

Rash Management

— 皮膚障害の解説と具体的な対応 —

第7版

監修

静岡県立静岡がんセンター 皮膚科

国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 科長

虎の門病院 皮膚科 医長

清原 祥夫

山崎 直也

岸 晶子

編集協力

聖路加国際病院 副看護部長 金児 玉青

抗悪性腫瘍剤
上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

タルセバ錠 25 mg
100 mg
150 mg

Tarceva[®] エルロチニブ塩酸塩錠

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

●タルセバ錠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、腺癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。[8.1参照]

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.3 腺癌を対象とした本剤とゲムシタピンとの併用療法の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内臨床試験(5.3%)及び二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)(4.3%)と比べて高いこと等から、腺癌に使用する場合、「17.臨床成績」の項の内臨床試験における対象患者を参照して、本剤の有効性及び危険性を十分に理解した上で、投与の可否を慎重に判断するとともに、以下の点も注意すること。[8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.3.1 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

1.3.2 本剤投与開始後は、胸部CT検査及び胸部X線検査をそれぞれ定期的に実施し、肺の異常所見の有無を十分に観察すること。

●タルセバ錠150mg

1.1 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、電子添文を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性(特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等)に関する情報)、非小細胞肺癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。[8.1参照]

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.3、9.1.1、11.1.1、15.1.1参照]

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

CONTENTS

はじめに	3
臨床試験及び全例調査の概要	4
タルセバ錠投与による皮膚障害	8
タルセバ錠の休薬・減量について	11
治療効果とRash発現・Gradeとの相関について	13
皮膚障害の重症度評価	14
診断・治療フローチャート	16
皮膚障害の症状ごとの処置	18
ざ瘡様皮疹	18
皮膚乾燥(乾皮症)	21
角化・亀裂	22
爪囲炎	23
その他の皮膚障害	26
ステロイド治療の開始時期とステロイド剤選択のポイント	28
予防的スキンケアの検討	30
ステロイド外用剤の使い方	31
保湿剤の使い方	34
皮膚科への紹介について	35
タルセバ錠による皮膚障害の経過と処置	36
クリティカルパスの事例	46
タルセバ錠投与中のスキンケア	47

協 力

本冊子の症例情報及び写真の掲載にあたっては、
下記の先生方にご協力を賜りました。

岡山ろうさい病院 皮膚科 部長
わたなべ皮ふクリニック 院長

白藤 宜紀 先生
渡辺 正一 先生

(50音順)

はじめに

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

本剤は、2007年10月に「切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌」に対する治療薬として承認され、2013年6月に「EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌」が追加承認されました。

また、2011年7月に「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ました(タルセバ錠25mg・タルセバ錠100mgのみ)。

一方で、本剤の副作用として皮膚障害が認められています。非小細胞肺癌(NSCLC)では、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%)であり、治癒切除不能な膵癌(ゲムシタビンとの併用療法)では、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%)でした。

本冊子では、二次治療以降のNSCLCを対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(JO16565試験¹⁾:n=62、JO18396試験^{2,3)}:n=46)、EGFR遺伝子変異陽性例に一次化学療法として本剤を投与した国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903試験⁴⁾:n=103)及び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)^{5,6)}における皮膚障害の発現状況とともに、皮膚科医の監修により、皮膚障害の種類、診断、治療について解説しています。

癌の治療において、副作用のマネージメントを適切に行うことによる、癌治療そのものの継続は非常に重要と考えられています。皮膚障害が発現した際の適切な管理は、QOLの向上ならびに本剤による治療継続・効果持続の点からも、重要な役割を果たすものと考えられます。

日常診療の場において、本剤による皮膚障害発現時の参考としてご活用頂ければ幸いです。

1) Kubota K, et al.: J Thorac Oncol. 2008; 3(12): 1439-45 (承認時評価資料)

【利益相反】著者に本薬剤のアドバイザー又は研究に関連する謝礼を受領している者が含まれる。

2) 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) (承認時評価資料)

3) Takahashi T, et al.: Anticancer Res. 2010; 30(2): 557-64

【利益相反】本稿執筆にあたり中外製薬株式会社の支援を受けている。

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

5) Gemma A, et al.:Cancer Sci. 2014; 105(12): 1584-1590

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

6) タルセバ錠 適正使用ガイド 非小細胞肺癌

臨床試験及び全例調査の概要

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は、巻末のDI頁をご参照ください。

●国内第Ⅱ相試験(JO16565試験)の概要

目的	プラチナ製剤を含む化学療法が施行され無効であった、もしくは再発した進行性・転移性又は再発性の非小細胞肺癌に対するタルセバ単独投与時(150mgの連日投与)の有効性(奏効率)、安全性、薬物動態について検討する。また、腫瘍組織における上皮増殖因子受容体(EGFR)遺伝子変異の有無を測定し、抗腫瘍効果との関連についても検討する。
対象	プラチナ製剤を含む化学療法が無効であった、もしくは再発した進行又は転移性又は再発性の非小細胞肺癌患者(Stage ⅢB又はⅣ)62例
方法	タルセバ150mgを1日1回朝食前に連日投与し、28日間を1コースとした。
評価項目	主要評価項目:奏効率 副次評価項目:病勢コントロール率、無増悪期間、OS、奏効期間、安全性、EGFR発現と効果との関連 等
解析計画	帰無仮説 $H_0:P=5\%$ 、対立仮説 $H_1:P>5\%$ 、 P は真の奏効率とした。 帰無仮説を片側有意水準2.5%にて二項分布による正確検定により検定した。 期待される奏効率を20%とした場合50例で検出力が89.66%となる。解析対象集団から除外される患者が発生する可能性を考慮し、60例を目標症例数とした。
有効性の結果	主要評価項目である奏効率は28.3%(95%信頼区間:17.5~41.4%)であった。 副次評価項目である病勢コントロール率は50.0%(95%信頼区間:36.8~63.2%)であった。
安全性の結果	副作用は62例全例に認められ、主なものは発疹61例(98.4%)、皮膚乾燥50例(80.6%)、下痢46例(74.2%)、そう痒症45例(72.6%)、口内炎24例(38.7%)、食欲不振23例(37.1%)、疲労23例(37.1%)などであった。 因果関係の否定できない重篤な有害事象は7例に認められ、その内訳はILD様事象4例、高ビリルビン血症・食欲不振、DIC・脳梗塞、点状角膜炎であった。因果関係が否定できない有害事象による死亡は、ILD様事象、DIC・脳梗塞が各1例であった。投与中止に至った有害事象は11例に認められ、主なものはILD様事象3例、ALT増加2例などであった。
出典	1) Kubota K, et al.: J Thorac Oncol. 2008; 3(12): 1439-45(承認時評価資料) [利益相反] 著者に本薬剤のアドバイザー又は研究に関連する謝礼を受領している者が含まれる。

タルセバ錠25mg, 100mgの効能又は効果

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

タルセバ錠150mgの効能又は効果

- 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

●国内第II相試験(JO18396試験)の概要

目的	進行性・転移性の非小細胞肺癌を有する日本人患者におけるタルセバの有効性と安全性を評価する。
対象	1レジメン以上の先行化学療法が施行され、直近に行われた治療が無効であった進行性・転移性又は術後再発の非小細胞肺癌患者(Stage IIIB又はIV)46例
方法	タルセバ150mgを1日1回朝食前に連日投与し、28日間を1コースとした。
評価項目	主要評価項目:奏効率 副次評価項目:病勢コントロール率、無増悪期間、OS、奏効期間、安全性、EGFR発現と効果との関連 等
解析計画	奏効率の95%信頼区間をClopper pearson法で算出した。帰無仮説の奏効率を5%とした場合40例で検出力が95.67%となる。真の奏効率が20%の場合、検出力は83.87%となる。
有効性の結果	主要評価項目である奏効率は28.3%(95%信頼区間:16.0~43.5%)であった。 副次評価項目である病勢コントロール率は47.8%(95%信頼区間:32.9~63.1%)であった。
安全性の結果	副作用は46例全例に認められ、主なものは発疹45例(97.8%)、下痢32例(69.6%)、そう痒症30例(65.2%)、皮膚乾燥27例(58.7%)、口内炎21例(45.7%)、食欲不振18例(39.1%)などであった。 因果関係の否定できない重篤な有害事象は6例に認められ、その内訳はILD様事象、ALT増加、気胸・発熱、気胸、発熱、AST増加・ALT増加であった。因果関係が否定できない有害事象による死亡は、ILD様事象が1例であった。因果関係の否定できない投与中止に至った有害事象は3例に認められ、その内訳はALT増加、ILD様事象、全身性そう痒症・発疹・AST増加・ALT増加であった。
出典	2)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)(承認時評価資料) 3)Takahashi T, et al.: Anticancer Res. 2010; 30(2): 557-64 [利益相反]本稿執筆にあたり中外製薬株式会社の支援を受けている。

●国内第Ⅱ相試験(JO22903試験)の概要

目的	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)を有する進行性、転移性又は術後再発の非小細胞肺癌患者に対するタルセバの有効性と安全性を検討する。
対象	化学療法未治療のEGFR遺伝子変異(Exon 19の欠失変異又はExon 21のL858R変異)を有する進行性、転移性又は術後再発の非小細胞肺癌患者103例
方法	タルセバ150mgを1日1回連続投与した。
評価項目	主要評価項目:PFS(独立評価委員会により評価)、安全性 副次評価項目:奏効率、病勢コントロール率、奏効期間、OS
解析計画	国内でEGFR遺伝子変異のあるNSCLC患者に一次療法としてカルボプラチン・パクリタキセル療法を施行した場合の歴史対照のPFS中央値を7カ月と設定し、本試験でのPFS中央値及びその95%信頼下限が7カ月を上回るかどうか確認した。無増悪生存期間の部分集団として、皮疹のGrade別解析を行った。
有効性の結果	主要評価項目であるPFS中央値は11.8カ月(95%信頼区間:9.7カ月～推定不能)であり、副次評価項目である奏効率は78.4%(95%信頼区間:69.2～86.0%)であった。
安全性の結果	有害事象は103例全例に認められ、主なものは発疹85例(82.5%)、下痢83例(80.6%)などであった。重篤な有害事象はILD及び肺臓炎各3例(2.9%)、食欲減退2例(1.9%)であり、これらはすべて副作用であった。また、投与中止に至った有害事象の内訳は、ILD3例(2.9%)、肺臓炎、肝機能異常、肝障害、ざ瘡様皮膚炎、ALT増加が各1例(1.0%)であった。有害事象による死亡例は2例(1.9%)に認められ、いずれも肺臓炎であった。
出典	4)社内資料:EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての国内第Ⅱ相臨床試験(JO22903)(承認時評価資料)

●全例調査の概要

調査目的	本剤の使用実態下における以下の検討 (1)間質性肺疾患(以下、ILD)の発現状況の把握及びILD発現に影響を与えると考えられる要因 (2)ILD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 (3)安全性及び有効性
対象疾患	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患者
調査予定症例数	3,000例* *調査症例数として3,000例を当初予定していたが、実際の登録は10,708例
観察期間	12カ月(1カ月調査票、6カ月調査票、12カ月調査票の3分冊)
調査期間	2007年12月18日～2011年3月31日
安全性の結果※	安全性解析対象症例9,909例中7,835例(79.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、発疹4,282例(43.2%)、下痢2,133例(21.5%)等であった。間質性肺疾患は429例(4.3%)に認められ、そのうち死亡に至った症例は153例(1.5%)であった。なお、間質性肺疾患発現症例における死亡例の割合は35.7%(153/429例)であった。(2013年2月集計時)
出典	5)Gemma A, et al.:Cancer Sci. 2014; 105(12): 1584–1590 [利益相反]本試験は中外製薬株式会社の支援により実施された。著者に本薬剤のアドバイザー及び中外製薬株式会社の社員が含まれる。 6)タルセバ錠 適正使用ガイド 非小細胞肺癌

※重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用に関する情報は論文中に記載されておらず、確認可能なデータがありませんでした。安全性情報については、巻末のDI頁をご参照ください。

タルセバ錠25mg、100mgの効能又は効果

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

タルセバ錠150mgの効能又は効果

- 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

●国内第Ⅱ相試験統合解析(JO16565試験・JO18396試験)の概要

目的	日本人患者におけるエルロチニブの有効性及び安全性プロファイルを詳細に検討する。
対象	年齢20～74歳の化学療法治療歴を有するⅢB/Ⅳ期、又は術後再発のNSCLC患者108例
方法	国内第Ⅱ相試験(JO16565試験及びJO18396試験)について、2009年2月13日までのデータセットを用いた。タルセバ150mgを1日1回朝食前に経口投与し、病勢進行が認められるか忍容できない有害事象が発現するまで継続した。
評価項目	奏効率、病勢コントロール率、安全性 等
解析計画	奏効率、病勢コントロール率を算出し、Clopper pearson法により95%信頼区間(CI)を求めた。
有効性の結果	奏効率は29.2%(95%CI:20.8～38.9)、病勢コントロール率は49.1%(95%CI:39.2～59.0)であった。
安全性の結果*	本剤を投与した108例を対象に安全性を評価した。主な副作用は、発疹98.1(106例)、下痢72.2%(78例)、皮膚乾燥72.2%(77例)、そう痒症69.4%(75例)であった。 Grade 3以上で発現頻度の多かった副作用は、発疹が4.6%、下痢が3.7%であった。 副作用により本剤が投与中止に至った副作用は13.0%(14例)に認められ、うち4例がILD様事象によるものであった。その他、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が3例、発疹が2例などであった。 ILD様事象による死亡は2例であった。
出典	7)岡本浩明 他：日呼吸誌 2012；1(3)：190-6 [利益相反]本統合解析は中外製薬の支援により行われた。

※全体の副作用発現頻度、重篤な副作用、死亡に至った副作用に関する情報は論文中に記載されておらず、確認可能なデータがありませんでした。安全性情報については、巻末のDI頁をご参照ください。

タルセバ錠投与による皮膚障害

発現状況

国内の全例調査^{5,6)}における主な皮膚障害の発現率は、発疹60.9% (6,032例/9,909例)、爪囲炎6.6% (654例/9,909例)、皮膚乾燥7.4% (738例/9,909例)、そう痒症3.5% (351例/9,909例)であり、そのうちGrade 3以上の発現はそれぞれ6.3% (622例/9,909例)、0.7% (70例/9,909例)、0.3% (25例/9,909例)、0.2% (21例/9,909例)、0.1% (10例/9,909例)でした。

●国内の全例調査における主な皮膚障害のGrade別発現率^{注1)注2)} (安全性解析対象症例9,909例の最終解析)^{5,6)}

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

CTCAE v3.0で評価 (報告医評価)

1) 発疹: 発疹、び瘡様皮膚炎、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、湿疹などを集計

2) 皮膚乾燥: 皮膚乾燥、乾皮症などを集計

3) そう痒症: そう痒症、全身性そう痒症などを集計

注1) GradeについてはCTCAE ver3.0で評価しています。

注2) Gradeについては、同一症例で同一カテゴリーの事象が複数回発現している場合は最も高いものを採用しています。

また、Grade不明の例数は表示していませんが、合計には不明の例数も含めています。

参考

一次化学療法

●国内第II相臨床試験 (JO22903試験) Grade別発現率⁴⁾

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

CTCAE v4.0で評価

二次治療以降

● 国内第II相臨床試験統合解析 (JO16565試験、JO18396試験) Grade別発現率⁷⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
発疹	24.1%	69.4%	4.6%	0	98.1%
爪囲炎	21.3%	8.3%	<1	0	30.6%
皮膚乾燥	63.9%	8.3%	—	—	72.2%
そう痒症	56.5%	13.0%	0	—	69.4%

