

添付文書

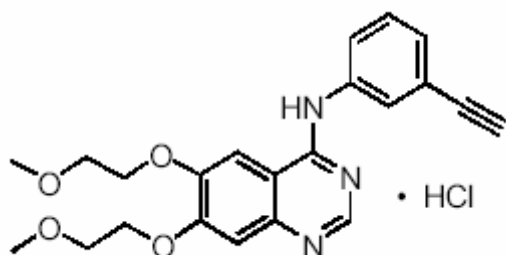
TARCEVA[®]

(エルロチニブ)

錠剤

性状

TARCEVA (エルロチニブ) はヒト上皮増殖因子受容体 I 型 / 上皮増殖因子受容体 (HER1/EGFR) チロシンキナーゼ阻害薬である。エルロチニブは、化学名 N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine のキナゾリンアミン (quinazolinamine) である。TARCEVA はエルロチニブ塩酸塩を含有する。構造式は下記のとおりである。



エルロチニブ塩酸塩の分子式は $C_{22}H_{23}N_3O_4 \cdot HCl$ であり、分子量は 429.90 である。25°C におけるこの化合物の pKa は 5.42 である。エルロチニブ塩酸塩は水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、アセトン、酢酸エチル、ヘキサンにはほとんど溶けない。

エルロチニブ塩酸塩の水への溶解度は pH 依存的であり、pH 5 未満では第 2 級アミンがプロトン化するため溶解度が高まる。pH 1.4 - 9.6 の範囲では、pH が約 2 の場合に約 0.4 mg/mL の最大溶解度となる。

TARCEVA 錠にはエルロチニブ塩酸塩の含量が異なる 3 種類の製剤 (27.3 mg, 109.3 mg, 163.9 mg) がある。各製剤はエルロチニブとしてそれぞれ 25 mg, 100 mg, 150 mg を含有し、添加剤として乳糖、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタンを含有する。錠剤を識別するため、TARCEVA 錠には FD&C Yellow #6 (25 mg のみ) などの色素添加物を微量含有する。

臨床薬理

作用機序及び薬力学

臨床でのエルロチニブの抗悪性腫瘍作用機序は完全には明らかになっていない。エルロチニブは、上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼの細胞内リン酸化を阻害する。他のチロシンキナーゼ受容体に関する阻害特異性は完全には明らかになっていない。EGFRは正常細胞と癌細胞の細胞表面に発現する。

薬物動態

エルロチニブを経口投与した際の吸収率は約 60%であり、バイオアベイラビリティは食事により大幅に高まり、ほぼ 100%に達する。半減期は約 36 時間であり、主として CYP3A4 により代謝され、わずかではあるが CYP1A2 により代謝されて、クリアランスされる。

吸収及び分布

TARCEVA 150 mg 経口投与後のエルロチニブのバイオアベイラビリティは約 60%であり、投与 4 時間後に最高血漿中濃度に達する。バイオアベイラビリティは食事により実質的に、ほぼ 100%に達する。

吸収後、エルロチニブの約 93%はアルブミンや α_1 酸性糖蛋白（AAG）と結合する。エルロチニブの見かけの分布容積は 232 リットルである。

代謝及び排泄

in vitro 試験によって、エルロチニブは主として CYP3A4 により代謝され、CYP1A2 及び肝以外の臓器のアイソフォーム CYP1A1 でも、ある程度は代謝される。100 mg を経口投与後、投与量の 91%が回収された。内訳は、83%が糞中（未変化体は投与量の 1%）、8%が尿中（未変化体は投与量の 0.3%）にクリアランスされた。

TARCEVA を単独投与した患者 591 例での母集団薬物動態解析の結果、半減期の中央値は 36.2 時間であった。したがって血漿中濃度が定常状態に達するまでの期間は 7 - 8 日間と思われる。患者の年齢、体重、性別とクリアランスとの間には、有意な相関関係は認められなかった。喫煙者では、エルロチニブのクリアランスが 24%増加した（相互作用の項を参照）。

エルロチニブとゲムシタピンの併用療法における臨床試験 204 例の肺癌患者からのエルロチニブのデータを組み込んで、二つ目の母集団薬物動態解析を行った。この分析から、肺癌を対象とした臨床試験の患者でエルロチニブのクリアランスに影響を及ぼす共変量は、単剤での薬物動態解析で認められたものにきわめて類似していることが示された。新たな

共変量作用は認められなかった。ゲムシタピンの併用は、エルロチニブの血漿クリアランスには影響を及ぼさなかった。

特別な集団

肝障害患者

エルロチニブは主として肝で代謝される。エルロチニブの薬物動態に対する肝機能障害や肝転移の影響については、現時点ではデータがない（**使用上の注意 - 肝障害のある患者、副作用、用量・用法 - 用量変更**の項を参照）。

腎機能異常患者

単回投与量の 9%未満が尿中に排泄される。腎機能異常患者を対象とした臨床試験は行われていない。

相互作用

エルロチニブは主に CYP3A4 により代謝されるため、CYP3A4 阻害剤によりエルロチニブの曝露量が高まると予想される。強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの併用により、エルロチニブの AUC は 2/3 増加した（**使用上の注意 - 薬物相互作用、用量・用法 - 用量変更**の項を参照）。

本剤を投与する前に、CYP3A4 誘導剤リファンピシンを 7 日間にわたって投与したところ、エルロチニブのクリアランスが 3 倍増加して、AUC が 2/3 減少した。これとは別の試験では、リファンピシンを 11 日間投与してその 8 日目に本剤 450 mg を単回投与にて併用したところ、エルロチニブの平均曝露量（AUC）がリファンピシンを投与せずに本剤 150 mg を単回投与したときの 57.6%に減少した（**使用上の注意 薬物相互作用、用量・用法 用量変更**の項を参照）。

本剤の前投与及び併用投与により、CYP3A4 の基質であるミダゾラムの AUC が 24%減少した。この機序は明らかにされていない。

第 1b 相試験では、エルロチニブの薬物動態に対するゲムシタピンの有意な影響は認められず、ゲムシタピンの薬物動態に対するエルロチニブの有意な影響も認められなかった。

非小細胞肺癌（NSCLC）を対象にした主要な第 III 相試験では、現喫煙者のエルロチニブの血漿中トラフ濃度が、前喫煙者又は非喫煙者の約 1/2 になった。この作用に伴って、エルロチニブの見かけの血漿クリアランスが 24%増加した。健康成人を対象にエルロチニブを単回投与したときの薬物動態を評価したところ、現喫煙者の方が喫煙歴あり又は非喫煙者よ

り有意に速くエルロチニブを代謝した。喫煙者にみる $AUC_{0-\infty}$ は、非喫煙者/喫煙歴の者の約 1/3 である。現喫煙者にみるこの低い曝露量は、肺の CYP1A1 の誘導及び肝の CYP1A2 の誘導によると考えられる（使用上の注意 患者への情報の項を参照）。

臨床試験

非小細胞肺癌（NSCLC） - TARCEVA 単剤投与

TARCEVA 単剤の有効性及び安全性を、少なくとも 1 レジメンの化学療法に無効となった局所進行性又は転移性の NSCLC 患者 731 例での無作為化二重盲検プラセボ対照試験で検討した。患者は TARCEVA 150 mg 投与群又はプラセボ投与群に 2:1 の比で無作為に割り付け（Tarceva 群 488 例、プラセボ群 243 例）病勢進行まで、又は毒性が忍容できなくなるまで、1 日 1 回経口投与した。試験の評価項目は、全生存期間、奏効率、無増悪生存期間（PFS）などであった。また、奏効期間についても検討した。主要評価項目は全生存期間であった。17 カ国で試験を実施した。約半数の患者（326 例）で EGFR の発現状況を解析した。

表 1 に患者背景と疾患の特性を要約する。2 つの投与群は患者背景に関して同等であった。患者の約 3 分の 2 は男性であった。約 4 分の 1 はベースラインの ECOG PS が 2 であり、9%は 3 であった。患者の 50%は、1 レジメンの化学療法が施行されていた。これらの患者の約 4 分の 3 は喫煙歴を有していた。

