のデータ³⁷⁾〉

健康成人 4 例に ¹⁴C-エルロチニブ 100mg を単回経口投与したとき、264 時間 (11 日間) で投与放射能のうち約 91% が回収され、尿中に 8%、糞中に 83% の放射能が排泄された。また、尿及び糞中に排泄されたエルロチニブ未変化体は投与量の 2% 未満であった。

〈参考: ラット⁴²⁾〉

胆管カニューレを施したラットに ¹⁴C-エルロチニブ (エルロチニブとして 5mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後 48 時間で投与放射能のうち尿中に 19%、胆汁中に 60% の放射能が排泄された。

8. トランスポーターに関する情報

本薬は MDR-1 (ヒト MDR-1、マウス Mdr-1) 及び BCRP (マウス Bcrp/Abcg2) の基質となることが確認され、本薬の管腔側への輸送能が示唆されている。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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、膵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]

【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]

<解説>

非小細胞肺癌（二次治療以降）を対象とした特定使用成績調査（全例調査）において、本剤との関連性が否定できない間質性肺疾患（ILD）様事象の発現率は4.3%（429/9,909例）であり、死亡例が153例（1.5%）報告されている（2013年2月集計時）。また、非小細胞肺癌を対象とした国内臨床試験における本剤との関連性が否定できない間質性肺疾患（ILD）様事象の発現率は一次化学療法（JO22903試験）では103例中6例（5.8%）、二次治療以降（JO16564試験、JO17134試験、JO16565試験、JO18396試験）では4.9%（6/123例）であり、そのうち死亡例は一次化学療法で2例、二次治療以降で3例が報告されている。膵癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）においては、本剤との関連性が否定できない間質性肺疾患（ILD）様事象の発現率は6.2%（52/843例）であり、死亡例が2例（0.2%）報告されており（2014年8月集計時）、膵癌を対象とした国内臨床試験（JO20302/JO21097試験）では、本剤との関連性が否定できない間質性肺疾患（ILD）様事象の発現率は8.5%（9/106例）であった。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ることから設定した。さらに、患者又はその家族には、本剤投与による間質性肺疾患発症のリスク（危険性）と治療上のベネフィット（有効性）双方について十分に説明し、同意を得た上で投与する必要がある。

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。[タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg : 8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1 参照] [タルセバ錠 150mg : 8.3、9.1.1、11.1.1、15.1.1 参照]

<解説>

問診及び画像検査等による十分な観察を実施することにより、間質性肺疾患の早期診断が可能となり、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）等の適切な処置が必要となるため設定した。さらに、非小細胞肺癌を対象とした国内臨床試験及び製造販売後において、本剤との関連性が否定できない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又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る。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg】

- 1.3 腓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、腓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実施し、肺の異常所見の有無を十分に観察すること。

〈解説〉

腓癌を対象とした国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率は 8.5% (9/106 例)、同じく腓癌を対象とした全例調査における間質性肺疾患の発現率は 6.2% (52/843 例) (2014 年 8 月集計時) であり、海外臨床試験における 3.5% (10/282 例) や、非小細胞肺癌 (二次治療以降) を対象とした本剤単独療法の国内臨床試験 (国内第 I 相臨床試験含む) における 4.9% (6/123 例) 及び全例調査における 4.3% (429/9,909 例) (2013 年 2 月集計時) と比べて頻度が高かった。また、腓癌においては、国内臨床試験における対象患者 (ECOG Performance Status : 0-2 の患者、間質性肺疾患の合併又は既往歴のない患者など) 以外の患者では、本剤投与による安全性及び有効性が確立していないため、本剤投与による間質性肺疾患の発現リスクが上昇する可能性を十分に考慮した上で、投与の可否を慎重に判断することが必要である。本試験で実際に本剤を投与された患者の PS は 0、1 であり、2 以上の患者に対する本剤の使用は推奨されない。

- 1) 間質性肺疾患の合併又は既往は、非小細胞肺癌 (二次治療以降) を対象とした全例調査の安全性解析対象 9,909 例の最終解析などにより、本剤投与後の間質性肺疾患発現の危険因子となる可能性が示唆されている。また、国内臨床試験の除外基準に間質性肺疾患の合併又は既往歴を有する患者を設定していたため、腓癌においては本剤投与開始前に、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本剤を投与すること。
- 2) 腓癌を対象とした国内臨床試験において、本剤との関連性が否定できない間質性肺疾患が 9 例報告されている。このうち胸部画像検査 (胸部 CT 検査、胸部 X 線検査) により間質性肺疾患を疑った症例が 2 例 (CT : 1 例、X 線 : 1 例) 認められたため設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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

〈解説〉

医療用医薬品の一般的な注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg : 〈効能共通〉】

【タルセバ錠 150mg】

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]

<解説>

非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）において、副作用の発現率は 79.1%（7,835/9,909 例）であった（2013 年 2 月集計時）。また、非小細胞肺癌を対象とした国内臨床試験（JO16564 試験、JO17134 試験、JO16565 試験、JO18396 試験、JO22903 試験）においては、全例に副作用が報告されている。腺癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）においては、副作用の発現率は 83.5%（704/843 例）（2014 年 8 月集計時）であり、腺癌を対象とした国内臨床試験（JO20302/JO21097 試験）では、副作用の発現率は 99.1%（105/106 例）であった。本剤の治療による安全性を確保するために、患者には十分な説明が必要と考えられるため設定した。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg : <効能共通>】

【タルセバ錠 150mg】

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。

<解説>

間質性肺疾患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ある。息切れや呼吸困難、咳嗽、発熱など、間質性肺疾患に特徴的な症状の出現又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、適切な診断及び処置を行うことが重要であることを考慮して設定した。また、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等についても、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又は休薬等の措置を講じる必要があるため設定した。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg : <効能共通>】

【タルセバ錠 150mg】

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。[タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg : 1.2、1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1 参照] [タルセバ錠 150mg : 1.2、9.1.1、11.1.1、15.1.1 参照]

<解説>

間質性肺疾患では、問診及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た。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg : <効能共通>】

【タルセバ錠 150mg】

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]

<解説>

本剤投与により ALT、AST、ビリルビン上昇などを伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、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する必要があることから設定した。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg : <効能共通>】

【タルセバ錠 150mg】

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]

<解説>

「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.5」の項解説を参照のこと。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg：〈治癒切除不能な膵癌〉】

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。

〈解説〉

膵癌を対象とした国内外の臨床試験においてゲムシタビンとの併用投与を受けた患者で、白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少が報告されており、異常が認められた場合には適切な処置を行う必要があることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg：9.1.1】

【タルセバ錠 150mg：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]

〈解説〉

海外において、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に本剤を投与し、消化管穿孔が発現したとの報告があるため設定した。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg】

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]

【タルセバ錠 150mg】

9.1.1 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。[1.2、8.3、11.1.1、15.1.1 参照]

〈解説〉

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、胞隔炎等が報告されている。これらの合併又は既往は、EGFR-TKI 投与による間質性肺疾患発症の危険因子と考えられ、非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO16565 試験、JO18396 試験、JO22903 試験）で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た。なお、「間質性肺疾患の合併又は既往」、「肺感染症の合併又は既往」については、非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）の多変量解析による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る（「Ⅷ-12（1）臨床使用に基づく情報」参照）。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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。

〈解説〉

国内外において、肝機能障害を有する症例に投与した場合、肝機能障害が増悪した症例が報告されている。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る。

(4) 生殖能を有する者

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]

<解説>

本剤を妊婦に投与した経験はなく、その安全性は確立されていない。また、動物での生殖発生毒性試験では本剤による毒性が認められている。

避妊期間については、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」(令和 5 年 2 月 16 日付薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号) に基づき設定した。

(5) 妊婦

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]

<解説>

「Ⅷ-6 (4) 生殖能を有する者」の項参照

(6) 授乳婦

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。

<解説>

本剤を授乳婦に投与した経験はなく、乳汁への移行は不明である。なお、動物実験で本剤の乳汁中への移行が確認されている。

(7) 小児等

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。

<解説>

小児等への投与に対する本剤の安全性は確立していない。

(8) 高齢者

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。

<解説>

非小細胞肺癌を対象とした国内の第Ⅱ相臨床試験(JO16564 試験、JO17134 試験、JO16565 試験、JO18396 試験)において、65 歳以上と 65 歳未満の症例で副作用の発現率に顕著な差はみられなかったが、高齢者では一般的に生理機能が低下している場合が多いため、副作用が強くあらわれるおそれがある。

7. 相互作用

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はある。[15.2.1、16.4 参照]

<解説>

ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型チトクローム P450 アイソザイムを用いた *in vitro* 試験において、本剤は主に CYP3A4、CYP1A2 により代謝されることが示された。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、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本剤との相互作用の可能性が考えられるため設定した。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 フェントイン 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	喫煙による CYP1A2 の誘導により、エルロチニブの代謝

	した。	が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
--	-----	-----------------------

<解説>

CYP3A4 阻害剤、グレープフルーツジュース：

海外において、本剤と CYP3A4 の代謝を阻害するケトコナゾール (200mg、隔日経口投与) を併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。その結果、本剤の単独投与時と比較して AUC (中央値) が 86%、 C_{max} (中央値) が 69% 上昇した。このことから、CYP3A4 阻害剤と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が増加する可能性があることから、設定した。グレープフルーツジュースは、患者が食品として摂取する可能性が想定されることから、別途設定した。

CYP3A4 誘導剤：

海外において、本剤と CYP3A4 を誘導するリファンピシン (600mg、経口投与) を併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。その結果、本剤の単独投与時と比較して AUC (中央値) が 69%、 C_{max} (中央値) が 39% 低下した。このことから、CYP3A4 誘導剤と本剤を併用した場合、本剤の代謝が亢進され、血漿中濃度が低下する可能性があることから、設定した。

塩酸シプロフロキサシン：

海外において、本剤と CYP1A2 及び CYP3A4 の代謝を阻害する塩酸シプロフロキサシン (750mg、1 日 2 回経口投与) を併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。その結果、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。このことから、CYP1A2、CYP3A4 を阻害する塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が増加する可能性があることから、設定した。

プロトンポンプ阻害剤：

海外において、本剤とプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール (40mg、経口投与) を併用し、薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床試験が実施された。その結果、本剤の単独投与時と比較して AUC (幾何平均値) が 46%、 C_{max} (幾何平均値) が 61% 低下した。本剤の溶解性は pH に依存するため、プロトンポンプ阻害剤により持続的に胃内 pH が上昇して本剤の溶解度が低下することにより吸収の低下が生じ、その結果、血漿中濃度が低下する可能性があることから、設定した。

H₂ 受容体拮抗剤：

pH の上昇により本剤の溶解度は低下することが知られており、pH を上昇させる薬剤と併用した場合、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。海外における臨床薬理試験で、本剤とラニチジン 300mg を併用することで本剤単独で投与した場合と比較して、AUC (幾何平均値) は 33% 減少、 C_{max} (幾何平均値) は 54% 減少することが示され、H₂ 受容体拮抗剤と本剤を併用した場合には本剤の吸収低下が予想されることから、設定した。なお、当該試験においては、本剤をラニチジン 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は、本剤単独で投与した場合と比較して、AUC (幾何平均値) 及び C_{max} (幾何平均値) の減少は、それぞれ 15% 及び 17% となることも示されている。

抗凝血薬：

海外において、本剤とワルファリンを併用した症例でプロトロンビン時間国際標準化比 (INR) の増加や胃腸出血等の有害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、設定した。*In vitro* でのワルファリンの血漿蛋白結合に及ぼす本剤の影響を検討した試験では、ワルファリンの血漿蛋白結合率にほとんど影響を与えておらず、相互作用の機序は判明していない。しかしながら、本剤と抗凝血薬との相互作用による副作用である可能性は否定できないため、設定した。

タバコ (喫煙)：

海外において、健康成人男性の喫煙者 (1 年以上、1 日 10 本以上喫煙している) と非喫煙者 (1 年以上、ニコチン製剤の摂取又は喫煙を行っていない) において、本剤 150mg/日の単回投与時の薬物動態を比較検討する臨床試験が実施された。その結果、喫煙者は非喫煙者よりも本剤の AUC (平均値) が 64%、 C_{max} (平均値) が 35% 低下した。本剤の代謝には喫煙によ

り誘導される CYP1A2 が寄与していることが既に知られており、喫煙の有無により血漿中濃度に変動する可能性があることから、設定した。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用^{注1) 注2)} と初期症状

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg】

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。[1.2、1.3、8.3、9.1.2、9.1.3、15.1.1 参照]

【タルセバ錠 150mg】

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。[1.2、8.3、9.1.1、15.1.1 参照]

<解説>

間質性肺疾患の初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)が認められた場合、あるいは胸部 X 線検査等により間質性肺疾患が疑われる異常所見が認められた場合は、直ちに本剤を休薬すること。また、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) 等の検査を行った上で、間質性肺疾患と診断された場合はステロイド治療などの適切な処置を行うこと。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg】

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]

【タルセバ錠 150mg】

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]

<解説>

本剤投与により、ALT、AST、ビリルビンの上昇などを伴う重篤な肝機能障害があらわれることがある。また、海外において、肝炎、肝不全などの重篤な肝障害が発現し、死亡に至った症例も報告されている。本剤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、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。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg】

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。

【タルセバ錠 150mg】

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。

<解説>

重度の下痢により脱水症状に至る可能性があるため、症状に応じてロペラミドなどの止瀉薬の投与、補液による処置を実施するとともに、本剤の減量、あるいは休薬を検討すること。また、海外において、下痢とともに本剤による悪心、嘔吐、食欲不振による脱水症状が報告されているため、脱水症状が疑われた場合は急性腎不全を回避するため、必要に応じて血中の電解質検査や腎機能検査も実施すること。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg】

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。

【タルセバ錠 150mg】

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。

<解説>

「11.1.3 重度の下痢」において、本剤による重度の下痢等により脱水を起こし、二次的に腎不全となることについて記載しているが、製造販売後において本剤が投与されて腎不全が発現するまでの過程で重度の下痢を認めずに腎不全となった症例も報告されていることから、「急性腎障害」を設定した。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg】

11.1.5 重度の皮膚障害

ざ瘡様皮疹等の発疹 (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]

【タルセバ錠 150mg】

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]

<解説>

国内において、本剤による「ざ瘡様皮疹等の発疹」、「爪囲炎等の爪の障害」、「皮膚乾燥・皮膚亀裂」、「皮膚潰瘍」、「そう痒症」等で重度の事象が報告されており、それらの症例の中には死亡に至った例もあるため設定した。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg】

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。

【タルセバ錠 150mg】

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。

〈解説〉

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)、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害の報告があり、重大な転帰に至る可能性もあることから設定した。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg】

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]

【タルセバ錠 150mg】

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]

〈解説〉

国内外において消化管穿孔の報告があり、重大な転帰に至る可能性もあることから設定した。また、製造販売後において本剤との因果性が否定できない消化管潰瘍、消化管出血が報告されていることから設定した。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg】

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]

【タルセバ錠 150mg】

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]

