

タルセバ錠 25, 100 mg

(エルロチニブ塩酸塩)

[膵癌]

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は中外製薬株式会社にあります。
当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

中外製薬株式会社

タルセバ錠 25, 100 mg

(エルロチニブ塩酸塩)

[膀胱癌]

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.4 特許状況

中外製薬株式会社

目次

	<u>頁</u>
1.4 特許状況	3

1.4 特許状況

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

タルセバ錠 25, 100 mg
(エルロチニブ塩酸塩)
[膀胱癌]

第1部（モジュール1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英語名	和名
CI	confidence interval	信頼区間
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
EGF	epidermal growth factor	上皮増殖因子
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EGFR-TKI	epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor	EGFR－チロシンキナーゼ阻害剤
EU	European Union	欧州連合
5-FU	5-fluorouracil	5-フルオロウラシル
GEM	gemcitabine	ゲムシタビン
HB-EGF	heparin-binding EGF-like growth factor	ヘパリン結合性 EGF 様成長因子
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮増殖因子受容体
HR	hazard ratio	ハザード比
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
MAPK	mitogen-activated protein kinase	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ
MedDRA	medical dictionary for Drug Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MST	median survival time	生存期間中央値
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NSCLC	non small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PDQ	Physician Data Query	－（米国国立がん研究所が配信している包括的がん情報）
PS	performance status	一般状態
QOL	quality of life	生活の質
S-1	－	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
TGF- α	transforming growth factor- α	トランスフォーミング増殖因子- α
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

目次

	<u>頁</u>
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.5.1 はじめに	4
1.5.2 発見の経緯	4
1.5.2.1 抗悪性腫瘍剤の標的としての EGFR	4
1.5.2.2 化合物の起源	5
1.5.3 肺癌の疫学・治療法	5
1.5.3.1 肺癌の疫学	5
1.5.3.2 肺癌に対する治療の現状	5
1.5.3.3 肺癌治療薬としての EGFR-TKI	6
1.5.4 開発の経緯	6
1.5.4.1 非臨床開発の経緯	6
1.5.4.2 臨床開発の経緯	7
1.5.4.2.1 海外における NSCLC 臨床開発の経緯及び承認状況	7
1.5.4.2.2 国内における NSCLC 臨床開発の経緯及び承認状況	7
1.5.4.2.3 海外における肺癌臨床開発の経緯及び承認状況（今回の効能・効果追加 申請の対象）	8
1.5.4.2.4 国内における肺癌臨床開発の経緯（今回の効能・効果追加申請の対象） ..	8
1.5.4.2.5 その他の癌腫に対する臨床開発の経緯	10
1.5.5 開発の経緯図	11
1.5.6 特徴及び有用性	12
1.5.6.1 非臨床試験から見た特徴及び有用性	12
1.5.6.2 臨床試験成績から見た特徴及び有用性	12
1.5.7 参考文献	13

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

エルロチニブは上皮増殖因子受容体/ヒト上皮増殖因子受容体1型（EGFR/HER1）チロシンキナーゼに対する選択的阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤候補化合物として創薬された。

エルロチニブ塩酸塩（一般名）を有効成分とするタルセバ錠（以下本剤）は、本邦では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」を適応症として承認された薬剤である。2010年12月8日時点で100以上の国と地域において、非小細胞肺癌（NSCLC）の適応で承認を受けている。

本剤はまた、切除不能な局所進行又は転移性膀胱癌患者を対象とした海外第 III 相試験（PA.3試験）において、ゲムシタビン（GEM）に本剤を併用することにより全生存期間の有意な延長を示した。この成績を基に2010年12月8日時点で75以上の国と地域において、膀胱癌の適応で承認を受けている。国内においても切除不能な局所進行又は転移性膀胱癌患者を対象として、本剤と GEM を併用した第 II 相試験（JO20302試験及びその継続投与試験のJO21097試験、以下、JO20302/JO21097試験）を実施し、PA.3試験で得られた本剤と GEM 併用療法の有効性・安全性を支持する成績が得られた。JO20302/JO21097試験においては、間質性肺疾患（ILD）発現率が PA.3試験より高かったが、PA.3試験で認められた ILD による死亡例はみられなかった。適切な製造販売後安全対策を実施することにより ILD の重症化及び死亡のリスクは最小化することが可能と考えられた。

海外での成績に加え、JO20302/21097試験成績より、本邦における本剤の有効性・安全性について十分に評価可能な成績が得られたと判断したことから、表 1.5.1-1 に示す効能・効果及び用法・用量で製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

表 1.5.1-1 製造販売承認事項一部変更承認申請内容

申請品目	タルセバ錠25 mg, 同100 mg
申請区分	1- (4) , (6) 新効能, 新用量医薬品 (製造販売承認事項一部変更承認申請)
効能・効果	治癒切除不能な膀胱癌
用法・用量	ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして100 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。

1.5.2 発見の経緯

1.5.2.1 抗悪性腫瘍剤の標的としての EGFR

EGFR は、チロシンキナーゼ活性を有する膜貫通型受容体であり、分子量170 kDa の I 型膜貫通型糖蛋白である。EGFR は、その構造において他の HER ファミリー蛋白である HER2 (neu) , HER3, HER4と相同性を示す。通常は二量体を形成して、その機能を発揮する。EGFR は上皮性組織や間葉組織等の正常組織に発現しており、細胞の増殖、再生、分化、発生等の過程で主要な役割を担っている¹⁾。その一方で、EGFR は非小細胞肺癌、頭頸部癌、大腸癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌等の多くの固形癌の癌細胞で過剰発現や変異していることが報告されており²⁾、EGFR の過剰発現や変異が腫瘍の進行度、予後、化学療法抵抗性に関与しているとも考えられている³⁾⁻⁶⁾。そのため、EGFR は癌治療における重要な標的の一つとされている。

EGFR は細胞外リガンド結合領域、膜貫通領域及び細胞内チロシンキナーゼ領域より構成され、そのリガンドとして、EGF, TGF- α , amphiregulin, HB-EGF, betacellulin, epiregulin, epigen の7種類が特定されている^{1),7)}。EGFR はリガンドが結合することにより二量体を形成し、自身のチロシンキナーゼ活性によりチロシン残基が自己リン酸化され、そこに他の蛋白

が結合して下流の MAPK 経路や Akt 経路等の種々のシグナル伝達系が活性化され、細胞増殖、細胞周期亢進、アポトーシス抑制、浸潤、転移、血管新生等の癌細胞の特性に関与すると考えられている。そのため、EGFR チロシンキナーゼ活性阻害作用に基づいた新たな抗腫瘍剤が開発されてきた。

1.5.2.2 化合物の起源

OSI Pharmaceuticals, Inc. (OSI 社) と Pfizer 社とは、共同で EGFR のチロシンキナーゼに対する阻害剤の探索を1999年1月より開始し、1999年12月に Pfizer 社の低分子化合物ライブラリーより UK95276が候補化合物として同定された。この UK95276をもとに構造活性相関データを取得し最適化を行って、1999年12月に開発候補化合物として選択されたものがエルロチニブである。エルロチニブは選択的に EGFR のチロシンキナーゼを阻害する EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) である。

1.5.3 膵癌の疫学・治療法

1.5.3.1 膵癌の疫学

膵癌は最も治療の困難な疾患の一つであり、2002年の全世界における年間罹患者数は約23.2万人（男性12.5万人，女性10.7万人），年間の死亡者数は約22.7万人（男性12.0万人，女性10.7万人）と推定されている⁸⁾。

本邦における膵癌の罹患者数は年々増加傾向にあり、2003年の罹患者数は、約2.3万人と推定されている⁹⁾。同様に、死亡者数も年々増加傾向にあり、1958年には約1600人であった死亡者数は2007年には、約2.5万人と報告されており、悪性腫瘍に伴う死因の第5位となっている¹⁰⁾。

膵癌は特異的な初発症状に乏しく、早期発見が困難であり、進行癌として発見されることが多い。国内、海外ともに膵癌の予後は悪性腫瘍の中でも極めて不良であり、5年生存率は国内（6.7%¹¹⁾），海外（5.1%¹²⁾）とも極めて低いため、全世界において延命をもたらす治療法の開発が望まれている。

1.5.3.2 膵癌に対する治療の現状

膵癌の治療方針は疾患の進行度で決定される。膵癌では手術による腫瘍の切除が治癒を期待できる唯一の治療手段であるため、遠隔転移や局所浸潤により治癒切除ができない場合を除いて外科的切除を行うというのが国内外とも基本方針である^{13),14)}。しかし、早期発見が困難であることから、切除率は国内外とも低い（国内約40%¹⁵⁾，海外約20%¹⁶⁾）。

切除不能な局所進行膵癌に対しては、国内外とも5-フルオロウラシル（5-FU）併用化学放射線療法が推奨される治療法としてガイドラインに記載されている^{13),14)}。

切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対する化学療法として、GEM が1996年に米国で承認されて以来、海外では化学療法の第一選択薬として広く使われている^{14),16)}。しかしながら、予後は不良であり、化学療法薬又は分子標的薬を用い GEM との併用、あるいは単剤で GEM を上回る効果を目指して数多くの臨床試験が行われてきたが、統計学的に有意な生存期間の改善は証明されていない（表 1.5.3.2-1）¹⁷⁾⁻²⁵⁾。

そのような状況下において、本剤は GEM との併用により GEM 単剤に比べ生存期間を延長することを無作為化比較試験で確認した初めての薬剤として2005年11月に米国で承認され、EU においても2007年1月に承認された。これ以降、現在（2009年7月）までに海外において膵癌を適応症として承認された薬剤はなく、NCCN ガイドライン v.1.2008¹⁴⁾では PS 良好な切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対する治療法として、本剤と GEM の併用療法は Category 2A に位置づけられている。

表 1.5.3.2-1 膵癌患者を対象とした GEM との比較試験

Regimen	N	MST	P 値 (Log-rank test)	HR (95%CI)
GEM vs. GEM + Irinotecan ¹⁷⁾	360	6.6 m vs. 6.3 m	0.789	NR
GEM vs. GEM + Oxaliplatin ¹⁸⁾	326	7.1 m vs. 9.0 m	0.13	1.20 (0.95, 1.54)
GEM vs. GEM + Tipifarnib ¹⁹⁾	688	182 d vs. 193 d	0.75	1.03 (0.86, 1.23)
GEM vs. BAY12-9566 ²⁰⁾	277	6.59 m vs. 3.74 m	<0.001	NR
GEM vs. GEM + Marimastat ²¹⁾	239	164 d vs. 165.5 d	0.95	0.99 (0.76, 1.30)
GEM vs. GEM + Cisplatin ²²⁾	195	6.0 m vs. 7.5 m	0.15	0.80 (NR)
GEM vs. GEM + Exatecan ²³⁾	349	6.2 m vs. 6.7 m	0.52	NR
GEM vs. GEM + 5-FU ²⁴⁾	327	5.4 m vs. 6.7 m	0.09	NR
GEM vs. GEM + Pemetrexed ²⁵⁾	565	6.3 m vs. 6.2 m	0.8477	0.98 (0.82, 1.18)

m : months, d : days, NR : not reported

本邦においても GEM は2001年に承認されて以来、膵癌に対する標準的な治療薬として用いられているが、GEM 承認後の臨床研究²⁶⁾⁻³¹⁾で報告された生存期間は5.1～7.3カ月であり、海外同様、GEM 承認後も膵癌が予後の極めて不良な疾患であることに変わりはない。また、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（以下、S-1）が2006年に膵癌を適応症として承認されたが、申請に用いられた臨床試験は奏効率を主要評価項目としたものであり、生存期間に関する有効性は証明されていない（2009年7月時点）。癌治療に期待される効果は基本的には生存期間の延長であるが、本邦では現時点において生存期間で GEM 単剤治療を上回る薬物療法は存在しないため、膵癌は極めて治療選択肢の限られた疾患となっている。

1.5.3.3 膵癌治療薬としての EGFR-TKI

膵癌においても30～50%の腫瘍で EGFR の過剰発現が報告されている³²⁾。また、EGF が培養膵癌細胞の増殖を刺激することを示す成績も報告されている³³⁾。膵癌細胞（PANC-1）のリガンド刺激による EGFR のチロシンリン酸化を、遺伝子工学的手法により抑制すると、癌細胞の特徴である軟寒天中でのコロニー形成能が著しく低下し、シスプラチンに対する感受性が増強したとの報告もある³⁴⁾。これらの知見から、治療法の限られた重篤な疾患である膵癌に EGFR-TKI が新たな治療法を提供する可能性が強く示唆された。

1.5.4 開発の経緯

1.5.5項に開発の経緯図をまとめた。

1.5.4.1 非臨床開発の経緯

非臨床開発の経緯は初回承認申請時資料（1.13.1-3 初回申請資料 2.4）に示している。今回の申請のためヒト膵癌細胞株を用いた非臨床薬効薬理試験を追加した。

エルロチニブの膵癌細胞株に対する *in vitro* 細胞増殖抑制作用、及び EGFR リン酸化に対する阻害作用が、Buck らにより公表論文として報告されている³⁵⁾。すなわち、エルロチニブ（10 μM）は、12株の膵癌細胞株中4株（Capan-1, CFPAC, HPAC, BxPC-3）に対し50%以上の増殖抑制率を示した。また、EGF（10 ng/mL）によって誘導される EGFR 自己リン酸化についても、エルロチニブ（10 μM）は、用いた上記の感受性3株（CFPAC, HPAC,

BxPC-3) において、ほぼ完全にこれを阻害した。

ヒト膵癌細胞株移植ヌードマウスに対するエルロチニブ単剤並びにエルロチニブと他の抗腫瘍剤との併用効果については、いくつかの論文報告がある³⁶⁾⁻³⁹⁾。これらの報告において、エルロチニブ単剤の反復投与は、ヒト膵癌細胞株 HPAC (Human pancreatic adenocarcinoma) 同所性移植ヌードマウスの生存率及び黄疸発症率を有意に改善し、腹水量も有意に抑制することが示されており、ヒト膵癌組織移植ヌードマウス並びに膵癌細胞株 Panc430移植ヌードマウスにおいては、その腫瘍増殖を抑制する傾向があることが報告されている。また、エルロチニブとの併用により、抗腫瘍効果の増強傾向、あるいは有意な増強を示した薬剤が報告されており、GEM もその一つである。

今回新たに実施した非臨床薬効薬理試験 (PHM08-0191試験) において、ヒト膵癌細胞株 HPAC 移植ヌードマウスにおいて、エルロチニブ (50 mg/kg/day, 経口投与) と GEM (20 mg/kg/week, 静脈内投与) を併用することにより腫瘍増殖抑制効果が、各薬剤の単剤投与時に比べて有意に増強されることが示された。

1.5.4.2 臨床開発の経緯

本剤の健康成人を対象とした第 I 相試験 (248-001試験) が19■■年より海外において Pfizer 社と OSI 社によって実施され、その後固形癌患者を対象として第 I 相及び第 II 相試験が行なわれた。20■■年以降、海外では OSI 社、Genentech 社及び F. Hoffmann-La Roche 社 (以下、Roche 社) の3社共同による開発が進められている。

本邦においては20■■年■■月より日本ロシュ株式会社 (現中外製薬株式会社) が海外の臨床試験成績を受け、固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (JO16564試験) を開始した。20■■年■■月より中外製薬株式会社が開発を継続して行っている。

なお、本剤は使用機会の提供と安全確保を図ることを目的として厚生労働大臣が設置する「未承認薬使用問題検討会議」(第5回、2005年7月開催) で取り上げられている。

1.5.4.2.1 海外における NSCLC 臨床開発の経緯及び承認状況

NSCLC については、20■■年■■月に開始された海外第 III 相試験 (BR.21試験) の結果を主たる成績として、米国では2004年11月に、EU では2005年9月に、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・転移性 NSCLC を適応として承認されている。

2010年4月米国において「白金製剤ベースの一次治療を4サイクル施行後に病勢進行が見られない局所進行性又は転移性の NSCLC 患者の維持療法」の適応が追加承認された。同月、EU においても米国の効能・効果のうち、「病勢安定例」に限定して、維持療法が追加承認された。現在、一次治療例や術後補助療法例を対象とした開発も進められている。

1.5.4.2.2 国内における NSCLC 臨床開発の経緯及び承認状況

国内では2003年12月より開始した第 II 相試験 (JO16565試験) 及び海外第 III 相試験 (BR.21試験) の結果を以って、2006年4月に承認申請を行い、同年5月に優先審査指定を受けた後、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」を適応として承認されている。20■■年■■月から抗腫瘍効果の再確認及び更なる安全性情報の収集を目的に第 II 相試験 (JO18396試験) を開始し、その結果については初回申請後の20■■年■■月に参考資料として追加提出した。また、一次治療例を対象とした開発も進められている。

1.5.4.2.3 海外における膵癌臨床開発の経緯及び承認状況（今回の効能・効果追加申請の対象）

膵癌については、2005年11月から米国において OSI 社により GEM 未治療の膵癌又は固形癌患者に対する GEM と本剤との併用第 Ib 相試験（OSI-774-155試験）が実施され、化学療法1レジメン以下の患者に対し、GEM と本剤との併用療法の忍容性が確認された。

2001年11月からカナダや米国等において、切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者を対象として、GEM に本剤（100 mg 又は150 mg）又はプラセボを併用する第 III 相試験（PA.3試験）が実施された。その結果、GEM に本剤を併用することにより、統計学的に有意な生存期間の延長が示された。すなわち、GEM と本剤との併用群と GEM 単独療法群との全生存期間に関する HR は0.79（95%CI 0.66～0.95）であり、死亡リスクが21%低下（すなわち生存期間が27%改善）することが示された。部分集団解析の結果、いずれの部分集団においても、プラセボ群に対する本剤群の HR は1.0未満であり、全部分集団を通じて頑健であることが示唆された。1年生存率も GEM 単独療法群では16.8%であったが、GEM と本剤との併用群では23.8%であった。

本試験においては100 mg と150 mg の2つのコホートに患者を組み込むデザインであったが、90%以上の患者が100 mg コホートに登録され150 mg コホートの症例数は48例に留まった。そのため、150 mg コホートでは有効性に関する結論は得られなかったが、100 mg コホートにおいては先に記載した併合コホートの結果と同様に、本剤群のプラセボ群に対する統計学的に有意な生存期間の延長が示された。

本試験において必要なイベント数は381例と算出され、最終的に目標症例数450例と設定されたが、実際に登録された患者は569例であった。頑健性を確認するため、試験計画書で規定した381例の死亡が発生した時点での全生存期間についての解析も実施されたが、本剤群の延命効果が確認された。

これらの結果に基づき、米国では2005年11月に承認申請を行い、2005年11月に局所進行・切除不能又は転移性膵癌に対する一次治療薬として承認を取得した。EU では2006年1月に承認申請を行い、2007年1月に転移性膵癌の治療薬として承認を取得している。

膵癌については、GEM と本剤に加え、抗ヒト VEGF 抗体であるベバシズマブを併用した場合の有効性を確認する第 III 相試験（BO17706試験）が2005年7月から実施されており、GEM と本剤を併用した場合と比べ生存期間は延長する傾向を示したものの、統計学的に有意な差は認められなかった。

その他に、切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者における本剤の有効性予測のバイオマーカーを探索する試験（BO21129試験）及び、本剤と GEM 併用療法の開始後4週間以内に Grade 2以上の発疹が発現しなかった転移性膵癌患者において本剤を最大250 mg まで増量した時の有効性を探索する試験（BO21128試験）が海外で現在進行中である。

1.5.4.2.4 国内における膵癌臨床開発の経緯（今回の効能・効果追加申請の対象）

膵癌については、海外第 III 相試験（PA.3試験）の結果を受け本邦での開発を始めるに先立ち、医薬品後期第 II 相試験開始前相談を2006年12月に実施した。その後、当該相談結果に基づいた試験デザインで2006年12月より、本剤（100 mg/日の連日経口投与）と GEM（1000 mg/m²/週の3週投与1週休薬）併用療法の安全性及び忍容性の確認を主要評価項目とし、切除不能な膵癌（局所進行又は転移性）患者を対象とした第 II 相試験（JO20302試験）を開始した。本試験では有効性についても副次評価項目として、全生存期間、無増悪生存期間、奏効率及び病勢コントロール率の評価を行った。その結果、PA.3試験に比べ ILD の発現率が高かったが、全例が軽快又は回復し、PA.3試験で認められた ILD による死亡例は認められなかった。その他の有害事象については、本剤、GEM それぞれの安全性プロファイルより予

測可能であり、安全性・忍容性で新たに問題となるものはなかった。有効性についても、国内第 II 相試験成績は海外第 III 相試験成績に対して劣るものではないと推察された。また、日本人と外国人では本剤の薬物動態に差は認められておらず（1.13.1-3 初回申請資料 2.5.3.5.3）、GEM 併用の国内第 II 相試験と海外第 Ib 相試験における薬物動態からも類似性が示されたことから、薬物動態面からも海外第 III 相試験の結果を日本人における有効性の確認試験として用いることに問題はないと判断した。

以上のことより、海外第 III 相試験である PA.3試験を pivotal study とし、国内第 II 相試験である JO20302試験と海外第 Ib 相試験である OSI-774-155試験を以って、膵癌に対する日本人における有用性を十分に評価し得るものと判断し、20■年■月に当該臨床データパッケージの妥当性の確認を主目的として、医薬品申請前相談を実施した。当該相談では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構から、国内第 II 相試験における ILD の発現頻度が PA.3試験に比べて高いことを主な理由として、PA.3試験の成績を以って日本人における本剤のリスク・ベネフィットバランスを評価することは困難であり、当該臨床データパッケージを以って製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことに問題があるとの見解を受けた。

申請者は、有害事象のリスクはその発現頻度と重症度の両面から評価すべきと考える。また安全対策により発現頻度や重症度が変化する可能性があることから、安全対策を考慮してそのリスクは評価されるべきであると考えた。PA.3試験と比較して国内第 II 相試験の ILD の発現頻度は高かったが、PA.3試験で3/282例（1.1%）に認められた ILD による死亡は国内第 II 相試験では認められなかった。ILD リスクとして最も考慮しなくてはならないのは重症化による死亡リスクであると考え、ILD 発現頻度のみを以って PA.3試験と比較して国内第 II 相試験における本剤と GEM 併用療法の ILD リスクが著しく高いとは結論できない。また、膵癌においては、現在実施している NSCLC の製造販売後安全対策を基本として、更に、放射線診断医又は呼吸器専門医の協力が得られることの施設要件への追加、来院時の症状観察の依頼、並びに本剤投与開始前の胸部 CT 画像及び動脈血酸素飽和度測定（SpO₂等）の実施など、膵癌の疾患の特異性及び治療医師の専門性に配慮し、ILD の早期発見を可能とする対策を取り入れた製造販売後安全対策を実施することにより、重症化及び死亡のリスクを最小化することが可能と考えている。

日本人におけるベネフィットに関しては、異なる試験間の比較ではあるものの、国内第 II 相試験の全生存期間は PA.3試験に比べて劣るものではなく、これまで国内で報告された GEM 単剤の臨床試験や臨床研究の全生存期間よりも長かった。これらのことから、PA.3試験により海外で示された生存ベネフィットは国内においても期待できると判断することは妥当と考えた。

以上の理由より、国内第 II 相試験と PA.3試験との間には、ILD 発現率の差は認められたものの、リスク・ベネフィットの評価を困難にするほどのリスクの増大、若しくはベネフィットの減少はなく、日本人患者においても、本剤がもたらす延命効果によるベネフィットは予想されるリスクを上回るものと考えられた。ILD 以外の安全性、有効性、薬物動態面からもリスク・ベネフィット評価を困難にするような結果は得られなかったことから、PA.3試験を含めた当該臨床データパッケージで日本人膵癌患者に対する本剤のリスク・ベネフィットの評価は可能と判断した。なお、医薬品申請前相談後 JO20302試験で計画された8サイクルの投与を完了し、病勢進行に至っていない患者を対象とした継続投与試験（JO21097試験：20■年■月～20■年■月）の結果も得られたので、当該試験結果についても臨床データパッケージに含めることとした。最終的に海外第 III 相試験である PA.3試験、国内第 II 相試験である JO20302/21097試験と海外第 Ib 相試験である OSI-774-155試験を評価資料とする臨床データパッケージを以って、日本人の治癒切除不能な膵癌に対する有効性と安全性を十分に評価し得るものであることを再確認し、「治癒切除不能な膵癌」の効能効果を追加するため本申請に至った。

なお、本剤の局所進行膵臓癌及び転移性膵臓癌の適応については、本申請後に行われた

「医療上の必要性の高い未承認・適応外薬検討会議」（第3回，2010年4月開催）において，医療上の必要性が検討された。

1.5.4.2.5 その他の癌腫に対する臨床開発の経緯

NSCLC，膀胱癌以外の癌腫（肝細胞癌等）への適応の可能性に関しても海外で臨床開発が行われている。

1.5.5 開発の経緯図

本剤の治療切除不能な膵癌開発の経緯を図 1.5.5-1 に示す。

図 1.5.5-1 治療切除不能な膵癌開発の経緯

年	
非臨床試験	
PHM08-0191 【評価】	
臨床試験	
第 I 相試験	
248-004（固形癌） 【参考】	
OSI-774-104（固形癌） 【参考】	
OSI-774-155（膵癌／固形癌） 【評価】	
JO16564（固形癌） 【参考】	
第 II 相試験	
JO20302（膵癌） 【評価】	
JO21097（継続試験）（膵癌） 【評価】	
第 III 相試験	
PA.3（膵癌） 【評価】	
その他の試験	
BO17706（膵癌） 【参考】	
BO21128（膵癌）	
BO21129（膵癌）	

【評価】：本申請データパッケージの評価資料，【参考】：本申請データパッケージの参考資料

1.5.6 特徴及び有用性

1.5.6.1 非臨床試験から見た特徴及び有用性

- (1) ヒト膵癌細胞株で EGFR チロシンキナーゼ活性を阻害する。

30～50%のヒト膵癌で EGFR の過剰発現が報告されており、他の癌腫同様、EGFR が腫瘍の進行度、予後、化学療法抵抗性に関与していると考えられている。本剤は非臨床試験において複数のヒト膵癌細胞株の EGFR チロシンキナーゼ活性を阻害することが示されている。

- (2) ヒト膵癌細胞株に対する増殖抑制あるいは抗腫瘍効果が非臨床試験で確認されている。

本剤については複数のヒト膵癌細胞株への *in vitro* 増殖抑制効果並びにヒト膵癌細胞株移植ヌードマウスモデルにおける抗腫瘍効果が報告されている。これまでの膵癌治療薬とは全く異なる新規作用機序に基づく薬剤であることから、膵癌治療の新たな選択肢として期待されている。

- (3) GEM との併用により抗腫瘍効果が増強される。

本剤はヒト膵癌細胞株 HPAC 移植ヌードマウスにおいて、GEM を併用することにより腫瘍増殖抑制効果が、各薬剤の単剤投与時に比べて有意に増強されることが示されている。本剤は膵癌標準治療薬である GEM とは作用機序及び安全性プロファイルが異なることから、GEM の有効な併用薬剤と期待されている。

1.5.6.2 臨床試験成績から見た特徴及び有用性

- (1) GEM 単剤治療に優る生存ベネフィットが示された最初の薬剤である。

本剤は、PA.3試験において、GEM との併用により、これまでの膵癌標準治療である GEM 単剤治療に比べて統計学的に有意な生存期間の延長が検証された最初の薬剤である。すなわち本剤と GEM の併用により GEM 単剤投与と比較して、死亡のリスクは21%低下し、かつ生存期間は27%改善されることが示された。また、1年生存率は本剤群23.8%、プラセボ群16.8%であり、12カ月後に生存している患者の割合が相対的に41.7%増加した。本剤は、この成績を基に2010年12月8日時点で75以上の国と地域において、膵癌の適応で承認を受けている。なお、現在（2009年7月時点）までに、国内外において GEM 単剤以上の生存ベネフィットを示して承認を受けた薬剤は本剤以外に存在しない。

- (2) 本剤と GEM 併用療法は国内膵癌患者においても生存ベネフィットが期待される。

異なる試験間の比較ではあるものの、JO20302/21097試験で得られた MST (9.23カ月) 及び1年生存率 (33%) は PA.3試験の本剤と GEM の併用療法群における MST (6.37カ月) 及び1年生存率 (23.8%) に比べて劣るものではなかった。これらの成績を GEM の国内第 I 相試験⁴⁰⁾やその他これまで国内で報告された GEM 単剤の臨床研究^{26)–31)}の結果と比較すると、MST はそれぞれ191日⁴⁰⁾ (6.4カ月) 及び5.1～7.3カ月^{26)–31)}と、JO20302/21097試験の方が長く、1年生存率 (18.5%³¹⁾及び21.6%²⁸⁾) についても JO20302/21097試験の方が高かった。PA.3試験で得られた生存に関するベネフィットは国内においても期待できるものと考えられた。

PA.3試験及び JO20302/21097試験の成績から、発疹/RASH の発現例あるいは Grade 2以上の発現例では高い生存ベネフィットが得られることが示唆された。国内では Grade 2以上の RASH 発現患者の頻度が高いことから、海外以上に本併用療法の生存ベネフィットを受けられる患者割合が高いことが期待される (2.7.3.3.3項)。

- (3) 膵癌の治療領域で、新たな治療選択肢を提供できる薬剤である。

本邦においては GEM に加え S-1も膵癌を適応症として承認されている薬剤であるが、現時点（2009年7月）では第 III 相試験を実施中であり、臨床的位置付けは明らかではない。生

存ベネフィットが期待できる本剤は、治療選択肢が限られ、治療満足度の必ずしも高くない膵癌治療において、医療現場や治療切除不能な膵癌患者に新たな治療選択肢を提供できる有用な薬剤と考えられる。

(4) 本併用療法の安全性プロファイルに基づいた適切な安全対策の実施が計画されている。

国内外とも本剤と GEM を併用した時にみられた有害事象は本剤及び GEM 単剤でみられるものと合致しており、ILD 発現率を除けば安全性・忍容性で新たに問題となるものはなかった。なお、本剤は有害事象発現時にはその症状により、適宜減量することも可能である。

JO20302/21097試験において ILD 発現率が高かったが、全例軽快又は回復して死亡例は認められなかった。発現率が高かったにも関わらず、全例が軽快又は回復し、死亡例はみられなかった理由としては、発熱、咳嗽等の初期症状及び画像検査により ILD が早期に発見され、適切な処置が迅速に行われたためと考えられた。

NSCLC で実施している製造販売後安全対策を基本とし、早期発見を可能とする対策を取り入れた、膵癌における製造販売後安全対策を計画しており、本剤の市販後における ILD の重症化・死亡リスクを最小化することが可能であると考えている。また、JO20302/21097試験では喫煙歴、肺気腫の合併、動脈血酸素飽和度の低値が ILD リスク因子候補として示唆されており、製造販売後調査でこれらについて更に検討することで将来的に発現リスクを低減できる可能性が考えられる。

1.5.7 参考文献

- 1) Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J* 2000; 19(13): 3159-67.
- 2) Giaccone G. HER1/EGFR-targeted agents: predicting the future for patients with unpredictable outcomes to therapy. *Ann Oncol* 2005; 16(4): 538-48.
- 3) Hale RJ, Buckley CH, Gullick WJ, Fox H, Williams J, Wilcox FL. Prognostic value of epidermal growth factor receptor expression in cervical carcinoma. *J Clin Pathol* 1993; 46: 149-53.
- 4) Maurizi M, Almadori G, Ferrandina G, Distefano M, Romanini ME, Cadoni G, et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in laryngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 1996; 74: 1253-7.
- 5) Wikstrand CJ, Bigner DD. Prognostic applications of the epidermal growth factor receptor and its ligand, transforming growth factor- α . *J Natl Cancer Inst* 1998 Jun 3; 90(11): 799-801.
- 6) Grandis JR, Melhem MF, Gooding WE, Day R, Holst VA, Wagener MM, et al. Levels of TGF- α and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 824-32.
- 7) Sahin U, Blobel CP. Ectodomain shedding of the EGF-receptor ligand epigen is mediated by ADAM17. *FEBS Lett* 2007; 581(1): 41-4.
- 8) CANCERmondial, GLOBOCAN 2002. International Agency for Research on Cancer, <http://www-dep.iarc.fr/>
- 9) 国立がんセンターがん対策情報センター. 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ (1975年～2003年), <http://ganjoho.ncc.go.jp/>
- 10) 国立がんセンターがん対策情報センター. 人口動態統計によるがん死亡データ (1958年～2007年), <http://ganjoho.ncc.go.jp/>
- 11) がんの統計編集委員会編. がんの統計' 08. 東京: 財団法人 がん研究振興財団 2008年
- 12) Cancer Facts & Figures 2009. American Cancer Society, Inc
- 13) 日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン作成小委員会編. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2006年版. 東京: 金原出版 2006年
- 14) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma v.1.2008, National

- Comprehensive Cancer Network, <http://www.nccn.org/>
- 15) 日本膵臓学会編. 膵癌登録報告2007, 膵臓 2007; 22: e26-8.
http://www.jstage.jst.go.jp/browse/suizo/22/1/_contents/-char/ja/
 - 16) Pancreatic Cancer Treatment (PDQ) Health Professional Version, National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pancreatic/healthprofessional/>
 - 17) Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH Jr, Jeffrey GM, Cisar LA, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004 Sep 15; 22(18): 3776-83.
 - 18) Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, Andre T, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: Results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005 May 20; 23(15): 3509-16.
 - 19) Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004 Apr 15; 22(8): 1430-8.
 - 20) Moore MJ, Hamm J, Dancey J, Eisenberg PD, Dagenais M, Fields A, et al. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003 Sep 1; 21(17): 3296-302.
 - 21) Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, Brown PD, Baillet M, Buckels JA. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2002 Jul 15; 87(2): 161-7.
 - 22) Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schonekas H, Rost A, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006 Aug 20; 24(24): 3946-52.
 - 23) Abou-Alfa GK, Letourneau R, Harker G, Modiano M, Hurwitz H, Tchekmedyian NS, et al. Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006 Sep 20; 24(27): 4441-7.
 - 24) Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB, 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002 Aug 1; 20(15): 3270-5.
 - 25) Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, van Laethem JL, Peeters M, Fuchs M, et al. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2005 Oct; 16(10): 1639-45.
 - 26) Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, Takeyama Y, Ohyanagi H, Nakai T, et al. Comparison of standard-dose and low-dose gemcitabine regimens in pancreatic adenocarcinoma patients: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol* 2006 Jan; 41(1): 70-6.
 - 27) 古川浩一, 相場恒男, 横尾健, 滝沢一休, 池田晴夫, 米山靖, 他. 当科における膵癌化学療法の現況 Gemcitabine 使用例についての検討. *新潟市民病院医誌* 2007.09; 28(1): 23-7.
 - 28) Tanaka T, Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Hagihara A, et al. Prognostic factors in Japanese patients with advanced pancreatic cancer treated with single-agent gemcitabine as first-line therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2008 Nov; 38(11): 755-61.
 - 29) Nakachi K, Furuse J, Ishii H, Suzuki E, Yoshino M. Prognostic factors in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007 Feb; 37(2): 114-20.

- 30) Ishii H, Furuse J, Nagase M, Yoshino M. Impact of gemcitabine on the treatment of metastatic pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 Jan; 20(1): 62-6.
- 31) 太田宏信, 塩路和彦, 丸山弦, 渡辺孝治, 相場恒男, 馬場靖幸, 他. Stage IV膵癌に対する Gemcitabine の治療成績と Stage IVb 症例の予後規定因子に関する検討 新潟県内多施設アンケート調査. *癌と化学療法* 2008.12; 35(13): 2357-61.
- 32) Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995 Jul; 19(3): 183-232.
- 33) Li J, Kleeff J, Giese N, Buchler MW, Korc M, Friess H. Gefitinib ('Iressa', ZD1839), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, inhibits pancreatic cancer cell growth, invasion, and colony formation. *Int J Oncol* 2004 Jul; 25(1): 203-10.
- 34) Wagner M, Cao T, Lopez ME, Hope C, van Nostrand K, Kobrin MS, et al. Expression of a truncated EGF receptor is associated with inhibition of pancreatic cancer cell growth and enhanced sensitivity to cisplatin. *Int J Cancer* 1996; 68(6): 782-7.
- 35) Buck E, Eyzaguirre A, Haley JD, Gibson NW, Cagnoni P, Iwata KK. Inactivation of Akt by the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib is mediated by HER-3 in pancreatic and colorectal tumor cell lines and contributes to erlotinib sensitivity. *Mol Cancer Ther* 2006 Aug; 5(8): 2051-9.
- 36) Durkin AJ, Osborne DA, Yeatman TJ, Rosemurgy AS, Armstrong C, Zervos EE. EGF receptor antagonism improves survival in a murine model of pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Res* 2006 Sep; 135(1): 195-201.
- 37) Jimeno A, Rubio-Viqueira B, Amador ML, Grunwald V, Maitra A, Lacobuzio-Donahue C, et al. Dual mitogen-activated protein kinase and epidermal growth factor receptor inhibition in biliary and pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2007 Mar; 6(3): 1079-88.
- 38) Jimeno A, Rubio-Viqueira B, Amador ML, Oppenheimer D, Bouraoud N, Kulesza P, et al. Epidermal growth factor receptor dynamics influences response to epidermal growth factor receptor targeted agents. *Cancer Res* 2005 Apr 15; 65(8): 3003-10.
- 39) Morgan MA, Parsels LA, Kollar LE, Normolle DP, Maybaum J, Lawrence TS. The combination of epidermal growth factor receptor inhibitors with gemcitabine and radiation in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2008 Aug 15; 14(16): 5142-9.
- 40) Okada S, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Furuse J, Maru Y. Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001 Jan; 31(1): 7-12.

タルセバ錠 25, 100 mg

(エルロチニブ塩酸塩)

[膀胱癌]

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

中外製薬株式会社

目次

	頁
1.6 外国における使用状況等に関する資料	3
1.6.1 外国における承認状況	3
1.6.2 米国における添付文書の要約	5
1.6.3 EUにおける添付文書の要約	29
Appendix 1 米国における添付文書（原文）	46
Appendix 2 EUにおける添付文書（原文）	71
Appendix 3 企業中核データシート（CDS）	126

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

エルロチニブ塩酸塩は、「少なくとも1レジメンの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」に対する治療薬として、米国では Fast track 指定品目として2004年11月18日に、EU では2005年9月19日に承認された。それらも含め、2010年12月8日現在、非小細胞肺癌（NSCLC）に対する適応にて、スイス、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、シンガポール、中国、韓国等、100以上の国と地域で承認を取得している。

また、本医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請で追加する効能・効果である腭癌についても、ゲムシタビンとの併用で、米国では「切除不能な局所進行又は転移性腭癌」に対する一次治療薬として2005年11月2日に承認されており、EU では「転移性腭癌」に対する治療薬として2007年1月24日に承認されている。2010年12月8日現在、腭癌に対する適応にて、オーストラリア、シンガポール、韓国等、75以上の国と地域で承認を取得している。

主要国における承認状況、腭癌についての承認効能・効果、用法・用量等を表 1.6.1-1に、承認国一覧を表 1.6.1-2に示す。

表 1.6.1-1 主要国における承認状況等

国名	米国	EU（中央審査方式）
販売名	TARCEVA	Tarceva
腭癌効能承認年月日	2005年11月2日	2007年1月24日
腭癌についての承認効能・効果	TARCEVA とゲムシタビンの併用療法は、局所進行・切除不能又は転移性腭癌患者の一次治療を適応とする。	Tarceva とゲムシタビンとの併用は、転移性腭癌の患者の治療を適応とする。 Tarceva を処方する際には、生存期間の延長に寄与する因子を考慮すること。 局所進行性疾患の患者では生存期間の延長は示されていない。
腭癌についての承認用法・用量	TARCEVA の推奨1日投与量は100 mg で、食事の少なくとも1時間前又は食事の2時間後の空腹時に服用し、ゲムシタビンと併用する（ゲムシタビンの添付文書参照）。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。	Tarceva の推奨1日投与量は100 mg で、食事の少なくとも1時間前又は食事の2時間後に服用し、ゲムシタビンと併用する（ゲムシタビンの腭癌の適応のための製品特性概要を参照）。 治療開始後の4～8週以内に発疹が認められない患者については、その後の Tarceva の投与を再度見極めること。

表 1.6.1-2 承認国一覧（膀胱癌を適応として承認を得ている国及び承認日）

No.	承認国	承認日	No.	承認国	承認日
1			26		
2			27		
3			28		
4	オーストラリア		29		
5			30		
6			31		
7			32		
8			33		
9			34		
10			35		
11			36		
12			37	シンガポール	
13			38		
14			39		
15	EU*	2007年1月24日	40		
16			41		
17			42	米国	2005年11月2日
18			43		
19			44		
20			45		
21			46		
22			47		
23			48		
24			49		
25	韓国		50		

* EU 加盟国：オーストラリア、ベルギー、ブルガリア、キプロス、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルグ、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、英国（以上、27カ国）

1.6.2 米国における添付文書の要約

表 1.6.2-1 TARCEVA 米国添付文書

効能・効果	1. 効能・効果 1.1 非小細胞肺癌（NSCLC） TARCEVA 単独療法は、白金製剤ベースの一次治療を4サイクル施行後に病勢進行が見られない局所進行性又は転移性の NSCLC 患者の維持療法を適応とする [臨床試験の項 (14.1) 参照]。 TARCEVA 単独療法は、少なくとも1レジメンの化学療法が無効となった局所進行性又は転移性の NSCLC 患者の治療を適応とする [臨床試験の項 (14.2) 参照]。 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 III 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ビンとシスプラチン] 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 [臨床試験の項 (14.3) 参照]。 1.2 膵癌 TARCEVA とゲムシタビンの併用療法は、局所進行・切除不能又は転移性膵癌患者の一次治療を適応とする [臨床試験の項 (14.4) 参照]。
用法・用量	2. 用法・用量 2.1 NSCLC 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時間後の空腹時に服用する。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。 2.2 膵癌 TARCEVA の推奨1日投与量は100 mg で、食事の少なくとも1時間前又は食事の2時間後の空腹時に服用し、ゲムシタビンと併用する [臨床試験の項 (14.4) 及びゲムシタビンの添付文書参照]。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。 2.3 用量変更 呼吸困難、咳嗽、発熱等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 を休薬すること。間質性肺疾患（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 [警告及び使用上の注意の項 (5.1) 参照]。肝不全又は消化管穿孔が起こった場合には、TARCEVA の投与を中止すること。腎不全を起こすリスクのある患者で脱水症状がみられる患者、重度の水疱性・剥脱性の皮膚障害がみられる患者、急性の眼障害又は眼障害の悪化がみられる患者には、TARCEVA を休薬若しくは投与中止すること [警告及び使用上の注意の項 (5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.10) 参照]。 通常、下痢はロペラミドで管理可能である。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、減量又は休薬が必要な場合もある。また、重度の皮膚反応のある患者は、減量又は休薬が必要な場合もある。

用量を変更する場合は、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) 、ポリコナゾール等の強力な 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 TARCEVA 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 の用量の変更を考慮すること。同様に、CYP3A4と CYP1A2の両方を阻害する薬剤（シプロフロキサシン等）と TARCEVA を併用している患者で、重度の副作用が発現した場合には、TARCEVA の減量を考慮すること [薬物相互作用の項 (7) 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 1/5～1/3になる。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、TARCEVA 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 TARCEVA 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等の CYP3A4誘導剤を中止する場合は直ちに、所定の開始用量に 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・ジョーンズ・ワート）等がある。これら薬剤との併用もできるだけ避けること [薬物相互作用の項 (7) 参照]。

喫煙は、エルロチニブの暴露量を減少させることが示されている。患者に対して禁煙するよう指導すること。患者が喫煙を続ける場合は、患者の安全性をモニタリングしながら、TARCEVA の用量を300 mg を上限として慎重に増量することを考慮できる。ただし、喫煙を継続している患者に推奨開始用量よりも高用量を投与したときの有効性と長期的な安全性（14日以降）は確立されていない。TARCEVA を増量した場合、禁煙後は直ちに、所定の開始用量まで減量すること [薬物動態の項 (12.3) 参照]。

エルロチニブは、肝臓での代謝と胆汁への排泄により消失する。中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）でもエルロチニブの暴露量は差がなかったが、肝障害患者（総ビリルビン値が ULN を超えている、又は Child-Pugh A, B 及び C）は、TARCEVA 投与中慎重にモニタリングすること [警告及び使用上の注意の項 (5.4) 参照]。総ビリルビン値が3 × ULN を超えている患者に対する TARCEVA の投与は、細心の注意により行うこと。重度の肝機能変化があらわれた場合は（投与前から正常範囲を超えていた総ビリルビン値が2倍に増加した、トランスアミナーゼ値が3倍に増加した等）、TARCEVA を休薬又は投与中止すること。肝機能検査値が悪化した場合は、重症化する前に、休薬又は減量と頻回の肝機能検査によるモニタリングを考慮すること。投与前の値が正常であった総ビリルビン値が3 × ULN を超えたり、トランスアミナーゼ値が5 × ULN を超えた場合は、TARCEVA を休薬又は投与中止すること [警告及び使用上の注意の項 (5.3,

	5.4) , 副作用の項 (6.1, 6.2) 及び特定の患者集団への投与の項 (8.8) 参照]。
使用上の注意	4. 禁忌 なし。 5. 警告及び使用上の注意 5.1 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) 様事象が報告されている。NSCLC を対象とし TARCEVA 単剤投与を検討した臨床試験において [臨床試験の項 (14.1, 14.2) 参照], 重篤な ILD 様事象の発現率は, 維持療法を対象とした臨床試験では TARCEVA 群0.7%だったのに対しプラセボ群では0%であり, 二次治療及び三次治療を対象とした臨床試験ではプラセボ群と TARCEVA 群で同等であった (0.8%)。膵癌を対象とした臨床試験 (ゲムシタビンとの併用) では [臨床試験の項 (14.4) 参照], ILD 様事象の発現率は, TARCEVA とゲムシタビン併用群では2.5%であったのに対し, プラセボとゲムシタビン併用群では0.4%であった。 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32000例の TARCEVA 投与患者における ILD 様事象の全体の発現率は約1.1%であった。 ILD 様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等であった。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。肺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, 肺感染症等の交絡因子/寄与因子が認められた。 呼吸困難, 咳嗽及び発熱等, 原因不明の肺症状が新たに発現した場合又は増悪した場合には, 診断が確定するまで TARCEVA を休薬すること。ILD と診断された場合, TARCEVA 投与を中止し, 必要に応じて適切な処置を行うこと [用法・用量の項 (2.3) 参照]。 5.2 腎不全 肝腎症候群, 急性腎不全 (死亡例を含む) 及び腎機能不全の症例が報告されている。これらは, ベースライン時の肝障害から二次的に発現したものもあったが, 下痢, 嘔吐, 食欲不振や, 化学療法の併用による重度の脱水に伴って発現したものもあった。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したときには, TARCEVA を休薬して, 患者に集中的な水分補給を行うよう, 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 [副作用の項 (6.1) 及び用法・用量の項 (2.3) 参照]。 5.3 肝毒性 TARCEVA の投与中, 特にベースライン時に肝障害が認められた患者で肝不全と

肝腎症候群の症例が報告されている（死亡例を含む）。したがって、定期的な肝機能検査（トランスアミナーゼ、ビリルビン及びアルカリホスファターゼ）が推奨される。肝機能検査値が悪化した場合、休薬又は減量と頻回の肝機能検査によるモニタリングを考慮すること。投与前の値が正常であった総ビリルビン値が $3 \times \text{ULN}$ を超えたり、トランスアミナーゼ値が $5 \times \text{ULN}$ を超えた場合は、TARCEVAを休薬又は投与中止すること〔副作用の項 (6.1, 6.2) 及び用法・用量の項 (2.3) 参照〕。

5.4 肝障害患者

肝腫瘍量が著明で肝障害も中等度（Child-Pugh B）である患者を対象とした薬物動態試験で、15例中10例が TARCEVA の投与期間中又は最終投与後30日以内に死亡した。1例は肝腎症候群、1例は肝不全の急速な進行、それ以外の8例は疾患進行による死亡であった。死亡した10例中6例はベースライン時の総ビリルビン値が $3 \times \text{ULN}$ を超えていたことから、重度の肝障害であったことが示唆された。総ビリルビン値が $3 \times \text{ULN}$ を超えている患者に対する TARCEVA の投与は、細心の注意により行うこと。肝障害患者（総ビリルビン値が ULN を超えている、又は Child-Pugh A, B 及び C）は、TARCEVA 投与中慎重にモニタリングすること。重度の肝機能変化があらわれた場合は（投与前から正常範囲を超えていた総ビリルビン値が2倍に増加した、トランスアミナーゼ値が3倍に増加したなど）、TARCEVAを休薬又は投与中止すること〔臨床薬理の項 (12.3) 及び用法・用量の項 (2.3) 参照〕。

5.5 消化管穿孔

Tarceva 投与中の患者で消化管穿孔（死亡例を含む）が報告されている。抗血管新生薬、副腎皮質ステロイド、NSAIDs やタキサンを用いる化学療法を併用している患者、消化性潰瘍又は憩室疾患の既往がある患者においては消化管穿孔の発症リスクが増加する〔副作用の項 (6.1, 6.2) 参照〕。消化管穿孔の発現が認められた場合は、TARCEVA の投与を永久に中止すること。

5.6 水疱性・剥脱性の皮膚障害

水疱性・剥脱性の皮膚障害が報告されており、その中には皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）や中毒性表皮壊死症を疑わせる症例（一部の症例は致命的）が含まれる〔副作用の項 (6.1, 6.2) 参照〕。重度の水疱性又は剥脱性疾患の発現が認められた場合は、TARCEVA の投与を休薬又は中止すること。

5.7 心筋梗塞/虚血

膵癌を対象とした臨床試験では、TARCEVA/ゲムシタビン投与群の患者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/ゲムシタビン投与群では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。

5.8 脳血管障害

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/ゲムシタビン投与群では脳血管障害は認められなかった。

5.9 血小板減少症を伴う微小血管症性溶血性貧血

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2例が血小板減少症を伴う微小血管症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 とゲムシタビンの併用投与を受けていた。これに対し、プラセボ/ゲムシタビン投与群では血小板減少症を伴う微小血管症性溶血性貧血症例は認められなかった。

5.10 眼障害

TARCEVA 投与中に角膜穿孔又は角膜潰瘍が発現した患者が報告されている。その他、睫毛の成長異常、乾性角結膜炎、角膜炎等の眼障害も TARCEVA 投与患者において認められており、これらは角膜穿孔/潰瘍の危険因子とされている [副作用の項 (6.1) 参照]。眼痛等急性の眼障害又は眼障害の悪化が認められた場合は、TARCEVA 投与を休薬又は中止すること。

5.11 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、まれに胃腸出血及び胃腸出血以外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 (6.1) 参照]。

5.12 妊婦への投与

TARCEVA は妊娠中の女性に投与された場合、胎児に悪影響を引き起こす可能性がある。エルロチニブを、ヒト暴露量（150 mg/日投与時の AUC）の約3倍の血漿中薬物濃度となるような用量で器官形成期のウサギに投与した場合、胚/胎児死亡と流産がみられた。エルロチニブを、 mg/m^2 ベースで臨床用量（150 mg）の0.3倍又は0.7倍の用量で、雌ラットに交尾前から妊娠1週にかけて投与した場合、早期吸収胚数が増加し、生存胎児数が減少した [特定の患者集団への投与の項 (8.1) 参照]。

妊娠中の女性の TARCEVA の服用について、十分な試験は実施されていない。妊娠が可能な女性には、TARCEVA 服用中は避妊するよう指導すること。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指導すること。妊娠中に TARCEVA を服用した場合、もしくは服用中に妊娠した場合には、患者は胎児に危険の可能性があることを知る必要がある。

6. 副作用

臨床試験の実施条件はさまざまなので、ある薬剤の臨床試験でみられた副作用発現率を別の薬剤の臨床試験でみられた副作用発現率と直接比較することはできず、また日常臨床でみられる副作用発現率を反映するとも限らない。

TARCEVA の安全性評価は、単独療法として TARCEVA の投与を受けた1200例以上の患者、ゲムシタビンとの併用により100又は150 mg の TARCEVA の投与を受けた300例以上の患者、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、死亡例等の重篤な事象が報告されている [警告及び使用上の

注意の項 (5) 及び用法・用量の項 (2.3) 参照]。

6.1 臨床試験成績

NSCLC

維持療法を対象とした臨床試験

NSCLC の維持療法を対象とした無作為化臨床試験において、150 mg の TARCEVA 単剤投与を受けた患者の3%以上に発現し、プラセボ投与群に比べて150 mg の TARCEVA 単剤投与群での発現頻度が3%以上の有害事象を表1に、NCI-CTC ver.3.0 の Grade に従って要約する。

150 mg の TARCEVA 単剤投与を受けた患者でみられた有害事象のうち頻度が高いのは発疹と下痢であった。TARCEVA 投与患者において、Grade 3/4の発疹と下痢がそれぞれ6.0%と1.8%に発現した。TARCEVA 投与患者において下痢及び発疹により試験中止に至った患者はそれぞれ1.2%及び0.5%であった。発疹又は下痢による TARCEVA の減量又は休薬はそれぞれ5.1%、2.8%であった。TARCEVA 投与を受け、発疹が発現した患者での、発疹が発現するまでの期間は、2週間以内が66%、1カ月以内が81%であった。

表1：NSCLC 維持療法を対象とした臨床試験：
TARCEVA 単剤（150 mg）投与を受けた患者の3%以上に発現し、プラセボ投与群に
比べ発現頻度が3%以上高かった有害事象

	TARCEVA N = 433			プラセボ N = 445		
NCI CTC Grade	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
MedDRA PT	%	%	%	%	%	%
発疹	49.2	6.0	0	5.8	0	0
下痢	20.3	1.8	0	4.5	0	0
疲労	9.0	1.8	0	5.8	1.1	0
食欲不振	9.2	<1	0	4.9	<1	0
そう痒症	7.4	<1	0	2.7	0	0
ざ瘡	6.2	<1	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	4.6	<1	0	1.1	0	0
皮膚乾燥	4.4	0	0	<1	0	0
体重減少	3.9	<1	0	<1	0	0
爪囲炎	3.9	<1	0	0	0	0

維持療法を対象とした試験において、150 mg 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），及びビリルビンの増加）が認められた。TARCEVA 及びプラセボ投与群患者のそれぞれ2%と1%未満に、Grade 2（ $>2.5 - 5.0 \times \text{ULN}$ ）の ALT 増加が発現した。TARCEVA 投与群患者の1%に Grade 3（ $>5.0 - 20.0 \times \text{ULN}$ ）の ALT 増加が認められた。プラセボ投与群患者に Grade 3（ $>5.0 - 20.0 \times \text{ULN}$ ）の ALT 増加は認められなかった。ビリルビンの増加については TARCEVA 投与群患者の4%に Grade 2（ $>1.5 - 3.0 \times \text{ULN}$ ），1%未満に Grade 3

($>3.0 - 10.0 \times \text{ULN}$) が認められたのに対し、プラセボ投与群では Grade 2,3共に1%未満であった。重度の肝機能変化があらわれた場合は、TARCEVA を休薬又は投与中止すること〔用法・用量の項 (2.3) 参照〕。

二次、三次治療を対象とした臨床試験

NSCLC 患者の二次、三次治療を対象とした臨床試験において、150 mg の TARCEVA 単剤の投与を受けた患者の10%以上の患者に発現し、プラセボ投与群に比べて発現頻度が3%以上高かった有害事象を、表2に NCI-CTC ver.2の Grade に従って要約する。

150 mg の TARCEVA 単剤投与を受けた患者でみられた有害事象のうち頻度が高いのは発疹と下痢であった。TARCEVA が投与された患者において、Grade 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。発疹又は下痢による減量はそれぞれ6%、1%であった。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2：NSCLC 二次／三次治療を対象とした臨床試験：

TARCEVA 単剤（150 mg）投与を受けた患者の10%以上に発現し、プラセボ投与群に比べ発現頻度が3%以上高かった有害事象

	TARCEVA N = 485			プラセボ N = 242		
NCI CTC Grade	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
MedDRA PT	%	%	%	%	%	%
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 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），及びビリルビンの増加）が認められた。これらの増加は、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、Grade 2 ($>2.5 - 5.0 \times \text{ULN}$) の ALT 増加が発現した。

TARCEVA 投与患者で、Grade 3 ($>5.0 - 20.0 \times \text{ULN}$) の増加は認められなかった。重度の肝機能変化があらわれた場合は、TARCEVA を休薬又は投与中止すること [用法・用量の項 (2.3) 参照]。

膀胱癌

膀胱癌患者の無作為化試験で100 mg の TARCEVA／ゲムシタビンの併用投与を受けた10%以上の患者に発現した有害事象を、表3に NCI-CTC ver.2の Grade に従って要約する。

100 mg の TARCEVA／ゲムシタビンの併用投与を受けた膀胱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／ゲムシタビン併用投与群では、Grade 3/4の発疹及び下痢がそれぞれ5%の患者で報告された。発疹及び下痢の発現までの期間の中央値はそれぞれ、10日間及び15日間であった。発疹及び下痢によりそれぞれ、2%の患者で減量に至り、TARCEVA／ゲムシタビンの併用投与を受けている患者の1%弱が試験の中止に至った。150 mg 投与群では、発疹等の薬剤に特徴的な副作用の発現率が高く、より頻回に減量又は休薬が必要だった。

表3：TARCEVA 投与膀胱癌患者の10%以上に発現した有害事象：100 mg 投与群

	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 Grade	全 Grade %	Grade 3 %	Grade 4 %	全 Grade %	Grade 3 %	Grade 4 %
MedDRA PT						
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*	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
筋痛	21	1	0	20	<1	0
うつ病	19	2	0	14	<1	0
消化不良	17	<1	0	13	<1	0
咳嗽	16	0	0	11	0	0
浮動性めまい	15	<1	0	13	0	<1
頭痛	15	<1	0	10	0	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		
NI CTC Grade	全 Grade %	Grade 3 %	Grade 4 %	全 Grade %	Grade 3 %	Grade 4 %
MedDRA PT						
不眠症	15	<1	0	16	<1	0
脱毛症	14	0	0	11	0	0
不安	13	1	0	11	<1	0
ニューロパシー	13	1	<1	10	<1	0
鼓腸	13	0	0	9	<1	0
悪寒	12	0	0	9	0	0

*「感染症および寄生虫症」の器官別大分類でのすべての MedDRA PT を含む。

膵癌を対象とした臨床試験では、TARCEVA／ゲムシタビン併用投与群の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 Grade 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／ゲムシタビン併用投与群では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。

Grade 3又は Grade 4の血液学的検査毒性には、TARCEVA／ゲムシタビン併用投与群とプラセボ／ゲムシタビン投与群との間に差は認められなかった。

TARCEVA／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 Grade 3以上）は、失神、不整脈、イレウス、膵炎、血小板減少症を伴う微小血管症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機能不全等であった〔警告及び使用上の注意の項（5）参照〕。

TARCEVA／ゲムシタビンの併用投与後に、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）及びビリルビンの増加等）が観察された。表4に、発症した肝機能異常のうち、最高時 NCI-CTC Grade を示す。重度の肝機能の変化が生じた場合には、TARCEVA の減量又は休薬を考慮すること〔用法・用量の項（2.3）参照〕。

表4：膵癌患者での肝機能検査異常
（発症した各症例の最高時 NCI-CTC Grade）：100 mg 投与群

	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 Grade	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 2	Grade 3	Grade 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 及び膵癌：頻度の低い副作用

胃腸障害

消化管穿孔が報告されている〔警告及び使用上の注意の項（5.5）参照〕。

NSCLC を対象とした臨床試験及び膵癌を対象とした併用臨床試験の期間中、まれに胃腸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〔警告及び使用上の注意の項（5.11）参照〕。これらの有