表 1：被験者の患者背景及び疾患特性

特性	TARCEVA (N=488)		プラセボ (N=243)	
	N	(%)	N	(%)
性別				
女性	173	(35)	83	(34)
男性	315	(65)	160	(66)
年齢 (歳)				
65 歳未満	299	(61)	153	(63)
65 歳以上	189	(39)	90	(37)
人種				
白色人種	379	(78)	188	(77)
黒色人種	18	(4)	12	(5)
アジア系人種	63	(13)	28	(12)
その他	28	(6)	15	(6)
ベースライン時の ECOG PS*				
0	64	(13)	34	(14)
1	256	(52)	132	(54)
2	126	(26)	56	(23)
3	42	(9)	21	(9)
試験前 6 カ月における体重減少				
5%未満	320	(66)	166	(68)
5 - 10%	96	(20)	36	(15)
10%超	52	(11)	29	(12)
不明	20	(4)	12	(5)
喫煙歴				
喫煙経験なし	104	(21)	42	(17)
現在喫煙中又は過去に喫煙歴あり	358	(73)	187	(77)
不明	26	(5)	14	(6)
組織学的分類				
腺癌	246	(50)	119	(49)
扁平上皮癌	144	(30)	78	(32)
未分化大細胞癌	41	(8)	23	(9)
混合型非小細胞癌	11	(2)	2	(<1)
その他	46	(9)	21	(9)
初回診断から無作為割付までの期間 (月)				
6 カ月未満	63	(13)	34	(14)
6 - 12 カ月	157	(32)	85	(35)
12 カ月超	268	(55)	124	(51)

	TARCEVA (N=488)		プラセボ (N=243)	
ベースライン時における前化学療法の最良総合評価*				
CR/PR	196	(40)	96	(40)
PD	101	(21)	51	(21)
SD	191	(39)	96	(40)
ベースライン時における前治療のレジメン数†				
1	243	(50)	121	(50)
2	238	(49)	119	(49)
3	7	(1)	3	(1)
ベースライン時における白金製剤使用経験‡				
あり	454	(93)	224	(92)
なし	34	(7)	19	(8)

*ベースライン時に記録された層別化因子。無作為割付の時点で報告された値とは、分布がわずかに異なっている。

表 2 に試験結果を示す。

表 2：有効性についての結果

	Tarceva	プラセボ	ハザード比 (1)	95%信頼区間	P 値
生存期間	中央値 6.7 カ月	中央値 4.7 カ月	0.73	0.61 - 0.86	<0.001 (2)
1 年生存率	31.2%	21.5%			
無増悪生存期間	中央値 9.9 週	中央値 7.9 週	0.59	0.50 - 0.70	<0.001 (2)
奏効率 (CR+PR)	8.9%	0.9%			<0.001 (3)
奏効期間	中央値 34.3 週	中央値 15.9 週			

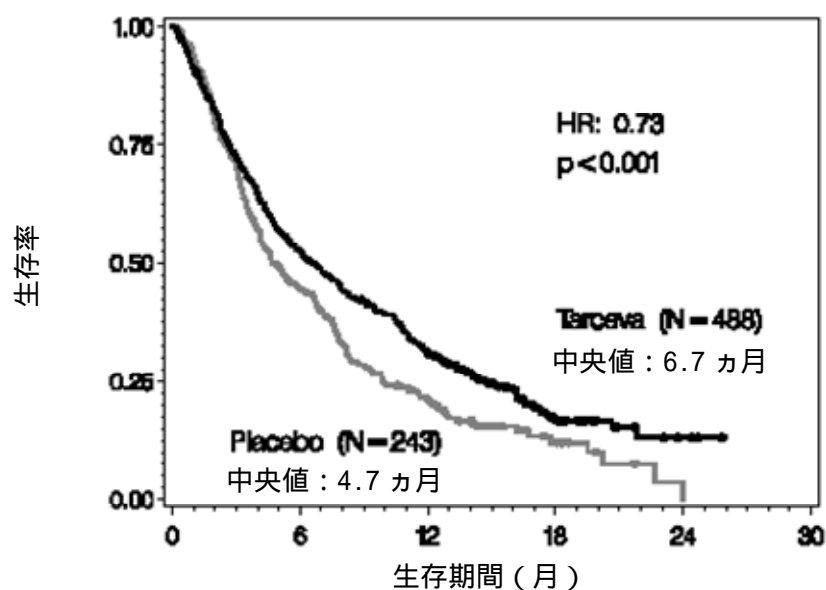
(1) Cox 回帰モデルに用いた共変量は、ECOG PS，前治療のレジメン数，前治療での白金製剤使用経験，前化学療法の最良総合評価であった。

(2) ECOG PS，前治療のレジメン数，前治療での白金製剤使用経験，前化学療法の最良総合評価に基づき層別化した，両側 Log-Rank 検定。

(3) 両側 Fisher 直接確率検定。

生存期間は intent-to-treat 集団で検討した。図 1 に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を示す。主要な生存期間と無増悪生存期間は、ECOG PS，前治療のレジメン数，前治療での白金製剤使用経験，前化学療法の最良総合評価に基づき層別化し，両側 Log-Rank 検定により分析した。

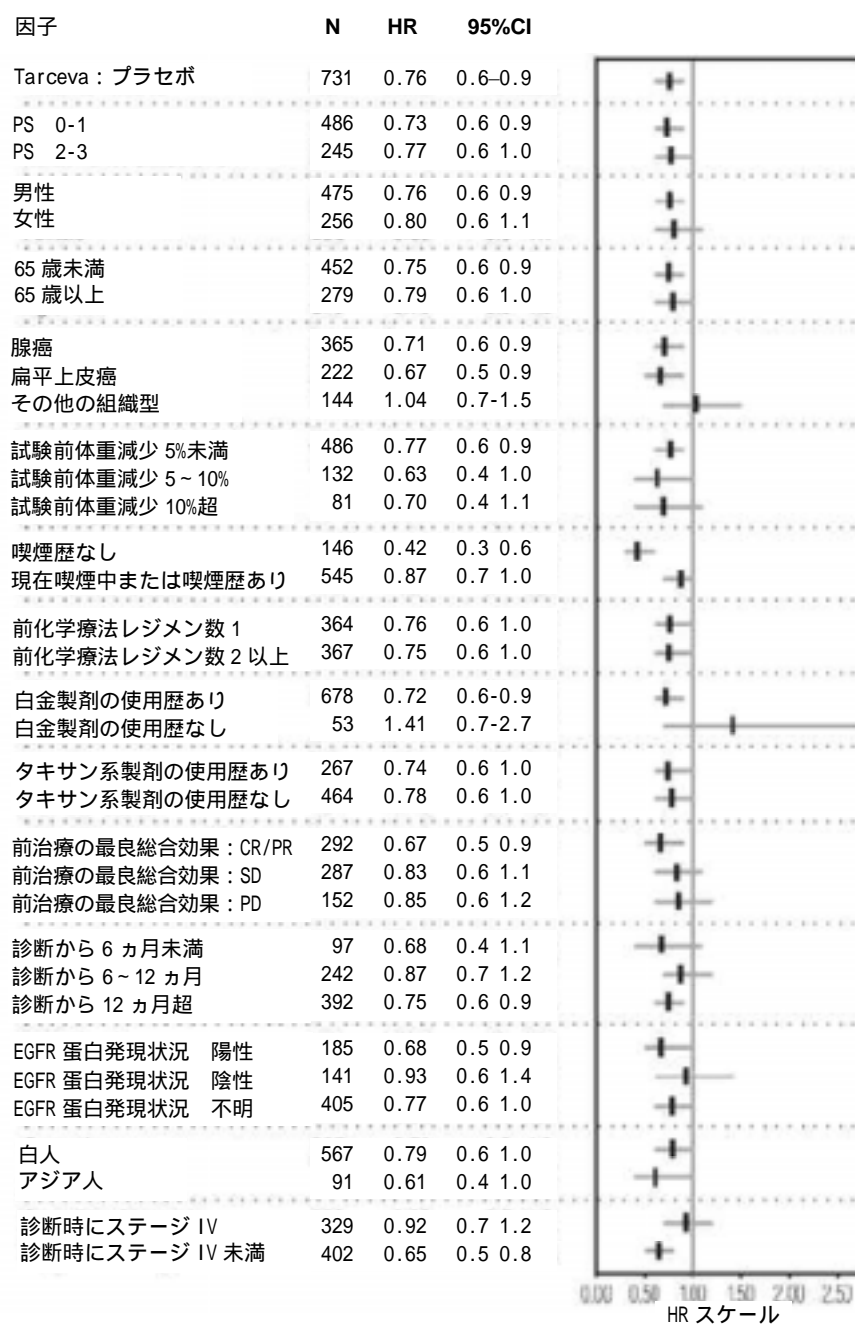
図 1：投与群別患者全生存期間に関する Kaplan-Meier 曲線



注：HR は、ECOG PS，前治療のレジメン数，前治療での白金製剤使用の経験，前化学療法の最良総合評価という共変量を用いた Cox 回帰モデルから得た。P 値は、ECOG PS，前化学療法のレジメン数，前治療での白金製剤使用経験，前化学療法の最良総合評価で層別化した両側 Log-Rank 検定から得た。