NCI-CTC ver.2.0で評価

発現時期

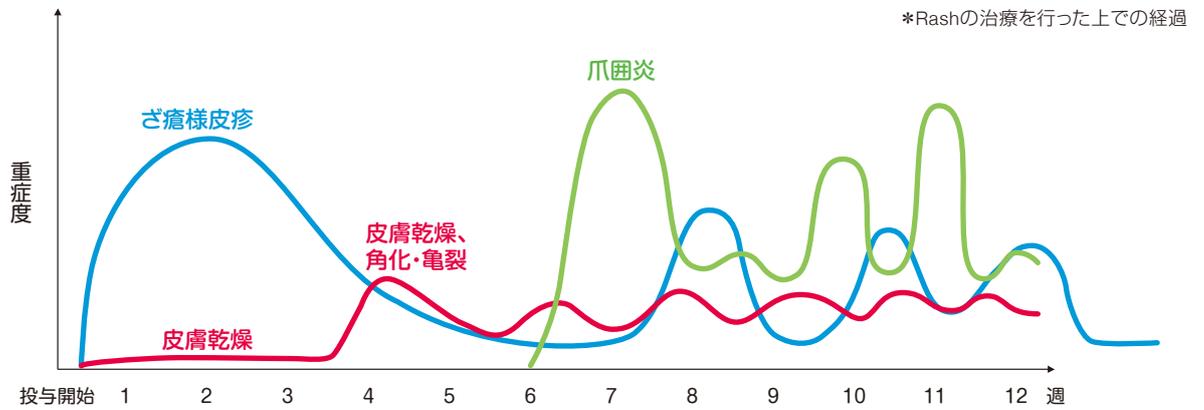
国内全例調査⁶⁾における皮膚障害の発現時期の中央値は、発疹9日、爪囲炎34日、皮膚乾燥16日、そう痒症10.5日でした。

● 国内の全例調査における主な皮膚障害の発現時期 (安全性解析対象症例9,909例の最終解析)⁶⁾

	発疹	爪囲炎	皮膚乾燥	そう痒症
発現日(中央値)	9日	34日	16日	10.5日
範囲	1-508日	1-558日	1-453日	1-413日

参考

●EGFR阻害薬による皮膚障害の典型的な時間経過* (イメージ図)



[Rash Management] 編集委員会作成

安全性解析の結果から、傾向として、ざ瘡様皮疹及び皮膚乾燥は投与開始初期(数日)に発現し始めます。症状が強く現れるのは、ざ瘡様皮疹が2週目頃、皮膚乾燥が4週目頃で、皮膚乾燥では角化・亀裂を伴うようになります。

一方、爪囲炎は6週目頃に発現し始め、その後長期間にわたり、増悪と軽快を繰り返します。

ただし、患者さんによって発現時期は異なりますので、注意深い観察が必要です。

休薬・減量の状況

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

●国内の全例調査における主な皮膚障害の処置⁶⁾

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

参考

一次化学療法

国内第Ⅱ相臨床試験 (JO22903試験)⁴⁾において、2例以上に発現した休薬又は減量に至った皮膚障害の割合は、発疹17.5% (18例/103例)、爪囲炎4.9% (5例/103例)、ざ瘡様皮膚炎3.9% (4例/103例)、そう痒症2.9% (3例/103例)でした。投与が中止された症例の割合はざ瘡様皮膚炎の1.0% (1例/103例)でした。

二次治療以降

国内第Ⅱ相臨床試験 (JO16565試験)¹⁾において、62例中61例 (98.4%)に認められた発疹について、投与中断に至ったのは15例 (24.2%)、減量が9例 (14.5%)、投与中止は1例でした。

また、国内第Ⅱ相臨床試験 (JO18396試験)^{2,3)}において、46例中45例 (97.8%)に認められた発疹について、投与中断に至ったのは9例 (19.6%)、減量が6例 (13.0%)でした。

転帰の状況

国内の全例調査⁶⁾における発疹、爪囲炎、皮膚乾燥、そう痒症について、転帰が回復・軽快となった症例の割合と、発現から転帰までの期間は以下のとおりでした。

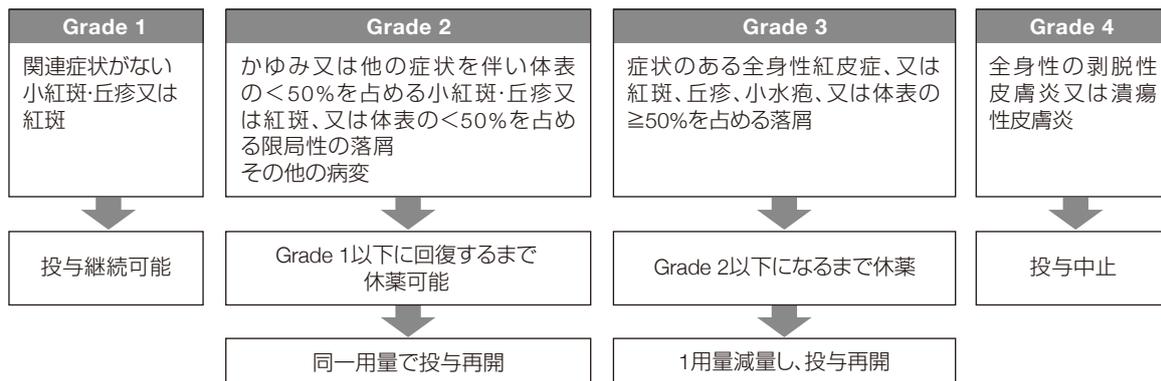
●国内の全例調査における主な皮膚障害の転帰の割合と転帰までの期間⁶⁾

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

参考 発疹の休薬・減量規定

二次治療以降

国内第Ⅱ相臨床試験(JO16565試験、JO18396試験)



NCI-CTC ver.2.0(発疹/落屑)

一次化学療法

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

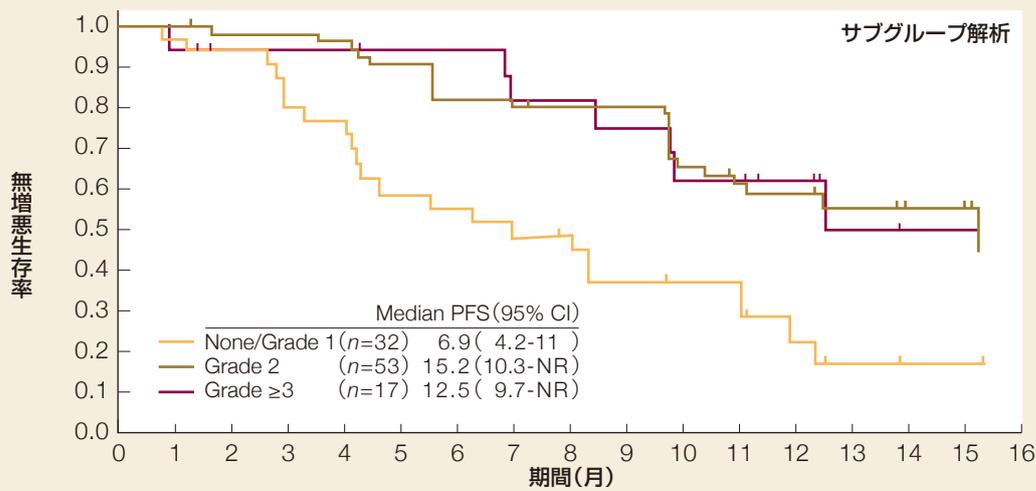
- ・有害事象の評価は、CTCAE v4.0が用いられ、判定基準が違うため同じ症状でも異なっている可能性があります。
- ・Grade 2発現時は、忍容不能な場合は忍容可能なGrade 2以下に回復するまで休薬するとされていました。
- ・Grade 3発現時は、忍容不能な場合はGrade 2以下に回復するまで休薬するとされていました。
- ・Grade 2あるいは3発現後、休薬した後に再開する際は、本剤と因果関係がない場合は、同一用量で再開とされ、本剤と因果関係がある場合は、1用量減量して投与再開するとされていました。

治療効果とRash発現・Gradeとの相関

一次治療におけるEGFR遺伝子変異陽性NSCLCを対象にした国内第Ⅱ相試験(JO22903試験)^{4,8)}において、皮膚障害のGrade別にPFSを検討した結果は、下図のとおりでした。なお、主要評価項目であるPFS中央値(n=102)は11.8カ月(95%信頼区間：9.7カ月～推定不能)でした。

●国内第Ⅱ相試験(JO22903試験)⁸⁾

皮膚障害のGrade別のPFS(サブグループ解析)



【目的】 化学療法未治療のEGFR遺伝子変異(Exon 19の欠失変異またはExon 21のL858R変異)を有する進行性、転移性または術後再発の非小細胞肺癌患者に対するタルセバの有効性と安全性を検討する国内第Ⅱ相臨床試験

【対象・方法】 化学療法未治療のEGFR遺伝子変異(Exon 19の欠失変異またはExon 21のL858R変異)を有する進行性、転移性または術後再発の非小細胞肺癌患者(103例)を対象にタルセバ150mgを1日1回連続投与した。

【評価項目】 主要評価項目：PFS(独立評価委員会により評価)、安全性
副次評価項目：奏効率、病勢コントロール率、奏効期間、OS

【解析計画】 国内でEGFR遺伝子変異のあるNSCLC患者に一次療法としてカルボプラチン・パクリタキセル療法を施行した場合の歴史対照のPFS中央値を7カ月と設定し、本試験でのPFS中央値及びその95%信頼下限が7カ月を上回るかどうか確認した。無増悪生存期間の部分集団として、皮疹のGrade別解析を行う。

安全性

有害事象は103例全例に認められ、主なものは発疹(83%)、下痢(81%)であり、そのうちGrade 3の症例はそれぞれ14%、1%であった。合計43例が有害事象のために用量の変更を必要とした。10例(10%)の患者が有害事象のために本剤の投与を中止した。その内訳はILDまたはILD様事象(6例)、肝機能または血清肝酵素レベルの異常(3例)、及び発疹(1例)であった。肺炎の2例が治療関連死であり、重篤な有害事象は21例(20.4%)に認められた。その主な有害事象はILD及び肺臓炎各3例(2.9%)、食欲減退2例(1.9%)であり、これらはすべて副作用であった。

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

8) Goto K, et al.: Lung Cancer 2013; 82(1): 109-14 supplementary Fig. S1.

<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>

【利益相反】本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬の社員及び謝礼を受領している者が含まれる。

●国内第Ⅱ相試験統合解析(JO16565試験・JO18396試験)⁷⁾

また、二次治療以降のNSCLCを対象にした国内第Ⅱ相試験統合解析(JO16565試験・JO18396試験)において、発疹の最高grade別に全生存期間を比較した結果、全生存期間中央値は「発現なし/Grade1」(27例)が8.8カ月(95%CI：4.1～13.5)であったのに対し、「Grade2以上」(79例)は16.6カ月(95%CI：12.5～24.2)でした。

CTCAE v5.0

名称	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ざ瘡様皮疹	体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問われない	体表面積の10~30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問われない;社会心理学的な影響を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限;体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、軽度の症状の有無は問われない	体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、中等度または高度の症状を伴う;身の回りの日常生活動作の制限;経口抗菌薬を要する局所の重複感染	生命を脅かす;紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの程度の面積を占めるかによらず、そう痒や圧痛の有無も問われないが、抗菌薬の静脈内投与を要する広範囲の局所の二次感染を伴う	死亡
皮膚乾燥	体表面積の<10%を占め、紅斑やそう痒は伴わない	体表面積の10~30%を占め、紅斑またはそう痒を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占め、そう痒を伴う;身の回りの日常生活動作の制限	—	—

有害事象共通用語基準 v5.0日本語訳JCOG版より引用

JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/> (閲覧日:2025年3月1日)

日常生活動作 Activities of Daily Living (ADL)

*身の回り以外の日常生活動作 (instrumental ADL) とは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

**身の回りの日常生活動作 (self care ADL) とは、入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。

「EGFR阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き」 皮膚障害の重症度評価

注 釈:この、皮膚障害の重症度評価(分類)は、有害事象の評価であるCTCAE v5.0に準じているが、患者さんの自覚症状・日常生活への影響を重視して作成した。

軽 症	軽い皮膚症状がみられるが、不快な自覚症状はなく、日常生活には差し支えない
中等症	皮膚症状が明らかにみられ、不快な自覚症状を時に感じ、日常生活の作業に差し支える
重 症	皮膚症状が強く、不快な自覚症状を常に感じ、日常生活の作業が著しく制限される

名称	ざ瘡様皮疹	皮膚乾燥	角化・亀裂	爪囲炎
軽 症	顔面を中心に全体で20個前後の丘疹、膿疱を認める。疼痛、そう痒はない。日常は気にならない	わずかな乾燥と鱗屑がみられる。そう痒はないか、軽症	指先、踵に角化と浅い亀裂を認めるが、疼痛はなく、日常生活の作業には差し支えない	軽度の発赤、腫脹がある。疼痛はなく、日常生活に差し支えない
中等症	顔面、躯幹に全体で50個前後の丘疹、膿疱を認める。疼痛、そう痒を時に感じる。症状について他人から指摘される	乾燥と鱗屑が明らかにみられる。そう痒は軽症か、中等症	指腹、足底に角化があり、亀裂を認め、疼痛が時に強く、日常生活の作業、歩行に差し支えることがある	発赤、腫脹がみられ、疼痛を時に感じ、日常生活の作業に差し支えることがある
重 症	顔面、躯幹、四肢に全体で100個前後の丘疹、膿疱を認める。疼痛、そう痒を常に感じる。他人との面会が億劫である	乾燥が著明で鱗屑が多量にみられる。そう痒は中等症か、重症	足底全体に著明な角化を認め、深い亀裂が多発し、疼痛が常に強く、日常生活の作業が行いづらく、歩行しづらい	発赤、腫脹が著明で、疼痛が常に強く、時に肉芽腫を生じ、日常生活の作業が行いづらく、歩行しづらい

山本有紀 他 : Prog Med. 2020; 40(12): 1315-29より一部改変

診断・治療フローチャート

タルセバ

スキンケア(保清、保湿、保護)の開始、保湿剤

Rash

ざ瘡様皮疹

皮膚乾燥

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

スキンケア
(保清、保湿、保護)

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

そう痒が強い場合 内服:抗ヒスタミン薬/抗アレルギー薬

2週間の治療で改善しない場合、ステロイド外用が顔:2週間以上、

投与開始

(ヘパリン類似物質、ワセリン、尿素製剤)の処方

発現

角化・亀裂

スキンケア
(保清、保湿、保護)



保湿剤
(角化に対してはサリチル酸ワセリン、
尿素軟膏外用)



保湿剤
+局所に外用ステロイド
(Strongestの軟膏剤)



抗がん剤の休薬
+保湿剤
+局所に外用ステロイド(Strongestの軟膏剤)、
創傷被覆材など

爪囲炎

スキンケア
(保清、保湿、保護)