〈解説〉

国内外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ることから設定した。

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg】

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。

【タルセバ錠 150mg】

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。

〈解説〉

① 非小細胞肺癌

本剤の国内臨床試験成績 (第 I 相～第 II 相臨床試験の安全性評価対象例 226 例) 及び非小細胞

肺癌（二次治療以降）を対象とした特定使用成績調査（全例調査、安全性解析対象症例 9,907 例）に基づき集計した。

国内臨床試験の概略

試験名	対象疾患 ^{注)}	本剤の用法及び用量	安全性評価対象例
第 I 相臨床試験 (JO16564 試験)	非小細胞肺癌（二次治療以降）：11 例 直腸癌：2 例 結腸癌：1 例 口唇癌：1 例	第 1 サイクル 1 日目：50、100、150mg 2 日目：休薬 3-23 日目：50、100、150mg 24-30 日目：休薬 第 2 サイクル以降 50、100、150mg 連日投与	15 例
第 I 相継続試験 (JO17134 試験)	非小細胞肺癌（二次治療以降）：3 例	100、150mg 1 日 1 回連日投与	3 例（第 I 相臨床試験の 15 例中の 3 例）
第 II 相臨床試験 (JO16565 試験)	非小細胞肺癌（二次治療以降）：62 例	150mg 1 日 1 回連日投与	62 例
第 II 相臨床試験 (JO18396 試験)	非小細胞肺癌（二次治療以降）：46 例	150mg 1 日 1 回連日投与	46 例
第 II 相臨床試験 (JO22903 試験)	化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌：103 例	150mg 1 日 1 回連日投与	103 例

注) 承認効能又は効果：

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
「V-1. 効能又は効果」参照

特定使用成績調査（全例調査）の概略

調査名	対象疾患	本剤の用法及び用量	安全性解析対象例
特定使用成績調査 (全例調査)	非小細胞肺癌：10,601 例	使用実態下調査のため規定なし	9,907 例

②膵癌

本剤の膵癌を対象とした国内臨床試験成績（第 II 相臨床試験の安全性評価対象例 106 例）、特定使用成績調査（特定医療機関における全例調査及び特定医療機関以外における全例調査、安全性解析対象症例 872 例）に基づき集計した。

国内臨床試験の概略

試験名	対象疾患	本剤の用法及び用量	安全性解析対象例
第 II 相臨床試験 (JO20302/ JO21097 試験) ^{注)}	膵癌：106 例	100mg 1 日 1 回連日投与 ゲムシタビン 1000mg/m ² /週 3 週投与 1 週休薬	106 例

注) JO21097 試験は、JO20302 試験において 9 サイクル目以降も治療を継続した患者を対象に、有効性・安全性を検討した試験で、当該試験に移行した 13 例を含めて集計を行った。

特定使用成績調査の概略

調査名	対象疾患	本剤の用法及び用量	安全性解析対象例
特定使用成績調査 (特定医療機関における全例調査、TAR1101)	膵癌：901 例	使用実態下調査のため規定なし	846 例
特定使用成績調査 (特定医療機関以外における全例調査、TAR1401)	膵癌：29 例	使用実態下調査のため規定なし	28 例

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用^{注1)}

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg】

〈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、喀血、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)、けん怠感、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、筋痙縮・筋痙攣、血糖値上昇、総蛋白減少、脱水、血栓・塞栓	

〈治癒切除不能な腭癌（ゲムシタビンとの併用療法）〉

	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	
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、末梢性ニューロパチー、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%)、けん怠感(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。治癒切除不能な腭癌における頻度は、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 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。

【タルセバ錠 150mg】

	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	
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、喀血、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)、けん怠感、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、筋痙縮・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。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

<非小細胞肺癌を対象とした国内臨床試験及び全例調査における副作用発現状況>

試験・調査	一次化学療法 適応拡大時	二次治療以降 承認時	全例調査	NSCLC 合計
安全性評価対象例数	103	123	9907	10133
全副作用の発現症例数	103	123	7835	8061
全副作用の発現率 (%)	100.00	100.00	79.09	79.55
全副作用の発現件数	1377	1978	18554	21909
器官大分類 (SOC) 副作用名 (PT)	副作用の発現例数 (%)			
感染症および寄生虫症	81 (78.64)	56 (45.53)	1053 (10.63)	1190 (11.74)
膿瘍			1 (0.01)	1 (<0.01)
膿疱性ざ瘡			10 (0.10)	10 (0.10)
細気管支炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
気管支炎	3 (2.91)	3 (2.44)	9 (0.09)	15 (0.15)
気管支肺炎	1 (0.97)		1 (0.01)	2 (0.02)
蜂巣炎	1 (0.97)		8 (0.08)	9 (0.09)
結膜炎	13 (12.62)	12 (9.76)	114 (1.15)	139 (1.37)
膀胱炎	6 (5.83)	1 (0.81)	7 (0.07)	14 (0.14)
感染性皮膚炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
耳感染			1 (0.01)	1 (<0.01)
膿瘡			1 (0.01)	1 (<0.01)
感染性湿疹		1 (0.81)	1 (0.01)	2 (0.02)
眼感染			1 (0.01)	1 (<0.01)
眼瞼感染	1 (0.97)			1 (<0.01)
毛包炎	2 (1.94)		105 (1.06)	107 (1.06)
皮膚真菌感染	1 (0.97)			1 (<0.01)
胃腸炎	3 (2.91)		4 (0.04)	7 (0.07)
陰部ヘルペス		1 (0.81)		1 (<0.01)
歯肉炎		3 (2.44)	5 (0.05)	8 (0.08)
B型肝炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
単純ヘルペス	1 (0.97)		5 (0.05)	6 (0.06)
帯状疱疹	1 (0.97)	1 (0.81)	17 (0.17)	19 (0.19)
麦粒腫		2 (1.63)		2 (0.02)
膿痂疹		1 (0.81)	28 (0.28)	29 (0.29)
感染		1 (0.81)	3 (0.03)	4 (0.04)
感染性大腸炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
インフルエンザ			1 (0.01)	1 (<0.01)
迷路炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
喉頭炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
肝膿瘍			1 (0.01)	1 (<0.01)
縦隔炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
鼻前庭炎	2 (1.94)		1 (0.01)	3 (0.03)
鼻咽頭炎	14 (13.59)	5 (4.07)	11 (0.11)	30 (0.30)
壊死性筋膜炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
臍炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
爪真菌症	1 (0.97)		2 (0.02)	3 (0.03)
口腔カンジダ症			5 (0.05)	5 (0.05)
外耳炎	1 (0.97)		6 (0.06)	7 (0.07)
中耳炎	1 (0.97)	1 (0.81)	4 (0.04)	6 (0.06)
急性中耳炎	1 (0.97)			1 (<0.01)

試験・調査	一次化学療法 適応拡大時	二次治療以降 承認時	全例調査	NSCLC 合計
爪囲炎	69 (66.99)	34 (27.64)	654 (6.60)	757 (7.47)
歯周炎	1 (0.97)	2 (1.63)		3 (0.03)
腹膜炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
咽頭炎	1 (0.97)	2 (1.63)	5 (0.05)	8 (0.08)
肺炎	1 (0.97)	1 (0.81)	21 (0.21)	23 (0.23)
クラミジア性肺炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
偽膜性大腸炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
肺結核	1 (0.97)		1 (0.01)	2 (0.02)
腎盂腎炎			3 (0.03)	3 (0.03)
膿皮症			2 (0.02)	2 (0.02)
膿疱性皮疹	1 (0.97)		23 (0.23)	24 (0.24)
鼻炎	1 (0.97)		4 (0.04)	5 (0.05)
敗血症			4 (0.04)	4 (0.04)
敗血症性ショック			1 (0.01)	1 (<0.01)
副鼻腔炎		1 (0.81)		1 (<0.01)
皮膚感染			1 (0.01)	1 (<0.01)
ブドウ球菌性膿痂疹			1 (0.01)	1 (<0.01)
皮下組織膿瘍			6 (0.06)	6 (0.06)
股部白癬			2 (0.02)	2 (0.02)
足部白癬	4 (3.88)	5 (4.07)	5 (0.05)	14 (0.14)
扁桃炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
上気道感染	6 (5.83)			6 (0.06)
尿路感染	2 (1.94)	3 (2.44)	4 (0.04)	9 (0.09)
ウイルス感染			1 (0.01)	1 (<0.01)
外陰部腔カンジダ症	1 (0.97)			1 (<0.01)
口腔感染			1 (0.01)	1 (<0.01)
肛門膿瘍		1 (0.81)	2 (0.02)	3 (0.03)
峯径部感染	1 (0.97)			1 (<0.01)
膿痂疹性湿疹			1 (0.01)	1 (<0.01)
皮膚カンジダ			2 (0.02)	2 (0.02)
感染性腸炎		1 (0.81)	3 (0.03)	4 (0.04)
白癬感染	1 (0.97)	4 (3.25)	2 (0.02)	7 (0.07)
細菌性肺炎			7 (0.07)	7 (0.07)
肺感染	2 (1.94)		2 (0.02)	4 (0.04)
鼓膜炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
爪感染			1 (0.01)	1 (<0.01)
シュードモナス感染	1 (0.97)			1 (<0.01)
肛門感染			1 (0.01)	1 (<0.01)
細菌性気管支炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
細菌性結膜炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
角膜感染			1 (0.01)	1 (<0.01)
化膿			1 (0.01)	1 (<0.01)
気道感染			1 (0.01)	1 (<0.01)
感染性脊椎炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
細菌性腸炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
口腔ヘルペス			4 (0.04)	4 (0.04)
手白癬			1 (0.01)	1 (<0.01)
感染性皮膚嚢腫			2 (0.02)	2 (0.02)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎			3 (0.03)	3 (0.03)
眼部単純ヘルペス			1 (0.01)	1 (<0.01)

試験・調査	一次化学療法 適応拡大時	二次治療以降 承認時	全例調査	NSCLC 合計
カンジダ感染			2 (0.02)	2 (0.02)
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）		2 (1.63)	10 (0.10)	12 (0.12)
乳癌			1 (0.01)	1 (<0.01)
胃癌			1 (0.01)	1 (<0.01)
悪性胸水			1 (0.01)	1 (<0.01)
骨髄異形成症候群			1 (0.01)	1 (<0.01)
化膿性肉芽腫		1 (0.81)	4 (0.04)	5 (0.05)
腫瘍出血			1 (0.01)	1 (<0.01)
腫瘍熱			1 (0.01)	1 (<0.01)
癌疼痛		1 (0.81)		1 (<0.01)
血液およびリンパ系障害	6 (5.83)	2 (1.63)	72 (0.73)	80 (0.79)
貧血	3 (2.91)		48 (0.48)	51 (0.50)
播種性血管内凝固		1 (0.81)	9 (0.09)	10 (0.10)
好酸球増加症			1 (0.01)	1 (<0.01)
発熱性好中球減少症			1 (0.01)	1 (<0.01)
溶血			2 (0.02)	2 (0.02)
溶血性貧血			1 (0.01)	1 (<0.01)
鉄欠乏性貧血	1 (0.97)		4 (0.04)	5 (0.05)
リンパ節炎	1 (0.97)		1 (0.01)	2 (0.02)
リンパ節症	1 (0.97)			1 (<0.01)
好中球減少症		1 (0.81)	3 (0.03)	4 (0.04)
血小板減少症			3 (0.03)	3 (0.03)
貪食細胞性組織球症			1 (0.01)	1 (<0.01)
免疫系障害	1 (0.97)		5 (0.05)	6 (0.06)
アナフィラキシー様反応			1 (0.01)	1 (<0.01)
アトピー			1 (0.01)	1 (<0.01)
過敏症			3 (0.03)	3 (0.03)
季節性アレルギー	1 (0.97)			1 (<0.01)
内分泌障害			1 (0.01)	1 (<0.01)
甲状腺機能低下症			1 (0.01)	1 (<0.01)
代謝および栄養障害	38 (36.89)	51 (41.46)	687 (6.93)	776 (7.66)
脱水	2 (1.94)	1 (0.81)	5 (0.05)	8 (0.08)
糖尿病			1 (0.01)	1 (<0.01)
電解質失調			1 (0.01)	1 (<0.01)
高カルシウム血症			1 (0.01)	1 (<0.01)
高コレステロール血症		1 (0.81)	1 (0.01)	2 (0.02)
高血糖	1 (0.97)	3 (2.44)	1 (0.01)	5 (0.05)
高カリウム血症		2 (1.63)	11 (0.11)	13 (0.13)
高ナトリウム血症		1 (0.81)	3 (0.03)	4 (0.04)
高尿酸血症		1 (0.81)		1 (<0.01)
低アルブミン血症		1 (0.81)	15 (0.15)	16 (0.16)
低カルシウム血症		1 (0.81)	2 (0.02)	3 (0.03)
低クロール血症			2 (0.02)	2 (0.02)
低血糖症			6 (0.06)	6 (0.06)
低カリウム血症			3 (0.03)	3 (0.03)
低ナトリウム血症	1 (0.97)	1 (0.81)	9 (0.09)	11 (0.11)
低リン酸血症		3 (2.44)		3 (0.03)
低蛋白血症		1 (0.81)	1 (0.01)	2 (0.02)

試験・調査	一次化学療法 適応拡大時	二次治療以降 承認時	全例調査	NSCLC 合計
代謝性アシドーシス			1 (0.01)	1 (<0.01)
腫瘍崩壊症候群			1 (0.01)	1 (<0.01)
高アルカリホスファターゼ血症			2 (0.02)	2 (0.02)
栄養障害			1 (0.01)	1 (<0.01)
食欲減退	35 (33.98)	46 (37.40)	632 (6.38)	713 (7.04)
高脂血症			2 (0.02)	2 (0.02)
高クレアチニン血症			3 (0.03)	3 (0.03)
高アマラーゼ血症			3 (0.03)	3 (0.03)
過小食			5 (0.05)	5 (0.05)
精神障害	8 (7.77)	16 (13.01)	42 (0.42)	66 (0.65)
不安	1 (0.97)			1 (<0.01)
錯乱状態			2 (0.02)	2 (0.02)
譫妄			4 (0.04)	4 (0.04)
妄想			1 (0.01)	1 (<0.01)
うつ病		1 (0.81)	4 (0.04)	5 (0.05)
失見当識			1 (0.01)	1 (<0.01)
幻聴			1 (0.01)	1 (<0.01)
錯覚		1 (0.81)		1 (<0.01)
不眠症	7 (6.80)	14 (11.38)	23 (0.23)	44 (0.43)
易刺激性			3 (0.03)	3 (0.03)
気分動揺			1 (0.01)	1 (<0.01)
落ち着きのなさ			3 (0.03)	3 (0.03)
抑うつ症状			1 (0.01)	1 (<0.01)
精神障害			1 (0.01)	1 (<0.01)
神経系障害	25 (24.27)	28 (22.76)	199 (2.01)	252 (2.49)
意識変容状態			2 (0.02)	2 (0.02)
小脳出血			2 (0.02)	2 (0.02)
脳出血			3 (0.03)	3 (0.03)
脳梗塞		1 (0.81)	11 (0.11)	12 (0.12)
認知症			1 (0.01)	1 (<0.01)
浮動性めまい	3 (2.91)	2 (1.63)	22 (0.22)	27 (0.27)
味覚異常	22 (21.36)	11 (8.94)	114 (1.15)	147 (1.45)
ジスキネジア	1 (0.97)			1 (<0.01)
構音障害			4 (0.04)	4 (0.04)
頭部不快感		1 (0.81)		1 (<0.01)
頭痛	3 (2.91)	12 (9.76)	18 (0.18)	33 (0.33)
知覚過敏	1 (0.97)			1 (<0.01)
感覚鈍麻	1 (0.97)	1 (0.81)	5 (0.05)	7 (0.07)
味覚減退			1 (0.01)	1 (<0.01)
頭蓋内圧上昇			1 (0.01)	1 (<0.01)
嗜眠			1 (0.01)	1 (<0.01)
白質脳症			1 (0.01)	1 (<0.01)
意識消失			1 (0.01)	1 (<0.01)
記憶障害			1 (0.01)	1 (<0.01)
筋痙直			1 (0.01)	1 (<0.01)
末梢性ニューロパチー			3 (0.03)	3 (0.03)
錯感覚			4 (0.04)	4 (0.04)
嗅覚錯誤		1 (0.81)	1 (0.01)	2 (0.02)
末梢性感覚ニューロパチー		1 (0.81)		1 (<0.01)
痙攣発作		1 (0.81)	4 (0.04)	5 (0.05)