単変量解析により一連の患者サブセットを検討した。図 2 にこれらの分析結果を示す。生存期間に対する TARCEVA の効果は、ほとんどのサブセットで同等であった。しかし、2つのサブセット (EGFR 陽性腫瘍のある患者 [HR=0.68] 及び喫煙歴がない患者 [HR=0.42]) では明らかに効果が高かった。これらのサブセットについては下記で考察する。

図 2 : 投与前特性に基づくサブグループにおける生存ハザード比 (HR) (Tarceva : プラセボ)



注 : TARCEVA 群の死亡例におけるプラセボ群に対する単変量ハザード比 (HR), その HR の 95%信頼区間 (CI), サンプルサイズ (N) をサブグループ別に示す。横線を線分に区切っている短い縦線が HR で, 横線の長さは 95%信頼区間を示す。短い縦線が垂直線の左側にある場合は, HR が 1.00 未満で, そのサブグループ内で TARCEVA 群の生存期間がプラセボ群よりも良好であることを示す。

NSCLC 対象の TARCEVA 単剤投与結果と EGFR タンパク質発現状況との関係 (免疫組織化学染色により判定)

EGFR 発現状況が判明しているのは NSCLC 対象試験患者 326 例 (45%) のみであるため、臨床効果に対する EGFR 発現状況が及ぼす影響については限界がある。EGFR の発現状況を試験登録前の組織検体が存在する患者で確認した。しかし、EGFR について検査した集団の生存期間や TARCEVA 単剤の効果は、全試験集団での値とほぼ同等であり、このことは検査した集団が代表的なサンプルであったことを示唆している。EGFR 発現状況陽性は、EGFR pharmDx™ キットの説明書に記載されている 1%カットオフではなく、少なくとも 10%の細胞が EGFR 染色されていること、と定義した。pharmDx キットは、非小細胞肺癌での使用に関してはバリデートされていない。

TARCEVA 単剤は、EGFR 陽性群 (N=185; HR=0.68; 95% CI=0.49 - 0.94) (図 3) 及び EGFR 状況未観測群 (N=405; HR=0.77; 95% CI=0.61 - 0.98) (図 5) で生存期間を延長させたが、EGFR 陰性群 (N=141; HR=0.93; 95% CI=0.63 - 1.36) (図 4) では生存期間に対しては効果がないように思われた。しかし、EGFR 陽性、陰性、未観測の NSCLC 患者各群の信頼区間はいずれも広く重複しているため、EGFR 陰性群でも TARCEVA による生存率が高まった可能性を排除することはできない。

また、喫煙歴のない NSCLC 患者群では、EGFR 発現状況が、TARCEVA による生存ベネフィットの予測因子であるように思われた。喫煙歴のない EGFR 陽性患者は、TARCEVA によって生存率が高まった (N=41; HR=0.28; 95% CI=0.13 - 0.61)。喫煙歴のない EGFR 陰性患者では、例数がきわめて少なかったため結論には達しなかった。

腫瘍縮小効果はすべての EGFR 群で認められ、奏効率は EGFR 陽性群では 11.3%、EGFR 未観測群では 9.5%、EGFR 陰性群で 3.8%であった。EGFR 陽性群 (HR=0.49; 95% CI=0.35 - 0.68) 及び EGFR 未観測群 (HR=0.60; 95% CI=0.47 - 0.75) では無増悪生存期間が改善したが、EGFR 陰性群 (HR=0.80; 95% CI=0.55 - 1.16) では、明確ではなかった。

図 3 : EGFR 陽性患者における生存期間

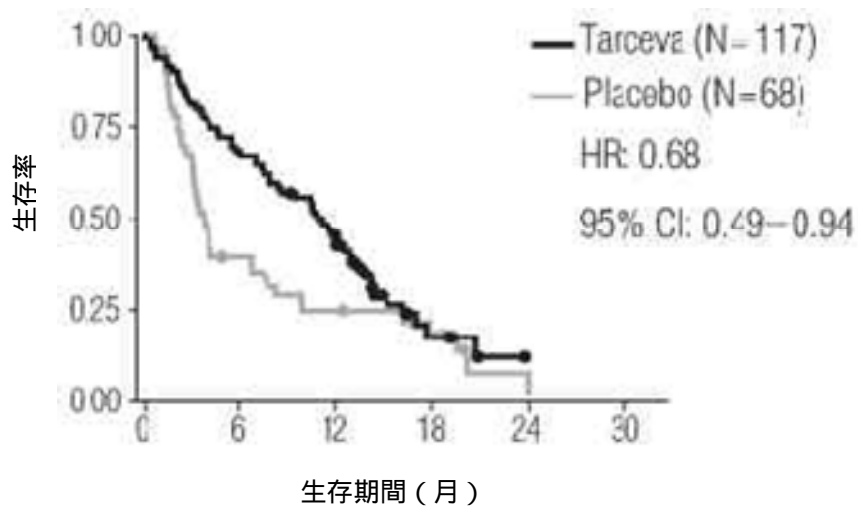


図 4 : EGFR 陰性患者における生存期間

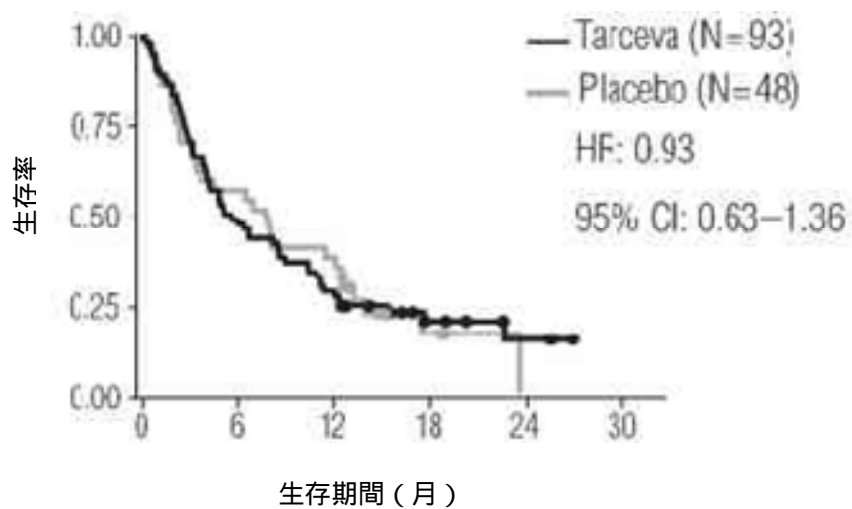
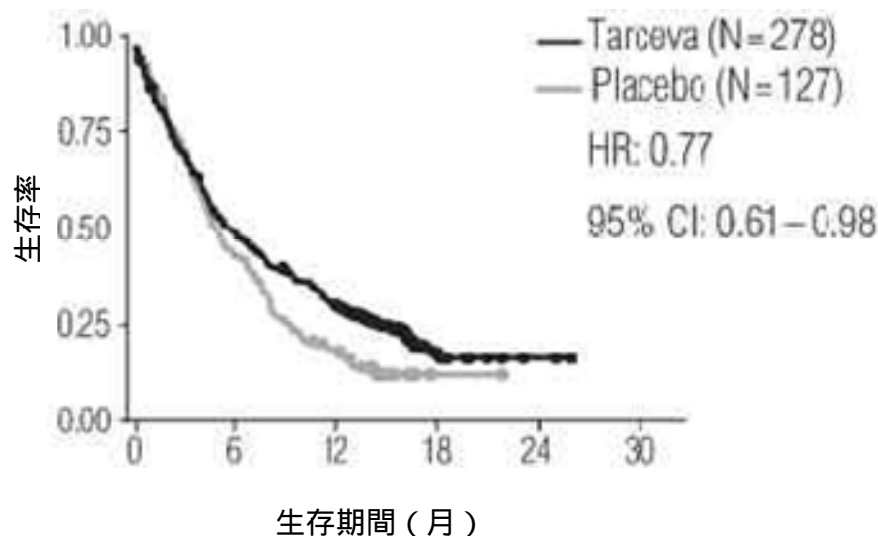