	害事象は、出血性消化性潰瘍（胃炎、胃十二指腸潰瘍）、吐血、血便排泄、メレナ及び、大腸炎疑いからの出血として報告された。 腎障害 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腎機能不全が報告されている〔警告及び使用上の注意の項（5.2）参照〕。 肝障害 TARCEVA が単剤で投与された、又は化学療法剤と併用された患者で肝不全が報告されている〔警告及び使用上の注意の項（5.3）参照〕。 眼障害 TARCEVA の投与中の患者で角膜潰瘍若しくは角膜穿孔が報告されている。 逆さ睫毛、睫毛の過剰成長及び剛毛化等を含む睫毛の異常が報告されており〔警告及び使用上の注意の項（5.10）参照〕、これらは角膜潰瘍／穿孔の危険因子である。 NSCLC を対象とした臨床試験及び膀胱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 Grade 3の結膜炎及び角膜炎がまれに報告されている。〔患者カウンセリング情報の項（17）参照〕。 皮膚・毛髪・爪の異常 水疱性・剥脱性の皮膚障害が報告されており、その中には皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）や中毒性表皮壊死症を疑わせる症例が含まれる〔警告及び使用上の注意の項（5.6）参照〕。 発疹が発現した患者では、発疹の外観は概して紅斑状及び斑状丘疹状で、毛包の膿疱を伴うざ瘡に類似した外観を呈することがあるが、病理組織学的には異なる。この皮膚反応は一般に顔面及び上胸部・背部に発現するが、全身性の症状となったり重症化したりすることや（NCI-CTC Grade 3又は4）、落屑を伴うこともある。日光に当たった部分で皮膚反応の発症もしくは悪化が見られることがあるので、サンスクリーンを使用したり、日光に当たらないようにすることを推奨する。そう痒、圧痛、灼熱感等の症状を伴うことがある。高色素沈着、皮膚乾燥があらわれ、指の皮膚亀裂に至ることがある。 毛髪と爪の障害（脱毛症、男性型多毛症、睫毛/眉毛の変化、爪囲炎、爪の脆弱化又は脱落等）が報告されている。 その他の障害 NSCLCを対象とした単剤での臨床試験及び膀胱癌を対象とした臨床試験の両試験で鼻出血が報告された。 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ビ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〔特定の患者集団への投与の項（8.5, 8.6）参照〕。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。
--	---

6.2 市販後成績

市販後の TARCEVA の使用中に以下の副作用が確認されている。
これらの副作用は不特定の患者集団から得られた自発報告に基づくものであり、
発現頻度の確実な評価や薬物暴露との因果関係の確証が常に可能とは限らない。

皮膚及び皮下組織の障害

毛髪及び爪の変化が報告されているがほとんどは重篤なものではない。

例；男性型多毛症、睫毛/眉毛の変化、爪囲炎、爪の脆弱化又は脱落等
水疱性・剥脱性の皮膚障害が報告されており、その中には皮膚粘膜眼症候群
（Stevens-Johnson 症候群）や中毒性表皮壊死症を疑わせる症例が含まれる [警告
及び使用上の注意の項 (5.6) 参照]。

消化管障害

消化管穿孔 [警告及び使用上の注意の項 (5.5) 参照]。

肝障害

TARCEVA が単剤で投与された、又は化学療法剤と併用された患者で肝不全が報告
されている [警告及び使用上の注意の項 (5.3) 参照]。

7. 薬物相互作用

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
チニブの暴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は約67%増加した。TARCEVAをCYP3A4
とCYP1A2の両方を阻害するシプロフロキサシンと併用投与したとき、エルロチニ
ブのAUCとC_{max}がそれぞれ39%及び17%増加した。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)、ボリコナゾール等の強力な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
[用法・用量の項 (2.3) 参照]。

CYP3A4誘導剤であるリファンピシンをTARCEVA投与前7日間、前投与すると、エ
ルロチニブのAUCは約1/5～1/3になる。NSCLC患者では約30～50 mgに相当する量
である。別の試験で、リファンピシンを11日間投与し、8日目にTARCEVA 450 mg
を単回併用投与したところ、エルロチニブのAUCの平均値が、リファンピシン非
併用投与下でTARCEVA 150 mgを単回投与したときの値の57.6%となった [用法・
用量の項 (2.3) 参照]。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。TARCEVAを増
量した後、リファンピシン等CYP3A4誘導剤を中止する場合は直ちに、所定の開始
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・ジョーンズ・ワート）等がある [用法・用量の項 (2.3) 参照]。

喫煙は、エルロチニブのAUCを減少させることが示されている。患者に対して禁
煙するよう指導すること。患者が喫煙を続ける場合は、患者の安全性をモニタリ

ングしながら、TARCEVAの用量の慎重な増量を考慮できる。TARCEVAの用量を増量する場合、禁煙したときには直ちに、用量を所定の開始用量まで減量すること〔用法・用量の項 (2.3) 及び臨床薬理の項 (12.3) 参照〕。

ミダゾラムに対するTARCEVAの前投与及び併用投与は、CYP3A4の基質であるミダゾラムのAUCを24%減少させた。この機序は不明である。

臨床試験で、ゲムシタビンはエルロチニブの薬物動態に対して有意な影響を及ぼさず、エルロチニブも、ゲムシタビンの薬物動態に対して有意な影響を及ぼさなかった。

上部消化管の pH を変化させる薬剤は、エルロチニブの溶解性を変化させ、そのバイオアベイラビリティを低下させる可能性がある。そのような薬剤と併用投与するとき TARCEVA の用量を増量しても、暴露量の減少は補われないと考えられる。TARCEVA とオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）の併用投与は、エルロチニブの AUC を46%減少させた。プロトンポンプ阻害剤は上部消化管の pH に長時間にわたり影響を及ぼすので、投与と投与の間隔を空けてもこの相互作用はなくなると考えられる。プロトンポンプ阻害剤と TARCEVA の併用投与は、可能な限り避けること。H₂受容体拮抗剤であるラニチジン300 mg を併用投与すると、エルロチニブの AUC は33%減少した。TARCEVA をラニチジン150 mg1日2回投与と併用した場合（ラニチジンの夜の服用から少なくとも10時間後、朝の服用よりも2時間前）、エルロチニブの AUC は15%減少した。ラニチジンのような H₂受容体拮抗剤で治療する必要がある場合は、時間をずらして用いる必要がある。TARCEVA は一日一回、H₂受容体拮抗剤服用より10時間後、また、次の服用の2時間以上前に服用すること。

制酸剤がエルロチニブの薬物動態に及ぼす影響は評価されていないが、制酸剤の使用が必要である場合は、制酸剤の投与と TARCEVA の投与を数時間空けること〔臨床薬理の項 (12.3) 参照〕。

8. 特定の患者集団への投与

8.1 妊娠

妊娠カテゴリ-D〔警告及び使用上の注意の項参照〕

TARCEVA は妊娠中の女性に投与された場合、胎児への悪影響を引き起こす可能性がある。妊娠可能な女性には、TARCEVA 投与中は避妊するよう指導すること。

エルロチニブを臨床用量（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、AUC に基づき臨床用量とほぼ同等の血漿中薬物濃度となるよう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、早期吸収胚数が増加し、生存胎児数が減少した。

エルロチニブを、器官形成期のウサギに600 mg/m²/日（ヒトに150 mg/日を投与した時にみられる血漿中薬物濃度の3倍）まで、器官形成期のラットに60 mg/m²/日

(mg/m²ベースで臨床用量である150 mg/日の0.7倍) までの用量を投与した場合、ウサギでもラットでも催奇形性は認められなかった。

8.3 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。ヒト乳汁中に移行する薬物は多く、乳児にTARCEVAによる重篤な副作用があらわれる可能性があるため、母体に対するTARCEVAの重要性を考慮し、授乳を中止するかTARCEVA投与を中止するかを決定すること。

8.4 小児での使用

小児患者ではTARCEVAの安全性と有効性は確立されていない。

8.5 高齢者での使用

NSCLC 維持療法を対象とした臨床試験

NSCLCの維持療法を対象とした無作為化比較試験に参加した患者全体のうち、66%が65歳未満、34%が65歳以上であった〔65歳未満：OS HR = 0.78 (95% CI: 0.65, 0.95)，65歳以上：OS HR = 0.88 (95% CI: 0.68, 1.15)〕。

NSCLC 二次・三次治療を対象とした臨床試験

NSCLCの二次・三次治療を対象とした無作為化比較試験に参加した患者全体のうち、61%が65歳未満、39%は65歳以上であった。いずれの年齢層でも、生存に対するTARCEVAの有益性は維持された〔65歳未満：OS HR = 0.75 (95% CI: 0.6, 0.9)，65歳以上：OS HR = 0.79 (95% CI: 0.6, 1.0)〕。

膵癌 一次治療を対象とした臨床試験

膵癌を対象とした臨床試験では、65歳未満の患者は52%、患者の48%は65歳以上であった。年齢層の間に、臨床的に意義のある差はなかった〔65歳未満：OS HR = 0.78 (95% CI: 0.6, 1.0)，65歳以上：OS HR = 0.94 (95% CI: 0.7, 1.2)〕。いずれの試験でも、若年患者層と高齢患者層との間で、安全性及び薬物動態には大きな差はみられなかった。そのため、高齢患者での用量調節は推奨されない。

8.6 性別

NSCLC 維持療法を対象とした臨床試験

NSCLCの維持療法を対象とした無作為化比較試験に参加した患者全体のうち、73%が男性、27%が女性であった。安全性と有効性に、性別に基づく臨床的に意義のある差はなかった〔男性：OS HR = 0.88 (95% CI: 0.74, 1.05)，女性：OS HR = 0.64 (95% CI: 0.46, 0.91)〕。

NSCLC 二次・三次治療を対象とした臨床試験

NSCLCの二次・三次治療を対象とした無作為化比較試験に参加した患者全体のうち、65%が男性、35%が女性であった。安全性と有効性に、性別に基づく臨床的に意義のある差はなかった〔男性：OS HR = 0.76 (95% CI: 0.6, 0.9)，女性：OS HR = 0.80 (95% CI: 0.6, 1.1)〕。

膵癌 一次治療を対象とした臨床試験

膵癌を対象とした臨床試験では、参加した患者の51%が男性、49%が女性であっ

た。安全性と有効性に、性別に基づく臨床的に意義のある差はなかった〔男性：OS HR = 0.74 (95% CI: 0.6, 0.9) , 女性：OS HR = 1.0 (95% CI: 0.8, 1.3) 〕。

8.7 人種

NSCLC 維持療法を対象とした臨床試験

NSCLCの維持療法を対象とした無作為化比較試験では、患者全体のうち84%が白人、15%がアジア系であった。安全性と有効性に、人種に基づく臨床的に意義のある差はなかった〔白人：OS HR = 0.86 (95% CI: 0.73, 1.01) , アジア系：OS HR = 0.66 (95% CI: 0.42, 1.05) 〕。

NSCLC 二次・三次治療を対象とした臨床試験

NSCLCの二次・三次治療を対象とした無作為化比較試験では、患者全体のうち78%が白人、13%がアジア系であった。安全性と有効性に、人種に基づく臨床的に意義のある差はなかった〔白人：OS HR = 0.79 (95% CI: 0.6, 1.0) , アジア系：OS HR = 0.61 (95% CI: 0.4, 1.0) 〕。

膀胱癌 一次治療を対象とした臨床試験

膀胱癌を対象とした臨床試験では、患者全体のうち86%が白人、8%がアジア系であった。安全性と有効性に、人種に基づく臨床的に意義のある差はなかった〔白人：OS HR = 0.88 (95% CI: 0.7, 1.1) , アジア系：OS HR = 0.61 (95% CI: 0.3, 1.3) 〕。

8.8 肝障害患者

肝障害患者（総ビリルビン値が ULN を超えている、又は Child-Pugh A, B 及び C）は、TARCEVA 投与中慎重にモニタリングすること。総ビリルビン値が3 × ULN を超えている患者に対する TARCEVA の投与は、細心の注意により行うこと〔警告の項 (5.4) , 副作用の項 (6.1, 6.2) 及び用法・用量の項 (2.3) 参照〕。

in vitro 及び *in vivo* データで、エルロチニブが主として肝で排泄されることが示唆されている。しかしながら、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）のエルロチニブ暴露量は、肝機能が正常な患者（原発性肝癌患者、肝転移患者を含む）と差がなかった〔用法・用量の項 (2.3) 及び臨床薬理の項 (12.3) 参照〕。

8.9 腎機能障害患者

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

10. 過量投与

TARCEVA 単回経口投与時に、健康成人では最大1000 mg、癌患者では最大1600 mg/週まで忍容性があつた。一方、TARCEVA 単剤反復投与の忍容性は、健康成人において、200 mg 1日2回投与で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増加等、重度の副作用の発現率が、忍容できないレベルに至るおそれがある〔用法・用量の項 (2) 参照〕。過量投与が疑われる場合は、TARCEVA を休薬し、対症療法を実施すること。

	17. 患者カウンセリング情報 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〔警告及び使用上の注意の項 (5)、副作用の項 (6) 及び用法・用量の項 (2.3) 参照〕。 - 発疹の発現又は悪化 - 重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 TARCEVA 服用時の皮膚反応が予想されることから、予防的介入としてアルコールを含まない保湿クリーム、サンスクリーン等を使用し、また日光に当たらないようにする〔副作用の項 (6.1) 参照〕。発疹の管理について患者と話し合うこと。発疹の管理法としては、局所用副腎皮質ステロイドや抗炎症作用のある抗生物質等が考えられる。このような手法が NSCLC 及び膀胱癌を対象とした申請の主軸となる試験では用いられた。皮膚乾燥作用のあるご瘡用製剤は、皮膚乾燥と紅斑を増悪させることがある。発疹の治療について正式な研究は行われておらず、治療は発疹の重症度に基づいて行うこと。 妊娠が可能な女性には、TARCEVA 投与中は避妊するよう指導すること〔警告及び使用上の注意の項 (5.12) 及び特定の患者集団への投与の項 (8.1) 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、TARCEVA 投与期間は喫煙を中止するよう喫煙者に指導すること〔臨床薬理の項 (12.3) 参照〕。
非臨床安全性試験	13. 非臨床毒性試験 13.1 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。 エルロチニブの遺伝毒性を検討するために実施された一連の <i>in vitro</i> 試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球染色体異常試験、哺乳類培養細胞の遺伝子突然変異試験）、及び <i>in vivo</i> マウス小核試験において、遺伝毒性はみられなかった。 雄又は雌ラットのどちらにおいてもエルロチニブによる生殖機能障害はみられなかった。
臨床薬理	12. 臨床薬理 12.1 作用機序 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。他の受容体チロシンキナーゼ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。 12.3 薬物動態 ■吸収及び分布 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%に達し、投与 4 時間後に最高血漿中濃度に達する。エルロチニブの溶解性は pH 依存的で、pH が上昇するにつれて溶解性が低下する。TARCEVA とオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）の併用投

与は、エルロチニブの AUC と $C_{\max}$ をそれぞれ 46%及び 61%減少させた。H₂ 受容体拮抗剤であるラニチジン 300 mg 服用 2 時間後に TARCEVA を投与した場合、エルロチニブの AUC と $C_{\max}$ はそれぞれ 33%, 54%減少した。TARCEVA をラニチジン 150 mg, 1 日 2 回投与と併用した場合（ラニチジンの夜の服用から少なくとも 10 時間後、朝の服用よりも 2 時間前）、エルロチニブの AUC と $C_{\max}$ の減少はそれぞれ 15%, 17%であった [薬物相互作用の項 (7) 参照]。

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 L である。

■代謝及び排泄

TARCEVA を単独投与した NSCLC の二次・三次治療の患者 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。

NSCLC の維持療法として TARCEVA を単独投与した患者 291 例について、追加で母集団薬物動態解析を行った。その結果、この患者集団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、以前の単剤での薬物動態解析で認められたものに極めて類似していることが示され、新たな共変量は認められなかった。

エルロチニブとゲムシタビ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、三回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。新たな共変量は認められなかった。ゲムシタビンの併用は、エルロチニブのクリアランスには影響を及ぼさなかった。

シトクロム P450 代謝の *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 及び肝以外の臓器での CYP1A1 のアイソフォームでも、ある程度は代謝されることが分かった。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%）に排泄された。

喫煙は、エルロチニブの暴露量を減少させる。NSCLC を対象とした第 III 相試験において、喫煙者におけるエルロチニブの定常状態での血漿中トラフ濃度は、禁煙者や喫煙歴がない患者の約 1/2 であった。また同時に、エルロチニブの見かけのクリアランスが 24%上昇した。健康な被験者においてエルロチニブ単回投与後の薬物動態が評価された別の試験では、喫煙者のクリアランスは禁煙者や喫煙歴がない被験者よりも速かった。喫煙者の $AUC_{0-\infty}$ は、喫煙歴がない被験者や禁煙者の約 1/3~1/2 であった。喫煙者の NSCLC 患者 (N = 35) を対象として行われた別の試験では、定常状態における薬物動態解析で、TARCEVA の用量を 150 mg から 300 mg に増量したときのエルロチニブの暴露量が用量に比例して増加したことが示された。しかしながら、喫煙患者に推奨される正確な用量は不明である [薬物相互作用の項 (7) 及び患者カウンセリング情報の項 (17) 参照]。

	■特別な集団 <u>肝機能障害の患者</u> 肝障害患者（総ビリルビン値がULNを超えている，又はChild-Pugh A，B及びC）は，TARCEVA投与中慎重にモニタリングすること。総ビリルビン値が3 × ULNを超えている患者に対するTARCEVAの投与は，細心の注意により行うこと [警告及び使用上の注意の項（5.4），副作用の項（6.1，6.2）及び用法・用量の項（2.3）参照]。 <i>in vitro</i>及び<i>in vivo</i>データで，エルロチニブが主として肝で代謝されることが示唆されている。しかしながら，中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）のエルロチニブ暴露量は，肝機能が十分な患者（原発性肝癌患者，肝転移患者を含む）と差がなかった。 <u>腎機能障害の患者</u> 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。																																																							
臨床成績	14. 臨床試験 14.1 NSCLC—維持療法を対象とした臨床試験 NSCLC の維持療法での TARCEVA 単剤の有効性及び安全性に関して，一次治療の白金製剤ベースの化学療法中に増悪しなかった局所進行性又は転移性の NSCLC 患者889例を対象として，プラセボ対照無作為化の二重盲検並行群間比較試験（26カ国）で検討した。患者は TARCEVA 150 mg 投与群又はプラセボ投与群に1:1の比で無作為に割り付け（TARCEVA 群438例，プラセボ群451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。主要な目的は，NSCLC の治療において標準的な白金製剤ベースの化学療法の後に TARCEVA を投与するとPFSを延長するかどうかを，全ての患者，免疫組織化学（IHC）で EGFR 陽性であった患者それぞれについて，プラセボ群と比較して検討することである。患者背景の特徴は，二群間でほぼ同等であった（表5参照）。 表5：患者背景及び疾患特性 <table><tr><th></th><th colspan="2">TARCEVA (N = 438)</th><th colspan="2">プラセボ (N = 451)</th></tr><tr><th>特性</th><th>N</th><th>(%)</th><th>N</th><th>(%)</th></tr><tr><td colspan="5">性別</td></tr><tr><td>女性</td><td>117</td><td>(27)</td><td>113</td><td>(25)</td></tr><tr><td>男性</td><td>321</td><td>(73)</td><td>338</td><td>(75)</td></tr><tr><td colspan="5">年齢</td></tr><tr><td>65歳以上</td><td>148</td><td>(34)</td><td>151</td><td>(33)</td></tr><tr><td>65歳未満</td><td>290</td><td>(66)</td><td>300</td><td>(67)</td></tr><tr><td colspan="5">Stage of NSCLC</td></tr><tr><td>切除不能 stageⅢB</td><td>116</td><td>(26)</td><td>109</td><td>(24)</td></tr><tr><td>StageⅣ</td><td>322</td><td>(74)</td><td>342</td><td>(76)</td></tr></table>		TARCEVA (N = 438)		プラセボ (N = 451)		特性	N	(%)	N	(%)	性別					女性	117	(27)	113	(25)	男性	321	(73)	338	(75)	年齢					65歳以上	148	(34)	151	(33)	65歳未満	290	(66)	300	(67)	Stage of NSCLC					切除不能 stageⅢB	116	(26)	109	(24)	StageⅣ	322	(74)	342	(76)
	TARCEVA (N = 438)		プラセボ (N = 451)																																																					
特性	N	(%)	N	(%)																																																				
性別																																																								
女性	117	(27)	113	(25)																																																				
男性	321	(73)	338	(75)																																																				
年齢																																																								
65歳以上	148	(34)	151	(33)																																																				
65歳未満	290	(66)	300	(67)																																																				
Stage of NSCLC																																																								
切除不能 stageⅢB	116	(26)	109	(24)																																																				
StageⅣ	322	(74)	342	(76)																																																				

特性	TARCEVA (N = 438)		プラセボ (N = 451)	
	N	(%)	N	(%)
人種				
白色人種	370	(84)	376	(83)
黒色人種	3	(<1)	1	(<1)
アジア系人種	62	(14)	69	(15)
その他	3	(<1)	5	(1)
ベースライン時の ECOG PS				
0	135	(31)	145	(32)
1	303	(69)	306	(68)
EGFR IHC				
陽性	308	(70)	313	(69)
陰性	62	(14)	59	(13)
鑑別困難	16	(4)	24	(5)
不明	52	(12)	55	(12)
組織学的分類				
扁平上皮癌	166	(38)	194	(43)
細気管支肺胞上皮癌を 含む腺癌	205	(47)	198	(44)
大細胞癌	21	(5)	24	(5)
その他	46	(11)	35	(8)
喫煙歴				
現在喫煙中*	239	(55)	254	(56)
喫煙経験なし	77	(18)	75	(17)
過去に喫煙歴あり	122	(28)	122	(27)

*:無作為化の時点, 若しくは無作為化の前1年以内に喫煙をやめた患者

無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) は intent-to-treat (ITT) 集団で検討した。その結果を表6示す。

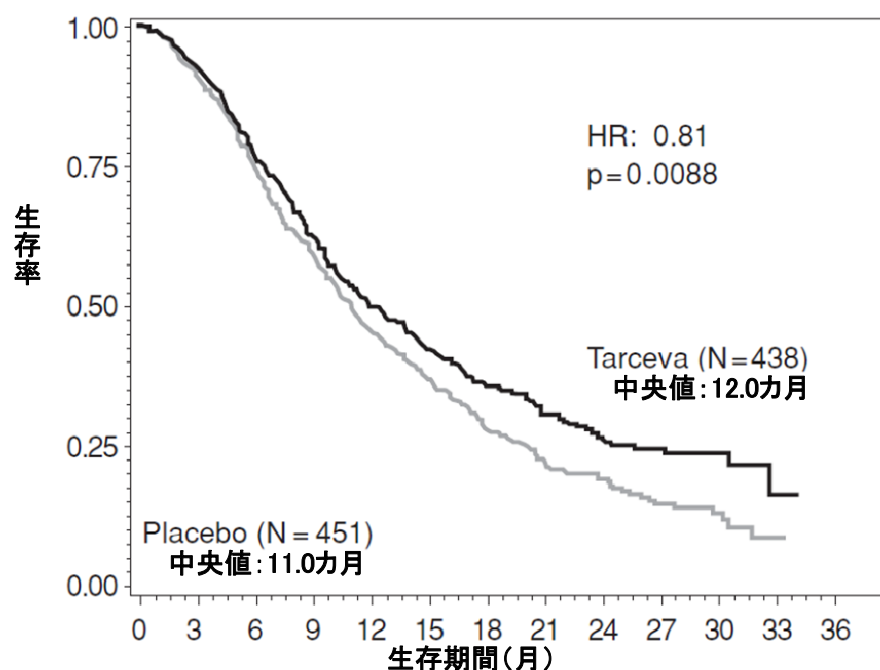
表6：有効性についての結果 (intent-to-treat (ITT) 集団)

	中央値 (カ月) (95% 信頼区間)		HR(1) (95% 信頼区間)	P 値(2)
	TARCEVA 150mg N=438	プラセボ N=451		
無増悪生存期間 (治験責任医師の 判断に基づく)	2.8 (2.8, 3.1)	2.6 (1.9, 2.7)	0.71 (0.62, 0.82)	P<0.0001
全生存期間	12.0 (10.6, 13.9)	11.0 (9.9, 12.1)	0.81 (0.70, 0.95)	0.0088

- (1) 単変量 Cox 回帰モデルに基づく HR
- (2) log-rank 検定 (層化調整なし)

図1に全生存期間（intent-to-treat（ITT）集団）のKaplan-Meier 曲線を示す。

図1 投与群別患者全生存期間に関する Kaplan-Meier 曲線



注：HRは単変量Cox回帰モデルに基づく。

IHCでEGFR陽性の患者におけるPFSのHRは0.69（95%CI: 0.58, 0.82），OSのHRは0.77（95% CI: 0.64, 0.93）であった。IHCでEGFR陰性の患者におけるPFSのHRは0.77（95% CI: 0.51, 1.14），OSのHRは0.91（95% CI: 0.59, 1.38）であった。

腺癌の患者のOSのHRは0.77（95% CI: 0.61, 0.97），扁平上皮癌の患者のOSのHRは0.86（95% CI: 0.68, 1.10）であった。

14.2 NSCLC—二次・三次治療を対象とした臨床試験

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が無効となった局所進行性又は転移性の NSCLC 患者731例でのプラセボ対照無作為化の二重盲検並行群間比較試験で検討した。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），奏効期間等であった。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。

表7に患者背景と疾患の特性を要約した。2つの投与群の被験者背景に偏りはなかった。患者の約2/3は男性であった。ベースラインの ECOG PS は約4分の1が2で，3も9%含まれていた。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3/4は喫煙歴を有していた。

表7：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				
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カ月間における体重減少				
5%未満	320	(66)	166	(68)
5-10%	96	(20)	36	(15)
10%以上	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				
6カ月未満	63	(13)	34	(14)
6-12カ月	157	(32)	85	(35)
12カ月以上	268	(55)	124	(51)
ベースライン時における前化学療法の最良総合効果*				
CR/PR	196	(40)	96	(40)
PD	101	(21)	51	(21)
SD	191	(39)	96	(40)

特性	TARCEVA (N = 488)		プラセボ (N = 243)	
	N	(%)	N	(%)
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)

* 割付因子のベースライン時の値。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8に有効性の成績を示す。

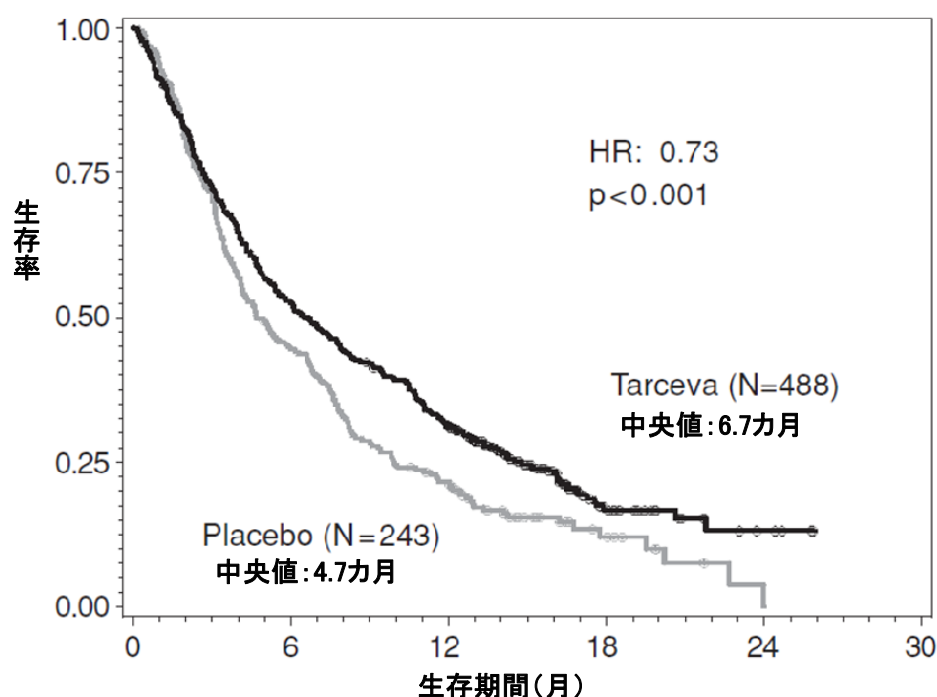
表8：有効性についての結果

	TARCEVA	プラセボ	ハザード比 (1)	95% 信頼区間	P 値
全生存期間	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 回帰モデルに含めた共変量は、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効果であった。
- (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、及び前化学療法の最良総合効果を層とした、層化調整 log-rank 検定の結果を示す（両側）。
- (3) Fisher の直接確率検定の結果を示す（両側）。

全生存期間は intent-to-treat 集団で検討した。図2に、全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を示す。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効果を層とした層化調整 log-rank 検定（両側）にて、全生存期間と無増悪生存期間を投与群間でそれぞれ比較した。

図2：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
の最良総合効果という共変量を含めた 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効果
を層とした層化調整 log-rank 検定の結果を示す（両側）。

14.3 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1,000名以上の NSCLC 患者での2つの多施設共同プラセボ対照無作為化並行群間比較試験の結果から、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) 又はゲムシタビンとシスプラチン (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。

14.4 肺癌—ゲムシタビンとの併用投与

569例の切除不能な局所進行又は転移性の肺癌患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で、一次治療としてゲムシタビンと併用した場合の TARCEVA の有効性及び安全性を評価した。患者に、TARCEVA (100 mg 又は 150 mg) 又はプラセボの1日1回連続投与を割付け比1:1で無作為に割付けた。いずれの投与群でも、患者はゲムシタビン1000 mg/m²の静脈内投与（1サイクル目は8週間を1サイクルとして Day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43に投与し、2サイクル目以降は4週間を1サイクルとして、Day 1, 8, 15に投与）（肺癌について承認された投与量及びスケジュールはゲムシタビンの添付文書を参照）を併用した。TARCEVA 又はプラセボは、病勢進行まで、又は、忍容できない毒性が発現するまで、1日1回経口投与した。主要評価項目は全生存期間であった。副次的評価項目は、奏効率、無増悪生存期間 (PFS) 等であった。更に、奏効期間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ビンと

TARCEVA の併用投与群に割付けられ（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ビンとプラセボの併用投与群に割付けられた（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9に，100 mg の TARCEVA とゲムシタビンの併用投与群又はプラセボとゲムシタビンの併用投与群に割付けられた試験集団の患者背景と疾患の特性を要約する。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。最初の診断から割付までの期間の中央値は，約1.0カ月であった。患者の多くは膵癌の初期症状として，試験組み入れ時に遠隔転移を有していた。

表9：患者背景及び疾患特性：100 mg 投与群

	TARCEVA + ゲムシタビン (N = 261)		プラセボ + ゲムシタビン (N = 260)	
特性	n	(%)	n	(%)
性別				
女性	134	(51)	114	(44)
男性	127	(49)	146	(56)
年齢				
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の進行度**				
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10に有効性の成績を示す。

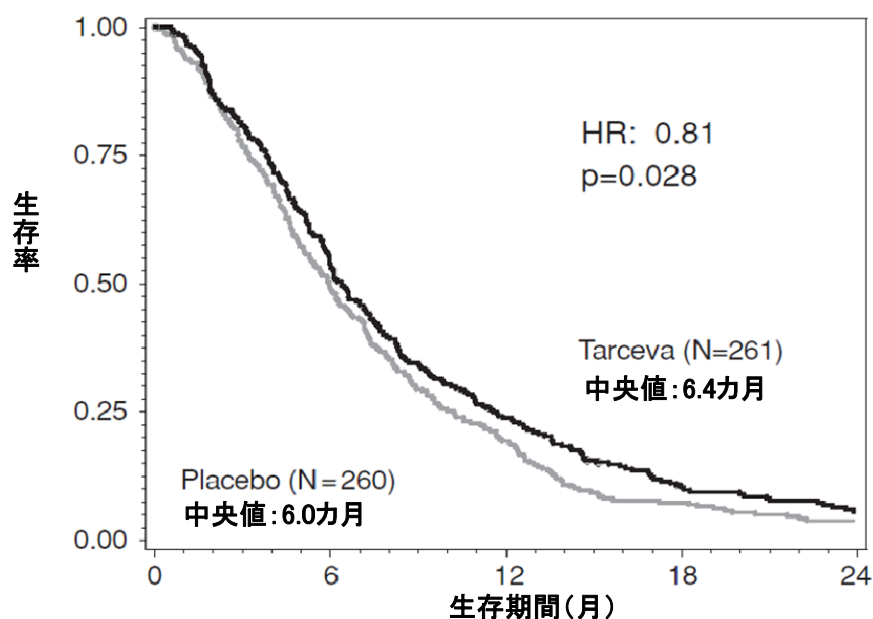
表10：有効性についての結果：100 mg 投与

	TARCEVA + ゲムシタビン	プラセボ + ゲムシタビン	ハザード 比 (1)	95% 信頼区間	P 値
全生存期間	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 (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 回帰モデルに含めた共変量は、ECOG PS 及び疾患の進行度であった。
 (2) ECOG PS 及び疾患の進行度を層とした層化調整 log-rank 検定の結果を示す（両側）。
 (3) Fisher 直接確率検定の結果を示す（両側）。

全生存期間は intent-to-treat 集団で検討した。図3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全生存期間と無増悪生存期間は、ECOG PS 及び疾患の進行度に基づいて層別化し、両側 log-rank 検定により解析した。

図3：全生存期間に関する Kaplan-Meier 曲線：100 mg 投与群



注：HR は、ECOG PS 及び疾患の進行度という共変量を含めた Cox 回帰モデルから得ている。P 値は、ECOG PS 及び疾患の進行度を層とした層化調整両側 log-rank 検定の結果を示す（両側）。

改訂

2010年4月

1.6.3 EUにおける添付文書の要約

表 1.6.3-1 Tarceva EU 添付文書要約

効能・効果	4.1 治療適応症 <u>非小細胞肺癌（NSCLC）</u> Tarceva は、標準的な白金製剤ベースの一次治療を4サイクル施行後に病勢が安定している局所進行性又は転移性の NSCLC 患者の、単剤による維持療法を適応とする。 また Tarceva 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 NSCLC 患者の治療を適応とする。 Tarceva を処方する際には、生存期間の延長に寄与する因子を考慮すること。 EGFR 陰性腫瘍患者では、生存期間の延長又はその他の臨床上関連する治療効果は認められていない（5.1項参照）。 <u>膵癌</u> Tarceva とゲムシタビンとの併用は、転移性膵癌の患者の治療を適応とする。 Tarceva を処方する際には、生存期間の延長に寄与する因子を考慮すること（4.2及び5.1項参照）。 局所進行性疾患の患者では生存期間の延長は示されていない。
用法・用量	4.2 用法及び用量 Tarceva の投与は、癌治療の経験豊富な医師の下で実施すること。 <u>NSCLC:</u> 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。 <u>膵癌:</u> Tarcevaの推奨1日投与量は100 mgで、食事の少なくとも1時間前又は食事の2時間後に服用し、ゲムシタビンと併用する（ゲムシタビンの膵癌の適応のための製品特性概要を参照）。 治療開始後の4～8週以内に発疹が認められない患者については、その後のTarcevaの投与を再度見極めること（5.1項参照）。 用量調節が必要な場合には、50 mg ずつ減量する（4.4項参照）。 Tarceva は、25 mg, 100 mg 及び150 mg の用量で提供されている。 CYP3A4の基質及びモジュレーターとの併用では、用量調節を必要とすることがある（4.5項参照）。 <u>肝機能障害:</u> エルロチニブは、肝臓での代謝と胆汁排泄により消失する。中等度肝機能障害患者（Child-Pugh score 7-9）も、正常な肝機能をもつ患者と比べてエル

	ロチニブの暴露量に差はなかったが、肝障害患者に Tarceva を投与する際には注意すること。もし重度な副作用が発現した場合は Tarceva の減量若しくは休薬を考慮すること。重度の肝機能障害（AST/SGOT 及び ALT/SGPT $>5 \times \text{ULN}$）のある患者でのエルロチニブの安全性及び有効性は検討されていない。重度の肝機能障害のある患者への Tarceva の使用は推奨されていない（5.2項参照）。 <u>腎機能障害</u>：腎障害患者（血清クレアチニン濃度が正常上限の1.5倍を上回る患者）でのエルロチニブの安全性及び有効性は検討されていない。薬物動態データに基づいた場合、軽度又は中等度の腎障害患者での用量調節は不要と思われる（5.2項参照）。重度の腎障害患者での Tarceva の使用は推奨されていない。 <u>小児における使用</u>：年齢18歳未満の患者では、エルロチニブの安全性及び有効性は検討されていない。小児患者における Tarceva の使用は推奨されていない。 <u>喫煙者</u>：喫煙は、エルロチニブの暴露量を50–60%減少させることが示されている。NSCLC の喫煙者における Tarceva の MTD は300 mg である。喫煙を継続している患者に推奨開始用量よりも高用量を投与したときの有効性と長期的な安全性は確立されていない（4.5及び5.2項参照）。そのため、喫煙者の血漿中トラフ濃度は禁煙者に比べて下がるので、禁煙するよう指導すること。
使用上の注意	4.3 投与禁忌 エルロチニブ又は賦形剤に対する過敏症がある患者。 4.4 特別な警告及び使用にあたっての使用上の注意 CYP3A4の強力な誘導剤はエルロチニブの有効性を低下させる可能性があり、CYP3A4の強力な阻害剤は毒性を増大させる可能性がある。これらのタイプの薬剤との併用投与は避けること（4.5項参照）。 喫煙患者の血漿中エルロチニブ濃度は、非喫煙者より低下するため、喫煙患者には禁煙するよう指導する。その低下の程度は臨床的に意味があると考えられる（4.5項参照）。 非小細胞肺癌（NSCLC）、膵癌又は他の進行性固形腫瘍の治療を目的として Tarceva の投与を受けている患者では、死亡例を含む間質性肺疾患（ILD）様事象がまれに報告されている。NSCLC 患者を対象とした主要な試験 BR.21では、ILD 様事象の発現率（0.8%）はプラセボ群と Tarceva 群の両群間で同等であった。膵癌患者を対象としたゲムシタビンとの併用試験で、ILD 様事象の発現率は Tarceva とゲムシタビンの併用群で2.5%であったのに対し、プラセボとゲムシタビンの併用群では0.4%であった。すべての試験（対照群を置かない試験及び化学療法と併用した試験を含む）で、Tarceva 投与患者での全体の発現率は約0.6%であったのに対し、プラセボ投与患者では約0.2%であった。ILD 様事象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（ARDS）、胞隔炎及び肺浸潤等であった。これらの症状は、Tarceva 療法開始後数日から数カ月で発現した。化学療法の併用若しくは前治療歴、放射線前治療歴、既存の肺実質疾患、転移性肺疾患、又は、肺感染症等の交絡因子又は寄与因子が高い頻度で認められた。

	呼吸困難、咳嗽及び発熱等、原因不明の肺症状が急性発現及び/又は増悪した患者では、診断が確定するまで Tarceva を休薬すること。エルロチニブ及びゲムシタビンの併用投与を受けている患者は、ILD 様事象が発現する可能性があるため、慎重にモニタリングすること。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（4.8項参照）。 Tarceva の投与を受けている患者の約50%で下痢（ごくまれな死亡例を含む）が生じており、中等度又は重度の下痢では、ロペラミド等による治療を行うこと。一部の症例では、減量が必要となることがある。臨床試験では、用量は50 mg ずつ減量した。25 mg ずつでの減量については検討されていない。脱水を伴う重度又は持続性の下痢、悪心、食欲不振又は嘔吐を生じた場合には、Tarceva 療法を休薬し、脱水を治療するために適切な措置をとること（4.8項参照）。低カリウム血症及び腎不全（死亡例を含む）がまれに報告されている。それらは下痢、嘔吐や食欲不振による重度の脱水に続発したものもあれば、併用化学療法の実行に伴う交絡によるものもあった。より重度又は持続的な下痢のみられる場合や、脱水につながる症例で、特に患者が悪化の危険因子（併用薬、症状・疾患、又は高齢等のその他の病的素因）を有する場合、Tarceva 療法を休薬し、適切な処置を実施して静脈内投与による集中的な水分補給を行うこと。また、脱水のリスクがある患者では、腎機能及びカリウム等の血清電解質をモニタリングすること。 Tarceva 使用中の肝不全（死亡例を含む）がまれに報告されている。交絡因子には、既存の肝疾患又は肝毒性を有する薬剤との併用投与が含まれる。このため、このような患者では、定期的な肝機能検査の実施を検討すること。肝機能が高度に変化した場合は、Tarceva を休薬すること（4.8項参照）。重度の肝機能障害のある患者への Tarceva の使用は推奨されていない。 Tarceva 投与中の患者においては、報告はまれであるが（一部死亡例を含む）、消化管穿孔の発症リスクが上昇する。また、抗血管新生薬、副腎皮質ステロイド、NSAIDs やタキサンを用いる化学療法を併用している患者、消化性潰瘍又は憩室疾患の既往がある患者においても消化管穿孔の発症リスクが上昇する。消化管穿孔の発現が認められた場合は、Tarceva の投与を中止し再投与しないこと（4.8項参照）。 水疱性・剥脱性の皮膚障害が報告されている。また、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）や中毒性表皮壊死症を疑わせる症例（一部の症例は致命的）がごくまれに報告されている（4.8項参照）。重度の水疱性又は剥脱性疾患の発現が認められた場合は、Tarceva の投与を休薬又は中止すること。 Tarceva 投与中に角膜穿孔又は角膜潰瘍が発現した患者がごくまれに報告されている。その他、睫毛の成長異常、乾性角結膜炎、角膜炎等の眼障害も Tarceva 投与患者において認められ、これらは角膜穿孔/潰瘍の危険因子である。眼痛等急性の眼障害又は眼障害の悪化が認められた場合は、タルセバ投与を休薬又は中止すること（4.8項参照）。 エルロチニブは、pH 5を上回ると溶解度が低下するという特徴を有する。制酸剤、プロトンポンプ阻害剤及び H₂受容体拮抗剤等の上部消化管の pH を変化させ
--	--

る薬剤は、エルロチニブの溶解性を変化させ、そのバイオアベイラビリティを低下させる可能性がある。そのような薬剤と併用投与するとき Tarceva の用量を増量しても、暴露量の減少は補われないと考えられる。プロトンポンプ阻害剤と Tarceva の併用投与は、可能な限り避けること。制酸剤及び H₂受容体拮抗剤がエルロチニブの吸収に及ぼす影響については検討されていないが、バイオアベイラビリティを低下させる可能性がある。そのため、これらの薬剤との併用投与も可能な限り避けること（4.5項参照）。Tarceva での治療中に制酸剤との併用が必要と思われる場合には、Tarceva を投与する少なくとも4時間前か2時間後にこれらの薬剤を投与すること。

錠剤にはラクトースが含有されているため、ガラクトース不耐性、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコースーガラクトース吸収不良というまれな遺伝的素因を有する患者には投与してはならない。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用様式

相互作用試験は成人においてのみ実施されている。

エルロチニブは *in vitro* では、CYP1A1に対する強力な阻害剤であり、CYP3A4及びCYP2C8に対する中等度の阻害剤で、UGT1A1によるグルクロン酸抱合に対する強力な阻害剤である。ヒト組織では CYP1A1の発現量がきわめて少ないため、CYP1A1に対する強力な阻害作用の生理学的関連性は不明である。

エルロチニブと CYP1A2の中等度の阻害剤であるシプロフロキサシンを併用投与すると、エルロチニブの AUC は統計学的に有意な39%の上昇を示した。一方で、C_{max}には統計学的に有意な変化は認められなかった。同様に活性代謝物の AUC および C_{max} はそれぞれ約60%および48%の上昇を示した。この上昇の臨床的な意義は確認されていない。シプロフロキサシンまたはフルボキサミン等の強力なCYP1A2阻害剤のエルロチニブとの併用は注意すべきである。もしエルロチニブに関連する副作用が認められた場合には、エルロチニブの投与量を減量してもよい。

Tarceva を前投与又は併用投与しても、CYP3A4基質であるミダゾラム及びエリスロマイシンのクリアランスを変化させることはなかったが、ミダゾラムを経口投与したときのバイオアベイラビリティは最大24%低下した。これとは別の臨床試験では、エルロチニブは、併用投与された CYP3A4/2C8の基質であるパクリタキセルの薬物動態には影響を及ぼさないことが示された。このため、他のCYP3A4基質のクリアランスとの重要な相互作用を生じる可能性は低い。

グルクロン酸抱合の阻害により、UGT1A1の基質でこれが唯一の消失経路となる薬剤においては相互作用を生ずる可能性がある。UGT1A1の発現量が低下している患者又は、遺伝的なグルクロン酸抱合障害患者（Gilbert 病等）では、ビリルビンの血清濃度が上昇する可能性があるため、投与にあたっては注意すること。

エルロチニブはヒトでは、肝チトクローム、主に CYP3A4並びに、度合いは低くなるものの CYP1A2によっても、肝臓で代謝される。腸での CYP3A4による代謝、肺での CYP1A1による代謝、腫瘍組織での CYP1B1による代謝等の肝外代謝

も、エルロチニブの代謝クリアランスに寄与している可能性がある。これらの酵素によって代謝される有効成分、又は、これらの酵素に対する阻害剤若しくは誘導剤となる有効成分とは、相互作用を生ずる可能性がある。

CYP3A4活性に対する強力な阻害剤はエルロチニブの代謝を低下させ、エルロチニブの血漿中濃度を上昇させる。臨床試験では、エルロチニブと、CYP3A4の強力な阻害剤であるケトコナゾール（5日間にわたる200 mg の1日2回経口投与）の併用により、エルロチニブ暴露量が増大した（AUC は86%、 C_{max} は69%）。そのため、アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール等）、プロテアーゼ阻害剤、エリスロマイシン又はクラリスロマイシン等の強力な CYP3A4阻害剤とエルロチニブを併用する場合には、注意すること。特に毒性が認められた場合には、必要に応じてエルロチニブを減量すること。

CYP3A4活性に対する強力な誘導剤は、エルロチニブの代謝を増強させ、エルロチニブの血漿濃度を有意に低下させる。臨床試験では、エルロチニブと、CYP3A4の強力な誘導剤であるリファンピシン（7日間にわたる600 mg の1日1回経口投与）との併用により、エルロチニブの AUC の中央値が69%低下した。リファンピシンと Tarceva 450 mg とを単回併用投与したところ、エルロチニブの平均暴露量（AUC）がリファンピシンを投与せずに Tarceva 150 mg を単回投与したときの57.5%に減少した。このため、Tarceva と CYP3A4誘導剤との併用投与は避ける必要がある。Tarceva とリファンピシン等の強力な CYP3A4誘導剤との併用投与が必要な患者では、安全性（腎機能、肝機能及び血清電解質等）を綿密にモニタリングしながら300 mg まで増量し、2週間以上にわたって忍容性が良好であれば、安全性を綿密にモニタリングしながら、更に450 mg まで増量することを検討する。暴露量の低下は、フェニトイン、カルバマゼピン、バルビツレート又はセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）等の他の誘導剤でも生ずる可能性がある。これらの有効成分をエルロチニブと併用する場合には、注意深く観察すること。可能な場合には、CYP3A4誘導活性を持たない代替療法を考慮すること。

Tarceva を服用した患者で、ワルファリンを含むクマリン系抗凝固剤との相互作用により、国際標準比（INR）の上昇と、消化管出血等の出血事象が起こり、死に至る場合もあることが報告されている。その内の一部ではワルファリンが併用投与されており（4.8項参照）、一部では NSAID が併用投与されていた。ワルファリン又はその他のクマリン系抗凝固剤を服用している患者では、プロトロンビン時間又は INR の変化について、定期的にモニタリングを実施すること。

Tarceva とスタチンの併用投与は、まれに認められるスタチン誘発性ミオパシー（横紋筋融解を含む）のリスクを高める可能性がある。

薬物相互作用（薬物動態）試験の結果、喫煙患者における AUC_{inf} 、 C_{max} 及び投与24時間後の血漿中濃度は、非喫煙者と比較して有意に低く、それぞれ1/2.8、1/1.5及び1/9に減少した（5.2項参照）。それゆえ喫煙患者においては、エルロチニブの血漿中濃度の低下を招くため、Tarceva 投与前にできるだけ早く禁煙させること。暴露量の低下による臨床的影響は、公式に試験は行われていないが臨床的に意味があると考えられる。

エルロチニブは、P 糖蛋白の輸送基質である。シクロスポリン及びベラパミル等の P 糖蛋白の阻害剤との併用は、エルロチニブの分布及び/又は排泄を変化させる可能性がある。中枢神経系毒性等に対するこの相互作用の影響は、確立されていない。こうした状況下では、注意を払うこと。

エルロチニブは、pH 5を上回ると溶解度が低下するという性質を有する。上部消化管の pH を変えるような薬剤はエルロチニブの溶解度、ひいてはバイオアベイラビリティを変化させる可能性がある。エルロチニブをオメプラゾール等のプロトンポンプ阻害剤（PPI）と併用投与すると、エルロチニブの AUC は46%、 $C_{\max}$ は61%減少する。 $T_{\max}$ と半減期は変わらない。Tarceva と H_2 受容体拮抗剤であるラニチジン300 mg を併用した場合、エルロチニブの AUC と $C_{\max}$ はそれぞれ33%、54%減少した。そのような薬剤と併用投与するとき Tarceva の用量を増量しても、暴露量の減少は補われないと考えられる。しかしながら、Tarceva をラニチジン150 mg、1日2回投与の2時間前若しくは10時間後にずらして投与すれば、エルロチニブの AUC と $C_{\max}$ の減少はそれぞれ15%、17%に過ぎなかった。制酸剤がエルロチニブの吸収に及ぼす影響については検討されていないが、吸収が抑えられ、そのことによって血漿中濃度が低下する可能性がある。よって、これらの薬剤をエルロチニブと併用する場合には、注意すること。Tarceva での治療中に制酸剤との併用が必要と思われる場合には、Tarceva を投与する少なくとも4時間前か2時間後にこれらの薬剤を投与すること。ラニチジンの使用を考慮する場合には、時間をずらして用いること。たとえばラニチジン服用の少なくとも2時間前、若しくは10時間後に、Tarceva を服用すること。

第 1b 相試験では、ゲムシタビンのエルロチニブに対する薬物動態も、エルロチニブのゲムシタビンに対する薬物動態も有意な影響は認められなかった。

エルロチニブは、白金濃度を上昇させる。臨床試験では、エルロチニブとカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用投与により、総白金の AUC_{0-48} が10.6%増加した。この差の大きさは統計的に有意ではあったが、臨床的に重要であると考えられていない。臨床では、カルボプラチンへの暴露を増加させる腎機能障害のような別の共同因子があるのかもしれない。カルボプラチン又はパクリタキセルはエルロチニブの薬物動態に重大な影響は及ぼさなかった。

カペシタビンはエルロチニブの濃度を上昇させる可能性がある。エルロチニブとカペシタビンとを併用投与したところ、エルロチニブを単剤で投与していた別の試験で観察された値と比較して、エルロチニブの AUC に統計学的に有意な増加が認められたほか、 $C_{\max}$ のボーダーラインが上昇した。エルロチニブはカペシタビンの薬物動態に重大な影響は及ぼさなかった。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦でのエルロチニブの投与に関する十分なデータはない。動物実験では、催奇形性又は異常分娩の証拠は示されていない。しかしながら、ラット及びウサギの試験では胚/胎児致死の増加が示されているため、妊娠に対する悪影響を否定できない（5.3項参照）。ヒトに対する潜在的なリスクは不明である。妊娠可能な女性には、Tarceva の服用中は妊娠を避けるよう、指導すること。治療中及び治療終了

後少なくとも2週間は、適切な避妊法を用いること。妊婦での治療は、母体に対する潜在的な有益性が、胎児に対するリスクを上回る場合にのみ継続すること。

授乳

エルロチニブがヒト母乳中に排泄されるか否かについては不明である。乳児に対する潜在的な毒性のため、母親には、Tarceva の投与中は授乳を控えるよう、指導すること。

受胎能

動物実験では受胎能への悪影響の証拠は示されていない。しかしながら、動物実験では生殖パラメータへの影響が示されているため、受胎能に対する悪影響を否定できない（5.3項参照）。ヒトに対する潜在的なリスクは不明である。

4.7 運転能及び機械の操作能に対する影響

運転能及び機械の操作能に対する影響についての試験は実施されていない。ただし、エルロチニブと精神機能障害との関連性は認められていない。

4.8 望ましくない作用

NSCLC（Tarceva 単剤投与）：

二重盲検無作為化試験（BR.21試験；二次治療として Tarceva を投与）において、主に報告されている副作用（ADRs）は、発疹（75%）及び下痢（54%）であった。多くは重症度が Grade 1/2であり、処置を行うことなく、管理が可能であった。Grade 3/4の発疹及び下痢がそれぞれ、Tarceva 投与患者の9%及び6%で生じており、いずれの場合も、患者の1%で被験薬が中止された。患者のそれぞれ6%及び1%で、発疹又は下痢による減量が必要であった。BR.21試験では、発疹の発現までの時間の中央値は8日であり、下痢の発現までの時間の中央値は12日であった。

通常、発疹は軽度から中等度の紅斑性および丘疹膿疱性皮疹であるが、日光暴露部位で発現又は悪化することがある。日光にあたる患者には、衣類で保護するかサンスクリーン（例えば、ミネラルを含むようなもの）を使用するよう、指導することが望ましい。

BR.21試験において Tarceva 投与群患者での発現頻度がプラセボ群に比べて高く（3%以上）、かつ Tarceva 群において患者の少なくとも10%で発現した有害事象を、National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria（米国立癌研究所-共通毒性基準、NCI-CTC）の Grade ごとに表1に要約する。

以下の用語は、望ましくない作用を頻度ごとに分類するために使用している：きわめて高頻度（ $\geq 1/10$ ）；高頻度（ $\geq 1/100$, $< 1/10$ ）；低頻度（ $\geq 1/1000$, $< 1/100$ ）；まれ（ $\geq 1/10000$, $< 1/1000$ ）；きわめてまれ（ $< 1/10000$ ），単独報告を含む。

頻度ごとの分類において、副作用を重篤性の高いものから順に示す。

表1：BR. 21試験で極めて高頻度に認められた副作用

	エルロチニブ群 N = 485			プラセボ群 N = 242		
NCI-CTC による Grade	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade3	Grade4
MedDRA PT	%	%	%	%	%	%
AE を生じた患者の総数	99	40	22	96	36	22
感染症および寄生虫症 感染*	24	4	0	15	2	0
代謝および栄養障害 食欲不振	52	8	1	38	5	<1
眼障害 乾性角結膜炎 結膜炎	12 12	0 <1	0 0	3 2	0 <1	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 呼吸困難 咳嗽	41 33	17 4	11 0	35 29	15 2	11 0
胃腸障害 下痢** 悪心 嘔吐 口内炎 腹痛	54 33 23 17 11	6 3 2 <1 2	<1 0 <1 0 <1	18 24 19 3 7	<1 2 2 0 1	0 0 0 0 <1
皮膚および皮下組織障害 発疹*** そう痒症 皮膚乾燥	75 13 12	8 <1 0	<1 0 0	17 5 4	0 0 0	0 0 0
全身障害および投与局所様態 疲労	52	14	4	45	16	4

* 好中球減少症の有無を問わず、重症感染症には肺炎、敗血症及び蜂巣炎が含まれる。

** 脱水、低カリウム血症及び腎不全を来すおそれがある。

***発疹には蕁麻疹様皮膚炎を含めた。

別の二重盲検無作為化プラセボ対照第 III 相試験（BO18192, SATURN）で、Tarceva は一次化学療法を施行後の維持療法として投与された。SATURN 試験は、標準的な白金製剤ベースの一次化学療法を施行後の進行性、再発性又は転移性 NSCLC 患者889例を対象として実施され、新たな安全性シグナルは検出されなかった。

BO18192試験において Tarceva 投与患者でもっともよくみられた副作用は、発疹及び下痢（発現率は全 Grade でそれぞれ49%及び20%）であり、多くは重症度が Grade 1/2で、処置を行うことなく管理が可能であった。Grade 3の発疹及び下痢がそれぞれ、患者の6%及び2%で生じた。Grade 4の発疹及び下痢は認められなかった。発疹及び下痢のため、Tarceva の投与中止に至った患者はそれぞれ、1%及び<1%であった。発疹及び下痢のため、用量変更（休薬又は減量）が必要となった患者はそれぞれ、8.3%及び3%であった。

膵癌（ゲムシタビンと併用投与）：

PA.3試験において Tarceva 100 mg にゲムシタビンを併用した膵癌患者でもっともよくみられた副作用は疲労、発疹及び下痢であった。Tarceva とゲムシタビンの併用群では、Grade 3/4の発疹及び下痢が、それぞれ5%報告された。発疹及び下痢が発現する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

によってそれぞれ2%の患者で減量が必要となり、Tarceva とゲムシタビンを併用している患者の1%が試験の中止に至った。

PA.3試験において、Tarceva 100 mg 及びゲムシタビンの併用群でプラセボ及びゲムシタビンの併用群よりも高い頻度（3%以上）で発現し、かつ Tarceva 100 mg 及びゲムシタビンの併用群の患者の少なくとも10%以上で発現した有害事象を、National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) の Grade ごとに表2に示す。

以下の用語は、望ましくない作用を頻度ごとに分類するために使用している：きわめて高頻度（ $\geq 1/10$ ）；高頻度（ $\geq 1/100$, $< 1/10$ ）；低頻度（ $\geq 1/1000$, $< 1/100$ ）；まれ（ $\geq 1/10000$, $< 1/1000$ ）；きわめてまれ（ $< 1/10000$ ），単独報告を含む。

頻度ごとの分類において、副作用は重篤性の高いものから順に示す。

表2：PA. 3試験（100 mg 群）で極めて高頻度に認められた副作用

	エルロチニブ群 N = 259			プラセボ群 N = 256		
NCI-CTC による Grade	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade3	Grade4
MedDRA PT	%	%	%	%	%	%
AE を生じた患者の総数	99	48	22	97	48	16
感染症および寄生虫感染*	31	3	<1	24	6	<1
代謝および栄養障害 体重減少	39	2	0	29	<1	0
精神障害 うつ病	19	2	0	14	<1	0
神経系障害 ニューロパシー 頭痛	13 15	1 <1	<1 0	10 10	<1 0	0 0
呼吸器，胸郭および縦隔障害 咳嗽	16	0	0	11	0	0
胃腸障害 下痢** 口内炎 消化不良 鼓腸	48 22 17 13	5 <1 <1 0	<1 0 0 0	36 12 13 9	2 0 <1 <1	0 0 0 0
皮膚および皮下組織障害 発疹*** 脱毛症	69 14	5 0	0 0	30 11	1 0	0 0
全身障害および投与局所 様態 疲労 発熱 悪寒	73 36 12	14 3 0	2 0 0	70 30 9	13 4 0	2 0 0

* 好中球減少症の有無を問わず，重症感染症には肺炎，敗血症及び蜂巣炎が含まれる。

** 脱水，低カリウム血症及び腎不全を来すおそれがある。

***発疹にはざ瘡様皮膚炎を含めた。

その他の観察所見：

Tarceva の安全性評価は，単独療法として Tarceva 150 mg を少なくとも1回服用した1200名以上の患者，並びにゲムシタビンとの併用で Tarceva 100又は150 mg を服用した300名以上の患者のデータを基に行った。

Tarcevaを単独で投与された患者及び化学療法との併用でTarceva投与を受けた患者において、次のような副作用が認められた。BR.21試験及びPA.3試験においてきわめて高頻度に認められた副作用は表1及び表2に示したとおりであるが、他の試験において認められたものを含め、それ以外の頻度カテゴリーに含まれる副作用を表3に要約する。

頻度ごとの分類において、副作用は重篤性の高いものから順に示す。

表3：頻度カテゴリーごとの副作用の要約

器官分類	きわめて高頻度 ($\geq 1/10$)	高頻度 ($\geq 1/100$, <1/10)	低頻度 ($\geq 1/1000$, <1/100)	まれ ($\geq 1/10000$, <1/1000)	きわめてまれ (<1/10000)
眼障害		-角膜炎 -結膜炎 ¹	-睫毛の変化 ²		-角膜穿孔 -角膜潰瘍
呼吸器，胸郭および縦隔障害		-鼻出血	-重篤な間質性肺疾患（ILD） ³		
胃腸障害	-下痢 ⁷	-胃腸出血 ^{4,7}	-消化管穿孔 ⁷		
肝胆道系障害	-肝機能検査値異常 ⁵			-肝不全 ⁶	
皮膚および皮下組織障害		-脱毛症 -皮膚乾燥 ¹ -爪囲炎 -皮膚亀裂	-男性型多毛症 -眉毛の変化 -脆弱爪及び爪脱落 -色素増加症などの軽度の皮膚反応		-Stevens-Johnson 症候群/中毒性表皮壊死症 ⁷

¹ PA.3試験における報告

² 逆さ睫毛，睫毛の過剰成長及び剛毛化を含む。

³ NSCLC 又は他の進行性固形腫瘍の治療を目的として、Tarceva の投与を受けていた患者での報告（死亡例を含む）（4.4項参照）。

⁴ 臨床試験では、一部の症例でワルファリンが併用されており、一部の症例で NSAID が併用されていた（4.5項参照）。

⁵ 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）及びビリルビンの増加を含む。これらは PA.3試験できわめて高頻度にみられ、BR.21試験で高頻度にみられた。症例は主として重症度が軽度又は中等度であり、その特性として一過性であるか、あるいは肝転移と関連していた。

