

**タルセバ錠 25, 100, 150 mg**  
(エルロチニブ塩酸塩)

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

中外製薬株式会社

## 目次

	頁
1.8.1 効能・効果，用法・用量，使用上の注意（案）及びその設定理由 .....	3
1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由 .....	3
1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由 .....	5
1.8.1.3 使用上の注意（案）及びその設定理由 .....	8
添付文書（案） .....	14

## 1.8.1 効能・効果，用法・用量，使用上の注意（案）及びその設定理由

### 1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由

#### 【効能・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

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. 切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する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。</li><li>2. 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。</li></ol> |
|---|

#### 【設定理由】

本剤の効能・効果を設定するにあたり、以下に示す BR.21試験をはじめとする本承認申請に用いた本剤の主要な臨床試験成績及び国内での他の抗悪性腫瘍剤における効能・効果の記載方法を鑑み、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」と記載することを予定していた。しかしながら、一次治療での標準化学療法と本剤の併用治療における有効性が確認されていないこと、生存期間の延長が証明された本剤の海外臨床試験の結果は、二次治療以降の非小細胞肺癌を対象としていることを考慮し、また、本剤の適正使用に関し、医療従事者及び医療関係者に十分理解されることが重要であるといった理由から、本剤の効能・効果には、「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」と記載することとなった。

本剤は、1レジメン以上の化学療法に無効となった局所進行性・転移性\*の非小細胞肺癌に対する二次治療以降の治療薬として、海外においては既に臨床の場に供されている。また、本剤は標準化学療法が無効となった局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌を対象とした大規模多施設共同プラセボ対照第Ⅲ相試験（BR.21試験）にて、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）としては世界で初めて臨床的に意義のある延命効果が示された薬剤である（生存期間中央値：プラセボ群で4.70カ月、本剤群で6.67カ月[42%の生存延長]、層別 Log-rank 検定にて P=0.001）。

EGFR 蛋白は、肺癌、頭頸部癌、乳癌等の固形癌において過剰に発現していることが知られ、予後との関連性も報告されている。本剤は、この EGFR 細胞内ドメインのチロシンキナーゼを阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する薬剤であり、従来の殺細胞性の抗悪性腫瘍剤とは異なる作用機序を有する。BR.21試験において、本剤が統計学的にも有意な延命効果を示し得たことは、進行性\*\*非小細胞肺癌に対する治療上の重要なエビデンスを与えるものと考えられる。また、本剤を含めた EGFR-TKI では、近年の感受性因子に関する多くの研究から、女性、腺癌、非喫煙者、腫瘍における EGFR 変異の存在、アジア人において高い感受性（腫瘍縮小効果）が期待されるとの報告もあるが、BR.21試験では、延命効果において EGFR 蛋白発現の有無、タキサン曝露歴、性別、組織型、喫煙歴、地域といった試験前の患者特性ごとに解析が加えられ、ほとんどすべての部分集団に対して本剤投与の延命効果が得られることが示唆された（[図 1.8.1.1-1](#)）。

国内においては、進行又は転移性又は再発性非小細胞肺癌を対象とした第 II 相臨床試験（JO16565試験）が実施され、28.3%（最大の解析対象集団（Full Analysis Set : FAS）60例中17例）の奏効率が示された。安全性では、海外臨床試験同様に発疹や下痢といった皮膚障害、胃腸障害が主たる副作用として確認されたものの、忍容性はあると判断されることから、既治療の進行性非小細胞肺癌に対する二次治療薬として臨床的に有用であると考えられた。また、国内での有効性・安全性に関する更なる検討、及び JO16565試験の再現性確認を目的とした JO18396試験が実施され、有効性においては28.3%（（FAS）46例中13例）の奏効率が示され、安全性においても JO16565試験と類似した結果が得られた。

一方、非小細胞肺癌の未治療例を対象とした本剤の検討では、海外において2つの大規模な無

作為化比較試験 (OSI2298g 試験「TRIBUTE」、BO16411試験「TALENT」) が既に実施されているが、両試験ともに延命における本剤投与による上乘せ効果は確認されなかった。また、現時点においては、非小細胞肺癌における術後補助療法としての有効性・安全性に関するエビデンスは存在しない。

以上の点を踏まえて、添付文書における効能・効果に関連した使用上の注意の項に「切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する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。」、「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。」旨の記載を加えることとした。

以下に、海外臨床試験成績、国内臨床試験成績の概略について記載した。

- \* : 本申請資料で記載されている「転移性非小細胞肺癌」は、ステージ IV 期に分類される、遠隔転移を有する非小細胞肺癌を指す。
- \*\* : 本申請資料で記載されている「進行性非小細胞肺癌」は、ステージ IIIB 期及び IV 期に分類される非小細胞肺癌を指す。