図 5 : EGFR 未観測患者における生存期間



NSCLC - TARCEVA と化学療法の併用

局所進行性又は転移性の一次治療における 1000 名以上の NSCLC 患者での 2 つの多施設共同無作為化プラセボ対照試験の結果から, TARCEVA を白金製剤ベースの化学療法 [カルボプラチンとパクリタキセル (TARCEVA , N=526) 又はゲムシタピンとシスプラチン (TARCEVA , N=580)] と併用しても臨床的ベネフィットは得られないことが示されている。

肺癌 - TARCEVA とゲムシタピンの併用投与

569 例の切除不能, 局所進行又は転移性の肺癌患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ比較対照試験で, 一次治療としてゲムシタピンと併用した場合の TARCEVA の有効性及び安全性を評価した。患者は 1:1 の割合で, 継続的スケジュールでの TARCEVA (100 mg 又は 150 mg) 又はプラセボの 1 日 1 回投与に無作為化し, ゲムシタピンの IV 投与 (1000 mg/m², 第 1 クール - 8 週間で 1 サイクルで 1, 8, 15, 22, 29, 36 及び 43 日目; 第 2 クール及びその後のクール - 4 週間で 1 サイクルで 1, 8 及び 15 日目 [肺癌で許容されている用量及び投与スケジュール, ゲムシタピンの添付文書参照]) を併用した。TARCEVA 又はプラセボは, 病勢進行まで, 又は, 毒性が忍容できなくなるまで, 1 日 1 回経口投与した。主要評価項目は生存期間であった。副次的評価項目は, 奏効率, 無増悪生存期間 (PFS) などであった。更に, 奏効期間及び生存期間の EGFR 発現状況の役割についても検討した。この試験は 18 カ国で実施された。総数 285 例の患者がゲムシタピンと TARCEVA の併用投与群に無作為化され (261 例は 100 mg 投与群, 24 例は 150 mg 投与群), 284 例の患者がゲムシタピンとプラセボの併用投与群に無作為化された (260 例は 100 mg 投与群, 24 例は 150 mg 投与群)。

150 mg 投与群では投与を受けた患者数が少なく、結論を得ることができなかった。

表 3 に、100 mg の TARCEVA とゲムシタピンの併用投与群又はプラセボとゲムシタピンの併用投与群に無作為化された試験集団の患者背景と疾患の特性を要約する。患者のベースラインでの患者背景及び疾患特性は、女性患者の割合が TARCEVA 群 (51%) ではプラセボ群 (44%) に比べてわずかに高かったことを除いて、二つの投与群間で類似していた。最初の診断から無作為化までの期間の中央値は、約 1.0 カ月であった。患者の多くは肺癌の初期症状として、試験組み入れ時に転移性疾患を呈していた。患者の約 1/4 (136/521 例) で EGFR の発現がみられた。

表 3：被験者の患者背景及び疾患特性：100 mg 投与群

特性	TARCEVA + ゲムシタピン (N=261)		プラセボ + ゲムシタピン (N=260)	
	n	(%)	n	(%)
性別				
女性	134	(51)	114	(44)
男性	127	(49)	146	(56)
年齢 (歳)				
65 歳未満	136	(52)	138	(53)
65 歳以上	125	(48)	122	(47)
人種				
白色人種	225	(86)	231	(89)
黒色人種	8	(3)	5	(2)
アジア系人種	20	(8)	14	(5)
その他	8	(3)	10	(3)
ECOG PS*				
0	82	(31)	83	(32)
1	134	(51)	132	(51)
2	44	(17)	45	(17)
不明*	1	(<1)	0	(0)
ベースラインでの疾患状態**				
局所進行性	61	(23)	63	(24)
遠隔転移	200	(77)	197	(76)

* 不明：判別不能又は欠測を含む。

** ベースライン時に記録された層別化因子。無作為割付の時点で報告された値とは、分布がわずかに異なっている。

表 4 に試験結果を示す。

表 4：有効性についての結果：100 mg 投与群

	TARCEVA + ゲムシタピン	プラセボ + ゲムシタピン	ハザード比 (1)	95%信頼区間	P 値
生存期間	中央値 6.4 カ月 250 例死亡	中央値 6.0 カ月 254 例死亡	0.81	0.68 - 0.97	0.028 (2)
1 年生存率	23.8%	19.4%			
無増悪生存期間	中央値 3.8 カ月 225 事象	中央値 3.5 カ月 232 事象	0.76	0.64 - 0.92	0.006 (2)
全奏効率 (CR+PR)	8.6%	7.9%			0.87 (3)
奏効期間	中央値 23.9 週	中央値 23.3 週			

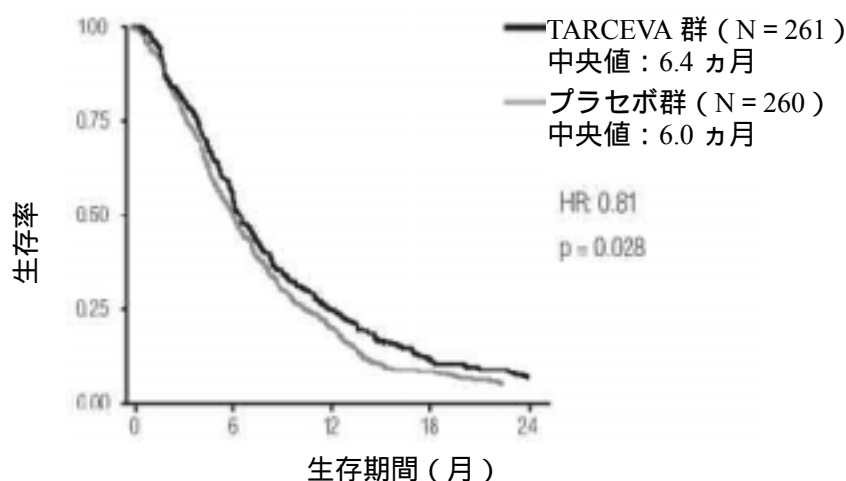
(1) Cox 回帰モデルに用いた共変量は、ECOG PS 及び病巣の広がりであった。

(2) ECOG PS 及び病巣の広がりで層別化した両側 Log-Rank 検定。

(3) 両側 Fisher 直接確率検定

生存期間は intent-to-treat 集団で検討した。図 6 に、100 mg 投与群での全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を示す。主要評価項目である生存期間と無増悪生存期間は、ECOG PS 及び病巣の広がりに基づいて層別化し、両側 Log-Rank 検定により解析した。

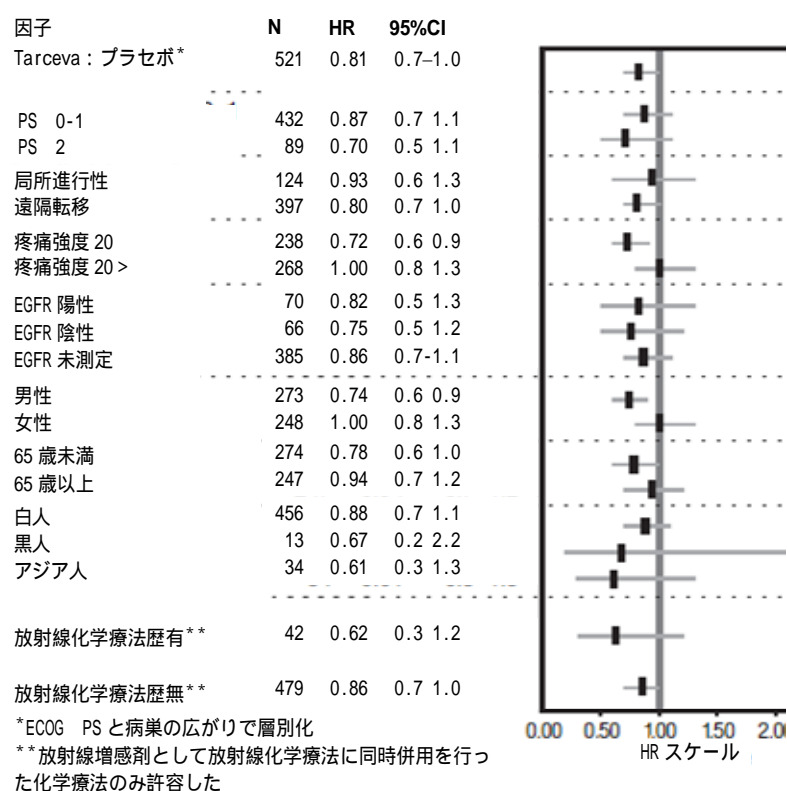
図 6：全生存期間に関する Kaplan-Meier 曲線：100 mg 投与群