⁶ 死亡例を含む。交絡因子には、既存の肝疾患又は肝毒性を有する薬剤との併用投与が含まれる（4.4項参照）。

⁷ 死亡例を含む（4.4項参照）。

4.9 過量投与

エルロチニブの単回経口投与は、健康成人では最高1000 mg まで、癌患者では最高1600 mg まで、忍容性が認められた。健康成人への200 mg の1日2回反復投与では、わずかに数日間の投与後に症状が悪化した。これらの試験の結果によると、推奨用量を上回った場合、下痢、発疹、場合によっては肝アミノトランスフェラーゼ活性の上昇等の重度の有害事象が生ずる可能性がある。過量投与が疑われた場合には、Tarceva を休薬し、対症療法を開始すること。

非臨床安全性試験
(その他の注意)

5.3 非臨床安全性データ

少なくとも1種類の動物種又は試験で観察された長期投与による影響は、角膜（萎縮、潰瘍）、皮膚（毛包の変性及び炎症、発赤及び脱毛）、卵巣（萎縮）、肝臓（肝細胞壊死）、腎臓（腎乳頭壊死及び尿細管拡張）及び、消化管（胃排出時間

	の遅延及び下痢) に対する影響であった。赤血球パラメータは低下し、白血球は、主として好中球が増加した。ALT、AST 及びビリルビンは、投与に伴って増加した。これらの所見は、臨床用量の暴露量を十分に下回る暴露量で観察された。 作用機序に基づく、エルロチニブは催奇形物質となる可能性がある。最大耐用量及び／又は母体毒性用量付近の用量で投与したラット及びウサギでの生殖毒性試験のデータからは、生殖毒性（ラットでは胚毒性、ウサギでは胚吸収と胚毒性）及び発達毒性（ラットでの子動物成長遅延及び生存率低下）が示されたが、催奇形性はなく、受胎能には悪影響はなかった。これらの所見は、臨床的に可能性のある暴露量で観察された。 エルロチニブは、遺伝毒性試験では陰性であった。発癌性試験は実施されていない。 UV 照射後に、ラットで軽度の光毒性反応が認められた。
薬物動態	5.2 薬物動力学の性質 <u>吸収</u>：経口投与時には、エルロチニブは経口投与後約4時間で、最大血漿中濃度となった。健康成人を対象とした試験では、絶対バイオアベイラビリティの推定値が59%となった。経口投与後の暴露は、食物により増大した。 <u>分布</u>：エルロチニブの見かけ上の平均分布容積は232 L で、ヒトの腫瘍組織にも分布する。150 mg/日にて Tarceva 投与4名の患者（3名は NSCLC、1名は喉頭癌）を対象とした試験では、投与9日目の外科的切除により得られた腫瘍検体から、腫瘍内でのエルロチニブ濃度が平均で1185 ng/g 組織であることが判明した。これは、定常状態における最高血漿中濃度の実測値の平均63%（範囲は5-161%）に相当した。腫瘍内には主要活性代謝物が平均160 ng/g 組織の濃度で存在し、これは、定常状態における最大血漿中濃度の実測値の平均113%（範囲は88-130%）に相当した。血漿蛋白結合率は約95%である。エルロチニブは血清アルブミン及び α1酸性糖蛋白（AAG）と結合する。 <u>代謝</u>：エルロチニブは、ヒトでは肝チトクローム、主として CYP3A4及び、割合は低くなるものの CYP1A2により、肝臓で代謝される。腸での CYP3A4による代謝、肺での CYP1A1による代謝、腫瘍組織での CYP1B1による代謝等の肝外代謝も、エルロチニブの代謝クリアランスに寄与している可能性がある。 エルロチニブには以下の3種類の主な代謝経路が判明している：1) いずれか又は双方の側鎖の o-脱メチル化と、その後の酸化によりカルボン酸への経路；2) アセチレン部分の酸化とその後の水酸化によりカルボン酸への経路；3) フェニルアセチレン部分の芳香族加水分解。いずれかの側鎖の o-脱メチル化によって生ずる、エルロチニブの主要代謝物である OSI-420及び OSI-413は、非臨床 <i>in vitro</i> アッセイ及び <i>in vivo</i> 腫瘍モデルでエルロチニブに匹敵する効力を有している。これらは、エルロチニブの10%未満の濃度で血漿中に存在し、エルロチニブと類似した薬物動態を示す。 <u>排泄</u>：エルロチニブは、主として糞便を介して代謝物として排泄され（>90%）、腎排泄の占める割合は経口用量のうちの一部（約9%）にすぎない。経口投与された用量のうち、未変化体として排泄されるものは、2%未満である。Tarceva を単剤として投与された591名の患者での母集団薬物動態解析から、みかけの平均クリアランスは4.47 L/時で、半減期の中央値は36.2時間であることが示されている。その

	ため、約7-8日という時間で定常状態血漿中濃度に達すると予想される。 <u>特殊集団での薬物動態：</u> 母集団薬物動態解析によれば、見かけのクリアランス予測値と患者の年齢、体重、性別及び人種との間には、臨床的に有意な相関関係は認められなかった。エルロチニブの薬物動態と関連する患者の要因は、血清総ビリルビン値、AAG 及び喫煙習慣であった。血清総ビリルビン値及び AAG 濃度が増大すると、エルロチニブのクリアランスが低下した。これらの相違の臨床的関連性は明らかではない。しかし、喫煙者ではエルロチニブのクリアランスが増大した。 このことは、150 mgのエルロチニブを単回経口投与したときの、非喫煙及び現在喫煙している健康成人における薬物動態試験で確認された。C_{max}の幾何平均値は非喫煙者で1056 ng/mL、喫煙者で689 ng/mL、喫煙者対非喫煙者の平均比率は65.2% (95% CI: 44.3~95.9, $P = 0.031$) であった。AUC_{0-inf}の幾何平均値は非喫煙者で18726 ng•h/mL、喫煙者で6718 ng•h/mL、平均比率は35.9% (95% CI: 23.7~54.3, $P < 0.0001$)。 C_{24h}の幾何平均値は非喫煙者で288 ng/mL、喫煙者で34.8 ng/mL、平均比率12.1% (95%CI: 4.82~30.2, $P = 0.0001$) であった。 NSCLC を対象とした第 III 相試験において、喫煙者におけるエルロチニブの定常状態での血漿中トラフ濃度は0.65 µg/mL ($n = 16$) であり、禁煙者や喫煙歴がない患者 (1.28 µg/mL, $n = 108$) の約1/2であった。また同時に、エルロチニブの見かけのクリアランスが24%上昇した。喫煙者を対象とした第 I 相の用量漸増試験では、定常状態における薬物動態解析で、Tarceva の用量を150 mg から MTD である 300 mg に増量したときのエルロチニブの暴露量が用量に比例して増加したことが示された。喫煙者に300 mg を投与した時の定常状態での血漿中トラフ濃度は1.22 µg/mL ($n = 17$) であった。 この複数の薬物動態試験の結果に基づき、喫煙者には、血漿中濃度が低下する可能性があるため、禁煙するよう指導すること。 母集団薬物動態解析に基づいた場合、オピオイドの投与は、エルロチニブの暴露を約11%増大させた。 エルロチニブとゲムシタビンを併用した膵癌患者204名のデータを組み入れて、別の母集団薬物動態解析を実施した。この解析から、膵癌の試験で得られた患者のエルロチニブのクリアランスに影響を及ぼす共変量が、先行の単剤に関する母集団薬物動態解析における共変量にきわめて類似していることが証明された。新たな共変量の影響は確認されなかった。ゲムシタビンの併用は、エルロチニブの血漿クリアランスに影響を及ぼさなかった。 小児患者又は高齢患者に限定した試験は、行われていない。 <u>肝機能障害：</u>エルロチニブは主として、肝臓により代謝される。中等度の肝機能障害 (Child-Pugh score 7-9) のある固形癌患者では、AUC_{0-t} と C_{max} の幾何平均はそれぞれ27000 ng•h/mL、805 ng/mL であった。それに対し、原発性肝癌又は肝転移のある患者を含む十分な肝機能を備えた患者では、それぞれ29300 ng•h/mL、1090 ng/mL であった。C_{max} は、中等度の肝機能障害のある患者集団において統計学的に明らかに低い数値を示しているが、この違いに臨床的な意義はないと考え
--	---

	られる。重度な肝機能障害がエルロチニブの薬物動態に及ぼす影響についてのデータは得られていない。母集団薬物動態解析では、血清総ビリルビン値が高値を示す患者では、エルロチニブのクリアランスの低下が認められた。 腎機能障害：エルロチニブ及びその代謝物は、腎臓からはあまり排泄されず、単回投与で尿中に排泄されるのは9%未満である。母集団薬物動態解析では、エルロチニブのクリアランスとクレアチニンクリアランスとの間には臨床的に有意な相関は認められなかったが、クレアチニンクリアランスが15 mL/分未満の患者でのデータは得られていない。
臨床成績	5.1 薬力学的特性 薬物療法群：抗悪性腫瘍薬（プロテインキナーゼ阻害薬），ATC コード：L01XE03 エルロチニブは、上皮増殖因子受容体/ヒト上皮増殖因子受容体 I 型（EGFR，HER1としても知られている）のチロシンキナーゼ阻害剤である。エルロチニブは、EGFR の細胞内リン酸化を強力に阻害する。EGFR は、正常細胞及び癌細胞の細胞表面で発現する。非臨床モデルでは、EGFR リン酸化阻害の阻害により、細胞は静止及び/又は死滅する。 NSCLC（Tarceva 単剤投与）： 一次化学療法施行後の維持療法 無作為化二重盲検プラセボ対照試験（BO18192，SATURN）で、NSCLC の一次化学療法を施行後の維持療法として、Tarceva の有効性及び安全性が示された。本試験は、白金製剤ベースの2剤化学療法を4サイクル施行後に、病勢進行がみられない局所進行性又は転移性の NSCLC 患者889例を対象として行われた。患者は1:1の割合で、150 mg の Tarceva 投与群又はプラセボ投与群に無作為化され、病勢進行まで1日1回の経口投与を受けた。本試験の主要評価項目は、全患者及び EGFR 陽性腫瘍（IHC により判定）を有する患者における無増悪生存期間（PFS）であった。ベースラインの患者背景及び疾患の特徴は、二群間で同等であった。ECOG PS が1を超える患者、肝又は腎の重大な合併症を有する患者は本試験から除外した。 - ITT 集団の結果： 全患者（n = 889）における PFS の主要解析では、プラセボ群に対する Tarceva 群の PFS のハザード比（HR）は0.71（95% CI: 0.62-0.82，p < 0.0001）であった。PFS の平均値は、Tarceva 群では22.4週であったのに対し、プラセボ群では16.0週であった。PFS の結果は、独立審査により確認された。QOL（生活の質）のデータでは、プラセボと比べてエルロチニブによる有害な影響は示唆されなかった。 EGFR 陽性腫瘍（IHC により判定）を有する主要患者集団（n = 621）では、PFS のHRは0.69（95% CI: 0.58-0.82，p < 0.0001）であった。PFS の平均値は、Tarceva 群では22.8週（範囲：0.1-78.9週）であったのに対し、プラセボ群では16.2週（範囲：0.1-88.1週）であった。6カ月時の無増悪生存率は、Tarceva 群及びプラセボ群でそれぞれ27%及び16%であった。 副次的評価項目である全生存期間の HR は0.81（95% CI: 0.70-0.95，p = 0.0088）であった。全生存期間の中央値は、Tarceva 群では12.0カ月であったのに対し、プラセボ群では11.0カ月であった。

EGFR 活性化変異を有する患者で、最大の有益性が認められた ($n = 49$, PFS の HR = 0.10, 95% CI: 0.04-0.25, $p < 0.0001$)。野生型 EGFR の腫瘍を有する患者 ($n = 388$) では、PFS の HR は 0.78 (95% CI: 0.63-0.96, $p = 0.0185$) , 全生存期間の HR は 0.77 (95% CI: 0.61-0.97, $p = 0.0243$) であった。

- 化学療法施行後に病態が安定している患者：

病態が安定している (SD) 患者 ($n = 487$) では、PFS の HR は 0.68 (95% CI: 0.56-0.83, $p < 0.0001$; 中央値は Tarceva 群で 12.1 週, プラセボ群で 11.3 週) , 全生存期間の HR は 0.72 (95% CI: 0.59-0.89, $p = 0.0019$; 中央値は Tarceva 群で 11.9 カ月, プラセボ群で 9.6 カ月) であった。

Tarceva の投与を受けている SD 患者の各サブセットで、全生存期間について様々な部分集団に対する効果を探索的に解析した。その結果、扁平上皮癌患者 (HR: 0.67, 95% CI: 0.48-0.92) と非扁平上皮癌患者 (HR: 0.76, 95% CI: 0.59-1.00) , 及び EGFR 活性化変異を有する患者 (HR: 0.48, 95% CI: 0.14-1.62) と EGFR 活性化変異を有しない患者 (HR: 0.65, 95% CI: 0.48-0.87) との間で、大きな質的な差は示されなかった。

少なくとも1レジメンの化学療法が無効となった患者への治療：

少なくとも1レジメンの化学療法が無効となった局所進行性又は転移性の NSCLC 患者 731 名を対象として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (BR.21) で、Tarceva の二次・三次治療で使用された場合の有効性及び安全性が示された。患者は 2:1 の割合で、150 mg の Tarceva 投与群又はプラセボ投与群に無作為化され、1日1回の経口投与を受けた。評価項目は、全生存期間、無増悪生存期間 (PFS) , 奏効率、奏効期間、肺癌関連症状 (咳嗽、呼吸困難及び疼痛) 悪化までの期間及び、安全性であった。主要評価項目は全生存期間であった。

患者背景の特徴は、二群間で同等であった。患者の約 2/3 は男性であり、1/3 はベースラインでの ECOG PS が 2 で、9% はベースラインでの ECOG PS が 3 であった。Tarceva 群及びプラセボ群でそれぞれ全患者の 93% 及び 92% に、白金製剤含有レジメンの投与歴があり、それぞれ全患者の 36% 及び 37% にタキサン投与歴があった。

プラセボ群と比較した場合の Tarceva 群での死亡についての調整ハザード比 (HR) は 0.73 (95% CI: 0.60-0.87, $P = 0.001$) であった。1 年生存率は、Tarceva 群及びプラセボ群でそれぞれ、31.2% 及び 21.5% であった。全生存期間の中央値は、Tarceva 群では 6.7 カ月 (95% CI: 5.5-7.8 カ月) であったのに対し、プラセボ群では 4.7 カ月 (95% CI: 4.1-6.3 カ月) であった。

各患者サブセットで、全生存期間について様々な部分集団に対する効果を探索的に解析した。全生存期間に対する Tarceva の影響は、ベースラインにおける ECOG PS が 2-3 (HR = 0.77, CI: 0.6-1.0) と 0-1 (HR = 0.73, CI: 0.6-0.9) の患者、男性患者 (HR = 0.76, CI: 0.6-0.9) と女性患者 (HR = 0.80, CI: 0.6-1.1) , 年齢 65 歳未満の患者 (HR = 0.75, CI: 0.6-0.9) と 65 歳以上の患者 (HR = 0.79, CI: 0.6-1.0) , 前治療が 1 種類の化学療法レジメンであった患者 (HR = 0.76, CI: 0.6-1.0) と 2 レジメン以上であった患者 (HR = 0.75, CI: 0.6-1.0) , 白人患者 (HR = 0.79, CI: 0.6-1.0) とアジア人系患者 (HR = 0.61, CI: 0.4-1.0) , 腺癌患者 (HR = 0.71, CI: 0.6-

0.9) と扁平上皮癌患者 (HR = 0.67, CI: 0.5–0.9) , 診断時の病期が IV であった患者 (HR = 0.92, CI: 0.7–1.2) と診断時の病期が IV 未満であった患者 (HR = 0.65, CI: 0.5–0.8) で類似していた。腺癌, 扁平上皮癌以外の組織型を示した患者では類似していなかった (HR = 1.04, CI: 0.7–1.5) 。喫煙歴のない患者 (生存 HR = 0.42, CI: 0.28–0.64) では, 現在喫煙習慣を有する患者又は喫煙歴のある患者 (HR = 0.87, CI: 0.71–1.05) に比べて, エルロチニブによる有益性ははるかに大きかった。

45%の患者において EGFR 発現状況が判明し, その内 EGFR 陽性腫瘍患者についてのハザード比は0.68 (CI: 0.49–0.94) で, EGFR 陰性腫瘍患者については0.93 (CI: 0.63–1.36) であった (EGFR pharm Dx キットを用いて IHC により定義し, EGFR 陰性とは腫瘍細胞の染色率が10%未満と定義した)。EGFR 発現状況が不明の55%の患者では, ハザード比は0.77 (CI: 0.61–0.98) であった。

PFS の中央値は, Tarceva 群では9.7週間 (95% CI: 8.4–12.4週間) であり, プラセボ群では8.0週間 (95% CI: 7.9–8.1週間) であった。

Tarceva 群での RECIST による奏効率は8.9% (95% CI: 6.4–12.0) であった。最初の330名の患者は第三者機関による評価を行った (奏効率は6.2%) ; 401名の患者は, 治験責任医師が評価した (奏効率は11.2%) 。

奏効期間の中央値は34.3週間であり, 範囲は9.7–57.6週間 (打ち切りを含む) であった。CR, PR 又は SD を示した患者の割合は, Tarceva 群及びプラセボ群でそれぞれ, 44.0%及び27.5%であった (P = 0.004) 。

奏効 (RECIST による) に達しなかった患者でも, Tarceva による延命効果が観察された。これは, 最良総合効果が SD 又は PD 患者の死亡のハザード比が0.82 (95% CI: 0.68–0.99) であったことにより示された。

Tarceva は, プラセボに比べ, 咳嗽, 呼吸困難及び疼痛の悪化までの期間を有意に延長することにより, 症状への有益性を示した。

膵癌 (PA. 3試験; ゲムシタビンと併用投与) :

Tarcevaとゲムシタビンとの併用療法の1次治療としての有効性及び安全性は, 切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者を対象として, プラセボ対照無作為化の二重盲検並行群間比較試験で評価された。

患者に, Tarceva又はプラセボを無作為に割付けた。いずれの投与群でも, 患者はゲムシタビン1000 mg/m²の静脈内投与 (1サイクル目は8週間を1サイクルとして Day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43に投与し, 2サイクル目以降は4週間を1サイクルとして, Day 1, 8, 15に投与) (膵癌について承認された投与量及びスケジュール, ゲムシタビンの添付文書を参照) を併用した。Tarceva又はプラセボは, 癌の進行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。主要評価項目は全生存期間であった。

患者のベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性は, 100 mg Tarceva/ゲムシタビン併用群で女性の割合がプラセボ/ゲムシタビン併用群よりも高かつ

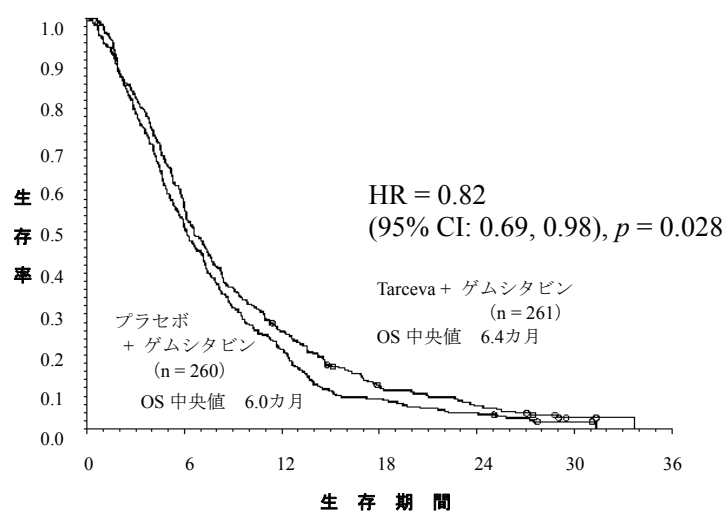
たことを除いて、二つの投与群間で類似していた。

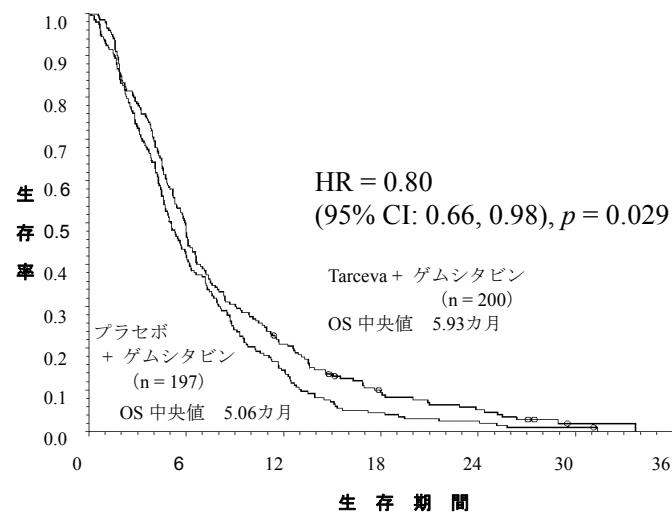
ベースライン	Tarceva	プラセボ
女性	51%	44%
ベースラインにおけるECOG一般状態 (PS) = 0	31%	32%
ベースラインにおけるECOG一般状態 (PS) = 1	51%	51%
ベースラインにおけるECOG一般状態 (PS) = 2	17%	17%
ベースラインにおける転移性癌	77%	76%

全生存期間はintent-to-treat集団を対象として、追跡調査の生存期間のデータに基づいて評価した。結果を以下の表に示した（転移性及び局所進行性膵癌患者群の結果は探索的なサブグループ解析から得た）。

アウトカム	Tarceva (月)	プラセボ (月)	Δ (月)	Δの CI	HR	HR の CI	P 値
患者全体							
全生存期間の中央値	6.4	6.0	0.41	−0.54−1.64	0.82	0.69-0.98	0.028
全生存期間の平均値	8.8	7.6	1.16	−0.05−2.34			
転移性膵癌患者群							
全生存期間の中央値	5.9	5.1	0.87	−0.26−1.56	0.80	0.66-0.98	0.029
全生存期間の平均値	8.1	6.7	1.43	0.17−2.66			
局所進行性膵癌患者群							
全生存期間の中央値	8.5	8.2	0.36	−2.43−2.96	0.93	0.65-1.35	0.713
全生存期間の平均値	10.7	10.5	0.19	−2.43−2.69			

全生存期間-患者全体



全生存期間-遠隔転移患者

事後解析では、ベースラインにおける臨床状態が良好だった患者（疼痛の程度が低く、QOL及びPSが良好）に、Tarcevaの効果がより強く認められると考えられた。Tarcevaの効果は、疼痛スコアが低い場合にもっとも大きくなる。

事後解析では、Tarcevaを服用して発疹が発現した患者の全生存期間が、発疹を発現しなかった患者よりも長かった（OS中央値は7.2カ月に対して5カ月，HR：0.61）。Tarcevaを服用した患者の90%が，最初の44日以内に発疹を発現した。発疹発現までの期間の中央値は10日であった。

小児

EMAは非小細胞肺癌および膵癌の小児におけるTarcevaの研究結果について提出することを免除することとした。（4.2項「小児における使用」を参照）」

改訂日

2010年7月

Appendix 1 米国における添付文書（原文）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TARCEVA safely and effectively. See full prescribing information for TARCEVA.

TARCEVA® (erlotinib) tablets, oral

Initial U.S. Approval: 2004

Copy from GRASS

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1.1)	04/2010
Warnings and Precautions, Gastrointestinal Perforation (5.5)	04/2009
Warnings and Precautions, Bullous Skin Disorders (5.6)	04/2009
Warnings and Precautions, Ocular Disorders (5.10)	04/2009

INDICATIONS AND USAGE

TARCEVA is a kinase inhibitor indicated for:

- Maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has not progressed after four cycles of platinum-based first-line chemotherapy. (1.1)
- Treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen. (1.1)
- First-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer, in combination with gemcitabine. (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- The dose for NSCLC is 150 mg/day. (2.1)
- The dose for pancreatic cancer is 100 mg/day. (2.2)
- All doses of TARCEVA should be taken on an empty stomach at least one hour before or two hours after food. (2.1, 2.2)
- Reduce in 50 mg decrements, when necessary. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Tablets: 25 mg, 100 mg and 150 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

- None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Interstitial Lung Disease (ILD)-like events, including fatalities have been infrequently reported. Interrupt TARCEVA if acute onset of new or progressive unexplained pulmonary symptoms, such as dyspnea, cough and fever occur. Discontinue TARCEVA if ILD is diagnosed. (5.1)
- Cases of acute renal failure (including fatalities), and renal insufficiency have been reported. Interrupt TARCEVA in the event of dehydration. Monitor renal function and electrolytes in patients at risk of dehydration. (5.2)
- Cases of hepatic failure and hepatorenal syndrome (including fatalities) have been reported. Monitor periodic liver function testing. Interrupt or discontinue TARCEVA if liver function changes are severe. (5.3)

- Monitor patients with hepatic impairment closely. Interrupt or discontinue TARCEVA if changes in liver function are severe (5.4)
- Gastrointestinal perforations, including fatalities, have been reported. Discontinue TARCEVA. (5.5)
- Bullous and exfoliative skin disorders, including fatalities, have been reported. Interrupt or discontinue TARCEVA (5.6)
- Myocardial infarction/ischemia has been reported, including fatalities, in patients with pancreatic cancer. (5.7)
- Cerebrovascular accidents, including a fatality, have been reported in patients with pancreatic cancer. (5.8)
- Microangiopathic Hemolytic Anemia with thrombocytopenia has been reported in patients with pancreatic cancer. (5.9)
- Corneal perforation and ulceration have been reported. Interrupt or discontinue TARCEVA (5.10)
- International Normalized Ratio (INR) elevations and bleeding events, some associated with concomitant warfarin administration have been reported. Monitor patients taking warfarin or other coumarin-derivative anticoagulants. (5.11)
- TARCEVA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Women should be advised to avoid pregnancy while on TARCEVA. (5.12)

ADVERSE REACTIONS

- The most common adverse reactions (>20%) in maintenance treatment are rash-like events and diarrhea. (6)
- The most common adverse reactions (>20%) in 2nd line NSCLC are rash, diarrhea, anorexia, fatigue, dyspnea, cough, nausea, infection and vomiting. (6)
- The most common adverse reactions (>20%) in pancreatic cancer are fatigue, rash, nausea, anorexia, diarrhea, abdominal pain, vomiting, weight decrease, infection, edema, pyrexia, constipation, bone pain, dyspnea, stomatitis and myalgia. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact OSI Pharmaceuticals Inc. at 1-800-572-1932 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- CYP3A4 inhibitors may increase erlotinib plasma concentrations. (7)
- CYP3A4 inducers may decrease erlotinib plasma concentrations. (7)
- CYP1A2 inducers may decrease erlotinib plasma concentrations. (7)
- Erlotinib solubility is pH dependent. Drugs that alter the pH of the upper GI tract may alter the solubility of erlotinib and hence its absorption. (7)
- Cigarette smoking decreases erlotinib plasma concentrations (7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: [4/2010]

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS ***1 INDICATIONS AND USAGE**

- Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
- Pancreatic Cancer

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended Dose - NSCLC
- Recommended Dose - Pancreatic Cancer
- Dose Modifications

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- Pulmonary Toxicity
- Renal Failure
- Hepatotoxicity
- Patients with Hepatic Impairment
- Gastrointestinal perforation
- Bullous and exfoliative skin disorders
- Myocardial infarction/ischemia
- Cerebrovascular accident
- Microangiopathic Hemolytic Anemia with Thrombocytopenia
- Ocular Disorders
- Elevated International Normalized Ratio and Potential Bleeding
- Use in Pregnancy

6 ADVERSE REACTIONS

- Clinical Trial Experience
- Post-Marketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- Pregnancy

- Nursing Mothers
- Pediatric Use
- Geriatric Use
- Gender
- Race
- Patients with Hepatic Impairment
- Patients with Renal Impairment

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- Mechanism of Action
- Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) – TARCEVA monotherapy administered as maintenance treatment
- NSCLC - TARCEVA administered as a Single-agent
- NSCLC - TARCEVA Administered Concurrently with Chemotherapy
- Pancreatic Cancer – TARCEVA Administered Concurrently with Gemcitabine

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Copy from GRASS

PID2010-01748

FULL PRESCRIBING INFORMATION**1 INDICATIONS AND USAGE****1.1 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)**

TARCEVA monotherapy is indicated for the maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer whose disease has not progressed after four cycles of platinum-based first-line chemotherapy [see *Clinical Studies (14.1)*].

TARCEVA monotherapy is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen [see *Clinical Studies (14.2)*].

Results from two, multicenter, placebo-controlled, randomized, Phase 3 trials conducted in first-line patients with locally advanced or metastatic NSCLC showed no clinical benefit with the concurrent administration of TARCEVA with platinum-based chemotherapy [carboplatin and paclitaxel or gemcitabine and cisplatin] and its use is not recommended in that setting [see *Clinical Studies (14.3)*].

1.2 Pancreatic Cancer

TARCEVA in combination with gemcitabine is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer [see *Clinical Studies (14.4)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**2.1 NSCLC**

The recommended daily dose of TARCEVA for NSCLC is 150 mg taken on an empty stomach at least one hour before or two hours after the ingestion of food. Treatment should continue until disease progression or unacceptable toxicity occurs. There is no evidence that treatment beyond progression is beneficial.

2.2 Pancreatic Cancer

The recommended daily dose of TARCEVA for pancreatic cancer is 100 mg taken on an empty stomach at least one hour before or two hours after the ingestion of food, in combination with gemcitabine [see *Clinical Studies (14.4)* or the *gemcitabine package insert*]. Treatment should continue until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

2.3 Dose Modifications

In patients who develop an acute onset of new or progressive pulmonary symptoms, such as dyspnea, cough or fever, treatment with TARCEVA should be interrupted pending diagnostic evaluation. If Interstitial Lung Disease (ILD) is diagnosed, TARCEVA should be discontinued and appropriate treatment instituted as necessary [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. Discontinue TARCEVA for hepatic failure or gastrointestinal perforation. Interrupt or discontinue TARCEVA in patients with dehydration who are at risk for renal failure, in patients with severe bullous, blistering or exfoliative skin conditions, or in patients with acute /worsening ocular disorders [see *Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.10)*].

Diarrhea can usually be managed with loperamide. Patients with severe diarrhea who are unresponsive to loperamide or who become dehydrated may require dose reduction or temporary interruption of therapy. Patients with severe skin reactions may also require dose reduction or temporary interruption of therapy.

When dose reduction is necessary, the TARCEVA dose should be reduced in 50 mg decrements.

In patients who are taking TARCEVA with a strong CYP3A4 inhibitor such as, but not limited to, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin (TAO), voriconazole, or grapefruit or grapefruit juice, a dose reduction should be considered if severe adverse reactions occur. Similarly, in patients who are taking TARCEVA with an inhibitor of both CYP3A4 and CYP1A2 like ciprofloxacin, a dose reduction of TARCEVA should be considered if severe adverse reactions occur [see *Drug Interactions (7)*].

Pre-treatment with the CYP3A4 inducer rifampicin decreased erlotinib AUC by about 53 to 45%. Use of alternative treatments lacking CYP3A4 inducing activity is strongly recommended. If an alternative treatment is unavailable, an increase in the dose of TARCEVA should be considered as tolerated at two week intervals while monitoring the patient's safety. The maximum dose of TARCEVA studied in combination with rifampicin is 450 mg. If the TARCEVA dose is adjusted upward, the dose will need to be reduced immediately to the indicated starting dose upon discontinuation of rifampicin or other inducers. Other CYP3A4 inducers include, but are not limited to rifabutin, rifapentine, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital and St. John's Wort. These too should be avoided if possible [see *Drug Interactions* (7)].

Cigarette smoking has been shown to reduce erlotinib exposure. Patients should be advised to stop smoking. If a patient continues to smoke, a cautious increase in the dose of TARCEVA, not exceeding 300 mg may be considered, while monitoring the patient's safety. However, efficacy and long-term safety (> 14 days) of a dose higher than the recommended starting doses have not been established in patients who continue to smoke cigarettes. If the TARCEVA dose is adjusted upward, the dose should be reduced immediately to the indicated starting dose upon cessation of smoking [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Erlotinib is eliminated by hepatic metabolism and biliary excretion. Although erlotinib exposure was similar in patients with moderately impaired hepatic function (Child-Pugh B), patients with hepatic impairment (total bilirubin > ULN or Child-Pugh A, B and C) should be closely monitored during therapy with TARCEVA [see *Warnings and Precautions* (5.4)]. Treatment with TARCEVA should be used with extra caution in patients with total bilirubin > 3 x ULN. TARCEVA dosing should be interrupted or discontinued if changes in liver function are severe such as doubling of total bilirubin and/or tripling of transaminases in the setting of pretreatment values outside normal range. In the setting of worsening liver function tests, before they become severe, dose interruption and/or dose reduction with frequent liver function test monitoring should be considered. TARCEVA dosing should be interrupted or discontinued if total bilirubin is >3 x ULN and/or transaminases are >5 x ULN in the setting of normal pretreatment values [see *Warnings and Precautions* (5.3, 5.4), *Adverse Reactions* (6.1, 6.2) and *Use in Specific Populations* (8.8)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

25 mg tablets

White film-coated tablets for daily oral administration. Round, biconvex face and straight sides, white film-coated, printed in orange with a "T" and "25" on one side and plain on the other side.

100 mg tablets

White film-coated tablets for daily oral administration. Round, biconvex face and straight sides, white film-coated, printed in gray with "T" and "100" on one side and plain on the other side.

150 mg tablets

White film-coated tablets for daily oral administration. Round, biconvex face and straight sides, white film-coated, printed in maroon with "T" and "150" on one side and plain on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Pulmonary Toxicity

There have been reports of serious Interstitial Lung Disease (ILD)-like events, including fatalities, in patients receiving TARCEVA for treatment of NSCLC, pancreatic cancer or other advanced solid tumors. In the randomized single-agent NSCLC-studies [see *Clinical Studies* (14.1, 14.2)], the incidence of serious ILD-like events in the TARCEVA treated patients versus placebo treated patients was 0.7% versus 0% in the maintenance study and 0.8% for both groups in the 2nd and 3rd line study. In the pancreatic cancer study - in combination with gemcitabine - [see *Clinical Studies* (14.4)], the incidence of ILD-like events was 2.5% in the TARCEVA plus gemcitabine group vs. 0.4% in the placebo plus gemcitabine group.

The overall incidence of ILD-like events in approximately 32,000 TARCEVA-treated patients from all studies (including uncontrolled studies and studies with concurrent chemotherapy) was approximately 1.1%.

Reported diagnoses in patients suspected of having ILD-like events included pneumonitis, radiation pneumonitis, hypersensitivity pneumonitis, interstitial pneumonia, interstitial lung disease, obliterative bronchiolitis, pulmonary fibrosis, Acute Respiratory Distress Syndrome and lung infiltration. Symptoms started from 5 days to more than 9 months (median 39 days) after initiating TARCEVA therapy. In the lung cancer trials most of the cases were associated with

confounding or contributing factors such as concomitant/prior chemotherapy, prior radiotherapy, pre-existing parenchymal lung disease, metastatic lung disease, or pulmonary infections.

In the event of an acute onset of new or progressive unexplained pulmonary symptoms such as dyspnea, cough, and fever, TARCEVA therapy should be interrupted pending diagnostic evaluation. If ILD is diagnosed, TARCEVA should be discontinued and appropriate treatment instituted as needed [see *Dosage and Administration* (2.3)].

5.2 Renal Failure

Cases of hepatorenal syndrome, acute renal failure (including fatalities), and renal insufficiency have been reported. Some were secondary to baseline hepatic impairment while others were associated with severe dehydration due to diarrhea, vomiting, and/or anorexia or concurrent chemotherapy use. In the event of dehydration, particularly in patients with contributing risk factors for renal failure (eg, pre-existing renal disease, medical conditions or medications that may lead to renal disease, or other predisposing conditions including advanced age), TARCEVA therapy should be interrupted and appropriate measures should be taken to intensively rehydrate the patient. Periodic monitoring of renal function and serum electrolytes is recommended in patients at risk of dehydration [see *Adverse Reactions* (6.1) and *Dosage and Administration* (2.3)].

5.3 Hepatotoxicity

Cases of hepatic failure and hepatorenal syndrome (including fatalities) have been reported during use of TARCEVA, particularly in patients with baseline hepatic impairment. Therefore, periodic liver function testing (transaminases, bilirubin, and alkaline phosphatase) is recommended. In the setting of worsening liver function tests, dose interruption and/or dose reduction with frequent liver function test monitoring should be considered. TARCEVA dosing should be interrupted or discontinued if total bilirubin is $>3 \times \text{ULN}$ and/or transaminases are $>5 \times \text{ULN}$ in the setting of normal pretreatment values [see *Adverse Reactions* (6.1, 6.2) and *Dosage and Administration* (2.3)].

5.4 Patients with Hepatic Impairment

In a pharmacokinetic study in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) associated with significant liver tumor burden, 10 out of 15 patients died on treatment or within 30 days of the last TARCEVA dose. One patient died from hepatorenal syndrome, 1 patient died from rapidly progressing liver failure and the remaining 8 patients died from progressive disease. Six out of the 10 patients who died had baseline total bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$ suggesting severe hepatic impairment. Treatment with TARCEVA should be used with extra caution in patients with total bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$. Patients with hepatic impairment (total bilirubin $> \text{ULN}$ or Child-Pugh A, B and C) should be closely monitored during therapy with TARCEVA. TARCEVA dosing should be interrupted or discontinued if changes in liver function are severe such as doubling of total bilirubin and/or tripling of transaminases in the setting of pretreatment values outside normal range [see *Clinical Pharmacology* (12.3) and *Dosage and Administration* (2.3)].

5.5 Gastrointestinal Perforation

Gastrointestinal perforation (including fatalities) have been reported in patients receiving TARCEVA. Patients receiving concomitant anti-angiogenic agents, corticosteroids, NSAIDs, and/or taxane-based chemotherapy, or who have prior history of peptic ulceration or diverticular disease are at increased risk. [see *Adverse Reactions* (6.1, 6.2)]. Permanently discontinue TARCEVA in patients who develop gastrointestinal perforation.

5.6 Bullous and Exfoliative Skin Disorders

Bullous, blistering and exfoliative skin conditions have been reported including cases suggestive of Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis, which in some cases were fatal [see *Adverse Reactions* (6.1, 6.2)]. Interrupt or discontinue TARCEVA treatment if the patient develops severe bullous, blistering or exfoliating conditions.

5.7 Myocardial Infarction/Ischemia

Copy from GRASS

PID2010-01748

In the pancreatic carcinoma trial, six patients (incidence of 2.3%) in the TARCEVA/gemcitabine group developed myocardial infarction/ischemia. One of these patients died due to myocardial infarction. In comparison, 3 patients in the placebo/gemcitabine group developed myocardial infarction (incidence 1.2%) and one died due to myocardial infarction.

5.8 Cerebrovascular Accident

In the pancreatic carcinoma trial, six patients in the TARCEVA/gemcitabine group developed cerebrovascular accidents (incidence: 2.3%). One of these was hemorrhagic and was the only fatal event. In comparison, in the placebo/gemcitabine group there were no cerebrovascular accidents.

5.9 Microangiopathic Hemolytic Anemia with Thrombocytopenia

In the pancreatic carcinoma trial, two patients in the TARCEVA/gemcitabine group developed microangiopathic hemolytic anemia with thrombocytopenia (incidence: 0.8%). Both patients received TARCEVA and gemcitabine concurrently. In comparison, in the placebo/gemcitabine group there were no cases of microangiopathic hemolytic anemia with thrombocytopenia.

5.10 Ocular Disorders

Corneal perforation or ulceration have been reported during use of TARCEVA. Other ocular disorders including abnormal eyelash growth, keratoconjunctivitis sicca or keratitis have been observed with TARCEVA treatment and are known risk factors for corneal ulceration/perforation [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Interrupt or discontinue TARCEVA therapy if patients present with acute/worsening ocular disorders such as eye pain.

5.11 Elevated International Normalized Ratio and Potential Bleeding

International Normalized Ratio (INR) elevations and infrequent reports of bleeding events, including gastrointestinal and non-gastrointestinal bleeding, have been reported in clinical studies, some associated with concomitant warfarin administration. Patients taking warfarin or other coumarin-derivative anticoagulants should be monitored regularly for changes in prothrombin time or INR [see *Adverse Reactions* (6.1)].

5.12 Use in Pregnancy

TARCEVA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Erlotinib administered to rabbits during organogenesis at doses that result in plasma drug concentrations of approximately 3 times those in humans at the recommended dose of 150 mg daily, was associated with embryofetal lethality and abortion. When erlotinib was administered to female rats prior to mating and through the first week of pregnancy, at doses 0.3 or 0.7 times the clinical dose of 150 mg, on a mg/m² basis, there was an increase in early resorptions that resulted in a decrease in the number of live fetuses [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women using TARCEVA. Women of childbearing potential should be advised to avoid pregnancy while on TARCEVA. Adequate contraceptive methods should be used during therapy, and for at least 2 weeks after completing therapy. If TARCEVA is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus.

6 ADVERSE REACTIONS

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reactions rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Safety evaluation of TARCEVA is based on more than 1200 cancer patients who received TARCEVA as monotherapy, more than 300 patients who received TARCEVA 100 or 150 mg plus gemcitabine, and 1228 patients who received TARCEVA concurrently with other chemotherapies.

There have been reports of serious events, including fatalities, in patients receiving TARCEVA for treatment of NSCLC, pancreatic cancer or other advanced solid tumors [see *Warnings and Precautions* (5) and *Dosage and Administration* (2.3)].

6.1 Clinical Trial Experience

Copy from GRASS

PID2010-01748

Non-Small Cell Lung Cancer

Maintenance Study

Adverse reactions, regardless of causality, that occurred in at least 3% of patients treated with single-agent TARCEVA at 150 mg and at least 3% more often than in the placebo group in the randomized maintenance trial are summarized by NCI-CTC (version 3.0) Grade in Table 1.

The most common adverse reactions in patients receiving single-agent TARCEVA 150 mg were rash and diarrhea. Grade 3/4 rash and diarrhea occurred in 6.0% and 1.8%, respectively, in TARCEVA-treated patients. Rash and diarrhea resulted in study discontinuation in 1.2% and 0.5% of TARCEVA-treated patients, respectively. Dose reduction or interruption for rash and diarrhea was needed in 5.1% and 2.8% of patients, respectively. In TARCEVA-treated patients who developed rash, the onset was within two weeks in 66% and within one month in 81%.

Table 1: NSCLC Maintenance Study: Adverse Reactions Occurring More Frequently ($\geq 3\%$) in the Single-Agent TARCEVA Group than in the Placebo Group and in $\geq 3\%$ of Patients in the TARCEVA Group.

	TARCEVA N = 433			PLACEBO N = 445		
NCI-CTC Grade	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
MedDRA Preferred Term	%	%	%	%	%	%
Rash	49.2	6.0	0	5.8	0	0
Diarrhea	20.3	1.8	0	4.5	0	0
Fatigue	9.0	1.8	0	5.8	1.1	0
Anorexia	9.2	<1	0	4.9	<1	0
Pruritus	7.4	<1	0	2.7	0	0
Acne	6.2	<1	0	0	0	0
Dermatitis Acneiform	4.6	<1	0	1.1	0	0
Dry Skin	4.4	0	0	<1	0	0
Weight Decreased	3.9	<1	0	<1	0	0
Paronychia	3.9	<1	0	0	0	0

Copy from GRASS

PID2010-01748

Liver function test abnormalities (including elevated alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and bilirubin) were observed in patients receiving single-agent TARCEVA 150 mg in the Maintenance study. Grade 2 ($>2.5 - 5.0 \times \text{ULN}$) ALT elevations occurred in 2% and 1%, and Grade 3 ($>5.0 - 20.0 \times \text{ULN}$) ALT elevations were observed in 1% and 0% of TARCEVA and placebo treated patients, respectively. The TARCEVA treatment group had Grade 2 ($>1.5-3.0 \times \text{ULN}$) bilirubin elevations in 4% and Grade 3 ($>3.0-10.0 \times \text{ULN}$) in $<1\%$ compared with $<1\%$ for both Grades 2 and 3 in the placebo group. TARCEVA dosing should be interrupted or discontinued if changes in liver function are severe [see *Dosage and Administration (2.3)*].

Second/Third Line Study

Adverse reactions, regardless of causality, that occurred in at least 10% of patients treated with single-agent TARCEVA at 150 mg and at least 3% more often than in the placebo group in the randomized trial of patients with NSCLC are summarized by NCI-CTC (version 2.0) Grade in Table 2.

The most common adverse reactions in this patient population were rash and diarrhea. Grade 3/4 rash and diarrhea occurred in 9% and 6%, respectively, in TARCEVA-treated patients. Rash and diarrhea each resulted in study discontinuation in 1% of TARCEVA-treated patients. Six percent and 1% of patients needed dose reduction for rash and diarrhea, respectively. The median time to onset of rash was 8 days, and the median time to onset of diarrhea was 12 days.

Table 2: NSCLC 2nd/3rd Line Study: Adverse Reactions Occurring More Frequently ($\geq 3\%$) in the Single-agent TARCEVA 150 mg Group than in the Placebo Group and in $\geq 10\%$ of Patients in the TARCEVA Group.

	TARCEVA 150 mg N = 485			Placebo N = 242		
NCI-CTC Grade	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
MedDRA Preferred Term	%	%	%	%	%	%
Rash	75	8	<1	17	0	0
Diarrhea	54	6	<1	18	<1	0
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
Fatigue	52	14	4	45	16	4
Dyspnea	41	17	11	35	15	11
Cough	33	4	0	29	2	0
Nausea	33	3	0	24	2	0
Infection	24	4	0	15	2	0
Vomiting	23	2	<1	19	2	0
Stomatitis	17	<1	0	3	0	0
Pruritus	13	<1	0	5	0	0
Dry skin	12	0	0	4	0	0
Conjunctivitis	12	<1	0	2	<1	0
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0
Abdominal pain	11	2	<1	7	1	<1

Liver function test abnormalities (including elevated alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and bilirubin) were observed in patients receiving single-agent TARCEVA 150 mg. These elevations were mainly transient or associated with liver metastases. Grade 2 ($>2.5 - 5.0 \times \text{ULN}$) ALT elevations occurred in 4% and $<1\%$ of TARCEVA and placebo treated patients, respectively. Grade 3 ($>5.0 - 20.0 \times \text{ULN}$) elevations were not observed in TARCEVA-treated patients. TARCEVA dosing should be interrupted or discontinued if changes in liver function are severe [see *Dosage and Administration (2.3)*].

Pancreatic Cancer

Adverse reactions, regardless of causality, that occurred in at least 10% of patients treated with TARCEVA 100 mg plus gemcitabine in the randomized trial of patients with pancreatic cancer are summarized by NCI-CTC (version 2.0) Grade in Table 3.

The most common adverse reactions in pancreatic cancer patients receiving TARCEVA 100 mg plus gemcitabine were fatigue, rash, nausea, anorexia and diarrhea. In the TARCEVA plus gemcitabine arm, Grade 3/4 rash and diarrhea were each reported in 5% of TARCEVA plus gemcitabine-treated patients. The median time to onset of rash and diarrhea was 10 days and 15 days, respectively. Rash and diarrhea each resulted in dose reductions in 2% of patients, and resulted in study discontinuation in up to 1% of patients receiving TARCEVA plus gemcitabine. The 150 mg cohort was associated with a higher rate of certain class-specific adverse reactions including rash and required more frequent dose reduction or interruption.

Table 3: Adverse Reactions Occurring in $\geq 10\%$ of TARCEVA-treated Pancreatic Cancer Patients: 100 mg cohort

	TARCEVA + Gemcitabine 1000 mg/m ² IV N=259			Placebo + Gemcitabine 1000 mg/m ² IV N=256		
NCI-CTC Grade	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
MedDRA Preferred Term	%	%	%	%	%	%
Fatigue	73	14	2	70	13	2
Rash	69	5	0	30	1	0
Nausea	60	7	0	58	7	0
Anorexia	52	6	<1	52	5	<1
Diarrhea	48	5	<1	36	2	0
Abdominal pain	46	9	<1	45	12	<1
Vomiting	42	7	<1	41	4	<1
Weight decreased	39	2	0	29	<1	0
Infection*	39	13	3	30	9	2
Edema	37	3	<1	36	2	<1
Pyrexia	36	3	0	30	4	0
Constipation	31	3	1	34	5	1
Bone pain	25	4	<1	23	2	0
Dyspnea	24	5	<1	23	5	0
Stomatitis	22	<1	0	12	0	0
Myalgia	21	1	0	20	<1	0

	TARCEVA + Gemcitabine 1000 mg/m ² IV N=259			Placebo + Gemcitabine 1000 mg/m ² IV N=256		
NCI-CTC Grade	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Depression	19	2	0	14	<1	0
Dyspepsia	17	<1	0	13	<1	0
Cough	16	0	0	11	0	0
Dizziness	15	<1	0	13	0	<1
Headache	15	<1	0	10	0	0
Insomnia	15	<1	0	16	<1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
Anxiety	13	1	0	11	<1	0
Neuropathy	13	1	<1	10	<1	0
Flatulence	13	0	0	9	<1	0
Rigors	12	0	0	9	0	0

*Includes all MedDRA preferred terms in the Infections and Infestations System Organ Class

In the pancreatic carcinoma trial, 10 patients in the TARCEVA/gemcitabine group developed deep venous thrombosis (incidence: 3.9%). In comparison, 3 patients in the placebo/gemcitabine group developed deep venous thrombosis (incidence 1.2%). The overall incidence of grade 3 or 4 thrombotic events, including deep venous thrombosis, was similar in the two treatment arms: 11% for TARCEVA plus gemcitabine and 9% for placebo plus gemcitabine.

No differences in Grade 3 or Grade 4 hematologic laboratory toxicities were detected between the TARCEVA plus gemcitabine group compared to the placebo plus gemcitabine group.

Severe adverse reactions (≥grade 3 NCI-CTC) in the TARCEVA plus gemcitabine group with incidences < 5% included syncope, arrhythmias, ileus, pancreatitis, hemolytic anemia including microangiopathic hemolytic anemia with thrombocytopenia, myocardial infarction/ischemia, cerebrovascular accidents including cerebral hemorrhage, and renal insufficiency [see *Warnings and Precautions* (5)].

Liver function test abnormalities (including elevated alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and bilirubin) have been observed following the administration of TARCEVA plus gemcitabine in patients with pancreatic cancer. Table 4 displays the most severe NCI-CTC grade of liver function abnormalities that developed. TARCEVA dosing should be interrupted or discontinued if changes in liver function are severe [see *Dosage and Administration* (2.3)].

Table 4 Liver Function Test Abnormalities (most severe NCI-CTC grade) in Pancreatic Cancer Patients: 100 mg Cohort

	TARCEVA + Gemcitabine 1000 mg/m ² IV N = 259			Placebo + Gemcitabine 1000 mg/m ² IV N = 256		
NCI-CTC Grade	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Bilirubin	17 %	10%	<1%	11%	10%	3%
ALT	31%	13%	<1%	22%	9%	0%

NCI-CTC Grade	TARCEVA + Gemcitabine 1000 mg/m ² IV N = 259			Placebo + Gemcitabine 1000 mg/m ² IV N = 256		
	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	AST	24%	10%	<1%	19%	9%

NSCLC and Pancreatic Indications: Low Frequency Adverse Reactions

Gastrointestinal Disorders

Gastrointestinal perforations have been reported [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

During the NSCLC and the combination pancreatic cancer trials, infrequent cases of gastrointestinal bleeding have been reported, some associated with concomitant warfarin or NSAID administration [see *Warnings and Precautions* (5.11)]. These adverse reactions were reported as peptic ulcer bleeding (gastritis, gastroduodenal ulcers), hematemesis, hematochezia, melena and hemorrhage from possible colitis.

Renal Disorders

Cases of acute renal failure or renal insufficiency, including fatalities, with or without hypokalemia have been reported [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Hepatic Disorders

Hepatic failure has been reported in patients treated with single-agent TARCEVA or TARCEVA combined with chemotherapy [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Ocular Disorders

Corneal ulcerations or perforations have been reported in patients receiving TARCEVA treatment. Abnormal eyelash growth including in-growing eyelashes, excessive growth and thickening of the eyelashes have been reported [see *Warnings and Precautions* (5.10)] and are risk factors for corneal ulceration/perforation.

NCI-CTC Grade 3 conjunctivitis and keratitis have been reported infrequently in patients receiving TARCEVA therapy in the NSCLC and pancreatic cancer clinical trials. [see *Patient Counseling Information* (17)].

Skin, Hair, and Nail Disorders

Bullous, blistering and exfoliative skin conditions have been reported including cases suggestive of Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

In patients who develop skin rash, the appearance of the rash is typically erythematous and maculopapular and it may resemble acne with follicular pustules, but is histopathologically different. This skin reaction commonly occurs on the face, upper chest and back, but may be more generalized or severe (NCI-CTC Grade 3 or 4) with desquamation. Skin reactions may occur or worsen in sun exposed areas; therefore, the use of sunscreen or avoidance of sun exposure is recommended. Associated symptoms may include itching, tenderness and/or burning. Also, hyperpigmentation or dry skin with or without digital skin fissures may occur.

Hair and nail disorders including alopecia, hirsutism, eyelash/eyebrow (see above) changes, paronychia and brittle and loose nails have been reported.

Other Disorders

Epistaxis was also reported in both the single-agent NSCLC and Hepatocellular Carcinoma clinical trials [see Warnings and Precautions (5.3)].

In general, no notable differences in the safety of TARCEVA monotherapy or in combination with gemcitabine could be discerned between females or males and between patients younger or older than the age of 65 years [see *Use in Specific Populations* (8.5 and 8.6)]. The safety of TARCEVA appears similar in Caucasian and Asian patients.

6.2 Post-marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of TARCEVA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Hair and nail changes, mostly non-serious e.g. hirsutism, eyelash/eyebrow changes, paronychia and brittle and loose nails. Bullous, blistering and exfoliative skin conditions have been reported including cases suggestive of Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Gastrointestinal Disorders

Gastrointestinal perforations [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Hepatic Disorders

Hepatic failure has been reported in patients treated with single-agent TARCEVA or TARCEVA combined with chemotherapy [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

7 DRUG INTERACTIONS

Erlotinib is metabolized predominantly by CYP3A4, and inhibitors of CYP3A4 would be expected to increase exposure. Co-treatment with the potent CYP3A4 inhibitor ketoconazole increased erlotinib AUC by 2/3. When TARCEVA was co-administered with ciprofloxacin, an inhibitor of both CYP3A4 and CYP1A2, the erlotinib exposure [AUC] and maximum concentration [C_{max}] increased by 39% and 17% respectively. Caution should be used when administering or taking TARCEVA with ketoconazole and other strong CYP3A4 inhibitors such as, but not limited to, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin (TAO), voriconazole and grapefruit or grapefruit juice [see *Dosage and Administration* (2.3)].

Pre-treatment with the CYP3A4 inducer rifampicin for 7 days prior to TARCEVA decreased erlotinib AUC by about 2/3 to 4/5, which is equivalent to a dose of about 30 to 50 mg in NSCLC patients. In a separate study, treatment with rifampicin for 11 days, with co-administration of a single 450 mg dose of TARCEVA on day 8 resulted in a mean erlotinib exposure (AUC) that was 57.6% of that observed following a single 150 mg TARCEVA dose in the absence of rifampicin treatment [see *Dose Modifications* (2.3)]. Use of alternative treatments lacking CYP3A4 inducing activity is strongly recommended. If an alternative treatment is unavailable, adjusting the starting dose should be considered. If the TARCEVA dose is adjusted upward, the dose will need to be reduced immediately to the indicated starting dose upon discontinuation of rifampicin or other inducers. Other CYP3A4 inducers include, but are not limited to, rifabutin, rifapentine, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital and St. John's Wort [see *Dosage and Administration* (2.3)].

Cigarette smoking has been shown to reduce erlotinib AUC. Patients should be advised to stop smoking; however, if they continue to smoke, a cautious increase in the dose of TARCEVA may be considered, while monitoring the patient's safety. If the TARCEVA dose is adjusted upward, the dose should be reduced immediately to the indicated starting dose upon cessation of smoking [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Pretreatment and co-administration of TARCEVA decreased the AUC of CYP3A4 substrate, midazolam, by 24%. The mechanism is not clear.

In a study, there were no significant effects of gemcitabine on the pharmacokinetics of Erlotinib. There were no significant effects of Erlotinib on the pharmacokinetics of gemcitabine.

Drugs that alter the pH of the upper GI tract may alter the solubility of Erlotinib and reduce its bioavailability. Increasing the dose of TARCEVA when co-administered with such agents is not likely to compensate for the loss of exposure. Co-administration of TARCEVA with omeprazole, a proton pump inhibitor, decreased the Erlotinib AUC by 46%. Since proton pump inhibitors affect pH of the upper GI tract for an extended period, separation of doses may not eliminate the interaction. The concomitant use of proton pump inhibitors with TARCEVA should be avoided if possible. Co-administration of TARCEVA with 300 mg ranitidine, an H₂ receptor antagonist, decreased Erlotinib AUC by 33%. When TARCEVA was administered with ranitidine 150 mg twice daily (at least 10 h after the previous ranitidine evening dose and 2 h before the ranitidine morning dose), the Erlotinib AUC decreased by 15%. If patients need to be treated with an H₂-receptor antagonist such as ranitidine, it should be used in a staggered manner. TARCEVA must be taken once a day, 10 hours after the H₂-receptor antagonist dosing and at least 2 hours before the next dose of H₂-receptor antagonist. Although the effect of antacids on Erlotinib pharmacokinetics has not been evaluated, the antacid dose and the TARCEVA dose should be separated by several hours, if an antacid is necessary. [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D [See 'Warnings and Precautions' section]

TARCEVA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Women of childbearing potential should be advised not to become pregnant while being treated with TARCEVA.

Erlotinib has been shown to cause maternal toxicity with associated embryofetal lethality and abortion in rabbits when given at doses that result in plasma drug concentrations of approximately 3 times those in humans (AUCs at 150 mg daily dose). When given during the period of organogenesis to achieve plasma drug concentrations approximately equal to those in humans, based on AUC, there was no increased incidence of embryofetal lethality or abortion in rabbits or rats. However, female rats treated with 30 mg/m²/day or 60 mg/m²/day (0.3 or 0.7 times the clinical dose, on a mg/m² basis) of Erlotinib prior to mating through the first week of pregnancy had an increase in early resorptions that resulted in a decrease in the number of live fetuses.

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

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether Erlotinib is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from TARCEVA, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of TARCEVA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Maintenance Study

Of the total number of patients participating in the randomized NSCLC Maintenance trial, 66% were less than 65 years of age, and 34% of patients were aged 65 years or older. The hazard ratio for overall survival was 0.78 (95% CI: 0.65, 0.95) in patients less than 65 years of age and 0.88 (95% CI: 0.68, 1.15) in patients who were 65 years or older.

Second/Third Line Study

Of the total number of patients participating in the randomized 2nd/3rd line NSCLC trial, 61% were less than 65 years of age, and 39% of patients were aged 65 years or older. The survival benefit was maintained across both age groups [OS HR = 0.75 (95% CI: 0.6, 0.9) in patients less than 65 years of age, and OS HR = 0.79 (95% CI: 0.6, 1.0) in patients who were 65 years or older].

First-Line Pancreatic Cancer

Copy from GRASS

PID2010-01748

In the pancreatic cancer study, 52 % of patients were younger than 65 years of age and 48 % were 65 years of age or older. There were no clinically relevant survival differences between the age groups [OS HR = 0.78 (95% CI: 0.6, 1.0) in patients less than 65 years of age, and OS HR = 0.94 (95% CI: 0.7, 1.2) in patients who were 65 years or older]. No meaningful differences in safety or pharmacokinetics were observed between younger and older patients in these studies. Therefore, no dosage adjustments are recommended in elderly patients.

8.6 Gender**Maintenance Study**

Of the total number of patients participating in the randomized Maintenance trial, 73% were males and 27% females. There were no clinically relevant differences in safety and efficacy based on gender [OS HR = 0.88 (95% CI: 0.74, 1.05) in males and OS HR = 0.64 (95% CI: 0.46, 0.91) in females].

Second/Third Line Study

Of the total number of patients participating in the randomized 2nd/3rd line NSCLC trial, 65% were males and 35% females. There were no clinically relevant differences in safety and efficacy based on gender [OS HR = 0.76 (95% CI: 0.6, 0.9) in males and OS HR = 0.80 (95% CI: 0.6, 1.1) in females].