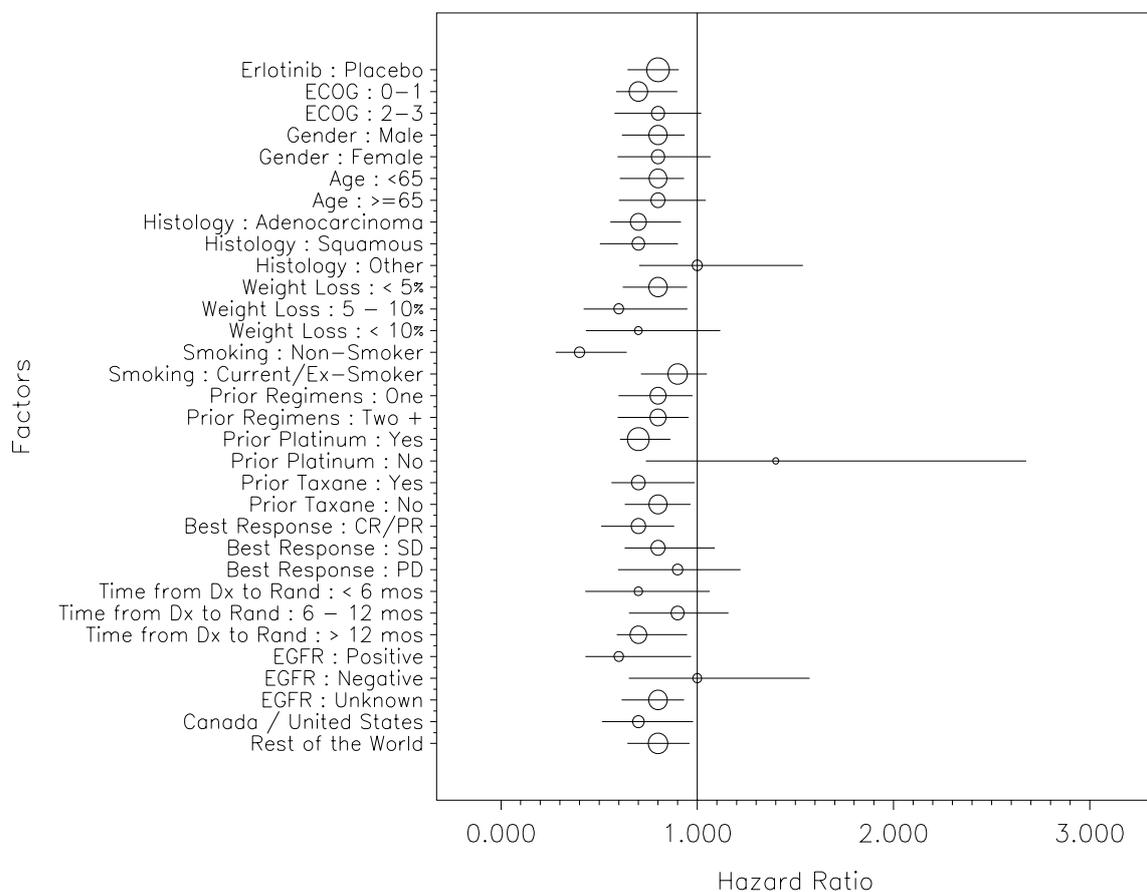


図 1.8.1.1-1 試験前の患者特性ごとに示す生存期間のハザード比 (BR.21試験)

### (1) 海外臨床試験

米国において、EGFR 陽性白金製剤含有化学療法無効例の非小細胞肺癌患者を対象とした本剤の第 II 相試験が実施された (A248-1007試験)。本試験に登録された57例のうち、CR2例、PR5例を認め、奏効率は12.3% (95% CI: 5.1~23.7%) であった。本試験成績に基づき、上記の BR.21 試験が第 III 相試験として実施され、プラセボとの比較において統計学的に有意な延命効果が示された。BR.21試験における抗腫瘍効果 (腫瘍縮小効果) の評価では、本剤投与群での奏効率

が8.9% (プラセボ群では1%に満たなかった:  $P < 0.001$ ) と、海外第 II 相試験 (A248-1007試験) で得られた奏効率を反映した結果であり、病勢コントロール率においても、本剤投与群44.0%はプラセボ投与群27.5%と比べ統計学的に有意な差が確認された ( $P = 0.004$ )。また、本剤投与群における SD 持続期間24.9週 (範囲: 6.3~109.4週以上) はプラセボ群の21.1週 (範囲: 8.0~65.0週) に比較して有意差が認められた (Log-rank 検定,  $P = 0.025$ )。なお、本剤投与群の奏効期間中央値は34.3週 (95% CI: 24.71~46.29週)、無増悪生存期間 (Progression Free Survival: PFS) は9.71週 (95% CI: 8.43~12.43週) であった。更に、抗腫瘍効果と延命効果の関連についての探索的な解析では、非奏効例 (SD + PD 例) においても生存期間中央値はプラセボ群に対して有意な延長がみられ ( $HR = 0.82$ ,  $P = 0.037$ )、奏効が認められない患者においても生存延長のベネフィットが得られる可能性も示唆された。

## (2) 国内臨床試験

国内においては、前述した海外の第 II 相試験 (A248-1007試験) の成績を受け、固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (JO16564試験) が2002年より開始され、本剤50 mg で3例、100 mg 及び150 mg で各6例が検討された。本試験の癌種の内訳では、15例中11例が非小細胞肺癌患者であり、副次的な評価ながら抗腫瘍効果の検討にて4例に認められた PR 例 (100 mg/日 2例, 150 mg/日 2例) はいずれも非小細胞肺癌の症例であった。

以上の結果を受け、進行又は転移性又は再発性非小細胞肺癌を対象とした第 II 相臨床試験 (JO16565試験) が実施された。本試験では62例が検討され、最大の解析対象集団 (Full Analysis Set: FAS 集団60例) を対象とした奏効率は28.3% (95% CI: 17.5~41.4%) であり、期待奏効率として設定した20%を上回るとともに、奏効例に SD 例を加えた病勢コントロール率も50.0% (95% CI: 36.8~63.2%) と良好であった。更に、副次的評価として検討された全生存期間の解析では、中央値で14.72カ月 (95% CI: 11.07~20.57カ月, イベント数: 41) 及び1年生存率は56.5%と推定された。また、国内第 II 相臨床試験 (JO18396試験) では46例 (FAS) を対象とした奏効率は28.3% (95% CI: 16.0~43.5%) であり、期待奏効率として設定した25%を上回るとともに、病勢コントロール率も47.8% (95% CI: 32.9~63.1%) と JO16565試験と同程度であった。更に、副次的評価として検討された全生存期間では、中央値で13.47カ月 (95% CI: 8.77~推定不能, イベント数: 28) 及び1年生存率は56.5%と推定された。

これら国内第 II 相臨床試験で確認された奏効率及び全生存期間の推定値は、組み入れられた症例群の患者背景における海外臨床試験との差異を考慮する必要はあるものの、海外臨床試験における本剤の有効性を裏付ける結果であった。すなわち、日本人の非小細胞肺癌に対する二次/三次治療においても抗腫瘍効果が確認されるとともに、既に BR.21試験で検証された本剤による延命効果は、日本人においても期待できることが示唆される結果と考えられた。なお、TTP 及び奏効期間の中央値は、それぞれ77日 (95% CI: 55~166日)、278日 (95% CI: 203.0~422.0日) であり、BR.21試験 (本剤群) で得られた PFS 及び奏効期間の成績とほぼ同様であった。

