

薬食審査発 0526 第 1 号
平成 26 年 5 月 26 日

各

| |
|--------|
| 都道府県 |
| 保健所設置市 |
| 特別区 |

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
(公 印 省 略)

治癒切除不能な膵癌を適応とするエルロチニブ塩酸塩製剤の使用にあ
たっての留意事項の一部改正について

エルロチニブ塩酸塩製剤（販売名：タルセバ錠 25mg 及び同錠 100mg）（以下「本剤」という。）の治癒切除不能な膵癌への適応については、「治癒切除不能な膵癌を適応とするエルロチニブ塩酸塩製剤の使用にあたっての留意事項について」（平成 23 年 7 月 1 日付け薬食審査発 0701 第 11 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、以下「留意事項通知」という。）により、その使用上の留意点について周知を図ってきたところである。

今般、製造販売業者より治癒切除不能な膵癌を対象として実施された本剤の使用成績調査に関する中間解析結果及びその報告書が提出され、これに関する審査の結果、留意事項を下記のように見直し、平成 26 年 5 月 26 日より適用することとしたので、貴管下の医療機関及び薬局に対して周知をお願いする。

記

1. 承認条件の 2. に基づく、留意事項通知の別添 2 に掲げる施設要件について、別紙新旧対照表のとおり改正すること。
2. エルロチニブ塩酸塩製剤の適正使用についての医療機関への周知
 1. の施設要件の見直しに伴い、本剤を新規に納入した施設における間質性肺疾患等の発現率を把握するため、新規納入施設において本剤が使用された全症例を対象に製造販売後調査を新たに行うこととしており、その実施について御協力をお願いしたいこと。



(別紙)

「<施設要件>」新旧対照表

(傍線部分は改正部分)

| 改正後 | 現行 |
|--|--|
| (削除) | 1) 以下のいずれかに該当すること。 がん診療連携拠点病院*、特定機能病院 *厚生労働大臣が指定するがん診療連携 拠点病院:都道府県がん診療連携拠 点病院及び地域がん診療連携拠点病 院(国立がん研究センター中央病院及 び東病院を含む) 都道府県が認定・指 定するがん診療病院及びがん診療拠 点病院は含まない。 |
| 2)～3) 略 | 2)～3) 略 |
| 4) <u>自医療機関にて</u> 、ILDに対するステロ イド治療等の適切な処置が <u>常時</u> 可能で あること。 | 4) ILDに対するステロイド治療等の適切 な処置が可能であること。 |
| 5)～6) 略 | 5)～6) 略 |
| 7) 自医療機関にて、胸部画像検査結果 等の評価にあたり放射線診断医又は呼 吸器科医の協力を得ることが <u>常時</u> 可能 であること。 | 7) 自医療機関にて、胸部画像検査結果 等の評価にあたり放射線診断医又は呼 吸器科医の協力を得ることが可能であ ること。 |
| 8)～9) 略 | 8)～9) 略 |

(参考)

薬食審査発 0701 第 11 号
平成 23 年 7 月 1 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

治癒切除不能な膵癌を適応とするエルロチニブ塩酸塩製剤の
使用にあたっての留意事項について

エルロチニブ塩酸塩製剤（販売名：タルセバ錠 25mg 及び同錠 100mg）（以下、「本剤」という）については、本日、「治癒切除不能な膵癌」に係る効能効果を追加する承認事項一部変更承認を行ったところですが、当該効能は既承認効能に比して副作用の間質性肺疾患の発現率が高い傾向が認められている（膵癌 8.5%、非小細胞肺癌 4.5%）など、重篤な副作用が報告されていること等から、その使用にあたっては、特に下記の点について留意されるよう、貴管下の医療機関及び薬局に対して周知をお願いします。