First Line Pancreatic Cancer

In the pancreatic cancer study, 51% of patients were males and 49% females. There were no clinically relevant differences in safety and efficacy based on gender [OS HR = 0.74 (95% CI: 0.6, 0.9) in males and OS HR = 1.0 (95% CI: 0.8, 1.3) in females].

8.7 Race**Maintenance Study**

In the randomized Maintenance trial, 84% of all patients were Caucasian and 15% were Asian. There were no clinically relevant differences in safety and efficacy based on race [OS HR = 0.86 (95% CI: 0.73, 1.01) in Caucasians and OS HR = 0.66 (95% CI: 0.42, 1.05) in Asians].

Second/Third Line Study

In the randomized 2nd/3rd line NSCLC trial, 78% of all patients were Caucasian and 13% were Asian. There were no clinically relevant differences in safety and efficacy based on race [OS HR = 0.79 (95% CI: 0.6, 1.0) in Caucasians and OS HR = 0.61 (95% CI: 0.4, 1.0) in Asians].

First-Line Pancreatic Cancer

In the pancreatic cancer study, 86% of all patients were Caucasian and 8% were Asian. There were no clinically relevant differences in safety and efficacy based on race [OS HR = 0.88 (95% CI: 0.7, 1.1) in Caucasians and OS HR = 0.61 (95% CI: 0.3, 1.3) in Asians].

8.8 Patients with Hepatic Impairment

Patients with hepatic impairment (total bilirubin > ULN or Child Pugh A, B and C) should be closely monitored during therapy with TARCEVA. Treatment with TARCEVA should be used with extra caution in patients with total bilirubin > 3 x ULN [see *Warnings* (5.4), *Adverse Reactions* (6.1, 6.2), and *Dosage and Administration* (2.3)].

In vitro and *in vivo* evidence suggest that erlotinib is cleared primarily by the liver. However, erlotinib exposure was similar in patients with moderately impaired hepatic function (Child-Pugh B) compared with patients with adequate hepatic function including patients with primary liver cancer or hepatic metastases [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.9 Patients with Renal Impairment

Copy from GRASS

PID2010-01748

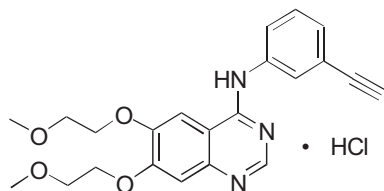
Less than 9% of a single dose is excreted in the urine. No clinical studies have been conducted in patients with compromised renal function.

10 OVERDOSAGE

Single oral doses of TARCEVA up to 1,000 mg in healthy subjects and weekly doses up to 1,600 mg in cancer patients have been tolerated. Repeated twice-daily doses of 200 mg single-agent TARCEVA in healthy subjects were poorly tolerated after only a few days of dosing. Based on the data from these studies, an unacceptable incidence of severe adverse reactions, such as diarrhea, rash, and liver transaminase elevation, may occur above the recommended dose [see *Dosage and Administration (2)*]. In case of suspected overdose, TARCEVA should be withheld and symptomatic treatment instituted.

11 DESCRIPTION

TARCEVA (erlotinib), a kinase inhibitor, is a quinazolinamine with the chemical name N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine. TARCEVA contains erlotinib as the hydrochloride salt that has the following structural formula:



Erlotinib hydrochloride has the molecular formula $C_{22}H_{23}N_3O_4 \cdot HCl$ and a molecular weight of 429.90. The molecule has a pK_a of 5.42 at 25°C. Erlotinib hydrochloride is very slightly soluble in water, slightly soluble in methanol and practically insoluble in acetonitrile, acetone, ethyl acetate and hexane.

Aqueous solubility of erlotinib hydrochloride is dependent on pH with increased solubility at a pH of less than 5 due to protonation of the secondary amine. Over the pH range of 1.4 to 9.6, maximal solubility of approximately 0.4 mg/mL occurs at a pH of approximately 2.

TARCEVA tablets for oral administration are available in three dosage strengths containing erlotinib hydrochloride (27.3 mg, 109.3 mg and 163.9 mg) equivalent to 25 mg, 100 mg and 150 mg erlotinib and the following inactive ingredients: lactose monohydrate, hypromellose, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, sodium lauryl sulfate and titanium dioxide. The tablets also contain trace amounts of color additives, including FD&C Yellow #6 (25 mg only) for product identification.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY**12.1 Mechanism of Action**

The mechanism of clinical antitumor action of erlotinib is not fully characterized. Erlotinib inhibits the intracellular phosphorylation of tyrosine kinase associated with the epidermal growth factor receptor (EGFR). Specificity of inhibition with regard to other tyrosine kinase receptors has not been fully characterized. EGFR is expressed on the cell surface of normal cells and cancer cells.

12.3 Pharmacokinetics**Absorption and Distribution:**

Erlotinib is about 60% absorbed after oral administration and its bioavailability is substantially increased by food to almost 100%. Peak plasma levels occur 4 hours after dosing. The solubility of erlotinib is pH dependent. Erlotinib solubility decreases as pH increases. Co-administration of TARCEVA with omeprazole, a proton pump inhibitor, decreased the erlotinib exposure [AUC] and maximum concentration [C_{max}] by 46% and 61% respectively. When TARCEVA was administered 2 hours following a 300 mg dose of ranitidine, an H_2 receptor antagonist, the erlotinib AUC was reduced by 33% and C_{max} by 54%. When TARCEVA was administered with ranitidine 150 mg twice daily (at least 10 h after the previous ranitidine evening dose and 2 h before the ranitidine morning dose), the erlotinib AUC and C_{max} decreased by 15% and 17% respectively [see *Drug Interactions (7)*].

Following absorption, erlotinib is approximately 93% protein bound to plasma albumin and alpha-2-macroglobulin (AAG). Erlotinib has an apparent volume of distribution of 232 liters.

Metabolism and Excretion:

A population pharmacokinetic analysis in 591 patients receiving the single-agent TARCEVA 2nd/3rd line regimen showed a median half-life of 36.2 hours. Time to reach steady state plasma concentration would therefore be 7 – 8 days. No significant relationships of clearance to covariates of patient age, body weight or gender were observed. Smokers had a 24% higher rate of erlotinib clearance.

An additional population pharmacokinetic analysis was conducted in 291 NSCLC patients administered single-agent erlotinib as maintenance treatment. This analysis demonstrated that covariates affecting erlotinib clearance in this patient population were similar to those seen in the prior single-agent pharmacokinetic analysis. No new covariate effects were identified.

A third population pharmacokinetic analysis was conducted that incorporated erlotinib data from 204 pancreatic cancer patients who received erlotinib plus gemcitabine. Similar results were observed to those seen in the prior single-agent pharmacokinetic analysis. No new covariate effects were identified. Co-administration of gemcitabine had no effect on erlotinib plasma clearance.

In vitro assays of cytochrome P450 metabolism showed that erlotinib is metabolized primarily by CYP3A4 and to a lesser extent by CYP1A2, and the extrahepatic isoform CYP1A1. Following a 100 mg oral dose, 91% of the dose was recovered: 83% in feces (1% of the dose as intact parent) and 8% in urine (0.3% of the dose as intact parent).

Cigarette smoking reduces erlotinib exposure. In the Phase 3 NSCLC trial, current smokers achieved erlotinib steady-state trough plasma concentrations which were approximately 2-fold less than the former smokers or patients who had never smoked. This effect was accompanied by a 24% increase in apparent erlotinib plasma clearance. In a separate study which evaluated the single-dose pharmacokinetics of erlotinib in healthy volunteers, current smokers cleared the drug faster than former smokers or volunteers who had never smoked. The AUC_{0-infinity} in smokers was about 1/3 to 1/2 of that in never/former smokers. In another study which was conducted in NSCLC patients (N=35) who were current smokers, pharmacokinetic analyses at steady-state indicated a dose-proportional increase in erlotinib exposure when the TARCEVA dose was increased from 150 mg to 300 mg. However, the exact dose to be recommended for patients who currently smoke is unknown [see *Drug Interactions (7)* and *Patient Counseling Information (17)*].

Special Populations:

Patients with Hepatic Impairment

Patients with hepatic impairment (total bilirubin > ULN or Child Pugh A, B and C) should be closely monitored during therapy with TARCEVA. Treatment with TARCEVA should be used with extra caution in patients with total bilirubin > 3 x ULN [see *Warnings and Precautions (5.4)*, *Adverse Reactions (6.1, 6.2)*, and *Dosage and Administration (2.3)*].

In vitro and *in vivo* evidence suggest that erlotinib is cleared primarily by the liver. However, erlotinib exposure was similar in patients with moderately impaired hepatic function (Child-Pugh B) compared with patients with adequate hepatic function including patients with primary liver cancer or hepatic metastases.

Patients with Renal Impairment

Less than 9% of a single dose is excreted in the urine. No clinical studies have been conducted in patients with compromised renal function.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Erlotinib has not been tested for carcinogenicity.

Erlotinib has been tested for genotoxicity in a series of *in vitro* assays (bacterial mutation, human lymphocyte chromosome aberration, and mammalian cell mutation) and an *in vivo* mouse bone marrow micronucleus test and did not cause genetic damage.

Erlotinib did not impair fertility in either male or female rats. Copy from GRASS

PID2010-01748

14 CLINICAL STUDIES

14.1 NSCLC – Maintenance Study

The efficacy and safety of TARCEVA as maintenance treatment of NSCLC were demonstrated in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in 26 countries, in 889 patients with locally advanced or metastatic NSCLC whose disease did not progress during first line platinum-based chemotherapy. Patients were randomized 1:1 to receive TARCEVA 150 mg or placebo orally once daily (438 TARCEVA, 451 placebo) until disease progression or unacceptable toxicity. The primary objective of the study was to determine if the administration of TARCEVA after standard platinum-based chemotherapy in the treatment of NSCLC resulted in improved progression free survival (PFS) when compared with placebo, in all patients or in patients with EGFR immunohistochemistry (IHC) positive tumors.

Demographic characteristics were balanced between the two treatment groups (Table 5).

Table 5: Demographic and Disease Characteristics:

	TARCEVA N=438		PLACEBO N=451	
Characteristics	N	(%)	N	(%)
Gender				
Female	117	(27%)	113	(25%)
Male	321	(73%)	338	(75%)
Age (years)				
≥65 Years	148	(34%)	151	(33%)
< 65 Years	290	(66%)	300	(67%)
Stage of NSCLC				
Unresectable Stage IIIB	116	(26%)	109	(24%)
Stage IV	322	(74%)	342	(76%)
Race				
Caucasian	370	(84%)	376	(83%)
Black	3	(<1%)	1	(<1%)
Asian	62	(14%)	69	(15%)
Other	3	(<1%)	5	(1%)
ECOG Performance Status at Baseline				
0	135	(31%)	145	(32%)
1	303	(69%)	306	(68%)
EGFR IHC				
Positive	308	(70%)	313	(69%)
Negative	62	(14%)	59	(13%)
Indeterminate	16	(4%)	24	(5%)
Missing	52	(12%)	55	(12%)
Histology				
Squamous	166	(38%)	194	(43%)

Copy from GRASS PID2010-01748

	TARCEVA N=438		PLACEBO N=451	
Adenocarcinoma including Bronchioloalveolar	205	(47%)	198	(44%)
Large Cell	21	(5%)	24	(5%)
Other	46	(11%)	35	(8%)
Smoking Status				
Current Smoker	239	(55%)	254	(56%)
Never Smoked	77	(18%)	75	(17%)
Past Smoker	122	(28%)	122	(27%)
Smoking status: Current smoker = smoker at time of randomization or stopped within 1 year prior to randomization.				

Progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were evaluated in the intent-to-treat (ITT) population. The results of the study are shown in Table 6.

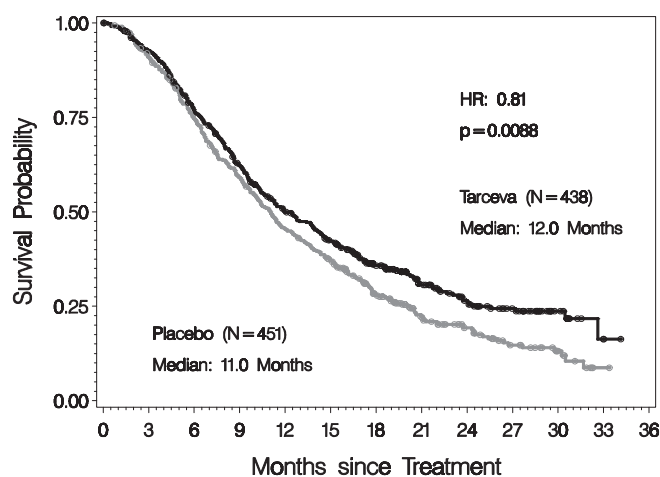
Table 6: Efficacy Results: (ITT Population)

	Median in Months (95% CI)		Hazard Ratio (1) (95% CI)	p-value (2)
	TARCEVA 150 mg N = 438	Placebo N=451		
Progression-Free Survival based on investigator's assessment	2.8 (2.8, 3.1)	2.6 (1.9, 2.7)	0.71 (0.62, 0.82)	p < 0.0001
Overall Survival	12.0 (10.6, 13.9)	11.0 (9.9,12.1)	0.81 (0.70, 0.95)	0.0088

- (1) Univariate Cox regression model
(2) Unstratified log-rank test.

Figure 1 depicts the Kaplan Meier Curves for Overall Survival (ITT Population).

Figure 1: Kaplan–Meier Curve for Overall Survival of Patients by Treatment Group



Note: HR is from a univariate Cox regression model.

Copy from GRASS

PID2010-01748

The PFS and OS Hazard Ratios, respectively, in patients with EGFR IHC-positive tumors were 0.69 (95% CI: 0.58, 0.82) and 0.77 (95% CI: 0.64, 0.93). The PFS and OS Hazard Ratios in patients with IHC-negative tumors were 0.77 (95% CI: 0.51, 1.14) and 0.91 (95% CI: 0.59, 1.38), respectively.

Patients with adenocarcinoma had an OS Hazard Ratio of 0.77 (95% CI: 0.61, 0.97) and patients with squamous histology had an OS Hazard Ratio of 0.86 (95% CI: 0.68, 1.10).

14.2 NSCLC – Second/Third Line Study

The efficacy and safety of single-agent TARCEVA was assessed in a randomized, double blind, placebo-controlled trial in 731 patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of at least one chemotherapy regimen. Patients were randomized 2:1 to receive TARCEVA 150 mg or placebo (488 Tarceva, 243 placebo) orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. Study endpoints included overall survival, response rate, and progression-free survival (PFS). Duration of response was also examined. The primary endpoint was survival. The study was conducted in 17 countries.

Table 7 summarizes the demographic and disease characteristics of the study population. Demographic characteristics were well balanced between the two treatment groups. About two-thirds of the patients were male. Approximately one-fourth had a baseline ECOG performance status (PS) of 2, and 9% had a baseline ECOG PS of 3. Fifty percent of the patients had received only one prior regimen of chemotherapy. About three quarters of these patients were known to have smoked at some time.

Table 7: Demographic and Disease Characteristics

	TARCEVA (N = 488)		Placebo (N = 243)	
Characteristics	n	(%)	n	(%)
Gender				
Female	173	(35)	83	(34)
Male	315	(65)	160	(66)
Age (years)				
< 65	299	(61)	153	(63)
≥ 65	189	(39)	90	(37)
Race				
Caucasian	379	(78)	188	(77)
Black	18	(4)	12	(5)
Asian	63	(13)	28	(12)
Other	28	(6)	15	(6)
ECOG Performance Status at Baseline*				
0	64	(13)	34	(14)
1	256	(52)	132	(54)
2	126	(26)	56	(23)
3	42	(9)	21	(9)

Weight Loss in Previous 6 Months	Copy from GRASS PID2010-01748			
< 5%	320	(66)	166	(68)
5 – 10%	96	(20)	36	(15)
> 10%	52	(11)	29	(12)
Unknown	20	(4)	12	(5)
Smoking History				
Never Smoked	104	(21)	42	(17)
Current or Ex-smoker	358	(73)	187	(77)
Unknown	26	(5)	14	(6)
Histological Classification				
Adenocarcinoma	246	(50)	119	(49)
Squamous	144	(30)	78	(32)
Undifferentiated Large Cell	41	(8)	23	(9)
Mixed Non-Small Cell	11	(2)	2	(<1)
Other	46	(9)	21	(9)
Time from Initial Diagnosis to Randomization (Months)				
< 6	63	(13)	34	(14)
6 – 12	157	(32)	85	(35)
> 12	268	(55)	124	(51)
Best Response to Prior Therapy at Baseline*				
CR/PR	196	(40)	96	(40)
PD	101	(21)	51	(21)
SD	191	(39)	96	(40)
Number of Prior Regimens at Baseline*				
1	243	(50)	121	(50)
2	238	(49)	119	(49)
3	7	(1)	3	(1)
Exposure to Prior Platinum at Baseline*				
Yes	454	(93)	224	(92)
No	34	(7)	19	(8)

* Stratification factor as documented at baseline; distribution differs slightly from values reported at time of randomization.

The results of the study are shown in Table 8.

Copy from GRASS

PID2010-01748

Table 8: Efficacy Results

	TARCEVA	Placebo	Hazard Ratio (1)	95% CI	p-value
Survival	Median 6.7 mo	Median 4.7 mo	0.73	0.61 – 0.86	<0.001 (2)
1-year Survival	31.2%	21.5%			
Progression-Free Survival	Median 9.9 wk	Median 7.9 wk	0.59	0.50 – 0.70	<0.001 (2)
Tumor Response (CR+PR)	8.9%	0.9%			<0.001 (3)
Response Duration	Median 34.3 wk	Median 15.9 wk			

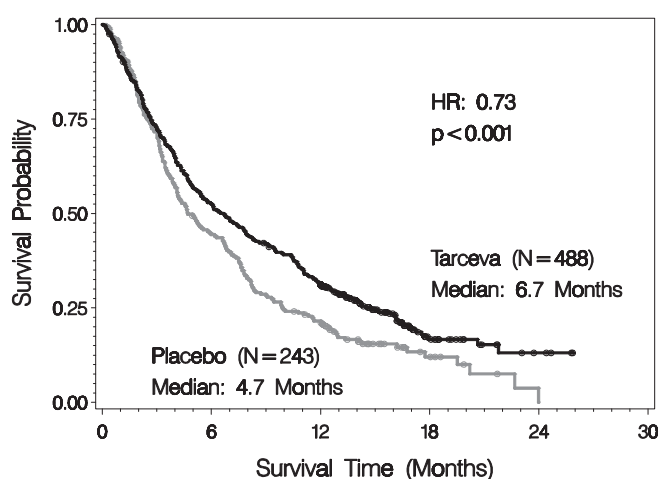
(1) Cox regression model with the following covariates: ECOG performance status, number of prior regimens, prior platinum, best response to prior chemotherapy.

(2) Two-sided Log-Rank test stratified by ECOG performance status, number of prior regimens, prior platinum, best response to prior chemotherapy.

(3) Two-sided Fisher's exact test

Survival was evaluated in the intent-to-treat population. Figure 2 depicts the Kaplan-Meier curves for overall survival. The primary survival and PFS analyses were two-sided Log-Rank tests stratified by ECOG performance status, number of prior regimens, prior platinum, best response to prior chemotherapy.

Figure 2: Kaplan–Meier Curve for Overall Survival of Patients by Treatment Group



Note: HR is from Cox regression model with the following covariates: ECOG performance status, number of prior regimens, prior platinum, best response to prior chemotherapy. P-value is from two-sided Log-Rank test stratified by ECOG performance status, number of prior regimens, prior platinum, best response to prior chemotherapy.

14.3 NSCLC - TARCEVA Administered Concurrently with Chemotherapy GRASS PID2010-01748

Results from two, multicenter, placebo-controlled, randomized, trials in over 1000 patients conducted in first-line patients with locally advanced or metastatic NSCLC showed no clinical benefit with the concurrent administration of TARCEVA with platinum-based chemotherapy [carboplatin and paclitaxel (TARCEVA, N = 526) or gemcitabine and cisplatin (TARCEVA, N = 580)].

14.4 Pancreatic Cancer - TARCEVA Administered Concurrently with Gemcitabine

The efficacy and safety of TARCEVA in combination with gemcitabine as a first-line treatment was assessed in a randomized, double blind, placebo-controlled trial in 569 patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer. Patients were randomized 1:1 to receive TARCEVA (100 mg or 150 mg) or placebo once daily on a continuous schedule plus gemcitabine IV (1000 mg/m², Cycle 1 - Days 1, 8, 15, 22, 29, 36 and 43 of an 8 week cycle; Cycle 2 and subsequent cycles - Days 1, 8 and 15 of a 4 week cycle [the approved dose and schedule for pancreatic cancer, see the gemcitabine package insert]). TARCEVA or placebo was taken orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. The primary endpoint was survival. Secondary endpoints included response rate, and progression-free survival (PFS). Duration of response was also examined. The study was conducted in 18 countries. A total of 285 patients were randomized to receive gemcitabine plus TARCEVA (261 patients in the 100 mg cohort and 24 patients in the 150 mg cohort) and 284 patients were randomized to receive gemcitabine plus placebo (260 patients in the 100 mg cohort and 24 patients in the 150 mg cohort). Too few patients were treated in the 150 mg cohort to draw conclusions.

Table 9 summarizes the demographic and disease characteristics of the study population that was randomized to receive 100 mg of TARCEVA plus gemcitabine or placebo plus gemcitabine. Baseline demographic and disease characteristics of the patients were similar between the 2 treatment groups, except for a slightly larger proportion of females in the TARCEVA arm (51%) compared with the placebo arm (44%). The median time from initial diagnosis to randomization was approximately 1.0 month. Most patients presented with metastatic disease at study entry as the initial manifestation of pancreatic cancer.

Table 9: Demographic and Disease Characteristics: 100 mg Cohort

	TARCEVA+ Gemcitabine (N=261)		Placebo + Gemcitabine (N=260)	
Characteristics	N	(%)	N	(%)
Gender				
Female	134	(51)	114	(44)
Male	127	(49)	146	(56)
Age (Years)				
<65	136	(52)	138	(53)
≥65	125	(48)	122	(47)
Race				
Caucasian	225	(86)	231	(89)
Black	8	(3)	5	(2)
Asian	20	(8)	14	(5)
Other	8	(3)	10	(3)
ECOG Performance Status*				
0	82	(31)	83	(32)

Copy from GRASS
TARCEVA
PID2010-01748

	TARCEVA + Gemcitabine (N=261)		Placebo + Gemcitabine (N=260)	
Characteristics	N	(%)	N	(%)
1	134	(51)	132	(51)
2	44	(17)	45	(17)
Unknown*	1	(<1)	0	(0)
Disease Status at Baseline**				
Locally Advanced	61	(23)	63	(24)
Distant Metastasis	200	(77)	197	(76)

*Unknown includes responses of 'Unknown' and missing.

**Stratification factor as documented at baseline; distribution differs slightly from values reported at time of randomization.

The results of the study are shown in Table 10.

Table 10: Efficacy Results: 100 mg Cohort

	TARCEVA + Gemcitabine	Placebo+ Gemcitabine	Hazard Ratio (1)	95% CI	p-value
Survival	Median 6.4 mo 250 deaths	Median 6.0 mo 254 deaths	0.81	0.68 – 0.97	0.028 (2)
1-year Survival	23.8%	19.4%			
Progression-Free Survival	Median 3.8 mo 225 events	Median 3.5 mo 232 events	0.76	0.64 – 0.92	0.006 (2)
Tumor Response (CR+PR)	8.6%	7.9%			0.87 (3)
Response Duration	Median 23.9 wk	Median 23.3 wk			

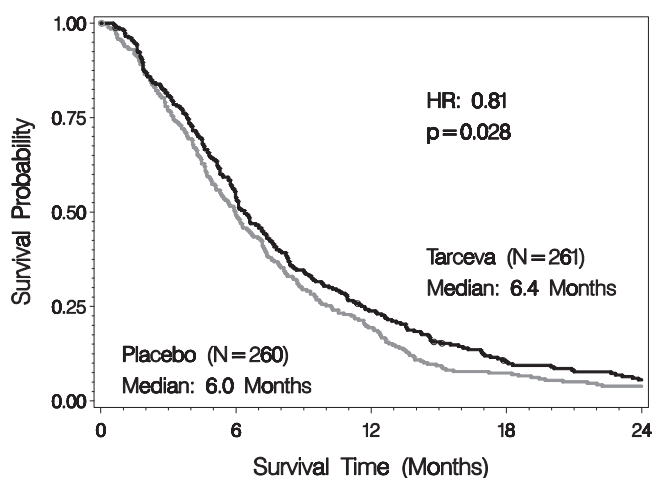
(1) Cox regression model with the following covariates: ECOG performance status, and extent of disease.

(2) Two-sided Log-Rank test stratified by ECOG performance status and extent of disease.

(3) Two-sided Fisher's exact test.

Survival was evaluated in the intent-to-treat population. Figure 3 depicts the Kaplan-Meier curves for overall survival in the 100 mg cohort. The primary survival and PFS analyses were two-sided Log-Rank tests stratified by ECOG performance status and extent of disease.

Figure 3: Kaplan–Meier Curve for Overall Survival: 100 mg Cohort
 Copy from GRASS PID2010-01748



Note: HR is from Cox regression model with the following covariates: ECOG performance status and extent of disease. P-value is from two-sided Log-Rank test stratified by ECOG performance status and extent of disease.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

25 mg Tablets

Round, biconvex face and straight sides, white film-coated, printed in orange with a “T” and “25” on one side and plain on the other side; supplied in: Bottles of 30: NDC 50242-062-01

100 mg Tablets

Round, biconvex face and straight sides, white film-coated, printed in gray with “T” and “100” on one side and plain on the other side; supplied in: Bottles of 30: NDC 50242-063-01

150 mg Tablets

Round, biconvex face and straight sides, white film-coated, printed in maroon with “T” and “150” on one side and plain on the other side; supplied in: Bottles of 30: NDC 50242-064-01

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° – 30°C (59° – 86°F). See USP Controlled Room Temperature.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

If the following signs or symptoms occur, patients should be advised to seek medical advice promptly [*see Warnings and Precautions (5), Adverse Reactions (6) and Dosage and Administration (2.3)*].

- Onset or worsening of skin rash
- Severe or persistent diarrhea, nausea, anorexia, or vomiting
- Onset or worsening of unexplained shortness of breath or cough
- Eye irritation

Given that skin reactions are anticipated when taking TARCEVA, proactive intervention may include alcohol-free emollient cream and use of sunscreen or avoidance of sun exposure [*see Adverse Reactions (6.1)*]. The management of rash should be discussed with the patient. This may include topical

corticosteroids or antibiotics with anti-inflammatory properties. These approaches were used in the NSCLC and pancreatic pivotal clinical trials. Acne preparations with drying properties may aggravate the dry skin and erythema. Treatment of rash has not been formally studied and should be based on rash severity.

Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while taking TARCEVA [see *Warnings and Precautions* (5.12) and *Use in Specific Populations* (8.1)].

Smokers should be advised to stop smoking while taking TARCEVA as plasma concentrations of erlotinib are reduced due to the effect of cigarette smoking [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Manufactured for:

OSI Pharmaceuticals Inc., Melville, NY 11747

Manufactured by:

Schwarz Pharma Manufacturing, Seymour, IN 47274

Distributed by:

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

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



(osi)TM oncology

TARCEVA and (osi)TM oncology

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

©2010 OSI Pharmaceuticals, Inc., and Genentech, Inc. All rights reserved.

Appendix 2 EUにおける添付文書（原文）

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tarceva 25 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One film-coated tablet contains 25 mg erlotinib (as erlotinib hydrochloride).

Excipients: Each film-coated tablet contains 27.43 mg Lactose monohydrate.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

White to yellowish, round, biconvex tablets with 'Tarceva 25' and logo printed in brownish yellow on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Non-small cell lung cancer (NSCLC):

Tarceva is indicated as monotherapy for maintenance treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with stable disease after 4 cycles of standard platinum-based first-line chemotherapy.

Tarceva is also indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen.

When prescribing Tarceva, factors associated with prolonged survival should be taken into account.

No survival benefit or other clinically relevant effects of the treatment have been demonstrated in patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)- negative tumours (see section 5.1).

Pancreatic cancer:

Tarceva in combination with gemcitabine is indicated for the treatment of patients with metastatic pancreatic cancer.

When prescribing Tarceva, factors associated with prolonged survival should be taken into account (see sections 4.2 and 5.1).

No survival advantage could be shown for patients with locally advanced disease.

4.2 Posology and method of administration

Tarceva treatment should be supervised by a physician experienced in the use of anti-cancer therapies.

Non-small cell lung cancer:

The recommended daily dose of Tarceva is 150 mg taken at least one hour before or two hours after the ingestion of food.

Pancreatic cancer:

The recommended daily dose of Tarceva is 100 mg taken at least one hour before or two hours after the ingestion of food, in combination with gemcitabine (see the summary of product characteristics of gemcitabine for the pancreatic cancer indication).

In patients who do not develop rash within the first 4 – 8 weeks of treatment, further Tarceva treatment should be re-assessed (see section 5.1).

When dose adjustment is necessary, the dose should be reduced in 50 mg steps (see section 4.4).

Tarceva is available in strengths of 25 mg, 100 mg and 150 mg.

Concomitant use of CYP3A4 substrates and modulators may require dose adjustment (see section 4.5).

Hepatic impairment: Erlotinib is eliminated by hepatic metabolism and biliary excretion. Although erlotinib exposure was similar in patients with moderately impaired hepatic function (Child-Pugh score 7-9) compared with patients with adequate hepatic function, caution should be used when administering Tarceva to patients with hepatic impairment. Dose reduction or interruption of Tarceva should be considered if severe adverse reactions occur. The safety and efficacy of erlotinib has not been studied in patients with severe hepatic dysfunction (AST/SGOT and ALT/SGPT > 5 x ULN). Use of Tarceva in patients with severe hepatic dysfunction is not recommended (see section 5.2).

Renal impairment: The safety and efficacy of erlotinib has not been studied in patients with renal impairment (serum creatinine concentration >1.5 times the upper normal limit). Based on pharmacokinetic data no dose adjustments appear necessary in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Use of Tarceva in patients with severe renal impairment is not recommended.

Paediatric use: The safety and efficacy of erlotinib has not been studied in patients under the age of 18 years. Use of Tarceva in paediatric patients is not recommended.

Smokers: Cigarette smoking has been shown to reduce erlotinib exposure by 50-60%. The maximum tolerated dose of Tarceva in NSCLC patients who currently smoke cigarettes was 300 mg. Efficacy and long term safety of a dose higher than the recommended starting doses have not been established in patients who continue to smoke cigarettes (see sections 4.5 and 5.2). Therefore, current smokers should be advised to stop smoking, as plasma concentrations of erlotinib in smokers as compared to non-smokers are reduced.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to erlotinib or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Potent inducers of CYP3A4 may reduce the efficacy of erlotinib whereas potent inhibitors of CYP3A4 may lead to increased toxicity. Concomitant treatment with these types of agents should be avoided (see section 4.5).

Current smokers should be advised to stop smoking, as plasma concentrations of erlotinib in smokers as compared to non-smokers are reduced. The degree of reduction is likely to be clinically significant (see section 4.5).

Cases of interstitial lung disease (ILD)-like events, including fatalities, have been reported uncommonly in patients receiving Tarceva for treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), pancreatic cancer or other advanced solid tumours. In the pivotal study BR.21 in NSCLC, the incidence of ILD (0.8 %) was the same in both the placebo and Tarceva groups. In the pancreatic cancer study in combination with gemcitabine, the incidence of ILD-like events was 2.5 % in the Tarceva plus gemcitabine group versus 0.4 % in the placebo plus gemcitabine treated group. The overall incidence in Tarceva-treated patients from all studies (including uncontrolled studies and studies with concurrent chemotherapy) is approximately 0.6 % compared to 0.2 % in patients on

placebo. Reported diagnoses in patients suspected of having ILD-like events included pneumonitis, radiation pneumonitis, hypersensitivity pneumonitis, interstitial pneumonia, interstitial lung disease, obliterative bronchiolitis, pulmonary fibrosis, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), alveolitis, and lung infiltration. Symptoms started from a few days to several months after initiating Tarceva therapy. Confounding or contributing factors such as concomitant or prior chemotherapy, prior radiotherapy, pre-existing parenchymal lung disease, metastatic lung disease, or pulmonary infections were frequent.

In patients who develop acute onset of new and/or progressive unexplained pulmonary symptoms such as dyspnoea, cough and fever, Tarceva therapy should be interrupted pending diagnostic evaluation. Patients treated concurrently with erlotinib and gemcitabine should be monitored carefully for the possibility to develop ILD-like toxicity. If ILD is diagnosed, Tarceva should be discontinued and appropriate treatment initiated as necessary (see section 4.8).

Diarrhoea (including very rare cases with a fatal outcome) has occurred in approximately 50 % of patients on Tarceva and moderate or severe diarrhoea should be treated with e.g. loperamide. In some cases dose reduction may be necessary. In the clinical studies doses were reduced by 50 mg steps. Dose reductions by 25 mg steps have not been investigated. In the event of severe or persistent diarrhoea, nausea, anorexia, or vomiting associated with dehydration, Tarceva therapy should be interrupted and appropriate measures should be taken to treat the dehydration (see section 4.8). There have been rare reports of hypokalaemia and renal failure (including fatalities). Some cases were secondary to severe dehydration due to diarrhoea, vomiting and/or anorexia, while others were confounded by concomitant chemotherapy. In more severe or persistent cases of diarrhoea, or cases leading to dehydration, particularly in groups of patients with aggravating risk factors (concomitant medications, symptoms or diseases or other predisposing conditions including advanced age), Tarceva therapy should be interrupted and appropriate measures should be taken to intensively rehydrate the patients intravenously. In addition, renal function and serum electrolytes including potassium should be monitored in patients at risk of dehydration.

Rare cases of hepatic failure (including fatalities) have been reported during use of Tarceva. Confounding factors have included pre-existing liver disease or concomitant hepatotoxic medications. Therefore, in such patients, periodic liver function testing should be considered. Tarceva dosing should be interrupted if changes in liver function are severe (see section 4.8). Tarceva is not recommended for use in patients with severe hepatic dysfunction.

Patients receiving Tarceva are at increased risk of developing gastrointestinal perforation, which was observed uncommonly (including some cases with a fatal outcome). Patients receiving concomitant anti-angiogenic agents, corticosteroids, NSAIDs, and/or taxane based chemotherapy, or who have prior history of peptic ulceration or diverticular disease are at increased risk. Tarceva should be permanently discontinued in patients who develop gastrointestinal perforation (see section 4.8).

Bullous, blistering and exfoliative skin conditions have been reported, including very rare cases suggestive of Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis, which in some cases were fatal (see section 4.8). Tarceva treatment should be interrupted or discontinued if the patient develops severe bullous, blistering or exfoliating conditions.

Very rare cases of corneal perforation or ulceration have been reported during use of Tarceva. Other ocular disorders including abnormal eyelash growth, keratoconjunctivitis sicca or keratitis have been observed with Tarceva treatment which are also risk factors for corneal perforation/ulceration. Tarceva therapy should be interrupted or discontinued if patients present with acute/worsening ocular disorders such as eye pain (see section 4.8).

Erlotinib is characterised by a decrease in solubility at pH above 5. Medicinal products that alter the pH of the upper Gastro-Intestinal (GI) tract, like proton pump inhibitors, H₂ antagonists and antacids, may alter the solubility of erlotinib and hence its bioavailability. Increasing the dose of Tarceva when co-administered with such agents is not likely to compensate for the loss of exposure. Combination of erlotinib with proton pump inhibitors should be avoided. The effects of concomitant administration of

erlotinib with H2 antagonists and antacids are unknown; however, reduced bioavailability is likely. Therefore, concomitant administration of these combinations should be avoided (see section 4.5). If the use of antacids is considered necessary during treatment with Tarceva, they should be taken at least 4 hours before or 2 hours after the daily dose of Tarceva.

The tablets contain lactose and should not be administered to patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Erlotinib is a potent inhibitor of CYP1A1, and a moderate inhibitor of CYP3A4 and CYP2C8, as well as a strong inhibitor of glucuronidation by UGT1A1 *in vitro*.

The physiological relevance of the strong inhibition of CYP1A1 is unknown due to the very limited expression of CYP1A1 in human tissues.

When erlotinib was co-administered with ciprofloxacin, a moderate CYP1A2 inhibitor, the erlotinib exposure [AUC] increased significantly by 39 %, while no statistically significant change in C_{max} was found. Similarly, the exposure to the active metabolite increased by about 60% and 48% for AUC and C_{max} , respectively. The clinical relevance of this increase has not been established. Caution should be exercised when ciprofloxacin or potent CYP1A2 inhibitors (e.g. fluvoxamine) are combined with erlotinib. If adverse reactions related to erlotinib are observed, the dose of erlotinib may be reduced.

Pre-treatment or co-administration of Tarceva did not alter the clearance of the prototypical CYP3A4 substrates, midazolam and erythromycin, but did appear to decrease the oral bioavailability of midazolam by up to 24%. In another clinical study, erlotinib was shown not to affect pharmacokinetics of the concomitantly administered CYP3A4/2C8 substrate paclitaxel. Significant interactions with the clearance of other CYP3A4 substrates are therefore unlikely.

The inhibition of glucuronidation may cause interactions with medicinal products which are substrates of UGT1A1 and exclusively cleared by this pathway. Patients with low expression levels of UGT1A1 or genetic glucuronidation disorders (e.g. Gilbert's disease) may exhibit increased serum concentrations of bilirubin and must be treated with caution.

Erlotinib is metabolised in the liver by the hepatic cytochromes in humans, primarily CYP3A4 and to a lesser extent by CYP1A2. Extrahepatic metabolism by CYP3A4 in intestine, CYP1A1 in lung, and CYP1B1 in tumour tissue also potentially contribute to the metabolic clearance of erlotinib. Potential interactions may occur with active substances which are metabolised by, or are inhibitors or inducers of, these enzymes.

Potent inhibitors of CYP3A4 activity decrease erlotinib metabolism and increase erlotinib plasma concentrations. In a clinical study, the concomitant use of erlotinib with ketoconazole (200 mg orally twice daily for 5 days), a potent CYP3A4 inhibitor, resulted in an increase of erlotinib exposure (86 % of AUC and 69 % of C_{max}). Therefore, caution should be used when erlotinib is combined with a potent CYP3A4 inhibitor, e.g. azole antifungals (i.e. ketoconazole, itraconazole, voriconazole), protease inhibitors, erythromycin or clarithromycin. If necessary the dose of erlotinib should be reduced, particularly if toxicity is observed.

Potent inducers of CYP3A4 activity increase erlotinib metabolism and significantly decrease erlotinib plasma concentrations. In a clinical study, the concomitant use of erlotinib and rifampicin (600 mg orally once daily for 7 days), a potent CYP3A4 inducer, resulted in a 69 % decrease in the median erlotinib AUC. Co-administration of rifampicin with a single 450 mg dose of Tarceva resulted in a mean erlotinib exposure (AUC) of 57.5% of that after a single 150 mg Tarceva dose in the absence of rifampicin treatment. Co-administration of Tarceva with CYP3A4 inducers should therefore be avoided. For patients who require concomitant treatment with Tarceva and a potent CYP3A4 inducer such as rifampicin an increase in dose to 300 mg should be considered while their safety (including

renal and liver functions and serum electrolytes) is closely monitored, and if well tolerated for more than 2 weeks, further increase to 450 mg could be considered with close safety monitoring. Reduced exposure may also occur with other inducers e.g. phenytoin, carbamazepine, barbiturates or St. John's Wort (*hypericum perforatum*). Caution should be observed when these active substances are combined with erlotinib. Alternate treatments lacking potent CYP3A4 inducing activity should be considered when possible.

Interaction with coumarin-derived anticoagulants including warfarin leading to increased International Normalized Ratio (INR) and bleeding events, which in some cases were fatal, have been reported in patients receiving Tarceva. Patients taking coumarin-derived anticoagulants should be monitored regularly for any changes in prothrombin time or INR.

The combination of Tarceva and a statin may increase the potential for statin-induced myopathy, including rhabdomyolysis, which was observed rarely.

Results of a pharmacokinetic interaction study indicated a significant 2.8-, 1.5- and 9-fold reduced AUC_{inf} , C_{max} and plasma concentration at 24 hours, respectively, after administration of Tarceva in smokers as compared to non-smokers (see section 5.2). Therefore, patients who are still smoking should be encouraged to stop smoking as early as possible before initiation of treatment with Tarceva, as plasma erlotinib concentrations are reduced otherwise. The clinical effect of the decreased exposure has not been formally assessed but it is likely to be clinically significant.

Erlotinib is a substrate for the P-glycoprotein active substance transporter. Concomitant administration of inhibitors of Pgp, e.g. cyclosporine and verapamil, may lead to altered distribution and/or altered elimination of erlotinib. The consequences of this interaction for e.g. CNS toxicity has not been established. Caution should be exercised in such situations.

Erlotinib is characterised by a decrease in solubility at pH above 5. Medicinal products that alter the pH of the upper Gastro-Intestinal (GI) tract may alter the solubility of erlotinib and hence its bioavailability. Co-administration of erlotinib with omeprazole, a proton pump inhibitor (PPI), decreased the erlotinib exposure [AUC] and maximum concentration [C_{max}] by 46 % and 61 %, respectively. There was no change to T_{max} or half-life. Concomitant administration of Tarceva with 300 mg ranitidine, an H2-receptor antagonist, decreased erlotinib exposure [AUC] and maximum concentrations [C_{max}] by 33% and 54%, respectively. Increasing the dose of Tarceva when co-administered with such agents is not likely to compensate for this loss of exposure. However, when Tarceva was dosed in a staggered manner 2 hours before or 10 hours after ranitidine 150 mg b.i.d., erlotinib exposure [AUC] and maximum concentrations [C_{max}] decreased only by 15% and 17%, respectively. The effect of antacids on the absorption of erlotinib have not been investigated but absorption may be impaired, leading to lower plasma levels. In summary, the combination of erlotinib with proton pump inhibitors should be avoided. If the use of antacids is considered necessary during treatment with Tarceva, they should be taken at least 4 hours before or 2 hours after the daily dose of Tarceva. If the use of ranitidine is considered, it should be used in a staggered manner; i.e. Tarceva must be taken at least 2 hours before or 10 hours after ranitidine dosing.

In a Phase Ib study, there were no significant effects of gemcitabine on the pharmacokinetics of erlotinib nor were there significant effects of erlotinib on the pharmacokinetics of gemcitabine.

Erlotinib increases platinum concentrations. In a clinical study, the concomitant use of erlotinib with carboplatin and paclitaxel led to an increase of total platinum AUC_{0-48} of 10.6%. Although statistically significant, the magnitude of this difference is not considered to be clinically relevant. In clinical practice, there may be other co-factors leading to an increased exposure to carboplatin like renal impairment. There were no significant effects of carboplatin or paclitaxel on the pharmacokinetics of erlotinib.

Capecitabine may increase erlotinib concentrations. When erlotinib was given in combination with capecitabine, there was a statistically significant increase in erlotinib AUC and a borderline increase in

$C_{\max}$ when compared with values observed in another study in which erlotinib was given as single agent. There were no significant effects of erlotinib on the pharmacokinetics of capecitabine.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data for the use of erlotinib in pregnant women. Studies in animals have shown no evidence of teratogenicity or abnormal parturition. However, an adverse effect on the pregnancy can not be excluded as rat and rabbit studies have shown increased embryo/foetal lethality, (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Women of childbearing potential must be advised to avoid pregnancy while on Tarceva. Adequate contraceptive methods should be used during therapy, and for at least 2 weeks after completing therapy. Treatment should only be continued in pregnant women if the potential benefit to the mother outweighs the risk to the foetus.

Breastfeeding

It is not known whether erlotinib is excreted in human milk. Because of the potential harm to the infant, mothers should be advised against breast-feeding while receiving Tarceva.

Fertility

Studies in animals have shown no evidence of impaired fertility. However, an adverse effect on the fertility can not be excluded as animal studies have shown effects on reproductive parameters (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed; however erlotinib is not associated with impairment of mental ability.

4.8 Undesirable effects

Non-small cell lung cancer (Tarceva administered as monotherapy):

In a randomized double-blind study (BR.21; Tarceva administered as second line therapy), rash (75 %) and diarrhoea (54 %) were the most commonly reported adverse drug reactions (ADRs). Most were Grade 1/2 in severity and manageable without intervention. Grade 3/4 rash and diarrhoea occurred in 9 % and 6 %, respectively in Tarceva-treated patients and each resulted in study discontinuation in 1 % of patients. Dose reduction for rash and diarrhoea was needed in 6 % and 1 % of patients, respectively. In study BR.21, the median time to onset of rash was 8 days, and the median time to onset of diarrhoea was 12 days.

In general, rash manifests as a mild or moderate erythematous and papulopustular rash, which may occur or worsen in sun exposed areas. For patients who are exposed to sun, protective clothing, and/or use of sun screen (e.g. mineral-containing) may be advisable.

Adverse reactions occurring more frequently (≥ 3 %) in Tarceva-treated patients than in the placebo group in the pivotal study BR.21, and in at least 10 % of patients in the Tarceva group, are summarised by National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Grade in Table 1.

The following terms are used to rank the undesirable effects by frequency: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$) including isolated reports.

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Very common ADRs in study BR.21

	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
NCI-CTC Grade	Any Grade	3	4	Any Grade	3	4
MedDRA Preferred Term	%	%	%	%	%	%
Total patients with any AE	99	40	22	96	36	22
<i>Infections and infestations</i>						
Infection*	24	4	0	15	2	0
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>						
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
<i>Eye disorders</i>						
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0
Conjunctivitis	12	<1	0	2	<1	0
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>						
Dyspnoea	41	17	11	35	15	11
Cough	33	4	0	29	2	0
<i>Gastrointestinal disorders</i>						
Diarrhoea**	54	6	<1	18	<1	0
Nausea	33	3	0	24	2	0
Vomiting	23	2	<1	19	2	0
Stomatitis	17	<1	0	3	0	0
Abdominal pain	11	2	<1	7	1	<1
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>						
Rash***	75	8	<1	17	0	0
Pruritus	13	<1	0	5	0	0
Dry skin	12	0	0	4	0	0
<i>General disorders and administration site conditions</i>						
Fatigue	52	14	4	45	16	4

* Severe infections, with or without neutropenia, have included pneumonia, sepsis, and cellulitis.

** Can lead to dehydration, hypokalemia and renal failure.

*** Rash included dermatitis acneiform.

In another double-blind, randomized, placebo-controlled Phase III study BO18192 (SATURN); Tarceva was administered as maintenance after first-line chemotherapy. SATURN was conducted in 889 patients with advanced, recurrent or metastatic NSCLC following first-line standard platinum-based chemotherapy, no new safety signals were identified.

The most frequent ADRs seen in patients treated with Tarceva in study BO18192 were rash and diarrhoea (any Grade 49% and 20%, respectively), most were Grade 1/2 in severity and manageable without intervention. Grade 3 rash and diarrhoea occurred in 6% and 2% of patients, respectively. No Grade 4 rash or diarrhoea was observed. Rash and diarrhoea resulted in discontinuation of Tarceva in 1% and <1% of patients, respectively. Dose modifications (interruptions or reductions) for rash and diarrhoea were needed in 8.3% and 3% of patients, respectively.

Pancreatic cancer (Tarceva administered concurrently with gemcitabine):

The most common adverse reactions in pivotal study PA.3 in pancreatic cancer patients receiving Tarceva 100 mg plus gemcitabine were fatigue, rash and diarrhoea. In the Tarceva plus gemcitabine arm, Grade 3/4 rash and diarrhoea were each reported in 5 % of patients. The median time to onset of rash and diarrhoea was 10 days and 15 days, respectively. Rash and diarrhoea each resulted in dose reductions in 2 % of patients, and resulted in study discontinuation in up to 1 % of patients receiving Tarceva plus gemcitabine.

Adverse reactions occurring more frequently (≥ 3 %) in Tarceva 100 mg plus gemcitabine-treated patients than in the placebo plus gemcitabine group in the pivotal study PA.3, and in at least 10 % of patients in the Tarceva 100 mg plus gemcitabine group, are summarised by National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Grade in Table 2.

The following terms are used to rank the undesirable effects by frequency: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$) including isolated reports.

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2: Very common ADRs in study PA.3 (100 mg cohort)

	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
NCI-CTC Grade	Any Grade	3	4	Any Grade	3	4
MedDRA Preferred Term	%	%	%	%	%	%
Total patients with any AE	99	48	22	97	48	16
<i>Infections and infestations</i>						
Infection*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>						
Weight decreased	39	2	0	29	<1	0
<i>Psychiatric disorders</i>						
Depression	19	2	0	14	<1	0
<i>Nervous system disorders</i>						
Neuropathy	13	1	<1	10	<1	0
Headache	15	<1	0	10	0	0
<i>Respiratory ,thoracic and mediastinal disorders</i>						
Cough	16	0	0	11	0	0
<i>Gastrointestinal disorders</i>						
Diarrhoea**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitis	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsia	17	<1	0	13	<1	0
Flatulence	13	0	0	9	<1	0
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>						
Rash***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0

	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
NCI-CTC Grade	Any Grade	3	4	Any Grade	3	4
MedDRA Preferred Term	%	%	%	%	%	%
<i>General disorders and administration site conditions</i>						
Fatigue	73	14	2	70	13	2
Pyrexia	36	3	0	30	4	0
Rigors	12	0	0	9	0	0

* Severe infections, with or without neutropenia, have included pneumonia, sepsis, and cellulitis.

** Can lead to dehydration, hypokalemia and renal failure.

*** Rash included dermatitis acneiform.

Other Observations:

Safety evaluation of Tarceva is based on the data from more than 1200 patients treated with at least one 150 mg dose of Tarceva monotherapy and more than 300 patients who received Tarceva 100 or 150 mg in combination with gemcitabine.

The following adverse reactions have been observed in patients who received Tarceva administered as single agent and patients who received Tarceva concurrently with chemotherapy.

Very common ADR's from the BR 21 and PA 3 studies are presented in Tables 1 and 2, other ADR's including those from other studies are summarized in Table 3.

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness

Table 3: Summary of ADRs per frequency category:

Body System	Very common (≥1/10)	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)	Rare (≥1/10,000 to <1/1000)	Very rare (<1/10,000)
Eye disorders		-Keratitis -Conjunctivitis ¹	-Eyelash changes ²		- Corneal perforations - Corneal ulcerations
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		-Epistaxis	-Serious interstitial lung disease (ILD) ³		
Gastro-intestinal disorders	-Diarrhoea ⁷	-Gastro-intestinal bleeding ^{4, 7}	-Gastro-intestinal perforations ⁷		
Hepato biliary disorders	- Liver function test abnormalities ⁵			- Hepatic failure ⁶	
Skin and subcutaneous tissue disorders		-Alopecia -Dry skin ¹ -Paronychia -Skin fissures	-Hirsutism -Eyebrow changes -Brittle and Loose nails -Mild skin reactions such as hyperpigmentation		-Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis ⁷

¹ In clinical study PA.3.² Including in-growing eyelashes, excessive growth and thickening of the eyelashes.

³ Including fatalities, in patients receiving Tarceva for treatment of NSCLC or other advanced solid tumours (see section 4.4).

⁴ In clinical studies, some cases have been associated with concomitant warfarin administration and some with concomitant NSAID administration (see section 4.5).

⁵ Including increased alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST] and bilirubin. These were very common in clinical study PA.3 and common in clinical study BR.21. Cases were mainly mild to moderate in severity, transient in nature or associated with liver metastases.

⁶ Including fatalities. Confounding factors included pre-existing liver disease or concomitant hepatotoxic medications (see section 4.4).

⁷ Including fatalities (see section 4.4).

4.9 Overdose

Single oral doses of Tarceva up to 1000 mg erlotinib in healthy subjects, and up to 1600 mg in cancer patients have been tolerated. Repeated twice daily doses of 200 mg in healthy subjects were poorly tolerated after only a few days of dosing. Based on the data from these studies, severe adverse reactions such as diarrhoea, rash and possibly increased activity of liver aminotransferases may occur above the recommended dose. In case of suspected overdose, Tarceva should be withheld and symptomatic treatment initiated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agent protein kinase inhibitor, ATC code: L01XE03

Erlotinib is an epidermal growth factor receptor/human epidermal growth factor receptor type 1 (EGFR also known as HER1) tyrosine kinase inhibitor. Erlotinib potently inhibits the intracellular phosphorylation of EGFR. EGFR is expressed on the cell surface of normal cells and cancer cells. In non-clinical models, inhibition of EGFR phosphotyrosine results in cell stasis and/or death.

Non-small cell lung cancer (Tarceva administered as monotherapy):

Maintenance after first-line chemotherapy:

The efficacy and safety of Tarceva as maintenance after first-line chemotherapy for NSCLC was demonstrated in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (BO18192, SATURN). This study was conducted in 889 patients with locally advanced or metastatic NSCLC who did not progress after 4 cycles of platinum-based doublet chemotherapy. Patients were randomized 1:1 to receive Tarceva 150 mg or placebo orally once daily until disease progression. The primary endpoint of the study was progression free survival (PFS) in all patients and in patients with an EGFR IHC positive tumour. Baseline demographic and disease characteristics were well balanced between the two treatment arms. Patients with ECOG PS>1, significant hepatic or renal co-morbidities were not included in the study.

- ITT population results:

The primary PFS analysis in all patients (n=889) showed a PFS hazard ratio (HR) of 0.71 (95 % CI, 0.62 to 0.82; p<0.0001) for the Tarceva group relative to the placebo group. The mean PFS was 22.4 weeks in the Tarceva group compared with 16.0 weeks in the placebo group. PFS results were confirmed by an independent review of the scans. Quality of life data did not suggest a detrimental effect from erlotinib compared with placebo.

A PFS HR of 0.69 (95% CI, 0.58 to 0.82; p < 0.0001) was observed in the coprimary patient population with EGFR IHC positive tumours (n=621). The mean PFS was 22.8 weeks in the Tarceva group (range 0.1 to 78.9 weeks) compared with 16.2 weeks in the placebo group (range 0.1 to 88.1 weeks). The progression free survival rate at 6 months was 27% and 16%, respectively for Tarceva and placebo.

Concerning the secondary endpoint of overall survival, the HR was 0.81 (95% CI, 0.70 to 0.95; p=0.0088). The median overall survival was 12.0 months in the Tarceva group versus 11.0 months in the placebo group.

Patients with EGFR activating mutations had the largest benefit (n= 49, PFS HR=0.10, 95 % CI, 0.04 to 0.25; p<0.0001). In patients with EGFR wild type tumours (n=388), the PFS HR was 0.78 (95% CI, 0.63 to 0.96; p=0.0185) and the overall survival HR was 0.77 (95% CI, 0.61 to 0.97; p=0.0243).

- Patients with Stable Disease after chemotherapy:

Patients with stable disease (SD) (n= 487) had a PFS HR of 0.68 (95% CI, 0.56 to 0.83; p<0.0001; median 12.1 weeks in the Tarceva group and 11.3 weeks in the placebo group) and an overall survival HR of 0.72 (95% CI, 0.59 to 0.89; p= 0.0019; median 11.9 months in the Tarceva group and 9.6 months in the placebo group).

The effect on overall survival was explored across different subsets of patients with SD receiving Tarceva. This did not show major qualitative differences between patients with squamous cell carcinoma (HR 0.67, 95% CI, 0.48-0.92) and non-squamous cell carcinoma (HR 0.76, 95% CI 0.59-1.00) and between patients with EGFR activating mutations (HR 0.48, 95% CI 0.14-1.62) and without EGFR activating mutations (HR 0.65, 95% CI 0.48-0.87).

Treatment after failure of at least one prior chemotherapy regimen:

The efficacy and safety of Tarceva as second/third-line therapy was demonstrated in a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (BR.21), in 731 patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of at least one chemotherapy regimen. Patients were randomised 2:1 to receive Tarceva 150 mg or placebo orally once daily. Study endpoints included overall survival, progression-free survival (PFS), response rate, duration of response, time to deterioration of lung cancer-related symptoms (cough, dyspnoea and pain), and safety. The primary endpoint was survival.

Demographic characteristics were well balanced between the two treatment groups. About two-thirds of the patients were male and approximately one-third had a baseline ECOG performance status (PS) of 2, and 9 % had a baseline ECOG PS of 3. Ninety-three percent and 92 % of all patients in the Tarceva and placebo groups, respectively, had received a prior platinum-containing regimen and 36 % and 37 % of all patients, respectively, had received a prior taxane therapy.

The adjusted hazard ratio (HR) for death in the Tarceva group relative to the placebo group was 0.73 (95 % CI, 0.60 to 0.87) ($p = 0.001$). The percent of patients alive at 12 months was 31.2 % and 21.5 %, for the Tarceva and placebo groups, respectively. The median overall survival was 6.7 months in the Tarceva group (95 % CI, 5.5 to 7.8 months) compared with 4.7 months in the placebo group (95 % CI, 4.1 to 6.3 months).

The effect on overall survival was explored across different patient subsets. The effect of Tarceva on overall survival was similar in patients with a baseline performance status (ECOG) of 2-3 (HR = 0.77, CI 0.6-1.0) or 0-1 (HR = 0.73, 0.6-0.9), male (HR = 0.76, CI 0.6-0.9) or female patients (HR = 0.80, CI 0.6-1.1), patients < 65 years of age (HR = 0.75, CI 0.6-0.9) or older patients (HR = 0.79, CI 0.6-1.0), patients with one prior regimen (HR = 0.76, CI 0.6-1.0) or more than one prior regimen (HR = 0.75, CI 0.6-1.0), Caucasian (HR = 0.79, CI 0.6-1.0) or Asian patients (HR = 0.61, 0.4-1.0), patients with adenocarcinoma (HR = 0.71, CI 0.6-0.9) or squamous cell carcinoma (HR = 0.67, CI 0.5-0.9), but not in patients with other histologies (HR 1.04, CI 0.7-1.5), patients with stage IV disease at diagnosis (HR = 0.92, CI 0.7-1.2) or < stage IV disease at diagnosis (HR = 0.65, 0.5-0.8). Patients who never smoked had a much greater benefit from erlotinib (survival HR = 0.42, CI 0.28-0.64) compared with current or ex-smokers (HR = 0.87, CI 0.71-1.05).

In the 45 % of patients with known EGFR-expression status, the hazard ratio was 0.68 (CI 0.49-0.94) for patients with EGFR-positive tumours and 0.93 (CI 0.63-1.36) for patients with EGFR-negative tumours (defined by IHC using EGFR pharmDx kit and defining EGFR-negative as less than 10 % tumour cells staining). In the remaining 55 % of patients with unknown EGFR-expression status, the hazard ratio was 0.77 (CI 0.61-0.98).

The median PFS was 9.7 weeks in the Tarceva group (95 % CI, 8.4 to 12.4 weeks) compared with 8.0 weeks in the placebo group (95 % CI, 7.9 to 8.1 weeks).

The objective response rate by RECIST in the Tarceva group was 8.9 % (95 % CI, 6.4 to 12.0).

The first 330 patients were centrally assessed (response rate 6.2 %); 401 patients were investigator-assessed (response rate 11.2 %).

The median duration of response was 34.3 weeks, ranging from 9.7 to 57.6+ weeks. The proportion of patients who experienced complete response, partial response or stable disease was 44.0 % and 27.5 %, respectively, for the Tarceva and placebo groups ($p = 0.004$).

A survival benefit of Tarceva was also observed in patients who did not achieve an objective tumour response (by RECIST). This was evidenced by a hazard ratio for death of 0.82 (95 % CI, 0.68 to 0.99) among patients whose best response was stable disease or progressive disease.

Tarceva resulted in symptom benefits by significantly prolonging time to deterioration in cough, dyspnoea and pain, versus placebo.