試験・調査	一次化学療法 適応拡大時	二次治療以降 承認時	全例調査	NSCLC 合計
傾眠		2 (1.63)	1 (0.01)	3 (0.03)
振戦	1 (0.97)	1 (0.81)	1 (0.01)	3 (0.03)
視野欠損		1 (0.81)		1 (<0.01)
認知障害			3 (0.03)	3 (0.03)
パーキンソン病	1 (0.97)			1 (<0.01)
眼障害	28 (27.18)	51 (41.46)	230 (2.32)	309 (3.05)
眼の異常感	1 (0.97)	1 (0.81)	4 (0.04)	6 (0.06)
眼精疲労	1 (0.97)	1 (0.81)		2 (0.02)
乱視			1 (0.01)	1 (<0.01)
眼瞼炎	1 (0.97)	6 (4.88)	28 (0.28)	35 (0.35)
アレルギー性眼瞼炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
白内障	1 (0.97)		3 (0.03)	4 (0.04)
後天性色覚異常	1 (0.97)		1 (0.01)	2 (0.02)
結膜出血		2 (1.63)	2 (0.02)	4 (0.04)
結膜浮腫			2 (0.02)	2 (0.02)
アレルギー性結膜炎	1 (0.97)	6 (4.88)	3 (0.03)	10 (0.10)
角膜びらん		10 (8.13)	7 (0.07)	17 (0.17)
角膜穿孔			1 (0.01)	1 (<0.01)
複視			1 (0.01)	1 (<0.01)
眼乾燥	7 (6.80)	10 (8.13)	43 (0.43)	60 (0.59)
眼瞼湿疹			1 (0.01)	1 (<0.01)
眼瞼紅斑			3 (0.03)	3 (0.03)
眼脂	5 (4.85)		13 (0.13)	18 (0.18)
眼の障害			2 (0.02)	2 (0.02)
眼出血			1 (0.01)	1 (<0.01)
眼痛			2 (0.02)	2 (0.02)
眼瞼浮腫	1 (0.97)	3 (2.44)	1 (0.01)	5 (0.05)
眼瞼下垂			1 (0.01)	1 (<0.01)
虹彩炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
角膜炎	1 (0.97)	4 (3.25)	39 (0.39)	44 (0.43)
涙液分泌低下		1 (0.81)	1 (0.01)	2 (0.02)
流涙増加			2 (0.02)	2 (0.02)
眼充血	2 (1.94)	3 (2.44)	4 (0.04)	9 (0.09)
羞明	1 (0.97)		1 (0.01)	2 (0.02)
点状角膜炎		13 (10.57)	7 (0.07)	20 (0.20)
網膜剥離	1 (0.97)			1 (<0.01)
網膜出血			1 (0.01)	1 (<0.01)
睫毛乱生	5 (4.85)	8 (6.50)	3 (0.03)	16 (0.16)
霧視	1 (0.97)		7 (0.07)	8 (0.08)
視力低下		1 (0.81)	1 (0.01)	2 (0.02)
視力障害			2 (0.02)	2 (0.02)
硝子体浮遊物			1 (0.01)	1 (<0.01)
眼球乾燥症			16 (0.16)	16 (0.16)
睫毛の成長	2 (1.94)		2 (0.02)	4 (0.04)
眼の異物感		1 (0.81)		1 (<0.01)
結膜充血			4 (0.04)	4 (0.04)
眼瞼そう痒症			1 (0.01)	1 (<0.01)
マイボーム腺分泌物		1 (0.81)		1 (<0.01)
眼そう痒症	1 (0.97)	3 (2.44)	16 (0.16)	20 (0.20)
睫毛剛毛化		1 (0.81)	3 (0.03)	4 (0.04)

試験・調査	一次化学療法 適応拡大時	二次治療以降 承認時	全例調査	NSCLC 合計
眼瞼びらん			2 (0.02)	2 (0.02)
眼瞼機能障害			1 (0.01)	1 (<0.01)
角膜障害			8 (0.08)	8 (0.08)
角膜落屑			1 (0.01)	1 (<0.01)
潰瘍性角膜炎			2 (0.02)	2 (0.02)
耳および迷路障害	2 (1.94)	2 (1.63)	8 (0.08)	12 (0.12)
感音性難聴			1 (0.01)	1 (<0.01)
耳出血			1 (0.01)	1 (<0.01)
耳管閉塞			1 (0.01)	1 (<0.01)
耳鳴		1 (0.81)	5 (0.05)	6 (0.06)
回転性めまい	1 (0.97)	1 (0.81)		2 (0.02)
突発性難聴	1 (0.97)			1 (<0.01)
心臓障害	3 (2.91)	5 (4.07)	18 (0.18)	26 (0.26)
不整脈			1 (0.01)	1 (<0.01)
上室性不整脈			1 (0.01)	1 (<0.01)
心房細動			1 (0.01)	1 (<0.01)
心不全			2 (0.02)	2 (0.02)
急性心不全			1 (0.01)	1 (<0.01)
心タンポナーデ			1 (0.01)	1 (<0.01)
心筋梗塞			3 (0.03)	3 (0.03)
心筋炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
動悸	3 (2.91)	1 (0.81)	4 (0.04)	8 (0.08)
プリントツメタル狭心症			1 (0.01)	1 (<0.01)
上室性頻脈			1 (0.01)	1 (<0.01)
頻脈		3 (2.44)		3 (0.03)
心室性期外収縮		1 (0.81)	1 (0.01)	2 (0.02)
左室機能不全			1 (0.01)	1 (<0.01)
血管障害	6 (5.83)	3 (2.44)	31 (0.31)	40 (0.39)
循環虚脱			1 (0.01)	1 (<0.01)
潮紅			8 (0.08)	8 (0.08)
充血			1 (0.01)	1 (<0.01)
高血圧	4 (3.88)	2 (1.63)	12 (0.12)	18 (0.18)
低血圧			1 (0.01)	1 (<0.01)
末梢冷感		1 (0.81)		1 (<0.01)
静脈炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
血管拡張			1 (0.01)	1 (<0.01)
大静脈血栓症	1 (0.97)			1 (<0.01)
深部静脈血栓症			4 (0.04)	4 (0.04)
ほてり			1 (0.01)	1 (<0.01)
塞栓症	1 (0.97)			1 (<0.01)
末梢動脈血栓症			1 (0.01)	1 (<0.01)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (26.21)	53 (43.09)	673 (6.79)	753 (7.43)
急性呼吸窮迫症候群			7 (0.07)	7 (0.07)
無呼吸			1 (0.01)	1 (<0.01)
喘息	1 (0.97)		1 (0.01)	2 (0.02)
咳嗽	1 (0.97)	17 (13.82)	20 (0.20)	38 (0.38)
発声障害	3 (2.91)	5 (4.07)	4 (0.04)	12 (0.12)
呼吸困難		11 (8.94)	28 (0.28)	39 (0.38)
好酸球性肺炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
鼻出血	5 (4.85)	12 (9.76)	50 (0.50)	67 (0.66)

試験・調査	一次化学療法 適応拡大時	二次治療以降 承認時	全例調査	NSCLC 合計
咯血		7 (5.69)	13 (0.13)	20 (0.20)
血胸			4 (0.04)	4 (0.04)
しゃっくり	2 (1.94)		3 (0.03)	5 (0.05)
低酸素症	1 (0.97)	1 (0.81)	5 (0.05)	7 (0.07)
間質性肺疾患	3 (2.91)	4 (3.25)	430 (4.34)	437 (4.31)
肺障害			4 (0.04)	4 (0.04)
肺浸潤			4 (0.04)	4 (0.04)
鼻乾燥	1 (0.97)	2 (1.63)	7 (0.07)	10 (0.10)
鼻の炎症	3 (2.91)		6 (0.06)	9 (0.09)
胸水			6 (0.06)	6 (0.06)
胸膜炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
誤嚥性肺炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
肺臓炎	3 (2.91)	1 (0.81)	23 (0.23)	27 (0.27)
気胸		3 (2.44)	16 (0.16)	19 (0.19)
自然気胸			1 (0.01)	1 (<0.01)
湿性咳嗽		2 (1.63)		2 (0.02)
肺胞出血			2 (0.02)	2 (0.02)
肺塞栓症	1 (0.97)		11 (0.11)	12 (0.12)
肺線維症			8 (0.08)	8 (0.08)
肺出血			1 (0.01)	1 (<0.01)
肺梗塞			1 (0.01)	1 (<0.01)
肺水腫	1 (0.97)			1 (<0.01)
呼吸不全			2 (0.02)	2 (0.02)
気道出血			7 (0.07)	7 (0.07)
アレルギー性鼻炎	1 (0.97)	1 (0.81)	4 (0.04)	6 (0.06)
鼻漏	1 (0.97)		2 (0.02)	3 (0.03)
上気道の炎症		2 (1.63)	8 (0.08)	10 (0.10)
気縦隔症			1 (0.01)	1 (<0.01)
声帯萎縮	1 (0.97)			1 (<0.01)
鼻腔内異常感覚			1 (0.01)	1 (<0.01)
副鼻腔不快感			1 (0.01)	1 (<0.01)
アレルギー性咳嗽			1 (0.01)	1 (<0.01)
鼻粘膜変色			1 (0.01)	1 (<0.01)
びまん性肺胞障害			1 (0.01)	1 (<0.01)
鼻粘膜障害		1 (0.81)	3 (0.03)	4 (0.04)
咽頭の炎症	1 (0.97)		1 (0.01)	2 (0.02)
気管支出血			1 (0.01)	1 (<0.01)
器質化肺炎			5 (0.05)	5 (0.05)
口腔咽頭不快感	2 (1.94)	1 (0.81)	1 (0.01)	4 (0.04)
口腔咽頭痛	2 (1.94)	7 (5.69)	8 (0.08)	17 (0.17)
胃腸障害	97 (94.17)	107 (86.99)	2979 (30.07)	3183 (31.41)
腹部不快感	9 (8.74)	9 (7.32)	25 (0.25)	43 (0.42)
腹部膨満			7 (0.07)	7 (0.07)
腹痛	1 (0.97)	5 (4.07)	20 (0.20)	26 (0.26)
下腹部痛			5 (0.05)	5 (0.05)
上腹部痛	3 (2.91)	8 (6.50)	26 (0.26)	37 (0.37)
異常便			1 (0.01)	1 (<0.01)
裂肛			1 (0.01)	1 (<0.01)
アフタ性口内炎			9 (0.09)	9 (0.09)
口唇炎	12 (11.65)	16 (13.01)	90 (0.91)	118 (1.16)

試験・調査	一次化学療法 適応拡大時		二次治療以降 承認時		全例調査		NSCLC 合計	
慢性胃炎					1	(0.01)	1	(<0.01)
大腸炎					2	(0.02)	2	(0.02)
便秘	17	(16.50)	12	(9.76)	68	(0.69)	97	(0.96)
下痢	82	(79.61)	89	(72.36)	2120	(21.40)	2291	(22.61)
口内乾燥	7	(6.80)	5	(4.07)	23	(0.23)	35	(0.35)
十二指腸穿孔					3	(0.03)	3	(0.03)
十二指腸潰瘍					8	(0.08)	8	(0.08)
出血性十二指腸潰瘍					2	(0.02)	2	(0.02)
十二指腸炎					1	(0.01)	1	(<0.01)
消化不良	5	(4.85)	2	(1.63)	15	(0.15)	22	(0.22)
嚥下障害					2	(0.02)	2	(0.02)
腸炎					4	(0.04)	4	(0.04)
おくび	1	(0.97)					1	(<0.01)
白色便					1	(0.01)	1	(<0.01)
放屁					1	(0.01)	1	(<0.01)
胃出血					2	(0.02)	2	(0.02)
胃穿孔					1	(0.01)	1	(<0.01)
胃潰瘍					21	(0.21)	21	(0.21)
出血性胃潰瘍					9	(0.09)	9	(0.09)
胃炎	4	(3.88)	2	(1.63)	38	(0.38)	44	(0.43)
びらん性胃炎					1	(0.01)	1	(<0.01)
胃食道逆流性疾患	3	(2.91)			11	(0.11)	14	(0.14)
胃十二指腸潰瘍					1	(0.01)	1	(<0.01)
胃腸障害	1	(0.97)					1	(<0.01)
胃腸出血					8	(0.08)	8	(0.08)
消化管穿孔					3	(0.03)	3	(0.03)
歯肉出血	1	(0.97)	1	(0.81)	3	(0.03)	5	(0.05)
歯肉肥厚					1	(0.01)	1	(<0.01)
歯肉痛					1	(0.01)	1	(<0.01)
歯肉腫脹			1	(0.81)			1	(<0.01)
舌炎	4	(3.88)	3	(2.44)	59	(0.60)	66	(0.65)
舌痛					4	(0.04)	4	(0.04)
吐血					2	(0.02)	2	(0.02)
血便排泄			1	(0.81)	3	(0.03)	4	(0.04)
痔核	1	(0.97)	3	(2.44)	3	(0.03)	7	(0.07)
イレウス					3	(0.03)	3	(0.03)
腸閉塞					2	(0.02)	2	(0.02)
口唇乾燥	1	(0.97)			3	(0.03)	4	(0.04)
口唇腫脹					3	(0.03)	3	(0.03)
口唇潰瘍					1	(0.01)	1	(<0.01)
メラナ	1	(0.97)	1	(0.81)	10	(0.10)	12	(0.12)
口腔内潰瘍形成					3	(0.03)	3	(0.03)
悪心	18	(17.48)	25	(20.33)	290	(2.93)	333	(3.29)
嚥下痛			1	(0.81)	1	(0.01)	2	(0.02)
食道炎					4	(0.04)	4	(0.04)
口腔内不快感					4	(0.04)	4	(0.04)
口腔粘膜疹					3	(0.03)	3	(0.03)
直腸炎					3	(0.03)	3	(0.03)
直腸出血			1	(0.81)			1	(<0.01)
唾液変性					1	(0.01)	1	(<0.01)