注：HR は、ECOG PS 及び病巣の広がりという共変量を用いた Cox 回帰モデルから得ている。P 値は、ECOG PS 及び病巣の広がりによって層別化した両側 Log-Rank 検定から得ている。

一連の単変量サブセット解析（無作為化時及びベースラインでの層別化因子と、ビジュアルアナログスコアによる疼痛強度，EGFR 発現状況，性別，年齢，人種及び化学療法歴）では，プラセボとゲムシタビン併用投与群と比較した場合の TARCEVA とゲムシタビン併用投与群での HR はいずれも，1.0 以下であり，このことから，全患者サブセットを通じての一貫性が示唆された。しかし，疼痛強度スコアが 20 を上回る患者，女性患者，局所進行患者，年齢 65 歳以上の患者，若しくは，PS が 0 又は 1 の患者では，エルロチニブの効果は不確実であった。

図 7：投与前特性に基づくサブグループにおける生存ハザード比 (HR) (TARCEVA:プラセボ)：100 mg 投与群



注：TARCEVA とゲムシタビン併用投与群患者のプラセボとゲムシタビン併用投与群患者に対する単変量死亡ハザード比 (HR)，その HR の 95%信頼区間 (CI)，サブグループの例数 (N) を示す。横線を線分に区切っている短い縦線が HR で，横線の長さは 95%信頼区間を示す。短い縦線が垂直線の左側にある場合は，HR が 1.00 未満で，そのサブグループ内で TARCEVA 群の生存期間がプラセボ群よりも良好であることを示す。化学療法剤は，放射線

増感剤として放射線療法と併用された場合にのみ、許容した。

膵癌を対象とした臨床試験の結果と EGFR タンパク質発現状況との関連 (免疫組織化学染色により判定)

EGFR 発現状況が判明しているのは 100 mg 投与群での患者 136 例(26%)のみであるため、臨床上的治療効果に対して EGFR 発現状況が及ぼす影響については限界がある。結果が判明している患者と結果が判明していない患者とのあいだでは、患者又は疾患特性に有意差は認められず、このことから、検討対象となった集団は代表的なサンプルであったことが示唆された。EGFR 発現状況は、EGFR pharmDx™ キットを用いて判定されたが、pharmDx キットの説明書ではカットオフ値が 1%と規定されているのに対し、EGFR 発現状況陽性は、少なくとも 10%の細胞が EGFR 染色されていることと定義した。pharmDx キットは、膵癌での使用に関してはバリデートされていない。

EGFR の状況によって TARCEVA とゲムシタビンの併用時の生存期間をゲムシタビン単剤と比較した場合の結果は、以下のとおりであった：EGFR 陽性群(N=70; HR=0.82; 95% CI=0.50 - 1.32)(図 8)、EGFR 陰性群(N=66; HR=0.75; 95% CI=0.46 - 1.23)(図 9)、EGFR 状況未観測群(N=385; HR=0.86; 95% CI=0.70 - 1.05)(図 10)。各群の信頼区間の幅は広く、重複部分があるため、P 値はいずれも、統計学的有意水準に到達しなかった。

TARCEVA とゲムシタビンの併用投与を受けたすべての EGFR 群で腫瘍縮小効果が認められ、奏効率は、EGFR 陽性群では 5.0%、EGFR 陰性群では 9.7%、EGFR 未観測群では 9.2%であった。

図 8：EGFR 陽性患者における生存期間：100 mg 投与群

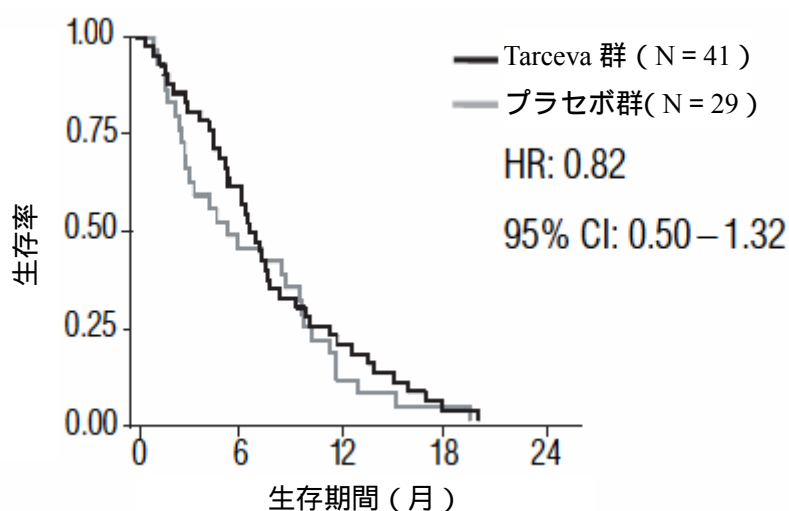


図 9 : EGFR 陰性患者における生存期間 : 100 mg 投与群

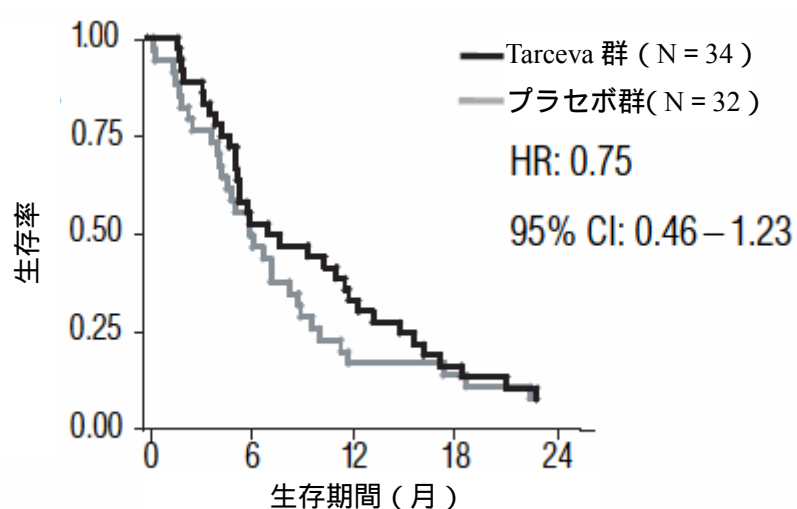
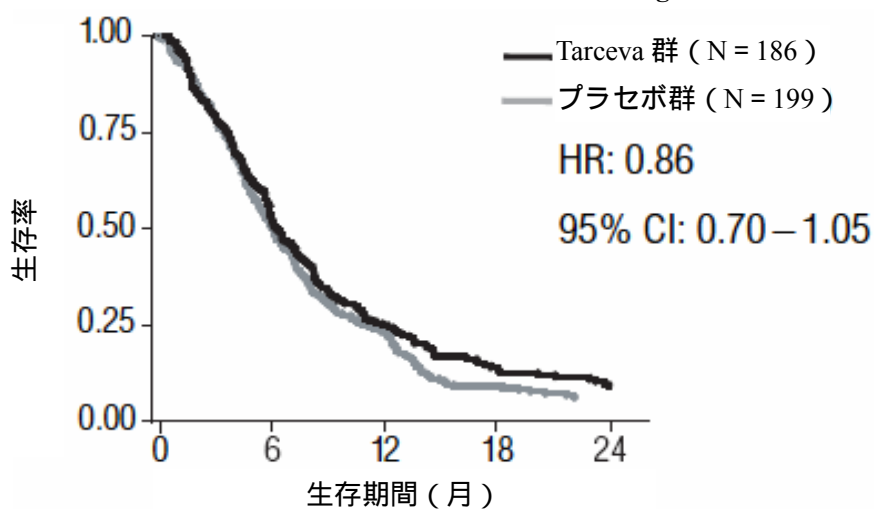


図 10 : EGFR 未観測患者における生存期間 : 100 mg 投与群



効能・効果

非小細胞肺癌

TARCEVA 単独療法は、少なくとも 1 レジメンの化学療法に無効となった局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌患者の治療を適応とする。

局所進行性又は転移性の NSCLC 一次治療の患者を対象とした 2 つの多施設共同第 相無作為化プラセボ対照試験の結果から、TARCEVA を白金製剤ベースの化学療法 [カルボプラチンとパクリタキセル又はゲムシタピンとシスプラチン] と同時併用しても臨床的ベネ