洗浄、テーピング
+
Very Strongのステロイド外用



洗浄
+Strongestのステロイド外用、
抗菌薬内服



抗がん剤の休薬
+洗浄
+肉芽腫に対して液体窒素療法、
外科的処置など

その他:2~4週間以上の場合は皮膚科医に相談

ざ瘡様皮疹

頭部、顔面、前胸部、下腹部、大腿などの毛孔に一致した紅色の丘疹、膿疱が出現する。
通常のざ瘡と異なり、

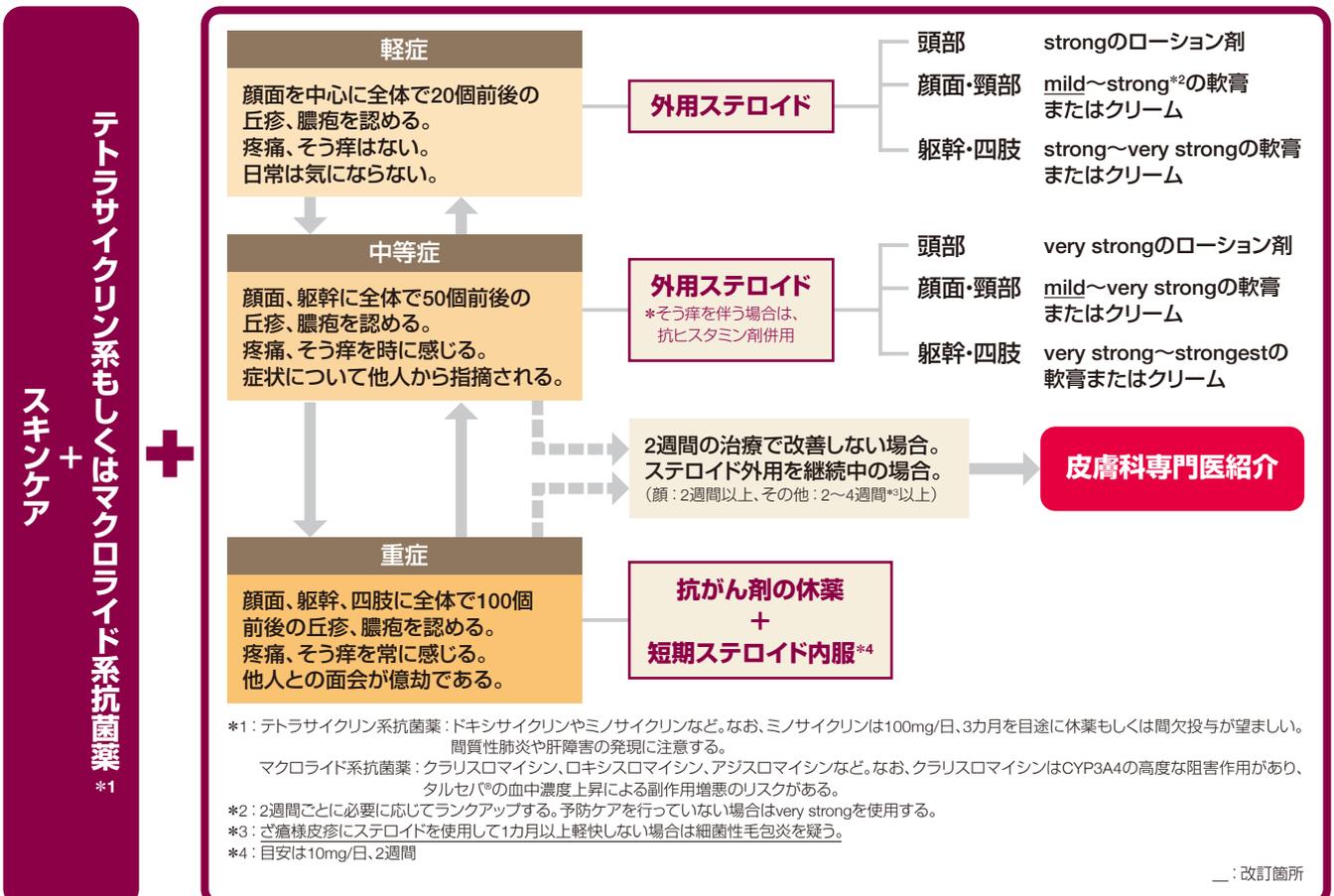
- ① 個疹が大きめで鮮明な紅い丘疹が目立つ
 - ② 細菌感染はない(細菌や真菌が発症に関与しない無菌性膿疱のことが多い)
 - ③ 自覚症状(そう痒、疼痛)を伴うことがある
- などが特徴である。

ざ瘡様皮疹



写真提供：静岡県立静岡がんセンター 皮膚科 清原 祥夫 先生

●ざ瘡様皮疹に対する治療アルゴリズム



皮膚科医からのコメント

- Grade判定では、面積だけにとらわれず、症状にも注目して判定をする必要がある。
(ex.ミノサイクリン塩酸塩は抗菌作用ではなく抗炎症作用を期待して内服しているので、Grade 3には当たらないなど)
- アダパレンはステロイド外用剤の離脱に有効であるため、使用が勧められる。ざ瘡様皮疹に対しては、初回はステロイド外用剤のみ、2回目以降からアダパレンを追加し、2～3週間はステロイド外用剤+アダパレンを継続後、ステロイド外用剤の離脱を図る(最初からステロイド外用剤+アダパレンを同時併用してもよい)。
また爪囲炎にも効果が認められる。初めの紅斑だけであればstrong class以上のステロイド外用剤のみでよいが、ステロイド外用剤で抑えきれないようであれば、翌週からアダパレンを追加する(最初からステロイド外用剤+アダパレンを同時併用してもよい)。
塗布する量はFTU(33ページ参照)を目安にし、症状が治まった場合には漸減しながら調節していく。またアダパレン使用中は皮膚乾燥が出やすいため、保湿剤もきちんと併用する。併用する場合には、①保湿剤、②アダパレン、③ステロイド外用剤の順番で塗布する。

※アダパレンは顔面以外の部位(胸部、背部等)における有効性・安全性は確立されていません。ご使用にあたっては、電子添文をご参照ください。

● 国立がん研究センター中央病院の処方例

重症度	治療	処方例
軽度 自覚症状がほとんどない	・副腎皮質ステロイド外用	頭皮: ベタメタゾン吉草酸エステルローション(strong class) 顔面: ヒドロコルチゾン酪酸エステルクリーム(medium class) 体幹: ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏 (very strong class)
中等度 自覚症状があるが、 日常生活に支障がない	・副腎皮質ステロイド外用 ・テトラサイクリン系抗生剤 内服	増悪部分のステロイド外用剤のクラスを一時的に強化 + ミノサイクリン塩酸塩 100mgから200mg/日 分2

頭皮の皮疹のケアのポイント

- 症状を悪化させないよう、きちんと洗髪して清潔に保つ。
- よく泡立てたシャンプーで優しく洗浄して頭皮を清潔にし、その後、ステロイドローションを患部に塗る。
- 毛髪の乾燥によって髪質が変化してくることがある。髪を保湿するために、低刺激性のコンディショナーを使用するとよい。頭皮に直接つけるのではなく、毛先のみにつけるようにする。
- 症状が悪化して、汗・あぶら・汚れが合わさり白く細かい粉が付着したような状態や、固まってかさぶたのようになってしまった場合は、無理にはがさず、頭皮と髪の毛に付着しているものを柔らかくしてから取り除く。

症状が悪化した時

汗・あぶら・汚れが合わさり、固まってかさぶたのようになってしまった場合



オリーブオイルやワセリンを
固まった部分に塗る



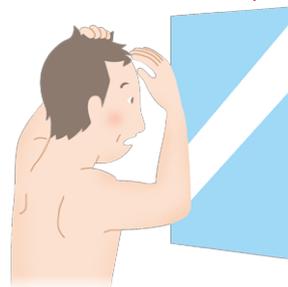
蒸しタオルで
頭皮を温める



洗浄・保湿する



15分~20分程おく



簡単にとれるものは
取り除く

皮膚乾燥(乾皮症)

りんせつ

鱗屑が付着し、全身がかさかさした乾燥皮膚の状態になる。前腕や下腿ではうろこ状の鱗屑が炎症性紅斑や色素沈着に伴って見られる。

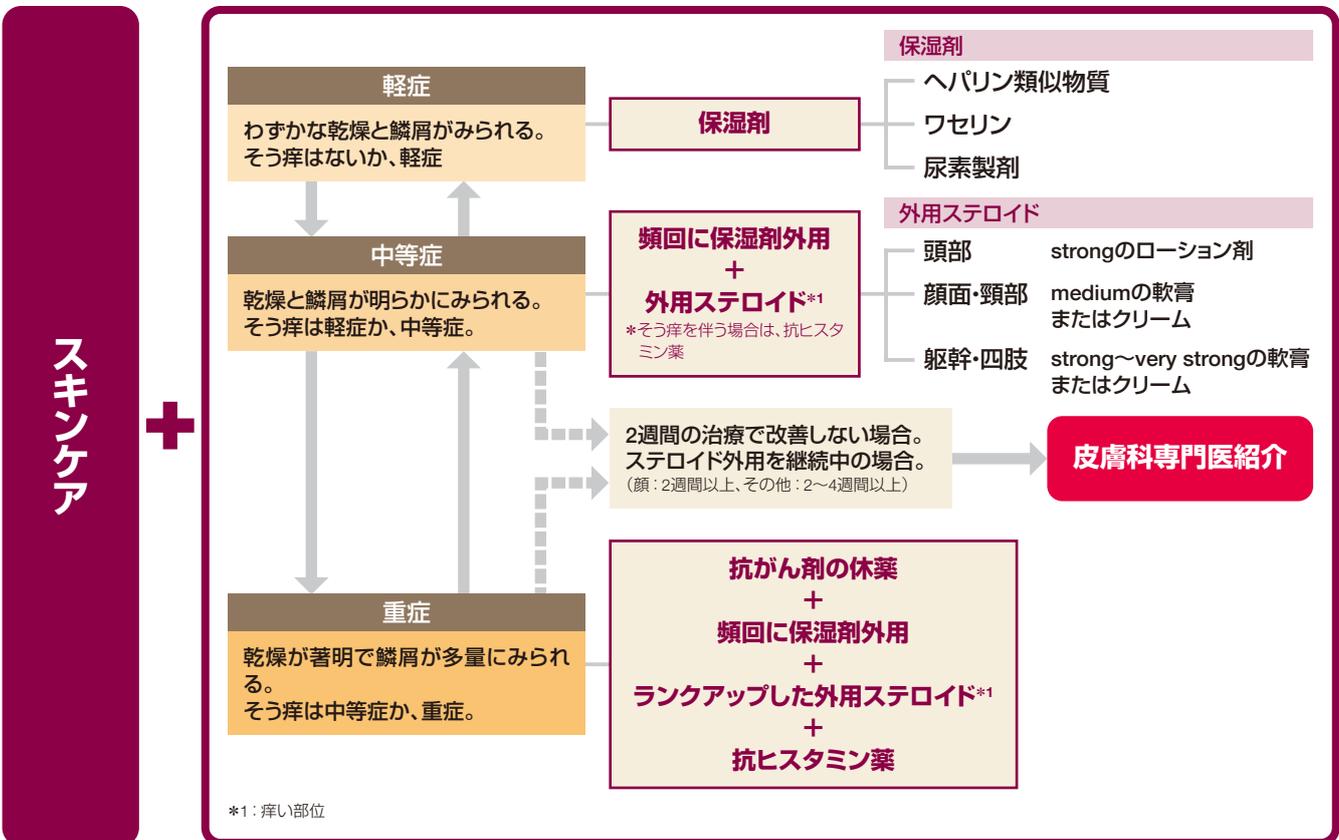
体幹では白く細かい粉がふいたような外観になる。進行すると点状、さざ波様の亀裂を伴う。

皮膚乾燥



写真提供：静岡県立静岡がんセンター 皮膚科 清原 祥夫 先生

● 皮膚乾燥に対する治療アルゴリズム



角化・亀裂

手掌や足底など、もともと角質が厚い部位でさらに角化が強まる。亀裂を伴うこともあり、疼痛が著明となることが多い。日常生活の作業や歩行などの日常生活動作(ADL)を著しく低下させる。

角化・亀裂(軽症例)

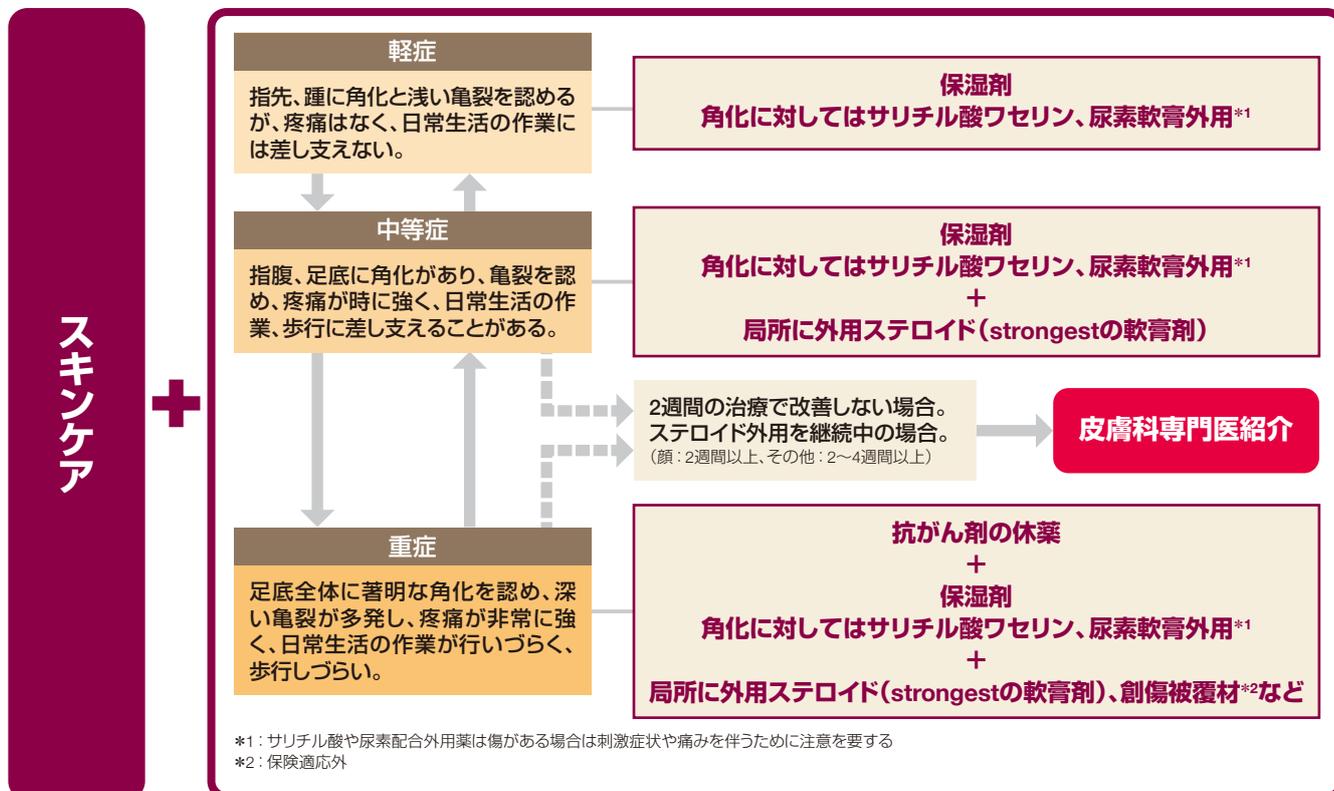


角化・亀裂(重症例)



写真提供：静岡県立静岡がんセンター 皮膚科 清原 祥夫 先生

●角化・亀裂に対する治療アルゴリズム



山本有紀 他：Prog Med. 2020; 40(12): 1315-29

爪囲炎

指趾の爪甲周囲に紅斑や炎症に伴う色素沈着が見られ、亀裂を生じて疼痛を伴うようになる。さらに腫脹や肉芽を生じるが、細菌感染による炎症性肉芽形成ではない。出血や浸出液が痂皮を形成するようになると疼痛は著明となり、QOLはきわめて低下する。靴を履くことや手仕事が困難となることもある。通常の陥入爪と異なる点として、①母趾以外にも(手指でも)見られる、②爪甲が薄くなり軟化していることが多い、③陥入爪の好発状態(肥満や運動による過度な加重、きつい靴、外反母趾、深爪などの合併)がない場合でも発症することがある。二次感染を生じることもある。