試験・調査	一次化学療法 適応拡大時	二次治療以降 承認時	全例調査	NSCLC 合計
口内炎	65 (63.11)	50 (40.65)	797 (8.04)	912 (9.00)
出血性口内炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
舌苔			2 (0.02)	2 (0.02)
舌障害			3 (0.03)	3 (0.03)
舌潰瘍			1 (0.01)	1 (<0.01)
上部消化管出血	1 (0.97)		1 (0.01)	2 (0.02)
嘔吐	5 (4.85)	13 (10.57)	164 (1.66)	182 (1.80)
肛門出血	1 (0.97)		1 (0.01)	2 (0.02)
舌乾燥			1 (0.01)	1 (<0.01)
下部消化管出血			1 (0.01)	1 (<0.01)
口唇びらん			2 (0.02)	2 (0.02)
口腔そう痒症			1 (0.01)	1 (<0.01)
痔出血	1 (0.97)	1 (0.81)		2 (0.02)
出血性胃腸潰瘍			1 (0.01)	1 (<0.01)
口の感覚鈍麻			1 (0.01)	1 (<0.01)
口の錯感覚			4 (0.04)	4 (0.04)
消化管浮腫			1 (0.01)	1 (<0.01)
胃粘膜病変			2 (0.02)	2 (0.02)
消化管運動障害			1 (0.01)	1 (<0.01)
食道瘻			1 (0.01)	1 (<0.01)
口腔障害			1 (0.01)	1 (<0.01)
軟便	2 (1.94)	3 (2.44)	17 (0.17)	22 (0.22)
肝胆道系障害	8 (7.77)	1 (0.81)	660 (6.66)	669 (6.60)
急性胆嚢炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
胆汁うっ滞			1 (0.01)	1 (<0.01)
肝不全			4 (0.04)	4 (0.04)
肝機能異常	3 (2.91)		461 (4.65)	464 (4.58)
肝炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
急性肝炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
劇症肝炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
肝細胞損傷			1 (0.01)	1 (<0.01)
高ビリルビン血症	3 (2.91)	1 (0.81)	79 (0.80)	83 (0.82)
黄疸			9 (0.09)	9 (0.09)
肝障害	2 (1.94)		114 (1.15)	116 (1.14)
皮膚および皮下組織障害	103 (100.00)	119 (96.75)	6516 (65.77)	6738 (66.50)
ざ瘡			245 (2.47)	245 (2.42)
脱毛症	29 (28.16)	8 (6.50)	41 (0.41)	78 (0.77)
水疱			4 (0.04)	4 (0.04)
褥瘡性潰瘍			12 (0.12)	12 (0.12)
皮膚囊腫			1 (0.01)	1 (<0.01)
皮膚炎	2 (1.94)		146 (1.47)	148 (1.46)
ざ瘡様皮膚炎	18 (17.48)		802 (8.10)	820 (8.09)
アレルギー性皮膚炎			3 (0.03)	3 (0.03)
水疱性皮膚炎			2 (0.02)	2 (0.02)
接触性皮膚炎		1 (0.81)	3 (0.03)	4 (0.04)
剥脱性皮膚炎	1 (0.97)		3 (0.03)	4 (0.04)
蕁麻疹			49 (0.49)	49 (0.48)
皮膚乾燥	82 (79.61)	81 (65.85)	625 (6.31)	788 (7.78)
異汗性湿疹			3 (0.03)	3 (0.03)
湿疹	1 (0.97)		261 (2.63)	262 (2.59)

試験・調査	一次化学療法 適応拡大時	二次治療以降 承認時	全例調査	NSCLC 合計
皮脂欠乏性湿疹		1 (0.81)	61 (0.62)	62 (0.61)
紅斑	2 (1.94)	1 (0.81)	135 (1.36)	138 (1.36)
多形紅斑			10 (0.10)	10 (0.10)
皮膚肉芽腫			7 (0.07)	7 (0.07)
皮下出血	1 (0.97)		3 (0.03)	4 (0.04)
毛髪障害	2 (1.94)			2 (0.02)
ヘンソホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.97)		5 (0.05)	6 (0.06)
過角化			11 (0.11)	11 (0.11)
多毛症	2 (1.94)		3 (0.03)	5 (0.05)
嵌入爪	1 (0.97)	1 (0.81)	71 (0.72)	73 (0.72)
苔癬化			1 (0.01)	1 (<0.01)
網状皮斑			1 (0.01)	1 (<0.01)
爪変色			1 (0.01)	1 (<0.01)
爪の障害	10 (9.71)	10 (8.13)	56 (0.57)	76 (0.75)
皮膚疼痛	2 (1.94)		4 (0.04)	6 (0.06)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (1.94)	1 (0.81)	23 (0.23)	26 (0.26)
掌蹠角皮症			4 (0.04)	4 (0.04)
丘疹			10 (0.10)	10 (0.10)
陰茎潰瘍形成			1 (0.01)	1 (<0.01)
点状出血			5 (0.05)	5 (0.05)
光線過敏性反応			2 (0.02)	2 (0.02)
糞糠疹			1 (0.01)	1 (<0.01)
痒疹			2 (0.02)	2 (0.02)
そう痒症	67 (65.05)	76 (61.79)	330 (3.33)	473 (4.67)
紫斑	1 (0.97)	1 (0.81)	21 (0.21)	23 (0.23)
膿疱性乾癬	1 (0.97)		1 (0.01)	2 (0.02)
発疹	85 (82.52)	119 (96.75)	4281 (43.21)	4485 (44.26)
紅斑性皮疹			17 (0.17)	17 (0.17)
全身性皮疹		1 (0.81)	18 (0.18)	19 (0.19)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.97)		1 (0.01)	2 (0.02)
丘疹性皮疹	1 (0.97)		26 (0.26)	27 (0.27)
そう痒性皮疹			15 (0.15)	15 (0.15)
酒さ			2 (0.02)	2 (0.02)
痂皮			2 (0.02)	2 (0.02)
脂漏性皮膚炎			279 (2.82)	279 (2.75)
皮膚萎縮			1 (0.01)	1 (<0.01)
皮膚変色			1 (0.01)	1 (<0.01)
皮膚障害			34 (0.34)	34 (0.34)
皮膚びらん		2 (1.63)	24 (0.24)	26 (0.26)
皮膚剥脱	5 (4.85)	5 (4.07)	81 (0.82)	91 (0.90)
皮膚亀裂	6 (5.83)	2 (1.63)	38 (0.38)	46 (0.45)
皮膚脆弱性			1 (0.01)	1 (<0.01)
皮膚刺激			1 (0.01)	1 (<0.01)
皮膚反応			4 (0.04)	4 (0.04)
皮膚潰瘍			24 (0.24)	24 (0.24)
スティーブンス・ジョンソン症候群			3 (0.03)	3 (0.03)
顔面腫脹			1 (0.01)	1 (<0.01)
蕁麻疹		2 (1.63)	20 (0.20)	22 (0.22)
乾皮症			114 (1.15)	114 (1.13)
爪破損			6 (0.06)	6 (0.06)

試験・調査	一次化学療法 適応拡大時	二次治療以降 承認時	全例調査	NSCLC 合計
爪床圧痛		1 (0.81)		1 (<0.01)
爪甲脱落症	1 (0.97)			1 (<0.01)
皮膚線維症			1 (0.01)	1 (<0.01)
睫毛眉毛脱落症			2 (0.02)	2 (0.02)
全身紅斑			2 (0.02)	2 (0.02)
全身性そう痒症	1 (0.97)	1 (0.81)	20 (0.20)	22 (0.22)
中毒性皮疹			19 (0.19)	19 (0.19)
皮脂欠乏症			12 (0.12)	12 (0.12)
皮膚浮腫			1 (0.01)	1 (<0.01)
色素沈着障害		3 (2.44)	8 (0.08)	11 (0.11)
爪床の炎症	1 (0.97)		1 (0.01)	2 (0.02)
爪痛			2 (0.02)	2 (0.02)
剥脱性発疹			75 (0.76)	75 (0.74)
皮膚腫瘍			1 (0.01)	1 (<0.01)
蝶形皮疹			1 (0.01)	1 (<0.01)
機械性蕁麻疹	1 (0.97)			1 (<0.01)
筋骨格系および結合組織障害	18 (17.48)	15 (12.20)	35 (0.35)	68 (0.67)
関節痛	1 (0.97)	5 (4.07)	2 (0.02)	8 (0.08)
背部痛	3 (2.91)	2 (1.63)	6 (0.06)	11 (0.11)
滑液包炎	1 (0.97)		1 (0.01)	2 (0.02)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨 石灰化症			1 (0.01)	1 (<0.01)
尾骨痛	1 (0.97)			1 (<0.01)
関節腫脹	1 (0.97)	1 (0.81)		2 (0.02)
筋痙縮	3 (2.91)	1 (0.81)	7 (0.07)	11 (0.11)
筋攣縮	1 (0.97)		1 (0.01)	2 (0.02)
筋力低下			1 (0.01)	1 (<0.01)
筋骨格痛	2 (1.94)	1 (0.81)		3 (0.03)
筋肉痛	1 (0.97)	4 (3.25)	10 (0.10)	15 (0.15)
頸部痛		1 (0.81)	3 (0.03)	4 (0.04)
四肢痛	2 (1.94)	3 (2.44)	2 (0.02)	7 (0.07)
変形性脊椎症	1 (0.97)			1 (<0.01)
腱炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
筋骨格硬直	2 (1.94)	1 (0.81)	1 (0.01)	4 (0.04)
腎および尿路障害	2 (1.94)	3 (2.44)	62 (0.63)	67 (0.66)
高窒素血症			1 (0.01)	1 (<0.01)
出血性膀胱炎			4 (0.04)	4 (0.04)
排尿困難	1 (0.97)	1 (0.81)	5 (0.05)	7 (0.07)
糸球体腎炎			1 (0.01)	1 (<0.01)
血尿	1 (0.97)	1 (0.81)	7 (0.07)	9 (0.09)
頻尿			3 (0.03)	3 (0.03)
蛋白尿			1 (0.01)	1 (<0.01)
腎障害			10 (0.10)	10 (0.10)
腎不全			3 (0.03)	3 (0.03)
尿閉		1 (0.81)	3 (0.03)	4 (0.04)
腎機能障害			19 (0.19)	19 (0.19)
急性腎不全			5 (0.05)	5 (0.05)
生殖系および乳房障害	4 (3.88)	2 (1.63)	8 (0.08)	14 (0.14)
萎縮性外陰膺炎	1 (0.97)			1 (<0.01)
良性前立腺肥大症			2 (0.02)	2 (0.02)

試験・調査	一次化学療法 適応拡大時	二次治療以降 承認時	全例調査	NSCLC 合計
性器発疹			2 (0.02)	2 (0.02)
不規則月経			2 (0.02)	2 (0.02)
前立腺炎	1 (0.97)			1 (<0.01)
膣出血		1 (0.81)		1 (<0.01)
膣の炎症	1 (0.97)		1 (0.01)	2 (0.02)
女性生殖器瘻			1 (0.01)	1 (<0.01)
性器出血		1 (0.81)		1 (<0.01)
性器不快感	1 (0.97)			1 (<0.01)
外陰陰痛			1 (0.01)	1 (<0.01)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (37.86)	64 (52.03)	454 (4.58)	557 (5.50)
無力症			2 (0.02)	2 (0.02)
胸部不快感	1 (0.97)	3 (2.44)	1 (0.01)	5 (0.05)
胸痛	1 (0.97)	4 (3.25)	5 (0.05)	10 (0.10)
悪寒		1 (0.81)	2 (0.02)	3 (0.03)
不快感	1 (0.97)			1 (<0.01)
粘膜疹			1 (0.01)	1 (<0.01)
顔面浮腫	1 (0.97)	2 (1.63)	4 (0.04)	7 (0.07)
疲労	19 (18.45)	35 (28.46)	52 (0.52)	106 (1.05)
異常感		1 (0.81)	1 (0.01)	2 (0.02)
熱感	1 (0.97)	1 (0.81)	2 (0.02)	4 (0.04)
歩行障害			2 (0.02)	2 (0.02)
治癒不良			1 (0.01)	1 (<0.01)
けん怠感	10 (9.71)	16 (13.01)	204 (2.06)	230 (2.27)
腫瘍		1 (0.81)		1 (<0.01)
粘膜乾燥		1 (0.81)		1 (<0.01)
粘膜の炎症			3 (0.03)	3 (0.03)
多臓器不全			1 (0.01)	1 (<0.01)
浮腫	2 (1.94)		7 (0.07)	9 (0.09)
粘膜浮腫			1 (0.01)	1 (<0.01)
末梢性浮腫	6 (5.83)	2 (1.63)	10 (0.10)	18 (0.18)
疼痛		1 (0.81)	1 (0.01)	2 (0.02)
発熱	5 (4.85)	20 (16.26)	178 (1.80)	203 (2.00)
腫脹			1 (0.01)	1 (<0.01)
口渇	1 (0.97)	1 (0.81)		2 (0.02)
乾燥症			3 (0.03)	3 (0.03)
活動状態低下		1 (0.81)	2 (0.02)	3 (0.03)
末梢腫脹			1 (0.01)	1 (<0.01)
全身健康状態低下			3 (0.03)	3 (0.03)
炎症		1 (0.81)		1 (<0.01)
臨床検査	65 (63.11)	93 (75.61)	542 (5.47)	700 (6.91)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33 (32.04)	38 (30.89)	106 (1.07)	177 (1.75)
アミラーゼ増加			13 (0.13)	13 (0.13)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (25.24)	29 (23.58)	112 (1.13)	167 (1.65)
好塩基球数増加		2 (1.63)		2 (0.02)
抱合ビリルビン増加			1 (0.01)	1 (<0.01)
血中アルブミン減少	2 (1.94)	12 (9.76)	22 (0.22)	36 (0.36)
血中重碳酸塩減少			1 (0.01)	1 (<0.01)
血中ビリルビン増加	26 (25.24)	33 (26.83)	194 (1.96)	253 (2.50)

試験・調査	一次化学療法 適応拡大時	二次治療以降 承認時	全例調査	NSCLC 合計
血中非抱合ビリルビン増加			4 (0.04)	4 (0.04)
血中カルシウム減少		1 (0.81)	5 (0.05)	6 (0.06)
血中カルシウム増加		7 (5.69)		7 (0.07)
血中クロール減少		4 (3.25)	2 (0.02)	6 (0.06)
血中クロール増加		7 (5.69)		7 (0.07)
血中コレステロール減少		4 (3.25)		4 (0.04)
血中コレステロール増加	2 (1.94)	2 (1.63)	1 (0.01)	5 (0.05)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			8 (0.08)	8 (0.08)
血中クレアチニン増加	2 (1.94)	9 (7.32)	63 (0.64)	74 (0.73)
血中ブドウ糖減少		1 (0.81)		1 (<0.01)
血中ブドウ糖増加		10 (8.13)	2 (0.02)	12 (0.12)
血中乳酸脱水素酵素減少		1 (0.81)		1 (<0.01)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (2.91)	23 (18.70)	30 (0.30)	56 (0.55)
血中カリウム減少	1 (0.97)	2 (1.63)	7 (0.07)	10 (0.10)
血中カリウム増加		3 (2.44)	6 (0.06)	9 (0.09)
血圧低下	1 (0.97)	1 (0.81)	2 (0.02)	4 (0.04)
血圧上昇	1 (0.97)	4 (3.25)	2 (0.02)	7 (0.07)
血中ナトリウム減少	1 (0.97)	2 (1.63)	5 (0.05)	8 (0.08)
血中トリグリセリド減少		2 (1.63)		2 (0.02)
血中尿素増加	2 (1.94)	8 (6.50)	35 (0.35)	45 (0.44)
血中尿酸減少	1 (0.97)	4 (3.25)		5 (0.05)
血中尿酸増加	1 (0.97)	3 (2.44)	1 (0.01)	5 (0.05)
血中亜鉛減少	1 (0.97)			1 (<0.01)
C-反応性蛋白増加	1 (0.97)	28 (22.76)	20 (0.20)	49 (0.48)
心電図T波逆転		1 (0.81)		1 (<0.01)
好酸球数減少		1 (0.81)		1 (<0.01)
好酸球数増加	1 (0.97)	3 (2.44)	3 (0.03)	7 (0.07)
フィブリンDダイマー増加			1 (0.01)	1 (<0.01)
フィブリン増加			1 (0.01)	1 (<0.01)
γ-グロブリンミルトランスフェラーゼ増加	11 (10.68)	14 (11.38)	27 (0.27)	52 (0.51)
尿中ブドウ糖		1 (0.81)		1 (<0.01)
ヘマトクリット減少	2 (1.94)	10 (8.13)		12 (0.12)
尿中血陽性	5 (4.85)	19 (15.45)		24 (0.24)
ヘモグロビン減少	2 (1.94)	15 (12.20)	36 (0.36)	53 (0.52)
国際標準比増加			1 (0.01)	1 (<0.01)
臨床検査異常			2 (0.02)	2 (0.02)
肝機能検査異常			1 (0.01)	1 (<0.01)
リンパ球数減少		15 (12.20)	1 (0.01)	16 (0.16)
リンパ球数増加		2 (1.63)		2 (0.02)
単球数減少		1 (0.81)		1 (<0.01)
単球数増加		7 (5.69)		7 (0.07)
好中球数減少	2 (1.94)	10 (8.13)	10 (0.10)	22 (0.22)
好中球数増加		14 (11.38)		14 (0.14)
血小板数減少		3 (2.44)	33 (0.33)	36 (0.36)
総蛋白減少		9 (7.32)	1 (0.01)	10 (0.10)
プロトロンビン時間延長			5 (0.05)	5 (0.05)
プロトロンビン時間比増加			1 (0.01)	1 (<0.01)
赤血球数減少	2 (1.94)	11 (8.94)		13 (0.13)
体重減少	19 (18.45)	24 (19.51)	29 (0.29)	72 (0.71)