### 1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由

#### 【用法・用量】

通常、成人にはエルロチニブとして150 mg 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、患者の症状により適宜減量する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 副作用の発現により用量を変更する場合は50 mg ずつ減量すること。
2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
3. 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2時間後の間の服用は避けること。

## 【設定理由】

## (1) 用法・用量に関する設定理由（150 mg を1日1回投与）

非臨床試験での結果では、エルロチニブ塩酸塩は経口投与において良好な生物学的利用率を有しており（45～88%）、投与経路として経口投与が選択された。

海外第 I 相試験においては、3日間投与4日間休薬を1サイクルとした投与方法と3週間投与1週間休薬を1サイクルとする投与方法が検討されたが（248-004試験）、前者では DLT は確認されず、後者においては200 mg/日で忍容不能な下痢が認められたことから、連日投与による150 mg/日が至適用量と考えられた。一方、間欠投与試験（248-005試験）では、1コース4週間の1, 8, 15日目に週1回の3週間投与を行うことにより、安全性、忍容性が検討された。100 mg/日から最高1600 mg/日までの増量にて登録全例で有害事象が観察され、1600 mg/日の1例で本剤に起因すると考えられる副作用（DLT）が認められたが、本用量にて本試験が中止されたため、間欠投与の検討における MTD は決定されなかった。

また、国内においては上記の海外第 I 相試験の結果を踏まえ、初回投与量を50 mg/日、以降100 mg/日、150 mg/日まで増量される1日1回連日経口投与時の安全性及び薬物動態が検討された。薬物動態の検討は、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  が海外成績と類似しており、用量に比例して増加した。本試験では、100 mg/日投与群において間質性肺疾患による死亡例が1例に確認されたものの、150 mg/日までの増量では間質性肺疾患以外の DLT は認められず、MTD には達しなかった。また、150 mg/日において発現した副作用の程度は主に Grade 1-2であった。以上の結果から、150 mg/日の連日投与は忍容可能と考えられ、国内における臨床推奨用量は海外と同様150 mg/日と決定された。

## (2) 用法・用量に関する設定理由（空腹時の投与）

健康成人において、食事の影響を評価する試験（NP16584試験：単回投与時、NP16787試験：反復投与時）が実施され、経口投与後における本剤の血漿中濃度の  $C_{max}$  及び AUC は、食事（高脂肪、高カロリー一食）により有意に増加した。NP16584試験では、食後  $AUC_{0-\infty}$  / 空腹時  $AUC_{0-\infty}$ （ $n=9$ /投与群）の平均比は2.09（90% CI：1.65～2.64）であり、NP16787試験では、1日目の食後  $AUC_{0-24}$ 時間 / 空腹時  $AUC_{0-24}$ 時間（ $n=11$ /投与群）の平均比は1.66（90% CI：1.20～2.32）であった。いずれの試験の結果からも、食後に投与を行った場合の本剤の曝露量は有意に増加した。

一方、国内外とも投与量を決定した臨床試験（A248-004試験、JO16564試験）及び有効性を確認した臨床試験（BR.21試験、JO16565試験、JO18396試験）はいずれも空腹時投与で実施された。有効性の示された BR.21試験及び国内第 II 相臨床試験では、空腹時の定義としてそれぞれ、「朝食又は他の薬剤服用の1時間以上前又は2時間以上後」、「本剤は朝食前の服用とするが、本人の希望又は来院等のため朝食前に服薬することが困難であることが予想される場合は、1日のうち午前中の空腹時に服用すること。」とし、この用法に基づいて本剤の有効性及び安全性が確認されていることから、本剤の投与にあたっては「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」が妥当であると判断した。

## (3) 用法・用量に関する設定理由（副作用の発現により50 mg ずつ減量）

国内第 II 相臨床試験（JO16565試験、JO18396試験）においては、投与中に発現した有害事象（副作用）の内容、程度によって休薬・減量規定が設定され、150 mg→100 mg→50 mg/日までの段階的な減量による投与継続が許容された。

その結果、JO16565試験においては治験中に発現した有害事象により62例中30例（48.4%）で休薬が行われ、うち14例（22.6%）で減量に至った。有害事象以外の理由による休薬、減量例を含めた初回減量又は休薬に至るまでの期間の中央値は22.0日（最小～最大：2～315日）、減量された期間の中央値は138.5日（最小～最大：5～412日）であった。また、減量された14例には、最良総合効果が PR と判定された6症例（委員会評価）が含まれており、減量例においても長期

的に病勢が維持された症例も確認された。また、JO18396試験では治験中に発現した有害事象により46例中14例(30.4%)で休薬が行われ、うち7例(15.2%)で減量に至った。有害事象以外の理由による休薬、減量例を含めた初回減量又は休薬に至るまでの期間の中央値は29.0日(最小～最大:11～164日)、減量された期間の中央値は42.0日(最小～最大:3～109日)であった。

本剤では、特に発疹や下痢といった皮膚障害、胃腸障害が主たる副作用であり、JO16565試験においては、発疹による減量例、休薬例がそれぞれ14.5%(9/62例)、24.2%(15/62例)、下痢による減量例、休薬例はそれぞれ3.2%(2/62例)、6.5%(4/62例)であった。しかしながら、皮膚障害や胃腸障害によって投与が中止されたのは、発疹による中止例の1例(1.6%)のみであった。JO18396試験では、発疹による減量例、休薬例がそれぞれ8.7%(4/46例)、13.0%(6/46例)であった。また、下痢による減量例、休薬例はいずれも0%(0/46例)であったが、皮膚障害によって投与が中止されたのは、発疹及びそう痒感の1例(2.2%)のみであり、JO16565試験とほぼ同様な結果が得られた。なお、BR.21試験においても減量規定が設定され、本剤群では有害事象による減量例が42例(9%)に認められた。この内RASH(発疹全般)及び下痢による減量がそれぞれ29例(6%)、7例(1%)と主要な減量理由であった。

