

(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)。

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)

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

4. 副作用

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

(1)重大な副作用

1)間質性肺疾患(4.9%)：間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等)があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

2)肝炎、肝不全(以上頻度不明^{※2})、肝機能障害(5.7%)：ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3)重度の下痢(頻度不明^{※2})：下痢があらわれることがあるので、患者状態により止瀉薬(ロペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。なお、重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。

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

(2)その他の副作用

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

	20%以上又は 頻度不明 ^{※2}	10%以上 20%未満	10%未満
皮膚 ^{※3}	発疹(96.7%)、皮膚乾燥(65.0%)、痒痒症(61.8%)、爪囲炎等の爪の障害、男性型多毛症※		脱毛
眼 ^{※4}	角膜潰瘍形成※	結膜炎、角膜炎	眼乾燥、角膜びらん、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常
肝臓	ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇、AST (GOT) 上昇	LDH 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇	
腎臓		尿潜血陽性	尿沈渣異常、クレアチニン上昇、BUN 上昇
血液		白血球増加、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、好中球増加	白血球減少、好中球減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少
消化器	下痢(71.5%)、口内炎(40.7%)、食欲不振	悪心、腹痛、口唇炎	嘔吐、便秘
呼吸器		咳嗽	鼻出血、呼吸困難、喀血
精神神経系		不眠症	頭痛、味覚異常
その他	疲労、CRP 上昇	体重減少、電解質異常、発熱、倦怠感、血糖値上昇、血中アルブミン減少	総蛋白減少、感染症

注3) 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。

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) 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。
- (2) 海外において、NSAIDsとの併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある。
- (3) ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型のUGT1A1を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert症候群等のグルクロン酸抱合異常又はUGT1A1発現量が低下している患者では、血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受ける塩酸イリノテカン等の薬物との相互作用の可能性が有る。
- (4) 本剤の有効性とEGFR蛋白発現状況及びEGFR遺伝子変異の有無について明らかな関連性は証明されていないため、本剤の投与に際し、これらの検査を実施することは必須ではない。
- (5) イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の50mg/kg/日群で角膜の異常(浮腫、混濁、潰瘍、穿孔)が認められている。
- (6) ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚(毛包の変性及び炎症：ラット、発赤及び脱毛：イヌ)、肝臓(肝細胞壊死：ラット)、消化管(下痢：イヌ)、腎臓(腎乳頭壊死及び尿管拡張：ラット及びイヌ)及び卵巣(萎縮：ラット)への影響が報告されている。

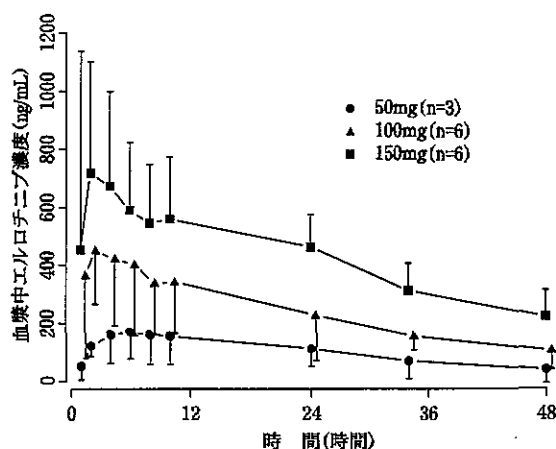
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) <日本人における成績>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6)}	14623(48)	1023(31)	3.0(67)	15.6(56)
150mg/日	1日目 ^{注7)}	12845(29)	958(48)	6.0(149)	25.9(36)
	23日目 ^{注7)}	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、150mgを1日1回である。

(2) 母集団薬物動態解析の成績

<外国人における成績>

海外において591例の固形癌患者に本剤を投与したときの母集団薬物動態解析の結果では、クリアランスについて人種、体重、性別は影響を及ぼす因子ではなかった。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、3.8μg/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¹²⁾

<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、150mgを1日1回である。

【臨床成績】

<日本人における成績>^{12,13)}

非小細胞肺癌を対象とした国内第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。

国内第Ⅱ相臨床試験成績

	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ガイドラインによる判定 (CR+PR)

注9) RECISTガイドラインによる判定 (CR+PR+SD)

<外国人における成績>¹⁴⁾

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10)} [95%信頼区間]	P値 ^{注11)}
全生存期間 (中央値)	6.67ヵ月 (488例)	4.70ヵ月 (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10) 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11) 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12)}