記

1. 本剤の適正使用について

- (1) 本剤については、承認に際し、製造販売業者による全症例を対象とした使用成績調査、適正な流通管理の実施等をその条件として付したこと。

【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。

(2) 本剤を治癒切除不能な肺癌に用いる場合の警告、効能又は効果、並びに用法及び用量は以下のとおりであるので、特段の留意をお願いすること。また、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、定期的な臨床検査の実施等に留意されたいこと。なお、その他の使用上の注意については、別添1の添付文書を参照されたいこと。

【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、肺癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。
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. 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、肺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。

（下線部が今回の効能追加時に追記された。）

【効能又は効果】

治癒切除不能な膵癌

(効能又は効果に関連する使用上の注意)

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。

(関連部分のみ抜粋。下線部が今回の効能追加時に追記された。)

【用法及び用量】

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 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。

(用法及び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。
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。
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、休業、減量又は中止を考慮すること。(以下略)

(関連部分のみ抜粋。下線部が今回の効能追加時に追記された。)

2. 医療機関における適正使用に関する周知事項について

- (1) 承認条件の 2. に基づき、製造販売業者において別添 2 の施設要件、医師要件への適合性の確認等が行われること。また、投与予定の患者を事前に登録することとされていることからその徹底をお願いしたいこと。なお、非小細胞肺癌に対しても同様の安全対策が講じられているところであるため、引き続きその徹底をお願いしたいこと。

- (2) 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とともに、本剤投与開始後は、初期症状を十分に観察するとともに、症状の有無にかかわらず胸部 CT 検査及び胸部 X 線検査をそれぞれ定期的実施し肺の異常所見の有無を十分に観察すること。これらの診断については、呼吸器科医又は放射線診断医と連携して実施すること。

- (3) 外来患者に本剤を投与する場合には、患者に対し、処方ごとに、上記1.(2)の警告1.の説明と同意に関する事項や注意事項等を記載した文書(以下、「タルセバ錠治療確認シート(膀胱用)」という。)を交付すること。当該確認シートは非小細胞肺癌用のものとは異なるものであること。

3. 薬局における調剤に関する周知事項について

- (1) 本剤は、薬事法第49条第1項に基づく処方せん医薬品に指定されているものであり、本剤の調剤にあたっては、処方せんの確認を徹底すること。また、膀胱では非小細胞肺癌に比べて用量が低く設定されている点に留意されたいこと。
- (2) 薬局における本剤の調剤にあたっては、「タルセバ錠治療確認シート(膀胱用)」を患者が所持していることを確認すること。
- (3) 「タルセバ錠治療確認シート(膀胱用)」を持参しなかった患者については、本剤の有効性及び危険性等について説明を行うとともに、本剤を処方した医療機関名及び医師名を、製造販売業者に連絡すること。

(別添1)

**年月作成 (第7版)
*2010年9月改訂

25mg、100mg 添付文書案 2011/6/2

日本標準商品分類番号

874291

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

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 |



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）

【警告】

- 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。
- 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）。
- 膵癌を対象とした本剤とゲムシタビン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）。
 - 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。
 - 本剤投与開始後は、胸部CT検査及び胸部X線検査をそれぞれ定期的に行い、肺の異常所見の有無を十分に観察すること。

【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
- 治療切除不能な膵癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 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。
- 治療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】

- 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。
- 治療切除不能な膵癌の場合
ゲムシタビンの併用において、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＞

- 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

- 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。
- 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。
- 治療不能な肺癌では、本剤をゲムシタピン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用した場合や本剤を化学放射線療法として使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 治療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。
- 治療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 |
| | 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

本剤減量後の増量は行わない。

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は除く。

【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）

- 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、胸膜炎等）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）。〕
- 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。〕
- 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

- 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。
- 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢、角膜炎、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。
- 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）を十分に観察し、胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- 本剤の投与によりALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい（「重大な副作用」の項参照）。
- 肺癌では、ゲムシタピンとの併用により、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結合を受ける薬物との相互作用の可能性はある（「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)