また、JO16565試験においてALT増加による減量例、休薬例はそれぞれ1.6%(1/62例)、3.2%(2/62例)、AST増加による減量例、休薬例はそれぞれ0.0%(0/62例)、1.6%(1/62例)、高ビリルビン血症による減量例、休薬例はいずれも1.6%(1/62例)、血中ビリルビン増加による減量例、休薬例はそれぞれ0.0%(0/62例)、3.2%(2/62例)に認められた。投与が中止されたのはALT増加の2例(3.2%)であった。JO18396試験では、ALT増加による減量例、休薬例はそれぞれ6.5%(3/46例)、10.9%(5/46例)、AST増加による減量例、休薬例はそれぞれ4.3%(2/46例)、8.7%(4/46例)、血中ビリルビン増加による減量例、休薬例はそれぞれ0.0%(0/46例)、2.2%(1/46例)に認められた。また、投与が中止されたのはALT増加、ALT増加及びAST増加の2例(4.3%)であった。

以上の結果が示すとおり、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の適切な休薬、又は減量は必要であり、150 mg→100 mg→50 mg/日までの段階的な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。

#### (4) 用法・用量に関する設定理由(他の抗悪性腫瘍剤との併用)

化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌に対して標準化学療法と併用する大規模な第III相臨床試験が2試験(BO16411試験, OSI2298g試験)実施された。BO16411試験(TALENT)では本剤とゲムシタビン及びシスプラチンの併用療法が、OSI2298g試験(TRIBUTE)では本剤とパクリタキセル及びカルボプラチンの併用療法が実施されたが、いずれの試験でも、本剤と標準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。以上の点を踏まえて、用法・用量に関連する使用上の注意に「他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。」を記載することとした。

## 1.8.1.3 使用上の注意（案）及びその設定理由

使用上の注意（案）	設定理由
<p><b>【警告】</b></p> <p>1. 本剤は、緊急時に十分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、添付文書を参照して、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説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p>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（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。</p>	<p>1. 国内臨床試験（JO16564試験, JO17134試験, JO16565試験, JO18396試験）における本剤との関連性が否定できない間質性肺疾患の頻度は4.9%（6/123例）であり、死亡例3例が報告されている。このため、緊急対応可能な施設及び、がん化学療法に精通した医師の元で適正に使用される必要があると判断し設定した。更に、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と治療上のベネフィット双方について十分な説明の上で投与を行う必要があるため設定した。</p> <p>2. 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等の適切な処置が必要となるため設定した。更に、1. に示すとおり、国内臨床試験で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環境下で慎重に観察しながら投与する必要があると判断し設定した。</p>
<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>薬剤共通の注意事項として設定した。</p>
<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）、肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者 [間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。]</p> <p>(2) 肝機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。]</p>	<p>(1) EGFR チロシンキナーゼ阻害薬で報告されている間質性肺疾患発症の危険因子と考えられ、国内第 II 相臨床試験（JO16565試験及び JO18396試験）では関連疾患の合併又は既往を除外基準としたことから、注意が必要と判断し設定した。</p> <p>(2) 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。また、国内外の臨床試験において、AST (GOT), ALT (GPT), ビリルビン上昇等の副作用が認められていることから、注意が必要と判断し設定した。</p>

<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p>	<p>(1) 国内臨床試験（JO16564試験，JO17134試験，JO16565試験，JO18396試験）においては、全例に副作用が報告されている。本剤で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。</p>						
<p>(2) 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢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。</p> <p>(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（PaO<sub>2</sub>）、動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO<sub>2</sub>）、肺拡散能力（DL<sub>CO</sub>）等の検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(4) 本剤の投与により ALT（GPT）、AST（GOT）、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（「重大な副作用」の項参照）。</p>	<p>(2) 間質性肺疾患においては、息切れや呼吸困難、咳嗽、発熱など、本副作用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設定した。また、発疹及び下痢等においては、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ことを考慮し設定した。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 海外において、本剤との関連性は確立していないが、肝炎、肝不全が報告されている。また、国内臨床試験（JO16565試験及びJO18396試験）においても重篤な副作用として、ALT 増加及びAST 増加の1例、ALT 増加1例、高ビリルビン血症1例が報告されており、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し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うことが必要であることから設定した。</p>						
<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、肝チトクローム P450（主に CYP3A4、CYP1A2）によって代謝される（【薬物動態】の3. 代謝の項参照）。また、<i>in vitro</i> 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（その他の注意の項参照）。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="201 1816 938 2004"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>ケトコナゾールと本剤を併用すると、本剤の AUC（中央値）が86%、Cmax（中央値）が69%上昇した。</td> <td>CYP3A4 阻害剤との併用により、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。</td> </tr> </tbody> </table>	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	ケトコナゾールと本剤を併用すると、本剤の AUC（中央値）が86%、Cmax（中央値）が69%上昇した。	CYP3A4 阻害剤との併用により、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。	<p>本剤は、肝チトクローム P450（主に CYP3A4、CYP1A2）によって代謝される。また、<i>in vitro</i> 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。このことから、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あるので、注意が必要と判断し設定した。</p> <p>・CYP3A4阻害剤 海外臨床試験において、CYP3A4を阻害するケトコナゾールを併用した際に、本剤の単独投与時と比較して AUC<sub>0-∞</sub>の中央値が86%上昇したことから、CYP3A4を阻害する薬剤との併用によ</p>
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	ケトコナゾールと本剤を併用すると、本剤の AUC（中央値）が86%、Cmax（中央値）が69%上昇した。	CYP3A4 阻害剤との併用により、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。					

インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル 等			り、本剤の血漿中濃度が増加する可能性があるため、注意が必要と判断し設定した。
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 (St. John's Wort、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、本剤のAUC (中央値) が69%低下した。	CYP3A4 誘導剤等との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。	<p>・<u>CYP3A4誘導剤</u> 海外臨床試験において、CYP3A4を誘導するリファンピシンを併用した際に、本剤の単独投与時と比較してAUC<sub>0-∞</sub>の中央値が69%低下したことから、CYP3A4を誘導する薬剤等との併用により、本剤の血漿中濃度が減少する可能性があるため、注意が必要と判断し設定した。</p>
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、本剤のAUC (幾何平均値) が39%、Cmax (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、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。	<p>・<u>塩酸シプロフロキサシン</u> 海外臨床試験において、CYP1A2及びCYP3A4を阻害する塩酸シプロフロキサシンを併用した際に、本剤の単独投与時と比較してAUC (幾何平均値) が39%、Cmax (幾何平均値) が17%上昇したことから、塩酸シプロフロキサシンとの併用により、本剤の血漿中濃度が増加する可能性があるため、注意が必要と判断し設定した。</p>
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、本剤の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。	<p>・<u>プロトンポンプ阻害剤</u> 海外臨床試験において、プロトンポンプ阻害剤を併用した際に、本剤の単独投与時と比較してAUC (幾何平均値) が46%低下したことから、プロトンポンプを阻害する薬剤との併用により、本剤の血漿中濃度が減少する可能性があるため、注意が必要と判断し設定した。</p>
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	<p>・<u>抗凝血薬</u> 海外臨床試験において、INR の増加や胃腸出血などの事象が報告されており、その一部はワルファリンの併用に関連していることから設定した。</p>
タバコ (喫煙)	喫煙により本剤のAUC (平均値) が64%低下した。	喫煙によるCYP1A2の誘導により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。	<p>・<u>タバコ (喫煙)</u> 海外臨床試験において、喫煙者における本剤のAUC<sub>0-∞</sub>の平均値が非喫煙者と比較して64%低下したとの報告があり、喫煙の有無により血漿中濃度が変動する可能性があるため、注意が必要と判断し設定した。</p>
4. 副作用 国内第 I 相臨床試験 (15例)、国内第 I 相継続投与試験及び国内第 II 相臨床試験 (108例) における安全性評価対象例123例中、123例 (100.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、発疹119例 (96.7%)、下痢88例 (71.5%)、皮膚乾燥80例 (65.0%)、そう痒症76例 (61.8%) 等であった。(承認時)			国内臨床試験成績 (JO16564試験, JO17134試験, JO16565試験, JO18396試験) に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

1) 間質性肺疾患 (4.9%) : 間質性肺疾患 (間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、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。

2) 肝炎、肝不全 (以上頻度不明<sup>注2)</sup>)、肝機能障害 (5.7%) : ALT (GPT)、AST (GOT)、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ので、観察を十分に行い、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。

3) 重度の下痢 (頻度不明<sup>注2)</sup>) : 下痢があらわれることがあるので、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。なお、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も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。

注2) 海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。(頻度不明は※)

	20%以上又は頻度不明 <sup>注2)</sup>	10%以上20%未満	10%未満
皮膚	発疹 (96.7%)、皮膚乾燥 (65.0%)、そう痒症 (61.8%)、爪囲炎等の爪の障害		脱毛
眼 <sup>注3)</sup>	角膜潰瘍形成※	結膜炎、角膜炎	眼乾燥、角膜びらん、眼瞼炎、睫毛の異常
肝臓	ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇、AST (GOT) 上昇	LDH 上昇、Al-p 上昇、γ-GTP 上昇	
腎臓		尿潜血陽性	尿沈渣異常、クレアチニン上昇、BUN 上昇
血液		白血球増加、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、好中球増加	白血球減少、好中球減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少
消化器	下痢 (71.5%)、口内炎 (40.7%)、	悪心、腹痛、口唇炎	嘔吐、便秘

1) 国内臨床試験 (JO16564 試験, JO16565 試験, JO18396 試験) 及び海外臨床試験において、本剤との因果関係が否定されない重篤な副作用として報告されているため設定した。

2) 海外において、本剤との関連性は確立していないが、肝炎、肝不全が報告され、死亡に至った症例も報告されている。また、国内臨床試験 (JO16565 試験及び JO18396 試験) においても重篤な副作用として、ALT 増加及び AST 増加の1例、ALT 増加1例、高ビリルビン血症1例が報告されており、肝・胆道系に関連する Grade3 以上の副作用が7例 (5.7%) に認められたことから、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が必要であることから設定した。

3) 国内第 II 相臨床試験 (JO16565 試験) において重度の下痢が発現し、休薬又は減量された症例が確認されており、また、海外の臨床試験及び臨床使用経験において、続発症として脱水症状、腎不全に至った症例も報告されていることから、注意が必要と判断し設定した。

(2) 国内臨床試験 (JO16564 試験, JO17134 試験, JO16565 試験, JO18396 試験) 及び海外臨床試験成績を参考に設定した。

	食欲不振			
呼吸器		咳嗽	鼻出血、呼吸困難、咯血	
精神神経系		不眠症	頭痛、味覚異常	
その他	疲労、CRP 上昇	体重減少、電解質異常、発熱、倦怠感、血糖値上昇、血中アルブミン減少	総蛋白減少、感染症	

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。

<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>国内臨床試験（JO16564試験，JO17134試験，JO16565試験，JO18396試験）における，65歳以上と65歳未満での層別での副作用頻度の集計結果では，特に高齢者において発現頻度が高く，具体的な注意喚起が必要と考えられる事象はみられなかったが，薬剤共通の一般的な注意事項として設定した。</p>
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。また、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。[妊婦における使用経験はない。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。]</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。また、動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]</p>	<p>(1) 非臨床試験の結果から、胚毒性を生じることが確認されている。また、本剤の妊娠中の婦人に対する安全性は確立していないため設定した。</p> <p>(2) 本剤のヒト乳汁中への移行性は不明であり、授乳中の投与における安全性は確立していないため設定した。</p>
<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p>	<p>臨床試験において、小児における安全性評価はなされていないことから設定した。</p>
<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：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報告されている。]</p>	<p>製薬協発第513号（業界自主申し合わせ）に基づき設定した。</p>
<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 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。</p> <p>(2) 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。</p>	<p>(1) 化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌に対して、標準化学療法と本剤を同時併用する第Ⅲ相臨床試験2試験（BO16411試験：ゲムシタビン/シスプラチンとの併用，OSI2298g試験：パクリタキセル/カルボプラチンとの併用）においては、生存期間の延長が認められなかったため記載した。</p> <p>(2) 海外において、本剤とNSAIDs（非ステロイド系抗炎症剤）の併用時において胃腸出血が発現した症例が報告さ</p>