フィットは得られないことが示されている。したがって、TARCEVA の白金製剤ベースの化学療法との同時併用は推奨できない。

膵癌

TARCEVA とゲムシタピンの併用療法は、局所進行・切除不能又は転移性膵癌患者の一次治療を適用とする。

禁忌

なし。

警告

肺毒性

NSCLC，膵癌又は他の進行性固形腫瘍を治療するために TARCEVA の投与を受けている患者では、死亡例を含む重篤な間質性肺疾患（ILD）がまれに報告されている。無作為化単剤 NSCLC 対象試験（**臨床試験**の項参照）では、ILD 様有害事象の発現率（0.8%）は、プラセボ群と TARCEVA 群共に同等であった。膵癌を対象とした臨床試験では - ゲムシタピンとの併用 - （**臨床試験**の項参照），ILD 様有害事象の発現率は、TARCEVA とゲムシタピン併用群では 2.5%であったのに対し、プラセボとゲムシタピン併用群では 0.4%であった。

頻度はすべての試験（非対照試験と化学療法と併用した試験を含む）での約 4900 例の TARCEVA 投与患者における ILD 様有害事象の全体の発現率は約 0.7%であった。ILD 様有害事象発現が疑われた患者で報告された診断名は、肺臓炎、放射線性肺臓炎、過敏性肺臓炎、間質性肺炎、間質性肺疾患、閉塞性細気管支炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群及び肺浸潤などであった。症状は、TARCEVA 投与開始後、5日から9カ月を超える期間（中央値 39 日）に発現した。膵癌を対象とした臨床試験では、これらの症例の多くで、併用中の/過去の化学療法、過去の放射線療法、既存の肺実質疾患、転移性肺疾患又は、肺感染症などの交絡因子/関連因子が認められた。

呼吸困難、咳嗽及び発熱など、原因不明の肺症状が新たに発現した場合又は進行した場合には、診断が確定するまで TARCEVA を休薬すること。ILD の診断が確定した場合、TARCEVA 投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと（**副作用及び用量・用法 - 用量変更**の項参照）。

心筋梗塞/虚血：

膵癌を対象とした臨床試験では、TARCEVA/ゲムシタピン投与群の患者 6 例が心筋梗塞/虚血を発症した（発現率は 2.3%）。これらの患者のうちの 1 例は、心筋梗塞により死亡した。これに対し、プラセボ/ゲムシタピン投与群では 3 例の患者が心筋梗塞を発症し（発現率は 1.2%）、1 例が心筋梗塞により死亡した。

脳血管障害：

肺癌を対象とした臨床試験では，TARCEVA/ゲムシタピン投与群の患者 6 例が脳血管障害を発症した（発現率は 2.3%）。これらの患者のうち 1 例は出血性で，唯一の致死的な有害事象であったのに対し，プラセボ/ゲムシタピン投与群では脳血管障害は認められなかった。

血小板減少症を伴う細血管障害性溶血性貧血

肺癌を対象とした臨床試験では，TARCEVA/ゲムシタピン投与群の患者 2 例が血小板減少症を伴う細血管障害性溶血性貧血を発症した（発現率は 0.8%）。これらの患者はいずれも，TARCEVA とゲムシタピンの併用投与を受けていた。これに対し，プラセボ/ゲムシタピン投与群では血小板減少症を伴う細血管障害性溶血性貧血症例は認められなかった。

妊娠カテゴリーD

臨床用量(150 mg/日の AUC)の約 3 倍の血漿中薬物濃度となるようウサギに投与した場合，胚/胎児致死及び流産を伴う母動物毒性がみられた。

ウサギ及びラットの器官形成期に，臨床用量とほぼ同等の血漿中薬物濃度となるよう AUC に基づきエルロチニブを投与したところ，胚/胎児致死又は流産を伴う母動物毒性の発現頻度は増加しなかった。しかしながら，30 mg/m²/日又は 60 mg/m²/日（mg/m²で臨床用量の 0.3 倍又は 0.7 倍）のエルロチニブを，交尾前から妊娠 1 週にかけて雌ラットに投与した場合，早期吸収が増加し，生存胎児数が減少した。

ウサギ又はラットでは，催奇形性は認められていない。

妊娠中の女性を対象とした TARCEVA の臨床試験（adequate and well-controlled studies）は実施されていない。妊娠可能な女性には，TARCEVA 投与中は避妊するよう助言すること。治療中及び治療完了後少なくとも 2 週間は，適切に避妊するように助言すること。妊娠中の女性に TARCEVA を投与する場合，胎児に対する危険性の可能性よりも有益性が上回ると判断される場合のみ，投与を継続すること。妊娠期間中に TARCEVA を使用する場合，患者に対し，胎児に対する有害性や妊娠中断の危険性について伝えること。

使用上の注意

薬物相互作用

強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの併用により，エルロチニブの AUC は 2/3 増加する。TARCEVA と，ケトコナゾール，あるいはアタザナビル，クラリスロマイシン，インジナビル，イトラコナゾール，ネファゾドン，ネルフィナビル，リトナビル，サキナビル，テリスロマイシン，トロレアンドマイシン（TAO），ポリコナゾールなどの強力な CYP3A4 阻害剤及びグレープフルーツ又はグレープフルーツジュースとの併用は慎重に行

うこと（用量・用法 - 用量変更の項を参照）。

CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンを前投与すると、エルロチニブの AUC は約 2/3 ~ 4/5 減少する。NSCLC 患者では約 30 ~ 50 mg に相当する量である。そのため CYP3A4 誘導作用のない他の薬剤の使用を強く推奨する。代替薬剤がない場合、開始用量の調節を検討すること（**用量・用法 用量変更**の項を参照）。TARCEVA を増量した後、リファンピシンなど CYP3A4 誘導剤を中止する場合は直ちに、指示された開始用量に減量すること。他の CYP3A4 誘導剤としては、リファブチン、リファベンチン、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）などがある（**臨床薬理 相互作用，用量・用法 - 用量変更**の項を参照）。

腎不全

低カリウム血症の有無に関係なく、急性腎不全又は急性腎機能不全（死亡例を含む）が報告されている。下痢、嘔吐や食欲不振による重度の脱水に続発したのもあれば、同時化学療法の施行に伴う交絡によるものもあった。特に、腎不全の発症に寄与する危険因子（たとえば、腎疾患の既往、腎疾患を発症する可能性がある病状又は薬剤あるいは高齢等のその他の病的素因）を有する患者が脱水を来たしたときには、患者の集中的な水分補給を行うために、本剤の投与を中断して、適切な措置をとること。脱水のリスクがある患者では、腎機能及び血清電解質の定期的モニタリングを推奨する（**副作用，用量・用法 用量変更**の項を参照）。

肝毒性

TARCEVA が投与された患者では、肝トランスアミナーゼが無症候性に増加した。本剤の市販後使用において、肝不全（死亡例を含む）がまれに報告されている。重症肝機能障害の交絡因子には、肝硬変による既往の肝機能障害、ウイルス肝炎、肝細胞癌、肝転移又は肝毒性を発現するおそれがある薬剤の併用投与がある。したがって、肝機能（トランスアミナーゼ、ビリルビン、アルカリホスファターゼ）を定期的に検査すること。肝機能が高度に変化した場合は、TARCEVA の用量を減量あるいは中断すること（**副作用**の項を参照）。

肝障害患者

in vitro と *in vivo* の知見では、エルロチニブは主として肝で代謝されることが判明している。そのため、肝機能障害を有する患者では、エルロチニブの曝露が増加するおそれがある（**臨床薬理 - 特別な集団 - 肝障害患者，用量・用法 - 用量変更**の項を参照）。

国際標準比（INR）上昇と出血のおそれ

臨床試験において、国際標準比（INR）の上昇、またまれに消化管出血及び非消化管出血などの出血性事象が報告されており、その一部はワルファリンの併用と関連している。ワル

ファリンやそれ以外のクマリン系抗凝血剤を服用中の患者は、プロトロンビン時間又は INR を定期的に測定すること（副作用の項を参照）。

発癌性，変異原性，生殖機能障害

エルロチニブの発癌性は検討されていない。

エルロチニブは、一連の *in vitro* 試験（細菌変異，ヒトリンパ球染色体異常，哺乳動物細胞変異），及び *in vivo* マウス骨髄小核試験により遺伝毒性が検討されているが，遺伝子は損傷されていない。エルロチニブは，雄又は雌ラットのどちらの生殖機能も障害しなかった。