		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
	痒疹症	11	<1	—	4	0	—
	皮膚障害	1	<1	0	<1	0	0
眼	結膜炎	11	<1	—	2	0	—
	角膜炎	2	<1	0	1	0	0
	涙液増加	2	<1	—	0	0	—
消化器	下痢	46	5	<1	14	<1	0
	悪心	21	2	—	12	<1	—
	食欲不振	19	2	0	13	<1	0
	嘔吐	14	1	<1	7	<1	0
	口内炎	14	<1	0	2	0	0
	腹痛	4	<1	0	<1	0	0
	消化不良	3	<1	—	<1	0	—
	便秘	3	<1	0	3	0	0
	胃腸出血	1	<1	<1	0	0	0
呼吸器	呼吸困難	2	1	<1	<1	<1	<1
	肺浸潤	1	<1	0	<1	0	<1
	肺炎	<1	0	<1	<1	0	<1
精神神経系	頭痛	5	<1	<1	3	<1	0
	ニューロパシー	2	<1	<1	<1	0	0
	意識レベルの低下	<1	<1	0	0	0	0
その他	疲労	16	2	<1	7	<1	0
	脱水	2	1	0	<1	<1	0
	発熱	2	<1	0	1	0	0
	筋痛	1	<1	0	<1	0	0
	男性型多毛症	<1	<1	0	0	0	0
	血栓症	<1	0	<1	<1	<1	0
	プロトンポンプ 時間延長	<1	<1	—	0	0	—

注12) 本剤投与群において2例以上に認められた副作用を集計。
また、GradeはNCI-CTC (Ver. 2.0) による。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

*In vitro*系において、エルロチニブは大腸癌細胞株DiFi及び頭頸部癌細胞株HN5の増殖を阻害した[DiFi細胞株でのIC₅₀: 100nM、HN5での100%阻害: 250nM]¹⁵⁾。ヒト癌ヌードマウス移植系において、エルロチニブは用量依存的な腫瘍増殖抑制作用を示した。ED₅₀値は、頭頸部癌細胞株HN5に対し7 mg/kg/日、外陰部癌細胞株A431に対しては14mg/kg/日であった¹⁶⁾。

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¹⁶⁾。

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。

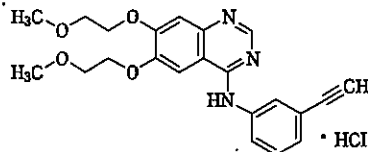
【有効成分に関する理化学的知見】

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：C₂₂H₂₂N₂O₄ · 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

タルセバ錠150mg：14錠（PTP）×1シート

【主要文献】

1-14) 社内資料

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

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

【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

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

※※【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2008年12月末日までは投薬期間は1回14日分を限度とされています。

製造販売元

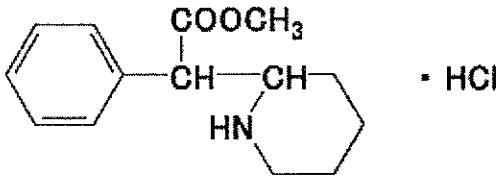


中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

®登録商標

84006601/84006602

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の 名称	販売名	コンサータ錠 18mg、同 27mg	構造式 
	一般名	塩酸メチルフェニデート	
製造販売業者名		ヤンセン ファーマ株式会社	
承認年月日 (販売開始年月日)		平成19年10月26日 (平成19年12月19日)	
効能又は効果		小児期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)	
用法及び用量		通常、小児には塩酸メチルフェニデートとして 18mg を初回用量、18～45mg を維持用量として、1日1回朝経口投与する。増量が必要な場合は、1週間以上間隔をあけて1日用量として9mg又は18mgの増量を行う。なお、症状により適宜増減する。ただし、1日用量は54mgを超えないこと。	

調査実施機関名	市立札幌病院静療院
	東京医科大学病院
	国立生育医療センター
	愛知県心身障害者コロニー中央病院
	淀川キリスト教病院
	旭川荘療育センター児童院
	久留米大学病院
調査実施期間	平成19年12月19日～平成20年6月18日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、多数の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。 また、それ以外の既知の副作用として、「口唇と舌のチック」、「入眠時刻の遅延傾向」、「眠気」、「食欲不振」等があり、未知の副作用として「焦燥」が報告された。 なお、調査終了後の製造販売業者とのヒアリングにおいて、未知の副作用である「焦燥」についての情報が把握されていないことがわかったため、調査するよう指示を行った。その後、製造販売業者より当該症例について詳細調査を行い情報を入手したとの連絡を受けている。

製造販売業者による 情報提供活動状況	調査実施期間中は、概ね1～2週間に1回程度の定期的な訪問があり、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、適切に活動した旨の報告があった。