爪囲炎

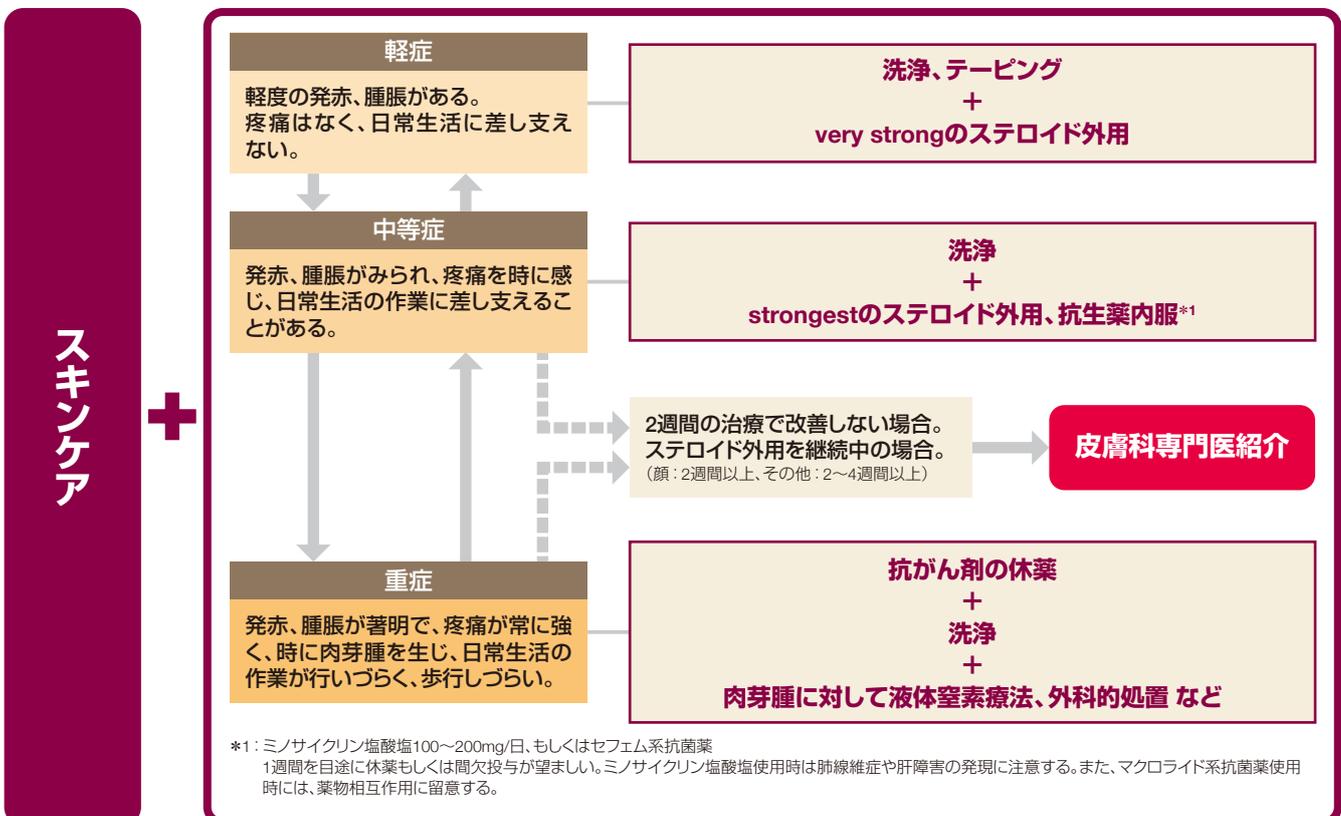


写真提供：国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 科長 山崎 直也 先生



写真提供：静岡県立静岡がんセンター 皮膚科 清原 祥夫 先生

●爪囲炎に対する治療アルゴリズム



山本有紀 他：Prog Med. 2020; 40(12): 1315-29より一部改変



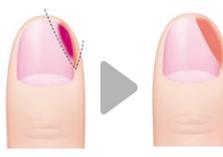
爪甲や爪母を除去する方法

1 軽症であれば、炎症を起こしている爪甲だけを切除します。



爪を最低限切除

2 炎症の範囲が広い場合、爪甲を部分切除します。爪母は温存



爪を部分切除。爪母は温存

3 重症の場合、爪甲の根元まで部分抜爪します。

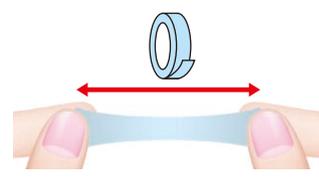


爪母を含む部分抜爪の上、爪母の薬品処理を行うこともある(フェノール法)。

Reprinted from J Am Acad Dermatol, 69(3), Kiyohara et al, Erlotinib-related skin toxicities: Treatment strategies in patients with metastatic non-small cell lung cancer, 463-72., Copyright 2013, with permission from Elsevier. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.02.025>; 閲覧日2025年3月1日)

テーピング法①

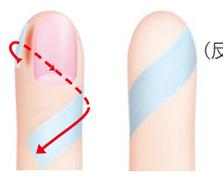
1 固いテープでは疎血になるおそれがあるため、伸縮性のある布製の絆創膏を使用する(フィクソムル・ストレッチなど)。



2 痛みのある側の爪郭にテープを貼り、爪甲と爪郭を引き離すように引っ張る。



3 引っ張りながら、疎血にならないようにらせん状に指に巻きつける。テープは1日1回交換する。



(反対側)

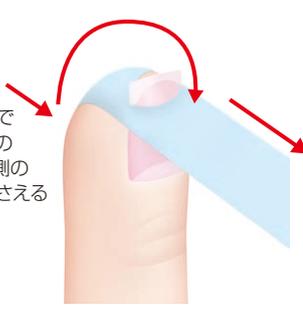
Reprinted from J Am Acad Dermatol, 69(3), Kiyohara et al, Erlotinib-related skin toxicities: Treatment strategies in patients with metastatic non-small cell lung cancer, 463-72., Copyright 2013, with permission from Elsevier. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.02.025>; 閲覧日2025年3月1日)

テーピング法②

1 絆創膏に切り込みを入れる(伸縮性のある布製の絆創膏を使用)。

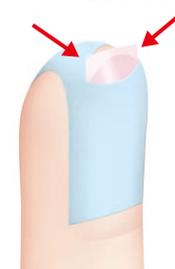


2 切り込み部分に爪を通す。



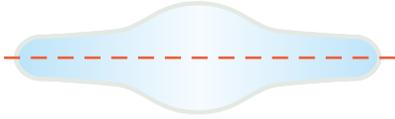
別の指でテープのこちら側の端を押さえる

3 肉芽を圧迫しながら、肉芽と爪の間にテープを挿入して肉芽と爪の接触を避ける。両側の爪の角を出すように整える。



テーピング法③

- 1** ハイドロコロイド素材の絆創膏を中央で2つに切る。



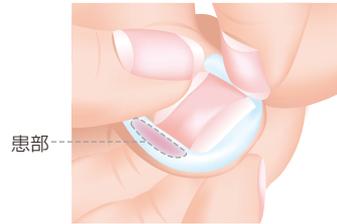
- 2** 痛みのある爪郭を覆うように、指先に巻く(爪甲側に少し余裕をもたせて)。



- 3** 爪の形に合わせて切り込みを入れる。



- 4** 余裕を持たせた部分を爪甲と爪郭の間に入れ込む。



- 5** 両側の爪の角を出すように整える。
(痛みのある爪郭に爪甲が直接当たらないため、痛みを軽減できる。)



患部からの滲出液が多い場合

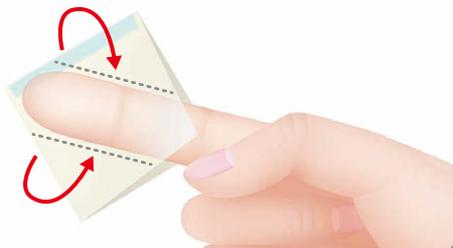
- 1** 不織布を6cm×12cmくらいの大きさに切る。



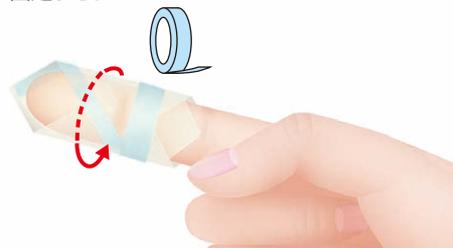
- 2** 1回折って、一边を絆創膏などで留める。



- 3** 指を入れて、両脇の部分をやさしく折り込む。



- 4** 患部にかからないように、絆創膏などで固定する。



その他の皮膚障害：毛髪異常・疎毛

化学療法のような全脱毛になることはないが、疎毛が見られることがある。治療には、ステロイドローションを用いることが多い。疎毛の後、毛髪が縮毛や連珠毛になることがある。しかし、これらの症状は不可逆的なものではない。

縮毛(カーリーヘア)



写真提供：静岡県立静岡がんセンター 皮膚科 清原 祥夫 先生

まつげの異常



写真提供：国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 科長 山崎 直也 先生

その他の皮膚障害：潰瘍

当初はざ瘡様皮疹に混じって膿疱～環状紅斑を伴う小びらんがあり、徐々に小潰瘍となり、融合傾向を示す。間擦部(項部、陰部、臀部、下肢)に好発するため疼痛が著しい。難治性のことが多い。初めはステロイド軟膏(抗炎症)を外用し、抗潰瘍剤(スルファジアジン銀クリーム、ブクラデシンナトリウム軟膏)、創傷被覆材で対処する。ミノサイクリン塩酸塩の内服を併用することもある。

潰瘍



写真提供：静岡県立静岡がんセンター 皮膚科 清原 祥夫 先生

その他(注意が必要な皮膚症状)

以下の写真はタルセバ錠による報告ではないが、一般的に重症化しやすい皮膚の有害事象として、以下のような症状には注意を要する。

■ 紫斑

IgA血管炎がみられることがある。四肢や体の一部(とくに前腕や下腿など)に局限した、自覚症状に乏しい、点状～小豆大までの紫斑が出現することがある。限局性のものやびらん・水疱形成を伴わないものであれば重篤になることはない。



IgA血管炎



写真提供：静岡県立静岡がんセンター 皮膚科 清原 祥夫 先生

■ 紅斑

広範な浮腫性紅斑、多形滲出性紅斑については報告されていないが、これらは重症化することがあるものを含んでいる可能性があるので留意する。とくに高熱や紅斑に一部水疱形成やびらんを伴うものは要注意である。さらに粘膜症状(眼カタル症状、口唇炎、口内炎、排尿痛など)を認めるものでは最も重症化する恐れ(スティーブンス・ジョンソン症候群、TEN*など)があるので、この場合は速やかな対応が必要である。必ず専門機関に紹介・相談するべきである。

*TEN：中毒性表皮壊死融解症

タルセバ錠の特定使用成績調査における安全性解析対象症例9,909例の最終解析では、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(5例)、紫斑(21例)、スティーブンス・ジョンソン症候群(3例)が報告されています。

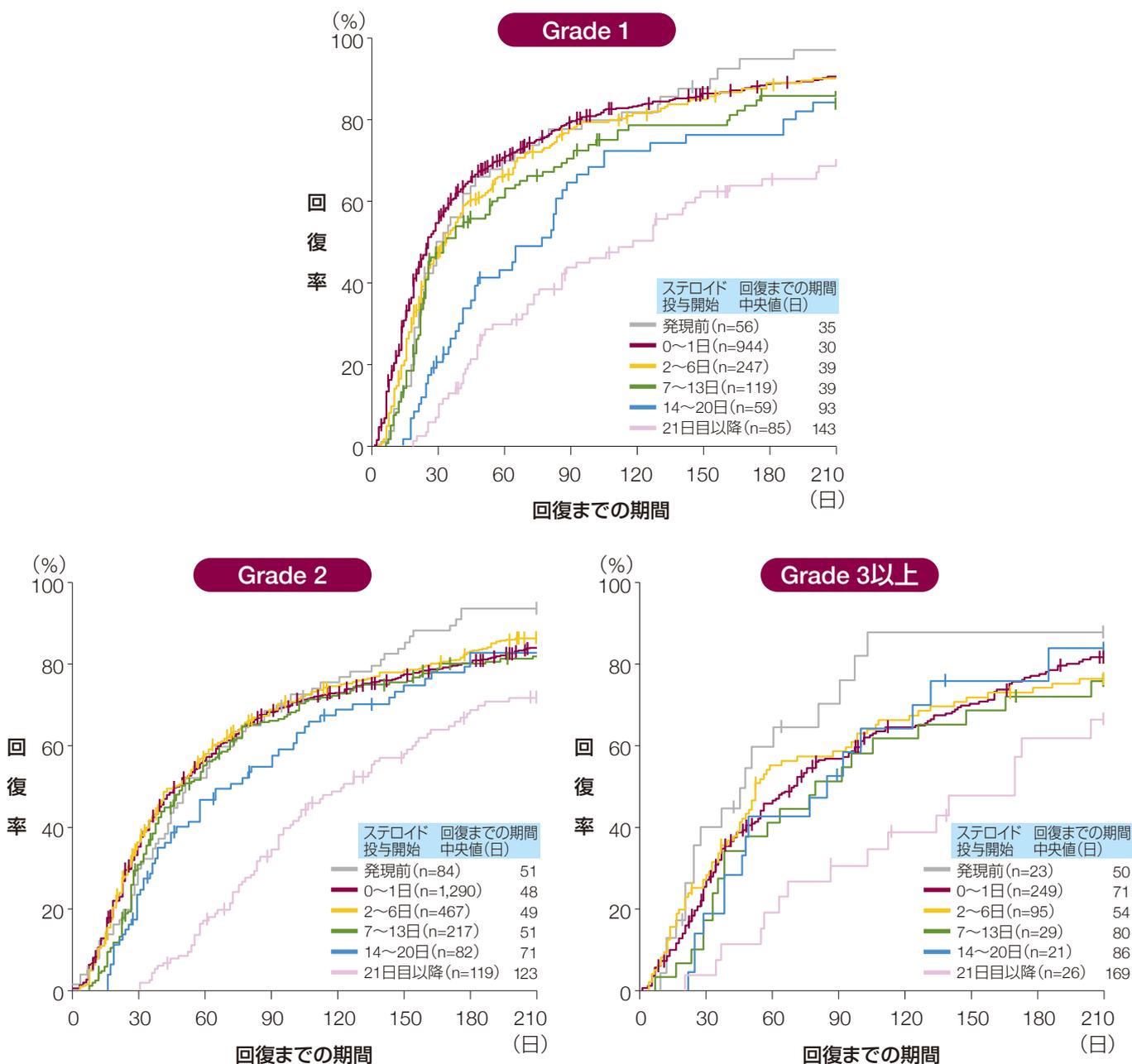
ステロイド治療の開始時期とステロイド剤選択のポイント

なるべく早期からステロイド剤治療を開始することが重要

非小細胞肺癌患者9,909例を対象としたタルセバ錠の特定使用成績調査(全例調査)の一環として、発疹の発現からステロイド投与開始までの期間と回復までの期間を検討した結果は、**図1**のとおりでした⁹⁾。

特定使用成績調査^{5,6)}における発疹の発現時期(タルセバ投与から発現までの期間)中央値は9日で、発疹はタルセバ投与後早期から発現していました。ステロイド剤の開始が遅れないよう、早期からしっかりとモニタリングを行い、治療機会を逃さないことが重要です。

図1：発疹の発現からステロイド投与開始までの期間と回復までの期間(サブグループ解析)



【対象・方法】本解析は、タルセバ錠の特定使用成績調査(POLARSTAR)の一環として実施された。2007年12月から2009年10月までに1,027施設においてタルセバが投与された切除不能進行再発NSCLC全患者(9,909例)を対象に、タルセバ投与に関連する皮膚障害(発疹等)の発現状況及び皮膚障害に対する介入治療の結果について解析を行った。