試験・調査	一次化学療法 適応拡大時	二次治療以降 承認時	全例調査	NSCLC 合計
白血球数減少		11 (8.94)	26 (0.26)	37 (0.37)
白血球数増加		23 (18.70)	15 (0.15)	38 (0.38)
尿沈渣陽性		3 (2.44)		3 (0.03)
血小板数増加		3 (2.44)	2 (0.02)	5 (0.05)
尿中蛋白陽性	3 (2.91)	3 (2.44)		6 (0.06)
トランスアミナーゼ上昇			2 (0.02)	2 (0.02)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (6.80)	18 (14.63)	47 (0.47)	72 (0.71)
肝酵素上昇			7 (0.07)	7 (0.07)
心電図ST-T変化		1 (0.81)		1 (<0.01)
便潜血		1 (0.81)		1 (<0.01)
便潜血陽性		3 (2.44)	1 (0.01)	4 (0.04)
尿沈渣異常		7 (5.69)		7 (0.07)
細胞マーカー増加		3 (2.44)	4 (0.04)	7 (0.07)
尿中ウロビリノーゲン増加		6 (4.88)		6 (0.06)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.97)	2 (1.63)	20 (0.20)	23 (0.23)
裂傷			4 (0.04)	4 (0.04)
爪裂離			3 (0.03)	3 (0.03)
放射線性肺臓炎		1 (0.81)	8 (0.08)	9 (0.09)
引っかき傷			1 (0.01)	1 (<0.01)
脊椎圧迫骨折			1 (0.01)	1 (<0.01)
擦過傷			1 (0.01)	1 (<0.01)
挫傷		1 (0.81)		1 (<0.01)
歯牙破折	1 (0.97)			1 (<0.01)
放射線皮膚損傷			2 (0.02)	2 (0.02)

「V-5 (6) - 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容: 特定使用成績調査 (全例調査)」参照

<膵癌を対象とした国内臨床試験及び全例調査における副作用発現状況>

試験・調査	膵癌臨床試験	膵癌全例調査 (TAR1101)	膵癌全例調査 (TAR1401)	膵癌合計
安全性評価対象例数	106	846	28	980
全副作用の発現症例数	105	704	18	827
全副作用の発現率 (%)	99.06	83.22	64.29	84.39
全副作用の発現件数	3787	2683	62	6532
器官大分類 (SOC) 副作用名 (PT)	副作用の発現例数 (%)			
感染症および寄生虫症	36 (33.96)	121 (14.30)	3 (10.71)	160 (16.33)
菌血症	1 (0.94)	1 (0.12)		2 (0.20)
蜂巣炎	2 (1.89)	2 (0.24)		4 (0.41)
結膜炎	3 (2.83)	1 (0.12)		4 (0.41)
膀胱炎		1 (0.12)		1 (0.10)
毛包炎		3 (0.35)		3 (0.31)
歯肉炎	3 (2.83)	2 (0.24)		5 (0.51)
带状疱疹			1 (3.57)	1 (0.10)
膿痂疹		1 (0.12)		1 (0.10)
感染		2 (0.24)		2 (0.20)
インフルエンザ		1 (0.12)		1 (0.10)
肝膿瘍		2 (0.24)		2 (0.20)
鼻咽頭炎	6 (5.66)	1 (0.12)		7 (0.71)
爪真菌症	1 (0.94)	1 (0.12)		2 (0.20)
口腔カンジダ症		1 (0.12)		1 (0.10)
急性中耳炎			1 (3.57)	1 (0.10)

試験・調査	膀胱臨床試験	膀胱全例調査 (TAR1101)	膀胱全例調査 (TAR1401)	膀胱合計
爪囲炎	18 (16.98)	90 (10.64)	2 (7.14)	110 (11.22)
歯周炎	2 (1.89)			2 (0.20)
咽頭炎	1 (0.94)	2 (0.24)		3 (0.31)
肺炎	3 (2.83)	6 (0.71)		9 (0.92)
膿疱性皮膚	1 (0.94)	3 (0.35)		4 (0.41)
皮下組織膿瘍	1 (0.94)			1 (0.10)
扁桃炎		1 (0.12)		1 (0.10)
尿路感染		1 (0.12)		1 (0.10)
白癬感染	1 (0.94)	1 (0.12)		2 (0.20)
細菌感染	1 (0.94)	1 (0.12)		2 (0.20)
細菌性肺炎		1 (0.12)		1 (0.10)
爪感染		1 (0.12)		1 (0.10)
胆道感染		2 (0.24)		2 (0.20)
気道感染		1 (0.12)		1 (0.10)
口腔ヘルペス		1 (0.12)		1 (0.10)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎		2 (0.24)		2 (0.20)
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）	2 (1.89)			2 (0.20)
癌疼痛	2 (1.89)			2 (0.20)
血液およびリンパ系障害	13 (12.26)	76 (8.98)	2 (7.14)	91 (9.29)
貧血	10 (9.43)	67 (7.92)	2 (7.14)	79 (8.06)
播種性血管内凝固		1 (0.12)		1 (0.10)
発熱性好中球減少症	1 (0.94)	2 (0.24)		3 (0.31)
顆粒球減少症		1 (0.12)		1 (0.10)
溶血性貧血		1 (0.12)		1 (0.10)
好中球減少症		2 (0.24)		2 (0.20)
血小板減少症		1 (0.12)		1 (0.10)
骨髄機能不全	2 (1.89)	1 (0.12)		3 (0.31)
免疫系障害	1 (0.94)			1 (0.10)
薬物過敏症	1 (0.94)			1 (0.10)
内分泌障害	1 (0.94)			1 (0.10)
甲状腺機能低下症	1 (0.94)			1 (0.10)
代謝および栄養障害	78 (73.58)	146 (17.26)	1 (3.57)	225 (22.96)
脱水	1 (0.94)	1 (0.12)	1 (3.57)	3 (0.31)
糖尿病	1 (0.94)			1 (0.10)
高カルシウム血症		1 (0.12)		1 (0.10)
高血糖	1 (0.94)	14 (1.65)		15 (1.53)
高カリウム血症	1 (0.94)	5 (0.59)		6 (0.61)
低アルブミン血症		17 (2.01)		17 (1.73)
低カリウム血症		2 (0.24)		2 (0.20)
低ナトリウム血症	1 (0.94)	1 (0.12)		2 (0.20)
低蛋白血症		1 (0.12)		1 (0.10)
食欲減退	77 (72.64)	127 (15.01)	1 (3.57)	205 (20.92)
精神障害	11 (10.38)	12 (1.42)		23 (2.35)
不安	1 (0.94)	3 (0.35)		4 (0.41)
抑うつ気分		1 (0.12)		1 (0.10)
うつ病	2 (1.89)	4 (0.47)		6 (0.61)
不眠症	7 (6.60)	3 (0.35)		10 (1.02)
落ち着きのなさ	1 (0.94)			1 (0.10)
適応障害	1 (0.94)	1 (0.12)		2 (0.20)
神経系障害	36 (33.96)	68 (8.04)		104 (10.61)
脳出血		1 (0.12)		1 (0.10)
脳梗塞		3 (0.35)		3 (0.31)
脳血管発作		1 (0.12)		1 (0.10)
意識レベルの低下		1 (0.12)		1 (0.10)

試験・調査	膀胱臨床試験	膀胱全例調査 (TAR1101)	膀胱全例調査 (TAR1401)	膀胱合計
浮動性めまい	4 (3.77)	5 (0.59)		9 (0.92)
体位性めまい	1 (0.94)			1 (0.10)
味覚異常	25 (23.58)	54 (6.38)		79 (8.06)
頭痛	6 (5.66)	1 (0.12)		7 (0.71)
感覚鈍麻	2 (1.89)	3 (0.35)		5 (0.51)
味覚減退		1 (0.12)		1 (0.10)
末梢性ニューロパチー	2 (1.89)			2 (0.20)
末梢性感覚ニューロパチー		1 (0.12)		1 (0.10)
傾眠	1 (0.94)			1 (0.10)
視野欠損	1 (0.94)			1 (0.10)
眼障害	11 (10.38)	14 (1.65)	1 (3.57)	26 (2.65)
眼の異常感	1 (0.94)			1 (0.10)
眼瞼炎	2 (1.89)			2 (0.20)
霰粒腫		1 (0.12)		1 (0.10)
結膜出血		1 (0.12)		1 (0.10)
眼乾燥	1 (0.94)	2 (0.24)		3 (0.31)
眼瞼紅斑		1 (0.12)		1 (0.10)
眼脂	2 (1.89)	1 (0.12)		3 (0.31)
角膜炎	2 (1.89)	4 (0.47)		6 (0.61)
黄斑変性	1 (0.94)			1 (0.10)
眼充血	1 (0.94)			1 (0.10)
網膜出血	2 (1.89)	1 (0.12)		3 (0.31)
睫毛乱生	1 (0.94)			1 (0.10)
長睫毛症			1 (3.57)	1 (0.10)
霧視	1 (0.94)	2 (0.24)		3 (0.31)
視力低下	1 (0.94)			1 (0.10)
視力障害		1 (0.12)		1 (0.10)
眼そう痒症		1 (0.12)		1 (0.10)
潰瘍性角膜炎		1 (0.12)		1 (0.10)
マイボーム腺機能不全		1 (0.12)		1 (0.10)
耳および迷路障害	2 (1.89)	1 (0.12)		3 (0.31)
耳鳴	1 (0.94)	1 (0.12)		2 (0.20)
回転性めまい	1 (0.94)			1 (0.10)
心臓障害	2 (1.89)			2 (0.20)
不整脈	1 (0.94)			1 (0.10)
動悸	1 (0.94)			1 (0.10)
血管障害	3 (2.83)	10 (1.18)	2 (7.14)	15 (1.53)
潮紅	1 (0.94)			1 (0.10)
高血圧	2 (1.89)	3 (0.35)	1 (3.57)	6 (0.61)
低血圧		1 (0.12)		1 (0.10)
深部静脈血栓症		5 (0.59)	1 (3.57)	6 (0.61)
塞栓症		1 (0.12)		1 (0.10)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (24.53)	94 (11.11)	3 (10.71)	123 (12.55)
急性呼吸不全		1 (0.12)		1 (0.10)
咳嗽	8 (7.55)	6 (0.71)		14 (1.43)
発声障害	2 (1.89)	2 (0.24)		4 (0.41)
呼吸困難	1 (0.94)	3 (0.35)		4 (0.41)
鼻出血	6 (5.66)	11 (1.30)		17 (1.73)
喀血		1 (0.12)		1 (0.10)
しゃっくり		4 (0.47)	1 (3.57)	5 (0.51)
間質性肺疾患	8 (7.55)	50 (5.91)	2 (7.14)	60 (6.12)
咽頭潰瘍		1 (0.12)		1 (0.10)
胸水	1 (0.94)	2 (0.24)		3 (0.31)
胸膜炎		1 (0.12)		1 (0.10)
肺臓炎		7 (0.83)		7 (0.71)

試験・調査	膀胱臨床試験	膀胱全例調査 (TAR1101)	膀胱全例調査 (TAR1401)	膀胱合計
肺動脈血栓症		1 (0.12)		1 (0.10)
肺塞栓症		4 (0.47)		4 (0.41)
肺出血		1 (0.12)		1 (0.10)
鼻漏	1 (0.94)			1 (0.10)
上気道の炎症		2 (0.24)		2 (0.20)
器質化肺炎	1 (0.94)			1 (0.10)
口腔咽頭不快感	1 (0.94)			1 (0.10)
口腔咽頭痛	1 (0.94)	2 (0.24)		3 (0.31)
胃腸障害	96 (90.57)	304 (35.93)	6 (21.43)	406 (41.43)
腹部不快感	4 (3.77)	4 (0.47)		8 (0.82)
腹部膨満	5 (4.72)			5 (0.51)
腹痛	4 (3.77)			4 (0.41)
上腹部痛		3 (0.35)		3 (0.31)
裂肛		1 (0.12)		1 (0.10)
アフタ性口内炎		1 (0.12)		1 (0.10)
腹水	1 (0.94)	2 (0.24)		3 (0.31)
口唇炎	9 (8.49)	7 (0.83)		16 (1.63)
便秘	26 (24.53)	39 (4.61)		65 (6.63)
下痢	52 (49.06)	147 (17.38)	5 (17.86)	204 (20.82)
口内乾燥	3 (2.83)	1 (0.12)		4 (0.41)
十二指腸潰瘍		3 (0.35)		3 (0.31)
出血性十二指腸潰瘍		1 (0.12)		1 (0.10)
穿孔性十二指腸潰瘍		1 (0.12)		1 (0.10)
十二指腸炎	1 (0.94)	1 (0.12)		2 (0.20)
消化不良	1 (0.94)	2 (0.24)		3 (0.31)
腸炎	1 (0.94)	1 (0.12)		2 (0.20)
胃出血		3 (0.35)		3 (0.31)
胃潰瘍		1 (0.12)		1 (0.10)
出血性胃潰瘍		1 (0.12)		1 (0.10)
穿孔性胃潰瘍		1 (0.12)		1 (0.10)
胃炎	1 (0.94)	1 (0.12)	1 (3.57)	3 (0.31)
びらん性胃炎		1 (0.12)		1 (0.10)
胃食道逆流性疾患	1 (0.94)	4 (0.47)		5 (0.51)
胃腸出血	1 (0.94)	8 (0.95)		9 (0.92)
歯肉出血	2 (1.89)	1 (0.12)		3 (0.31)
舌炎	2 (1.89)	3 (0.35)		5 (0.51)
舌痛	1 (0.94)			1 (0.10)
痔核	1 (0.94)			1 (0.10)
メレナ		1 (0.12)		1 (0.10)
悪心	56 (52.83)	75 (8.87)	1 (3.57)	132 (13.47)
口腔内不快感	1 (0.94)			1 (0.10)
膀胱炎	1 (0.94)			1 (0.10)
肛門周囲痛	1 (0.94)			1 (0.10)
口内炎	38 (35.85)	94 (11.11)	2 (7.14)	134 (13.67)
歯痛	1 (0.94)			1 (0.10)
上部消化管出血		1 (0.12)		1 (0.10)
嘔吐	30 (28.30)	26 (3.07)	1 (3.57)	57 (5.82)
排便痛		1 (0.12)		1 (0.10)
腹腔内出血		1 (0.12)		1 (0.10)
肛門そう痒症	1 (0.94)			1 (0.10)
軟便	1 (0.94)	1 (0.12)		2 (0.20)
肝胆道系障害	5 (4.72)	72 (8.51)	2 (7.14)	79 (8.06)
胆管炎	2 (1.89)	6 (0.71)		8 (0.82)
肝機能異常	2 (1.89)	43 (5.08)	2 (7.14)	47 (4.80)
高ビリルビン血症		9 (1.06)		9 (0.92)