Pancreatic cancer (Tarceva administered concurrently with gemcitabine in study PA.3):

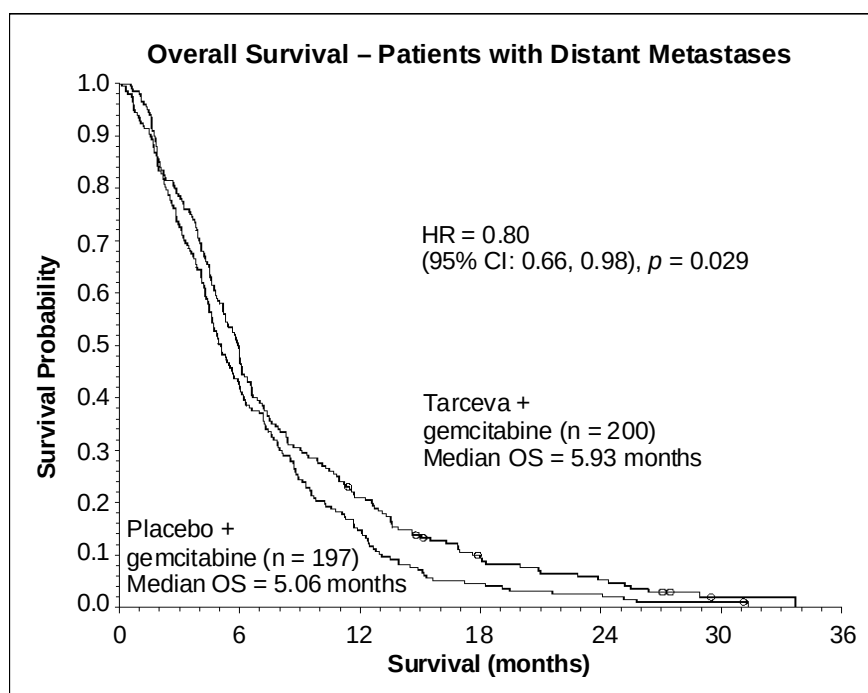
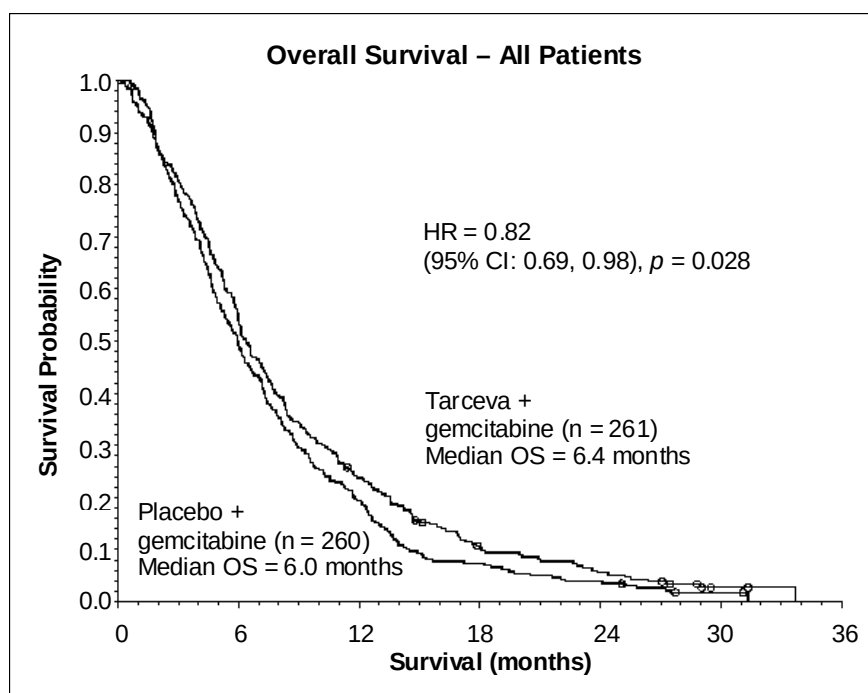
The efficacy and safety of Tarceva in combination with gemcitabine as a first-line treatment was assessed in a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer. Patients were randomised to receive Tarceva or placebo once daily on a continuous schedule plus gemcitabine IV (1000 mg/m², Cycle 1 - Days 1, 8, 15, 22, 29, 36 and 43 of an 8 week cycle; Cycle 2 and subsequent cycles - Days 1, 8 and 15 of a 4 week cycle [approved dose and schedule for pancreatic cancer, see the gemcitabine SPC]). Tarceva or placebo was taken orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. The primary endpoint was overall survival.

Baseline demographic and disease characteristics of the patients were similar between the 2 treatment groups, 100 mg Tarceva plus gemcitabine or placebo plus gemcitabine, except for a slightly larger proportion of females in the erlotinib/gemcitabine arm compared with the placebo/gemcitabine arm:

Baseline	Tarceva	Placebo
Females	51%	44%
Baseline ECOG performance status (PS) = 0	31%	32%
Baseline ECOG performance status (PS) = 1	51%	51%
Baseline ECOG performance status (PS) = 2	17%	17%
Metastatic disease at baseline	77%	76%

Survival was evaluated in the intent-to-treat population based on follow-up survival data. Results are shown in the table below (results for the group of metastatic and locally advanced patients are derived from exploratory subgroup analysis).

Outcome	Tarceva (months)	Placebo (months)	Δ (months)	CI of Δ	HR	CI of HR	P-value
Overall Population							
Median overall survival	6.4	6.0	0.41	-0.54-1.64	0.82	0.69-0.98	0.028
Mean overall survival	8.8	7.6	1.16	-0.05-2.34			
Metastatic Population							
Median overall survival	5.9	5.1	0.87	-0.26-1.56	0.80	0.66-0.98	0.029
Mean overall survival	8.1	6.7	1.43	0.17-2.66			
Locally Advanced Population							
Median overall survival	8.5	8.2	0.36	-2.43-2.96	0.93	0.65-1.35	0.713
Mean overall survival	10.7	10.5	0.19	-2.43-2.69			



In a post-hoc analysis, patients with favourable clinical status at baseline (low pain intensity, good QoL and good PS) may derive more benefit from Tarceva. The benefit is mostly driven by the presence of a low pain intensity score.

In a post-hoc analysis, patients on Tarceva who developed a rash had a longer overall survival compared to patients who did not develop rash (median OS 7.2 months vs 5 months, HR:0.61). 90% of patients on Tarceva developed rash within the first 44 days. The median time to onset of rash was 10 days.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Tarceva in all subsets of the paediatric population in Non Small Cell Lung Cancer and Pancreatic cancer indications (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption: After oral administration, erlotinib peak plasma levels are obtained in approximately 4 hours after oral dosing. A study in normal healthy volunteers provided an estimate of the absolute bioavailability of 59 %. The exposure after an oral dose may be increased by food.

Distribution: Erlotinib has a mean apparent volume of distribution of 232 l and distributes into tumour tissue of humans. In a study of 4 patients (3 with non-small cell lung cancer [NSCLC], and 1 with laryngeal cancer) receiving 150 mg daily oral doses of Tarceva, tumour samples from surgical excisions on Day 9 of treatment revealed tumour concentrations of erlotinib that averaged 1,185 ng/g of tissue. This corresponded to an overall average of 63 % (range 5-161 %) of the steady state observed peak plasma concentrations. The primary active metabolites were present in tumour at concentrations averaging 160 ng/g tissue, which corresponded to an overall average of 113 % (range 88-130 %) of the observed steady state peak plasma concentrations. Plasma protein binding is approximately 95 %. Erlotinib binds to serum albumin and alpha-1 acid glycoprotein (AAG).

Metabolism: Erlotinib is metabolised in the liver by the hepatic cytochromes in humans, primarily CYP3A4 and to a lesser extent by CYP1A2. Extrahepatic metabolism by CYP3A4 in intestine, CYP1A1 in lung, and 1B1 in tumour tissue potentially contribute to the metabolic clearance of erlotinib.

There are three main metabolic pathways identified: 1) O-demethylation of either side chain or both, followed by oxidation to the carboxylic acids; 2) oxidation of the acetylene moiety followed by hydrolysis to the aryl carboxylic acid; and 3) aromatic hydroxylation of the phenyl-acetylene moiety. The primary metabolites OSI-420 and OSI-413 of erlotinib produced by O-demethylation of either side chain have comparable potency to erlotinib in non-clinical *in vitro* assays and *in vivo* tumour models. They are present in plasma at levels that are <10 % of erlotinib and display similar pharmacokinetics as erlotinib.

Elimination: Erlotinib is excreted predominantly as metabolites via the faeces (>90 %) with renal elimination accounting for only a small amount (approximately 9 %) of an oral dose. Less than 2 % of the orally administered dose is excreted as parent substance. A population pharmacokinetic analysis in 591 patients receiving single agent Tarceva shows a mean apparent clearance of 4.47 l/hour with a median half-life of 36.2 hours. Therefore, the time to reach steady state plasma concentration would be expected to occur in approximately 7-8 days.

Pharmacokinetics in special populations:

Based on population pharmacokinetic analysis, no clinically significant relationship between predicted apparent clearance and patient age, bodyweight, gender and ethnicity were observed. Patient factors, which correlated with erlotinib pharmacokinetics, were serum total bilirubin, AAG and current smoking. Increased serum concentrations of total bilirubin and AAG concentrations were associated with a reduced erlotinib clearance. The clinical relevance of these differences is unclear. However, smokers had an increased rate of erlotinib clearance. This was confirmed in a pharmacokinetic study in non-smoking and currently cigarette smoking healthy subjects receiving a single oral dose of 150 mg erlotinib. The geometric mean of the C_{max} was 1056 ng/mL in the non-smokers and 689 ng/mL in the smokers with a mean ratio for smokers to non-smokers of 65.2 % (95 % CI: 44.3 to 95.9, $p = 0.031$). The geometric mean of the AUC_{0-inf} was 18726 ng•h/mL in the non-smokers and 6718 ng•h/mL in the smokers with a mean ratio of 35.9 % (95 % CI: 23.7 to 54.3, $p < 0.0001$). The geometric mean of the C_{24h} was 288 ng/mL in the non-smokers and 34.8 ng/mL in the smokers with a mean ratio of 12.1 % (95 % CI: 4.82 to 30.2, $p = 0.0001$).

In the pivotal Phase III NSCLC trial, current smokers achieved erlotinib steady state trough plasma concentration of 0.65 µg/mL ($n=16$) which was approximately 2-fold less than the former smokers or patients who had never smoked (1.28 µg/mL, $n=108$). This effect was accompanied by a 24% increase in apparent erlotinib plasma clearance. In a phase I dose escalation study in NSCLC patients who were current smokers, pharmacokinetic analyses at steady-state indicated a dose proportional increase in erlotinib exposure when the Tarceva dose was increased from 150 mg to the maximum tolerated dose

of 300 mg. Steady-state trough plasma concentrations at a 300 mg dose in current smokers in this study was 1.22 µg/mL (n=17).

Based on the results of pharmacokinetic studies, current smokers should be advised to stop smoking while taking Tarceva, as plasma concentrations could be reduced otherwise.

Based on population pharmacokinetic analysis, the presence of an opioid appeared to increase exposure by about 11 %.

A second population pharmacokinetic analysis was conducted that incorporated erlotinib data from 204 pancreatic cancer patients who received erlotinib plus gemcitabine. This analysis demonstrated that covariants affecting erlotinib clearance in patients from the pancreatic study were very similar to those seen in the prior single agent pharmacokinetic analysis. No new covariate effects were identified. Co-administration of gemcitabine had no effect on erlotinib plasma clearance.

There have been no specific studies in paediatric or elderly patients.

Hepatic impairment: Erlotinib is primarily cleared by the liver. In patients with solid tumours and with moderately impaired hepatic function (Child-Pugh score 7-9), geometric mean erlotinib AUC_{0-t} and C_{max} was 27000 ng•h/mL and 805 ng/mL, respectively, as compared to 29300 ng•h/mL and 1090 ng/mL in patients with adequate hepatic function including patients with primary liver cancer or hepatic metastases. Although the C_{max} was statistically significant lower in moderately hepatic impaired patients, this difference is not considered clinically relevant. No data are available regarding the influence of severe hepatic dysfunction on the pharmacokinetics of erlotinib. In population pharmacokinetic analysis, increased serum concentrations of total bilirubin were associated with a slower rate of erlotinib clearance.

Renal impairment: Erlotinib and its metabolites are not significantly excreted by the kidney, as less than 9 % of a single dose is excreted in the urine. In population pharmacokinetic analysis, no clinically significant relationship was observed between erlotinib clearance and creatinine clearance, but there are no data available for patients with creatinine clearance <15 ml/min.

5.3 Preclinical safety data

Chronic dosing effects observed in at least one animal species or study included effects on the cornea (atrophy, ulceration), skin (follicular degeneration and inflammation, redness, and alopecia), ovary (atrophy), liver (liver necrosis), kidney (renal papillary necrosis and tubular dilatation), and gastrointestinal tract (delayed gastric emptying and diarrhoea). Red blood cell parameters were decreased and white blood cells, primarily neutrophils, were increased. There were treatment-related increases in ALT, AST and bilirubin. These findings were observed at exposures well below clinically relevant exposures

Based on the mode of action, erlotinib, has the potential to be a teratogen. Data from reproductive toxicology tests in rats and rabbits at doses near the maximum tolerated dose and/or maternally toxic doses showed reproductive (embryotoxicity in rats, embryo resorption and foetotoxicity in rabbits) and developmental (decrease in pup growth and survival in rats) toxicity, but was not teratogenic and did not impair fertility. These findings were observed at clinically relevant exposures.

Erlotinib tested negative in conventional genotoxicity studies. Carcinogenicity studies have not been performed.

A mild phototoxic skin reaction was observed in rats after UV irradiation.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline (E460)
Sodium starch glycolate Type A
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate (E470 b)

Tablet coat:

Hydroxypropyl cellulose (E463)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Hypromellose (E464)

Printing ink yellow:

Shellac (E904)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC blister sealed with aluminium foil containing 30 tablets.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/311/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorization: 19 September 2005

Date of latest renewal:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency

<http://www.ema.europa.eu>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tarceva 100 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One film-coated tablet contains 100 mg erlotinib (as erlotinib hydrochloride).

Excipients: Each film-coated tablet contains 69.21 mg Lactose monohydrate.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

White to yellowish, round, biconvex tablets with 'Tarceva 100' and logo printed in grey on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Non-small cell lung cancer (NSCLC):

Tarceva is indicated as monotherapy for maintenance treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with stable disease after 4 cycles of standard platinum-based first-line chemotherapy.

Tarceva is also indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen.

When prescribing Tarceva, factors associated with prolonged survival should be taken into account.

No survival benefit or other clinically relevant effects of the treatment have been demonstrated in patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)- negative tumours (see section 5.1).

Pancreatic cancer:

Tarceva in combination with gemcitabine is indicated for the treatment of patients with metastatic pancreatic cancer.

When prescribing Tarceva, factors associated with prolonged survival should be taken into account (see sections 4.2 and 5.1).

No survival advantage could be shown for patients with locally advanced disease.

4.2 Posology and method of administration

Tarceva treatment should be supervised by a physician experienced in the use of anti-cancer therapies.

Non-small cell lung cancer:

The recommended daily dose of Tarceva is 150 mg taken at least one hour before or two hours after the ingestion of food.

Pancreatic cancer:

The recommended daily dose of Tarceva is 100 mg taken at least one hour before or two hours after the ingestion of food, in combination with gemcitabine (see the summary of product characteristics of gemcitabine for the pancreatic cancer indication).

In patients who do not develop rash within the first 4 – 8 weeks of treatment, further Tarceva treatment should be re-assessed (see section 5.1).

When dose adjustment is necessary, the dose should be reduced in 50 mg steps (see section 4.4).

Tarceva is available in strengths of 25 mg, 100 mg and 150 mg.

Concomitant use of CYP3A4 substrates and modulators may require dose adjustment (see section 4.5).

Hepatic impairment: Erlotinib is eliminated by hepatic metabolism and biliary excretion. Although erlotinib exposure was similar in patients with moderately impaired hepatic function (Child-Pugh score 7-9) compared with patients with adequate hepatic function, caution should be used when administering Tarceva to patients with hepatic impairment. Dose reduction or interruption of Tarceva should be considered if severe adverse reactions occur. The safety and efficacy of erlotinib has not been studied in patients with severe hepatic dysfunction (AST/SGOT and ALT/SGPT > 5 x ULN). Use of Tarceva in patients with severe hepatic dysfunction is not recommended (see section 5.2).

Renal impairment: The safety and efficacy of erlotinib has not been studied in patients with renal impairment (serum creatinine concentration >1.5 times the upper normal limit). Based on pharmacokinetic data no dose adjustments appear necessary in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Use of Tarceva in patients with severe renal impairment is not recommended.

Paediatric use: The safety and efficacy of erlotinib has not been studied in patients under the age of 18 years. Use of Tarceva in paediatric patients is not recommended.

Smokers: Cigarette smoking has been shown to reduce erlotinib exposure by 50-60%. The maximum tolerated dose of Tarceva in NSCLC patients who currently smoke cigarettes was 300 mg. Efficacy and long term safety of a dose higher than the recommended starting doses have not been established in patients who continue to smoke cigarettes (see sections 4.5 and 5.2). Therefore, current smokers should be advised to stop smoking, as plasma concentrations of erlotinib in smokers as compared to non-smokers are reduced.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to erlotinib or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Potent inducers of CYP3A4 may reduce the efficacy of erlotinib whereas potent inhibitors of CYP3A4 may lead to increased toxicity. Concomitant treatment with these types of agents should be avoided (see section 4.5).

Current smokers should be advised to stop smoking, as plasma concentrations of erlotinib in smokers as compared to non-smokers are reduced. The degree of reduction is likely to be clinically significant (see section 4.5).

Cases of interstitial lung disease (ILD)-like events, including fatalities, have been reported uncommonly in patients receiving Tarceva for treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), pancreatic cancer or other advanced solid tumours. In the pivotal study BR.21 in NSCLC, the incidence of ILD (0.8 %) was the same in both the placebo and Tarceva groups. In the pancreatic cancer study in combination with gemcitabine, the incidence of ILD-like events was 2.5 % in the Tarceva plus gemcitabine group versus 0.4 % in the placebo plus gemcitabine treated group. The overall incidence in Tarceva-treated patients from all studies (including uncontrolled studies and studies with concurrent chemotherapy) is approximately 0.6 % compared to 0.2 % in patients on

placebo. Reported diagnoses in patients suspected of having ILD-like events included pneumonitis, radiation pneumonitis, hypersensitivity pneumonitis, interstitial pneumonia, interstitial lung disease, obliterative bronchiolitis, pulmonary fibrosis, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), alveolitis, and lung infiltration. Symptoms started from a few days to several months after initiating Tarceva therapy. Confounding or contributing factors such as concomitant or prior chemotherapy, prior radiotherapy, pre-existing parenchymal lung disease, metastatic lung disease, or pulmonary infections were frequent.

In patients who develop acute onset of new and/or progressive unexplained pulmonary symptoms such as dyspnoea, cough and fever, Tarceva therapy should be interrupted pending diagnostic evaluation. Patients treated concurrently with erlotinib and gemcitabine should be monitored carefully for the possibility to develop ILD-like toxicity. If ILD is diagnosed, Tarceva should be discontinued and appropriate treatment initiated as necessary (see section 4.8).

Diarrhoea (including very rare cases with a fatal outcome) has occurred in approximately 50 % of patients on Tarceva and moderate or severe diarrhoea should be treated with e.g. loperamide. In some cases dose reduction may be necessary. In the clinical studies doses were reduced by 50 mg steps. Dose reductions by 25 mg steps have not been investigated. In the event of severe or persistent diarrhoea, nausea, anorexia, or vomiting associated with dehydration, Tarceva therapy should be interrupted and appropriate measures should be taken to treat the dehydration (see section 4.8). There have been rare reports of hypokalaemia and renal failure (including fatalities). Some cases were secondary to severe dehydration due to diarrhoea, vomiting and/or anorexia, while others were confounded by concomitant chemotherapy. In more severe or persistent cases of diarrhoea, or cases leading to dehydration, particularly in groups of patients with aggravating risk factors (concomitant medications, symptoms or diseases or other predisposing conditions including advanced age), Tarceva therapy should be interrupted and appropriate measures should be taken to intensively rehydrate the patients intravenously. In addition, renal function and serum electrolytes including potassium should be monitored in patients at risk of dehydration.

Rare cases of hepatic failure (including fatalities) have been reported during use of Tarceva. Confounding factors have included pre-existing liver disease or concomitant hepatotoxic medications. Therefore, in such patients, periodic liver function testing should be considered. Tarceva dosing should be interrupted if changes in liver function are severe (see section 4.8). Tarceva is not recommended for use in patients with severe hepatic dysfunction.

Patients receiving Tarceva are at increased risk of developing gastrointestinal perforation, which was observed uncommonly (including some cases with a fatal outcome). Patients receiving concomitant anti-angiogenic agents, corticosteroids, NSAIDs, and/or taxane based chemotherapy, or who have prior history of peptic ulceration or diverticular disease are at increased risk. Tarceva should be permanently discontinued in patients who develop gastrointestinal perforation (see section 4.8).

Bullous, blistering and exfoliative skin conditions have been reported, including very rare cases suggestive of Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis, which in some cases were fatal (see section 4.8). Tarceva treatment should be interrupted or discontinued if the patient develops severe bullous, blistering or exfoliating conditions.

Very rare cases of corneal perforation or ulceration have been reported during use of Tarceva. Other ocular disorders including abnormal eyelash growth, keratoconjunctivitis sicca or keratitis have been observed with Tarceva treatment which are also risk factors for corneal perforation/ulceration. Tarceva therapy should be interrupted or discontinued if patients present with acute/worsening ocular disorders such as eye pain (see section 4.8).

Erlotinib is characterised by a decrease in solubility at pH above 5. Medicinal products that alter the pH of the upper Gastro-Intestinal (GI) tract, like proton pump inhibitors, H₂ antagonists and antacids, may alter the solubility of erlotinib and hence its bioavailability. Increasing the dose of Tarceva when co-administered with such agents is not likely to compensate for the loss of exposure. Combination of erlotinib with proton pump inhibitors should be avoided. The effects of concomitant administration of

erlotinib with H2 antagonists and antacids are unknown; however, reduced bioavailability is likely. Therefore, concomitant administration of these combinations should be avoided (see section 4.5). If the use of antacids is considered necessary during treatment with Tarceva, they should be taken at least 4 hours before or 2 hours after the daily dose of Tarceva.

The tablets contain lactose and should not be administered to patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Erlotinib is a potent inhibitor of CYP1A1, and a moderate inhibitor of CYP3A4 and CYP2C8, as well as a strong inhibitor of glucuronidation by UGT1A1 *in vitro*.

The physiological relevance of the strong inhibition of CYP1A1 is unknown due to the very limited expression of CYP1A1 in human tissues.

When erlotinib was co-administered with ciprofloxacin, a moderate CYP1A2 inhibitor, the erlotinib exposure [AUC] increased significantly by 39 %, while no statistically significant change in C_{max} was found. Similarly, the exposure to the active metabolite increased by about 60% and 48% for AUC and C_{max} , respectively. The clinical relevance of this increase has not been established. Caution should be exercised when ciprofloxacin or potent CYP1A2 inhibitors (e.g. fluvoxamine) are combined with erlotinib. If adverse reactions related to erlotinib are observed, the dose of erlotinib may be reduced.

Pre-treatment or co-administration of Tarceva did not alter the clearance of the prototypical CYP3A4 substrates, midazolam and erythromycin, but did appear to decrease the oral bioavailability of midazolam by up to 24%. In another clinical study, erlotinib was shown not to affect pharmacokinetics of the concomitantly administered CYP3A4/2C8 substrate paclitaxel. Significant interactions with the clearance of other CYP3A4 substrates are therefore unlikely.

The inhibition of glucuronidation may cause interactions with medicinal products which are substrates of UGT1A1 and exclusively cleared by this pathway. Patients with low expression levels of UGT1A1 or genetic glucuronidation disorders (e.g. Gilbert's disease) may exhibit increased serum concentrations of bilirubin and must be treated with caution.

Erlotinib is metabolised in the liver by the hepatic cytochromes in humans, primarily CYP3A4 and to a lesser extent by CYP1A2. Extrahepatic metabolism by CYP3A4 in intestine, CYP1A1 in lung, and CYP1B1 in tumour tissue also potentially contribute to the metabolic clearance of erlotinib. Potential interactions may occur with active substances which are metabolised by, or are inhibitors or inducers of, these enzymes.

Potent inhibitors of CYP3A4 activity decrease erlotinib metabolism and increase erlotinib plasma concentrations. In a clinical study, the concomitant use of erlotinib with ketoconazole (200 mg orally twice daily for 5 days), a potent CYP3A4 inhibitor, resulted in an increase of erlotinib exposure (86 % of AUC and 69 % of C_{max}). Therefore, caution should be used when erlotinib is combined with a potent CYP3A4 inhibitor, e.g. azole antifungals (i.e. ketoconazole, itraconazole, voriconazole), protease inhibitors, erythromycin or clarithromycin. If necessary the dose of erlotinib should be reduced, particularly if toxicity is observed.

Potent inducers of CYP3A4 activity increase erlotinib metabolism and significantly decrease erlotinib plasma concentrations. In a clinical study, the concomitant use of erlotinib and rifampicin (600 mg orally once daily for 7 days), a potent CYP3A4 inducer, resulted in a 69 % decrease in the median erlotinib AUC. Co-administration of rifampicin with a single 450 mg dose of Tarceva resulted in a mean erlotinib exposure (AUC) of 57.5% of that after a single 150 mg Tarceva dose in the absence of rifampicin treatment. Co-administration of Tarceva with CYP3A4 inducers should therefore be avoided. For patients who require concomitant treatment with Tarceva and a potent CYP3A4 inducer such as rifampicin an increase in dose to 300 mg should be considered while their safety (including

renal and liver functions and serum electrolytes) is closely monitored, and if well tolerated for more than 2 weeks, further increase to 450 mg could be considered with close safety monitoring. Reduced exposure may also occur with other inducers e.g. phenytoin, carbamazepine, barbiturates or St. John's Wort (*hypericum perforatum*). Caution should be observed when these active substances are combined with erlotinib. Alternate treatments lacking potent CYP3A4 inducing activity should be considered when possible.

Interaction with coumarin-derived anticoagulants including warfarin leading to increased International Normalized Ratio (INR), and bleeding events, which in some cases were fatal, have been reported patients receiving Tarceva. Patients taking coumarin-derived anticoagulants should be monitored regularly for any changes in prothrombin time or INR.

The combination of Tarceva and a statin may increase the potential for statin-induced myopathy, including rhabdomyolysis, which was observed rarely.

Results of a pharmacokinetic interaction study indicated a significant 2.8-, 1.5- and 9-fold reduced AUC_{inf} , C_{max} and plasma concentration at 24 hours, respectively, after administration of Tarceva in smokers as compared to non-smokers (see section 5.2). Therefore, patients who are still smoking should be encouraged to stop smoking as early as possible before initiation of treatment with Tarceva, as plasma erlotinib concentrations are reduced otherwise. The clinical effect of the decreased exposure has not been formally assessed but it is likely to be clinically significant.

Erlotinib is a substrate for the P-glycoprotein active substance transporter. Concomitant administration of inhibitors of Pgp, e.g. cyclosporine and verapamil, may lead to altered distribution and/or altered elimination of erlotinib. The consequences of this interaction for e.g. CNS toxicity has not been established. Caution should be exercised in such situations.

Erlotinib is characterised by a decrease in solubility at pH above 5. Medicinal products that alter the pH of the upper Gastro-Intestinal (GI) tract may alter the solubility of erlotinib and hence its bioavailability. Co-administration of erlotinib with omeprazole, a proton pump inhibitor (PPI), decreased the erlotinib exposure [AUC] and maximum concentration [C_{max}] by 46 % and 61 %, respectively. There was no change to T_{max} or half-life. Concomitant administration of Tarceva with 300 mg ranitidine, an H2-receptor antagonist, decreased erlotinib exposure [AUC] and maximum concentrations [C_{max}] by 33% and 54%, respectively. Increasing the dose of Tarceva when co-administered with such agents is not likely to compensate for this loss of exposure. However, when Tarceva was dosed in a staggered manner 2 hours before or 10 hours after ranitidine 150 mg b.i.d., erlotinib exposure [AUC] and maximum concentrations [C_{max}] decreased only by 15% and 17%, respectively. The effect of antacids on the absorption of erlotinib have not been investigated but absorption may be impaired, leading to lower plasma levels. In summary, the combination of erlotinib with proton pump inhibitors should be avoided. If the use of antacids is considered necessary during treatment with Tarceva, they should be taken at least 4 hours before or 2 hours after the daily dose of Tarceva. If the use of ranitidine is considered, it should be used in a staggered manner; i.e. Tarceva must be taken at least 2 hours before or 10 hours after ranitidine dosing.

In a Phase Ib study, there were no significant effects of gemcitabine on the pharmacokinetics of erlotinib nor were there significant effects of erlotinib on the pharmacokinetics of gemcitabine.

Erlotinib increases platinum concentrations. In a clinical study, the concomitant use of erlotinib with carboplatin and paclitaxel led to an increase of total platinum AUC_{0-48} of 10.6%. Although statistically significant, the magnitude of this difference is not considered to be clinically relevant. In clinical practice, there may be other co-factors leading to an increased exposure to carboplatin like renal impairment. There were no significant effects of carboplatin or paclitaxel on the pharmacokinetics of erlotinib.

Capecitabine may increase erlotinib concentrations. When erlotinib was given in combination with capecitabine, there was a statistically significant increase in erlotinib AUC and a borderline increase in

$C_{\max}$ when compared with values observed in another study in which erlotinib was given as single agent. There were no significant effects of erlotinib on the pharmacokinetics of capecitabine.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data for the use of erlotinib in pregnant women. Studies in animals have shown no evidence of teratogenicity or abnormal parturition. However, an adverse effect on the pregnancy can not be excluded as rat and rabbit studies have shown increased embryo/foetal lethality, (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Women of childbearing potential must be advised to avoid pregnancy while on Tarceva. Adequate contraceptive methods should be used during therapy, and for at least 2 weeks after completing therapy. Treatment should only be continued in pregnant women if the potential benefit to the mother outweighs the risk to the foetus.

Breastfeeding

It is not known whether erlotinib is excreted in human milk. Because of the potential harm to the infant, mothers should be advised against breast-feeding while receiving Tarceva.

Fertility

Studies in animals have shown no evidence of impaired fertility. However, an adverse effect on the fertility can not be excluded as animal studies have shown effects on reproductive parameters (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed; however erlotinib is not associated with impairment of mental ability.

4.8 Undesirable effects

Non-small cell lung cancer (Tarceva administered as monotherapy):

In a randomized double-blind study (BR.21; Tarceva administered as second line therapy), rash (75 %) and diarrhoea (54 %) were the most commonly reported adverse drug reactions (ADRs). Most were Grade 1/2 in severity and manageable without intervention. Grade 3/4 rash and diarrhoea occurred in 9 % and 6 %, respectively in Tarceva-treated patients and each resulted in study discontinuation in 1 % of patients. Dose reduction for rash and diarrhoea was needed in 6 % and 1 % of patients, respectively. In study BR.21, the median time to onset of rash was 8 days, and the median time to onset of diarrhoea was 12 days.

In general, rash manifests as a mild or moderate erythematous and papulopustular rash, which may occur or worsen in sun exposed areas. For patients who are exposed to sun, protective clothing, and/or use of sun screen (e.g. mineral-containing) may be advisable.

Adverse reactions occurring more frequently (≥ 3 %) in Tarceva-treated patients than in the placebo group in the pivotal study BR.21, and in at least 10 % of patients in the Tarceva group, are summarised by National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Grade in Table 1.

The following terms are used to rank the undesirable effects by frequency: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$) including isolated reports.

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Very common ADRs in study BR.21

	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
NCI-CTC Grade	Any Grade	3	4	Any Grade	3	4
MedDRA Preferred Term	%	%	%	%	%	%
Total patients with any AE	99	40	22	96	36	22
<i>Infections and infestations</i>						
Infection*	24	4	0	15	2	0
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>						
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
<i>Eye disorders</i>						
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0
Conjunctivitis	12	<1	0	2	<1	0
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>						
Dyspnoea	41	17	11	35	15	11
Cough	33	4	0	29	2	0
<i>Gastrointestinal disorders</i>						
Diarrhoea**	54	6	<1	18	<1	0
Nausea	33	3	0	24	2	0
Vomiting	23	2	<1	19	2	0
Stomatitis	17	<1	0	3	0	0
Abdominal pain	11	2	<1	7	1	<1
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>						
Rash***	75	8	<1	17	0	0
Pruritus	13	<1	0	5	0	0
Dry skin	12	0	0	4	0	0
<i>General disorders and administration site conditions</i>						
Fatigue	52	14	4	45	16	4

* Severe infections, with or without neutropenia, have included pneumonia, sepsis, and cellulitis.

** Can lead to dehydration, hypokalemia and renal failure.

*** Rash included dermatitis acneiform.

In another double-blind, randomized, placebo-controlled Phase III study BO18192 (SATURN); Tarceva was administered as maintenance after first-line chemotherapy. SATURN was conducted in 889 patients with advanced, recurrent or metastatic NSCLC following first-line standard platinum-based chemotherapy, no new safety signals were identified.

The most frequent ADRs seen in patients treated with Tarceva in study BO18192 were rash and diarrhoea (any Grade 49% and 20%, respectively), most were Grade 1/2 in severity and manageable without intervention. Grade 3 rash and diarrhoea occurred in 6% and 2% of patients, respectively. No Grade 4 rash or diarrhoea was observed. Rash and diarrhoea resulted in discontinuation of Tarceva in 1% and <1% of patients, respectively. Dose modifications (interruptions or reductions) for rash and diarrhoea were needed in 8.3% and 3% of patients, respectively.

Pancreatic cancer (Tarceva administered concurrently with gemcitabine):

The most common adverse reactions in pivotal study PA.3 in pancreatic cancer patients receiving Tarceva 100 mg plus gemcitabine were fatigue, rash and diarrhoea. In the Tarceva plus gemcitabine arm, Grade 3/4 rash and diarrhoea were each reported in 5 % of patients. The median time to onset of rash and diarrhoea was 10 days and 15 days, respectively. Rash and diarrhoea each resulted in dose reductions in 2 % of patients, and resulted in study discontinuation in up to 1 % of patients receiving Tarceva plus gemcitabine.

Adverse reactions occurring more frequently (≥ 3 %) in Tarceva 100 mg plus gemcitabine-treated patients than in the placebo plus gemcitabine group in the pivotal study PA.3, and in at least 10 % of patients in the Tarceva 100 mg plus gemcitabine group, are summarised by National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Grade in Table 2.

The following terms are used to rank the undesirable effects by frequency: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$) including isolated reports.

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2: Very common ADRs in study PA.3 (100 mg cohort)

	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
NCI-CTC Grade	Any Grade	3	4	Any Grade	3	4
MedDRA Preferred Term	%	%	%	%	%	%
Total patients with any AE	99	48	22	97	48	16
<i>Infections and infestations</i>						
Infection*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>						
Weight decreased	39	2	0	29	<1	0
<i>Psychiatric disorders</i>						
Depression	19	2	0	14	<1	0
<i>Nervous system disorders</i>						
Neuropathy	13	1	<1	10	<1	0
Headache	15	<1	0	10	0	0
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>						
Cough	16	0	0	11	0	0
<i>Gastrointestinal disorders</i>						
Diarrhoea**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitis	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsia	17	<1	0	13	<1	0
Flatulence	13	0	0	9	<1	0
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>						
Rash***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0

	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
NCI-CTC Grade	Any Grade	3	4	Any Grade	3	4
MedDRA Preferred Term	%	%	%	%	%	%
<i>General disorders and administration site conditions</i>						
Fatigue	73	14	2	70	13	2
Pyrexia	36	3	0	30	4	0
Rigors	12	0	0	9	0	0

* Severe infections, with or without neutropenia, have included pneumonia, sepsis, and cellulitis.

** Can lead to dehydration, hypokalemia and renal failure.

*** Rash included dermatitis acneiform.

Other Observations:

Safety evaluation of Tarceva is based on the data from more than 1200 patients treated with at least one 150 mg dose of Tarceva monotherapy and more than 300 patients who received Tarceva 100 or 150 mg in combination with gemcitabine.

The following adverse reactions have been observed in patients who received Tarceva administered as single agent and patients who received Tarceva concurrently with chemotherapy.

Very common ADR's from the BR 21 and PA 3 studies are presented in Tables 1 and 2, other ADR's including those from other studies are summarized in Table 3.

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness

Table 3: Summary of ADRs per frequency category:

Body System	Very common ($\geq 1/10$)	Common ($\geq 1/100$ to <1/10)	Uncommon ($\geq 1/1,000$ to <1/100)	Rare ($\geq 1/10,000$ to <1/1000)	Very rare (<1/10,000)
Eye disorders		-Keratitis -Conjunctivitis ¹	-Eyelash changes ²		- Corneal perforations - Corneal ulcerations
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		-Epistaxis	-Serious interstitial lung disease (ILD) ³		
Gastro-intestinal disorders	-Diarrhoea ⁷	-Gastro-intestinal bleeding ^{4, 7}	-Gastro-intestinal perforations ⁷		
Hepato biliary disorders	- Liver function test abnormalities ⁵			- Hepatic failure ⁶	
Skin and subcutaneous tissue disorders		-Alopecia -Dry skin ¹ -Paronychia -Skin fissures	-Hirsutism -Eyebrow changes -Brittle and Loose nails -Mild skin reactions such as hyperpigmentation		-Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis ⁷

¹ In clinical study PA.3.² Including in-growing eyelashes, excessive growth and thickening of the eyelashes.

³ Including fatalities, in patients receiving Tarceva for treatment of NSCLC or other advanced solid tumours (see section 4.4).

⁴ In clinical studies, some cases have been associated with concomitant warfarin administration and some with concomitant NSAID administration (see section 4.5).

⁵ Including increased alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST] and bilirubin. These were very common in clinical study PA.3 and common in clinical study BR.21. Cases were mainly mild to moderate in severity, transient in nature or associated with liver metastases.

⁶ Including fatalities. Confounding factors included pre-existing liver disease or concomitant hepatotoxic medications (see section 4.4).

⁷ Including fatalities (see section 4.4).

4.9 Overdose

Single oral doses of Tarceva up to 1000 mg erlotinib in healthy subjects, and up to 1600 mg in cancer patients have been tolerated. Repeated twice daily doses of 200 mg in healthy subjects were poorly tolerated after only a few days of dosing. Based on the data from these studies, severe adverse reactions such as diarrhoea, rash and possibly increased activity of liver aminotransferases may occur above the recommended dose. In case of suspected overdose, Tarceva should be withheld and symptomatic treatment initiated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agent protein kinase inhibitor, ATC code: L01XE03

Erlotinib is an epidermal growth factor receptor/human epidermal growth factor receptor type 1 (EGFR also known as HER1) tyrosine kinase inhibitor. Erlotinib potently inhibits the intracellular phosphorylation of EGFR. EGFR is expressed on the cell surface of normal cells and cancer cells. In non-clinical models, inhibition of EGFR phosphotyrosine results in cell stasis and/or death.

Non-small cell lung cancer (Tarceva administered as monotherapy):

Maintenance after first-line chemotherapy:

The efficacy and safety of Tarceva as maintenance after first-line chemotherapy for NSCLC was demonstrated in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (BO18192, SATURN). This study was conducted in 889 patients with locally advanced or metastatic NSCLC who did not progress after 4 cycles of platinum-based doublet chemotherapy. Patients were randomized 1:1 to receive Tarceva 150 mg or placebo orally once daily until disease progression. The primary endpoint of the study was progression free survival (PFS) in all patients and in patients with an EGFR IHC positive tumour. Baseline demographic and disease characteristics were well balanced between the two treatment arms. Patients with ECOG PS>1, significant hepatic or renal co-morbidities were not included in the study.

- ITT population results:

The primary PFS analysis in all patients (n=889) showed a PFS hazard ratio (HR) of 0.71 (95 % CI, 0.62 to 0.82; p<0.0001) for the Tarceva group relative to the placebo group. The mean PFS was 22.4 weeks in the Tarceva group compared with 16.0 weeks in the placebo group. PFS results were confirmed by an independent review of the scans. Quality of life data did not suggest a detrimental effect from erlotinib compared with placebo.

A PFS HR of 0.69 (95% CI, 0.58 to 0.82; p < 0.0001) was observed in the coprimary patient population with EGFR IHC positive tumours (n=621). The mean PFS was 22.8 weeks in the Tarceva group (range 0.1 to 78.9 weeks) compared with 16.2 weeks in the placebo group (range 0.1 to 88.1 weeks). The progression free survival rate at 6 months was 27% and 16%, respectively for Tarceva and placebo.

Concerning the secondary endpoint of overall survival, the HR was 0.81 (95% CI, 0.70 to 0.95; p=0.0088). The median overall survival was 12.0 months in the Tarceva group versus 11.0 months in the placebo group.

Patients with EGFR activating mutations had the largest benefit (n= 49, PFS HR=0.10, 95 % CI, 0.04 to 0.25; p<0.0001). In patients with EGFR wild type tumours (n=388), the PFS HR was 0.78 (95% CI, 0.63 to 0.96; p=0.0185) and the overall survival HR was 0.77 (95% CI, 0.61 to 0.97; p=0.0243).

- Patients with Stable Disease after chemotherapy:

Patients with stable disease (SD) (n= 487) had a PFS HR of 0.68 (95% CI, 0.56 to 0.83; p<0.0001; median 12.1 weeks in the Tarceva group and 11.3 weeks in the placebo group) and an overall survival HR of 0.72 (95% CI, 0.59 to 0.89; p= 0.0019; median 11.9 months in the Tarceva group and 9.6 months in the placebo group).

The effect on overall survival was explored across different subsets of patients with SD receiving Tarceva. This did not show major qualitative differences between patients with squamous cell carcinoma (HR 0.67, 95% CI, 0.48-0.92) and non-squamous cell carcinoma (HR 0.76, 95% CI 0.59-1.00) and between patients with EGFR activating mutations (HR 0.48, 95% CI 0.14-1.62) and without EGFR activating mutations (HR 0.65, 95% CI 0.48-0.87).

Treatment after failure of at least one prior chemotherapy regimen:

The efficacy and safety of Tarceva as second-/ third-line therapy was demonstrated in a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (BR.21), in 731 patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of at least one chemotherapy regimen. Patients were randomised 2:1 to receive Tarceva 150 mg or placebo orally once daily. Study endpoints included overall survival, progression-free survival (PFS), response rate, duration of response, time to deterioration of lung cancer-related symptoms (cough, dyspnoea and pain), and safety. The primary endpoint was survival.

Demographic characteristics were well balanced between the two treatment groups. About two-thirds of the patients were male and approximately one-third had a baseline ECOG performance status (PS) of 2, and 9 % had a baseline ECOG PS of 3. Ninety-three percent and 92 % of all patients in the Tarceva and placebo groups, respectively, had received a prior platinum-containing regimen and 36 % and 37 % of all patients, respectively, had received a prior taxane therapy.

The adjusted hazard ratio (HR) for death in the Tarceva group relative to the placebo group was 0.73 (95 % CI, 0.60 to 0.87) ($p = 0.001$). The percent of patients alive at 12 months was 31.2 % and 21.5 %, for the Tarceva and placebo groups, respectively. The median overall survival was 6.7 months in the Tarceva group (95 % CI, 5.5 to 7.8 months) compared with 4.7 months in the placebo group (95 % CI, 4.1 to 6.3 months).

The effect on overall survival was explored across different patient subsets. The effect of Tarceva on overall survival was similar in patients with a baseline performance status (ECOG) of 2-3 (HR = 0.77, CI 0.6-1.0) or 0-1 (HR = 0.73, 0.6-0.9), male (HR = 0.76, CI 0.6-0.9) or female patients (HR = 0.80, CI 0.6-1.1), patients < 65 years of age (HR = 0.75, CI 0.6-0.9) or older patients (HR = 0.79, CI 0.6-1.0), patients with one prior regimen (HR = 0.76, CI 0.6-1.0) or more than one prior regimen (HR = 0.75, CI 0.6-1.0), Caucasian (HR = 0.79, CI 0.6-1.0) or Asian patients (HR = 0.61, 0.4-1.0), patients with adenocarcinoma (HR = 0.71, CI 0.6-0.9) or squamous cell carcinoma (HR = 0.67, CI 0.5-0.9), but not in patients with other histologies (HR 1.04, CI 0.7-1.5), patients with stage IV disease at diagnosis (HR = 0.92, CI 0.7-1.2) or < stage IV disease at diagnosis (HR = 0.65, 0.5-0.8). Patients who never smoked had a much greater benefit from erlotinib (survival HR = 0.42, CI 0.28-0.64) compared with current or ex-smokers (HR = 0.87, CI 0.71-1.05).

In the 45 % of patients with known EGFR-expression status, the hazard ratio was 0.68 (CI 0.49-0.94) for patients with EGFR-positive tumours and 0.93 (CI 0.63-1.36) for patients with EGFR-negative tumours (defined by IHC using EGFR pharmDx kit and defining EGFR-negative as less than 10 % tumour cells staining). In the remaining 55 % of patients with unknown EGFR-expression status, the hazard ratio was 0.77 (CI 0.61-0.98).

The median PFS was 9.7 weeks in the Tarceva group (95 % CI, 8.4 to 12.4 weeks) compared with 8.0 weeks in the placebo group (95 % CI, 7.9 to 8.1 weeks).

The objective response rate by RECIST in the Tarceva group was 8.9 % (95 % CI, 6.4 to 12.0).

The first 330 patients were centrally assessed (response rate 6.2 %); 401 patients were investigator-assessed (response rate 11.2 %).

The median duration of response was 34.3 weeks, ranging from 9.7 to 57.6+ weeks. The proportion of patients who experienced complete response, partial response or stable disease was 44.0 % and 27.5 %, respectively, for the Tarceva and placebo groups ($p = 0.004$).

A survival benefit of Tarceva was also observed in patients who did not achieve an objective tumour response (by RECIST). This was evidenced by a hazard ratio for death of 0.82 (95 % CI, 0.68 to 0.99) among patients whose best response was stable disease or progressive disease.

Tarceva resulted in symptom benefits by significantly prolonging time to deterioration in cough, dyspnoea and pain, versus placebo.

Pancreatic cancer (Tarceva administered concurrently with gemcitabine in study PA.3):

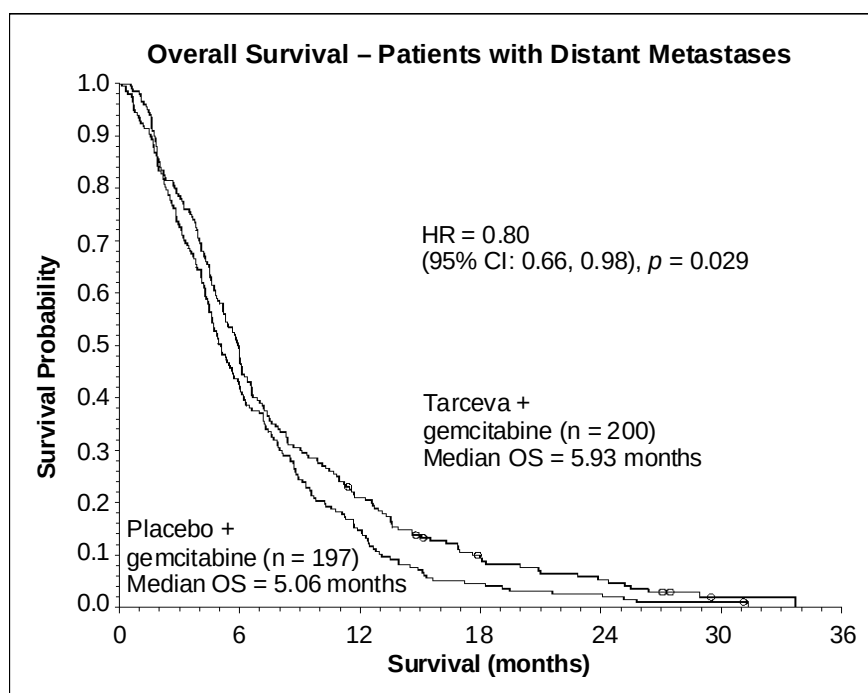
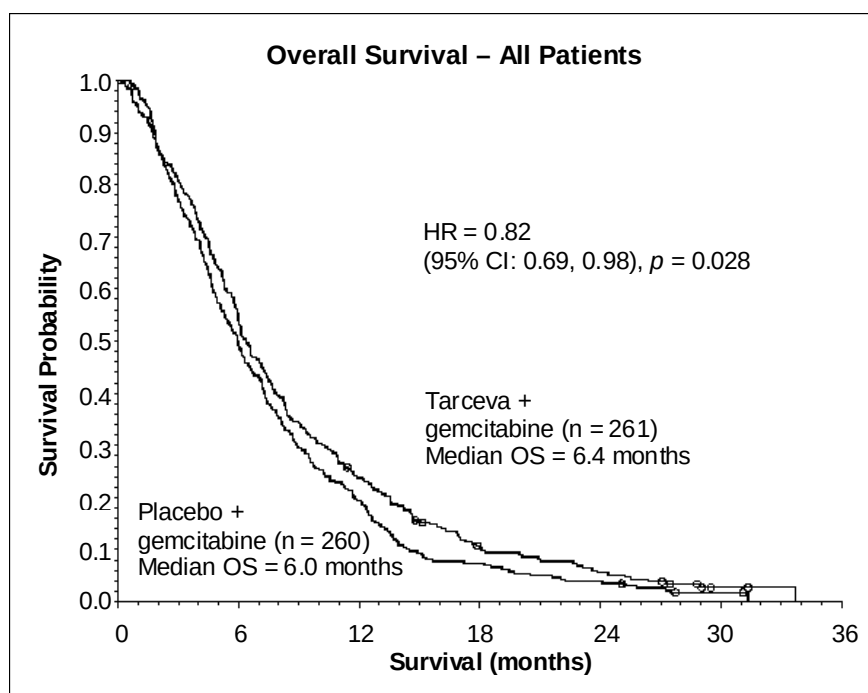
The efficacy and safety of Tarceva in combination with gemcitabine as a first-line treatment was assessed in a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer. Patients were randomised to receive Tarceva or placebo once daily on a continuous schedule plus gemcitabine IV (1000 mg/m², Cycle 1 - Days 1, 8, 15, 22, 29, 36 and 43 of an 8 week cycle; Cycle 2 and subsequent cycles - Days 1, 8 and 15 of a 4 week cycle [approved dose and schedule for pancreatic cancer, see the gemcitabine SPC]). Tarceva or placebo was taken orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. The primary endpoint was overall survival.

Baseline demographic and disease characteristics of the patients were similar between the 2 treatment groups, 100 mg Tarceva plus gemcitabine or placebo plus gemcitabine, except for a slightly larger proportion of females in the erlotinib/gemcitabine arm compared with the placebo/gemcitabine arm:

Baseline	Tarceva	Placebo
Females	51%	44%
Baseline ECOG performance status (PS) = 0	31%	32%
Baseline ECOG performance status (PS) = 1	51%	51%
Baseline ECOG performance status (PS) = 2	17%	17%
Metastatic disease at baseline	77%	76%

Survival was evaluated in the intent-to-treat population based on follow-up survival data. Results are shown in the table below (results for the group of metastatic and locally advanced patients are derived from exploratory subgroup analysis).

Outcome	Tarceva (months)	Placebo (months)	Δ (months)	CI of Δ	HR	CI of HR	P-value
Overall Population							
Median overall survival	6.4	6.0	0.41	-0.54-1.64	0.82	0.69-0.98	0.028
Mean overall survival	8.8	7.6	1.16	-0.05-2.34			
Metastatic Population							
Median overall survival	5.9	5.1	0.87	-0.26-1.56	0.80	0.66-0.98	0.029
Mean overall survival	8.1	6.7	1.43	0.17-2.66			
Locally Advanced Population							
Median overall survival	8.5	8.2	0.36	-2.43-2.96	0.93	0.65-1.35	0.713
Mean overall survival	10.7	10.5	0.19	-2.43-2.69			



In a post-hoc analysis, patients with favourable clinical status at baseline (low pain intensity, good QoL and good PS) may derive more benefit from Tarceva. The benefit is mostly driven by the presence of a low pain intensity score.

In a post-hoc analysis, patients on Tarceva who developed a rash had a longer overall survival compared to patients who did not develop rash (median OS 7.2 months vs 5 months, HR:0.61). 90% of patients on Tarceva developed rash within the first 44 days. The median time to onset of rash was 10 days.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Tarceva in all subsets of the paediatric population in Non Small Cell Lung Cancer and Pancreatic cancer indications (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption: After oral administration, erlotinib peak plasma levels are obtained in approximately 4 hours after oral dosing. A study in normal healthy volunteers provided an estimate of the absolute bioavailability of 59 %. The exposure after an oral dose may be increased by food.

Distribution: Erlotinib has a mean apparent volume of distribution of 232 l and distributes into tumour tissue of humans. In a study of 4 patients (3 with non-small cell lung cancer [NSCLC], and 1 with laryngeal cancer) receiving 150 mg daily oral doses of Tarceva, tumour samples from surgical excisions on Day 9 of treatment revealed tumour concentrations of erlotinib that averaged 1,185 ng/g of tissue. This corresponded to an overall average of 63 % (range 5-161 %) of the steady state observed peak plasma concentrations. The primary active metabolites were present in tumour at concentrations averaging 160 ng/g tissue, which corresponded to an overall average of 113 % (range 88-130 %) of the observed steady state peak plasma concentrations. Plasma protein binding is approximately 95 %. Erlotinib binds to serum albumin and alpha-1 acid glycoprotein (AAG).

Metabolism: Erlotinib is metabolised in the liver by the hepatic cytochromes in humans, primarily CYP3A4 and to a lesser extent by CYP1A2. Extrahepatic metabolism by CYP3A4 in intestine, CYP1A1 in lung, and 1B1 in tumour tissue potentially contribute to the metabolic clearance of erlotinib.

There are three main metabolic pathways identified: 1) O-demethylation of either side chain or both, followed by oxidation to the carboxylic acids; 2) oxidation of the acetylene moiety followed by hydrolysis to the aryl carboxylic acid; and 3) aromatic hydroxylation of the phenyl-acetylene moiety. The primary metabolites OSI-420 and OSI-413 of erlotinib produced by O-demethylation of either side chain have comparable potency to erlotinib in non-clinical *in vitro* assays and *in vivo* tumour models. They are present in plasma at levels that are <10 % of erlotinib and display similar pharmacokinetics as erlotinib.

Elimination: Erlotinib is excreted predominantly as metabolites via the faeces (>90 %) with renal elimination accounting for only a small amount (approximately 9 %) of an oral dose. Less than 2 % of the orally administered dose is excreted as parent substance. A population pharmacokinetic analysis in 591 patients receiving single agent Tarceva shows a mean apparent clearance of 4.47 l/hour with a median half-life of 36.2 hours. Therefore, the time to reach steady state plasma concentration would be expected to occur in approximately 7-8 days.

Pharmacokinetics in special populations:

Based on population pharmacokinetic analysis, no clinically significant relationship between predicted apparent clearance and patient age, bodyweight, gender and ethnicity were observed. Patient factors, which correlated with erlotinib pharmacokinetics, were serum total bilirubin, AAG and current smoking. Increased serum concentrations of total bilirubin and AAG concentrations were associated with a reduced erlotinib clearance. The clinical relevance of these differences is unclear. However, smokers had an increased rate of erlotinib clearance. This was confirmed in a pharmacokinetic study in non-smoking and currently cigarette smoking healthy subjects receiving a single oral dose of 150 mg erlotinib. The geometric mean of the C_{max} was 1056 ng/mL in the non-smokers and 689 ng/mL in the smokers with a mean ratio for smokers to non-smokers of 65.2 % (95 % CI: 44.3 to 95.9, $p = 0.031$). The geometric mean of the AUC_{0-inf} was 18726 ng•h/mL in the non-smokers and 6718 ng•h/mL in the smokers with a mean ratio of 35.9 % (95 % CI: 23.7 to 54.3, $p < 0.0001$). The geometric mean of the C_{24h} was 288 ng/mL in the non-smokers and 34.8 ng/mL in the smokers with a mean ratio of 12.1 % (95 % CI: 4.82 to 30.2, $p = 0.0001$).

In the pivotal Phase III NSCLC trial, current smokers achieved erlotinib steady state trough plasma concentration of 0.65 µg/mL ($n=16$) which was approximately 2-fold less than the former smokers or patients who had never smoked (1.28 µg/mL, $n=108$). This effect was accompanied by a 24% increase in apparent erlotinib plasma clearance. In a phase I dose escalation study in NSCLC patients who were current smokers, pharmacokinetic analyses at steady-state indicated a dose proportional increase in

erlotinib exposure when the Tarceva dose was increased from 150 mg to the maximum tolerated dose of 300 mg. Steady-state trough plasma concentrations at a 300 mg dose in current smokers in this study was 1.22 µg/mL (n=17).

Based on the results of pharmacokinetic studies, current smokers should be advised to stop smoking while taking Tarceva, as plasma concentrations could be reduced otherwise.

Based on population pharmacokinetic analysis, the presence of an opioid appeared to increase exposure by about 11 %.

A second population pharmacokinetic analysis was conducted that incorporated erlotinib data from 204 pancreatic cancer patients who received erlotinib plus gemcitabine. This analysis demonstrated that covariants affecting erlotinib clearance in patients from the pancreatic study were very similar to those seen in the prior single agent pharmacokinetic analysis. No new covariate effects were identified. Co-administration of gemcitabine had no effect on erlotinib plasma clearance.

There have been no specific studies in paediatric or elderly patients.

Hepatic impairment: Erlotinib is primarily cleared by the liver. In patients with solid tumours and with moderately impaired hepatic function (Child-Pugh score 7-9), geometric mean erlotinib AUC_{0-t} and C_{max} was 27000 ng•h/mL and 805 ng/mL, respectively, as compared to 29300 ng•h/mL and 1090 ng/mL in patients with adequate hepatic function including patients with primary liver cancer or hepatic metastases. Although the C_{max} was statistically significant lower in moderately hepatic impaired patients, this difference is not considered clinically relevant. No data are available regarding the influence of severe hepatic dysfunction on the pharmacokinetics of erlotinib. In population pharmacokinetic analysis, increased serum concentrations of total bilirubin were associated with a slower rate of erlotinib clearance.

Renal impairment: Erlotinib and its metabolites are not significantly excreted by the kidney, as less than 9 % of a single dose is excreted in the urine. In population pharmacokinetic analysis, no clinically significant relationship was observed between erlotinib clearance and creatinine clearance, but there are no data available for patients with creatinine clearance <15 ml/min.

5.3 Preclinical safety data

Chronic dosing effects observed in at least one animal species or study included effects on the cornea (atrophy, ulceration), skin (follicular degeneration and inflammation, redness, and alopecia), ovary (atrophy), liver (liver necrosis), kidney (renal papillary necrosis and tubular dilatation), and gastrointestinal tract (delayed gastric emptying and diarrhoea). Red blood cell parameters were decreased and white blood cells, primarily neutrophils, were increased. There were treatment-related increases in ALT, AST and bilirubin. These findings were observed at exposures well below clinically relevant exposures

Based on the mode of action, erlotinib, has the potential to be a teratogen. Data from reproductive toxicology tests in rats and rabbits at doses near the maximum tolerated dose and/or maternally toxic doses showed reproductive (embryotoxicity in rats, embryo resorption and foetotoxicity in rabbits) and developmental (decrease in pup growth and survival in rats) toxicity, but was not teratogenic and did not impair fertility. These findings were observed at clinically relevant exposures.

Erlotinib tested negative in conventional genotoxicity studies. Carcinogenicity studies have not been performed.

A mild phototoxic skin reaction was observed in rats after UV irradiation.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline (E460)
Sodium starch glycolate Type A
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate (E470 b)

Tablet coat:

Hydroxypropyl cellulose (E463)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Hypromellose (E464)

Printing ink grey:

Shellac (E904)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide black (E172)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC blister sealed with aluminium foil containing 30 tablets.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/311/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorization: 19 September 2005

Date of latest renewal:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency.

<http://www.ema.europa.eu>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tarceva 150 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One film-coated tablet contains 150 mg erlotinib (as erlotinib hydrochloride).

Excipients: Each film-coated tablet contains 103.82 mg Lactose monohydrate.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

White to yellowish, round, biconvex tablets with 'Tarceva 150' and logo printed in brown on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Non-small cell lung cancer (NSCLC):

Tarceva is indicated as monotherapy for maintenance treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with stable disease after 4 cycles of standard platinum-based first-line chemotherapy.

Tarceva is also indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy regimen.

When prescribing Tarceva, factors associated with prolonged survival should be taken into account.

No survival benefit or other clinically relevant effects of the treatment have been demonstrated in patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)- negative tumours (see section 5.1).

Pancreatic cancer:

Tarceva in combination with gemcitabine is indicated for the treatment of patients with metastatic pancreatic cancer.

When prescribing Tarceva, factors associated with prolonged survival should be taken into account (see sections 4.2 and 5.1).

No survival advantage could be shown for patients with locally advanced disease.

4.2 Posology and method of administration

Tarceva treatment should be supervised by a physician experienced in the use of anti-cancer therapies.

Non-small cell lung cancer:

The recommended daily dose of Tarceva is 150 mg taken at least one hour before or two hours after the ingestion of food.