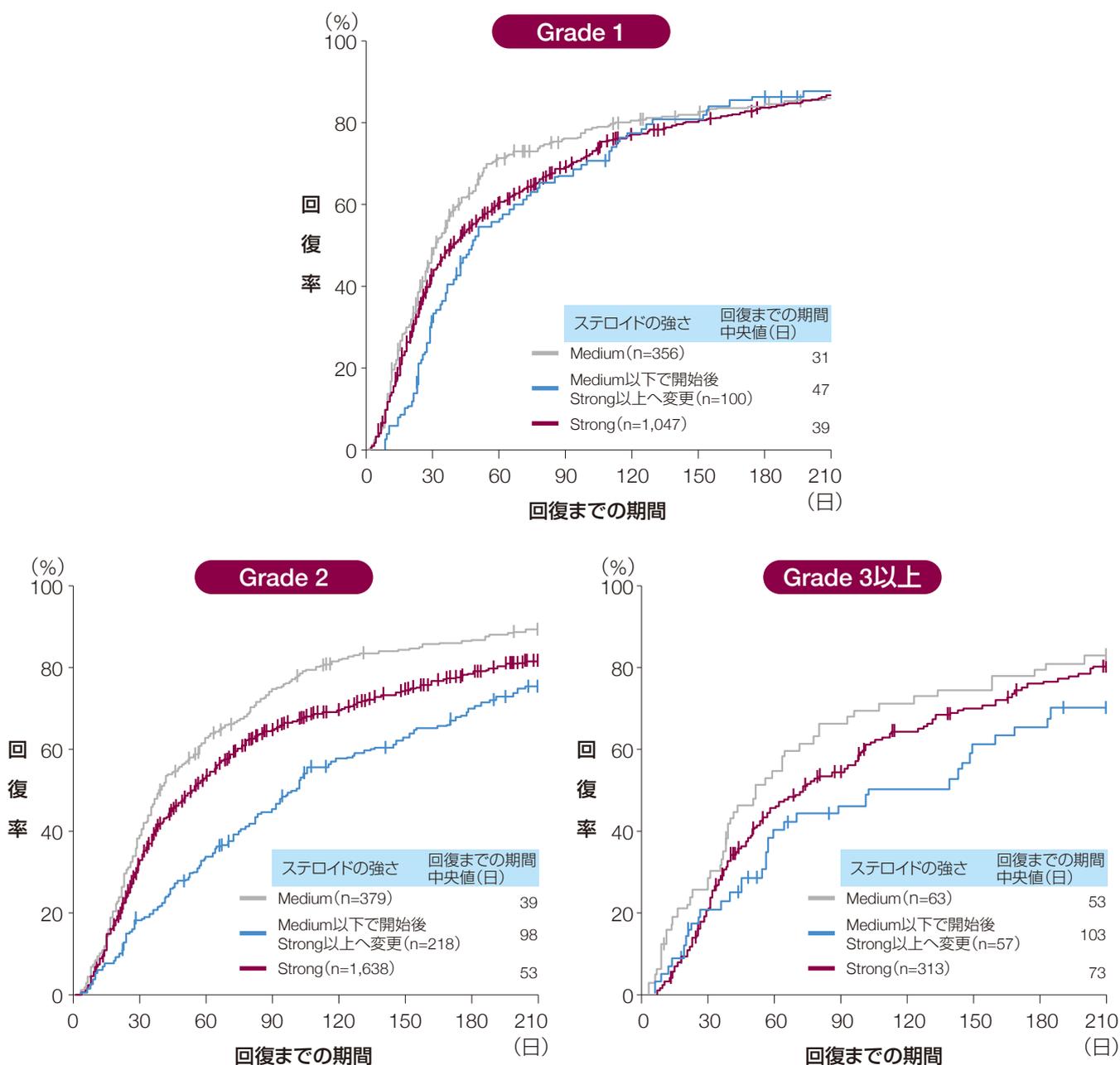
9) Yamazaki N, et al.: Int J Clin Oncol. 2016; 21: 248-253
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

[利益相反]本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬の社員及び謝礼を受領している者が含まれる。

Strong 以上のステロイドで治療を開始することが重要

同様に、発疹に対する治療開始時のステロイドのランクと回復までの期間を検討した結果は、図2のとおりでした⁹⁾。

図2：発疹に対する治療開始時のステロイドのランクと回復までの期間(サブグループ解析)



Medium=MediumまたはWeakランクのステロイドが投与された患者
 Medium以下で開始後Strong以上へ変更=MediumまたはWeakランクのステロイドから開始し、Strongまたはそれ以上のランクのステロイドに切り替えた患者
 Strong=Strongまたはそれ以上のランクのステロイドが投与された患者

結果を解釈する上で重要な限界

- 1.単群の調査研究であり、直接比較する対照群はない。
- 2.患者選択基準が設定されていない。

予防的スキンケアの検討

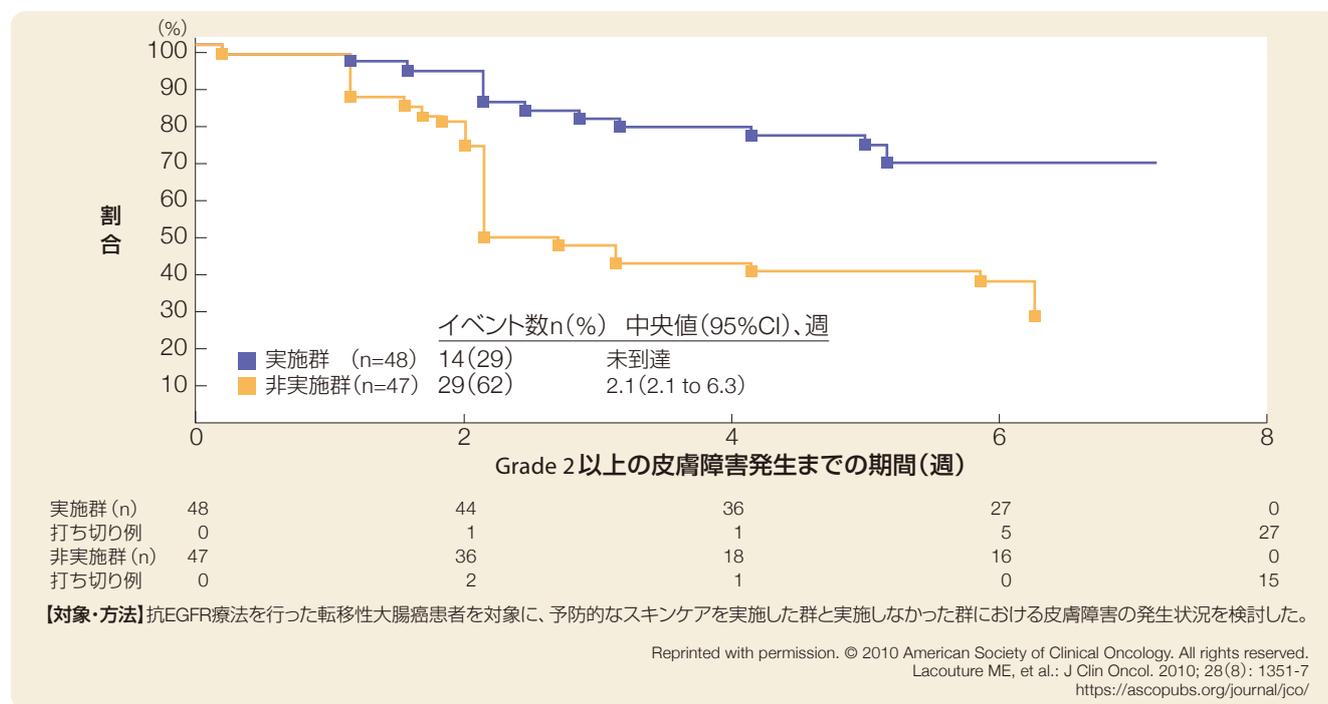
EGFRに関連する皮膚障害のマネジメントについて検討したランダム化試験は少なく、海外においてこれまでに6試験が論文化されていますが、いずれも小規模です。これらの試験はさまざまな癌種や薬剤を対象に予防投与の有無について検討しており、2つの試験でpositiveな結果が報告されています。

STEPP試験では、抗EGFR療法を行った転移性大腸癌患者さんを対象に、予防的なスキンケアを実施した群(実施群)と実施しなかった群(非実施群)における皮膚障害の発生状況を比較しています。実施群では抗EGFR療法開始1日前から保湿剤、日焼け止め、ステロイド外用剤、抗菌薬を使用しました。

その結果、Grade 2以上の皮膚障害の発現率は、実施群：29%、非実施群：62% (オッズ比 0.3 : 95%CI 0.1-0.6)でした。また初回のGrade 2以上の皮膚障害発現までの期間の中央値は、実施群：2.1週、非実施群：未到達でした。

皮膚障害のコントロールのためには、薬剤投与と同時にスキンケアを開始することが重要であると考えられます。

● Grade 2以上の皮膚障害発生までの期間(STEPP試験、海外データ)



● EGFR関連皮膚障害のマネジメントのランダム化試験

試験	薬剤	癌種	治療	結果
Scope et al, 2007 Scope A, et al.: J Clin Oncol. 2007; 25(34): 5390-6	セツキシマブ	大腸癌	8週間のミノサイクリン予防投与(100mg連日経口投与) vs プラセボ	4週時点において、ミノサイクリン予防投与群でmild/moderateの病変数が減少(P=0.005、回帰分析) 両群に差は認められなかった
Jatoi et al, 2008 Jatoi A, et al.: Cancer 2008; 113(4): 847-53	複数	複数	4週間のテトラサイクリン予防投与(500mg 1日2回経口投与) vs プラセボ	4週時点において、テトラサイクリン予防投与群でGrade 2以上の皮疹が減少(P=0.01、Fisher's exact test)。8週時点では両群に差は認められなかった(P=0.61、同上)。
Scope et al, 2009 Scope A, et al.: J Am Acad Dermatol. 2009; 61(4): 614-20	セツキシマブ	大腸癌	5週間の局所pimecrolimus(国内未承認)(1%を顔の左側または右側に1日2回塗布)のreactive療法 vs pimecrolimus 非投与	pimecrolimus群で病変数が減少(P<0.05、McNemar χ^2 検定)*
Jatoi et al, 2010 Jatoi A, et al.: Oncologist 2010; 15(9): 1016-22	複数	複数	28日間の日焼け止め(SPF60)(1日2回塗布) vs プラセボ	両群に差は認められなかった(P=0.36、Fisher's exact test)
Lacouture et al, 2010 Lacouture ME, et al.: J Clin Oncol. 2010; 28(8): 1351-7	パニツムマブ	大腸癌	予防投与+実施 [†] vs 非実施 ^{††}	Grade 2以上の皮膚毒性は、予防投与+実施群が29%、非実施群が62%であった。
Jatoi et al, 2011 Jatoi A, et al.: Support Care Cancer 2011; 19(10): 1601-7	複数	複数	4週間のテトラサイクリン予防投与(500mg 1日2回経口投与) vs プラセボ	Grade2以上の皮疹の発現率は、4週時点(P=0.62、Fisher's exact test)及び8週時点(P=0.41、同上)のいずれにおいても差は認められなかった。

*試験期間を通して顔の両側の病変が有意に減少したため、効果は臨床的に関連がないと考えられた。

[†]保湿剤、日焼け止め、局所ステロイド、経口ドキシサイクリンが含まれる。

^{††}医師が実施したすべての治療。

タルセバ錠投与による皮膚障害とステロイド外用剤

- タルセバ錠投与による皮膚障害は無菌性であるため、ステロイド外用剤による治療が中心となる。ただし時間の経過とともに二次感染を起こすことも多いため、十分なスキンケアを行うとともに、必要に応じて抗生剤の使用も考慮する。
- ステロイド外用剤は皮膚障害の発現早期から外用を開始することが望ましい。ステロイドの外用によって効果がみられた場合は、そのまま数週間以上継続することが多いが、タルセバ錠の投与期間中は何らかの形でステロイド外用剤が必要になることも想定されるため、漫然とした長期連用を避ける意味では1回に塗布する量を減らしてみたり、1日の塗布回数を減らしてみても効果に変化がみられるかどうか試したり工夫してもよい。
- ステロイド使用時には副作用が懸念されるが、内服や注射に比べ、外用剤では長期連用によっても副腎機能低下や肥満、骨粗鬆症などの全身性副作用を起こすことはまれである。皮膚萎縮、酒さ様皮膚炎、毛細血管拡張、二次感染などの局所性副作用も不可逆的なものは少なく、ステロイド外用剤の休止・変更などにより改善されることが多い。
- 副作用を恐れて使うべき時に使わないことはかえって問題となる可能性があるため、医師が適切な処方を行うと同時に、患者が自己判断で中止しないように指導することが重要である。

ステロイド外用剤の種類

ステロイド外用剤は、抗炎症効果により「strongest」「very strong」「strong」「medium」「weak」の5段階のclassに分類されている。顔面にはmedium class以上、四肢や体幹にはstrong class以上が基本となる。

薬効	薬物と濃度
strongest class (最強)	クロベタゾールプロピオン酸エステル(0.05%)
	ジフロラゾン酢酸エステル(0.05%)
very strong class (かなり強力)	モメタゾンフランカルボン酸エステル(0.1%)
	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル(0.05%)
	フルオシノニド(0.05%)
	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル(0.064%)
	ジフルプレドナート(0.05%)
	アムシノニド(0.1%)
	ジフルコルトロン吉草酸エステル(0.1%)
	酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン(0.1%)
strong class (強力)	デプロドンプロピオン酸エステル(0.3%)
	デキサメタゾンプロピオン酸エステル(0.1%)
	デキサメタゾン吉草酸エステル(0.12%)
	ベタメタゾン吉草酸エステル(0.12%)
	フルオシノロンアセトニド(0.025%)
medium class (中等度)	プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステル(0.3%)
	トリアムシノロンアセトニド(0.1%)
	アルクロメタゾンプロピオン酸エステル(0.1%)
	クロベタゾン酪酸エステル(0.05%)
	ヒドロコルチゾン酪酸エステル(0.1%)
weak class(弱い)	デキサメタゾン(0.1%)
	プレドニゾン(0.5%)

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会：日皮会誌 2021; 131(13)：2691-2777より抜粋

ステロイド外用剤の剤型

ステロイド外用剤にはいくつかの剤型があり、病変の種類によって使い分ける。

●ステロイド外用剤の剤型と適応病変

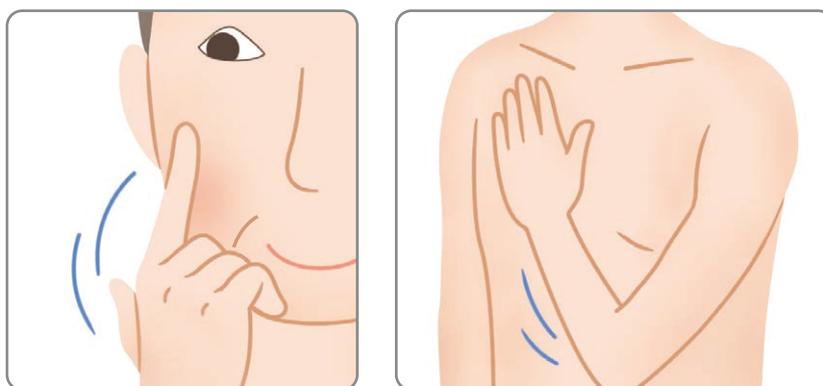
剤型	適応病変	長所	短所
軟膏	あらゆる病変 (びらん、潰瘍を含む)	保護・保湿作用が高い。刺激が 少ないので、傷のある皮膚にも 使用できる	べたつく
クリーム	湿潤面には用いない	べたつかず使用感がよいので、 汗をかく夏に使いやすい	刺激性があり、傷があるとしみる ことがある
ローション	被髪部	べたつかず使用感がよいので、 被髪部に塗りやすい	<ul style="list-style-type: none"> 刺激性がある 被髪部に使用する場合、ほとん どが髪についてしまい、病変の ある皮膚に届いていないこと がある
テープ	肥厚性の病変、亀裂	効果が強力、保護作用が強い	<ul style="list-style-type: none"> 貼付に手間がかかる 皮膚萎縮などの副作用、テープ の粘着剤による刺激、かぶれや 密封による二次感染に注意が 必要

塩原哲夫編：正しいステロイド剤の使い方 2. 外用剤編 改訂3版, 医薬ジャーナル社:22-25, 2012

ステロイド外用剤の基本的な外用法

ステロイド外用剤の基本的な外用法に「単純塗布法」がある。

- 1日2回(朝、夜:入浴後)、病巣に塗布する。
- 狭い病変では指腹部を用い、広い病変では手のひらを用いる。
- すり込むのではなく、皮膚に刺激を与えないようにやさしく外用する。
- 手のひらを用いるときは、手のひらの上で外用剤を温めて、薄くのばすように外用する。



軟膏を塗るポイント

- 入浴・洗浄で汗や汚れ、古い軟膏を取り除いた後に塗るようにする。
- 軟膏は皮膚が乾燥していると伸びにくいので、入浴直後の皮膚が潤っている時に塗布するとよい。
- 皮膚が乾燥している時に軟膏を塗る場合には、保湿剤のローションを塗ってから重ね塗りするとよい。