妊娠

妊娠カテゴリー D（警告及び使用上の注意 - 患者への情報の項を参照）

授乳婦

エルロチニブのヒト乳汁中への移行性は不明である。多くの薬物がヒト乳汁中に移行し，また乳児への TARCEVA の影響は検討されていないため，TARCEVA を投与中の女性には，授乳しないよう助言すること。

小児

小児患者では TARCEVA の安全性と有効性は検討されていない。

高齢者での使用

無作為化 NSCLC 臨床試験に参加した患者のうち，62%は 65 歳未満であり，患者の 38%は 65 歳以上であった。いずれの年齢層でも，生存の有益性は維持された（臨床試験の項参照）。肺癌を対象とした臨床試験では，患者の 53%が 65 歳未満で，47%は 65 歳以上であった。いずれの試験でも，若年患者層と高齢患者層とのあいだで，安全性及び薬物動態には意味のある相違は認められなかった。そのため，高齢患者での用量調節は推奨されない。

患者への情報

以下の徴候や症状が生じた場合，患者は速やかに医師の助言を求めること（警告，副作用，用量・用法 - 用量変更の項を参照）。

- 高度又は持続性の下痢，悪心，食欲不振，又は嘔吐
- 原因不明の息切れや咳嗽の発現又は悪化
- 眼刺激症状

妊娠が可能な女性には，TARCEVA 投与中は避妊するよう助言すること（**警告 - 妊娠カテゴリーD**の項を参照）。

喫煙の影響によってエルロチニブの血漿中濃度が低下するため，本剤投与期間は喫煙を中止するよう喫煙者に指導すること（**臨床薬理 相互作用**の項を参照）。

副作用

TARCEVA の安全性評価は，単独療法として TARCEVA の投与を受けた 856 例の癌患者，ゲムシタピンとの併用により 100 又は 150 mg の TARCEVA の投与を受けた 308 例の患者，及び，他の化学療法剤との併用により TARCEVA の投与を受けた 1228 例の患者に基づくものである。

NSCLC，膵癌又はその他の進行性固形腫瘍の治療を目的として TARCEVA の投与を受けた患者では，死亡例などの重篤な事象が報告されている（**警告又は用量・用法 - 用量変更**の項参照）。

非小細胞肺癌

因果関係に関わらず，NSCLC 患者での無作為化試験で，150 mg での TARCEVA 単剤投与を受けた 10%以上の患者で生じた有害事象，及び，プラセボ群に比べて 3%以上高い頻度で生じた有害事象を，表 5 に NCI-CTC（第 2 版）のグレードに従って要約する。

150 mg での TARCEVA 単剤投与を受けた患者で，副作用として，発疹と下痢が最も一般的に認められた。TARCEVA が投与された患者において，グレード 3/4 の発疹と下痢がそれぞれ 9%と 6%に発現した。TARCEVA が投与された患者の 1%に，試験中止に至る発疹と下痢が発現した。発疹と下痢のため，それぞれ 6%と 1%の患者で用量を減量させた。発疹発現までの期間の中央値は 8 日間であり，また下痢発現までの期間の中央値は 12 日間であった。

表 5：TARCEVA 単剤投与を受けた非小細胞肺癌患者の 10%以上に発現した有害事象（TARCEVA とプラセボとの無作為割付比は 2：1）

NCI CTC グレード MedDRA 基本語	TARCEVA N=485			プラセボ N=242		
	全グレード %	グレード 3 %	グレード 4 %	全グレード %	グレード 3 %	グレード 4 %
発疹	75	8	<1	17	0	0
下痢	54	6	<1	18	<1	0
食欲不振	52	8	1	38	5	<1
疲労	52	14	4	45	16	4
呼吸困難	41	17	11	35	15	11
咳嗽	33	4	0	29	2	0
悪心	33	3	0	24	2	0
感染	24	4	0	15	2	0
嘔吐	23	2	<1	19	2	0
口内炎	17	<1	0	3	0	0
そう痒症	13	<1	0	5	0	0
皮膚乾燥	12	0	0	4	0	0
結膜炎	12	<1	0	2	<1	0
乾性角結膜炎	12	0	0	3	0	0
腹痛	11	2	<1	7	1	<1

150 mg での TARCEVA 単剤投与を受けた患者で肝機能検査異常（アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），及びビリルビンの上昇）が認められた。これらの上昇は，大部分は一過性であるか，又は肝転移に伴い生じたものである。TARCEVA 及びプラセボ投与群患者のそれぞれ 4%と 1%未満に，グレード 2（>2.5 - 5.0 x ULN）の ALT 上昇が発現した。TARCEVA 投与患者で，グレード 3（> 5.0 - 20.0 x ULN）の上昇は認められなかった。重度の肝機能異常が発現した場合，TARCEVA

の用量を減量するか，投与を中断すること（用量・用法 - 用量変更の項を参照）。

膵癌

因果関係に関わらず，膵癌患者の無作為化試験で 100 mg の TARCEVA とゲムシタピンの併用投与を受けた 10%以上の患者で生じた有害事象を，表 6 に NCI-CTC（第 2 版）のグレードに従って要約する。

100 mg の TARCEVA とゲムシタピンの併用投与を受けた膵癌患者で頻度の高かった有害事象は，疲労，発疹，悪心，食欲不振及び下痢であった。TARCEVA とゲムシタピンの併用投与群では，グレード 3/4 の発疹及び下痢がそれぞれ，TARCEVA とゲムシタピンの併用投与群患者の 5%で報告された。発疹及び下痢の発現までの期間の中央値はそれぞれ，10 日及び 15 日であった。発疹及び下痢によりそれぞれ，2%の患者で用量減量に至り，TARCEVA とゲムシタピンの併用投与を受けている患者の 1%まで試験を中止するに至った。150 mg 投与群では，発疹などの薬効群に特異的な有害反応の発現率が高く，より頻回に用量減量又は休薬が必要だった。

表 6：TARCEVA 投与膵癌患者の 10%以上で生じた有害事象：100 mg 投与群

NCI CTC グレード MedDRA 基本語	TARCEVA + ゲムシタピン， 1000 mg/m ² IV，N=259			プラセボ + ゲムシタピン， 1000 mg/m ² IV，N=256		
	全グレード	グレード 3	グレード 4	全グレード	グレード 3	グレード 4
疲労	73	14	2	70	13	2
発疹	69	5	0	30	1	0
悪心	60	7	0	58	7	0
食欲不振	52	6	<1	52	5	<1
下痢	48	5	<1	36	2	0
腹痛	46	9	<1	45	12	<1
嘔吐	42	7	<1	41	4	<1
体重減少	39	2	0	29	<1	0
感染症*	39	13	3	30	9	2
浮腫	37	3	<1	36	2	<1
発熱	36	3	0	30	4	0
便秘	31	3	1	34	5	1
骨痛	25	4	<1	23	2	0
呼吸困難	24	5	<1	23	5	0
口内炎	22	<1	0	12	0	0
筋肉痛	21	1	0	20	<1	0
抑うつ	19	2	0	14	<1	0

	TARCEVA + ゲムシタビン, 1000 mg/m ² IV, N=259			プラセボ + ゲムシタビン, 1000 mg/m ² IV, N=256		
NCI CTC グレード	全グレード	グレード3	グレード4	全グレード	グレード3	グレード4
MedDRA 基本語	%	%	%	%	%	%
消化不良	17	<1	0	13	<1	0
咳嗽	16	0	0	11	0	0
めまい感	15	<1	0	13	0	<1
頭痛	15	<1	0	10	0	0
不眠	15	<1	0	16	<1	0
脱毛	14	0	0	11	0	0
不安	13	1	0	11	<1	0
神経障害	13	1	<1	10	<1	0
膨満	13	0	0	9	<1	0
悪寒	12	0	0	9	0	0

* 「感染症と寄生虫」の器官大分類でのすべての MedDRA 基本語を含む。

膵癌を対象とした臨床試験では、TARCEVA/ゲムシタビン投与群の患者 10 例が深部静脈血栓症を生じたのに対し（発現率は 3.9%）、プラセボ/ゲムシタビン投与群では深部静脈血栓症を生じた患者は 3 例（発現率は 1.2%）であった。深部静脈血栓症を含むグレード 3 又は 4 の血栓性事象の全体の発現率は、二つの投与群で類似しており、TARCEVA とゲムシタビンの併用投与群では 11%で、プラセボとゲムシタビンの併用投与群では 9%であった。グレード 3 又はグレード 4 の血液学的検査毒性には、TARCEVA とゲムシタビンの併用投与群とプラセボとゲムシタビンの併用投与群とのあいだに差は認められなかった。