Pancreatic cancer:

The recommended daily dose of Tarceva is 100 mg taken at least one hour before or two hours after the ingestion of food, in combination with gemcitabine (see the summary of product characteristics of gemcitabine for the pancreatic cancer indication).

In patients who do not develop rash within the first 4 – 8 weeks of treatment, further Tarceva treatment should be re-assessed (see section 5.1).

When dose adjustment is necessary, the dose should be reduced in 50 mg steps (see section 4.4).

Tarceva is available in strengths of 25 mg, 100 mg and 150 mg.

Concomitant use of CYP3A4 substrates and modulators may require dose adjustment (see section 4.5).

Hepatic impairment: Erlotinib is eliminated by hepatic metabolism and biliary excretion. Although erlotinib exposure was similar in patients with moderately impaired hepatic function (Child-Pugh score 7-9) compared with patients with adequate hepatic function, caution should be used when administering Tarceva to patients with hepatic impairment. Dose reduction or interruption of Tarceva should be considered if severe adverse reactions occur. The safety and efficacy of erlotinib has not been studied in patients with severe hepatic dysfunction (AST/SGOT and ALT/SGPT > 5 x ULN). Use of Tarceva in patients with severe hepatic dysfunction is not recommended (see section 5.2).

Renal impairment: The safety and efficacy of erlotinib has not been studied in patients with renal impairment (serum creatinine concentration >1.5 times the upper normal limit). Based on pharmacokinetic data no dose adjustments appear necessary in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Use of Tarceva in patients with severe renal impairment is not recommended.

Paediatric use: The safety and efficacy of erlotinib has not been studied in patients under the age of 18 years. Use of Tarceva in paediatric patients is not recommended.

Smokers: Cigarette smoking has been shown to reduce erlotinib exposure by 50-60%. The maximum tolerated dose of Tarceva in NSCLC patients who currently smoke cigarettes was 300 mg. Efficacy and long term safety of a dose higher than the recommended starting doses have not been established in patients who continue to smoke cigarettes (see sections 4.5 and 5.2). Therefore, current smokers should be advised to stop smoking, as plasma concentrations of erlotinib in smokers as compared to non-smokers are reduced.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to erlotinib or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Potent inducers of CYP3A4 may reduce the efficacy of erlotinib whereas potent inhibitors of CYP3A4 may lead to increased toxicity. Concomitant treatment with these types of agents should be avoided (see section 4.5).

Current smokers should be advised to stop smoking, as plasma concentrations of erlotinib in smokers as compared to non-smokers are reduced. The degree of reduction is likely to be clinically significant (see section 4.5).

Cases of interstitial lung disease (ILD)-like events, including fatalities, have been reported uncommonly in patients receiving Tarceva for treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), pancreatic cancer or other advanced solid tumours. In the pivotal study BR.21 in NSCLC, the incidence of ILD (0.8 %) was the same in both the placebo and Tarceva groups. In the pancreatic cancer study in combination with gemcitabine, the incidence of ILD-like events was 2.5 % in the Tarceva plus gemcitabine group versus 0.4 % in the placebo plus gemcitabine treated group. The overall incidence in Tarceva-treated patients from all studies (including uncontrolled studies and studies with concurrent chemotherapy) is approximately 0.6 % compared to 0.2 % in patients on placebo. Reported diagnoses in patients suspected of having ILD-like events included pneumonitis, radiation pneumonitis, hypersensitivity pneumonitis, interstitial pneumonia, interstitial lung disease, obliterative bronchiolitis, pulmonary fibrosis, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), alveolitis, and lung infiltration. Symptoms started from a few days to several months after initiating

Tarceva therapy. Confounding or contributing factors such as concomitant or prior chemotherapy, prior radiotherapy, pre-existing parenchymal lung disease, metastatic lung disease, or pulmonary infections were frequent.

In patients who develop acute onset of new and/or progressive unexplained pulmonary symptoms such as dyspnoea, cough and fever, Tarceva therapy should be interrupted pending diagnostic evaluation. Patients treated concurrently with erlotinib and gemcitabine should be monitored carefully for the possibility to develop ILD-like toxicity. If ILD is diagnosed, Tarceva should be discontinued and appropriate treatment initiated as necessary (see section 4.8).

Diarrhoea (including very rare cases with a fatal outcome) has occurred in approximately 50 % of patients on Tarceva and moderate or severe diarrhoea should be treated with e.g. loperamide. In some cases dose reduction may be necessary. In the clinical studies doses were reduced by 50 mg steps. Dose reductions by 25 mg steps have not been investigated. In the event of severe or persistent diarrhoea, nausea, anorexia, or vomiting associated with dehydration, Tarceva therapy should be interrupted and appropriate measures should be taken to treat the dehydration (see section 4.8). There have been rare reports of hypokalaemia and renal failure (including fatalities). Some cases were secondary to severe dehydration due to diarrhoea, vomiting and/or anorexia, while others were confounded by concomitant chemotherapy. In more severe or persistent cases of diarrhoea, or cases leading to dehydration, particularly in groups of patients with aggravating risk factors (concomitant medications, symptoms or diseases or other predisposing conditions including advanced age), Tarceva therapy should be interrupted and appropriate measures should be taken to intensively rehydrate the patients intravenously. In addition, renal function and serum electrolytes including potassium should be monitored in patients at risk of dehydration.

Rare cases of hepatic failure (including fatalities) have been reported during use of Tarceva. Confounding factors have included pre-existing liver disease or concomitant hepatotoxic medications. Therefore, in such patients, periodic liver function testing should be considered. Tarceva dosing should be interrupted if changes in liver function are severe (see section 4.8). Tarceva is not recommended for use in patients with severe hepatic dysfunction.

Patients receiving Tarceva are at increased risk of developing gastrointestinal perforation, which was observed uncommonly (including some cases with a fatal outcome). Patients receiving concomitant anti-angiogenic agents, corticosteroids, NSAIDs, and/or taxane based chemotherapy, or who have prior history of peptic ulceration or diverticular disease are at increased risk. Tarceva should be permanently discontinued in patients who develop gastrointestinal perforation (see section 4.8).

Bullous, blistering and exfoliative skin conditions have been reported, including very rare cases suggestive of Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis, which in some cases were fatal (see section 4.8). Tarceva treatment should be interrupted or discontinued if the patient develops severe bullous, blistering or exfoliating conditions.

Very rare cases of corneal perforation or ulceration have been reported during use of Tarceva. Other ocular disorders including abnormal eyelash growth, keratoconjunctivitis sicca or keratitis have been observed with Tarceva treatment which are also risk factors for corneal perforation/ulceration. Tarceva therapy should be interrupted or discontinued if patients present with acute/worsening ocular disorders such as eye pain (see section 4.8).

Erlotinib is characterised by a decrease in solubility at pH above 5. Medicinal products that alter the pH of the upper Gastro-Intestinal (GI) tract, like proton pump inhibitors, H2 antagonists and antacids, may alter the solubility of erlotinib and hence its bioavailability. Increasing the dose of Tarceva when co-administered with such agents is not likely to compensate for the loss of exposure. Combination of erlotinib with proton pump inhibitors should be avoided. The effects of concomitant administration of erlotinib with H2 antagonists and antacids are unknown; however, reduced bioavailability is likely. Therefore, concomitant administration of these combinations should be avoided (see section 4.5). If the use of antacids is considered necessary during treatment with Tarceva, they should be taken at least 4 hours before or 2 hours after the daily dose of Tarceva.

The tablets contain lactose and should not be administered to patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Erlotinib is a potent inhibitor of CYP1A1, and a moderate inhibitor of CYP3A4 and CYP2C8, as well as a strong inhibitor of glucuronidation by UGT1A1 *in vitro*.

The physiological relevance of the strong inhibition of CYP1A1 is unknown due to the very limited expression of CYP1A1 in human tissues.

When erlotinib was co-administered with ciprofloxacin, a moderate CYP1A2 inhibitor, the erlotinib exposure [AUC] increased significantly by 39 %, while no statistically significant change in C_{max} was found. Similarly, the exposure to the active metabolite increased by about 60% and 48% for AUC and C_{max} , respectively. The clinical relevance of this increase has not been established. Caution should be exercised when ciprofloxacin or potent CYP1A2 inhibitors (e.g. fluvoxamine) are combined with erlotinib. If adverse reactions related to erlotinib are observed, the dose of erlotinib may be reduced.

Pre-treatment or co-administration of Tarceva did not alter the clearance of the prototypical CYP3A4 substrates, midazolam and erythromycin, but did appear to decrease the oral bioavailability of midazolam by up to 24%. In another clinical study, erlotinib was shown not to affect pharmacokinetics of the concomitantly administered CYP3A4/2C8 substrate paclitaxel. Significant interactions with the clearance of other CYP3A4 substrates are therefore unlikely.

The inhibition of glucuronidation may cause interactions with medicinal products which are substrates of UGT1A1 and exclusively cleared by this pathway. Patients with low expression levels of UGT1A1 or genetic glucuronidation disorders (e.g. Gilbert's disease) may exhibit increased serum concentrations of bilirubin and must be treated with caution.

Erlotinib is metabolised in the liver by the hepatic cytochromes in humans, primarily CYP3A4 and to a lesser extent by CYP1A2. Extrahepatic metabolism by CYP3A4 in intestine, CYP1A1 in lung, and CYP1B1 in tumour tissue also potentially contribute to the metabolic clearance of erlotinib. Potential interactions may occur with active substances which are metabolised by, or are inhibitors or inducers of, these enzymes.

Potent inhibitors of CYP3A4 activity decrease erlotinib metabolism and increase erlotinib plasma concentrations. In a clinical study, the concomitant use of erlotinib with ketoconazole (200 mg orally twice daily for 5 days), a potent CYP3A4 inhibitor, resulted in an increase of erlotinib exposure (86 % of AUC and 69 % of C_{max}). Therefore, caution should be used when erlotinib is combined with a potent CYP3A4 inhibitor, e.g. azole antifungals (i.e. ketoconazole, itraconazole, voriconazole), protease inhibitors, erythromycin or clarithromycin. If necessary the dose of erlotinib should be reduced, particularly if toxicity is observed.

Potent inducers of CYP3A4 activity increase erlotinib metabolism and significantly decrease erlotinib plasma concentrations. In a clinical study, the concomitant use of erlotinib and rifampicin (600 mg orally once daily for 7 days), a potent CYP3A4 inducer, resulted in a 69 % decrease in the median erlotinib AUC. Co-administration of rifampicin with a single 450 mg dose of Tarceva resulted in a mean erlotinib exposure (AUC) of 57.5% of that after a single 150 mg Tarceva dose in the absence of rifampicin treatment. Co-administration of Tarceva with CYP3A4 inducers should therefore be avoided. For patients who require concomitant treatment with Tarceva and a potent CYP3A4 inducer such as rifampicin an increase in dose to 300 mg should be considered while their safety (including renal and liver functions and serum electrolytes) is closely monitored, and if well tolerated for more than 2 weeks, further increase to 450 mg could be considered with close safety monitoring. Reduced exposure may also occur with other inducers e.g. phenytoin, carbamazepine, barbiturates or St. John's Wort (*hypericum perforatum*). Caution should be observed when these active substances are combined

with erlotinib. Alternate treatments lacking potent CYP3A4 inducing activity should be considered when possible.

Interaction with coumarin-derived anticoagulants including warfarin leading to increased International Normalized Ratio (INR), and bleeding events which in some cases were fatal have been reported in patients receiving Tarceva. Patients taking coumarin-derived anticoagulants should be monitored regularly for any changes in prothrombin time or INR.

The combination of Tarceva and a statin may increase the potential for statin-induced myopathy, including rhabdomyolysis, which was observed rarely.

Results of a pharmacokinetic interaction study indicated a significant 2.8-, 1.5- and 9-fold reduced AUC_{inf} , C_{max} and plasma concentration at 24 hours, respectively, after administration of Tarceva in smokers as compared to non-smokers (see section 5.2). Therefore, patients who are still smoking should be encouraged to stop smoking as early as possible before initiation of treatment with Tarceva, as plasma erlotinib concentrations are reduced otherwise. The clinical effect of the decreased exposure has not been formally assessed but it is likely to be clinically significant.

Erlotinib is a substrate for the P-glycoprotein active substance transporter. Concomitant administration of inhibitors of Pgp, e.g. cyclosporine and verapamil, may lead to altered distribution and/or altered elimination of erlotinib. The consequences of this interaction for e.g. CNS toxicity has not been established. Caution should be exercised in such situations.

Erlotinib is characterised by a decrease in solubility at pH above 5. Medicinal products that alter the pH of the upper Gastro-Intestinal (GI) tract may alter the solubility of erlotinib and hence its bioavailability. Co-administration of erlotinib with omeprazole, a proton pump inhibitor (PPI), decreased the erlotinib exposure [AUC] and maximum concentration [C_{max}] by 46 % and 61 %, respectively. There was no change to T_{max} or half-life. Concomitant administration of Tarceva with 300 mg ranitidine, an H2-receptor antagonist, decreased erlotinib exposure [AUC] and maximum concentrations [C_{max}] by 33% and 54%, respectively. Increasing the dose of Tarceva when co-administered with such agents is not likely to compensate for this loss of exposure. However, when Tarceva was dosed in a staggered manner 2 hours before or 10 hours after ranitidine 150 mg b.i.d., erlotinib exposure [AUC] and maximum concentrations [C_{max}] decreased only by 15% and 17% , respectively. The effect of antacids on the absorption of erlotinib have not been investigated but absorption may be impaired, leading to lower plasma levels. In summary, the combination of erlotinib with proton pump inhibitors should be avoided. If the use of antacids is considered necessary during treatment with Tarceva, they should be taken at least 4 hours before or 2 hours after the daily dose of Tarceva. If the use of ranitidine is considered, it should be used in a staggered manner; i.e. Tarceva must be taken at least 2 hours before or 10 hours after ranitidine dosing.

In a Phase Ib study, there were no significant effects of gemcitabine on the pharmacokinetics of erlotinib nor were there significant effects of erlotinib on the pharmacokinetics of gemcitabine.

Erlotinib increases platinum concentrations. In a clinical study, the concomitant use of erlotinib with carboplatin and paclitaxel led to an increase of total platinum AUC_{0-48} of 10.6%. Although statistically significant, the magnitude of this difference is not considered to be clinically relevant. In clinical practice, there may be other co-factors leading to an increased exposure to carboplatin like renal impairment. There were no significant effects of carboplatin or paclitaxel on the pharmacokinetics of erlotinib.

Capecitabine may increase erlotinib concentrations. When erlotinib was given in combination with capecitabine, there was a statistically significant increase in erlotinib AUC and a borderline increase in C_{max} when compared with values observed in another study in which erlotinib was given as single agent. There were no significant effects of erlotinib on the pharmacokinetics of capecitabine.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data for the use of erlotinib in pregnant women. Studies in animals have shown no evidence of teratogenicity or abnormal parturition. However, an adverse effect on the pregnancy can not be excluded as rat and rabbit studies have shown increased embryo/foetal lethality, (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Women of childbearing potential must be advised to avoid pregnancy while on Tarceva. Adequate contraceptive methods should be used during therapy, and for at least 2 weeks after completing therapy. Treatment should only be continued in pregnant women if the potential benefit to the mother outweighs the risk to the foetus.

Breastfeeding

It is not known whether erlotinib is excreted in human milk. Because of the potential harm to the infant, mothers should be advised against breast-feeding while receiving Tarceva.

Fertility

Studies in animals have shown no evidence of impaired fertility. However, an adverse effect on the fertility can not be excluded as animal studies have shown effects on reproductive parameters (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed; however erlotinib is not associated with impairment of mental ability.

4.8 Undesirable effects

Non-small cell lung cancer (Tarceva administered as monotherapy):

In a randomized double-blind study (BR.21; Tarceva administered as second line therapy), rash (75 %) and diarrhoea (54 %) were the most commonly reported adverse drug reactions (ADRs). Most were Grade 1/2 in severity and manageable without intervention. Grade 3/4 rash and diarrhoea occurred in 9 % and 6 %, respectively in Tarceva-treated patients and each resulted in study discontinuation in 1 % of patients. Dose reduction for rash and diarrhoea was needed in 6 % and 1 % of patients, respectively. In study BR.21, the median time to onset of rash was 8 days, and the median time to onset of diarrhoea was 12 days.

In general, rash manifests as a mild or moderate erythematous and papulopustular rash, which may occur or worsen in sun exposed areas. For patients who are exposed to sun, protective clothing, and/or use of sun screen (e.g. mineral-containing) may be advisable.

Adverse reactions occurring more frequently (≥ 3 %) in Tarceva-treated patients than in the placebo group in the pivotal study BR.21, and in at least 10 % of patients in the Tarceva group, are summarised by National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Grade in Table 1.

The following terms are used to rank the undesirable effects by frequency: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$) including isolated reports.

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Very common ADRs in study BR.21

	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
NCI-CTC Grade	Any Grade	3	4	Any Grade	3	4
MedDRA Preferred Term	%	%	%	%	%	%
Total patients with any AE	99	40	22	96	36	22
<i>Infections and infestations</i>						
Infection*	24	4	0	15	2	0
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>						
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
<i>Eye disorders</i>						
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0
Conjunctivitis	12	<1	0	2	<1	0
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>						
Dyspnoea	41	17	11	35	15	11
Cough	33	4	0	29	2	0
<i>Gastrointestinal disorders</i>						
Diarrhoea**	54	6	<1	18	<1	0
Nausea	33	3	0	24	2	0
Vomiting	23	2	<1	19	2	0
Stomatitis	17	<1	0	3	0	0
Abdominal pain	11	2	<1	7	1	<1
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>						
Rash***	75	8	<1	17	0	0
Pruritus	13	<1	0	5	0	0
Dry skin	12	0	0	4	0	0
<i>General disorders and administration site conditions</i>						
Fatigue	52	14	4	45	16	4

* Severe infections, with or without neutropenia, have included pneumonia, sepsis, and cellulitis.

** Can lead to dehydration, hypokalemia and renal failure.

*** Rash included dermatitis acneiform.

In another double-blind, randomized, placebo-controlled Phase III study BO18192 (SATURN); Tarceva was administered as maintenance after first-line chemotherapy. SATURN was conducted in 889 patients with advanced, recurrent or metastatic NSCLC following first-line standard platinum-based chemotherapy, no new safety signals were identified.

The most frequent ADRs seen in patients treated with Tarceva in study BO18192 were rash and diarrhoea (any Grade 49% and 20%, respectively), most were Grade 1/2 in severity and manageable without intervention. Grade 3 rash and diarrhoea occurred in 6% and 2% of patients, respectively. No Grade 4 rash or diarrhoea was observed. Rash and diarrhoea resulted in discontinuation of Tarceva in 1% and <1% of patients, respectively. Dose modifications (interruptions or reductions) for rash and diarrhoea were needed in 8.3% and 3% of patients, respectively.

Pancreatic cancer (Tarceva administered concurrently with gemcitabine):

The most common adverse reactions in pivotal study PA.3 in pancreatic cancer patients receiving Tarceva 100 mg plus gemcitabine were fatigue, rash and diarrhoea. In the Tarceva plus gemcitabine arm, Grade 3/4 rash and diarrhoea were each reported in 5 % of patients. The median time to onset of rash and diarrhoea was 10 days and 15 days, respectively. Rash and diarrhoea each resulted in dose reductions in 2 % of patients, and resulted in study discontinuation in up to 1 % of patients receiving Tarceva plus gemcitabine.

Adverse reactions occurring more frequently (≥ 3 %) in Tarceva 100 mg plus gemcitabine-treated patients than in the placebo plus gemcitabine group in the pivotal study PA.3, and in at least 10 % of patients in the Tarceva 100 mg plus gemcitabine group, are summarised by National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Grade in Table 2.

The following terms are used to rank the undesirable effects by frequency: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$) including isolated reports.

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2: Very common ADRs in study PA.3 (100 mg cohort)

	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
NCI-CTC Grade	Any Grade	3	4	Any Grade	3	4
MedDRA Preferred Term	%	%	%	%	%	%
Total patients with any AE	99	48	22	97	48	16
<i>Infections and infestations</i>						
Infection*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>						
Weight decreased	39	2	0	29	<1	0
<i>Psychiatric disorders</i>						
Depression	19	2	0	14	<1	0
<i>Nervous system disorders</i>						
Neuropathy	13	1	<1	10	<1	0
Headache	15	<1	0	10	0	0
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>						
Cough	16	0	0	11	0	0
<i>Gastrointestinal disorders</i>						
Diarrhoea**	48	5	<1	36	2	0
Stomatitis	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsia	17	<1	0	13	<1	0
Flatulence	13	0	0	9	<1	0
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>						
Rash***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0

	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
NCI-CTC Grade	Any Grade	3	4	Any Grade	3	4
MedDRA Preferred Term	%	%	%	%	%	%
<i>General disorders and administration site conditions</i>						
Fatigue	73	14	2	70	13	2
Pyrexia	36	3	0	30	4	0
Rigors	12	0	0	9	0	0

* Severe infections, with or without neutropenia, have included pneumonia, sepsis, and cellulitis.

** Can lead to dehydration, hypokalemia and renal failure.

*** Rash included dermatitis acneiform.

Other Observations:

Safety evaluation of Tarceva is based on the data from more than 1200 patients treated with at least one 150 mg dose of Tarceva monotherapy and more than 300 patients who received Tarceva 100 or 150 mg in combination with gemcitabine.

The following adverse reactions have been observed in patients who received Tarceva administered as single agent and patients who received Tarceva concurrently with chemotherapy.

Very common ADR's from the BR 21 and PA 3 studies are presented in Tables 1 and 2, other ADR's including those from other studies are summarized in Table 3.

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness

Table 3: Summary of ADRs per frequency category:

Body System	Very common ($\geq 1/10$)	Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)	Very rare ($< 1/10,000$)
Eye disorders		-Keratitis -Conjunctivitis ¹	-Eyelash changes ²		- Corneal perforations - Corneal ulcerations
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		-Epistaxis	-Serious interstitial lung disease (ILD) ³		
Gastro-intestinal disorders	-Diarrhoea ⁷	-Gastro-intestinal bleeding ^{4,7}	-Gastro-intestinal perforations ⁷		
Hepato biliary disorders	- Liver function test abnormalities ⁵			- Hepatic failure ⁶	
Skin and subcutaneous tissue disorders		-Alopecia -Dry skin ¹ -Paronychia -Skin fissures	-Hirsutism -Eyebrow changes -Brittle and Loose nails -Mild skin reactions such as hyperpigmentation		-Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis ⁷

¹ In clinical study PA.3.² Including in-growing eyelashes, excessive growth and thickening of the eyelashes.

³ Including fatalities, in patients receiving Tarceva for treatment of NSCLC or other advanced solid tumours (see section 4.4).

⁴ In clinical studies, some cases have been associated with concomitant warfarin administration and some with concomitant NSAID administration (see section 4.5).

⁵ Including increased alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST] and bilirubin. These were very common in clinical study PA.3 and common in clinical study BR.21. Cases were mainly mild to moderate in severity, transient in nature or associated with liver metastases.

⁶ Including fatalities. Confounding factors included pre-existing liver disease or concomitant hepatotoxic medications (see section 4.4).

⁷ Including fatalities (see section 4.4).

4.9 Overdose

Single oral doses of Tarceva up to 1000 mg erlotinib in healthy subjects, and up to 1600 mg in cancer patients have been tolerated. Repeated twice daily doses of 200 mg in healthy subjects were poorly tolerated after only a few days of dosing. Based on the data from these studies, severe adverse reactions such as diarrhoea, rash and possibly increased activity of liver aminotransferases may occur above the recommended dose. In case of suspected overdose, Tarceva should be withheld and symptomatic treatment initiated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agent protein kinase inhibitor, ATC code: L01XE03

Erlotinib is an epidermal growth factor receptor/human epidermal growth factor receptor type 1 (EGFR also known as HER1) tyrosine kinase inhibitor. Erlotinib potently inhibits the intracellular phosphorylation of EGFR. EGFR is expressed on the cell surface of normal cells and cancer cells. In non-clinical models, inhibition of EGFR phosphotyrosine results in cell stasis and/or death.

Non-small cell lung cancer (Tarceva administered as monotherapy):

Maintenance after first-line chemotherapy:

The efficacy and safety of Tarceva as maintenance after first-line chemotherapy for NSCLC was demonstrated in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (BO18192, SATURN). This study was conducted in 889 patients with locally advanced or metastatic NSCLC who did not progress after 4 cycles of platinum-based doublet chemotherapy. Patients were randomized 1:1 to receive Tarceva 150 mg or placebo orally once daily until disease progression. The primary endpoint of the study was progression free survival (PFS) in all patients and in patients with an EGFR IHC positive tumour. Baseline demographic and disease characteristics were well balanced between the two treatment arms. Patients with ECOG PS>1, significant hepatic or renal co-morbidities were not included in the study.

- ITT population results:

The primary PFS analysis in all patients (n=889) showed a PFS hazard ratio (HR) of 0.71 (95 % CI, 0.62 to 0.82; p<0.0001) for the Tarceva group relative to the placebo group. The mean PFS was 22.4 weeks in the Tarceva group compared with 16.0 weeks in the placebo group. PFS results were confirmed by an independent review of the scans. Quality of life data did not suggest a detrimental effect from erlotinib compared with placebo.

A PFS HR of 0.69 (95% CI, 0.58 to 0.82; p < 0.0001) was observed in the coprimary patient population with EGFR IHC positive tumours (n=621). The mean PFS was 22.8 weeks in the Tarceva group (range 0.1 to 78.9 weeks) compared with 16.2 weeks in the placebo group (range 0.1 to 88.1 weeks). The progression free survival rate at 6 months was 27% and 16%, respectively for Tarceva and placebo.

Concerning the secondary endpoint of overall survival, the HR was 0.81 (95% CI, 0.70 to 0.95; p=0.0088). The median overall survival was 12.0 months in the Tarceva group versus 11.0 months in the placebo group.

Patients with EGFR activating mutations had the largest benefit (n= 49, PFS HR=0.10, 95 % CI, 0.04 to 0.25; p<0.0001). In patients with EGFR wild type tumours (n=388), the PFS HR was 0.78 (95% CI, 0.63 to 0.96; p=0.0185) and the overall survival HR was 0.77 (95% CI, 0.61 to 0.97; p=0.0243).

- Patients with Stable Disease after chemotherapy:

Patients with stable disease (SD) (n= 487) had a PFS HR of 0.68 (95% CI, 0.56 to 0.83; p<0.0001; median 12.1 weeks in the Tarceva group and 11.3 weeks in the placebo group) and an overall survival HR of 0.72 (95% CI, 0.59 to 0.89; p= 0.0019; median 11.9 months in the Tarceva group and 9.6 months in the placebo group).

The effect on overall survival was explored across different subsets of patients with SD receiving Tarceva. This did not show major qualitative differences between patients with squamous cell carcinoma (HR 0.67, 95% CI, 0.48-0.92) and non-squamous cell carcinoma (HR 0.76, 95% CI 0.59-1.00) and between patients with EGFR activating mutations (HR 0.48, 95% CI 0.14-1.62) and without EGFR activating mutations (HR 0.65, 95% CI 0.48-0.87).

Treatment after failure of at least one prior chemotherapy regimen:

The efficacy and safety of Tarceva as second-/ third-line therapy was demonstrated in a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (BR.21), in 731 patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of at least one chemotherapy regimen. Patients were randomised 2:1 to receive Tarceva 150 mg or placebo orally once daily. Study endpoints included overall survival, progression-free survival (PFS), response rate, duration of response, time to deterioration of lung cancer-related symptoms (cough, dyspnoea and pain), and safety. The primary endpoint was survival.

Demographic characteristics were well balanced between the two treatment groups. About two-thirds of the patients were male and approximately one-third had a baseline ECOG performance status (PS) of 2, and 9 % had a baseline ECOG PS of 3. Ninety-three percent and 92 % of all patients in the Tarceva and placebo groups, respectively, had received a prior platinum-containing regimen and 36 % and 37 % of all patients, respectively, had received a prior taxane therapy.

The adjusted hazard ratio (HR) for death in the Tarceva group relative to the placebo group was 0.73 (95 % CI, 0.60 to 0.87) ($p = 0.001$). The percent of patients alive at 12 months was 31.2 % and 21.5 %, for the Tarceva and placebo groups, respectively. The median overall survival was 6.7 months in the Tarceva group (95 % CI, 5.5 to 7.8 months) compared with 4.7 months in the placebo group (95 % CI, 4.1 to 6.3 months).

The effect on overall survival was explored across different patient subsets. The effect of Tarceva on overall survival was similar in patients with a baseline performance status (ECOG) of 2-3 (HR = 0.77, CI 0.6-1.0) or 0-1 (HR = 0.73, 0.6-0.9), male (HR = 0.76, CI 0.6-0.9) or female patients (HR = 0.80, CI 0.6-1.1), patients < 65 years of age (HR = 0.75, CI 0.6-0.9) or older patients (HR = 0.79, CI 0.6-1.0), patients with one prior regimen (HR = 0.76, CI 0.6-1.0) or more than one prior regimen (HR = 0.75, CI 0.6-1.0), Caucasian (HR = 0.79, CI 0.6-1.0) or Asian patients (HR = 0.61, 0.4-1.0), patients with adenocarcinoma (HR = 0.71, CI 0.6-0.9) or squamous cell carcinoma (HR = 0.67, CI 0.5-0.9), but not in patients with other histologies (HR 1.04, CI 0.7-1.5), patients with stage IV disease at diagnosis (HR = 0.92, CI 0.7-1.2) or < stage IV disease at diagnosis (HR = 0.65, 0.5-0.8). Patients who never smoked had a much greater benefit from erlotinib (survival HR = 0.42, CI 0.28-0.64) compared with current or ex-smokers (HR = 0.87, CI 0.71-1.05).

In the 45 % of patients with known EGFR-expression status, the hazard ratio was 0.68 (CI 0.49-0.94) for patients with EGFR-positive tumours and 0.93 (CI 0.63-1.36) for patients with EGFR-negative tumours (defined by IHC using EGFR pharmDx kit and defining EGFR-negative as less than 10 % tumour cells staining). In the remaining 55 % of patients with unknown EGFR-expression status, the hazard ratio was 0.77 (CI 0.61-0.98).

The median PFS was 9.7 weeks in the Tarceva group (95 % CI, 8.4 to 12.4 weeks) compared with 8.0 weeks in the placebo group (95 % CI, 7.9 to 8.1 weeks).

The objective response rate by RECIST in the Tarceva group was 8.9 % (95 % CI, 6.4 to 12.0). The first 330 patients were centrally assessed (response rate 6.2 %); 401 patients were investigator-assessed (response rate 11.2 %).

The median duration of response was 34.3 weeks, ranging from 9.7 to 57.6+ weeks. The proportion of patients who experienced complete response, partial response or stable disease was 44.0 % and 27.5 %, respectively, for the Tarceva and placebo groups ($p = 0.004$).

A survival benefit of Tarceva was also observed in patients who did not achieve an objective tumour response (by RECIST). This was evidenced by a hazard ratio for death of 0.82 (95 % CI, 0.68 to 0.99) among patients whose best response was stable disease or progressive disease.

Tarceva resulted in symptom benefits by significantly prolonging time to deterioration in cough, dyspnoea and pain, versus placebo.

Pancreatic cancer (Tarceva administered concurrently with gemcitabine in study PA.3):

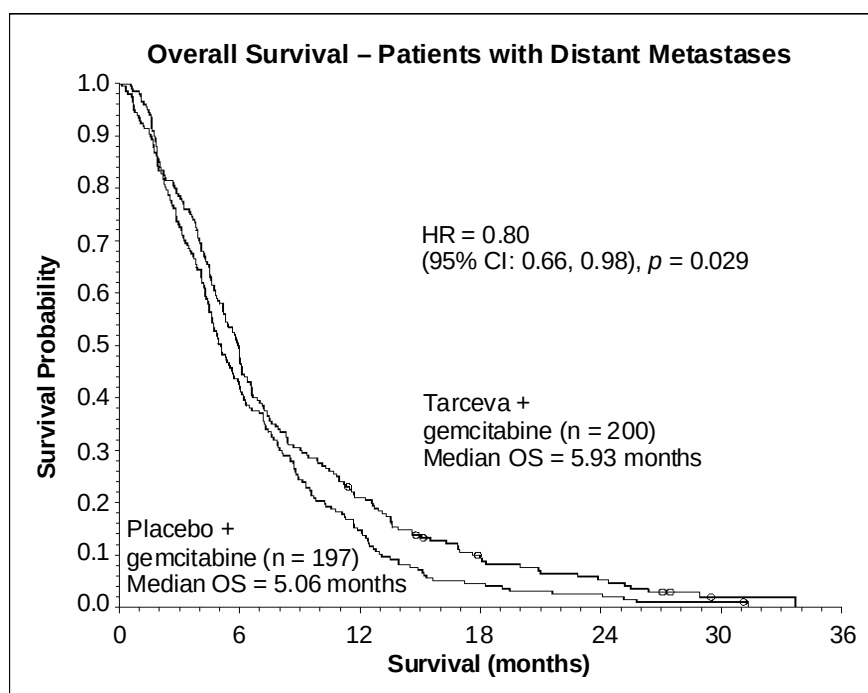
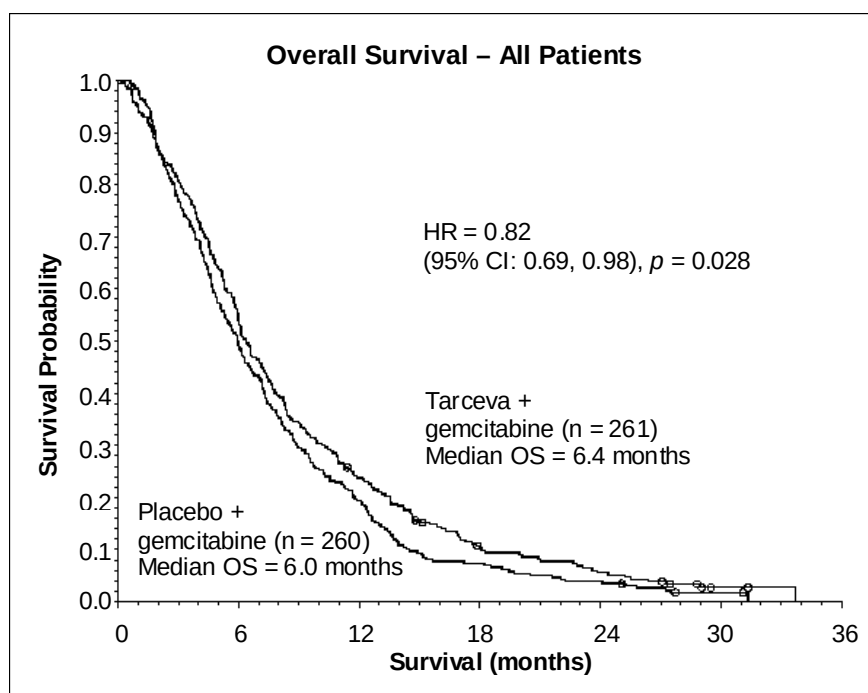
The efficacy and safety of Tarceva in combination with gemcitabine as a first-line treatment was assessed in a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer. Patients were randomised to receive Tarceva or placebo once daily on a continuous schedule plus gemcitabine IV (1000 mg/m², Cycle 1 - Days 1, 8, 15, 22, 29, 36 and 43 of an 8 week cycle; Cycle 2 and subsequent cycles - Days 1, 8 and 15 of a 4 week cycle [approved dose and schedule for pancreatic cancer, see the gemcitabine SPC]). Tarceva or placebo was taken orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. The primary endpoint was overall survival.

Baseline demographic and disease characteristics of the patients were similar between the 2 treatment groups, 100 mg Tarceva plus gemcitabine or placebo plus gemcitabine, except for a slightly larger proportion of females in the erlotinib/gemcitabine arm compared with the placebo/gemcitabine arm:

Baseline	Tarceva	Placebo
Females	51%	44%
Baseline ECOG performance status (PS) = 0	31%	32%
Baseline ECOG performance status (PS) = 1	51%	51%
Baseline ECOG performance status (PS) = 2	17%	17%
Metastatic disease at baseline	77%	76%

Survival was evaluated in the intent-to-treat population based on follow-up survival data. Results are shown in the table below (results for the group of metastatic and locally advanced patients are derived from exploratory subgroup analysis).

Outcome	Tarceva (months)	Placebo (months)	Δ (months)	CI of Δ	HR	CI of HR	P-value
Overall Population							
Median overall survival	6.4	6.0	0.41	-0.54-1.64	0.82	0.69-0.98	0.028
Mean overall survival	8.8	7.6	1.16	-0.05-2.34			
Metastatic Population							
Median overall survival	5.9	5.1	0.87	-0.26-1.56	0.80	0.66-0.98	0.029
Mean overall survival	8.1	6.7	1.43	0.17-2.66			
Locally Advanced Population							
Median overall survival	8.5	8.2	0.36	-2.43-2.96	0.93	0.65-1.35	0.713
Mean overall survival	10.7	10.5	0.19	-2.43-2.69			



In a post-hoc analysis, patients with favourable clinical status at baseline (low pain intensity, good QoL and good PS) may derive more benefit from Tarceva. The benefit is mostly driven by the presence of a low pain intensity score.

In a post-hoc analysis, patients on Tarceva who developed a rash had a longer overall survival compared to patients who did not develop rash (median OS 7.2 months vs 5 months, HR:0.61). 90% of patients on Tarceva developed rash within the first 44 days. The median time to onset of rash was 10 days.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Tarceva in all subsets of the paediatric population in Non Small Cell Lung Cancer and Pancreatic cancer indications (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption: After oral administration, erlotinib peak plasma levels are obtained in approximately 4 hours after oral dosing. A study in normal healthy volunteers provided an estimate of the absolute bioavailability of 59 %. The exposure after an oral dose may be increased by food.

Distribution: Erlotinib has a mean apparent volume of distribution of 232 l and distributes into tumour tissue of humans. In a study of 4 patients (3 with non-small cell lung cancer [NSCLC], and 1 with laryngeal cancer) receiving 150 mg daily oral doses of Tarceva, tumour samples from surgical excisions on Day 9 of treatment revealed tumour concentrations of erlotinib that averaged 1,185 ng/g of tissue. This corresponded to an overall average of 63 % (range 5-161 %) of the steady state observed peak plasma concentrations. The primary active metabolites were present in tumour at concentrations averaging 160 ng/g tissue, which corresponded to an overall average of 113 % (range 88-130 %) of the observed steady state peak plasma concentrations. Plasma protein binding is approximately 95 %. Erlotinib binds to serum albumin and alpha-1 acid glycoprotein (AAG).

Metabolism: Erlotinib is metabolised in the liver by the hepatic cytochromes in humans, primarily CYP3A4 and to a lesser extent by CYP1A2. Extrahepatic metabolism by CYP3A4 in intestine, CYP1A1 in lung, and 1B1 in tumour tissue potentially contribute to the metabolic clearance of erlotinib.

There are three main metabolic pathways identified: 1) O-demethylation of either side chain or both, followed by oxidation to the carboxylic acids; 2) oxidation of the acetylene moiety followed by hydrolysis to the aryl carboxylic acid; and 3) aromatic hydroxylation of the phenyl-acetylene moiety. The primary metabolites OSI-420 and OSI-413 of erlotinib produced by O-demethylation of either side chain have comparable potency to erlotinib in non-clinical *in vitro* assays and *in vivo* tumour models. They are present in plasma at levels that are <10 % of erlotinib and display similar pharmacokinetics as erlotinib.

Elimination: Erlotinib is excreted predominantly as metabolites via the faeces (>90 %) with renal elimination accounting for only a small amount (approximately 9 %) of an oral dose. Less than 2 % of the orally administered dose is excreted as parent substance. A population pharmacokinetic analysis in 591 patients receiving single agent Tarceva shows a mean apparent clearance of 4.47 l/hour with a median half-life of 36.2 hours. Therefore, the time to reach steady state plasma concentration would be expected to occur in approximately 7-8 days.

Pharmacokinetics in special populations:

Based on population pharmacokinetic analysis, no clinically significant relationship between predicted apparent clearance and patient age, bodyweight, gender and ethnicity were observed. Patient factors, which correlated with erlotinib pharmacokinetics, were serum total bilirubin, AAG and current smoking. Increased serum concentrations of total bilirubin and AAG concentrations were associated with a reduced erlotinib clearance. The clinical relevance of these differences is unclear. However, smokers had an increased rate of erlotinib clearance. This was confirmed in a pharmacokinetic study in non-smoking and currently cigarette smoking healthy subjects receiving a single oral dose of 150 mg erlotinib. The geometric mean of the C_{max} was 1056 ng/mL in the non-smokers and 689 ng/mL in the smokers with a mean ratio for smokers to non-smokers of 65.2 % (95 % CI: 44.3 to 95.9, $p = 0.031$). The geometric mean of the AUC_{0-inf} was 18726 ng•h/mL in the non-smokers and 6718 ng•h/mL in the smokers with a mean ratio of 35.9 % (95 % CI: 23.7 to 54.3, $p < 0.0001$). The geometric mean of the C_{24h} was 288 ng/mL in the non-smokers and 34.8 ng/mL in the smokers with a mean ratio of 12.1 % (95 % CI: 4.82 to 30.2, $p = 0.0001$).

In the pivotal Phase III NSCLC trial, current smokers achieved erlotinib steady state trough plasma concentration of 0.65 µg/mL ($n=16$) which was approximately 2-fold less than the former smokers or patients who had never smoked (1.28 µg/mL, $n=108$). This effect was accompanied by a 24% increase in apparent erlotinib plasma clearance. In a phase I dose escalation study in NSCLC patients who were current smokers, pharmacokinetic analyses at steady-state indicated a dose proportional increase in

erlotinib exposure when the Tarceva dose was increased from 150 mg to the maximum tolerated dose of 300 mg. Steady-state trough plasma concentrations at a 300 mg dose in current smokers in this study was 1.22 µg/mL (n=17).

Based on the results of pharmacokinetic studies, current smokers should be advised to stop smoking while taking Tarceva, as plasma concentrations could be reduced otherwise.

Based on population pharmacokinetic analysis, the presence of an opioid appeared to increase exposure by about 11 %.

A second population pharmacokinetic analysis was conducted that incorporated erlotinib data from 204 pancreatic cancer patients who received erlotinib plus gemcitabine. This analysis demonstrated that covariants affecting erlotinib clearance in patients from the pancreatic study were very similar to those seen in the prior single agent pharmacokinetic analysis. No new covariate effects were identified. Co-administration of gemcitabine had no effect on erlotinib plasma clearance.

There have been no specific studies in paediatric or elderly patients.

Hepatic impairment: Erlotinib is primarily cleared by the liver. In patients with solid tumours and with moderately impaired hepatic function (Child-Pugh score 7-9), geometric mean erlotinib AUC_{0-t} and C_{max} was 27000 ng•h/mL and 805 ng/mL, respectively, as compared to 29300 ng•h/mL and 1090 ng/mL in patients with adequate hepatic function including patients with primary liver cancer or hepatic metastases. Although the C_{max} was statistically significant lower in moderately hepatic impaired patients, this difference is not considered clinically relevant. No data are available regarding the influence of severe hepatic dysfunction on the pharmacokinetics of erlotinib. In population pharmacokinetic analysis, increased serum concentrations of total bilirubin were associated with a slower rate of erlotinib clearance.

Renal impairment: Erlotinib and its metabolites are not significantly excreted by the kidney, as less than 9 % of a single dose is excreted in the urine. In population pharmacokinetic analysis, no clinically significant relationship was observed between erlotinib clearance and creatinine clearance, but there are no data available for patients with creatinine clearance <15 ml/min.

5.3 Preclinical safety data

Chronic dosing effects observed in at least one animal species or study included effects on the cornea (atrophy, ulceration), skin (follicular degeneration and inflammation, redness, and alopecia), ovary (atrophy), liver (liver necrosis), kidney (renal papillary necrosis and tubular dilatation), and gastrointestinal tract (delayed gastric emptying and diarrhoea). Red blood cell parameters were decreased and white blood cells, primarily neutrophils, were increased. There were treatment-related increases in ALT, AST and bilirubin. These findings were observed at exposures well below clinically relevant exposures

Based on the mode of action, erlotinib, has the potential to be a teratogen. Data from reproductive toxicology tests in rats and rabbits at doses near the maximum tolerated dose and/or maternally toxic doses showed reproductive (embryotoxicity in rats, embryo resorption and foetotoxicity in rabbits) and developmental (decrease in pup growth and survival in rats) toxicity, but was not teratogenic and did not impair fertility. These findings were observed at clinically relevant exposures.

Erlotinib tested negative in conventional genotoxicity studies. Carcinogenicity studies have not been performed.

A mild phototoxic skin reaction was observed in rats after UV irradiation.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Lactose monohydrate
Cellulose, microcrystalline (E460)
Sodium starch glycolate Type A
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate (E470 b)

Tablet coat:

Hydroxypropyl cellulose (E463)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Hypromellose (E464)

Printing ink brown

Shellac (E904)
Iron oxide red (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC blister sealed with aluminium foil containing 30 tablets.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/05/311/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorization: 19 September 2005

Date of latest renewal:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency.

<http://www.ema.europa.eu>

Appendix 3 企業中核データシート (CDS)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	[REDACTED]			[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	Cognitive			Emotional		
	Attention	Memory	Reasoning	Stress	Mood	Resilience
Baseline	100	100	100	100	100	100
Week 1	95	90	95	90	85	90
Week 2	90	85	90	85	80	85
Week 3	85	80	85	80	75	80
Week 4	80	75	80	75	70	75
Week 5	75	70	75	70	65	70
Week 6	70	65	70	65	60	65
Week 7	65	60	65	60	55	60
Week 8	60	55	60	55	50	55
Week 9	55	50	55	50	45	50
Week 10	50	45	50	45	40	45
Week 11	45	40	45	40	35	40
Week 12	40	35	40	35	30	35
Week 13	35	30	35	30	25	30
Week 14	30	25	30	25	20	25
Week 15	25	20	25	20	15	20
Week 16	20	15	20	15	10	15
Week 17	15	10	15	10	5	10
Week 18	10	5	10	5	0	5
Week 19	5	0	5	0	0	0
Week 20	0	0	0	0	0	0

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

タルセバ錠 25, 100 mg

(エルロチニブ塩酸塩)

[膀胱癌]

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

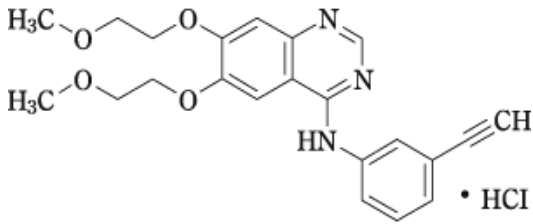
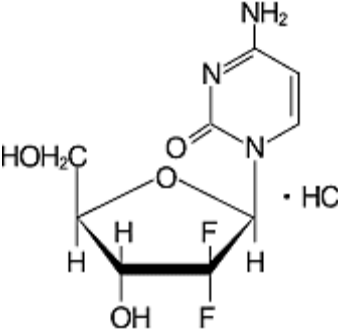
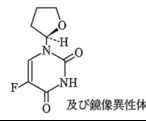
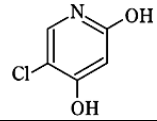
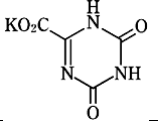
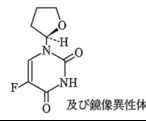
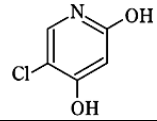
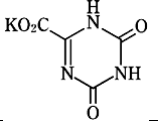
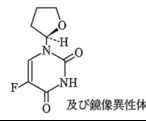
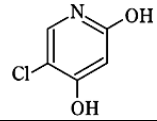
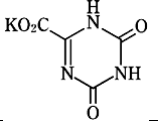
中外製薬株式会社

目次

	頁
1.7 同種同効品一覧表	3

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般の名称	エルロチニブ塩酸塩	ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤						
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg	ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25						
会社名	中外製薬株式会社	日本イーライリリー株式会社	大鵬薬品工業株式会社						
承認年月日	初回承認 2007年10月19日	初回承認 1999年3月12日 膀胱適応 2001年4月4日	初回承認 1999年1月25日 膀胱適応 2006年8月10日						
再審査年月日 再評価年月日	—	2008年10月	—						
規制区分	劇薬, 処方せん医薬品	劇薬, 処方せん医薬品	劇薬, 指定医薬品, 処方せん医薬品						
化学構造式			<table><tr><td>テガフル</td><td>ギメラシル</td><td>オテラシルカリウム</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>	テガフル	ギメラシル	オテラシルカリウム			
テガフル	ギメラシル	オテラシルカリウム							
									
剤型・含量	タルセバ錠25 mg 1錠中エルロチニブ塩酸塩27.32 mg (エルロチニブとして25 mg) タルセバ錠100 mg 1錠中エルロチニブ塩酸塩109.29 mg (エルロチニブとして100 mg)	ジェムザール注射用200 mg 1バイアル中ゲムシタビン塩酸塩228 mg (ゲムシタビンとして200 mg) ジェムザール注射用1 g 1バイアル中ゲムシタビン塩酸塩1140 mg (ゲムシタビンとして1000 mg)	ティーエスワン カプセル20 1カプセル中 テガフル 20 mg ギメラシル 5.8 mg オテラシルカリウム 19.6 mg ティーエスワン カプセル25 1カプセル中 テガフル 25 mg ギメラシル 7.25 mg オテラシルカリウム 24.5 mg						
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 ○治癒切除不能な膀胱癌	非小細胞肺癌, 膀胱癌, 胆道癌, 尿路上皮癌, <u>手術不能又は再発乳癌</u>	胃癌, 結腸・直腸癌, 頭頸部癌, 非小細胞肺癌, <u>手術不能又は再発乳癌</u> , 膀胱癌, 胆道癌						

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩	ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg	ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25
	＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 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。 2. 非小細胞肺癌及び膵癌に対する術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。 3. <u>治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、【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。</u>	＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 胆道癌の場合 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 尿路上皮癌の場合 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 <u>手術不能又は再発乳癌の場合</u> 1. <u>本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</u> 2. <u>本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。</u>	＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1. 結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌の場合 術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。 2. 非小細胞肺癌の場合 非小細胞肺癌における本剤単剤での使用については、有効性及び安全性は確立していない。 3. 手術不能又は再発乳癌の場合 (1) 術前・術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (2) 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の増悪若しくは再発例を対象とすること。 (3) 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩	ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤																		
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg	ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25																		
用法・用量	1. <u>切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌の場合</u> 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。 2. <u>治癒切除不能な膵癌の場合</u> ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして100 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には、50 mg ずつ減量すること。 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。 3. <u>切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌では、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。</u> 4. <u>治癒切除不能な膵癌では、本剤をゲムシタビン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用した場合や本剤を化学放射線療法として使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。</u> 5. <u>治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、【臨床成績】の項の内容を十分に理解した上で行うこと。</u> 6. <u>治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、膵癌を対象とした国内第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。</u> 1. <u>非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌の場合</u> 通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000 mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。 なお、患者の状態により適宜減量する。 2. <u>手術不能又は再発乳癌の場合</u> 通常、成人にはゲムシタビンとして1回1250mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 尿路上皮癌及び手術不能又は再発乳癌に本剤を使用する場合には、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与方法を選択すること。 (注射液の調整法) 本剤の200 mg バイアルは5 mL 以上、1 g バイアルは25 mL 以上の生理食塩液に溶解して用いること。 通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合せて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。 <table><tr><th>体表面積</th><th>初回基準量 (テガフル相当量)</th></tr><tr><td>1.25 m²未満</td><td>40 mg/回</td></tr><tr><td>1.25 m²～1.5 m²未満</td><td>50 mg/回</td></tr><tr><td>1.5 m²以上</td><td>60 mg/回</td></tr></table> なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を40 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg/回とする。 増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75 mg/回を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は40 mg/回とする。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 通常、患者の状態に合せ増減する場合、次の用量を参考とする。 <table><tr><th>減量</th><th>初回基準量</th><th>増量</th></tr><tr><td>休薬</td><td>40 mg/回</td><td>50 mg/回</td></tr><tr><td>休薬←40 mg/回</td><td>50 mg/回</td><td>60 mg/回</td></tr><tr><td>休薬←40 mg/回←50 mg/回</td><td>60 mg/回</td><td>75 mg/回</td></tr></table> なお、増量する場合は1クール毎とし、一段階の増量にとどめること。 2. 治療上やむを得ず休薬期間を短縮する必要がある場合には、本剤の投与によると判断される臨床検査値異常（血液検査、肝・腎機能検査）及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がないことを確認した上で実施	体表面積	初回基準量 (テガフル相当量)	1.25 m ² 未満	40 mg/回	1.25 m ² ～1.5 m ² 未満	50 mg/回	1.5 m ² 以上	60 mg/回	減量	初回基準量	増量	休薬	40 mg/回	50 mg/回	休薬←40 mg/回	50 mg/回	60 mg/回	休薬←40 mg/回←50 mg/回	60 mg/回	75 mg/回
体表面積	初回基準量 (テガフル相当量)																				
1.25 m ² 未満	40 mg/回																				
1.25 m ² ～1.5 m ² 未満	50 mg/回																				
1.5 m ² 以上	60 mg/回																				
減量	初回基準量	増量																			
休薬	40 mg/回	50 mg/回																			
休薬←40 mg/回	50 mg/回	60 mg/回																			
休薬←40 mg/回←50 mg/回	60 mg/回	75 mg/回																			

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩	ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤																										
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg	ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25																										
	<u>膀胱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）</u> <u>非血液毒性</u> <table> <tr> <th>副作用</th><th>Grade</th><th>休薬基準^{a)}</th><th>投与再開時の用量</th></tr> <tr> <td>間質性肺疾患</td><td>Gradeは問われない</td><td>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</td><td>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</td></tr> <tr> <td rowspan="2">角膜炎</td><td>2</td><td>2週間以上継続する場合はGrade 1以下になるまで休薬</td><td>同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。</td></tr> <tr> <td>3</td><td>Grade 1以下になるまで休薬</td><td>50 mgで再開</td></tr> <tr> <td rowspan="2">下痢</td><td>2</td><td>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</td><td>同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。</td></tr> <tr> <td>3</td><td>Grade 1以下になるまで休薬</td><td>50 mgで再開</td></tr> <tr> <td>発疹（ざ瘡/ざ瘡様）</td><td>2</td><td>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</td><td>同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。</td></tr> </table>			副作用	Grade	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量	間質性肺疾患	Gradeは問われない	疑われる症状が発現した場合には、直ちに休薬、その後CT検査を含めた適切な検査を実施し、医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止	医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には、同一用量で投与再開	角膜炎	2	2週間以上継続する場合はGrade 1以下になるまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。	3	Grade 1以下になるまで休薬	50 mgで再開	下痢	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。	3	Grade 1以下になるまで休薬	50 mgで再開	発疹（ざ瘡/ざ瘡様）	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。
副作用	Grade	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量																										
間質性肺疾患	Gradeは問われない	疑われる症状が発現した場合には、直ちに休薬、その後CT検査を含めた適切な検査を実施し、医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止	医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には、同一用量で投与再開																										
角膜炎	2	2週間以上継続する場合はGrade 1以下になるまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。																										
	3	Grade 1以下になるまで休薬	50 mgで再開																										
下痢	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。																										
	3	Grade 1以下になるまで休薬	50 mgで再開																										
発疹（ざ瘡/ざ瘡様）	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。																										
			すること。ただし、その場合であっても少なくとも7日間の休薬期間を設けること。なお、手術不能又は再発乳癌においては休薬期間の短縮を行った場合の安全性は確立していない（使用経験はない）。 3. 骨髄抑制、劇症肝炎等の重篤な副作用を回避するために各クール開始前及び投与期間中は2週間に1回以上、臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には休薬期間の延長、上記に準じた減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。特に1クール目及び増量時には頻回に臨床検査を実施すること（「臨床成績」の項参照）。 4. 基礎的検討（ラット）において空腹時投与ではオテラシルカリウムのバイオアベイラビリティが変化し、フルオロウラシルのリン酸化が抑制されて抗腫瘍効果の減弱が起ることが予想されるので食後投与とすること。 5. 非小細胞肺癌においては、後期臨床第Ⅱ相試験（本剤21日間連日経口投与に、シスプラチン60 mg/m²を第8日目に投与）で用いられた用法・用量以外の有効性及び安全性は確立していない。 6. 本剤と胸部又は腹部放射線療法との併用に関しては有効性及び安全性は確立していない。																										

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩			ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg			ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25
		3	Grade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50 mg で再開	
	AST 又は ALT	3	Grade 2以下になるまで休薬	50 mg で再開	
	上記以外の非血液毒性	2	4週間以上継続した場合はGrade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50 mg で再開	
		3	Grade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50 mg で再開	
	全ての非血液毒性 ^{b)}	4	投与の中止	＝	
	血液毒性				
	副作用	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量		
	Grade 4の血液毒性	Grade 2以下になるまで休薬	同一用量で再開		
	Grade は CTCAE v3.0により評価				
	本剤減量後の増量を行わない。				
50 mg 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。					
a)いずれの場合も3週間以上の連続した休薬で回復しない場合には、投与を中止する。					
b)重篤又は致死性的となる可能性がないと主治医が判断した場合を除く。					

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩	ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg	ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25
警告	【警告】 1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、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。<u>適応患者の選択にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を参照して十分に注意すること。</u>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、<u>膵癌</u>の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。 2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 3. <u>膵癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率（8.5%）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（4.9%）及び特定使用成績調査（全例調査）（4.5%）と比べて高いこと等から、膵癌に使用する場合には、</u>	【警告】 1. 本剤の投与は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 2. 週1回投与を30分間点滴静注により行うこと。〔外国の臨床試験において、週2回以上あるいは1回の点滴を60分以上かけて行うと、副作用が増強した例が報告されている。〕 3. 禁忌、慎重投与の項を参照して適応患者の選択に十分注意すること。 4. 高度な骨髄抑制のある患者には投与しないこと。〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が報告されている。〕 5. 胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者には投与しないこと。〔間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。〕 6. 放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。〔外国の臨床試験において、本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。〔相互作用〕の項参照〕 7. 投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検	【警告】 1. 本剤を含むがん化学療法は、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本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 2. 本剤は従来の経口フルオロウラシル系薬剤とは投与制限毒性（Dose Limiting Toxicity, DLT）が骨髄抑制という点で異なり（「副作用」の項参照）、特に臨床検査値に十分注意する必要がある。頻回に臨床検査を実施すること。 3. 劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸（眼球黄染）があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4. 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、これらの薬剤との併用療法（ホリナート・テガフル・ウラシル療法等）、あるいは抗真菌剤フルシトシンとの併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと（「相互作用」の項参照）。 5. 本剤使用にあたっては添付文書を熟読し、

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩	ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg	ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25
	<u>【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。（「重大な副作用」、【臨床成績】の項参照）。</u> 1) <u>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。</u> 2) <u>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。</u>	査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。	用法・用量を厳守して投与すること。

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩	ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg	ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25
禁忌	【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	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 - 高度な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。〕 - 胸部単純 X 線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者〔症状が増悪し、致命的となることがある。〕 - 胸部への放射線療法を施行している患者〔外国の臨床試験で本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。〔相互作用〕の項参照〕 - 重症感染症を合併している患者〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕 - 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 - 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物実験（マウス、ウサギ）で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。〕	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 - 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 - 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。〕 - 重篤な腎障害のある患者〔フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が著しく低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある（「薬物動態」の項参照）。〕 - 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕 - 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤（これらの薬剤との併用療法を含む）を投与中の患者（「相互作用」の項参照） - フルシトシンを投与中の患者（「相互作用」の項参照） - 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
使用上の注意	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） - 非小細胞肺癌患者で、<u>間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）の患者又はその既往歴のある患者。肺感染症等の患者又はその既往歴のある患者</u>〔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〔肝機能障害が増悪することがある（「重大な副作用」の項参照）。〕	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） - 骨髄抑制のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕 - 間質性肺炎又は肺線維症の既往歴又は合併症がある患者〔間質性肺炎等の重篤な肺毒性を起こすことがある。〕 - 肝障害（肝転移、肝炎、肝硬変等）、アルコール依存症の既往又は合併のある患者〔肝機能の悪化を引き起こすことがある。〕 - 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているので、副作用があらわれやすくなること	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） - 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増強するおそれがある。〕 - 腎障害のある患者〔フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある（「薬物動態」の項参照）。〕 - 肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕 - 感染症を合併している患者〔骨髄抑制によ