ステロイド外用剤の使用量

1回の外用に必要な量は、FTU(finger tip unit)を目安にする。1FTUは約0.5gであり、軟膏・クリームでは人差し指の先から第一関節までが1FTUとなる(ローションであれば、1円玉大の大きさ)。1FTUは、成人の手のひら2枚分に対する適量である。例えば、軟膏を片方の腕全体に塗る場合には、3FTU(約1.5g)の軟膏が必要となる。

1FTU

- 軟膏、クリーム：1FTU=約0.5g
- ローション：0.5g=1円玉大

人差し指の先から
第一関節まで

● 1FTUは、成人の手のひら2枚分に対する適量

部位ごとの使用量の目安

顔と首	2.5FTU
体前	7FTU
体後ろ	7FTU
腕	3FTU
手	1FTU
下肢	6FTU
足	2FTU

Reprinted from J Am Acad Dermatol, 69(3), Kiyohara et al, Erlotinib-related skin toxicities: Treatment strategies in patients with metastatic non-small cell lung cancer, 463-72., Copyright 2013, with permission from Elsevier. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.02.025>: 閲覧日2025年3月1日)

部位による吸収度の差

ステロイド外用剤は部位によって吸収度が異なる。ステロイド外用剤を選ぶ際には、対象部位の吸収度も考慮するとよい。ただし、吸収度の高い部位でも、重症の場合には強いランクのステロイド外用剤を使用することがある。

前腕内側を1.0とした場合のステロイド外用剤の吸収度 (数字が大きいほど、吸収度が高い)

頭皮	3.5
頬部	13.0
頸部	6.0
わきの下	3.6
背中	1.7
前腕内側	1.0
前腕外側	1.1
手のひら	0.83
陰囊	42
足首	0.42
足の裏	0.14

保湿剤の使い方

- 保湿剤は、シャワーまたは入浴直後、体をふいた後に使用する。
- 保湿剤は、FTU(前ページ)を目安にして適切な量を塗布する。
- Rash好発部位(顔・前胸部・背中)だけでなく、乾燥しやすい部位である体幹・手足にもまんべんなく塗布する。
- 排泄の際の手洗い後にも、保湿剤を塗布する。
- アルコールのっていない低刺激の保湿剤を使用する。

●主な保湿外用剤の特徴

保湿外用剤	長所	短所	その他の特徴
油脂性軟膏 白色ワセリン、親水クリーム、 ジメチルイソプロピルアズレン軟膏 など	刺激が少ない 効果が長く続く	てかりやべとつき感が好ま れないことがある	入浴直後など皮膚が水分を多 く含んでいるときに塗るの が効果的
尿素製剤	保湿効果が高い 使用感がよい	皮膚炎や掻き傷 <small>か</small> に塗ると、し みるなどの刺激感が出る場 合がある	角質を軟らかくする作用もあ る
ヘパリン類似物質	保湿効果が高い 使用感がよい 刺激が少ない	血行増加作用もあるため、塗 布後に皮膚の赤みが一時的 に増すことがある	塗り伸ばしやすいローション の処方が可能

塩原哲夫編：正しいステロイド剤の使い方 2.外用剤編 改訂3版、医薬ジャーナル社：60, 2012

皮膚科への紹介について

次のような患者さんは、速やかに皮膚科へ紹介してください。

- 中等症・重症で、2週間の治療で改善しない患者さん
- 中等症・重症で、ステロイド外用を継続中の患者さん（顔：2週間以上、その他：2～4週間以上）
- 疼痛、亀裂を伴う爪囲炎の患者さん（場合によっては早期から紹介）
- 重症化する可能性がある皮膚障害を発症した患者さん（発熱、粘膜症状、多形滲出性紅斑、水疱、びらんなど）
- 上記以外の特殊な皮膚障害を発症した患者さん

紹介の際に皮膚科医が知っておきたい情報

皮膚科へ紹介する際には、次のような情報を皮膚科医に提供してください。

- タルセバ錠の投与開始時期（投与期間）
- 皮膚障害に対して行った治療内容
- タルセバ錠の減量、一時休薬・中止ができるかどうか
- タルセバ錠による治療を継続する意思があるかどうか

タルセバ錠を処方する先生方へのお願い

- タルセバ錠の投与を開始する際には、患者さんに対して皮膚障害が高頻度に起こることを説明し、頭皮や爪を含めた皮膚に異常がみられた場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。
- タルセバ錠の投与を開始した後は、診察の際に、患者さんに皮膚障害に関する聞き取りを行っていただき、皮膚の観察を十分に行ってください。
- 皮膚障害が発現した場合の患者さんのスキンケアについても、皮膚科にご相談ください。
- 他の分子標的薬で皮膚障害を経験した患者さんの場合、タルセバ錠投与開始時から皮膚科にご相談ください。

タルセバ錠による皮膚障害の経過と処置

症例提供：わたなべ皮ふクリニック 院長 渡辺 正一 先生

ざ瘡様皮疹 (年齢:70代 性別:女性)

タルセバ錠 投与12日後	皮膚障害出現 ● 顔面 ：皮膚乾燥・紅斑 呼吸器内科でヘパリン類似物質、デキサメタゾンプロピオン酸エステル軟膏を処方。
投与20日後	皮膚科初診
投与42日後	頭部・顔面に紅色丘疹・ざ瘡様皮疹が出現。 ● 顔面 ：デキサメタゾンプロピオン酸エステルクリーム ● 頭部 ：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルローション
投与77日後	皮疹は改善悪化を繰り返しながら徐々に増悪。 ● 頭部 ：クロベタゾールプロピオン酸エステルスカルプ ● 体幹(ざ瘡様皮疹) ： クロベタゾールプロピオン酸エステルクリーム ● 内服 ：ミノサイクリン塩酸塩100mg その後、皮疹はやや軽快。
投与104日後	口腔内疼痛と食欲低下のため、タルセバ100mgへ減量。皮疹はさらに軽快した。

ざ瘡様皮疹



Dr's comment

本症例はタルセバ投与で顔面からざ瘡様皮疹が始まり、ステロイド外用で皮疹の悪化はなかった。しかし途中から徐々に増悪があり、ステロイド外用のランクアップとミノサイクリン塩酸塩内服の追加で症状の進行を抑えることが可能であった。

Day 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130

治療・処置



皮疹の経過

12 皮膚障害出現 皮膚乾燥・紅斑
42 紅色丘疹、ざ瘡様皮疹
91 やや軽快
132 軽快

ざ瘡様皮疹 (年齢:60代 性別:男性)

タルセバ錠 投与7日後	皮膚障害出現 前胸部、上背部に紅色丘疹、被髪頭部に落屑++・紅斑+、 眉毛部・目・鼻周囲に落屑++、紅斑+、口唇・下顎に 毛のう炎が認められた。
投与8日後	皮膚科初診 ●頭皮：デキサメタゾンプロピオン酸エステルローション ●顔面：デキサメタゾンプロピオン酸エステルクリーム ●胸部：ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン 硫酸塩軟膏外用、ミノサイクリン塩酸塩、ロラタジン内服
投与11~15日後	胸部・顔面の皮疹は軽快
投与20日後	広範なざ瘡様皮疹が出現
投与34日後	軽快したため、デキサメタゾンプロピオン酸 エステル外用、ロラタジン内服のみとした。
投与83日後	乾燥肌、胸背部の紅色丘疹、顔面の非開放ざ 瘡が出現。ジフロラゾン酢酸エステル/ビタミン A油、尿素製剤ローションを追加。
投与97日後	肝障害のためタルセバ錠を休薬したところ、 111日後に皮疹は色素沈着となった。
投与133日後	タルセバ錠100mg/日に減量して再開したところ 前胸部、背部に皮疹が出現、デキサメタゾンプロピ オン酸エステル外用、ロラタジン内服を再開した。

ざ瘡様皮疹



投与8日後



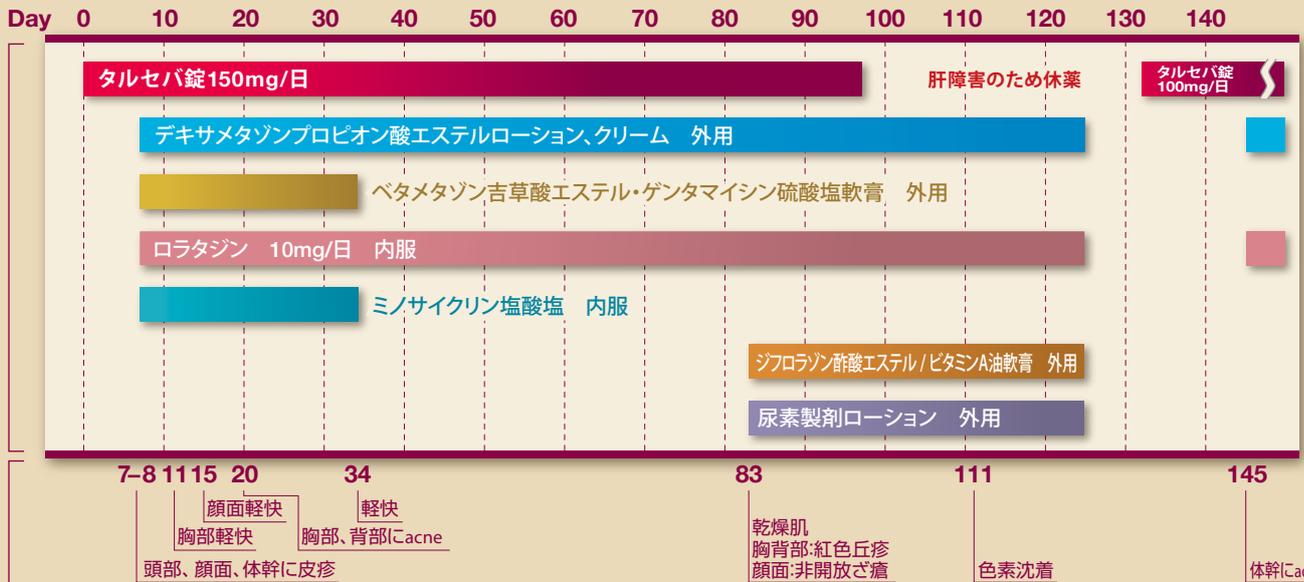
投与20日後



投与34日後

Dr's comment

ざ瘡様皮疹はタルセバ錠投与6日目ころから出現しやすく、毛包に一致した紅色丘疹と、膿疱が混在することが多い。本症例では膿疱が目立つ。この膿疱は通常無菌性であるため、ステロイド外用剤を塗布することで症状が軽快している。内服薬として毛のうの炎症に対する抗炎症作用を持つミノサイクリン塩酸塩を併用している。さらに痒みが強い場合に掻破を繰り返していると皮膚炎は二次感染を起こしやすくなるため、抗ヒスタミン剤内服も効果的である。



間擦部のざ瘡様皮疹 (年齢:50代 性別:女性)

タルセバ錠 投与5ヵ月後	<p>皮膚科初診 後頭部に漿液性痂皮の厚く付着したびらんを伴う紅斑あり。臥床時の摩擦のため、びらんが生じていた。疼痛も強い。ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩ローションの外用にて軽快しないため皮膚科に紹介された。頭髪は縮毛、疎毛となっている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 後頭部：ジフロラゾン酢酸エステル軟膏を外用した上に、亜鉛華単軟膏をガーゼにのばして重層塗布 ● 頭皮：ジフロラゾン酢酸エステル軟膏
処置2週後	<ul style="list-style-type: none"> ● 後頭部：痂皮がほぼとれて、びらんが軽快。
処置4週後	<ul style="list-style-type: none"> ● 後頭部：上皮化し、疼痛が消失。 ● 頭皮：丘疹が軽快したため、外用を終了。

間擦部のざ瘡様皮疹(後頭部)



Dr's comment

ざ瘡様皮疹は、鼠径部や後頭部などの間擦部では、びらんを伴う紅斑となりやすい。
びらん面は疼痛があり、浸出液を伴うため、ステロイド軟膏と亜鉛華単軟膏の重層塗布法が有用である。亜鉛華単軟膏の重層塗布法には、①密封効果(先に外用した軟膏の吸収を高める)、②乾燥作用(浸出液を吸収し乾燥させる)、③止痒・鎮痛作用がある。疼痛を軽減し、上皮化を促進する作用が期待できる。

Day 0 150 160 170 180

治療・処置

タルセバ錠150mg/日

ベタメタゾン吉草酸エステル・
ゲンタマイシン硫酸塩ローション 外用

ジフロラゾン酢酸エステル軟膏 外用

亜鉛華単軟膏 外用

皮疹の経過

150

丘疹、膿疱、
痂皮

164

痂皮、びらん
軽快

178

疼痛消失
丘疹軽快

症例提供：静岡県立静岡がんセンター 皮膚科 清原 祥夫 先生

ざ瘡様皮疹 (年齢:40代 性別:男性)

タルセバ錠 投与5日後	皮膚障害発現・皮膚科受診 顔面にざ瘡様皮疹が出現。 ● 顔面 ：クロベタゾン酪酸エステル軟膏
投与7日後	ざ瘡様皮疹が前胸部、背部に拡大。 ● 前胸部・背部 ：クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏
投与9日後	前胸部、背部のざ瘡様皮疹は、一部膿痂疹となった。顔面はクロベタゾン酪酸エステル軟膏からベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏に変更した。
投与25日後	皮疹のGradeが不変のため、タルセバ錠を3日間休薬。
投与35日後	顔面の皮疹は色素沈着となったが、体幹の皮疹は持続した。

ざ瘡様皮疹



投与23日後



投与23日後



投与35日後



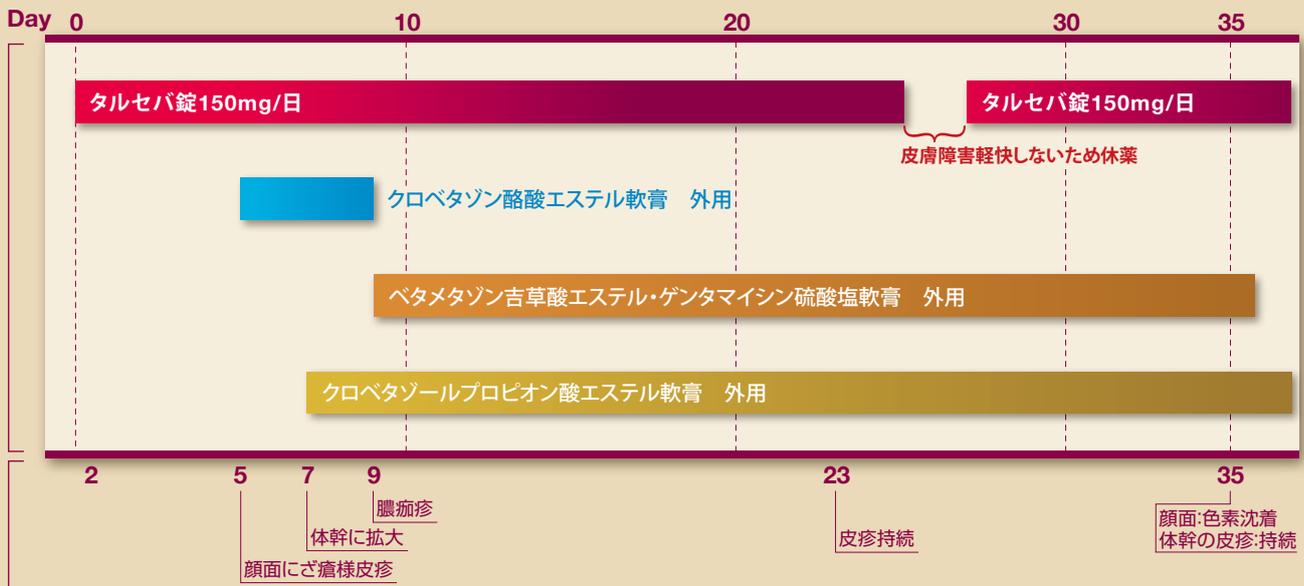
投与35日後

Dr's comment

ざ瘡様皮疹は本症例にみられるように、顔面のほかに前胸部や上背部にも好発する。ざ瘡様皮疹は原則として無菌性膿疱であるため、体幹部の場合は顔面と異なり治療初期から強いランクのステロイド剤を使用し、短期間で症状コントロールを図る戦略をとることも重要である。本症例に関してはstrongest classのステロイドの外用が使用された。ただ、ざ瘡様皮疹に対する効果は不十分で、タルセバ錠を休薬せざるを得なかった。