試験・調査	膀胱臨床試験	膀胱全例調査 (TAR1101)	膀胱全例調査 (TAR1401)	膀胱合計
黄疸		2 (0.24)		2 (0.20)
胆汁うっ滞性黄疸		2 (0.24)		2 (0.20)
肝障害	1 (0.94)	14 (1.65)		15 (1.53)
門脈血栓症		1 (0.12)		1 (0.10)
皮膚および皮下組織障害	102 (96.23)	578 (68.32)	10 (35.71)	690 (70.41)
ざ瘡	4 (3.77)	52 (6.15)	1 (3.57)	57 (5.82)
脱毛症	27 (25.47)	30 (3.55)	1 (3.57)	58 (5.92)
皮膚炎	1 (0.94)	2 (0.24)		3 (0.31)
ざ瘡様皮膚炎	25 (23.58)	177 (20.92)	2 (7.14)	204 (20.82)
剥脱性皮膚炎		2 (0.24)		2 (0.20)
蕁麻疹		3 (0.35)		3 (0.31)
皮膚乾燥	49 (46.23)	46 (5.44)	1 (3.57)	96 (9.80)
湿疹		4 (0.47)		4 (0.41)
皮脂欠乏性湿疹		1 (0.12)		1 (0.10)
紅斑	1 (0.94)	4 (0.47)		5 (0.51)
多形紅斑		2 (0.24)		2 (0.20)
皮膚肉芽腫	2 (1.89)			2 (0.20)
皮下出血		1 (0.12)		1 (0.10)
多毛症	1 (0.94)			1 (0.10)
嵌入爪	1 (0.94)	1 (0.12)		2 (0.20)
爪変色		1 (0.12)		1 (0.10)
爪の障害		2 (0.24)		2 (0.20)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (3.77)	12 (1.42)		16 (1.63)
丘疹		1 (0.12)		1 (0.10)
そう痒症	57 (53.77)	23 (2.72)	1 (3.57)	81 (8.27)
発疹	78 (73.58)	300 (35.46)	5 (17.86)	383 (39.08)
紅斑性皮膚疹		1 (0.12)		1 (0.10)
全身性皮膚疹		1 (0.12)		1 (0.10)
斑状丘疹状皮膚疹		8 (0.95)		8 (0.82)
そう痒性皮膚疹		1 (0.12)		1 (0.10)
脂漏性皮膚炎		2 (0.24)		2 (0.20)
皮膚障害		21 (2.48)	1 (3.57)	22 (2.24)
皮膚剥脱	8 (7.55)	2 (0.24)	1 (3.57)	11 (1.12)
皮膚亀裂		9 (1.06)	1 (3.57)	10 (1.02)
蕁麻疹	2 (1.89)	2 (0.24)		4 (0.41)
乾皮症		2 (0.24)		2 (0.20)
全身紅斑		1 (0.12)		1 (0.10)
全身性そう痒症		2 (0.24)		2 (0.20)
色素沈着障害	5 (4.72)	8 (0.95)		13 (1.33)
過剰肉芽組織		1 (0.12)		1 (0.10)
爪痛		1 (0.12)		1 (0.10)
剥脱性発疹	11 (10.38)			11 (1.12)
筋骨格系および結合組織障害	11 (10.38)	3 (0.35)		14 (1.43)
背部痛	3 (2.83)	1 (0.12)		4 (0.41)
筋痙縮	1 (0.94)	1 (0.12)		2 (0.20)
筋力低下	1 (0.94)			1 (0.10)
筋肉痛	1 (0.94)			1 (0.10)
頸部痛	1 (0.94)			1 (0.10)
四肢痛	4 (3.77)	1 (0.12)		5 (0.51)
筋骨格硬直	1 (0.94)			1 (0.10)
腎および尿路障害	2 (1.89)	19 (2.25)	1 (3.57)	22 (2.24)
排尿困難	1 (0.94)	1 (0.12)	1 (3.57)	3 (0.31)
血尿		8 (0.95)		8 (0.82)
頻尿		1 (0.12)		1 (0.10)
蛋白尿		4 (0.47)		4 (0.41)

試験・調査	膀胱癌臨床試験	膀胱癌全例調査 (TAR1101)	膀胱癌全例調査 (TAR1401)	膀胱癌合計
腎障害		1 (0.12)		1 (0.10)
腎不全		1 (0.12)		1 (0.10)
尿閉	1 (0.94)			1 (0.10)
腎機能障害		2 (0.24)		2 (0.20)
急性腎不全		1 (0.12)		1 (0.10)
生殖系および乳房障害	1 (0.94)			1 (0.10)
膣出血	1 (0.94)			1 (0.10)
一般・全身障害および投与部位の状態	77 (72.64)	136 (16.08)	4 (14.29)	217 (22.14)
胸痛	2 (1.89)	1 (0.12)		3 (0.31)
悪寒	1 (0.94)			1 (0.10)
顔面浮腫	1 (0.94)	1 (0.12)		2 (0.20)
疲労	56 (52.83)	58 (6.86)	1 (3.57)	115 (11.73)
注射部位疼痛	5 (4.72)			5 (0.51)
けん怠感	12 (11.32)	39 (4.61)	3 (10.71)	54 (5.51)
浮腫	6 (5.66)	3 (0.35)	1 (3.57)	10 (1.02)
末梢性浮腫	3 (2.83)	4 (0.47)		7 (0.71)
発熱	32 (30.19)	46 (5.44)	1 (3.57)	79 (8.06)
乾燥症		3 (0.35)		3 (0.31)
末梢腫脹	1 (0.94)			1 (0.10)
注入部位静脈炎	1 (0.94)			1 (0.10)
血管穿刺部位疼痛	1 (0.94)			1 (0.10)
臨床検査	105 (99.06)	182 (21.51)	5 (17.86)	292 (29.80)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	59 (55.66)	31 (3.66)	1 (3.57)	91 (9.29)
アミラーゼ増加	17 (16.04)	1 (0.12)		18 (1.84)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	57 (53.77)	24 (2.84)	1 (3.57)	82 (8.37)
好塩基球数増加	1 (0.94)			1 (0.10)
血中アルブミン減少	35 (33.02)	3 (0.35)		38 (3.88)
血中ビリルビン増加	14 (13.21)	8 (0.95)		22 (2.24)
血中クロール減少	6 (5.66)	1 (0.12)		7 (0.71)
血中コレステロール減少	7 (6.60)			7 (0.71)
血中コレステロール増加	3 (2.83)			3 (0.31)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.94)			1 (0.10)
血中クレアチニン増加	8 (7.55)	5 (0.59)		13 (1.33)
血中ブドウ糖減少	1 (0.94)			1 (0.10)
血中ブドウ糖増加	6 (5.66)	2 (0.24)		8 (0.82)
血中乳酸脱水素酵素増加	24 (22.64)	2 (0.24)		26 (2.65)
血中カリウム減少	8 (7.55)	1 (0.12)		9 (0.92)
血中カリウム増加	9 (8.49)			9 (0.92)
血圧低下	1 (0.94)	1 (0.12)		2 (0.20)
血圧上昇	7 (6.60)			7 (0.71)
血中ナトリウム減少	5 (4.72)	3 (0.35)		8 (0.82)
血中尿素減少	2 (1.89)			2 (0.20)
血中尿素増加	11 (10.38)	1 (0.12)		12 (1.22)
C-反応性蛋白増加	24 (22.64)	5 (0.59)		29 (2.96)
胸部X線異常		1 (0.12)		1 (0.10)
好酸球数減少	10 (9.43)			10 (1.02)
好酸球数増加	1 (0.94)	1 (0.12)		2 (0.20)
フィブリンDダイマー増加		1 (0.12)		1 (0.10)
フィブリン分解産物増加		1 (0.12)		1 (0.10)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	35 (33.02)	8 (0.95)		43 (4.39)
尿中ブドウ糖陽性	5 (4.72)			5 (0.51)
顆粒球数減少		1 (0.12)		1 (0.10)
ヘマトクリット減少	73 (68.87)	1 (0.12)		74 (7.55)
尿中血陽性	18 (16.98)			18 (1.84)

試験・調査	膀胱癌臨床試験	膀胱癌全例調査 (TAR1101)	膀胱癌全例調査 (TAR1401)	膀胱癌合計
ヘモグロビン減少	76 (71.70)	11 (1.30)	1 (3.57)	88 (8.98)
心拍数増加	1 (0.94)			1 (0.10)
臨床検査異常	4 (3.77)			4 (0.41)
リンパ球数減少	46 (43.40)			46 (4.69)
リンパ球数増加	1 (0.94)			1 (0.10)
単球数減少	16 (15.09)			16 (1.63)
単球数増加	5 (4.72)			5 (0.51)
好中球数減少	73 (68.87)	81 (9.57)	1 (3.57)	155 (15.82)
好中球数増加	3 (2.83)			3 (0.31)
血小板数減少	77 (72.64)	94 (11.11)	2 (7.14)	173 (17.65)
総蛋白減少	23 (21.70)			23 (2.35)
赤血球数減少	72 (67.92)			72 (7.35)
体重減少	53 (50.00)			53 (5.41)
体重増加	2 (1.89)			2 (0.20)
白血球数減少	85 (80.19)	83 (9.81)	1 (3.57)	169 (17.24)
白血球数増加	6 (5.66)	2 (0.24)		8 (0.82)
血小板数増加	15 (14.15)	2 (0.24)		17 (1.73)
尿中蛋白陽性	17 (16.04)	1 (0.12)		18 (1.84)
血中アルカリホスファターゼ増加	31 (29.25)	10 (1.18)		41 (4.18)
細胞マーカー増加	6 (5.66)	1 (0.12)		7 (0.71)
尿中ウロビリノーゲン増加	4 (3.77)			4 (0.41)
傷害、中毒および処置合併症		1 (0.12)		1 (0.10)
吻合部潰瘍		1 (0.12)		1 (0.10)

「V-5 (6) - 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：特定使用成績調査 (全例調査)」参照

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

〈解説〉

PTP 包装の薬剤一般に共通する注意事項である。業界自主申し合わせ*事項として記載した。

*日本製薬団体連合会 日薬連発第 240 号 (平成 8 年 3 月 27 日付)

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

【タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg】

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) 国内で実施した膵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]

【タルセバ錠 150mg】

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]

〈解説〉

非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) の解析結果において、多変量解析による間質性肺疾患の発現・増悪の危険因子として「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」が検出されたことから、これらを記載した (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解析において、多変量解析による間質性肺疾患の転帰死亡につながる予後不良因子として「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」が検出されたことから、これらを記載した (2015年9月集計時)。

膵癌を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) の解析結果において、多変量解析による間質性肺疾患の発現・増悪の危険因子として「肺疾患の合併又は既往」、「原疾患の転移臓器数」が検出されたことから、これらを記載した (2014年8月集計時)。

「V-5 (6) - 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 : 特定使用成績調査 (全例調査)」参照のこと。

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 (ゲムシタビン/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な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]

〈解説〉

海外において StageⅢB とⅣの化学療法未治療の非小細胞肺癌患者を対象として、本剤と化学療法 (ゲムシタビン+シスプラチン、及びパクリタキセル+カルボプラチン) を併用した群と、化学療法単独群で行った二重盲検比較試験が実施されたが、主要評価項目である全生存期間の検討においては、標準的化学療法への本剤の併用による生存期間の有意な延長は認められなかった。なお、これらの試験は *EGFR* 遺伝子変異の有無を問わず実施された。

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)。[タルセバ錠 25mg・タルセバ錠 100mg : 9.1.1、11.1.7 参照] [タルセバ錠 150mg : 9.1.2、11.1.7 参照]

〈解説〉

海外において本剤と NSAIDs (非ステロイド性抗炎症薬 : Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) との併用時に、胃腸出血が発現したとの報告がある。NSAIDs 自体にも胃腸出血の副作用があり、本剤との併用による影響は明確でないが、NSAIDs と併用する場合は胃腸出血に注意すること。

(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はある。[10.参照]

<解説>

ヒト試料を用いた *in vitro* 試験において、本剤はビリルビンのグルクロン酸抱合を阻害したことから、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においては、血清ビリルビン濃度が上昇する可能性があり、注意喚起のために記載した。

15.2.2 イヌ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]

<解説>

本剤のイヌにおける 12 カ月間反復経口投与毒性試験（2.5、5/7.5*、15、50mg/kg/日：*試験 50 日から 7.5mg/kg に増量）において、50mg/kg/日投与群の状態悪化による切迫屠殺例（13 日間投与）で、角膜異常（浮腫、混濁、潰瘍、穿孔：病理組織学的所見は角膜の萎縮と潰瘍）が観察された。

15.2.3 ラット又はイヌ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：イヌ）、肝臓（肝細胞壊死：ラット）、消化管（下痢：イヌ）、腎臓（腎乳頭壊死及び尿細管拡張：ラット及びイヌ）及び卵巣（萎縮：ラット）への影響が報告されている。

<解説>

本剤の反復経口投与毒性試験は、ラット（1 カ月間：1、5、10mg/kg/日、6 カ月間：1、5、10mg/kg/日）及びイヌ（1 カ月間：5、10、50mg/kg/日、12 カ月間：2.5、5/7.5*、15、50mg/kg/日：*試験 50 日から 7.5mg/kg に増量）において実施されたが、これらの試験において認められた主な毒性所見は、皮膚の毛包の変性・炎症（ラット）、皮膚の発赤・脱毛（イヌ）、肝臓の肝細胞壊死（ラット）、下痢（イヌ）、腎臓の腎乳頭壊死及び尿細管拡張（ラット及びイヌ）並びに卵巣の萎縮（ラット）であった。これらの組織においては EGFR の分布や EGF の作用が報告されており、観察された毒性所見は、本剤の EGFR-TKI の薬理作用に起因した変化と考えられた。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴³⁾