<p>(3) 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塩酸イリノテカン等の薬物との相互作用の可能性はある。</p> <p>(4) 本剤の有効性と EGFR 蛋白発現状況及び EGFR 遺伝子変異の有無について明らかな関連性は証明されていないため、本剤の投与に際し、これらの検査を実施することは必須ではない。</p> <p>(5) イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の 50 mg/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。</p> <p>(6) 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。</p>	<p>れたが、本剤との因果関係が明確でないことから、「その他の注意」に記載した。</p> <p>(3) 本剤のヒト試料を用いた <i>in vitro</i> 試験において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、または 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ることから「その他の注意」に記載した。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薬物との相互作用の可能性があるため、具体的な薬物名を記載した。</p> <p>(4) 海外臨床試験（BR.21試験）において、全投与患者での解析で本剤の有効性が認められていること、EGFR 蛋白発現状況、EGFR 遺伝子変異の有無と本剤の有効性との関連性について明確になっていないことから設定した。</p> <p>(5) 本剤の非臨床試験成績に基づき設定した。</p> <p>(6) 本剤の非臨床試験成績に基づき設定した。</p>
---	---

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

日本標準商品分類番号  
8 7 4 2 9 1

規制区分：劇薬、指定医薬品、  
処方せん医薬品<sup>注1)</sup>  
貯法：室温保存  
使用期限：3年（外箱に表示  
の使用期限内に使用  
すること）

タルセバ<sup>®</sup>錠25mg  
タルセバ<sup>®</sup>錠100mg  
タルセバ<sup>®</sup>錠150mg

TARCEVA<sup>®</sup>

エルロチニブ塩酸塩錠

	錠25mg	錠100mg	錠150mg
承認番号			
薬価収載			
販売開始			
国際誕生	2004年11月	2004年11月	2004年11月



## 【警告】

- 本剤は、緊急時に十分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、添付文書を参照して、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説明し、同意を得てから投与すること。
- 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（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

## 【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

## 【組成・性状】

販売名		タルセバ <sup>®</sup> 錠25mg	タルセバ <sup>®</sup> 錠100mg	タルセバ <sup>®</sup> 錠150mg
成分 (1錠中)	有効成分・含有量	エルロチニブ塩酸塩 27.32mg (エルロチニブとして25mg)	エルロチニブ塩酸塩 109.29mg (エルロチニブとして100mg)	エルロチニブ塩酸塩 163.93mg (エルロチニブとして150mg)
	添加物	乳糖水和物、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、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		
色・剤形		白色～黄白色のフィルムコーティング錠		
識別コード		TARCEVA 25	TARCEVA 100	TARCEVA 150
形状	上面			
	下面			
	側面			
直径	約 6.5mm	約 8.9mm	約 10.5mm	
厚さ	約 3.3mm	約 4.9mm	約 5.4mm	
重量	約 105mg	約 315mg	約 473mg	

注1)注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

## 【効能・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

## ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する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。
- 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。

## 【用法・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、患者の症状により適宜減量する。

## ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 副作用の発現により用量を変更する場合には、50mg ずつ減量すること。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 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2時間後の間の服用は避けること。

## 【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
  - 間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）、肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者 [間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。]
  - 肝機能障害のある患者 [本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。]
- 重要な基本的注意
  - 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。
  - 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢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。
  - 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（PaO<sub>2</sub>）、動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO<sub>2</sub>）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
  - 本剤の投与によりALT（GPT）、AST（GOT）、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（「重大な副作用」の項参照）。

### 3. 相互作用

本剤は、肝チトクローム P450 (主に CYP3A4、CYP1A2) によって代謝される(【薬物動態】の3.代謝の項参照)。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(その他の注意の項参照)。

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	ケトコナゾールと本剤を併用すると、本剤の AUC(中央値)が 86%、Cmax(中央値)が 69% 上昇した。	CYP3A4 阻害剤との併用により、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。
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 (St. John's Wort、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、本剤の AUC(中央値)が 69% 低下した。	CYP3A4 誘導剤等との併用により、本剤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、本剤の AUC(幾何平均値)が 39%、Cmax(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、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。
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、本剤の 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。
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)	喫煙により本剤の AUC(平均値)が 64% 低下した。	喫煙による CYP1A2 の誘導により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

### 4. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用

1) 間質性肺炎(4.9%): 間質性肺炎(間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺炎、器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、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。

- 2) 肝炎、肝不全(以上頻度不明<sup>注2)</sup>)、肝機能障害(5.7%): ALT(GPT)、AST(GOT)、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ので、観察を十分に行い、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。
- 3) 重度の下痢(頻度不明<sup>注2)</sup>): 下痢があらわれることがあるので、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。なお、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も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。

注2) 海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。

#### (2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。(頻度不明は )

	20%以上又は頻度不明 <sup>注2)</sup>	10%以上 20%未満	10%未満
皮膚	発疹(96.7%)、皮膚乾燥(65.0%)、そう痒症(61.8%)、爪囲炎等の爪の障害		脱毛
眼 <sup>注3)</sup>	角膜潰瘍形成	結膜炎、角膜炎	眼乾燥、角膜びらん、眼瞼炎、睫毛の異常
肝臓	ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇	LDH 上昇、Al-p 上昇、-GTP 上昇	
腎臓		尿潜血陽性	尿沈渣異常、クレアチニン上昇、BUN 上昇
血液		白血球増加、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、好中球増加	白血球減少、好中球減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少
消化器	下痢(71.5%)、口内炎(40.7%)、食欲不振	悪心、腹痛、口唇炎	嘔吐、便秘
呼吸器		咳嗽	鼻出血、呼吸困難、咯血
精神神経系		不眠症	頭痛、味覚異常
その他	疲労、CRP 上昇	体重減少、電解質異常、発熱、倦怠感、血糖値上昇、血中アルブミン減少	総蛋白減少、感染症