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩	ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg	ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25
	照)。本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。] (3) 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（「重大な副作用」の項参照）。]	ある。] (5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照] (6) 心筋梗塞の既往のある患者〔心筋梗塞がみられることがある。]	り，感染症が悪化するおそれがある。] (5) 耐糖能異常のある患者〔耐糖能異常が悪化するおそれがある。] (6) 間質性肺炎又はその既往歴のある患者〔間質性肺炎が発現又は増悪するおそれがある。] (7) 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。] (8) 消化管潰瘍又は出血のある患者〔症状が悪化するおそれがある。] (9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
	2.重要な基本的注意 (1) 本剤を投与するにあたっては，本剤の副作用について患者に十分に説明すること。 (2) 本剤の投与により，間質性肺疾患，発疹，下痢，角膜穿孔，角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。 (3) 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので，初期症状（息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等の有無）を十分に観察し，胸部 X 線検査を行うこと。また，必要に応じて胸部 CT 検査，動脈血酸素分圧（PaO₂），動脈血酸素飽和度（SpO₂），肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂），肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。 (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	2.重要な基本的注意 (1) 腫瘍の明らかな増大，新病変の出現等，病態の進行が認められた場合には投与を中止し，他の適切な治療法に切り替えること。 (2) 骨髄抑制，間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり，ときに致命的な経過をたどることがあるので，投与に際しては臨床症状を十分に観察し，頻回に臨床検査（血液学的検査，肝機能検査，腎機能検査等）を，また，定期的に胸部 X 線検査を行い，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。 1) 骨髄抑制 本剤の投与にあたっては，白血球数及び血小板数の変動に十分留意し，投与当日の白血球数が2000/μL 未満又は血小板数が7万/μL 未満であれば，骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。また，前治療により，骨髄機能が低下している患者では，骨髄抑制が強くあらわれることがあるので，これらの患者では投与量を適宜減量し，臨床検査値に十分注意すること。本剤を週1回3週連続投与した場	2.重要な基本的注意 (1) 本剤投与中止後，他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤あるいは抗真菌剤フルシトシンの投与を行う場合は少なくとも7日以上の間隔をあけること（「相互作用」の項参照）。 (2) 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤あるいは抗真菌剤フルシトシン投与中止後に本剤を投与する場合にはこれらの薬剤の影響を考慮し，適切な間隔をあけてから本剤の投与を開始すること（「相互作用」の項参照）。 (3) 骨髄抑制に起因する重篤な感染症（敗血症等）から敗血症性ショックや播種性血管内凝固により死亡に至った症例が報告されているので，感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。 (4) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。 (5) 本剤の投与により間質性肺炎が発現又は増悪することがあり，死亡に至ることもあるので，投与に際しては間質性肺炎の有無等

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩	ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg	ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25
	(「重大な副作用」の項参照)。 <u>(5) 膀胱癌では、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。</u>	合、白血球数及び好中球数の最低値は投与開始平均約2～3週間後にあらわれ、最低値発現日から約1週間で回復する。 2) 間質性肺炎等の肺毒性 本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部 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）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 (3) 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。 (4) 過敏症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (5) 本剤投与時に傾眠が認められることがあるので、このような症状が発現しないことが確認されるまで、自動車の運転等は行わないように注意すること。 (6) 動物実験（マウス、ウサギ）において、生殖毒性（先天性異常、胚胎発育、妊娠経過、周産期発育あるいは生後発育に対する影響等）が報告されているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には生殖器に対する影響を考慮すること。	を確認し、投与中は呼吸状態、咳、発熱の有無等の臨床症状を十分に観察し、胸部 X 線検査等を行うこと。間質性肺炎の発現又は増悪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。特に非小細胞肺癌では、間質性肺炎等肺障害が他の癌腫より発現しやすい（「副作用」の項参照）。

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩	ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤																											
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg	ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25																											
	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、<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）。 併用注意（併用に注意すること） <table><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><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 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</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%, C_{max}(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><tr><td>CYP3A4誘導剤 リファンピシン</td><td>リファンピシンと本剤を併用すると、本剤の AUC(中</td><td>CYP3A4 誘導剤等との併用により、本剤の代謝が亢進</td></tr></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 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、本剤の 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、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	リファンピシンと本剤を併用すると、本剤の AUC(中	CYP3A4 誘導剤等との併用により、本剤の代謝が亢進	3.相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序</th></tr><tr><td>胸部放射線照射</td><td>外国の臨床試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。</td><td>基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序	胸部放射線照射	外国の臨床試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。	3.相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><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><tr><td>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 フルオロウラシル(5-FU 等) テガフル・ウラシル配合剤(ユーエフティ等) テガフル(フトラフル等) ドキシフルリジン(フルツロン) カベシタビン(ゼロード) カルモフル(ミフロール)</td><td>併用により早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがある。 なお、本剤投与中止後においても少なくとも7日間はこれらの薬剤(療法)を投与しないこと。 また、これらの薬剤の投与中止後に本剤を投与する場合にはこれらの薬剤の影響を考慮し、適切な間隔をあけてから本剤の投与を開始すること。</td><td>本剤中のギメラシルにより、併用されたフルオロウラシルあるいは併用されたこれらフッ化ピリミジンから生成されたフルオロウラシルの異化代謝が阻害され、著しく血中フルオロウラシル濃度が上昇する(「薬物動態」の項参照)。</td></tr><tr><td>ホリナート・テガフル・ウラシル療法(ユーゼル・ユーエフティ等) レボホリナート・フルオロウラシル療法(アイソボリン・5-FU 等)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>フッ化ピリミジン系抗真菌剤 フルシトシン(アンコチル)</td><td></td><td></td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 フルオロウラシル(5-FU 等) テガフル・ウラシル配合剤(ユーエフティ等) テガフル(フトラフル等) ドキシフルリジン(フルツロン) カベシタビン(ゼロード) カルモフル(ミフロール)	併用により早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがある。 なお、本剤投与中止後においても少なくとも7日間はこれらの薬剤(療法)を投与しないこと。 また、これらの薬剤の投与中止後に本剤を投与する場合にはこれらの薬剤の影響を考慮し、適切な間隔をあけてから本剤の投与を開始すること。	本剤中のギメラシルにより、併用されたフルオロウラシルあるいは併用されたこれらフッ化ピリミジンから生成されたフルオロウラシルの異化代謝が阻害され、著しく血中フルオロウラシル濃度が上昇する(「薬物動態」の項参照)。	ホリナート・テガフル・ウラシル療法(ユーゼル・ユーエフティ等) レボホリナート・フルオロウラシル療法(アイソボリン・5-FU 等)			フッ化ピリミジン系抗真菌剤 フルシトシン(アンコチル)		
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、本剤の 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、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	リファンピシンと本剤を併用すると、本剤の AUC(中	CYP3A4 誘導剤等との併用により、本剤の代謝が亢進																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序																												
胸部放射線照射	外国の臨床試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。	基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																												
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 フルオロウラシル(5-FU 等) テガフル・ウラシル配合剤(ユーエフティ等) テガフル(フトラフル等) ドキシフルリジン(フルツロン) カベシタビン(ゼロード) カルモフル(ミフロール)	併用により早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがある。 なお、本剤投与中止後においても少なくとも7日間はこれらの薬剤(療法)を投与しないこと。 また、これらの薬剤の投与中止後に本剤を投与する場合にはこれらの薬剤の影響を考慮し、適切な間隔をあけてから本剤の投与を開始すること。	本剤中のギメラシルにより、併用されたフルオロウラシルあるいは併用されたこれらフッ化ピリミジンから生成されたフルオロウラシルの異化代謝が阻害され、著しく血中フルオロウラシル濃度が上昇する(「薬物動態」の項参照)。																												
ホリナート・テガフル・ウラシル療法(ユーゼル・ユーエフティ等) レボホリナート・フルオロウラシル療法(アイソボリン・5-FU 等)																														
フッ化ピリミジン系抗真菌剤 フルシトシン(アンコチル)																														

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩			ゲムシタビン塩酸塩			テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤		
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg			ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g			ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25		
	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	中央値)が69% 低下した。	し血漿中濃度 が低下する可 能性がある。	(2) 併用注意 (併用に注意すること)			(2) 併用注意 (併用に注意すること)		
	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%、 C _{max} (幾何平均 値)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。	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
	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。	腹部放射線 照射	腹部放射線療 法(体外照射) と同時併用す る場合、重篤 となる局所の 合併症が発現 することがあ る。なお、術 中放射線照射 と併用した際 の本剤の安全 性は確認され ていない。	基礎試験で本 剤は濃度依存 的に放射線照 射の効果を増 強し、本剤に よる放射線感 受性増加が認 められている。	フェニトイン ン	フェニトイン 中毒(嘔気・嘔 吐、眼振、運 動障害等)が 発現すること があるので、 患者の状態を 十分に観察す ること。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	テガフルによ ってフェニ トインの代謝 が抑制され、 フェニトイン の血中濃度が 上昇する。
	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、本剤の 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。	他の抗悪性 腫瘍剤 アルキル化 剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイ ド 等	骨髄抑制が増 強されることが ある。	両剤とも骨髄 抑制を有して いる。	ワルファリン カリウム	ワルファリン カリウムの作 用を増強する ことがあるの で、凝固能の 変動に注意す ること	機序は不明で ある。
	抗凝血薬	INR 増加や胃	機序不明				他の抗悪性腫 瘍剤、放射線 照射等	血液障害、消 化管障害等の 副作用が増強 することがあ るので、患者 の状態を十分 に観察すること。 異常が認め られた場合	副作用が相互 に増強され る。

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩			ゲムシタビン塩酸塩			テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤		
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg			ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g			ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25		
	ワルファリン等	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。						には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	
	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Ⅰ相臨床試験(15例)、国内第Ⅰ相継続試験及び非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(108例)において本剤単独療法を受けた安全性評価対象例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) <u>非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査(全例調査)において、安全性解析対象症例3,488例中2,852例(81.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡用皮疹等の発疹2,199例(63.0%)、下痢819例(23.5%)等であった。間</u>			4.副作用 <u>国内で実施された本剤の臨床試験において発現した副作用を記載した。</u> <承認時> 本剤単独投与の臨床試験における全投与例は506例であり、そのうち安全性評価対象は481例であった。これらにおいて、本剤との因果関係が完全に否定できない死亡例が全投与例506例中9例(1.8%)に認められた。9例の死因の内訳は、腫瘍死3例、間質性肺炎2例、感染性肺炎1例、敗血症2例及び急性呼吸不全1例であった。 <u>転移・再発乳癌を対象とした本剤とパクリタキセルとの併用投与の臨床試験における全投与例は62</u>			4.副作用 (単独投与時) 単独投与による臨床試験(下記の前治療有乳癌症例、膵癌症例及び胆道癌症例を除く)において、副作用評価可能症例は578例であり、副作用発現率は87.2%(504例)であった。また、前治療(タキサン系抗悪性腫瘍剤)を有する手術不能又は再発乳癌(前治療有乳癌と略す)、膵癌及び胆道癌では、副作用発現率がそれぞれ96.4%、98.3%及び94.9%と他の癌腫に比較して高かった。また、膵癌では重度の発現率も高く、特に食欲不振・悪心・嘔吐・下痢等の胃腸障害で顕著であった。 臨床上重要と考えられる副作用は次のとおりであ		

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩	ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤																																																											
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg	ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25																																																											
	質性肺疾患は158例（4.5%）に認められ、そのうち死亡に至った症例は55例（1.6%）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34.8%（55/158例）であった。（2010年5月集計時） <u>膀胱癌を対象とした国内第 II 相臨床試験において本剤とゲムシタビンとの併用療法を受けた安全性評価対象例106例中、105例（99.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹99例（93.4%）、白血球減少85例（80.2%）、血小板減少、食欲不振各77例（72.6%）、ヘモグロビン減少76例（71.7%）、ヘマトクリット減少、好中球減少各73例（68.9%）等であった。（効能・効果追加承認時）</u> (1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患（非小細胞肺癌4.5%、膀胱癌8.5%）：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 2) 肝炎、肝不全（以上頻度不明^{注2)}）、肝機能障害（非小細胞肺癌2.0%、膀胱癌12.3%）：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（非小細胞肺癌1.1%、膀胱癌	<u>例であり、そのうち安全性評価対象は62例であった。本剤及びパクリタキセルの因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。</u> <u>安全性評価対象62例において認められた臨床検査値異常変動を含む副作用のうち、主なものは骨髄抑制〔特に、白血球減少（91.9%）、好中球減少（93.5%）、リンパ球減少（51.6%）、赤血球減少（64.5%）、ヘモグロビン減少（77.4%）及び血小板減少（69.4%）〕、AST（GOT）上昇（77.4%）、ALT（GPT）上昇（64.5%）、倦怠感（62.9%）、脱毛（61.3%）、悪心（48.4%）、食欲不振（46.8%）、血管障害（43.5%）、関節痛（38.7%）、感覚鈍麻（35.5%）、味覚異常（33.9%）、筋痛（32.3%）であった。</u> <再審査終了時> 使用成績調査（非小細胞肺癌）の結果、安全性評価対象例2110例のうち副作用発現症例は1581例（74.9%）であり、副作用発現件数は4974件であった。 市販後臨床試験の結果、安全性評価対象例238例のうち副作用発現症例は238例（100%）であり、副作用発現件数は4249件であった。 (1) 重大な副作用 発現頻度については、国内の本剤単独投与の臨床試験において認められたものを記載した。 1) 骨髄抑制：白血球減少（72.6%、ただし、2000/μL 未満の減少は17.5%）、好中球減少（69.2%、ただし、1000/μL 未満の減少は32.1%）、血小板減少（41.4%、ただし、5万/μL 未満の減少は4.2%）、貧血〔ヘモグロビン減少（66.5%、ただし、8.0 g/dL 未満の減少は13.1%）、赤血球減少（52.6%）〕	った。（効能追加時） また、臨床重要と考えられる副作用の発現時期及び回復期間に関する解析の結果は後述のごとくであった（「臨床成績」の項参照）。 <table><tr><th rowspan="2">副作用</th><th colspan="4">単独投与時発現率</th></tr><tr><th>全体^{注1} (578例)</th><th>前治療有 乳癌 (55例)</th><th>膀胱 (59例)</th><th>胆道癌 (59例)</th></tr><tr><td>副作用発 現率 (グレード 3以上)^{注2}</td><td>87.2% (22.5%)</td><td>96.4% (30.9%)</td><td>98.3% (42.4%)</td><td>94.9% (30.5%)</td></tr><tr><td>白血球減 少 (2000/mm³ 未満)</td><td>45.8% (2.8%)</td><td>69.1% (9.1%)</td><td>32.2% (0%)</td><td>49.2% (3.4%)</td></tr><tr><td>好中球減 少 (1000/mm³ 未満)</td><td>43.9% (8.5%)</td><td>72.7% (10.9%)</td><td>27.1% (6.8%)</td><td>42.4% (5.1%)</td></tr><tr><td>ヘモグロ ビン減少 (8 g/dL 未 満)</td><td>38.1% (5.7%)</td><td>45.5% (3.6%)</td><td>50.8% (5.1%)</td><td>50.8% (6.8%)</td></tr><tr><td>血小板減 少 (5 × 10⁴ /mm³未満)</td><td>10.9% (1.6%)</td><td>38.2% (1.8%)</td><td>33.9% (1.7%)</td><td>23.7% (0%)</td></tr><tr><td>AST(GOT) 上昇</td><td>11.1%</td><td>34.5%</td><td>18.6%</td><td>37.3%</td></tr><tr><td>ALT(GPT) 上昇</td><td>11.1%</td><td>29.1%</td><td>16.9%</td><td>27.1%</td></tr><tr><td>食欲不振 (グレード 3以上)</td><td>33.9% (3.5%)</td><td>54.5% (5.5%)</td><td>61.0% (13.6%)</td><td>33.9% (6.8%)</td></tr><tr><td>悪心(グレ ード3以 上)</td><td>22.3% (0%)</td><td>47.3% (0%)</td><td>55.9% (10.2%)</td><td>32.2% (3.4%)</td></tr><tr><td>嘔吐(グレ ード3以 上)</td><td>7.8% (0.5%)</td><td>30.9% (0%)</td><td>35.6% (5.1%)</td><td>20.3% (1.7%)</td></tr></table>	副作用	単独投与時発現率				全体 ^{注1} (578例)	前治療有 乳癌 (55例)	膀胱 (59例)	胆道癌 (59例)	副作用発 現率 (グレード 3以上) ^{注2}	87.2% (22.5%)	96.4% (30.9%)	98.3% (42.4%)	94.9% (30.5%)	白血球減 少 (2000/mm ³ 未満)	45.8% (2.8%)	69.1% (9.1%)	32.2% (0%)	49.2% (3.4%)	好中球減 少 (1000/mm ³ 未満)	43.9% (8.5%)	72.7% (10.9%)	27.1% (6.8%)	42.4% (5.1%)	ヘモグロ ビン減少 (8 g/dL 未 満)	38.1% (5.7%)	45.5% (3.6%)	50.8% (5.1%)	50.8% (6.8%)	血小板減 少 (5 × 10 ⁴ /mm ³ 未満)	10.9% (1.6%)	38.2% (1.8%)	33.9% (1.7%)	23.7% (0%)	AST(GOT) 上昇	11.1%	34.5%	18.6%	37.3%	ALT(GPT) 上昇	11.1%	29.1%	16.9%	27.1%	食欲不振 (グレード 3以上)	33.9% (3.5%)	54.5% (5.5%)	61.0% (13.6%)	33.9% (6.8%)	悪心(グレ ード3以 上)	22.3% (0%)	47.3% (0%)	55.9% (10.2%)	32.2% (3.4%)	嘔吐(グレ ード3以 上)	7.8% (0.5%)	30.9% (0%)	35.6% (5.1%)	20.3% (1.7%)
副作用	単独投与時発現率																																																													
	全体 ^{注1} (578例)	前治療有 乳癌 (55例)	膀胱 (59例)	胆道癌 (59例)																																																										
副作用発 現率 (グレード 3以上) ^{注2}	87.2% (22.5%)	96.4% (30.9%)	98.3% (42.4%)	94.9% (30.5%)																																																										
白血球減 少 (2000/mm ³ 未満)	45.8% (2.8%)	69.1% (9.1%)	32.2% (0%)	49.2% (3.4%)																																																										
好中球減 少 (1000/mm ³ 未満)	43.9% (8.5%)	72.7% (10.9%)	27.1% (6.8%)	42.4% (5.1%)																																																										
ヘモグロ ビン減少 (8 g/dL 未 満)	38.1% (5.7%)	45.5% (3.6%)	50.8% (5.1%)	50.8% (6.8%)																																																										
血小板減 少 (5 × 10 ⁴ /mm ³ 未満)	10.9% (1.6%)	38.2% (1.8%)	33.9% (1.7%)	23.7% (0%)																																																										
AST(GOT) 上昇	11.1%	34.5%	18.6%	37.3%																																																										
ALT(GPT) 上昇	11.1%	29.1%	16.9%	27.1%																																																										
食欲不振 (グレード 3以上)	33.9% (3.5%)	54.5% (5.5%)	61.0% (13.6%)	33.9% (6.8%)																																																										
悪心(グレ ード3以 上)	22.3% (0%)	47.3% (0%)	55.9% (10.2%)	32.2% (3.4%)																																																										
嘔吐(グレ ード3以 上)	7.8% (0.5%)	30.9% (0%)	35.6% (5.1%)	20.3% (1.7%)																																																										

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩	ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤																																				
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg	ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25																																				
	0.9%)：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。 4) <u>急性腎不全（非小細胞肺癌0.1%、膀胱癌頻度不明^{注2)}</u>）：急性腎不全等の重篤な腎機能障害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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 5) <u>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（非小細胞肺癌0.1%未満、膀胱癌頻度不明^{注2)}</u>、<u>中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（頻度不明^{注2)}</u>、<u>多形紅斑（非小細胞肺癌0.1%未満、膀胱癌頻度不明^{注2)}</u>）：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。 6) <u>消化管穿孔（非小細胞肺癌0.1%未満、膀胱癌頻度不明^{注2)}</u>、<u>消化管潰瘍（非小細胞肺癌0.2%、膀胱癌頻度不明^{注2)}</u>、<u>消化管出血（非小細胞肺癌0.1%未満、膀胱癌0.9%）</u>：消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血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、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。	等があらわれることがあるので、血液学的検査を頻回に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。 2) <u>間質性肺炎（1.0%）</u>：間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。 3) <u>アナフィラキシー様症状（0.2%）</u>：呼吸困難等のアナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) <u>心筋梗塞（0.2%）</u>：心筋梗塞がみられることがある。 5) <u>うっ血性心不全</u>：うっ血性心不全があらわれることがある。 6) <u>肺水腫</u>：肺水腫があらわれることがある。 7) <u>気管支痙攣</u>：気管支痙攣があらわれることがある。 8) <u>成人呼吸促迫症候群（ARDS）</u>：成人呼吸促迫症候群（ARDS）があらわれることがある。 9) <u>腎不全</u>：腎不全があらわれることがある。 10) <u>溶血性尿毒症症候群（0.2%）</u>：溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN 上昇、LDH 上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を	<table><tr><td>下痢(グレード3以上)</td><td>18.7% (2.9%)</td><td>38.2% (5.5%)</td><td>37.3% (6.8%)</td><td>22.0% (1.7%)</td></tr><tr><td>全身倦怠感^{注3)}</td><td>22.3%</td><td>47.3%</td><td>47.5%</td><td>35.6%</td></tr><tr><td>口内炎</td><td>17.1%</td><td>41.8%</td><td>25.4%</td><td>27.1%</td></tr><tr><td>色素沈着</td><td>21.3%</td><td>47.3%</td><td>39.0%</td><td>42.4%</td></tr><tr><td>発疹</td><td>11.8%</td><td>16.4%</td><td>22.0%</td><td>22.0%</td></tr></table> 注1：前治療有乳癌症例、膀胱癌症例及び胆道癌症例を除く 注2：グレード分類は、NCI-CTC あるいは日本癌治療学会基準で集計 注3：疲労を含む （併用投与時） 非小細胞肺癌に対する後期臨床第 II 相試験として行った併用試験（本剤21日間連日経口投与に、シスプラチン60 mg/m²を第8日目に投与）において、副作用評価可能症例は55例であり、全例に何らかの副作用が発現した。 临床上重要と考えられる副作用は次のとおりであった。（効能追加時） <table><tr><th rowspan="2">副作用</th><th>併用投与時発現率</th></tr><tr><th>非小細胞肺癌 (55例)</th></tr><tr><td>副作用発現率 (グレード3以上)^{注4)}</td><td>100.0% (61.8%)</td></tr><tr><td>白血球減少 (2000/mm³未満)</td><td>52.7% (5.5%)</td></tr><tr><td>好中球減少 (1000/mm³未満)</td><td>65.5% (29.1%)</td></tr><tr><td>ヘモグロビン減少 (8 g/dL 未満)</td><td>90.9% (21.8%)</td></tr></table>	下痢(グレード3以上)	18.7% (2.9%)	38.2% (5.5%)	37.3% (6.8%)	22.0% (1.7%)	全身倦怠感 ^{注3)}	22.3%	47.3%	47.5%	35.6%	口内炎	17.1%	41.8%	25.4%	27.1%	色素沈着	21.3%	47.3%	39.0%	42.4%	発疹	11.8%	16.4%	22.0%	22.0%	副作用	併用投与時発現率	非小細胞肺癌 (55例)	副作用発現率 (グレード3以上) ^{注4)}	100.0% (61.8%)	白血球減少 (2000/mm ³ 未満)	52.7% (5.5%)	好中球減少 (1000/mm ³ 未満)	65.5% (29.1%)	ヘモグロビン減少 (8 g/dL 未満)	90.9% (21.8%)
下痢(グレード3以上)	18.7% (2.9%)	38.2% (5.5%)	37.3% (6.8%)	22.0% (1.7%)																																			
全身倦怠感 ^{注3)}	22.3%	47.3%	47.5%	35.6%																																			
口内炎	17.1%	41.8%	25.4%	27.1%																																			
色素沈着	21.3%	47.3%	39.0%	42.4%																																			
発疹	11.8%	16.4%	22.0%	22.0%																																			
副作用	併用投与時発現率																																						
	非小細胞肺癌 (55例)																																						
副作用発現率 (グレード3以上) ^{注4)}	100.0% (61.8%)																																						
白血球減少 (2000/mm ³ 未満)	52.7% (5.5%)																																						
好中球減少 (1000/mm ³ 未満)	65.5% (29.1%)																																						
ヘモグロビン減少 (8 g/dL 未満)	90.9% (21.8%)																																						

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩			ゲムシタビン塩酸塩			テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤																																														
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg			ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g			ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25																																														
	7) 角膜穿孔（頻度不明^{注2)}）, 角膜潰瘍（<u>非小細胞肺癌0.1%未満, 膝癌頻度不明^{注2)}</u>）：角膜穿孔, 角膜潰瘍があらわれることがあるので, 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。 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。 <u>非小細胞肺癌</u> (頻度不明は※) <table><tr><td></td><td>5%以上又は頻度不明^{注2)}</td><td>1%以上5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>皮膚^{注3)}</td><td>ざ瘡様皮疹等の発疹(64.2%), 皮膚乾燥・皮膚亀裂(9.1%), 爪囲炎等の爪の障害(8.5%), そう痒症(5.8%), 男性型多毛症※</td><td></td><td>皮膚潰瘍, 脱毛, 皮下出血, 皮膚色素沈着, 皮膚血管炎, 光線過敏症</td></tr><tr><td>眼^{注4)}</td><td></td><td>結膜炎</td><td>角膜炎, 眼乾燥, 眼瞼炎, 角膜びらん, 睫毛/眉毛の異常, 眼</td></tr></table>				5%以上又は頻度不明 ^{注2)}	1%以上5%未満	1%未満	皮膚 ^{注3)}	ざ瘡様皮疹等の発疹(64.2%), 皮膚乾燥・皮膚亀裂(9.1%), 爪囲炎等の爪の障害(8.5%), そう痒症(5.8%), 男性型多毛症※		皮膚潰瘍, 脱毛, 皮下出血, 皮膚色素沈着, 皮膚血管炎, 光線過敏症	眼 ^{注4)}		結膜炎	角膜炎, 眼乾燥, 眼瞼炎, 角膜びらん, 睫毛/眉毛の異常, 眼	中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり, 透析療法が必要となることもある。 11) 皮膚障害（頻度不明）：重篤な皮膚障害（紅斑, 水疱, 落屑等）があらわれることがある。 12) 肝機能障害, 黄疸（頻度不明）：AST(GOT), ALT(GPT), Al-P の上昇等の重篤な肝機能障害, 黄疸があらわれることがある。 (2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には, 臨床所見等の重篤度に応じ, 減量, 投与中止等の適切な処置を行うこと。国内の本剤単独投与の臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した。 <table><tr><td>副作用分類</td><td>10%以上又は頻度不明(頻度不明には※)</td><td>1～10%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>頻脈, 血圧上昇</td><td>血圧低下, 狭心痛, 動悸, 心室性期外収縮, 発作性上室頻拍, 心電図異常(ST上昇)</td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸困難, 高炭酸ガス血症^{注1)}, 低酸素</td><td>PIE(肺好酸球浸潤)症候群, 喘鳴, 喀痰, 息切れ</td></tr></table>			副作用分類	10%以上又は頻度不明(頻度不明には※)	1～10%未満	1%未満	循環器		頻脈, 血圧上昇	血圧低下, 狭心痛, 動悸, 心室性期外収縮, 発作性上室頻拍, 心電図異常(ST上昇)	呼吸器		呼吸困難, 高炭酸ガス血症 ^{注1)} , 低酸素	PIE(肺好酸球浸潤)症候群, 喘鳴, 喀痰, 息切れ	<table><tr><td>血小板減少(5 × 10⁴/mm³未満)</td><td>60.0% (1.8%)</td></tr><tr><td>AST(GOT)上昇</td><td>14.5%</td></tr><tr><td>ALT(GPT)上昇</td><td>14.5%</td></tr><tr><td>食欲不振(グレード3以上)</td><td>78.2% (12.7%)</td></tr><tr><td>悪心(グレード3以上)</td><td>65.5% (10.9%)</td></tr><tr><td>嘔吐(グレード3以上)</td><td>38.2% (7.3%)</td></tr><tr><td>下痢(グレード3以上)</td><td>34.5% (7.3%)</td></tr><tr><td>口内炎</td><td>25.5%</td></tr><tr><td>色素沈着</td><td>23.6%</td></tr><tr><td>発疹</td><td>9.1%</td></tr></table> 注4：グレード分類は, NCI-CTC で集計 (非小細胞肺癌使用成績調査における間質性肺炎・肺障害の発現頻度) 製造販売後調査において実施した非小細胞肺癌使用成績調査では間質性肺炎は0.7% (11/1669例), 放射線性肺臓炎・呼吸困難・呼吸不全等の肺障害は0.7% (12/1669例)であった。 (1) 重大な副作用 1) 骨髄抑制, 溶血性貧血：汎血球減少, 無顆粒球症（症状：発熱, 咽頭痛, 倦怠感等）, 白血球減少, 貧血, 血小板減少等の重篤な骨髄抑制（頻度上記）, 溶血性貧血（頻度不明）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。			血小板減少(5 × 10 ⁴ /mm ³ 未満)	60.0% (1.8%)	AST(GOT)上昇	14.5%	ALT(GPT)上昇	14.5%	食欲不振(グレード3以上)	78.2% (12.7%)	悪心(グレード3以上)	65.5% (10.9%)	嘔吐(グレード3以上)	38.2% (7.3%)	下痢(グレード3以上)	34.5% (7.3%)	口内炎	25.5%	色素沈着	23.6%	発疹	9.1%
	5%以上又は頻度不明 ^{注2)}	1%以上5%未満	1%未満																																																		
皮膚 ^{注3)}	ざ瘡様皮疹等の発疹(64.2%), 皮膚乾燥・皮膚亀裂(9.1%), 爪囲炎等の爪の障害(8.5%), そう痒症(5.8%), 男性型多毛症※		皮膚潰瘍, 脱毛, 皮下出血, 皮膚色素沈着, 皮膚血管炎, 光線過敏症																																																		
眼 ^{注4)}		結膜炎	角膜炎, 眼乾燥, 眼瞼炎, 角膜びらん, 睫毛/眉毛の異常, 眼																																																		
副作用分類	10%以上又は頻度不明(頻度不明には※)	1～10%未満	1%未満																																																		
循環器		頻脈, 血圧上昇	血圧低下, 狭心痛, 動悸, 心室性期外収縮, 発作性上室頻拍, 心電図異常(ST上昇)																																																		
呼吸器		呼吸困難, 高炭酸ガス血症 ^{注1)} , 低酸素	PIE(肺好酸球浸潤)症候群, 喘鳴, 喀痰, 息切れ																																																		
血小板減少(5 × 10 ⁴ /mm ³ 未満)	60.0% (1.8%)																																																				
AST(GOT)上昇	14.5%																																																				
ALT(GPT)上昇	14.5%																																																				
食欲不振(グレード3以上)	78.2% (12.7%)																																																				
悪心(グレード3以上)	65.5% (10.9%)																																																				
嘔吐(グレード3以上)	38.2% (7.3%)																																																				
下痢(グレード3以上)	34.5% (7.3%)																																																				
口内炎	25.5%																																																				
色素沈着	23.6%																																																				
発疹	9.1%																																																				

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩				ゲムシタビン塩酸塩				テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg				ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g				ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25
				そう痒症, 眼脂, 霧視			血, 咳嗽		2) 播種性血管内凝固症候群 (DIC) : 播種性血管内凝固症候群 (DIC) (0.4%) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 血小板数, 血清 FDP 値, 血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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。 3) 劇症肝炎等の重篤な肝障害 (頻度不明) (「警告」の項参照) 4) 脱水症状: 激しい下痢があらわれ, 脱水症状 (頻度不明) まで至ることがあるので, 観察を十分に行い, このような症状があらわれた場合には投与を中止し, 補液等の適切な処置を行うこと。 5) 重篤な腸炎 (0.5%) : 出血性腸炎, 虚血性腸炎, 壊死性腸炎等があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。 6) 間質性肺炎: 間質性肺炎 (0.3%) (初期症状: 咳嗽, 息切れ, 呼吸困難, 発熱等) 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し, 胸部 X 線等の検査を行い, ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 7) 心筋梗塞, 狭心症, 不整脈, 心不全: 心筋梗塞, 狭心症, 不整脈 (心室頻拍等を含む), 心不全 (いずれも頻度不明) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 胸痛, 失神, 動悸, 心電図異常, 息切れ等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。 8) 重篤な口内炎, 消化管潰瘍, 消化管出血, 消化管穿孔: 重篤な口内炎 (頻度不明),
肝臓		ビリルビン上昇, ALT(GPT) 上昇, AST(GOT) 上昇, AI-P 上昇, LDH 上昇	γ-GTP 上昇		腎臓	総蛋白低下, 電解質異常, <u>アルブミン低下</u>	BUN 上昇, 蛋白尿, 血尿, クレアチニン上昇	乏尿	
腎臓		クレアチニン上昇	尿潜血陽性, BUN 上昇, 尿沈渣異常		消化器	食欲不振, 悪心・嘔吐	下痢, 便秘, 口内炎, <u>胃部不快感</u>	歯肉炎	
血液		貧血	白血球増加, 白血球減少, リンパ球減少, 血小板減少, 好中球増加, 好中球減少		肝臓	AST(GOT) 上昇, ALT(GPT) 上昇, LDH 上昇, AI-P 上昇	ビリルビン上昇, A/G 比低下, γ-GTP 上昇, <u>ウロビリニン尿</u>		
					精神神経系		頭痛, めまい, <u>不眠, 知覚異常</u>	嗜眠, しびれ	
					皮膚	発疹	脱毛 ^{注2)} , <u>そう痒感</u>	<u>蕁麻疹</u>	
					注射部位		<u>注射部位反応(静脈炎, 疼痛, 紅斑)</u>		
消化器	下痢(25.2%), 口内炎 (10.0%), 食欲不振(7.5%)	悪心, 嘔吐, 口唇炎, 腹痛	便秘, 口内乾燥, 胃炎, アミラーゼ増加, 腸炎, 食道炎, 胸や		血管障害		<u>末梢性血管炎</u> ^{注2)}	<u>末梢性壊疽</u>	
					その他	疲労感, 発熱, インフルエンザ様	体重減少, 尿糖陽性, 好	眼底出血, 体温低下, 耳鳴り,	

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩				ゲムシタピン塩酸塩				テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤															
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg				ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g				ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25															
	呼吸器			け 鼻出血, 咳嗽, 呼吸困難, 喀血, 口腔咽頭痛		症状(倦怠感, 無力症, 発熱, 頭痛, 悪寒, 筋痛, 発汗, 鼻炎等)*, 放射線照射リコール反応*, 血小板増加	酸球增多 関節痛 ^{注1)} , 悪寒, 味覚異常 ^{注2)} , 鼻出血, 倦怠感 ^{注2)} , 浮腫, CRP 上昇, 体重増加, 疼痛 ^{注2)} , ほてり, 胸部不快感	眼脂, 無力症, 顔面浮腫	消化管潰瘍 (0.5%), 消化管出血 (0.3%), 消化管穿孔 (頻度不明) 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し, 腹部 X 線等の必要な検査を行い, 適切な処置を行うこと。 9) 急性腎不全: 急性腎不全等の重篤な腎障害 (頻度不明) 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し, 適切な処置を行うこと。 10) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群): 皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死症 (頻度不明) 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し, 適切な処置を行うこと。 11) 白質脳症等を含む精神神経障害: 白質脳症 (意識障害, 小脳失調, 痴呆様症状等を主症状とする) や意識障害, 失見当識, 傾眠, 記憶力低下, 錐体外路症状, 言語障害, 四肢麻痺, 歩行障害, 尿失禁, 知覚障害 (いずれも頻度不明) 等があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 12) 急性肺炎: 急性肺炎 (頻度不明) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 腹痛, 血清アミラーゼ値の上昇等があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。 13) 横紋筋融解症: 筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症 (頻度不明)															
	精神神経系		味覚異常	不眠症, 頭痛, 浮動性めまい																				
	その他		感染症, 発熱, けん怠感, 疲労, 電解質異常, CRP 上昇	体重減少, 血中アルブミン減少, 血糖値上昇, 総蛋白減少, 血圧上昇																				
	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。 膀胱 (ゲムシタピンとの併用療法) (頻度不明は※)																							
		20%以上又は頻度不明 ^{注2)}	10%以上20%未満	10%未満																				
皮膚 ^{注3)}	ざ瘡様皮疹等の発疹 (93.4%), そう痒症 (53.8%), 皮膚乾燥・皮膚亀裂		爪囲炎等の爪の障害	皮膚剥脱 皮膚色素沈着																				
					尿路上皮癌におけるシスプラチンとの併用時の安全性情報 外国で実施された本剤とシスプラチンとの併用投与による尿路上皮癌の化学療法初回治療例に対する第 III 相試験において203例が割り付けられ, これらの症例に認められた有害事象は以下のとおりであった。																			
					<table><tr><td>項目</td><td>グレード3 (%)</td><td>グレード4 (%)</td></tr><tr><td>血液毒性</td><td></td><td></td></tr><tr><td>貧血</td><td>23.5</td><td>3.5</td></tr><tr><td>血小板減少</td><td>28.5</td><td>28.5</td></tr></table>				項目	グレード3 (%)	グレード4 (%)	血液毒性			貧血	23.5	3.5	血小板減少	28.5	28.5				
項目	グレード3 (%)	グレード4 (%)																						
血液毒性																								
貧血	23.5	3.5																						
血小板減少	28.5	28.5																						

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩				ゲムシタビン塩酸塩			テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤		
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg				ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g			ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25		
	眼 ^{注4)}	(46.2%), 脱毛, 男性型多毛症*, 光線過敏症*		結膜炎, 角膜炎, 睫毛／眉毛の異常, 眼乾燥, 眼瞼炎, 眼脂, 霧視	好中球減少	41.2	29.9	明) があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 14) 嗅覚脱失：嗅覚障害 (0.1%) があらわれ、嗅覚脱失 (頻度不明) まで至ることがあるので、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。 (2) 重大な副作用 (類薬) 次の副作用はテガフルにおいて報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 1) 肝硬変 [プロトロンビン時間延長, アルブミン低下, コリンエステラーゼ低下等] 2) ネフローゼ症候群 (3) その他の副作用 次の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。過敏症があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。前治療有乳癌においては、手足症候群21.8%と副作用発現率が高かった。製造販売後に実施した切除不能又は再発胃癌症例を対象とした臨床試験の TS-1単独投与においては、流涙16.0%と副作用発現率が高かった。		
					非血液毒性					
					粘膜炎	1.0	0			
					悪心／嘔吐	22.0	0			
	肝臓	ALT(GPT)上昇(55.7%), AST(GOT)上昇(53.8%), γ-GTP 上昇(33.0%), Al-P 上昇, LDH 上昇	ビリルビン上昇		脱毛	10.5	0			
					感染	2.0	0.5			
					下痢	3.0	0			
					肺毒性	2.5	0.5			
					血尿	4.5	0			
					便秘	1.5	0			
腎臓		尿潜血陽性, 尿中蛋白陽性, BUN 上昇	クレアチニン上昇	出血	2.0	0				
				意識状態異常 (State of consciousness)	0.5	0				
				注) WHO 毒性基準により判定し、いずれかの投与群において2%を超えた事象のみ記載。						
								頻度 分類		
								血液		
								白血球減少, 好中球減少, 血小板減少, 赤		
								出血傾向(皮下出血斑, 鼻出血, 凝固因子異常), 好酸球増多, 白血球増多		
								頻度不明		

一般の名称	エルロチニブ塩酸塩				ゲムシタビン塩酸塩		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤			
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg				ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g		ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25			
	<u>血液</u>	<u>白血球減少(80.2%), 血小板減少(72.6%), ヘモグロビン減少(71.7%), 好中球減少(68.9%), ヘマトクリット減少(68.9%), 赤血球減少(67.9%), リンパ球減少(43.4%)</u>	<u>単球減少, 血小板増加</u>	<u>好酸球減少, 貧血, 白血球増加</u>			<u>血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット値減少, リンパ球減少</u>			
						<u>肝臓</u>		<u>AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, ビリルビン上昇, Al-P 上昇</u>	<u>黄疸, 尿ウロビリノーゲン陽性</u>	
						<u>腎臓</u>			<u>BUN 上昇, クレアチニン上昇, 蛋白尿, 血尿</u>	
						<u>消化器</u>		<u>食欲不振(72.6%), 悪心(52.8%), 下痢(49.1%), 口内炎(35.8%), 嘔吐, 便秘, 鼓腸*</u>	<u>血中アミラーゼ増加</u>	<u>口唇炎, 腹痛, 消化不良, 口内乾燥, 食道炎, 胃炎, 腸炎</u>
	<u>呼吸器</u>			<u>咳嗽, 鼻出血, 鼻咽頭炎, 呼吸困難</u>						
	<u>精神神経系</u>	<u>味覚異常</u>		<u>不眠症, 頭痛, ニューロパシー, うつ病, 浮動性めま</u>						
		<u>皮膚</u>	<u>色素沈着</u>	<u>紅斑, 落屑, 潮紅, 水疱, 手足症候群, 皮膚潰瘍, 皮膚炎, 脱毛, 爪の異常, 爪囲炎, 単純疱疹, 皮膚の乾燥・荒れ</u>		<u>光線過敏症, DLE 様皮疹</u>				
<u>過敏症</u>	<u>発疹</u>	<u>そう痒</u>								
<u>精神</u>	<u>全身倦怠感</u>	<u>しびれ感, 頭痛,</u>	<u>ふらつ</u>							

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩				ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤			
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg				ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25			
				い		神経系		頭重感, めまい	き
	その他	疲労(52.8%), 体重減少(50.0%), 血中アルブミン減少(33.0%), 発熱(30.2%), CRP 上昇, 総蛋白減少, 血中カリウム等の電解質異常	けん怠感	血圧上昇, 血中コレステロール減少, 血糖値上昇, KL-6 増加, 浮腫, 感染症(肺炎, 蜂巣炎等), 悪寒		循環器		血圧低下, 血圧上昇, 心電図異常, レイノー症状	動悸
						眼		流涙, 結膜炎, 角膜炎, 角膜びらん, 眼痛, 視力低下, 眼乾燥	角膜潰瘍, 涙道閉塞
						その他	LDH 上昇, 総蛋白減少, アルブミン低下	発熱, 全身熱感, 鼻炎, 咽頭炎, 痰, 糖尿, 血糖値上昇, 浮腫, 筋肉痛, CK(CPK)上昇, 関節痛, 電解質異常(血清ナトリウム上昇, 血清ナトリウム低下, 血清カリウム上昇, 血清カリウム低下, 血清カルシウム上昇, 血清カルシウム低下, 血清クロール上昇, 血清クロール低下), 体重減少	血清アミラーゼ値上昇
						発現頻度は承認時までの単独投与による臨床試験から算出した。 (4) その他の副作用（類薬） 次の副作用はテガフルにおいて報告があるので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 脂肪肝, 嚥下困難, 耳鳴, 興奮, 血清尿酸			

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩	ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg	ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25
			値上昇, 女性型乳房
	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。	5.高齢者への投与 高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、骨髄抑制等の副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。	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場合が多いので、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。]	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投与しないこと。[動物実験（マウス、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。] (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]	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投与しないこと。[テガフル・ウラシルを投与された婦人において奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、動物実験で催奇形作用の報告（妊娠ラット及びウサギ（テガフル相当量7 mg/kg, 1.5 mg/kg）の連日経口投与で胎児の内臓異常、骨格異常、化骨遅延等が認められている）がある。] (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[使用経験がない。動物実験（ラット）で乳汁中移行が報告されている。]
	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。	7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立されていない。[使用経験がない。]	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。[使用経験がない。小児等に投与する必要がある場合は性腺に対する影響を考慮し、副作用の発現に特に注意すること。]
	8.過量投与 過量投与時に重度の下痢、発疹、ALT（GPT）、AST（GOT）の上昇等が発現することがある。このような場合には、本剤の投与を休薬し、必要に		

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩	ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg	ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25
	応じて適切な処置を行うこと。 9.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。〕	8.適用上の注意 (1) 30分間で点滴静脈内投与し、皮下、筋肉内には投与しないこと。 (2) 溶解後は速やかに投与すること。溶液を冷蔵庫に保存すると結晶が析出することがあるので、保存する場合でも室温（15～30℃）で保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。 (3) 皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。	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。〕
	10.その他の注意 (1) 国内で実施した<u>非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</u>における多変量解析の結果、喫煙歴有、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が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された。（2010年5月集計時） (2) 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。 (3) 海外において、NSAID_s との併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある。 (4) 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	9.その他の注意 変異原性試験のうち、マウスリンフォーマ細胞を用いた <i>in vitro</i> 遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。	9.その他の注意 (1) 本剤を投与した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。 (2) フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。 (3) 本剤との因果関係は不明であるが、脳梗塞がみられたとの報告がある。 (4) オテラシルカリウムは過酸状態で分解されやすく（イヌ）、オテラシルカリウムの配合量が少ない場合に消化器毒性軽減効果が減弱する（ラット）ことから、高度の胃内 pH 低下により下痢が発現しやすくなる可能性が報告されている。 (5) イヌに反復投与した場合に眼球結膜・強膜の色素沈着、角膜の白濁が起こることが報告されている。

一般的名称	エルロチニブ塩酸塩	ゲムシタビン塩酸塩	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
販売名	タルセバ錠25 mg, タルセバ錠100 mg	ジェムザール®注射用200 mg, ジェムザール®注射用1 g	ティーエスワン®カプセル20, ティーエスワン®カプセル25
	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イリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性はある。 (5) 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。 (6) 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。 (7) 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。		
作成年月		2010年2月改訂（第12版）	2010年7月改訂（第25版）
備考			

タルセバ錠 25, 100 mg
(エルロチニブ塩酸塩)
[膀胱癌]

第1部（モジュール1）：
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 添付文書（案）	3
1.8.1 効能・効果（案），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（案）及びその設定理由	3
1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定理由	4
1.8.1.3 使用上の注意（案）及びその設定理由	7
1.8.2 添付文書（案）	19

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），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（案）及びその設定理由

【効能・効果】（下線部追加）

○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

○治癒切除不能な膵癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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。
2. 非小細胞肺癌及び膵癌に対する術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
3. 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、【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。

《設定理由》

(1) 効能・効果の設定理由

国内及び海外で実施された臨床試験の成績に基づき、本剤の効能・効果を上記のとおり設定した。効能・効果の設定理由を以下に記す。

海外第 III 相試験（PA.3試験）では、切除不能な局所進行又は転移性膵癌患者を対象に、本剤又はプラセボ（100又は150 mg/日）とゲムシタビン（GEM）（1000 mg/m²/週の7週連続投与1週休薬，その後は3週連続投与1週休薬）併用での有効性及び安全性を確認した。

その結果、本剤と GEM との併用療法が GEM 単独療法に対し全生存期間及び無増悪生存期間で統計学的に有意な改善が得られ、主要解析である本剤群のプラセボ群に対するハザード比（HR）は0.79（95%CI 0.66～0.95），層別 Log-rank 検定の P 値は0.011と，本剤併用により死亡のリスクが21%低下し，かつ生存期間は27%改善されることが示された。また，本剤に GEM を併用した際の有効性は，大部分の部分集団で認められ，有効性に関する解析結果の頑健性も確認された。

また，安全性（忍容性）は全般的に良好であることが示された。

国内第 II 相試験（JO20302試験）では，切除不能膵癌（局所進行又は転移性）を対象に，本剤（100 mg/日）と GEM（1000 mg/m²/週の3週連続投与1週休薬）併用での安全性及び有効性を確認した。また，JO20302試験で8サイクルの治療期間を完遂し，引き続き当該治療が継続可能と判断された患者に対して，継続投与試験（JO21097試験）を行った。

その結果（JO20302/21097試験のデータを併合），安全性では国内第 II 相試験の ILD の発現率が8.5%（9/106例）と PA.3試験の3.5%（10/282例）に比べて高かったが，死亡例はなかった。また，その他の有害事象は，これまでに得られている知見より予測可能であり，忍容性で新たに問題となるものはなかった。有効性では，全生存期間の中央値が9.23カ月（95%CI 8.31～10.78カ月），1年生存率が33%（95%CI 24～42%），無増悪生存期間の中央値は3.48カ月（95%CI 2.63～3.78カ月），標的病変を有する患者の奏効率は20.3%（13/64例，95%CI 11.3～32.2%），病勢コントロール率は50.0%（32/64例，95%CI 37.2～62.8%）であった。本試験は対照群のない非盲検下でのオープン試験であったが，主要目的の安全性，そして副次目的の有効性は，PA.3試験や国内の GEM 単剤の試験成績に対して劣るものではなかった。

以上の国内外臨床試験の成績から、既に有効性が証明された PA.3試験と同様の効果が日本人でも期待でき、膵癌に対して臨床的に有用であると考え、効能・効果（案）として「治癒切除不能な膵癌」と設定した。

(2) 効能・効果に関連する使用上の注意の設定理由

本剤の術後補助化学療法の有効性及び安全性は未確認であることから、添付文書の＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項には、「非小細胞肺癌及び膵癌に対する術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。」旨を記載した。

膵癌を対象とした臨床試験での有効性、安全性について十分に理解し、リスク・ベネフィットを踏まえて患者選択を慎重に行なっていただくことを目的に「治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、【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。」を記載した。なお、【臨床成績】の項には切除不能膵癌を対象とした国内臨床試験での主な対象基準として「なお、本試験では ECOG Performance Status (PS) : 0-2の患者（実際に投与された患者の PS は0, 1であった）, 間質性肺疾患の合併又は既往歴のない患者を対象とした。」を記載し、注意喚起することとした。

1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定理由

【用法・用量】（下線部追加）

1. 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌の場合
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。
2. 治癒切除不能な膵癌の場合
ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして100 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には、50 mg ずつ減量すること。
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。
3. 切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌では、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。
4. 治癒切除不能な膵癌では、本剤をゲムシタビン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用した場合や本剤を化学放射線療法として使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
5. 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、【臨床成績】の項の内容を十分に理解した上で行うこと。
6. 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、膵癌を対象とした国内第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。

膵癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における休薬減量基準（一部改変）

非血液毒性

副作用	Grade	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量
間質性肺疾患	Grade は問	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	医学的に間質性肺疾患と 判断されなかった場合に

	<u>わな い</u>	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	は、同一用量で投与再開
<u>角膜炎</u>	<u>2</u>	<u>2週間以上継続する場合はGrade 1以下になるまで休薬</u>	<u>同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。</u>
	<u>3</u>	<u>Grade 1以下になるまで休薬</u>	<u>50 mgで再開</u>
<u>下痢</u>	<u>2</u>	<u>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</u>	<u>同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。</u>
	<u>3</u>	<u>Grade 1以下になるまで休薬</u>	<u>50 mgで再開</u>
<u>発疹（ご瘡/ご瘡様）</u>	<u>2</u>	<u>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</u>	<u>同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。</u>
	<u>3</u>	<u>Grade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。</u>	<u>50 mgで再開</u>
<u>AST又はALT</u>	<u>3</u>	<u>Grade 2以下になるまで休薬</u>	<u>50 mgで再開</u>
<u>上記以外の非血液毒性</u>	<u>2</u>	<u>4週間以上継続した場合はGrade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。</u>	<u>50 mgで再開</u>
	<u>3</u>	<u>Grade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。</u>	<u>50 mgで再開</u>
<u>全ての非血液毒性^{b)}</u>	<u>4</u>	<u>投与の中止</u>	<u>＝</u>

血液毒性

<u>副作用</u>	<u>休薬基準^{a)}</u>	<u>投与再開時の用量</u>
<u>Grade 4の血液毒性</u>	<u>Grade 2以下になるまで休薬</u>	<u>同一用量で再開</u>

GradeはCTCAE v3.0により評価

本剤減量後の増量を行わない。50 mg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。a) いずれの場合も3週間以上の連続した休薬で回復しない場合には、投与を中止する。b) 重篤又は致死的となる可能性がないと主治医が判断した場合を除く。

《設定理由》

(1) 用法・用量に関する設定理由

国内及び海外で実施された臨床試験の成績に基づき、治癒切除不能な膵癌での本剤の用法・用量を上記のとおり設定した。用法・用量の設定根拠を以下に記す。

海外第 I 相試験（248-004試験）では、本剤を3日間投与4日間休薬で3週間繰り返す投与方法（1サイクルは4週間）と、3週間投与1週間休薬を繰り返す投与方法（1サイクル目は薬物動態検討のため休薬日あり）を検討した。

その結果、前者では用量制限毒性（DLT）は確認されず、後者では200 mg/日で忍容不能な下痢が認められたことから、本剤単独投与は連日投与での150 mg/日が至適用量と考えられた。

一方、国内では上記の248-004試験などの結果を踏まえ、本剤の初回投与量を50 mg/日、以降100 mg/日、150 mg/日まで増量する1日1回連日経口投与時（1サイクル目は薬物動態検討のため休薬日あり）の安全性及び薬物動態を検討した（JO16564試験）。

その結果、 C_{max} 及び AUC_{0-24} が海外成績と類似し、薬物動態パラメータは用量に比例した。100 mg/日投与群で間質性肺疾患による死亡例が1例に認められたが、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、最大耐用量には達しなかった。また、150 mg/日で発現した副作用の程度は主に Grade 1-2であったことから、150 mg/日の連日投与は忍容可能と考えられ、国内の単剤での臨床推奨用量は、海外と同様150 mg/日と決定された。

PA.3試験では、248-004試験などの結果を踏まえ、本剤を100又は150 mg の用量にて、サイクル1の Day 1から1日1回連日経口投与した。

その結果、150 mg コホートの本剤群で、本剤の休薬（連続7日超）を要した割合（74%）は100 mg コホートの本剤群（30%）より高く、本剤の減量を要した割合も高かった（150 mg コホートの本剤群：48%、100 mg コホートの本剤群：13%）。100 mg コホートの本剤群での休薬（連続7日超）で、本剤に関連する特有の有害事象のうち、忍容性で問題となる発疹と下痢は少なかった（4%及び2%）。用量強度の中央値は、150 mg コホートの本剤群が129 mg/日、100 mg コホートの本剤群では99 mg/日であった。これらのことから、本剤150 mg を GEM と併用した場合の忍容性は、100 mg 併用時ほど良好でないと判断された。

以上のことから、GEM と併用する本剤の用量は、150 mg/日より100 mg/日が適切であると判断した。

また、主要評価項目である全生存期間では、本剤150 mg との併用は検討例数が少ないため評価できなかったが、併合コホート同様、本剤100 mg との併用は GEM 単独療法に比較して統計学的に有意な延長を示した（HR = 0.79, 95%CI 0.66～0.96）。なお、無増悪生存期間でも同様な結果を示した。

JO20302試験では、PA.3試験の結果を踏まえ、本剤の用量を海外承認用量と同じ100 mg/日とし、ステップ1では、サイクル1の Day 3から1日1回連日経口投与し、ステップ2ではサイクル1の Day 1から1日1回連続経口投与とした。

その結果、ステップ1では DLT（Grade 3の下痢）の発現が1例に認められたが、効果安全性評価委員会により初期安全性に特段の問題は無いと判断され、ステップ2へ移行した。

JO20302試験で8サイクルの治療期間を完遂し、引き続き当該治療が継続可能と判断された患者に対しては、JO21097試験への移行を可能とした。

JO20302/21097試験の結果、本剤の休薬（連続7日超）を要した割合は34.9%で、PA.3試験の100 mg コホートの本剤群（30%）と同様であった。連続7日超の休薬の原因となった事象で高頻度であったのは、胆管炎、ALT 増加及び γ -GTP 増加（各3.8%）であり、発疹及びび瘡様皮膚炎そして下痢を理由とした休薬の頻度（各0.9%）は PA.3試験と同様に低く、忍容性に問題はなかった。

本剤を減量した割合は16.0%で、PA.3試験の100 mg コホートの本剤群（13%）とほぼ同じであった。2例以上でみられた減量理由は、ALT 増加（5例）、AST 増加及び食欲不振（各2例）であり、本剤に関連する特有の有害事象のうち、発疹及び下痢を理由とした減量（1例及び0例）は、PA.3試験の100 mg コホートの本剤群と同様に低く、忍容性には問題なかった。また、用量強度の中央値は100.0 mg/日であり、PA.3試験の本剤100 mg コホートの本剤群の99 mg/日と比べて同等であった。

本剤の投与状況は、海外試験の結果と異なるものではなく、また、JO20302/21097試験で発現した有害事象の多くは本剤の安全性プロファイルから予測可能であり、忍容性で新たに問題となるものは認められなかった。

また、副次評価項目の有効性では、全生存期間、無増悪生存期間、奏効率、病勢コントロール率で、PA.3試験や国内のGEM単剤の試験成績に対して劣るものではなかった。

以上の結果をもとに、膵癌ではGEM併用時における本剤の用法・用量は海外承認の用法・用量と同様、100 mgを1日1回経口投与と設定した。また、既承認の非小細胞肺癌と同様、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、100 mg/日から50 mg/日への減量にて本剤による副作用がコントロールされるものと考えられた。これらのことから、治癒切除不能な膵癌での用法・用量（案）を、「ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして100 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。」と設定した。

(2) 用法・用量に関連する使用上の注意の設定理由

治癒切除不能な膵癌の効能効果追加により、既承認の非小細胞肺癌の用法用量に関連する使用上の注意と区別するために、他の抗悪性腫瘍剤との併用については「切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌では」を追加し、「切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌では、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。」と記載した。

治癒切除不能な膵癌では、GEM以外の抗悪性腫瘍剤や放射線療法との併用による臨床試験は海外で実施されているが、有効性、安全性について結論付けるデータは得られていないことを踏まえ、現時点ではGEM以外の併用は推奨すべきではないと考え、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項に「治癒切除不能な膵癌では、本剤をゲムシタビン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用した場合や本剤を化学放射線療法として使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。」と記載した。

海外臨床試験（PA.3試験）では本剤100 mgと150 mgの併合コホートにおいて、GEM単独療法（プラセボ投与）に比較して統計学的に有意な生存期間の延長を示した。これらの結果は150 mgを含めた併合コホートでの結果であるとともに100 mgコホートにおいても同様の結果が得られた。国内臨床試験では海外臨床試験と同様の成績が得られているものの、本剤100 mg投与の試験であったこと、GEMの用法が国内臨床試験とPA.3試験とは異なることから、膵癌に対して国内でGEMとの併用により本剤を投与する場合、臨床成績についても十分に理解して使用していただくために、「治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、【臨床成績】の項の内容を十分に理解した上で行うこと。」を記載した。

治癒切除不能な膵癌に対してゲムシタビンとの併用により本剤を使用する場合、患者の副作用等の症状により、適宜、休薬、減量又は中止の判断をするため、参考として国内臨床試験での休薬減量基準を記載し、「治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、膵癌を対象とした国内第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。」を追加した。

1.8.1.3 使用上の注意（案）及びその設定理由

（下線部は変更箇所）

使用上の注意（案）	設定理由
【警告】 1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、添付文書を参照して、適切と判断さ	下線部を以下の理由により追記した。 ・1.効能効果に治癒切除不能な膵癌を追加したこと、本適応が他の抗悪性腫瘍剤との併用療法であることから追加記

使用上の注意（案）	設定理由
れる症例についてのみ投与すること。<u>適応患者の選択にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を参照して十分に注意すること。</u>また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）、非小細胞肺癌、膀胱癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。 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）。 3. <u>膀胱癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率（8.5％）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（4.9％）及び特定使用成績調査（全例調査）（4.5％）と比べて高いこと等から、膀胱癌に使用する場合には、【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（「重大な副作用」、「【臨床成績】の項参照）。</u> 1) <u>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。</u>	載した。 ・3.【臨床成績】の項の参照： 膀胱癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率が、海外第Ⅲ相試験や、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及び特定使用成績調査（全例調査）と比べて高いこと等から、国内臨床試験の対象患者を周知し、本剤投与の可否を慎重に判断頂く目的で警告欄に【臨床成績】の項を参照することを記載した。 臨床成績に記載した内容： 本試験では ECOG Performance Status（PS）：0-2の患者（実際に投与された患者の PS は0, 1であった）、間質性肺疾患の合併又は既往歴のない患者を対象とした。 ・3.1)本剤投与前の胸部 CT 検査の実施： 間質性肺疾患（ILD）の既往合併は、非小細胞肺癌の特定使用成績調査（全例調査）の3000例最終解析などにより、本剤投与後の ILD 発現の危険因子となる可能性が示唆されている（「その他の注意」(1)）。また、国内臨床試験の除外基準に ILD の合併又は既往歴を有