腫瘍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%、肺癌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^{※2)})、肝機能障害(非小細胞肺癌2.0%、肺癌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%、肺癌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%、肺癌頻度不明^{※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、肺癌頻度不明^{※2)})、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明^{※2)})、多形紅斑(非小細胞肺癌0.1%未満、肺癌頻度不明^{※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、肺癌頻度不明^{※2)})、消化管潰瘍(非小細胞肺癌0.2%、肺癌頻度不明^{※2)})、消化管出血(非小細胞肺癌0.1%未満、肺癌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^{※2)})、角膜潰瘍(非小細胞肺癌0.1%未満、肺癌頻度不明^{※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 ^{※2)} | 1%以上5%未満 | 1%未満 |
|-------------------|---|----------|--|
| 皮膚 ^{※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 ^{※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。

肺癌(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3)} | 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 | 皮膚剝脱、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

- 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)
- 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(ゲムシタピン/シスプラチン、及びパクリタキセル/カルボプラチン)と本剤の同時併用にて臨床的有用性は示されなかったとの報告がある。
- 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。
- ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型のUGT1A1を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert症候群等のグルクロン酸抱合異常又はUGT1A1発現量が低下している患者では、血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受けるイリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性がある。
- 本剤の有効性及び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。

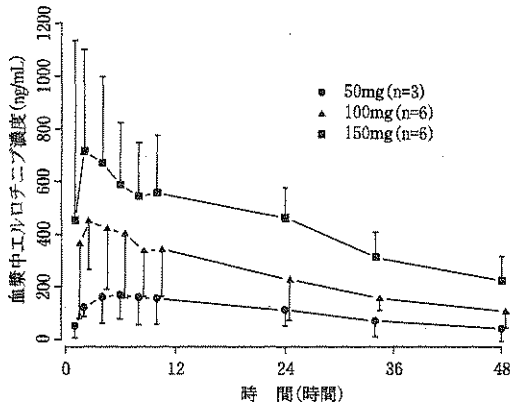
- (6) イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の50mg/kg/日群で角膜の異常（浮腫、混濁、潰瘍、穿孔）が認められている。
- (7) ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚（毛包の変性及び炎症：ラット、発赤及び脱毛：イヌ）、肝臓（肝細胞壊死：ラット）、消化管（下痢：イヌ）、腎臓（腎乳頭壊死及び尿細管拡張：ラット及びイヌ）及び卵巣（萎縮：ラット）への影響が報告されている。

【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。⁶⁾ 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（ブドウ膜炎、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、本剤単独療法での国内第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の併用療法での国内第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カ月 (8.31カ月-10.78カ月) |
| 無増悪生存期間中央値 (95%信頼区間) | 3.48カ月 (2.63カ月-3.78カ月) |
| 奏効率 ^{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3)}

| | 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 |
| プロトンポンプ時間延長 | <1 | <1 | — | 0 | 0 | — |

注3) 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. 腫瘍

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Ⅲ相臨床試験 (PA. 3) 成績^{注4)}

| 項目 | 本剤+GEM群 | プラセボ+GEM群 | HR(ハザード比) ^{注5)} [95%信頼区間] | p値 ^{注6)} |
|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------|
| 全生存期間中央値 | 6.37カ月 (285例) | 5.91カ月 (284例) | 0.79 [0.66-0.95] | 0.011 |
| 無増悪生存期間中央値 | 3.75カ月 (285例) | 3.55カ月 (284例) | 0.77 [0.64-0.92] | 0.004 |
| 奏効率 ^{注7)} | 8.6% (23/268例) | 8.0% (21/262例) | — | 0.875 |

注4) 国内外で承認された用法・用量は、肺癌では100mgを1日1回である。

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

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

【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]¹²⁾。

ヒト由来頭頸部癌細胞株HN5、外陰部癌細胞株A431、肺癌細胞株HPAC及び非小細胞肺癌細胞株 (H460a、A549) を用いたヒト悪性腫瘍移植マウス系において、エルロチニブは腫瘍増殖抑制作用を示した^{18, 19, 20)}。また、肺癌細胞株HPACを用いたヒト悪性腫瘍移植マウス系ではエルロチニブにゲムシタビン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2nM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1nM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¹²⁾。