治療・処置

皮疹の経過



ざ瘡様皮疹 (年齢:40代 性別:男性)

タルセバ錠 投与4日後	皮膚障害出現 ● 頸部：紅色丘疹 ● 口囲・前胸部：ざ瘡様皮疹
投与6日後	皮膚科初診 ジフルプレドナート軟膏の外用を開始
投与11日後	皮疹は軽快
投与13日後	皮疹がほぼ消失し、色素沈着が残った。

ざ瘡様皮疹



Dr's comment

タルセバ錠内服開始7日目から上背部に毛包一致性の紅色丘疹が多発。皮疹出現直後よりvery strong classのステロイド外用剤による治療を開始したところ速やかに皮疹は消退した。このように、皮疹発現の早期から強めのステロイド外用剤を使用することがポイントである。



症例提供：国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 科長 山崎 直也 先生

ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥 (年齢:70代 性別:男性)

タルセバ錠 投与16日後	皮膚障害出現 ● 顔面 ：ざ瘡様皮疹(紅色丘疹、膿疱多発) ● 手背～前腕 ：ざ瘡様皮疹(紅斑、紅色丘疹、膿疱多発) ● 手掌 ：皮膚乾燥、紅斑、落屑 タルセバ錠投与開始16日後より、内科でベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル/ヘパリン類似物質外用。
投与28日後	皮膚科初診 ● 顔面 ：アルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏 ● 手背～前腕 ：クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏、テトラサイクリン塩酸塩軟膏 ● 手掌 ：クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏、ミノサイクリン塩酸塩200mg/日内服
投与39日後	顔面、手背～前腕及び手掌の皮疹は軽快した。顔面にはアルクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏のみ継続。手背～前腕は症状が重症で、初期にベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルが無効であったため、症状軽減後もクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏を継続。また膿疱が消失したためテトラサイクリン塩酸塩軟膏から、ヘパリン類似物質に変更。

ざ瘡様皮疹



投与28日後



投与28日後



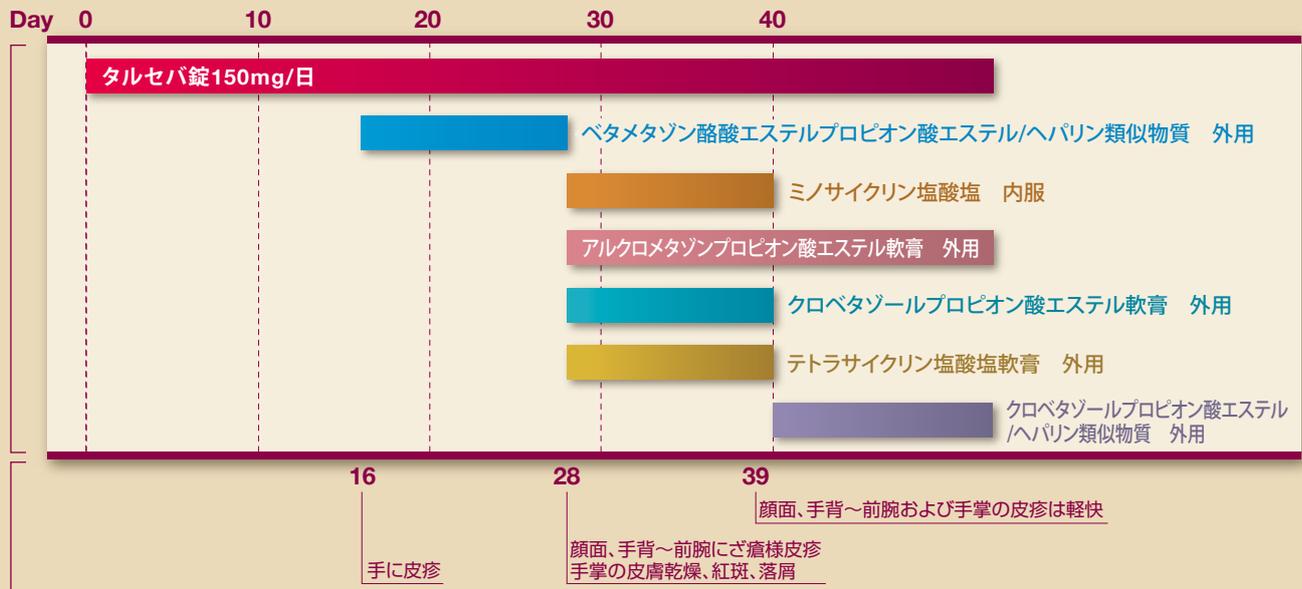
投与39日後



投与39日後

Dr's comment

手背から前腕部にかけて、毛包一致性の膿疱と紅色丘疹を伴う紅斑が出現。手掌部には乾燥症状と落屑性紅斑を認める。Strongest classのステロイド外用剤による治療を開始し皮疹は軽快した。この症例は多発する膿疱と強い乾燥症状が特徴である。膿疱のほとんどが無菌性であるため、早期からstrongest classのステロイド剤の外用を行い、乾燥症状に対しては適宜ヘパリン類似物質クリームとの併用を行うことがポイントである。膿疱に対しては、毛包への抗炎症作用を期待してミノサイクリン塩酸塩内服の併用も勧められる。



ざ瘡様皮疹、爪囲炎 (年齢:50代 性別:男性)

タルセバ錠 投与2日後	皮膚障害出現 腕に皮疹が出現し全身に拡大。顔面に皮膚乾燥、及び顔面・胸・背中・頸部に膿疱がみられる。左母趾陥入爪、右4指爪囲炎。 ● 顔面 ：ジフルプレドナート軟膏、白色ワセリン ● 胸・背中・頸部の膿疱 ：ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏、クロバタゾールプロピオン酸エステル軟膏
投与12日後	皮膚科初診 ● 顔面の膿疱 ：ジフルプレドナート軟膏をジフロラゾン酢酸エステルに変更し、ロラタジン内服を開始
投与22日後	膿疱消失
投与36日後	● 皮膚乾燥 ：ヘパリン類似物質ローション ● 陥入爪 ：ジフロラゾン酢酸エステル外用、テーピング
経過	陥入爪と皮膚乾燥は持続。顔面・背部・胸部にジフロラゾン酢酸エステル、ヘパリン類似物質ローション、ロラタジンを継続投与。

ざ瘡様皮疹



投与開始12日後



投与開始15日後



投与開始36日後

爪囲炎



投与開始22日後

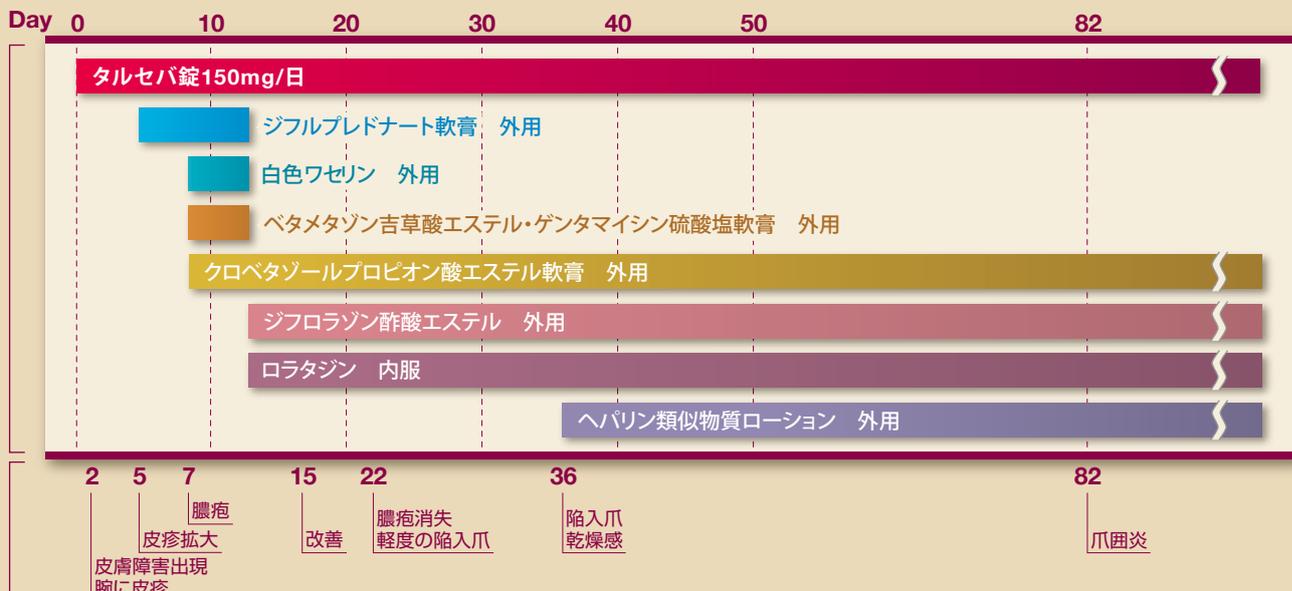


投与開始36日後

Dr's comment

【顔面】 顔面へのstrongest classの使用は躊躇されるところだが、効果が乏しい場合は積極的に強めのステロイド剤を使用し、症状の改善とともに適宜ランクダウンしていく。

【左母趾】 タルセバ錠の皮膚反応の特徴として軽度の陥入爪でも強い炎症症状を起こすことがあるため、スパイラルテープ法を用いて爪と皮膚の接触を防ぐことが、爪囲炎の治療にとって重要である。発赤や肉芽腫に対しては、very strong classのステロイド剤の外用を追加することもポイントとなる。



症例提供：岡山ろうさい病院 皮膚科 部長 白藤 宜紀 先生

ざ瘡様皮疹、爪囲炎 (年齢:80代 性別:女性)

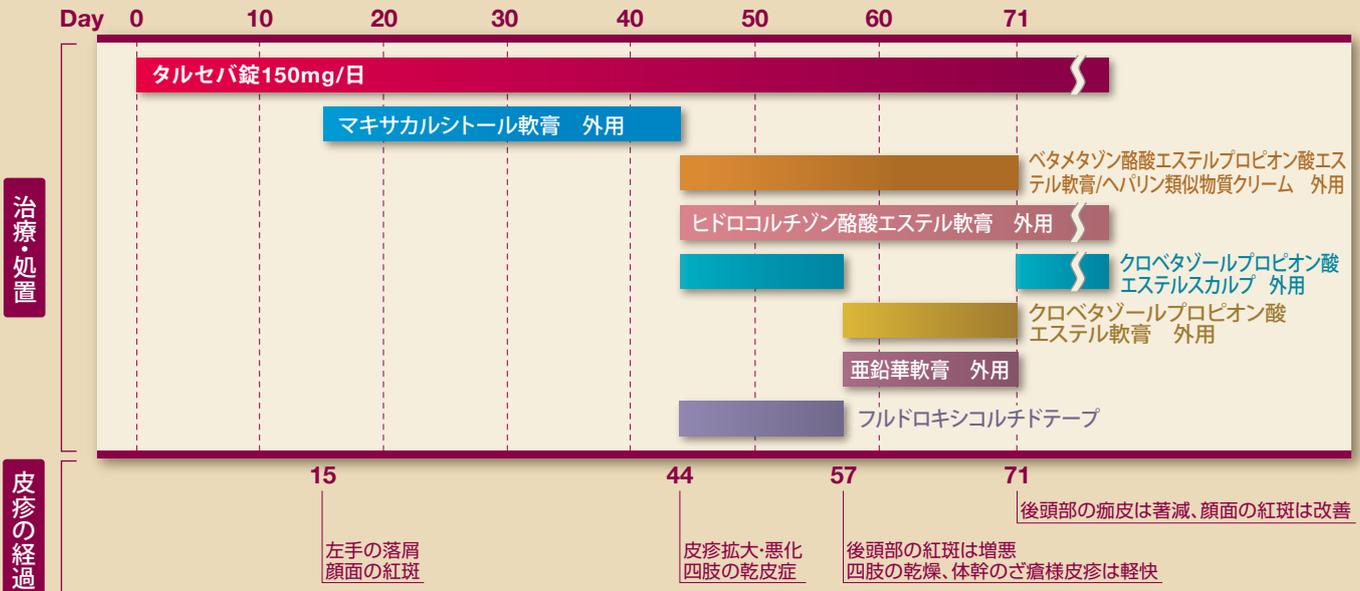
タルセバ錠 投与15日後	皮膚障害出現 ●左手：落屑 ●顔面：紅斑 ●頭部：落屑を伴うざ瘡様皮疹、紅斑 ●四肢乾皮症、爪囲炎、手指・眼囲・鼻・体幹の紅斑・ざ瘡様皮疹 内科にてマキサカルシトール軟膏を外用。
投与44日後	皮膚科初診 ●顔面：ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏 ●頭部：クロベタゾールプロピオン酸エステルスカルプ ●躯幹・四肢・手：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏/ヘパリン類似物質クリーム ●爪囲の亀裂：フルドロキシコルチドテープ
投与57日後	四肢の乾燥、体幹のざ瘡様皮疹、爪囲・手指の紅斑は軽快したが、頭部には膿疱、厚い痂皮形成を伴うようになったため、クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏と貼付剤型亜鉛華軟膏の重層に変更。
投与71日後	後頭部の痂皮は著減し、紅斑もやや軽快した。以後、クロベタゾールプロピオン酸エステルスカルプ外用に戻した。爪囲の亀裂は改善した。

脂漏性皮膚炎、爪囲炎



Dr's comment

内科担当医からビタミンD3製剤が処方されたが、改善がないため皮膚科紹介となっている。皮膚科での適切なステロイド外用で皮疹が軽快した良いケースである。本症例においては、頭皮の皮膚症状がクロベタゾールプロピオン酸エステルスカルプから軟膏に変更することで改善したことも幸いであった。頭皮の皮疹の場合はしばしば厚い痂皮を伴うため、ローションタイプの外用剤では浸透が不十分で効果が得られないことがある。その際には、使用感は劣るが、より良い臨床効果を得るため被髪部であっても軟膏を厚めに塗布することがある。



爪囲炎、角化・亀裂 (年齢:60代 性別:女性)

タルセバ錠 投与開始時	内科にて乾燥部位に ヘパリン類似物質ローション外用
投与76日後	● 手指 ：爪囲炎 ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン 硫酸塩クリームを外用追加し経過観察
投与272日後	皮膚科専門医初診 ● 手指 ：爪囲炎 ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン 硫酸塩クリームからクロベタゾールプロピ オン酸エステル軟膏に外用を変更し、ミノサ イクリン塩酸塩200mg/日内服開始。 ミノサイクリン塩酸塩は症状をみながら長期 に渡り断続的に継続。
投与370日後	● 手掌 ：皮膚乾燥・亀裂増悪 サリチル酸ワセリン+ジフロラゾン酢酸エス テル軟膏に外用を変更し、1カ月程度で軽快。

手指の爪囲炎



投与76日後



投与320日後

手掌の皮膚乾燥・亀裂



投与216日後



投与244日後

Dr's comment

タルセバ投与初期に高頻度に出現するざ瘡様皮疹は、普段のスキンケアと保湿剤外用及びタルセバの適切な減量によって予防できた。その後に出現したGrade 1の爪囲炎と皮膚乾燥はstrong classのステロイド外用にて軽快したが、タルセバ長期投与になるに従って爪囲炎、皮膚乾燥がGrade 2となることがあったため、ステロイド外用剤のclassや保湿剤の種類を変更することで対応した。また、ミノサイクリン塩酸塩内服は効果的であった。



強い痛みを伴うびらん・潰瘍 (年齢:40代 性別:男性)