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。

#### 5. 高齢者への投与

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

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。また、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。[妊婦における使用経験はない。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。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。また、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。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。]

9. その他の注意

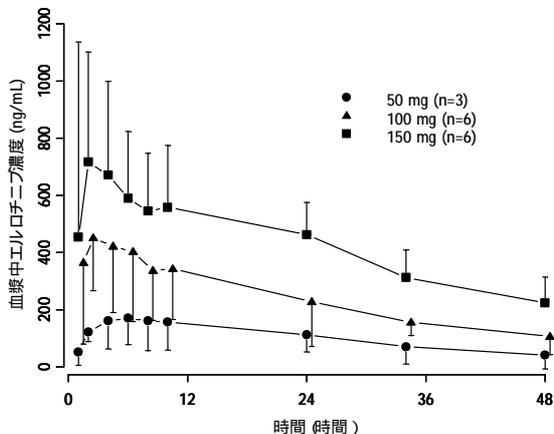
- (1) 海外において、化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした2つの第 相臨床試験が実施され、プラチナ製剤を含む化学療法（ゲムシタピン/シスプラチン、及びパクリタキセル/カルボプラチン）と本剤の同時併用にて臨床的な有用性は示されなかったとの報告がある。
- (2) 海外において、NSAIDs との併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある。
- (3) ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型の UGT1A1 を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert 症候群等のグルクロン酸抱合異常又は UGT1A1 発現量が低下している患者では、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塩酸イリノテカン等の薬物との相互作用の可能性がある。
- (4) 本剤の有効性と EGFR 蛋白発現状況及び EGFR 遺伝子変異の有無について明らかな関連性は証明されていないため、本剤の投与に際し、これらの検査を実施することは必須ではない。
- (5) 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。
- (6) 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) <日本人における成績><sup>1)</sup>

固形癌患者 15 例に本剤 50、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、100 又は 150 mg を 1 日 1 回の用量で反復経口投与を実施した時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 <sub>0-24</sub> (hr・ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	
50mg/日	1日目 <sup>注4)</sup>	3266(54)	194(44)	5.0(72)	14.8(71)
	23日目 <sup>注4)</sup>	15844(50)	820(42)	4.3(114)	23.6(67)
100mg/日	1日目 <sup>注5)</sup>	7705(46)	571(47)	6.0(150)	18.0(62)
	23日目 <sup>注6)</sup>	14623(48)	1023(31)	3.0(67)	15.6(56)
150mg/日	1日目 <sup>注5)</sup>	12845(29)	958(48)	6.0(149)	25.9(36)
	23日目 <sup>注5)</sup>	42679(48)	2384(39)	1.8(22)	27.2(33)

注4) n=3 注5) n=6 注6) n=5 平均値 (CV%) 承認された用法・用量は、150mgを1日1回である。

(2) 母集団薬物動態解析の成績

<外国人における成績>

海外において 591 例の固形癌患者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、性別は影響を及ぼす因子ではなかった。<sup>2)</sup>

(3) バイオアベイラビリティ<sup>3)</sup>

<外国人における成績>

健康成人 18 例に本剤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。

(4) 食事の影響<sup>4)</sup>

<外国人における成績>

健康成人 20 例に本剤 150 mg を食後（高脂肪、高カロリー食）単回経口投与した時、空腹時投与に比べ、エルロチニブの AUC はほぼ 2 倍に増加した。

2. 分布

エルロチニブは血漿中のアルブミン及び 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 µg/mL の濃度において約 95%であった。<sup>5)</sup> 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。<sup>5)</sup> なお、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 の時 34.2%であった。<sup>6)</sup>

(参考 動物実験<sup>7)</sup>)

白色系ラットにおける、<sup>14</sup>C-エルロチニブ経口投与後の放射能は、各組織に比較的速やかに分布したが、脳への移行は少なかった。最高濃度到達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。有色系ラットにおける <sup>14</sup>C-エルロチニブ経口投与後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）において放射能が高かった。

3. 代謝

*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。<sup>8,9)</sup> エルロチニブの代謝経路は主に 3 経路であり、1) キナゾリン環側鎖の O-脱メチル化とそれに続くカルボン酸への酸化、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への加水分解、及び 3) フェニルアセチレン部分の芳香族水酸化等が推定された。<sup>10)</sup> 主代謝経路の O-脱メチル化による代謝物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。<sup>11)</sup>

4. 排泄<sup>10)</sup>

<外国人における成績>

健康成人 4 人に <sup>14</sup>C-エルロチニブ 100mg を単回経口投与後 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は投与量の 2%未満であった。

承認された用法・用量は、150mgを1日1回である。

【臨床成績】

<日本人における成績><sup>12,13)</sup>

非小細胞肺癌を対象とした国内第 相臨床試験 (J016565、J018396)

における有効性評価対象例、それぞれ 60 例、46 例の成績を以下に示す。

国内第 相臨床試験成績

	JO16565	JO18396
奏効率 <sup>注7)</sup>	28.3% (17/60 例)	28.3% (13/46 例)
病勢コントロール率 <sup>注8)</sup>	50.0% (30/60 例)	47.8% (22/46 例)
奏効期間 中央値 (95%信頼区間)	278 日 (203 日 - 422 日)	推定不能
無増悪期間 中央値 (95%信頼区間)	77 日 (55 日 - 166 日)	75 日 (56 日 - 推定不能)

注7) RECIST ガイドラインによる判定 (CR + PR)

注8) RECIST ガイドラインによる判定 (CR + PR + SD)