使用上の注意（案）	設定理由
2) <u>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の実施し、肺の異常所見の有無を十分に観察すること。</u>	する患者を設定していたため、肺癌においては本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で本剤を投与することが重要であると考え、本剤投与前の胸部 CT 検査及び問診の実施に関する文章を記載した。 ・3.2)本剤投与後の定期的な胸部画像検査の実施： 国内臨床試験において胸部画像検査（胸部 CT 検査、胸部 X 線検査）により ILD を疑った症例が9例中2例（CT：1例、X 線：1例）認められたため、「胸部 CT 検査及び胸部 X 線検査をそれぞれ定期的の実施する」旨を追加記載した。
【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	変更なし
【使用上の注意】 1. 慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること） (1) <u>非小細胞肺癌患者で、間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）の患者又はその既往歴のある患者。肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者</u>〔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）。〕 (2) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が増悪することがある（「重大な副作用」の項参照）。本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕 (3) 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（「重大な副作用」の項参照）。〕	肺癌では間質性肺疾患の合併・既往歴のある患者に対する注意喚起は警告に記載されており、慎重投与ではないので、慎重投与の記載は非小細胞肺癌患者に対象を絞るために追記した。

使用上の注意（案）		設定理由						
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。 (2) 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。 (3) 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）を十分に観察し、胸部 X 線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。 (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）。 (5) <u>膵癌では、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。</u>		重要な基本的注意 (5) 下線部を以下の理由により追加した。 ・国内及び海外の膵癌を対象とした臨床試験においてゲムシタビンとの併用投与を受けた患者で白血球減少，血小板減少，ヘモグロビン減少が報告されていることから，注意喚起する目的で記載した。 ・「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載している通り非小細胞肺癌では他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性・安全性は確立していないことから対象を明確にするために、「膵癌では」を記載した。						
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、<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）。 併用注意（併用に注意すること） <table><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><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 インジナビル ネルフィナビル</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 %、C_{max}</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</td></tr></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 インジナビル ネルフィナビル	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 %、C _{max}	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	変更なし
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	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 %、C _{max}	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						

使用上の注意（案）			設定理由
リトナビル サキナビル 等 グレープフルーツジ ュース	（中央値） が69％上昇 した。	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%、 $C_{\max}$ （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、 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。	
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、 本剤の 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	INR 増加や 胃腸出血等	機序不明	

使用上の注意（案）			設定理由
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。		
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。	

使用上の注意（案）	設定理由
4. 副作用 国内第Ⅰ相臨床試験（15例）、国内第Ⅰ相継続試験及び非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（108例）において本剤単独療法を受けた安全性評価対象例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） <u>非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象症例3,488例中2,852例（81.8％）に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹2,199例（63.0％）、下痢819例（23.5％）等であった。間質性肺疾患は158例（4.5％）に認められ、そのうち死亡に至った症例は55例（1.6％）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34.8％（55/158例）であった。（2010年5月集計時）</u> <u>膵癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において本剤とゲムシタビンとの併用療法を受けた安全性評価対象例106例中、105例（99.1％）に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹99例（93.4％）、白血球減少85例（80.2％）、血小板減少、食欲不振各77例（72.6％）、ヘモグロビン減少76例（71.7％）、ヘマトクリット減少、好中球減少各73例（68.9％）等であった。（効能・効果追加承認時）</u> (1) 重大な副作用 1) <u>間質性肺疾患（非小細胞肺癌4.5％、膵癌8.5％）</u>：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 2) <u>肝炎、肝不全（以上頻度不明^{注2)}）、肝機能障害（非小細胞肺癌2.0％、膵癌12.3％）</u>：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) <u>重度の下痢（非小細胞肺癌1.1％、膵癌0.9％）</u>：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	下線部を以下の理由により修正、追記した。 ・国内の膵癌を対象とした臨床試験成績（JO20302試験及びJO21097試験）を追加記載した。 ・効能追加にあたり、得られた結果の対象患者を明確にするために、国内で実施した非小細胞肺癌と膵癌を対象とした臨床試験又は調査を区別して記載した。

使用上の注意（案）	設定理由								
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。 4) 急性腎不全（<u>非小細胞肺癌0.1%、膀胱癌頻度不明^{注2)}</u>）：急性腎不全等の重篤な腎機能障害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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 5) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群)（<u>非小細胞肺癌0.1%未満、膀胱癌頻度不明^{注2)}</u>）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明^{注2)}）、多形紅斑（<u>非小細胞肺癌0.1%未満、膀胱癌頻度不明^{注2)}</u>）：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。 6) 消化管穿孔（<u>非小細胞肺癌0.1%未満、膀胱癌頻度不明^{注2)}</u>）、消化管潰瘍（<u>非小細胞肺癌0.2%、膀胱癌頻度不明^{注2)}</u>）、消化管出血（<u>非小細胞肺癌0.1%未満、膀胱癌0.9%</u>）：消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血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、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。 7) 角膜穿孔（頻度不明^{注2)}）、角膜潰瘍（<u>非小細胞肺癌0.1%未満、膀胱癌頻度不明^{注2)}</u>）：角膜穿孔、角膜潰瘍があらわれることがあるので、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。 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。 非小細胞肺癌（頻度不明は※） <table><tr><td></td><td>5%以上又は頻度不明^{注2)}</td><td>1%以上5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>皮膚^{注3)}</td><td>ざ瘡様皮疹等の発疹(64.2%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(9.1%)、</td><td></td><td>皮膚潰瘍、脱毛、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管</td></tr></table>		5%以上又は頻度不明 ^{注2)}	1%以上5%未満	1%未満	皮膚 ^{注3)}	ざ瘡様皮疹等の発疹(64.2%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(9.1%)、		皮膚潰瘍、脱毛、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管	
	5%以上又は頻度不明 ^{注2)}	1%以上5%未満	1%未満						
皮膚 ^{注3)}	ざ瘡様皮疹等の発疹(64.2%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(9.1%)、		皮膚潰瘍、脱毛、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管						

使用上の注意（案）				設定理由
	爪囲炎等の爪の障害 (8.5%)、そう痒症(5.8%)、 男性型多毛症※		炎、光線過敏症	
眼 ^{注4)}		結膜炎	角膜炎、眼乾燥、眼瞼炎、角膜びらん、睫毛/眉毛の異常、眼そう痒症、眼脂、霧視	
肝臓		ビリルビン上昇、 ALT(GPT)上昇、 AST(GOT)上昇、 Al-P 上昇、 LDH 上昇	γ-GTP 上昇	
腎臓		クレアチニン上昇	尿潜血陽性、BUN 上昇、尿沈渣異常	
血液		貧血	白血球増加、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、好中球増加、好中球減少	
消化器	下痢 (25.2%)、口内炎 (10.0%)、食欲不振(7.5%)	悪心、嘔吐、口唇炎、腹痛	便秘、口内乾燥、胃炎、アミラーゼ増加、腸炎、食道炎、胸やけ	
呼吸器			鼻出血、咳嗽、呼吸困難、喀血、 口腔咽頭痛	
精神神経		味覚異常	不眠症、頭	

使用上の注意（案）				設定理由
経系			痛、浮動性めまい	
その他		感染症、発熱、けん怠感、疲労、電解質異常、CRP 上昇	体重減少、血中アルブミン減少、血糖値上昇、総蛋白減少、血圧上昇	
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。				
膝癌（ゲムシタビンとの併用療法）（頻度不明は※）				
	<u>20%以上又は頻度不明^{注2)}</u>	<u>10%以上20%未満</u>	<u>10%未満</u>	
<u>皮膚^{注3)}</u>	<u>ざ瘡様皮疹等の発疹(93.4%)、そう痒症(53.8%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(46.2%)、脱毛、男性型多毛症[※]、光線過敏症[※]</u>	<u>爪囲炎等の爪の障害</u>	<u>皮膚剥脱、皮膚色素沈着</u>	
<u>眼^{注4)}</u>			<u>結膜炎、角膜炎、睫毛/眉毛の異常、眼乾燥、眼瞼炎、眼脂、霧視</u>	
<u>肝臓</u>	<u>ALT(GPT)上昇(55.7%)、AST(GOT)上昇(53.8%)、γ-GTP 上昇(33.0%)、Al-P 上昇、LDH 上昇</u>	<u>ビリルビン上昇</u>		
<u>腎臓</u>		<u>尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、BUN 上昇</u>	<u>クレアチニン上昇</u>	

使用上の注意（案）				設定理由
<u>血液</u>	<u>白血球減少(80.2%)、血小板減少(72.6%)、ヘモグロビン減少(71.7%)、好中球減少(68.9%)、ヘマトクリット減少(68.9%)、赤血球減少(67.9%)、リンパ球減少(43.4%)</u>	<u>単球減少、血小板増加</u>	<u>好酸球減少、貧血、白血球増加</u>	
<u>消化器</u>	<u>食欲不振(72.6%)、悪心(52.8%)、下痢(49.1%)、口内炎(35.8%)、嘔吐、便秘、鼓腸※</u>	<u>血中アミラーゼ増加</u>	<u>口唇炎、腹痛、消化不良、口内乾燥、食道炎、胃炎、腸炎</u>	
<u>呼吸器</u>			<u>咳嗽、鼻出血、鼻咽頭炎、呼吸困難</u>	
<u>精神神経系</u>	<u>味覚異常</u>		<u>不眠症、頭痛、ニューロパシー、うつ病、浮動性めまい</u>	
<u>その他</u>	<u>疲労(52.8%)、体重減少(50.0%)、血中アルブミン減少(33.0%)、発熱(30.2%)、CRP上昇、総蛋白減少、血中カリウム等の電解質異常</u>	<u>けん怠感</u>	<u>血圧上昇、血中コレステロール減少、血糖値上昇、KL-6増加、浮腫、感染症(肺炎、蜂巣炎等)、悪寒</u>	
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。				変更なし
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与				変更なし

使用上の注意（案）	設定理由
(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。	変更なし
8. 過量投与 過量投与時に重度の下痢、発疹、ALT（GPT）、AST（GOT）の上昇等が発現することがある。このような場合には、本剤の投与を休薬し、必要に応じて適切な処置を行うこと。	変更なし
9. 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。〕	変更なし
10. その他の注意 (1) 国内で実施した<u>非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</u>における多変量解析の結果、喫煙歴有、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が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された。（2010年5月集計時） (2) 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。 (3) 海外において、NSAID_s との併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある。 (4) ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型の	得られた結果の対象患者を明確にするために、非小細胞肺癌と膀胱癌を区別して記載した。

使用上の注意（案）	設定理由
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。 (5) 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。 (6) 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。 (7) 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。	

1.8.2 添付文書（案）

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

規制区分：劇薬
 処方せん医薬品^{注1)}

貯 法：室温保存

使用期限：4 年（外箱に表示の
 使用期限内に使用する
 こと）

タルセバ[®]錠25mg
タルセバ[®]錠100mg
TARCEVA[®]
エルロチニブ塩酸塩錠

	錠25mg	錠100mg
承認番号	21900AMX01758	21900AMX01759
薬価収載	2007年12月	2007年12月
販売開始	2007年12月	2007年12月
効能追加		
国際誕生	2004年11月	2004年11月



【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、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。適応患者の選択にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を参照して十分に注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等）に関する情報）、非小細胞肺癌、膵癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。

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）。

3. 膵癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率（8.5%）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（4.9%）及び特定使用成績調査（全例調査）（4.5%）と比べて高いこと等から、膵癌に使用する場合には、【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（「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照）。
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。
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。

【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	タルセバ錠25mg	タルセバ錠100mg
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)	エルロチニブ塩酸塩 109.29mg (エルロチニブとして 100mg)

	添加物	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	
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		TARCEVA25	TARCEVA100
形状	上面		
	下面		
	側面		
直 径		約6.5mm	約8.9mm
厚 さ		約3.3mm	約4.9mm
重 量		約105mg	約315mg

【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

○治癒切除不能な膵癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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。

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

3. 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、【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。

【用法・用量】

1. 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌の場合
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。

2. 治癒切除不能な膵癌の場合
ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして100mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の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には、50mgずつ減量すること。

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

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。
3. 切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌では、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。
4. 治癒切除不能な肺癌では、本剤をゲムシタビン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用的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。
5. 治癒切除不能な肺癌に対して本剤を使用する場合には、【臨床成績】の項の内容を十分に理解した上で行うこと。
6. 治癒切除不能な肺癌に対して本剤を使用する場合には、肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（J020302/J021097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。

肺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）

非血液毒性

副作用	Grade	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量
間質性肺疾患	Gradeは問わない	疑われる症状が発現した場合には、直ちに休薬、その後CT検査を含めた適切な検査を実施し、医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止	医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には、同一用量で投与再開
角膜炎	2	2週間以上継続する場合はGrade 1以下になるまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬	50 mgで再開
下痢	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬	50 mgで再開
発疹（ざ瘡/ざ瘡様）	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50 mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50 mgで再開
AST又はALT	3	Grade 2以下になるまで休薬	50 mgで再開
上記以外の非血液毒性	2	4週間以上継続した場合はGrade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50 mgで再開
	3	Grade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50 mgで再開
全ての非血液毒性 ^{b)}	4	投与の中止	＝

血液毒性

副作用	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量
Grade 4の血液毒性	Grade 2以下になるまで休薬	同一用量で再開

GradeはCTCAE v3.0により評価

本剤減量後の増量を行わない。
50 mg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。
a) いずれの場合も3週間以上の連続した休薬で回復しない場合には、投与を中止する。
b) 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 非小細胞肺癌患者で、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）の患者又はその既往歴のある患者。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）。〕
- (2) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が増悪することがある（「重大な副作用」の項参照）。本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕
- (3) 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（「重大な副作用」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。
- (2) 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- (3) 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）を十分に観察し、胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺泡動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- (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）。
- (5) 肺癌では、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。

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ある（「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	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。

サキナビル等 グレープフルーツジュース		
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。
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、本剤の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Ⅰ相臨床試験（15例）、国内第Ⅰ相継続試験及び非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（108例）において本剤単独療法を受けた安全性評価対象例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）

非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象症例3,488例中2,852例（81.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹2,199例（63.0%）、下痢819例（23.5%）等であった。間質性肺疾患は158例（4.5%）に認められ、そのうち死亡に至った症例は55例（1.6%）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34.8%（55/158例）であった。（2010年5月集計時）

膀胱癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において本剤とゲムシタビンとの併用療法を受けた安全性評価対象例106例中、105例（99.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹99例（93.4%）、白血球減少85例（80.2%）、血小板減少、食欲不振各77例（72.6%）、ヘモグロビン減少76例（71.7%）、ヘマトクリット減少、好中球減少各73例（68.9%）等であった。（効能・効果追加承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺疾患（非小細胞肺癌4.5%、膀胱癌8.5%）：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。

- 2) 肝炎、肝不全（以上頻度不明^{注2)}）、肝機能障害（非小細胞肺癌2.0%、膀胱癌12.3%）：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（非小細胞肺癌1.1%、膀胱癌0.9%）：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。
- 4) 急性腎不全（非小細胞肺癌0.1%、膀胱癌頻度不明^{注2)}）：急性腎不全等の重篤な腎機能障害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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens - Johnson症候群)（非小細胞肺癌0.1%未満、膀胱癌頻度不明^{注2)}）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明^{注2)}）、多形紅斑（非小細胞肺癌0.1%未満、膀胱癌頻度不明^{注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。
- 6) 消化管穿孔（非小細胞肺癌0.1%未満、膀胱癌頻度不明^{注2)}）、消化管潰瘍（非小細胞肺癌0.2%、膀胱癌頻度不明^{注2)}）、消化管出血（非小細胞肺癌0.1%未満、膀胱癌0.9%）：消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血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、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。
- 7) 角膜穿孔（頻度不明^{注2)}）、角膜潰瘍（非小細胞肺癌0.1%未満、膀胱癌頻度不明^{注2)}）：角膜穿孔、角膜潰瘍があらわれることがあるので、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。

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。

非小細胞肺癌

（頻度不明は※）

	5%以上又は頻度不明 ^{注2)}	1%以上5%未満	1%未満
皮膚 ^{注3)}	ざ瘡様皮疹等の発疹(64.2%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(9.1%)、爪囲炎等の爪の障害(8.5%)、そう痒症(5.8%)、男性型多毛症※		皮膚潰瘍、脱毛、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎、光線過敏症
眼 ^{注4)}		結膜炎	角膜炎、眼乾燥、眼瞼炎、角膜びらん、睫毛/眉毛の異常、眼そう痒症、眼脂、霧視
肝臓		ビリルビン上昇	γ-GTP上昇

		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	
腎臓		クレアチニン 上昇	尿潜血陽性、BUN 上昇、尿沈渣異常
血液		貧血	白血球増加、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、好中球増加、好中球減少
消化器	下痢 (25.2%)、口内炎 (10.0%)、食欲不振 (7.5%)	悪心、嘔吐、口唇炎、腹痛	便秘、口内乾燥、胃炎、アミラーゼ増加、腸炎、食道炎、胸やけ
呼吸器			鼻出血、咳嗽、呼吸困難、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
その他		感染症、発熱、けん怠感、疲労、電解質異常、CRP 上昇	体重減少、血中アルブミン減少、血糖値上昇、総蛋白減少、血圧上昇

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。

膀胱(ゲムシタビンとの併用療法)

(頻度不明は※)

	20%以上又は頻度不明 ^{注2)}	10%以上20%未満	10%未満
皮膚 ^{注3)}	ざ瘡様皮疹等の発疹 (93.4%)、そう痒症 (53.8%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂 (46.2%)、脱毛、男性型多毛症※、光線過敏症※	爪囲炎等の爪の障害	皮膚剥脱、皮膚色素沈着
眼 ^{注4)}			結膜炎、角膜炎、睫毛/眉毛の異常、眼乾燥、眼瞼炎、眼脂、霧視
肝臓	ALT (GPT) 上昇 (55.7%)、AST (GOT) 上昇 (53.8%)、γ-GTP 上昇 (33.0%)、Al-P 上昇、LDH 上昇	ビリルビン上昇	
腎臓		尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、BUN 上昇	クレアチニン上昇
血液	白血球減少 (80.2%)、血小板減少 (72.6%)、ヘモグロビン減少 (71.7%)、好中球減少 (68.9%)、ヘマトクリット減少 (68.9%)、赤血球減少 (67.9%)、リンパ球減少 (43.4%)	単球減少、血小板増加	好酸球減少、貧血、白血球増加
消化器	食欲不振 (72.6%)、悪心 (52.8%)、下痢 (49.1%)、口内炎 (35.8%)、嘔吐、	血中アミラーゼ増加	口唇炎、腹痛、消化不良、口内乾燥、食道炎、胃炎、腸炎

	便秘、鼓腸※		
呼吸器			咳嗽、鼻出血、鼻咽頭炎、呼吸困難
精神神経系	味覚異常		不眠症、頭痛、ニューロパシー、うつ病、浮動性めまい
その他	疲労 (52.8%)、体重減少 (50.0%)、血中アルブミン減少 (33.0%)、発熱 (30.2%)、CRP 上昇、総蛋白減少、血中カリウム等の電解質異常	けん怠感	血圧上昇、血中コレステロール減少、血糖値上昇、KL-6 増加、浮腫、感染症(肺炎、蜂巣炎等)、悪寒

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. 過量投与

過量投与時に重度の下痢、発疹、ALT (GPT)、AST (GOT) の上昇等が発現することがある。このような場合には、本剤の投与を休業し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 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。〕

10. その他の注意

- (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、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が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された。（2010年5月集計時）
- (2) 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。
- (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。
- (4) 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障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。
- (5) 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

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。

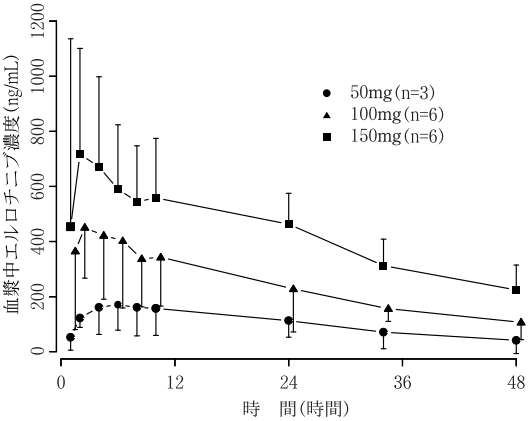
- (6) イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の50mg/kg/日群で角膜の異常（浮腫、混濁、潰瘍、穿孔）が認められている。
- (7) ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚（毛包の変性及び炎症：ラット、発赤及び脱毛：イヌ）、肝臓（肝細胞壊死：ラット）、消化管（下痢：イヌ）、腎臓（腎乳頭壊死及び尿細管拡張：ラット及びイヌ）及び卵巣（萎縮：ラット）への影響が報告されている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) <日本人における成績>¹⁾

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150mg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 ₀₋₂₄ (hr・ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
50mg/日 ※	1日目 ^{注5)}	3266 (54)	194 (44)	5.0 (72)	14.8 (71)
	23日目 ^{注5)}	15844 (50)	820 (42)	4.3 (114)	23.6 (67)
100mg/日	1日目 ^{注6)}	7705 (46)	571 (47)	6.0 (150)	18.0 (62)
	23日目 ^{注7)}	14623 (48)	1023 (31)	3.0 (67)	15.6 (56)
150mg/日	1日目 ^{注6)}	12845 (29)	958 (48)	6.0 (149)	25.9 (36)
	23日目 ^{注6)}	42679 (48)	2384 (39)	1.8 (22)	27.2 (33)

注5) n=3 注6) n=6 注7) n=5 平均値 (CV%)
※承認された用法・用量は、非小細胞肺癌では150mgを1日1回、肺癌では100mgを1日1回である。

(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。²⁾

(3) バイオアベイラビリティ³⁾

<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⁴⁾

<外国人における成績>

健康成人20例に本剤150mg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α1-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。⁵⁾ 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。⁵⁾ 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。⁶⁾

(参考 動物実験⁷⁾)

白色系ラットにおける、¹⁴C-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¹⁴C-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。^{8, 9)} 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。¹⁰⁾ 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。¹¹⁾

4. 排泄¹⁰⁾

<外国人における成績>

健康成人4人に¹⁴C-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、非小細胞肺癌では150mgを1日1回、肺癌では100mgを1日1回である。

【臨床成績】

<日本人における成績>^{12, 13, 14)}

1. 非小細胞肺癌

非小細胞肺癌を対象とした、本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（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。

非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験成績

項目	J016565	J018396
奏効率 ^{注8)}	28.3% (17/60例)	28.3% (13/46例)
病勢コントロール率 ^{注9)}	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8) RECIST (Ver. 1.0) ガイドラインによる判定 (CR+PR)
注9) RECIST (Ver. 1.0) ガイドラインによる判定 (CR+PR+SD)

2. 肺癌

切除不能肺癌を対象とした、本剤とゲムシタビンとの併用療法の国内第Ⅱ相臨床試験（J020302/J021097）における有効性評価対象例106例の成績を以下に示す。なお、本試験では ECOG Performance Status (PS)：0-2の患者（実際に投与された患者のPSは0、1であった）、間質性肺炎疾患の合併又は既往歴のない患者を対象とした。

肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験成績

項目	J020302/J021097 ^{注10)}
全生存期間中央値 (95%信頼区間)	9.23ヵ月 (8.31ヵ月－10.78ヵ月)
無増悪生存期間 中央値 (95%信頼区間)	3.48ヵ月 (2.63ヵ月－3.78ヵ月)
奏効率 ^{注8)}	20.3% (13/64例)

注10) J021097試験はJ020302試験の継続試験

<外国人における成績>^{15, 16)}

1. 非小細胞肺癌

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Ⅲ

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Ⅲ相臨床試験（BR. 21）成績

項目	本剤 投与群	プラセボ 投与群	HR(ハザード比) ^{注1)} [95%信頼区間]	p値 ^{注2)}
全生存期間 中央値	6. 67カ月 (488例)	4. 70カ月 (243例)	0. 73 [0. 60-0. 87]	0. 001
1 年生存率	31. 2% (488例)	21. 5% (243例)	—	—
無増悪生存 期間中央値	9. 71週 (488例)	8. 00週 (243例)	0. 61 [0. 51-0. 73]	<0. 001
奏効率 (CR+PR)	8. 9% (38/427例)	0. 9% (2/211例)	—	—
奏効期間 中央値	34. 3週 (38例)	15. 9週 (2例)	—	—

注1) 層別Cox回帰モデルにおけるハザード比（層別因子：ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法における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2) 層別Log-rank検定（層別因子：ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法における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Ⅲ相臨床試験（BR. 21）の安全性評価
対象例におけるGrade3/4の副作用^{注13)}

		本剤投与群 (n=485)			プラセボ投与群 (n=242)		
		全 Grade 発現率 (%)	Grade3 発現率 (%)	Grade4 発現率 (%)	全 Grade 発現率 (%)	Grade3 発現率 (%)	Grade4 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
	流涙増加	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
呼吸器	呼吸困難	2	1	<1	<1	<1	<1
	肺浸潤	1	<1	0	<1	0	<1
	肺臓炎	<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
	プロトロンビン時間延長	<1	<1	—	0	0	—

注13) 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。

2. 肺癌

切除不能な局所進行又は転移性肺癌569例（登録患者数）を対象に本剤（100mg投与群261例、150mg投与群24例）又はプラセボ（284例）をゲムシタビン（GEM）と併用した無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験（PA. 3）の成績を以下に示す。なお、本試験におけるGEMの第一サイクルの投与スケジュールは国内で承認されている用法・用量及び国内第Ⅱ相臨床試験（J020302/J021097）の用法・用量とは異なり、最初の8週間は7週投与、1週休薬であった。

無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験（PA. 3）成績^{注14)}

項目	本剤＋ GEM群	プラセボ ＋GEM群	HR(ハザード比) ^{注15)} [95%信頼区間]	p値 ^{注16)}
全生存期間 中央値	6. 37 カ月 (285例)	5. 91 カ月 (284例)	0. 79 [0. 66-0. 95]	0. 011
無増悪生存 期間中央値	3. 75 カ月 (285例)	3. 55 カ月 (284例)	0. 77 [0. 64-0. 92]	0. 004
奏効率 ^{注8)}	8. 6% (23/268例)	8. 0% (21/262例)	—	0. 875

注14) 承認された用法・用量は、肺癌では100mgを1日1回である。

注15) 層別Cox回帰モデルにおけるハザード比（層別因子：ECOG PS、疾患の進行度）

注16) 全生存期間と無増悪生存期間の比較は層別Log-rank検定（層別因子：ECOG PS、疾患の進行度）

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

*In vitro*系において、エルロチニブはヒト由来大腸癌細胞株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IC₅₀：100nM、HN5での100%阻害：250nM〕¹⁷⁾。
ヒト由来頭頸部癌細胞株HN5、外陰部癌細胞株A431、非小細胞肺癌細胞株（H460a、A549）、及び肺癌細胞株HPACを用いたヒト悪性腫瘍移植ヌードマウス系において、エルロチニブは腫瘍増殖抑制作用を示した^{18, 19, 20)}。また、化学療法剤にエルロチニブを併用することにより、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた^{18, 19, 20)}。

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。IC₅₀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I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G₁期停止及びアポトーシス誘導作用が確認された¹⁷⁾。
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。

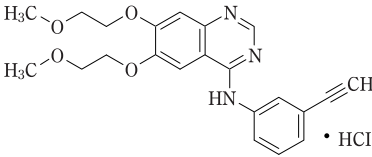
【有効成分に関する理化学的知見】

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：C₂₂H₂₃N₃O₄・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】

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【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

【主要文献】

- 1) 社内資料：固形癌患者に対する第Ⅰ相臨床試験（J016564）
- 2) 社内資料：患者の母集団薬物動態解析
- 3) 社内資料：健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験
- 4) 社内資料：健康成人を対象とした薬物動態に及ぼす食事の影響
- 5) 社内資料：血漿蛋白結合相互作用並びにヒト血清アルブミン及びα₁-酸性糖蛋白の結合に関する試験
- 6) 社内資料：In vitroでのヒト血漿蛋白の結合及び血中分布に関する試験
- 7) 社内資料：ラットにおける組織内分布試験
- 8) 社内資料：代謝に関与するCYPアイソザイムの特定
- 9) 社内資料：代謝におけるヒト CYP1A1 及び CYP1A2 の活性比較
- 10) 社内資料：健康成人を対象とした代謝及び排泄を検討する試験
- 11) 社内資料：健康成人男性を対象とした単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験
- 12) Kubota K., et al. : J Thorac. Oncol., 3(12) : 1439, 2008
- 13) 社内資料：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（J018396）
- 14) Okusaka T., et al. : Cancer Sci., 102(2) : 425, 2011
- 15) 社内資料：標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験（BR. 21）
- 16) 社内資料：切除不能な局所進行又は転移性肺癌に対するゲムシタビン併用の海外第Ⅲ相臨床試験（PA. 3）
- 17) Moyer J. D., et al. : Cancer Res., 57 (21) : 4838, 1997
- 18) Pollack V. A., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 291 (2) : 739, 1999
- 19) Higgins B., et al. : Anticancer Drugs, 15 (5) : 503, 2004
- 20) Furugaki K., et al. : Oncol Lett, 1 (2) : 231, 2010

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

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

®登録商標

タルセバ錠 25, 100 mg

(エルロチニブ塩酸塩)

[膀胱癌]

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

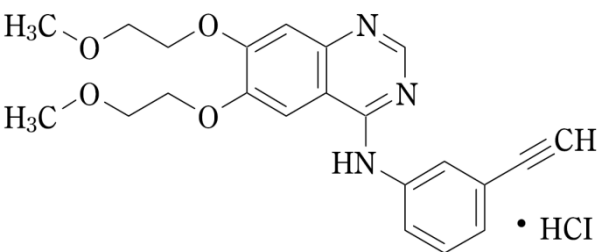
中外製薬株式会社

目次

	頁
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現 行)

化学名・別名	N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン (別名：エルロチニブ)，その塩類及びその製剤																															
構 造 式																																
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																															
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。																															
劇 薬 等 の 指 定	劇薬，処方せん医薬品																															
市 販 名 及 び 有 効 成 分 ・ 分 量	タルセバ錠25 mg [1錠中 (エルロチニブとして25 mg 含有)] タルセバ錠100 mg [1錠中 (エルロチニブとして100 mg 含有)] タルセバ錠150 mg [1錠中 (エルロチニブとして150 mg 含有)]																															
毒 性	【急性】 <table><tr><th colspan="2"></th><th colspan="2">概略の致死量 (mg/kg)</th></tr><tr><th>動物種</th><th>性</th><th>経口</th><th>静脈内</th></tr><tr><td rowspan="2">マウス</td><td>雄</td><td>>2000</td><td>75</td></tr><tr><td>雌</td><td>2000</td><td>未実施</td></tr><tr><td rowspan="2">ラット</td><td>雄</td><td>2000</td><td>50</td></tr><tr><td>雌</td><td>1000</td><td>未実施</td></tr><tr><td rowspan="2">イヌ</td><td>雄</td><td>>200</td><td>>15</td></tr><tr><td>雌</td><td>>200</td><td>>15</td></tr></table>					概略の致死量 (mg/kg)		動物種	性	経口	静脈内	マウス	雄	>2000	75	雌	2000	未実施	ラット	雄	2000	50	雌	1000	未実施	イヌ	雄	>200	>15	雌	>200	>15
		概略の致死量 (mg/kg)																														
動物種	性	経口	静脈内																													
マウス	雄	>2000	75																													
	雌	2000	未実施																													
ラット	雄	2000	50																													
	雌	1000	未実施																													
イヌ	雄	>200	>15																													
	雌	>200	>15																													

毒

性

【亜急性】

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	1カ月	経口	1, 5, 10	5	・ 10 mg/kg で体重増加量・ 摂餌量の減少, 総ビリ ルビン・ALT の増加
イヌ	1カ月	経口	5, 15, 50	15	・ 50 mg/kg で赤血球数, 血色素量, 血球容積の 減少, 腎臓の近位尿細 管の再生性変化の増加

【慢性】

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	6カ月	経口	1, 5, 10	1	・ 10 mg/kg で体重増加量 減少, 肝細胞壊死の頻 度増加, 総ビリルビンの増加 ・ 5 mg/kg 以上で皮膚の毛 包変性/炎症, ALT・AST 増加, 卵巣萎縮, 腎乳 頭壊死
イヌ	12カ月	経口	2.5, 5/7.5*, 15, 50 * 50 日 目 か ら 7.5 mg/kg/日 に 増量	5/7.5	・ 50 mg/kg (投与は2週間 で中止) で摂餌量減少, 下痢, 赤血球パラメー タ値の減少, 総ビリル ビン・AIP の増加, 角膜 の萎縮, 腎臓の乳頭壊 死, 食道の炎症及び腸 管の腺拡張 ・ 15 mg/kg 以上で体重増 加量減少, 皮膚の変化 (発赤等)

副

作

用

副作用発現率	123/123例 = 100%	臨床検査値異常発現率	93/123例 = 75.6%
副作用の種類	例数 (%)	臨床検査値異常の種類	例数 (%)
発疹	119 (96.7)	ALT (GPT) 増加	37 (30.1)
下痢	88 (71.5)	血中ビリルビン増加	31 (25.2)
皮膚乾燥	80 (65.0)	AST (GOT) 増加	28 (22.8)
そう痒症	76 (61.8)		

等

会	社	製造販売：中外製薬株式会社
---	---	---------------

(変更)

化学名・別名				
構 造 式				
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 ○ <u>治癒切除不能な腭癌</u>			
用 法 ・ 用 量	1. <u>切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌の場合</u> 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。 2. <u>治癒切除不能な腭癌の場合</u> <u>ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして100 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。</u>			
劇 薬 等 の 指 定				
市 販 名 及 び 有 効 成 分 ・ 分 量 ※				
毒 性				
副 作 用	非小細胞肺癌を対象とした国内試験（単独療法）及び製造販売後の特定使用成績調査（全例調査）で認められた副作用			
	副作用発現率	2975/3611例 = 82.39%	臨床検査値異常発現率	303/3611例 = 8.39%
	副作用の種類	例数 (%)	臨床検査値異常の種類	例数 (%)
	ざ瘡様皮疹等の発疹	2318 (64.2)	血中ビリルビン増加	100 (2.8)
	下痢	910 (25.2)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	82 (2.3)
	口内炎	360 (10.0)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	68 (1.9)
	皮膚乾燥・皮膚亀裂	327 (9.1)	血中アルカリホスファターゼ増加	41 (1.1)
	爪囲炎等の爪の障害	306 (8.5)	C－反応性蛋白増加	37 (1.0)
	等		等	
	腭癌を対象とした国内臨床試験で認められた副作用（ゲムシタビンとの併用療法）			
副作用発現率	105/106例 = 99.1%	臨床検査値異常発現率	105/106例 = 99.1%	
副作用の種類	例数 (%)	臨床検査値異常の種類	例数 (%)	
ざ瘡様皮疹等の	99 (93.4)	白血球減少	85 (80.2)	

	<u>発疹</u> <u>食欲不振</u> <u>そう痒症</u> <u>悪心</u> <u>疲労</u>	<u>77 (72.6)</u> <u>57 (53.8)</u> <u>56 (52.8)</u> <u>56 (52.8)</u>	<u>血小板減少</u> <u>ヘモグロビン減少</u> <u>好中球減少</u> <u>ヘマトクリット減少</u>	<u>77 (72.6)</u> <u>76 (71.7)</u> <u>73 (68.9)</u> <u>73 (68.9)</u>	<u>等</u>
会 社					

(下線部：変更箇所)

※ 今回の効能追加に伴う一部変更承認申請はタルセバ錠25 mg, 100 mg についてのみ行う。

タルセバ錠 25, 100 mg

(エルロチニブ塩酸塩)

[膀胱癌]

第1部（モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

中外製薬株式会社

目次

頁

第3部（モジュール3）	品質に関する文書	添付資料一覧.....	3
第4部（モジュール4）	非臨床試験報告書	添付資料一覧.....	4
第5部（モジュール5）	臨床試験報告書	添付資料一覧.....	6
添付すべき資料がない項目リスト			24

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
該当資料なし						

タルセバ錠

1.12 添付資料一覧

Page 4

Page 4

Page 4

Page 4

Page 4

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-1	Buck E, Eyzaguirre A, Haley JD, Gibson NW, Cagnoni P, Iwata KK.	Inactivation of Akt by the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib is mediated by HER-3 in pancreatic and colorectal tumor cell lines and contributes to erlotinib sensitivity.	Mol Cancer Ther 2006;5:2051-9.	2.4-1) 2.6.1-1)
4.3-2	Durkin AJ, Osborne DA, Yeatman TJ, Rosemurgy AS, Armstrong C, Zervos EE.	EGF receptor antagonism improves survival in a murine model of pancreatic adenocarcinoma.	J Surg Res 2006;135:195-201.	2.4-2)
4.3-3	Jimeno A, Rubio-Viqueira B, Amador ML, Grunwald V, Maitra A, Lacobuzio-Donahue C, et al.	Dual mitogen-activated protein kinase and epidermal growth factor receptor inhibition in biliary and pancreatic cancer.	Mol Cancer Ther 2007;6:1079-88.	2.4-3)
4.3-4	Jimeno A, Rubio-Viqueira B, Amador ML, Oppenheimer D, Bouraoud N, Kulesza P, et al.	Epidermal growth factor receptor dynamics influences response to epidermal growth factor receptor targeted agents.	Cancer Res 2005;65:3003-10.	2.4-4)
4.3-5	Morgan MA, Parsels LA, Kollar L, Normolle DP, Maybaum J, Lawrence TS.	The combination of epidermal growth factor receptor inhibitors with gemcitabine and radiation in pancreatic cancer.	Clin Cancer Res 2008;14:5142-9.	2.4-5)
4.3-6	Amann J, Kalyankrishna S, Massion PP, Ohm JE, Girard L, Shigematsu, H, et al.	Aberrant Epidermal Growth Factor Receptor Signaling and Enhanced Sensitivity to EGFR Inhibitors in Lung Cancer.	Cancer Res 2005;65:226-35.	2.6.1-2)

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.2 臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.2	臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	■■■■■	Partial Method Validation for the Quantitation of OSI-774 and OSI-420 in Human Plasma by LC/MS/MS	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内資料（■■■■■ study■■073VSMB_HB S）	評価
5.3.1.4-2	■■■■■	Amended Validation Report for the Quantification of OSI-774 and Major Metabolite OSI-420/413 in Human EDTA Plasma by HPLC/MS/MS	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内資料（■■■■■ study A20■■231-VR2）	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2-1	—	5.3.5.2-1 JO20302(J-P2)試験に含まれる	—	国内	—	評価
5.3.3.2-2	—	5.3.5.2-4 OSI-774-155(G-P1b)試験に含まれる	—	海外	—	評価
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.3-1	■■■■■■■■■■	An Open-Label Study to Characterize the Pharmacokinetic Parameters of Erlotinib (Tarceva®, OSI-774) in Cancer Patients with Advanced Solid Tumors with Adequate and Moderately Impaired Hepatic Function	20■■年■月 ～ 20■■年■月	海外	社内資料(OSI study OSI-774-104)	参考
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5-1	■■■■■■■■■■	Population Pharmacokinetics of Erlotinib: Pharmacokinetics of Erlotinib in Pancreatic Cancer Patients in PA.3 Trial	—	海外	社内資料(Roche OSI Genentec study ■■■-0140-1219)	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書						
該当資料 なし	—	—	—	—	—	—
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	Ptaszynski M, Moore MJ	A Randomized Placebo Controlled Study of OSI-774 (Tarceva™) Plus Gemcitabine in Patients With Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Pancreatic Cancer	2001年11月～ 2004年1月	海外	社内資料（OSI study PA.3）	評価
5.3.5.1-2	OSI Pharmaceuticals, INC	Study PA.3 Updated Survival Analyses	2001年11月～ 2004年1月	海外	社内資料（OSI study PA.3）	評価
5.3.5.1-3	■	追加統計解析報告書(CTD 用) PA.3試験のCTD 用解析(OSI 社に依頼し た追加解析)	2001年11月～ 2004年1月	海外	社内資料（OSI study PA.3）	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	■	切除不能膵癌（局所進行又は転移性） に対するRo50-8231（erlotinib）とゲム シタビン併用第Ⅱ相臨床試験	2006年12月～ 20■年■月	国内	社内資料（中外study JO20302）	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.2-2	■	追加統計解析報告書（CTD 用） 切除不能膵癌（局所進行又は転移性） に対するRo50-8231（erlotinib）とゲム シタビン併用の継続投与試験（第II 相）	2006年12月～ 20■年■月	国内	社内資料（中外study JO20302, JO21097）	評価
5.3.5.2-3	■■■■■■■■■■	切除不能膵癌（局所進行又は転移性） に対するRo50-8231（erlotinib）とゲム シタビン併用の継続投与試験（第II 相）	20■年■月～20■ 年■月	国内	社内資料（中外study JO21097）	評価
5.3.5.2-4	■■■■■■■■■■	A Phase Ib Multicenter Trial to Determine the Safety, Tolerance and Preliminary Antineoplastic Activity of Gemcitabine Administered in Combination with Escalating Oral Doses of OSI-774 to Patient Cohorts with Recently Diagnosed, Gemcitabine-Naïve, Advanced, Pancreatic Carcinoma or Other Potentially Responsive Malignancies	20■年■月～20■ 年■月	海外	社内資料（OSI study OSI-774-155）	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	F. Hoffmann-La Roche Ltd.	TARCEVA™(erlotinib) Film-coated tablets 25 mg, 100 mg and 150 mg Module 2: Common Technical Document Summaries SECTION 2.7.3 SUMMARY OF CLINICAL EFFICACY	—	海外	社内資料（Roche Report）	参考

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.5.3-2	F. Hoffmann-La Roche Ltd.	TARCEVA™(erlotinib) Film-coated tablets 25 mg, 100 mg and 150 mg Module 2: Common Technical Document Summaries SECTION 2.7.4 SUMMARY OF CLINICAL SAFETY	—	海外	社内資料 (Roche Report)	参考
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書						
5.3.5.4-1	■■■■■■■■■■	A randomized, double blind, placebo controlled, multicenter phase III trial to evaluate the efficacy and safety of adding bevacizumab to gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer / Protocol BO17706 / Report 1026451	2005年7月～20■■ 年■■月	海外	社内資料 (Roche study BO17706)	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	■■■■■■■■■■	PSUR : 20■■.■■.■■ cut-off (NOV 18, 2007-NOV 17, 2008) (IBD : 20■■.■■.■■)	2007年11月18日 ～2008年11月17 日	国内/海外	社内資料	参考
5.3.6-2	■■■■■■■■■■	Addendum PSUR : 20■■.■■.■■ cut-off (NOV 18, 2008-MAY 17, 2009) (IBD : 20■■.■■.■■)	2008年11月18日 ～2009年5月17日	国内/海外	社内資料	参考
5.3.6-3	■■■■■■■■■■	安全性定期報告	2008年5月18日～ 2008年11月17日	国内	社内資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7	中外製薬株式会社	対訳表	—	—	—	—

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.1 症例一覧表						
5.3.7.1-1	—	PA.3試験における症例一覧	—	海外	—	評価
5.3.7.1-2	—	JO20302試験における症例一覧	—	国内	—	評価
5.3.7.1-3	—	JO21097試験における症例一覧 (5.3.7.1-2 JO20302 試験における症例一 覧に含まれる)	—	国内	—	評価
5.3.7.1-4	—	OSI-774-155試験における症例一覧	—	海外	—	評価
5.3.7.2 副作用一覧表						
5.3.7.2-1	—	PA.3試験における有害事象一覧	—	海外	—	評価
5.3.7.2-2	—	JO20302試験における有害事象一覧	—	国内	—	評価
5.3.7.2-3	—	JO21097試験における有害事象一覧	—	国内	—	評価
5.3.7.2-4	—	OSI-774-155試験における有害事象一覧	—	海外	—	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表						
5.3.7.3-1	—	PA.3試験における重篤な有害事象一覧	—	海外	—	評価
5.3.7.3-2	—	JO20302試験における重篤な有害事象一覧	—	国内	—	評価
5.3.7.3-3	—	JO21097試験における重篤な有害事象一覧	—	国内	—	評価
5.3.7.3-4	—	OSI-774-155試験における重篤な有害事象一覧	—	海外	—	評価
5.3.7.3-5	—	国内外の重篤な有害事象一覧	—	国内	—	評価
5.3.7.3-6	—	膀胱癌患者における重篤なILD様事象一覧表	—	海外	—	評価
5.3.7.4 臨床検査値異常一覧表						
5.3.7.4-1	—	PA.3試験における臨床検査値一覧	—	海外	—	評価
5.3.7.4-2	—	JO20302試験における臨床検査値一覧	—	国内	—	評価
5.3.7.4-3	—	JO21097試験における臨床検査値一覧	—	国内	—	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
5.3.7.4-4	—	OSI-774-155試験における臨床検査値一覧	—	海外	—	評価
5.3.7.5 臨床検査値変動図						
5.3.7.5-1	—	PA.3試験における臨床検査値シフト テーブル	—	海外	—	評価
5.3.7.5-2	—	JO20302試験における臨床検査値シフト テーブル	—	国内	—	評価
5.3.7.5-3	—	JO21097試験における臨床検査値シフト テーブル	—	国内	—	評価
5.3.7.5-4	—	OSI-774-155試験における臨床検査値シ フトテーブル	—	海外	—	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-1	—	CANCERmondial, GLOBOCAN 2002.	International Agency for Research on Cancer, http://www-dep.iarc.fr/	2.5-1)
5.4-2	—	Cancer Facts & Figures 2009.	American Cancer Society, Inc.	2.5-2)
5.4-3	Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P.	Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006.	Ann Oncol 2007; 18(3):581-92.	2.5-3)
5.4-4	国立がんセンターがん対策情報セン ター	地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975年～ 2003年）	http://ganjoho.ncc.go.jp/	2.5-4)
5.4-5	国立がんセンターがん対策情報セン ター	人口動態統計によるがん死亡データ（1958年～2007年）	http://ganjoho.ncc.go.jp/	2.5-5)
5.4-6	がんの統計編集委員会編	がんの統計'08	東京：財団法人 がん研 究振興財団 2008年	2.5-6)
5.4-7	日本膵臓学会 膵癌診療ガイドライン 作成小委員会編	科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン2006年版	東京：金原出版 2006年	2.5-7) 2.7.4-10)
5.4-8	江川新一，当間宏樹，大東弘明，奥 坂拓志，中尾昭公，羽鳥隆，他	膵癌登録報告2007ダイジェスト	膵臓 2008; 23:105-23.	2.5-8)
5.4-9	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology	Pancreatic Adenocarcinoma v.1.2008	National Comprehensive Cancer Network, http://www.nccn.org/	2.5-9)

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-10	日本膵臓学会編.	膵癌登録報告2007	膵臓 2007; 22: e26-8. http://www.jstage.jst.go.jp/browse/suizo/22/1/_content/s/-char/ja/	2.5-10)
5.4-11	—	Pancreatic Cancer Treatment (PDQ) Health Professional Version	National Cancer Institute, http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pancreatic/healthprofessional/	2.5-11)
5.4-12	Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, et al.	Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000rads+5-fluorouracil) , and high dose radiation+5-fluorouracil.	Cancer 1981; 48: 1705-10.	2.5-12)
5.4-13	Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al.	Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial.	J Clin Oncol 1997; 15: 2403-13	2.5-13)
5.4-14	Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH, Jr., Jeffrey GM, Cisar LA, et al.	Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate.	J Clin Oncol 2004; 22: 3776-83.	2.5-14)
5.4-15	Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, Andre T, et al.	Gemcitabine in Combination With Oxaliplatin Compared With Gemcitabine Alone in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: Results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial.	J Clin Oncol 2005; 23: 3509-16.	2.5-15)
5.4-16	Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A, et al.	Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer.	J Clin Oncol 2004; 22: 1430-8.	2.5-16)

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-17	Moore MJ, Hamm J, Dancey J, Eisenberg PD, Dagenais M, Fields A, et al.	Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.	J Clin Oncol 2003; 21: 3296-302.	2.5-17) 2.7.3-1)
5.4-18	Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, Brown PD, Baillet M, Buckels JA.	A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced	Br J Cancer 2002; 87: 161-7.	2.5-18) 2.7.3-3)
5.4-19	Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schonekas H, Rost A, et al.	Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer.	J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24(24):3946-52.	2.5-19)
5.4-20	Abou-Alfa GK, Letourneau R, Harker G, Modiano M, Hurwitz H, Tchekmedyian NS, et al.	Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer.	J Clin Oncol. 2006 Sep 20;24(27):4441-7	2.5-20)
5.4-21	Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB, 3rd.	Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297.	J Clin Oncol. 2002 Aug 1;20(15):3270-5.	2.5-21)
5.4-22	Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, van Laethem JL, Peeters M, Fuchs M, et al.	A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer.	Ann Oncol.2005 Oct;16(10):1639-45.	2.5-22)
5.4-23	Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, Takeyama Y, Ohyanagi H, Nakai T, et al.	Comparison of standard-dose and low-dose gemcitabine regimens in pancreatic adenocarcinoma patients: a prospective randomized trial.	J Gastroenterol 2006; 41:70-6.	2.5-23)
5.4-24	古川浩一，相場恒男，横尾健，滝沢一休，池田晴夫，米山靖，他	当科における膵癌化学療法の実況—Gemcitabine使用例についての検討—。	新潟市民病院医誌 2007; 28(1):23-7	2.5-24)

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-25	Tanaka T, Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Hagihara A, et al.	Prognostic Factors in Japanese Patients with Advanced Pancreatic Cancer Treated with Single-agent Gemcitabine as First-line Therapy.	Jpn J Clin Oncol. 2008; 38(11):755-61.	2.5-25)
5.4-26	Nakachi K, Furuse J, Ishii H, Suzuki E, Yoshino M.	Prognostic Factors in Patients with Gemcitabine-Refractory Pancreatic Cancer.	Jpn J Clin Oncol. 2007; 37(2):114-20.	2.5-26)
5.4-27	Ishii H, Furuse J, Nagase M, Yoshino M.	Impact of gemcitabine on the treatment of metastatic pancreatic cancer.	J Gastroenterol Hepatol. 2005; 20:62-6.	2.5-27)
5.4-28	太田宏信, 塩路和彦, 丸山弦, 渡辺孝治, 相場恒男, 馬場靖幸, 他	Stage IV膵癌に対するGemcitabineの治療成績とStage IVb症例の予後規定因子に関する検討—新潟県内多施設アンケート調査—.	癌と化学療法 2008; 35(13):2357-61.	2.5-28
5.4-29	日本膵臓学会編	膵癌取扱い規約, 第5版.	東京: 金原出版 2002年	2.5-29)
5.4-30	Sobin LH, Wittekind CH, editors.	TNM Classification of Malignant Tumors, 6th edition.	New York: Wiley-Liss, 2002.	2.5-30)
5.4-31	Yarden Y, Sliwkowski MX.	Untangling the ErbB signalling network.	Nat Rev Mol Cell Biol 2001; 2(2):127-37.	2.5-31)
5.4-32	Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE.	The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer.	EMBO J 2000; 19(13):3159-67.	2.5-32)
5.4-33	Bast RC, Jr., Boyer CM, Jacobs I, Xu FJ, Wu S, Wiener J, et al.	Cell growth regulation in epithelial ovarian cancer.	Cancer 1993; 71(4 Suppl):1597-601.	2.5-33)

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-34	Ishikawa J, Maeda S, Umezu K, Sugiyama T, Kamidono S.	Amplification and overexpression of the epidermal growth factor receptor gene in human renal-cell carcinoma.	Int J Cancer 1990; 45(6):1018-21.	2.5-34)
5.4-35	Itakura Y, Sasano H, Shiga C, Furukawa Y, Shiga K, Mori S, et al.	Epidermal growth factor receptor overexpression in esophageal carcinoma. An immunohistochemical study correlated with clinicopathologic findings and DNA amplification.	Cancer 1994; 74(3):795-804.	2.5-35)
5.4-36	Kim JW, Kim YT, Kim DK, Song CH, Lee JW.	Expression of epidermal growth factor receptor in carcinoma of the cervix.	Gynecol Oncol 1996; 60(2):283-7.	2.5-36)
5.4-37	Rikimaru K, Tadokoro K, Yamamoto T, Enomoto S, Tsuchida N.	Gene amplification and overexpression of epidermal growth factor receptor in squamous cell carcinoma of the head and neck.	Head Neck 1992; 14(1):8-13.	2.5-37)
5.4-38	Rusch V, Baselga J, Cordon-Cardo C, Orazem J, Zaman M, Hoda S, et al.	Differential expression of the epidermal growth factor receptor and its ligands in primary non-small cell lung cancers and adjacent benign lung.	Cancer Res. 1993; 53(10 Suppl):2379-85.	2.5-38)
5.4-39	Porebska I, Harlozinska A, Bojarowski T.	Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERB B2, ERB B3) in colorectal adenocarcinomas and adenomas.	Tumour Biol. 2000; 21(2):105-15.	2.5-39)
5.4-40	Robertson KW, Reeves JR, Smith G, Keith WN, Ozanne BW, Cooke TG, et al.	Quantitative estimation of epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 in human breast cancer.	Cancer Res 1996; 56(16):3823-30.	2.5-40)
5.4-41	Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N.	Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies.	Crit Rev Oncol Hematol. 1995; 19(3):183-232.	2.5-41)
5.4-42	Shelton JG, Steelman LS, Abrams SL, White ER, Akula SM, Franklin RA, et al.	Conditional EGFR promotes cell cycle progression and prevention of apoptosis in the absence of autocrine cytokines.	Cell Cycle. 2005 Jun;4(6):822-30.	2.5-42)

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-43	Gibson S, Tu S, Oyer R, Anderson SM, Johnson GL.	Epidermal growth factor protects epithelial cells against Fas-induced apoptosis.	J Biol Chem. 1999; 274(25):17612-8.	2.5-43)
5.4-44	Damstrup L, Rude Voldborg B, Spang-Thomsen M, Brunner N, Skovgaard Poulsen H.	In vitro invasion of small-cell lung cancer cell lines correlates with expression of epidermal growth factor receptor.	Br J Cancer. 1998; 78(5):631-40.	2.5-44)
5.4-45	Radinsky R, Risin S, Fan D, Dong Z, Bielenberg D, Bucana CD, et al.	Level and function of epidermal growth factor receptor predict the metastatic potential of human colon carcinoma cells.	Clin Cancer Res. 1995; 1(1):19-31.	2.5-45)
5.4-46	Viloria Petit AM, Rak J, Hung MC, Rockwell P, Goldstein N, Fendly B, et al.	Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors.	Am J Pathol. 1997; 151(6):1523-30.	2.5-46)
5.4-47	Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, Kuniyasu H, Eve BY, Hicklin DJ, et al.	Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice.	Clin Cancer Res. 1999; 5(2):257-65.	2.5-47)
5.4-48	Parra HS, Cavina R, Latteri F, Zucali PA, Campagnoli E, Morenghi E, et al.	Analysis of epidermal growth factor receptor expression as a predictive factor for response to gefitinib ('Iressa', ZD1839) in non-small-cell lung cancer.	Br J Cancer. 2004; 91(2):208-12.	2.5-48)
5.4-49	Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al.	EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy.	Science 2004; 304(5676):1497-500.	2.5-49)
5.4-50	Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al.	Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib.	N Engl J Med 2004; 350(21):2129-39.	2.5-50)

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-51	Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, et al.	EGFR Mutation and Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib.	N Engl J Med 2005; 352(8):786-92.	2.5-51)
5.4-52	Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al.	Acquired Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib is Associated with a Second Mutation in the EGFR Kinase Domain.	PLoS Med 2005; 2(3):225-35.	2.5-52)
5.4-53	Tzeng CW, Frolov A, Frolova N, Jhala NC, Howard JH, Buchsbaum DJ, et al.	Epidermal growth factor receptor (EGFR) is highly conserved in pancreatic cancer.	Surgery. 2007; 141(4):464-9.	2.5-53)
5.4-54	Lee J, Jang KT, Ki CS, Lim T, Park YS, Lim HY, et al.	Impact of epidermal growth factor receptor (EGFR) kinase mutations, EGFR gene amplifications, and KRAS mutations on survival of pancreatic adenocarcinoma.	Cancer. 2007; 109(8):1561-9.	2.5-54)
5.4-55	Barlesi F, Villani P, Doddoli C, Gimenez C, Kleisbauer JP.	Gemcitabine-induced severe pulmonary toxicity.	Fundam Clin Pharmacol 2004; 18(1):85-91.	2.5-55)
5.4-56	—	ジェムザール注射用 200 mg・1 g 添付文書 2009年6月改訂 (第11版)	日本イーライリリー株式会社資料	2.5-56) 2.7.4-1) 2.4-7)
5.4-57	—	ジェムザール注射用 200 mg・1 g 医薬品インタビューフォーム 2008年11月 (第7版)	日本イーライリリー株式会社資料	2.5-57) 2.7.4-2) 2.4-6)
5.4-58	医薬品医療機器総合機構ホームページ	ジェムザール注 申請資料 概要ト. 臨床試験 (平成13年4月承認)	http://www.info.pmda.go.jp/	2.5-58)
5.4-59	Okada S, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Furuse J, Maru Y.	Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer.	Jpn J Clin Oncol. 2001; 31(1):7-12.	2.5-59)

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-60	厚生労働省ホームページ	ゲフィチニブ検討会配布資料一覧「イレッサ錠250プロスペクティブ調査（特別調査）に関する結果と考察	http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/s0120-4.html	2.5-60)
5.4-61	Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y, et al.	Interstitial Lung Disease in Japanese Patients with Lung Cancer: A Cohort and Nested Case-Control Study.	Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1348-57.	2.5-61) 2.7.4-8)
5.4-62	中外製薬	タルセバ錠 特定使用成績調査（全例調査） 中間解析結果のご報告（第3回）2009年6月	社内資料	2.5-62) 2.7.4-9)
5.4-63	医薬品医療機器総合機構ホームページ	ジェムザール注 審査報告書（平成13年4月承認）	http://www.info.pmda.go.jp/	2.5-63)
5.4-64	Walters SJ.	Consultants' forum: should post hoc sample size calculations be done?	Pharmaceut. Statist. 2009; 8: 163-9.	2.5-64)
5.4-65	Shah VP, Midha KK, Dighe S, McGilveray IJ, Skelly JP, Yacobi A, et al.	Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies.	Pharm Res. 1992; 9(4):588-92.	2.7.1-1)
5.4-66	Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB, 3rd.	Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297.	J Clin Oncol 2002; 20(15):3270-5.	2.7.3-2)
5.4-67	Maisey N, Chau I, Cunningham D, Norman A, Seymour M, Hickish T, et al.	Multicenter randomized phase III trial comparing protracted venous infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer.	J Clin Oncol 2002; 20(14):3130-6.	2.7.3-4)
5.4-68	Nakai Y, Kawabe T, Isayama H, Sasaki T, Yagioka H, Yashima Y, et al.	CA 19-9 response as an early indicator of the effectiveness of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer.	Oncology. 2008; 75(1-2):120-6.	2.7.3-5)

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-69	Reni M, Cereda S, Balzano G, Passoni P, Rognone A, Fugazza C, et al.	Carbohydrate antigen 19-9 change during chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma.	Cancer. 2009 Jun 15; 115(12):2630-9.	2.7.3-6)
5.4-70	American Thoracic Society, European Respiratory Society	American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001.	Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165(2):277-304	2.7.4-3)
5.4-71	Mornex F, Girard N.	Gemcitabine and radiation therapy in non-small cell lung cancer: state of the art.	Ann Oncol. 2006; 17(12):1743-7	2.7.4-4)
5.4-72	Milas L, Fujii T, Hunter N, Elshaikh M, Mason K, Plunkett W, et al.	Enhancement of tumor radioresponse in vivo by gemcitabine.	Cancer Res. 1999; 59(1):107-14.	2.7.4-5)
5.4-73	Chinnaiyan P, Huang S, Vallabhaneni G, Armstrong E, Varambally S, Tomlins SA, et al.	Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva).	Cancer Res. 2005; 65(8):3328-35	2.7.4-6)
5.4-74	Aapro MS, Martin C, Hatty S.	Gemcitabine--a safety review.	Anticancer Drugs. 1998; 9(3):191-201.	2.7.4-7)
5.4-75	吉田茂	【癌分子標的治療の現状と今後の展望 ゲフィチニブプロスペクティブ調査（特別調査）で何が変わるか】ゲフィチニブプロスペクティブ調査（特別調査）結果報告.	医薬ジャーナル. 2005.02; 41(2):772-89.	2.7.4-11)

提出すべき資料がない項目リスト

第1部（モジュール1）申請書等行政情報及び添付文書に関する情報	
1.9	品質に関する概括資料
第2部（モジュール2）概括資料	
2.3	品質に関する概括資料
2.6	非臨床概要及び概要表
2.6.4	薬物動態試験の概要文
2.6.5	薬物動態試験概要表
2.6.6	毒性試験の概要文
2.6.7	毒性試験の概要表
第3部（モジュール3）品質に関する文書	
第4部（モジュール4）非臨床試験報告書	
4.2.1	薬理試験
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
第5部（モジュール5）臨床試験報告書	
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書