安全性薬理試験（一般薬理試験を含む）

試験の種類	種/系統	投与方法 (溶媒)	投与用量又は 適用濃度 (エルロチニブ 塩酸塩として)	性別 (動物数/群)	特記すべき所見
中枢神経系に及ぼす影響					
マウスの一般症状に対する影響 (Irwinの変法)	マウス/CD-1	単回経口投与 (0.1% MC ^{*1})	0、1、3.2、10、32、 100、320、 1000mg/kg	雄 (3)	・320mg/kg まで一般症状に対する影響はみられなかった。 ・1000mg/kg で自発運動減少がみられ(投与後30分)、1/3例が inverted screen test で落下した(投与後1及び2時間)。
ラットの一般症状に対する影響 (機能観察試験)、GLP試験	ラット /CD (SD)	単回経口投与 (6% Captisol)	0、50、225、1000 mg/kg	雌 (10)	神経行動学的作用はみられなかった。
マウスの誘発性痙攣に対する影響	マウス/CD-1	Pentylentetrazol 1 腹腔内投与30分 前に単回経口投 与(溶媒: 0.5% MC ^{*1})	0、10、50、100 mg/kg	雄 (20)	抗痙攣作用及び痙攣誘発作用はみられなかった。
心血管系に及ぼす影響					
ラットの血圧、心拍数及び血液ガスに対する影響	ラット /CD (SD)	単回経口投与 (0.5% MC ^{*1})	0、50mg/kg	雄 (6)	血圧、心拍数、PO ₂ 、PCO ₂ 、pH に対する影響はみられなかった。
イヌの血圧、心拍数、心拍出量、総末梢血管抵抗及び心電図に対する影響	イヌ/雑種	単回経口投与 (0.5% MC ^{*1})	0、50、100mg/kg	雄 (3) 雌 (2)	心血管系に影響はみられなかった(心拍数、血圧、心拍出量、総末梢血管抵抗及び心電図に影響なし)。
イヌの血圧、心拍数及び心電図に対する影響 (テレメトリー試験)、GLP試験	イヌ/ビーグル	単回経口投与 (0.5% HEC ^{*2})	0、10、20、50、 100mg/kg	雄 (3) 雌 (3)	血圧、心拍数、心電図に影響はみられなかった。
hERG チャンネルに対する影響 (1): hERG チャンネル発現 CHO 細胞	組み換え型 hERG チャンネル発現 CHO 細胞	<i>in vitro</i> 曝露	3~100µM	N/A ^{*3}	hERG チャンネルを介したカリウムイオンの流れを用量依存的に阻止した。しかしながら、最高濃度においても50%を超える阻害がみられなかったため、IC ₅₀ 値を算出できなかった(薬物の溶解性のためと考えられる)。IC ₂₀ 値は約2.9µM (1141ng/mL)であった。
hERG チャンネルに対する影響 (2): hERG チャンネル発現 HEK293細胞	組み換え型 hERG チャンネル発現 HEK293細胞	<i>in vitro</i> 曝露	0.1~100µM	N/A ^{*3}	hERG チャンネルを介したカリウムイオンの流れを用量依存的に阻止し、その IC ₅₀ 値は約7µM (2754ng/mL)、IC ₂₀ 値は約0.6µM (236ng/mL)であった。
ウサギの摘出ブルキンエ線維に対する影響、GLP試験	ウサギブルキンエ線維	<i>in vitro</i> 曝露	0.1~30µM	N/A ^{*3}	ウサギブルキンエ線維の静止膜電位、活動電位の大きさ、最大脱分極速度(最大立ち上がり速度: V _{max})、活動電位持続時間(APD ₉₀ 、APD ₅₀)に影響はみられなかった。
呼吸系に及ぼす影響					

試験の種類	種/系統	投与方法 (溶媒)	投与用量又は 適用濃度 (エルロチニブ 塩酸塩として)	性別 (動物数/群)	特記すべき所見
ラットの換気量、呼吸数に対する影響、GLP試験	ラット /CD (SD)	単回経口投与 (6% Captisol)	0、50、225、1000 mg/kg	雌 (6)	1回換気量、1分間呼吸数、1分間換気量に影響はみられなかった。
腎/泌尿器系に及ぼす影響					
ラットの腎機能に対する影響	ラット /CD (SD)	単回経口投与 (0.5% MC*1)	0、5、10、50 mg/kg	雄 (12)	カリウム排泄量減少 (5mg/kg : 35%、10mg/kg : 43%) 及び尿量減少 (5mg/kg : 21%、50mg/kg : 20%) がみられた。
胃腸管系に及ぼす影響					
ラットの胃腸管内輸送能に対する影響 (1) : 経口投与試験	ラット /CD (SD)	単回経口投与 (0.5% MC*1)	0、5、10、50 mg/kg + 0.5、1、5mg/kg (追加試験)	雄 (6~13)	5mg/kg 以上で胃排出能の抑制 (5mg/kg : 24%、10mg/kg : 40%、50mg/kg : 69%) 及び胃腸管輸送能の抑制がみられた。
ラットの胃腸管内輸送能に対する影響 (2) : 静脈内投与試験	ラット /CD (SD)	静脈内投与 (20% sulfobutylether- β -cyclodextrin in 50mM クエン酸、pH3)	0、2.5、5、10mg/kg + 0.5、1、5mg/kg (追加試験)	雄 (6~14)	2.5mg/kg 以上で胃排出能の抑制 (2.5 mg/kg : 16%、5mg/kg : 29%、10mg/kg : 53%) 及び胃腸管輸送能の抑制がみられた。
自律神経系及び平滑筋/心筋に及ぼす影響					
摘出平滑筋及び摘出心筋に対する影響	摘出モルモット胸部大動脈	<i>in vitro</i> 曝露	1nM~10 μ M	N/A*3	・エルロチニブ自体の収縮惹起作用はみられなかった。 ・ノルエピネフリン惹起収縮に対する影響はみられなかった。
	摘出モルモット右心房	<i>in vitro</i> 曝露	1nM~10 μ M	N/A*3	10 μ M (3934ng/mL) で基礎拍動数が10%減少したが、ヒスタミン惹起拍動数増加作用に対する影響はみられなかった。
	摘出モルモット回腸	<i>in vitro</i> 曝露	1nM~10 μ M	N/A*3	10 μ M (3934ng/mL) でヒスタミン惹起収縮の抑制 (42%) がみられた。
	摘出モルモット回腸縦走筋	<i>in vitro</i> 曝露	1~100 μ M	N/A*3	100 μ M (39340ng/mL) で Ca ²⁺ 惹起収縮の抑制 (34%) がみられた。
	摘出ラット子宮	<i>in vitro</i> 曝露	1nM~10 μ M	N/A*3	オキシトシン惹起収縮に対する影響はみられなかった。

*1 : Methylcellulose *2 : Hydroxyethylcellulose *3 : 該当せず

(3) その他の薬理試験

〈参考情報〉

各種受容体に対する *in vitro* 結合試験⁴⁴⁾

67種類の各種受容体に対するエルロチニブの親和性について放射性リガンドを用いて検討したところ、本薬は、多くの受容体において最高濃度の 1.0 μ M まで有意な結合阻害作用を示さなかった。末梢型ベンゾジアゼピン受容体に対しては、他の受容体に比べて比較的強い結合阻害作用を示したものの、その IC₅₀ 値は 2.5 μ M と低い親和性であった。以上から、エルロチニブの各種受容体に対する親和性は、精製全長型 EGFR-TK に対する本薬の IC₅₀ 値 2nM に比べてかなり低いことが示唆された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁵⁾

本薬の単回投与毒性試験をマウス、ラット及びイヌを用いて実施した (投与量 : エルロチニブとして換算)。

マウスにおける概略の致死量は、単回経口投与で雄 2000mg/kg 以上、雌 2000mg/kg、単回静脈内投与で雄 75mg/kg (雄のみ実施) であった。2000mg/kg の単回経口投与で自発運動減少、呼吸不整、被毛状態悪化、削瘦、蒼白、円背位がみられた。25mg/kg 以上の単回静脈内投与で痙攣、開張足 (後肢)、呼吸困難あるいは虚脱がみられた。

ラットにおける概略の致死量は、単回経口投与で雄 2000mg/kg、雌 1000mg/kg、単回静脈内投与（雄のみ実施）で雄 50mg/kg であった。経口投与では、500mg/kg で脱毛、1000 あるいは 2000mg/kg で呼吸不整、自発運動減少、赤色尿、削瘦、蒼白、円背位、軟便がみられた。静脈内投与では、25mg/kg で呼吸不整、35mg/kg 以上で痙攣、チューイング、流涎、呼吸不整あるいは自発運動減少がみられた。

イヌにおける概略の致死量は、単回経口投与で雌雄共に 200mg/kg 以上、静脈内投与で雌雄共に 15mg/kg 以上であった。経口投与では、100mg/kg 以上で自発運動減少、嘔吐、瞳孔拡張、蒼白（歯ぐき）がみられ、200mg/kg では更に体温低下、振戦、流涎、失調性歩行がみられた。これらの症状は 5 日目には消退した。静脈内投与では、7mg/kg 以上で自発運動減少、瞳孔拡張、蒼白（歯ぐき）がみられ、15mg/kg 群では更に振戦、失調性歩行、流涎がみられた。これらの症状は 1 日目のみにみられた。

単回投与毒性試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg) (エルロチニブとして)	概略の致死量 (mg/kg) (エルロチニブとして)
マウス	経口*1	0、500、1000、2000	雄：2000 以上 雌：2000
	静脈内*2	0、15、25、50、75	雄：75
ラット	経口*1	0、500、1000、2000	雄：2000 雌：1000
	静脈内*2	0、15、25、35、50	雄：50
イヌ	経口*2	0、100、200	雄：200 以上 雌：200 以上
		0、7、15	雄：15 以上 雌：15 以上
		15 (30 分間持続投与)	雄：15 以上

*1：溶媒として Methylcellulose 溶液を使用

*2：溶媒として Captisol（別名 SBECD）溶液を使用

(2) 反復投与毒性試験⁴⁶⁾

本薬の反復経口投与毒性試験及び反復静脈内投与毒性試験をラット、イヌ等を用いて実施した（投与量：エルロチニブとして換算）。

ラット；

ラットの反復経口投与毒性試験及び反復静脈内投与毒性試験は、10 日間から 6 カ月間までの投与期間で行った。10 日間経口投与探索毒性試験（0、5、15、35mg/kg/日）の 15 及び 35mg/kg/日で摂餌量・体重増加量の減少及び一般状態の悪化が主に雌にみられた（無毒性量は 5mg/kg/日と推定された）。この雌のより強い毒性は、より高い血漿中濃度レベルと相関していた。ラットの 1 カ月間経口投与毒性試験（0、1、5、10mg/kg/日）では、摂餌量・体重増加量の減少、総ビリルビンの増加、ALT の増加がみられ、6 カ月間経口投与毒性試験（0、1、5、10mg/kg/日）では、さらに、卵巣の萎縮、尿細管拡張を伴う腎臓の乳頭壊死、副腎の類洞拡張、多巣性の肝細胞壊死、皮膚の毛包の変性／炎症がみられた。経口投与での無毒性量は、1 カ月間投与試験で 5mg/kg/日、6 カ月間投与試験で 1mg/kg/日と推定された。同様な毒性作用がラットの静脈内投与毒性試験で観察され、2 週間（0、5、10、15mg/kg/日）又は 4 週間（0、1.5、5、15mg/kg/日）の静脈内投与試験において、鼻部の腫脹、赤血球系パラメータ値の減少、総ビリルビン・ALT・AST・コレステロールの増加、卵巣・注射部位・皮膚及び顎下腺に病変がみられた。静脈内投与での無毒性量は、2 週間投与試験で 5mg/kg/日、4 週間投与試験で 1.5mg/kg/日と推定された。

イヌ；

イヌの反復経口投与毒性試験は、探索的試験における数日間から 12 カ月間までの投与期間で行った。探索毒性試験（最高用量 250mg/kg/日）の 100mg/kg/日以上で頻回の嘔吐がみられた。1 カ月間経口投与毒性試験（0、5、15、50mg/kg/日）では、50mg/kg/日で赤血球系パラメータ値の減少（軽度）、腎臓の近位尿細管の再生性変化がみられた。12 カ月間経口投与毒性試験（0、2.5、5/7.5、15、50mg/kg/日）では、50mg/kg/日（12 日目に 30mg/kg/日に変更したのち 13 日

目に投与中止)で異常便(下痢等)、体重減少、赤血球系パラメータ値の減少、総ビリルビン・Al-Pの増加、角膜の萎縮・潰瘍や、腎臓の乳頭壊死、食道の炎症及び腺拡張を含む胃腸管の変化がみられた。15mg/kg/日で雄の体重増加量の減少がみられ、15mg/kg/日以上で皮膚の変化(発赤・脱毛等)の発現頻度の増加がみられた。1カ月間投与試験と比較して12カ月間試験におけるより強い毒性は、より高い血漿中濃度レベルと相関していた。経口投与での無毒性量は、1カ月間投与試験で15mg/kg/日、12カ月間投与試験で5/7.5mg/kg/日と推定された。

その他；

マウスの2週間経口投与探索毒性試験(0、50、150、300mg/kg/日)において、300mg/kg/日で脱水症、自発運動の減少、死亡、150及び300mg/kg/日で赤血球系パラメータ及び総蛋白質の減少がみられた。最大耐量は150mg/kg/日と推定された。

サルにおける経口投与毒性は、25、100、200又は400mg/kg/日の用量で、最高1週間までの各種反復投与スケジュールによる探索毒性試験を実施し評価した。25及び100mg/kg/日で散発的な軟便及び/又は赤血球系パラメータ値の減少がみられ、200及び400mg/kg/日では、皮膚又は粘膜の病変、自発運動減少、嗜眠、脱水症及び/又は死亡がみられた。しかし、カンクイザルでは本薬の臨床試験でみられた皮膚変化の病態を再現できなかった。

反復投与毒性試験

動物種	投与経路・期間	投与量 (mg/kg/日) (エルロチニブとして)	無毒性量 (mg/kg/日) (エルロチニブとして)
ラット	経口・10日間	0、5、15、35	5
	経口・1カ月間*1	0、1、5、10	5
	経口・6カ月間*1	0、1、5、10	1
	静脈内・2週間*2	0、5、10、15	5
	静脈内・4週間*2	0、1.5、5、15	1.5
イヌ	経口・1週間	0、50、100、250	50 (最大耐量)
	経口・5日間	0、50b.i.d、50/100、100	嘔吐等の発現なしに 50mg/kg/日以上の投与用量を投与できる投与方法はなかった。(試験結果)
	経口・1カ月間*1	0、5、15、50	15
	経口・1カ月間*2	0、5、15、15*1 (溶媒：MC、Captisol)	溶媒の違いによる毒性の差なし。 (試験結果)
	経口・12カ月間*1	0、2.5、5/7.5*3、15、50	5/7.5
マウス	経口・2週間	0、50、150、300	150 (最大耐量)
サル	経口・1~7日間(漸増)	12.5~400 (反復投与時の投与量は25~400)	臨床試験と同じ皮膚状態は再現できなかった。(試験結果)

*1：溶媒として Methylcellulose 溶液を使用

*2：溶媒として Captisol (別名 SBECD) 溶液を使用

*3：50日目から投与量を7.5mg/kg/日に増量

(3) 遺伝毒性試験⁴⁷⁾

本薬を4種類の遺伝毒性試験(復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験、遺伝子突然変異試験)で評価した。

代謝活性化系存在下及び非存在下で行われた *in vitro* 試験において、本薬は細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames試験)で変異原性を有さず、ヒトリンパ球の染色体異常も引き起こさなかった。また、哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験においても生物学的に有意な用量相関性のある突然変異の増加を引き起こさなかった。

雌雄のCD-1マウスに最高1000mg/kg(エルロチニブ塩酸塩として)までの本薬を連続3日間経口投与したが、マウス骨髄における小核の増加はなく、染色体異常誘発性は認められなかった。

(4) がん原性試験⁴⁸⁾

マウス及びラットを用いて104週間反復経口投与がん原性試験を実施した結果、本薬に関連すると考えられる腫瘍の増加はみられず、本薬にがん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁹⁾

本薬のラットにおける雄及び雌の生殖能、ラットとウサギにおける胚・胎児毒性及び催奇形性、ラットにおける出生前及び出生後の発達への影響について評価するため、一連の生殖発生毒性試験を実施した（投与量：エルロチニブとして換算）。

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（0、2、5、10mg/kg/日）において、雌親動物に対しては 5mg/kg/日以上で吸収胚数の増加と生存胎児数の減少、10mg/kg/日で黄体数及び着床数の減少がみられ、初期胚発生に対する影響が認められた。