<外国人における成績><sup>14)</sup>

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 731 例を対象に本剤投与群とプラセボ投与群を比較した無作為化二重盲検第 相臨床試験 (BR.21) の成績を以下に示す。

無作為化二重盲検第 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) <sup>注9)</sup> [95%信頼区間]	p 値 <sup>注10)</sup>
全生存期間 (中央値)	6.67 ヶ月 (488 例)	4.70 ヶ月 (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)	-	-

注9) 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白金製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR 蛋白発現状況)

注10) 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白金製剤使用の有無、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 (本剤群 n=117、プラセボ群 n=68) HR=0.68 (95%信頼区間; 0.49 - 0.94)、EGFR 蛋白発現陰性 (本剤群 n=93、プラセボ群 n=48) HR=0.93 (95%信頼区間; 0.63 - 1.36)、EGFR 蛋白発現不明 (本剤群 n=278、プラセボ群 n=127) HR=0.77 (95%信頼区間; 0.61 - 0.98) であった。

無作為化二重盲検第 相臨床試験 (BR.21) の安全性評価  
対象例における Grade 3/4 の副作用<sup>注11)</sup>

	本剤投与群 (n=485)			プラセボ投与群 (n=242)		
	全 Grade 発現率 (%)	Grade 3 発現率 (%)	Grade 4 発現率 (%)	全 Grade 発現率 (%)	Grade 3 発現率 (%)	Grade 4 発現率 (%)
全副作用発現率	85	20	3	51	5	<1
皮膚						
発疹	73	8	<1	15	0	0
そう痒症	11	<1	-	4	0	-
皮膚障害	1	<1	0	<1	0	0
眼						
結膜炎	11	<1	-	2	0	-
角膜炎	2	<1	0	1	0	0
涙液増加	2	<1	-	0	0	-
消化器						
下痢	46	5	<1	14	<1	0
悪心	21	2	-	12	<1	-
食欲不振	19	2	0	13	<1	0
嘔吐	14	1	<1	7	<1	0
口内炎	14	<1	0	2	0	0
腹痛	4	<1	0	<1	0	0
消化不良	3	<1	-	<1	0	-
便秘	3	<1	0	3	0	0
胃腸出血	1	<1	<1	0	0	0

	本剤投与群 (n=485)			プラセボ投与群 (n=242)		
	全 Grade 発現率 (%)	Grade 3 発現率 (%)	Grade 4 発現率 (%)	全 Grade 発現率 (%)	Grade 3 発現率 (%)	Grade 4 発現率 (%)
呼吸器						
呼吸困難	2	1	<1	<1	<1	<1
肺浸潤	1	<1	0	<1	0	<1
肺炎	<1	0	<1	<1	0	<1
精神神経系						
頭痛	5	<1	<1	3	<1	0
ニューロパシー	2	<1	<1	<1	0	0
意識レベルの低下	<1	<1	0	0	0	0
その他						
疲労	16	2	<1	7	<1	0
脱水	2	1	0	<1	<1	0
発熱	2	<1	0	1	0	0
筋痛	1	<1	0	<1	0	0
男性型多毛症	<1	<1	0	0	0	0
血栓症	<1	0	<1	<1	<1	0
プロトンポンプ時間延長	<1	<1	-	0	0	-

注11) 本剤投与群において2例以上に認められた副作用を集計。また、GradeはNCI-CTC (Ver.2.0)による。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

*In vitro* 系において、エルロチニブは大腸癌細胞株 DiFi 及び頭頸部癌細胞株 HN5 の増殖を阻害した [DiFi 細胞株での IC<sub>50</sub>:100 nM、HN5 での 100%阻害: 250 nM]<sup>15)</sup>。ヒト癌マウス移植系において、エルロチニブは用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した。ED<sub>50</sub> 値は、頭頸部癌細胞株 HN5 に対し 7 mg/kg/日、外陰部癌細胞株 A431 に対しては 14 mg/kg/日であった<sup>16)</sup>。

2. 作用機序

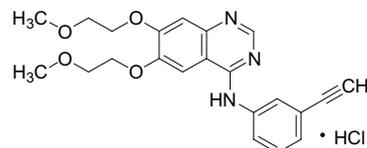
エルロチニブは上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ (EGFR-TK) を選択的に阻害した。IC<sub>50</sub> は精製全長型 EGFR-TK に対し 2 nM であり、組換え型 EGFR 細胞内ドメインのチロシンキナーゼに対し 1 nM であった。一方、他のチロシンキナーゼ、*c-src* 及び *v-abl* に対する阻害活性は全長型 EGFR-TK の 1/1000 以下であり、ヒトインスリン受容体及び 型インスリン様増殖因子受容体の細胞内ドメインのキナーゼに対する阻害活性は細胞内 EGFR-TK の 1/10000 以下であった。また、エルロチニブによる細胞周期の G<sub>1</sub> 期停止及びアポトーシス誘導作用が確認された<sup>15)</sup>。エルロチニブは EGFR チロシンリン酸化の阻害を介し、細胞増殖の抑制及びアポトーシスの誘導に基づき腫瘍増殖を抑制すると推察される。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エルロチニブ塩酸塩 (Erlotinib Hydrochloride) (JAN)

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

構造式:



分子式: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · HCl

分子量: 429.90

性状: 白色~微黄色の粉末又は塊のある粉末である。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。

融点: 約 231 ~ 232

【承認条件】

**【包装】**

タルセバ錠 25mg :14 錠(PTP) × 1シート

タルセバ錠 100mg :14 錠(PTP) × 1シート

タルセバ錠 150mg :14 錠(PTP) × 1シート

**【主要文献】**

1-14) 社内資料

15) Moyer J.D., et al. : Cancer Res., 57(21):4838, 1997

16) Pollack V.A., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 291(2): 739, 1999

**【文献請求先】**

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話 : 0120-189706

Fax : 0120-189705

<http://www.chugai-pharm.co.jp>

**【投薬期間制限医薬品に関する情報】**

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、投薬は 1 回 14 日分を限度とされています。

製造販売元



中外製薬株式会社

東京都中央区日本橋室町 2-1-1