<p>タルセバ錠 投与 開始初期</p>	<p>び瘡様皮疹、爪囲炎などを生じたが、ミノサイクリン塩酸塩内服、ステロイド外用などで略治。</p>
<p>投与 約1年後</p>	<p>臀部、下肢などに、一部紫斑を伴う小丘疹が出現した後、臀部、大腿内側、膝関節部に強い痛みを伴うびらん・潰瘍を形成した。アモキシシリン・クラブラン酸カリウムを投与するも改善せず、MRSAを同定後、ホスホマイシン及びセフジニル内服を併用したところ、急速に潰瘍は上皮化し、疼痛も改善した。</p>

大腿内側のびらん・潰瘍



Dr's comment

タルセバなどのEGFR阻害薬による皮膚障害は無菌性に生じるとされているが、投与期間が長くなってくると、それまでの炎症による角層、表皮などの障害により、黄色ブドウ球菌がコロナイゼーションしてくる。MRSAが感染症を引き起こした症例であるが、対策として、時折皮疹部の細菌叢のモニタリングを行ったり、感染症を生じた際には速やかに適切な抗生物質を投与することが必要である。



クリテイカルピスの事例

Rash Managementを考慮したクリテイカルピスの1例です。タルセルシド錠の投与にあたっては、投与時からRashの発現を想定して指導を行い、定期的にコントロール状況をチェックすることが重要です。

治療開始時

主治医

保湿剤の処方

- ヘルピン類似物質
- フゼリン
- 尿素軟膏
- 市販の保湿剤でも可

看護師

Rashマネジメントの指導

- Rashの種類（発疹、皮膚乾燥、爪囲炎等）
- 好発部位（顔、胸、背中、手足、うなじ等）
- 発現時期
- スキンケアの方法
- 日常生活の注意
- 食事、入浴、ひげそり、外出、衣服など
- ハンドブック、日誌の配布と記載

薬剤師

服薬指導

- 服薬方法
- 併用薬剤の確認
- 副作用の説明
- ステロイド・保湿剤の塗り方

入院～退院時

主治医

治療（Rash発現時）

- 症状・gradeに応じて治療
- ステロイドの処方
- 必要に応じて皮膚科への紹介

看護師

Rashのチェック

- 皮膚の状態のチェック（毎日）

指導

- スキンケアの方法
- 日常生活の注意
- 日誌への記載

薬剤師

副作用のチェック

- Rashのほか、下痢、口内炎等についてもチェック
- ステロイド・保湿剤の塗り方の指導

退院時服薬指導

外来診療時

主治医

治療

- コントロール状況とgradeの再評価
- 必要に応じて薬剤の変更
- ステロイド剤のランクアップ
またはランクダウン
- 必要に応じてタルセルシドの減量
- 必要に応じて皮膚科への紹介

看護師

Rashのチェック

- 皮膚の状態のチェック
- 日誌の記入内容の確認

薬剤師

副作用のチェック

- 副作用のチェック
- 必要に応じて服薬指導

タルセバ錠投与中のスキンケア

タルセバ錠投与中は、皮膚の重篤な症状を軽減させ投与を継続するために適切なスキンケアを行うことが重要です。スキンケアの基本は「清潔の保持」「保湿」「外的刺激からの保護」で、タルセバ錠の投与開始前から実践します。中には間違ったスキンケアによって症状を悪化させている患者さんもいます。以下のポイントを参考に、患者指導を行ってください。

入浴・シャワーのポイント

- かゆみが強い場合は、入浴・シャワーのお湯は熱すぎない温度(夏期:37℃程度、冬期:39℃程度)で行う。
- 硫黄の入った入浴剤は皮膚を乾燥させてしまうため勧めない。
- 石けん・シャンプーは、低刺激性のものを選ぶ。
- 石けん・シャンプーは、商品に付記されている適切な量を使用する。
- 石けんを泡立てて、手のひらでやさしく洗う。
(泡で洗うことで汚れは落ちやすくなり、皮膚に対する刺激は少なくなる)
- 石けん・シャンプーは、ていねいに洗い流す。
- 入浴後は、清潔なタオルで軽く押さえるようにして乾かす(こすらない)。

洗顔のポイント

- 洗顔料の選択は、皮膚状態を考慮して検討する。

洗顔の手順

1 めるま湯で顔全体を濡らす



お湯が熱すぎると肌の乾燥を促進させるので、37℃くらいを目安に。

2 洗顔料を泡立てる



泡立ちにくい時は、泡立てネットなどを使うとよい。

3 Tゾーン・Uゾーンに泡をなじませる



皮脂が多いTゾーンから始める。指の腹を使って、泡と汚れをなじませる。

4 目元・口元に泡をなじませる



皮膚が薄い部分なので、やさしく洗う。泡は、肌のにせるだけで汚れを浮き上がらせるので、こすりすぎないようにする。

5 めるま湯で、ていねいに洗い流す



被髪頭部、額の境界部、顎から首の部分なども泡が残らないようにていねいに洗い流す。入浴時ならシャワーのお湯をかけてもよい。

*男性も洗顔料を使用して洗顔してから薬剤や保湿剤を使用することを勧める。

泡立て方法

手で泡立てる

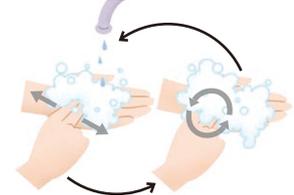
1 最初に石けんで手を洗い、手の汚れを落としておくと泡立てやすい。



2 石けんを手に取り、軽く泡立てる。



3 適宜水を加えながら、指先を使ってホイップするようにして空気を送り込む。



ワンポイント



泡立てネット

市販の泡立てネットを使ってもよい
(ただしネットで肌をこすらない)



泡のクッションができるくらいに

紫外線防止の基本

● 紫外線を浴びないように工夫しましょう

紫外線のダメージを避けるために最も効果的なことは、「紫外線を浴びないこと」です。しかし日常生活で私たちが紫外線を100%避けるのは不可能。紫外線防止用化粧品を活用すると同時に、

- つばの広い帽子をかぶる
- 日傘をさす
- 長そでを着る(長時間外で過ごす場合は、ラッシュガードを着用することも有効です)
- サングラスをかける

など、できる限り「紫外線を浴びない」工夫をし、紫外線から肌を守りましょう。

● 紫外線防止用化粧品を正しく選びましょう

紫外線防止用化粧品は正しく選ぶことが大切です。炎天下の海辺や雪山で浴びる紫外線と、通勤や買い物などの日常生活で浴びる紫外線の量や強さは同じではありません。紫外線をきちんと防ぐためには、下の表を参考に、

- シーンに合わせた紫外線防止用化粧品を選ぶこと
- 紫外線防止化粧品の「SPF」「PA」「UV耐水性」表示を確認して選ぶことが大切です。

生活シーンに合わせた紫外線防止化粧品の選び方	紫外線防御 (SPF)			紫外線防御 (PA)		
	水に触れない	水に触れる	水に浸かる	++++	+++	++
長時間の屋外活動	50+	50	40	++++	+++	++
日常生活や短時間の屋外活動	30	20	10	++++	+++	++

水に濡れない
スポーツや
スポーツ観戦
登山
ハイキング等

沢遊び
クルージング
洗車
ガーデニング等

屋外プール
海水浴
マリンスポーツ等

日常生活 (通勤等)
軽いレジャー (散歩、ショッピング等)

耐水性表示なし UV耐水性★*^{※1} UV耐水性★★*^{※2}

耐水性
※1…紫外線防止効果の耐水性が優れている
※2…紫外線防止効果の耐水性が非常に優れている

● 紫外線防止用化粧品を正しく使いましょう

紫外線防止用化粧品を正しく選んでも、使い方が間違っていると十分な効果は期待できません。量が少なすぎたり、ムラづきが原因で思わぬ日焼けをすることがあります。たとえ汗、水に強いウォータープルーフタイプの化粧品であっても、衣服や動作による摩擦などが原因で落ちてしまうことがあります。

- 十分な量を肌にムラなくのばすこと
- 少なくとも2~3時間おきを目安に状況を見て塗り直すことを忘れないようにしましょう。

化粧・クレンジングのポイント

化粧

- 必要のない時や炎症のトラブルがある時は化粧をしないようにする。
- 化粧品は低刺激性のものを選び、帰宅したらすぐに洗い落とす。

クレンジング

- 化粧をした日は、洗顔の前にクレンジングを行う。
- クレンジングは肌に負担をかけるので、比較的肌に優しいクリームタイプや乳化した白いジェルタイプのメイク落としを使い、40秒程度で手早く行うようにする。
- メイク落としは商品に付記されている適切な量を使用する。量が少ないとこすりすぎる傾向がある。のばして、なじませるようにし、肌をこすりすぎない。
- すすぎは、ぬるま湯を使って手早く行う。メイクが多少残ったとしても、洗顔で落とせるので問題ない。汚れの6割くらいを落とすつもりで。



ひげ剃りのポイント

- 顔に皮疹がある場合、通常のカミソリでは皮疹を傷つけて症状悪化や二次感染の原因になるため、洗浄機能付きの電気シェーバーが推奨される。シェーバーはこすらず押し当てるようにシェーブする。

爪囲炎の際のポイント

- 手袋・靴下を着用する。
- 爪先を圧迫するような固い靴、きつい靴をはかない。
- 爪には細菌が繁殖しやすいので、毎日石けんで指趾を1本ずつていねいに洗浄し、清潔の保持に努める。
- 爪に汚れがたまっている場合は、清潔なめん棒などを使用して汚れを除去する。
- 爪は長く伸ばして真っ直ぐに切る(一文字切り、スクエアカット)。
- ひび割れを防ぐために、入浴後など爪がやわらかくなっている時に爪を切る(あるいはヤスリを使う)。



衣類選びのポイント

- 肌への刺激が少ない素材で、締め付けすぎないものを選ぶ。

食事及び嗜好物についてのポイント

- 暴飲暴食を避け、バランスの良い食事を取ることが重要。
- かゆみがある場合は、酒・コーヒー・香辛料など、刺激性の食品は避けるようにする。

喫煙について

- 煙草に含まれるニコチンは、毛細血管を収縮させ血液循環不良による皮膚の新陳代謝不良を招く。そのため、長期的には皮膚の老化を促進させてしまうことになる。

その他の日常生活について

- 睡眠時間が少なくならないようにする。
- イライラしたり、心理的ストレスをためないようにする。
- 皮膚症状を気にして触りすぎない。

ステロイド外用剤の使用について

- 医師の指示なく突然ステロイドをやめると悪化してしまう可能性がある。医師の指導のもとに正しく使用するよう指導すること。

患者指導のポイント

スキンケア指導をする際は、こちらからの情報を押し付けすぎないことが重要です。どのような日常のスキンケアを行っているかを丁寧に尋ねた上で、それぞれの患者さんに合った適切な情報を伝えるようにします。男性患者さんはスキンケアに無関心なことも多いため、本人だけでなく家族に対する指導も重要になります。また、現在のわが国のスキンケア製品は、安全性の訴求は当然で、さらに効能効果を有する優れたものが多くなってきました。そのため、「何を使うか」だけでなく、「どのように使用するか」を指導することも大切です。そして今の皮膚の状態を評価し、適宜皮膚科専門医にアドバイスをもらうことが肝要です。

【参考・引用文献】

中川秀己：患者指導のためのスキンケアマニュアル. 日経BP社, 2001
 安部正敏 編：病態・処置別スキンケアトラブルケアガイド. 学習研究社, 2008
 日本美容皮膚科学会 監修：美容皮膚科学. 南山堂, 2005
 吉木伸子：今さら聞けないスキンケアの正解, 主婦の友社, 2010
 田上八朗 編：スキンケアの実際. 文光堂, 1999

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご注意ください。

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤

タルセバ錠 150mg

Tarceva エルロチニブ塩酸塩錠

日本標準商品分類番号: 874291

規制区分: 劇薬、処方箋医薬品[※]

貯法: 室温保存

有効期間: 5年

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

10. 相互作用

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用^(注1)

11.1.1 間質性肺疾患(4.4%)

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

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

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

11.1.3 重度の下痢(1.1%)

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

11.1.4 急性腎障害(0.1%未満)

急性腎障害等の重篤な腎機能障害があらわれることがある。

11.1.5 重度の皮膚障害

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

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

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

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

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

11.1.8 角膜穿孔(0.1%未満)、角膜潰瘍(0.1%未満)

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

11.2 その他の副作用^(注1)

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

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

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

注2) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

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

22. 包装

14錠(PTP14錠×1)

**

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

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

**2025年4月改訂(第6版)

**2024年11月改訂(第5版)



製造販売元
チェプラファーム株式会社
東京都千代田区外神田4丁目14-1

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

【警告・禁忌を含む注意事項等情報】等の改訂に十分ご注意ください。

抗悪性腫瘍剤

薬価基準記載

上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤

タルセバ錠 25mg
100mg

Tarceva® エルロチニブ塩酸塩錠

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

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈非小細胞肺癌〉

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

〈治療不能な腺癌〉

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

本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を慎重に行うこと。

6. 用法及び用量

〈非小細胞肺癌〉

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

〈治療不能な腺癌〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

治療不能な腺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における休薬減量基準(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
	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。
角膜炎	3	Grade 1以下になるまで休薬	50mgで再開
	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休薬	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。
下痢	3	Grade 1以下になるまで休薬	50mgで再開

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

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。[1.1参照]
- 8.2 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 8.3 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無)を十分に観察し、胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈酸素分圧(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。[1.2、1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]
- 8.4 本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい。[9.3、11.1.2参照]
- 8.5 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[11.5参照]

〈治癒切除不能な痔瘻〉

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者
消化管穿孔があらわれることがある。[11.1.7、15.1.3参照]
 - 9.1.2 肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、8.3、11.1.1、15.1.1参照]
 - 9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
非小細胞肺癌患者で、間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、8.3、11.1.1、15.1.1参照]
- 9.2 肝機能障害患者
肝機能障害が増悪することがある。[8.4、11.1.2参照]
エルロチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。
- *9.3 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]
- 9.4 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること。妊婦における使用経験はない。また、動物実験では、流産(ウサギ)、胚致死及び生存胎児数減少(ウサギ、ラット)が報告されている。また、胎児中(ラット)に移行することが報告されている。[9.4参照]
- 9.5 授乳婦
授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。
- 9.6 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.7 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用^{注1)注2)}

- 11.1.1 間質性肺疾患(4.4%、6.4%)
間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質性肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等)があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、1.3、8.3、9.1.2、9.1.3、15.1.1参照]
- 11.1.2 肝炎(0.1%未満、頻度不明)、肝不全(0.1%未満、頻度不明)、肝機能障害(1.6%、4.6%)
ALT、AST、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[8.4、9.3参照]
- 11.1.3 重度の下痢(1.1%、0.7%)
重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例が報告されている。必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者状態によりドパミン(ロペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休業を考慮すること。
- 11.1.4 急性腎障害(0.1%未満、0.2%)
急性腎障害等の重篤な腎機能障害があらわれることがある。
- 11.1.5 重度の皮膚障害
ざ瘡様発疹等の発疹(6.3%、4.1%)、爪囲炎等の爪の障害(0.8%、0.9%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(0.3%、0.2%)、皮膚潰瘍(0.2%、頻度不明)、そう痒症(0.1%、0.1%)等があらわれることがある。また、重度の皮膚障害発現後に、蜂巣炎、敗血症等の感染症を合併した症例も報告されている。[8.5参照]
- 11.1.6 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満、頻度不明)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明、頻度不明)、多形紅斑(0.1%未満、0.2%)
皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがある。

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

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

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

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

11.2 その他の副作用^(注1)

(非小細胞肺癌)

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

(治癒切除不能な肺癌(ゲムシタピンとの併用療法))

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

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

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

注2) 「重大な副作用」の発現頻度は、非小細胞肺癌、治癒切除不能な肺癌の順に記載した。

注3) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

注4) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

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

22. 包装

<タルセバ錠25mg>14錠(PTP14錠×1)
<タルセバ錠100mg>14錠(PTP14錠×1)

** 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

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

**2025年4月改訂(第6版)

**2024年11月改訂(第5版)