胚・胎児発生に関する試験（ラット：0、2、5、10mg/kg/日、ウサギ：0、10、25、50mg/kg/日）においては、ラットでは 10mg/kg/日で胎児体重の減少がみられ、ウサギでは 25mg/kg/日以上で胎児体重の減少、50mg/kg/日で流産、吸収胚数の増加及び化骨遅延がみられた。

生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日) (エルロチニブとして)	無毒性量 (mg/kg/日) (エルロチニブとして)
受胎能及び初期胚発生	ラット	経口 ^{*1}	0、2、5、10	雄親動物 (生殖能) : 10 雌親動物 (生殖能) : 5 胚 : 2
胚・胎児発生	ラット	経口 ^{*1}	0、2、5、10	母動物 (生殖毒性) : 10 胎児 F ₁ : 5
	ウサギ	経口 ^{*2}	0、10、25、50	母動物 (生殖毒性) : 25 胎児 F ₁ : 10
出生前及び出生後の発生・母体機能	ラット	経口 ^{*1}	0、3、6、12	母動物 (生殖毒性) : 12 出生児 F ₁ : 6、出生児 F ₂ : 12

*1 : 溶媒として Hydroxyethylcellulose 溶液を使用

*2 : 溶媒として Captisol (別名 SBECD) 溶液を使用

(6) 局所刺激性試験⁵⁰⁾

試験項目	動物種	試験方法	投与量*	試験結果
皮膚刺激性試験	ウサギ	経皮 (24 時間閉塞塗布)	2000mg/kg (約 5.5g/body)	ごく軽度
眼粘膜刺激性試験	ウサギ	点眼	54.3mg/眼	ごく軽度

* : エルロチニブ塩酸塩としての投与量

(7) その他の特殊毒性

1) 皮膚感作性試験⁵¹⁾

モルモットを用いて皮膚感作性試験を実施した結果、本薬は Magnusson/Kligman 分類基準での「軽度の皮膚感作性物質」と定義された。

2) 光毒性試験

In vitro 系での 3T3 線維芽細胞を用いた光毒性試験⁵²⁾において、本薬は 12 μ g/mL (エルロチニブ塩酸塩として) まで光毒性を示さなかった。ヘアレスラットを用いた光毒性試験⁵³⁾において、本薬 5mg/kg/日 (エルロチニブ塩酸塩として) の 7 日間投与は弱い光毒性を示した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：タルセバ錠 25mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
タルセバ錠 100mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
タルセバ錠 150mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：エルロチニブ塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：5年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2004年11月18日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
タルセバ錠 25mg	2007年10月19日	21900AMX01758	2007年12月14日	2007年12月18日
タルセバ錠 100mg	2007年10月19日	21900AMX01759	2007年12月14日	2007年12月18日
タルセバ錠 150mg	2007年10月19日	21900AMX01760	2007年12月14日	2007年12月18日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

変更年月日	変更内容
2011年7月1日	「治癒切除不能な肺癌」について効能又は効果及び用法及び用量の追加 (タルセバ錠 25mg、タルセバ錠 100mg)
2013年6月14日	「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」について効能又は効果の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2019年3月14日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

11. 再審査期間

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：

2007年10月19日～2015年10月18日（8年間）

治癒切除不能な膀胱癌（タルセバ錠 25mg、タルセバ錠 100mg）：

2011年7月1日～2015年10月18日（残余期間）

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：

2013年6月14日～2015年10月18日（残余期間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
タルセバ錠 25mg	4291016F1020	4291016F1020	118201902	620005890
タルセバ錠 100mg	4291016F2027	4291016F2027	118202602	620005891
タルセバ錠 150mg	4291016F3023	4291016F3023	118203302	620005892

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 健康成人を対象とした薬物動態に及ぼす食事の影響 (2007年10月19日承認、CTD 2.7.1.2.2)
- 2) 固形癌に対する第I相臨床試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.7.6.2.10)
- 3) Yamamoto N, et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;61(3):489-96. (PMID : 17483950)
- 4) 健康成人男性を対象とした単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.7.6.2.5)
- 5) 切除不能な再発性、局所進行又は転移性膵癌／その他の固形癌患者に対するゲムシタビン併用の海外第I b相臨床試験 (OSI-774-155) (2011年7月1日承認、CTD 2.7.6.2.5)
- 6) Dragovich T, et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007;60(2):295-303. (PMID : 17149608)
- 7) 進行性固形癌患者に対する海外第I相臨床試験 (248-004) (2007年10月19日承認、CTD 2.7.6.2.8)
- 8) Hidalgo M, et al. *J Clin Oncol.* 2001;19(13):3267-79. (PMID : 11432895)
- 9) 進行性非小細胞肺癌に対する海外第II相臨床試験 (A248-1007) (2007年10月19日承認、CTD 2.7.6.2.21)
- 10) Pérez-Soler R, et al. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3238-47. (PMID : 15310767)
- 11) 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海外第III相臨床試験 (ML20650 : EURTAC)
- 12) 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) (2007年10月19日承認、CTD 2.7.3.2.1.1)
- 13) Shepherd FA, et al. *N Engl J Med.* 2005;353(2):123-32. (PMID : 16014882)
- 14) 切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対するゲムシタビン併用の海外第III相臨床試験 (PA.3) (2011年7月1日承認、CTD 2.5.4.1)
- 15) Moore MJ, et al. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):1960-6. (PMID : 17452677)
- 16) 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)
- 17) Nakagawa K, et al. *Lancet Oncol.* 2019; 20(12): 1655-69. (PMID : 31591063)
- 18) Kubota K, et al. *J Thorac Oncol.* 2008;3(12):1439-45. (PMID : 19057270)
- 19) 進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第II相臨床試験 (JO18396) (2007年10月19日承認、CTD 2.5.4.3)
- 20) Okusaka T, et al. *Cancer Sci.* 2011;102(2):425-31. (PMID : 21175992)
- 21) エルロチニブの作用機序 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.1)
- 22) Moyer JD, et al. *Cancer Res.* 1997;57(21):4838-48. (PMID : 9354447)
- 23) Pollack VA, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;291(2):739-48. (PMID : 10525095)
- 24) Higgins B, et al. *Anticancer Drugs.* 2004;15(5):503-12. (PMID : 15166626)
- 25) Furugaki K, et al. *Oncol Lett.* 2010;1(2):231-5. (PMID : 22966286)
- 26) マウスにおける細胞周期に対する影響の検討 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.2.2.5)
- 27) 切除不能な再発性、局所進行又は転移性膵癌／その他の固形癌患者に対するゲムシタビン併用の海外第I b相臨床試験 (OSI-774-155) (2011年7月1日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.1)
- 28) Lu J, et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(2):136-45. (PMID : 16890575)
- 29) 進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第II相臨床試験 (JO16565) (2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.3.4)
- 30) 健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.3.2.4.3)
- 31) 健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.7.1.2.1)
- 32) 患者の母集団薬物動態解析 (2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.3.2.5)
- 33) ラットにおける組織内分布試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.4.4.1)
- 34) ラットにおける胎盤・胎児移行性試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.4.4.2)

- 35) ラットにおける乳汁中排泄試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.4.6.3)
- 36) 蛋白結合の *in vitro* 評価 (2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.1.2)
- 37) 健康成人を対象とした代謝及び排泄を検討する試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.1)
- 38) 健康成人男性を対象とした単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.7.6.2.5)
- 39) ヒト生体試料を使ったエルロチニブの代謝解明 (2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.1.1)
- 40) 代謝物の EGFR-TK 阻害作用の検討 (2007年10月19日承認、CTD 2.4.2.6)
- 41) 固形癌に対する第 I 相臨床試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.7.6.2.10)
- 42) ラットにおける胆汁中排泄試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.4.6.2)
- 43) 安全性薬理試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.2.4)
- 44) 各種受容体に対する *in vitro* 結合試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.2.3)
- 45) マウス、ラット、イヌにおける単回投与毒性試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.6.2)
- 46) ラット、イヌ、マウス、サルにおける反復投与毒性試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.6.3)
- 47) 遺伝毒性試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.6.4)
- 48) 社内資料：マウス、ラットにおけるがん原性試験
- 49) ラット、ウサギにおける生殖発生毒性試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.6.6)
- 50) ウサギにおける局所刺激性試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.6.7)
- 51) モルモットにおける皮膚感作性試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.6.8.1)
- 52) *In vitro* での光毒性試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.6.8.2)
- 53) ヘアレスラットにおける光毒性試験 (2007年10月19日承認、CTD 2.6.6.8.3)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

主要国における承認取得状況等

米国 (2016年10月) : TARCEVA®		
承認年月	<p><u>肺癌</u></p> <p>二次治療以降 2004年11月18日 維持療法 2010年4月16日 (2016年10月に承認取下げ) 一次化学療法 2013年5月14日</p>	<p><u>膵癌</u></p> <p>2005年11月2日</p>
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) The treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations as detected by an FDA-approved test receiving first-line, maintenance, or second or greater line treatment after progression following at least one prior chemotherapy regimen [see <i>Clinical Studies (14.1, 14.3)</i>]. Limitations of use: Safety and efficacy of TARCEVA have not been established in patients with NSCLC whose tumors have other EGFR mutations [see <i>Clinical Studies (14.1, 14.2)</i>]. TARCEVA is not recommended for use in combination with platinum-based chemotherapy [see <i>Clinical Studies (14.4)</i>].</p> <p>1.2 Pancreatic Cancer TARCEVA in combination with gemcitabine is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer [see <i>Clinical Studies (14.5)</i>].</p>	
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.2 Recommended Dose – NSCLC The recommended daily dose of TARCEVA for NSCLC is 150 mg taken on an empty stomach, i.e., at least one hour before or two hours after the ingestion of food. Treatment should continue until disease progression or unacceptable toxicity occurs.</p> <p>2.3 Recommended Dose – Pancreatic Cancer The recommended daily dose of TARCEVA for pancreatic cancer is 100 mg taken once daily in combination with gemcitabine. Take TARCEVA on an empty stomach, i.e., at least one hour before or two hours after the ingestion of food. Treatment should continue until disease progression or unacceptable toxicity occurs [see <i>Clinical Studies (14.5)</i>].</p> <p style="text-align: right;">(一部抜粋)</p>	
EU (中央審査方式) (2021年7月) : Tarceva®		
承認年月	<p><u>肺癌</u></p> <p>二次治療以降 2005年9月19日 維持療法 2010年4月27日 一次化学療法 2011年8月24日</p>	<p><u>膵癌</u></p> <p>2007年1月24日</p>
効能又は効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p><u>Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</u> Tarceva is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR activating mutations. Tarceva is also indicated for switch maintenance treatment in patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR activating mutations and stable disease after first-line chemotherapy. Tarceva is also indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of at least one prior chemotherapy regimen. In patients with tumours without EGFR activating mutations, Tarceva is indicated when other treatment options are not considered suitable. When prescribing Tarceva, factors associated with prolonged survival should be taken into account. No survival benefit or other clinically relevant effects of the treatment have been demonstrated in patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-IHC negative tumours (see section 5.1).</p> <p><u>Pancreatic cancer</u> Tarceva in combination with gemcitabine is indicated for the treatment of patients with</p>	

	<p>metastatic pancreatic cancer.</p> <p>When prescribing Tarceva, factors associated with prolonged survival should be taken into account (see sections 4.2 and 5.1).</p> <p>No survival advantage could be shown for patients with locally advanced disease.</p>
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Tarceva treatment should be supervised by a physician experienced in the use of anti-cancer therapies.</p> <p><u>Patients with Non-Small Cell Lung Cancer</u></p> <p>EGFR mutation testing should be performed in accordance with the approved indications (see section 4.1).</p> <p>The recommended daily dose of Tarceva is 150 mg taken at least one hour before or two hours after the ingestion of food.</p> <p><u>Patients with pancreatic cancer</u></p> <p>The recommended daily dose of Tarceva is 100 mg taken at least one hour before or two hours after the ingestion of food, in combination with gemcitabine (see the summary of product characteristics of gemcitabine for the pancreatic cancer indication). In patients who do not develop rash within the first 4-8 weeks of treatment, further Tarceva treatment should be re-assessed (see section 5.1).</p> <p>When dose adjustment is necessary, the dose should be reduced in 50 mg steps (see section 4.4).</p> <p>Tarceva is available in strengths of 25 mg, 100 mg and 150 mg.</p> <p>Concomitant use of CYP3A4 substrates and modulators may require dose adjustment (see section 4.5).</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

日本の使用上の注意の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

<本邦における使用上の注意>

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、妊娠中絶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。

<FDA（米国添付文書：2016年10月）>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal data and its mechanism of action, TARCEVA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Limited available data on use of TARCEVA in pregnant women are not sufficient to inform a risk of major birth defects or miscarriage. When given during organogenesis, erlotinib administration resulted in embryo-fetal lethality and abortion in rabbits at exposures approximately 3 times the exposure at the recommended human daily dose of 150 mg. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Erlotinib has been shown to cause maternal toxicity resulting in embryo-fetal lethality and abortion in rabbits

when given during the period of organogenesis at doses that result in plasma drug concentrations approximately 3 times those achieved at the recommended dose in humans (AUCs at 150 mg daily dose). During the same period, there was no increase in the incidence of embryo-fetal lethality or abortion in rabbits or rats at doses resulting in exposures approximately equal to those in humans at the recommended daily dose. In an independent fertility study female rats treated with 30 mg/m²/day or 60 mg/m²/day (0.3 or 0.7 times the recommended daily dose, on a mg/m²basis) of erlotinib had an increase in early resorptions that resulted in a decrease in the number of live fetuses.

No teratogenic effects were observed in rabbits or rats dosed with erlotinib during organogenesis at doses up to 600 mg/m²/day in the rabbit (3 times the plasma drug concentration seen in humans at 150 mg/day) and up to 60 mg/m²/day in the rat (0.7 times the recommended dose of 150 mg/day on a mg/m² basis).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of erlotinib in human milk, or the effects of erlotinib on the breastfed infant or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from TARCEVA, including interstitial lung disease, hepatotoxicity, bullous and exfoliative skin disorders, microangiopathic hemolytic anemia with thrombocytopenia, ocular disorders, and diarrhea. Advise a lactating woman not to breastfeed during treatment with TARCEVA and for 2 weeks after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

TARCEVA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TARCEVA and for one month after the last dose of TARCEVA.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

米国添付文書及びEUのSPCにおける記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 (2016年10月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of TARCEVA in pediatric patients have not been established.</p> <p>In an open-label, multicenter trial, 25 pediatric patients (median age 14 years, range 3-20 years) with recurrent or refractory ependymoma were randomized (1:1) to TARCEVA or etoposide. Thirteen patients received TARCEVA at a dose of 85 mg/m²/day orally until disease progression, death, patient request, investigator decision to discontinue study drug, or intolerable toxicity. Four patients randomized to etoposide also received TARCEVA following disease progression. The trial was terminated prematurely for lack of efficacy; there were no objective responses observed in these 17 TARCEVA-treated patients.</p> <p>No new adverse events were identified in the pediatric population.</p> <p>Based on the population pharmacokinetics analysis conducted in 105 pediatric patients (2 to 21 years old) with cancer, the geometric mean estimates of CL/F/BSA (apparent clearance normalized to body surface area) were comparable across the three age groups: 2-6 years (n = 29), 7-16 years (n = 59), and 17-21 years (n = 17).</p>
EUのSPC (2021年7月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of erlotinib in the approved indications has not been established in patients under the age of 18 years. Use of Tarceva in paediatric patients is not recommended.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

照会先：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

2. その他の関連資料