TARCEVA とゲムシタビン併用投与群での発現率が 5%未満であった重度の有害事象（NCI-CTC でグレード 3 以上）は、失神、不整脈、イレウス、膵炎、血小板減少症を伴う細血管障害性溶血性貧血を含む溶血性貧血、心筋梗塞/虚血、脳出血を含む脳血管障害、及び、腎不全などであった（警告の項参照）。

膵癌患者では、TARCEVA とゲムシタビンとの併用投与後に、肝機能検査異常（アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びビリルビンの上昇など）が観察された。表 7 に、発症した肝機能異常のうち、NCI-CTC グレードで重度が高かったものを示す。肝機能の変化が高度である場合には、TARCEVA の用量減量又は休薬を考慮すること（用量・用法 - 用量変更の項参照）。

表 7：肺癌患者での肝機能検査異常（NCI-CTC グレードで重度が高かったもの）：100 mg 投与群

NCI CTCグレード	TARCEVA + ゲムシタピン, 1000 mg/m ² IV ,(N=259)			プラセボ + ゲムシタピン, 1000 mg/m ² IV ,(N=256)		
	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 2	グレード 3	グレード 4
ビリルビン	17%	10%	<1%	11%	10%	3%
ALT	31%	13%	<1%	22%	9%	0%
AST	24%	10%	<1%	19%	9%	0%

NSCLC及び肺癌の適応症

NSCLC を対象とした臨床試験及び肺癌を対象とした併用臨床試験の期間中、まれに消化管出血例の報告があったが、その内の一部の患者では、ワルファリン又はNSAID を併用していた（**使用上の注意 - 国際標準比上昇と出血のおそれの項参照**）。これらの有害事象は、消化性潰瘍性出血（胃炎、胃十二指腸潰瘍）、吐血、血便排泄、メレナ及び、大腸炎と考えられる出血として報告された。低カリウム血症の有無に関係なく、死亡例を含む急性腎不全又は急性腎機能不全が報告されている（**使用上の注意の項を参照**）。グレード 1 の鼻出血も、NSCLC を対象とした単剤での臨床試験及び肺癌を対象とした臨床試験の両試験で報告された。

NSCLC を対象とした臨床試験及び肺癌を対象とした臨床試験では、TARCEVA 療法を受けた患者において、NCI-CTC のグレード 3 の結膜炎及び角膜炎がまれに報告されている。角膜潰瘍も生ずることがある（**使用上の注意 - 患者への情報の項参照**）。

臨床試験で本剤を単剤で投与したか又は本剤と化学療法とを併用した患者のほか、市販後に本剤を使用した患者に肝不全が報告されている（**使用上の注意の項を参照**）。頻度の推定や TARCEVA との因果関係を確立することは不可能である。

一般的に、男女間及び年齢 65 歳未満と 65 歳以上の年齢層間で、TARCEVA の単独療法又はゲムシタピンとの併用療法での安全性には、特筆すべき相違は認められなかった。

TARCEVA の安全性は、白人患者とアジア系患者で同等であると思われる（**使用上の注意 - 高齢者での使用の項参照**）。

過量投与

TARCEVA 単回経口投与時に、健康成人では最大 1,000 mg、癌患者では最大 1,600 mg/週まで忍容性があった。健康成人において、TARCEVA 単剤 200 mg 1 日 2 回反復投与の忍容性は、投与数日後に不良となった。これらの試験データに基づき、推奨用量を超える用量では、下痢、発疹、及び肝トランスアミナーゼ値上昇など重度の有害事象の発現率が、忍容できないレベルに至るおそれがある。過量投与が疑われる場合は、TARCEVA 投与を中止し、対症療法を実施すること。

用量・用法

非小細胞肺癌

TARCEVA の推奨 1 日投与量は 150 mg で、食事の少なくとも 1 時間前又は食事の 2 時間後に服用する。病勢進行又は忍容できない毒性が生じるまで投与を継続すること。病勢進行後の投与の有用性は認められていない。

膀胱癌

TARCEVA の推奨 1 日量は 100 mg で、食事の少なくとも 1 時間前又は食事の 2 時間後にゲムシタピンとの併用により服用する（ゲムシタピンの添付文書参照）。病勢進行又は忍容できない毒性が生じるまで投与を継続すること。

用量変更

原因不明の呼吸困難、咳嗽、発熱などの肺症状が急に発現した場合又は進行した場合、診断が確定するまで TARCEVA 投与を中断すること。ILD と診断された場合、TARCEVA 投与を中止し、必要に応じ適切な処置を行うこと（警告 - 肺毒性の項を参照）。

通常、下痢はロペラミドで治療可能である。ロペラミドが無効である、又は脱水に至る重度の下痢のある患者では、用量を減量させたり休薬する場合もある（使用上の注意 腎不全の項を参照）。また、重度の皮膚反応のある患者は、用量を減量させたり休薬させる必要のある場合もある。

用量を減量する場合は、TARCEVA を 50 mg ずつ漸減すること。

アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ネファゾドン、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、テリスロマイシン、トロレアンドマイシン(TAO)、ポリコナゾールなどの強力な CYP3A4 阻害剤あるいはグレープフルーツ又はグレープフルーツジュースと本剤とを併用している患者で、重度の副作用が発現した場合は、TARCEVA の用量を変更すること。

CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンを前投与すると、エルロチニブの AUC は約 2/3 ~ 4/5 減少する。そのため CYP3A4 誘導作用のない他の薬剤の使用を強く推奨する。代替薬剤が得られない場合、患者の安全性をモニタリングしながら、本剤の増量を忍容できるかを 2 週間おきに検討する必要がある。リファンピシンと併用して検討された本剤の最大用量は 450 mg である。TARCEVA の用量を増量した場合、その後リファンピシンなど CYP3A4 誘

導剤を中止する場合は直ちに、指示された開始用量に TARCEVA を減量すること。他の CYP3A4 誘導剤として、リファブチン、リファペンチン、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・ジョンズ・ワート)などがある。これら薬剤との併用もできるだけ避けること(臨床薬理 相互作用, 使用上の注意 - 薬物相互作用の項を参照)。

エルロチニブは、肝臓での代謝と胆汁からの排泄により消失する。したがって、肝障害のある患者では TARCEVA を慎重に投与すること。重度の副作用が発現した場合には、TARCEVA の用量を変更したり、投与を中断すること(臨床薬理 - 特別な集団-肝障害患者, 使用上の注意 - 肝障害患者, 副作用の項を参照)。

製品

毎日経口投与するため、25 mg、100 mg、150 mg の白色フィルムコート錠がある。

TARCEVA™ (エルロチニブ) 錠, 25 mg: 両凸面と垂直側面の白色フィルムコート円形錠であり、片面にオレンジ色で「T」と「25」の印字があり、反対面には表示はない。30 錠入りボトルにて供給される (NDC 50242-062-01)。

TARCEVA™ (エルロチニブ) 錠, 100 mg: 両凸面と垂直側面の白色フィルムコート円形錠であり、片面に灰色で「T」と「100」の印字があり、反対面には表示はない。30 錠入りボトルにて供給される (NDC 50242-063-01)。

TARCEVA™ (エルロチニブ) 錠, 150 mg: 両凸面と垂直側面の白色フィルムコート円形錠であり、片面に栗色で「T」と「150」の印字があり、反対面には表示はない。30 錠入りボトルにて供給される (NDC 50242-064-01)。

保存方法

25°C (77°F) で保存のこと：15° - 30°C (59° - 86°F) の範囲は許容される。

USP Controlled Room Temperature を参照のこと。

Manufactured for:

OSI Pharmaceuticals Inc., Melville, NY 11747

Manufactured by:

Schwarz Pharma Manufacturing, Seymour, IN 47274

Distributed by:

Genentech Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990

For further information please call 1-877-TARCEVA (1-877-827-2382).

Genentech (osi)TM oncology
BIO@NCOLOGYTM

TARCEVA and (osi)TM oncology

are trademarks of OSI Pharmaceuticals, Inc., Melville, NY, 11747, USA.

©2004 OSI Pharmaceuticals, Inc., and Genentech, Inc. All rights reserved.

EGFR pharmDXTM は , Dako Cytomation Denmark A/S の登録商標である。

改訂 2007年5月 , LT0011-7560602 OSI TAR-281005