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。

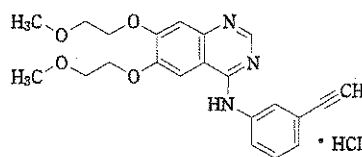
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エルロチニブ塩酸塩

(Erlotinib Hydrochloride) (JAN)

化学名: *N*-(3-(2-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

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】

○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

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。

○治療不能な膀胱癌

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、膀胱癌の診断、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膀胱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

Rohto ロシュグループ

®登録商標

(別添2)

<施設要件>

1) 以下のいずれかに該当すること。

がん診療連携拠点病院*、特定機能病院

*厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院：都道府県がん診療連携拠点病院及び地域がん診療連携拠点病院（国立がん研究センター中央病院及び東病院を含む）都道府県が認定・指定するがん診療病院及びがん診療拠点病院等は含まない。

2) 医師要件を満たす医師が診療に従事していること。

3) 治療初期は入院またはそれに準ずる管理下（24時間患者が連絡を取れ、適切な対応を指示できる体制）で間質性肺疾患（以下、ILD）等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うことが可能であること。

4) ILDに対するステロイド治療等の適切な処置が可能であること。

5) 24時間患者からの連絡を受け、自医療機関にて状況に応じて入院治療するなど緊急対応が可能であること。

6) 自医療機関にて、以下の検査が実施可能であること。加えて、胸部画像検査については、①、②に示す頻度で実施可能であること。

胸部CT検査、胸部X線検査、動脈酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺泡気道脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DL_{co}）等

① 本剤投与前の胸部CT検査

② 本剤投与開始後、1サイクルごとの胸部CT検査**及び胸部X線検査

**自医療機関に加えて、提携医療機関で実施可能な場合も含む。

7) 自医療機関にて、胸部画像検査結果等の評価にあたり放射線診断医又は呼吸器科医の協力を得ることが可能であること。

8) 特定使用成績調査（全例調査）に協力・契約可能な医療機関であること。

9) 医療機関の薬剤部において未登録医師からの処方を確認した場合は、製造販売業者の医薬情報担当者へ処方医師情報を提供する。

<医師要件>

- 1) 以下のいずれかの学会に所属していること。
日本膵臓学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会
- 2) 膵癌化学療法に十分な経験を有すること。
- 3) 特定使用成績調査（全例調査）へ協力できること。
 - ① 調査票の記入：調査票を適時記入する。特に重篤な有害事象が生じた場合は、速やかに調査票を記入し提出する。
 - ② 全例調査の登録による症例適格性確認の実施：本剤の処方を予定する患者について適格性を確認の上、全例調査に事前登録する。
- 4) 以下の①～⑦に該当する場合は、本剤の使用を避けること。
 - ① 治癒切除不能な膵癌以外への使用や術後補助化学療法等の適応外使用
 - ② 本剤とゲムシタビンの2剤併用以外の使用
 - ③ 本剤投与前の胸部CT 検査が実施できない場合
 - ④ 本剤投与後において、以下の「タルセバ膵癌標準検査・観察スケジュール」に従って胸部CT検査やその他の検査を実施できない場合
 - ⑤ 本剤成分に対する過敏症の既往歴のある患者
 - ⑥ ILDの合併又は既往歴を有する患者
 - ⑦ 全身状態不良（PS2-4）の患者
- 5) 以下の患者への情報提供と同意取得を行うこと。
 - ① 患者又はその家族に対して、本剤の安全性情報（特にILDに関する情報）、適正使用情報（ILD早期発見のために重要な初期症状等）について十分な情報を提供し、本剤による治療への同意を取得する。
 - ② 本剤処方時に、患者に対してタルセバ[®]錠治療確認シート（膵癌用）を提供し、ILDの初期症状の確認と薬局で薬剤処方箋提出時に提示することを指導する。
- 6) 製造販売業者の医薬情報担当者の定期訪問が可能（e-mailによる確認を含む）である。