

治癒切除不能な肺癌に用いる際に

適正使用ガイド

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

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

タルセバ[®]錠 25 mg
100 mg

Tarceva[®] エルロチニブ塩酸塩錠

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 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、電子添文を参照して、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電子添文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。[8.1参照]
- 1.2 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。[8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]
- 1.3 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%)、特定使用成績調査における間質性肺疾患の発現率(6.2%)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(5.3%)及び二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)(4.3%)と比べて高いこと等から、肺癌に使用する場合には、「17.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。[8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]
 - 1.3.1 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。
 - 1.3.2 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。

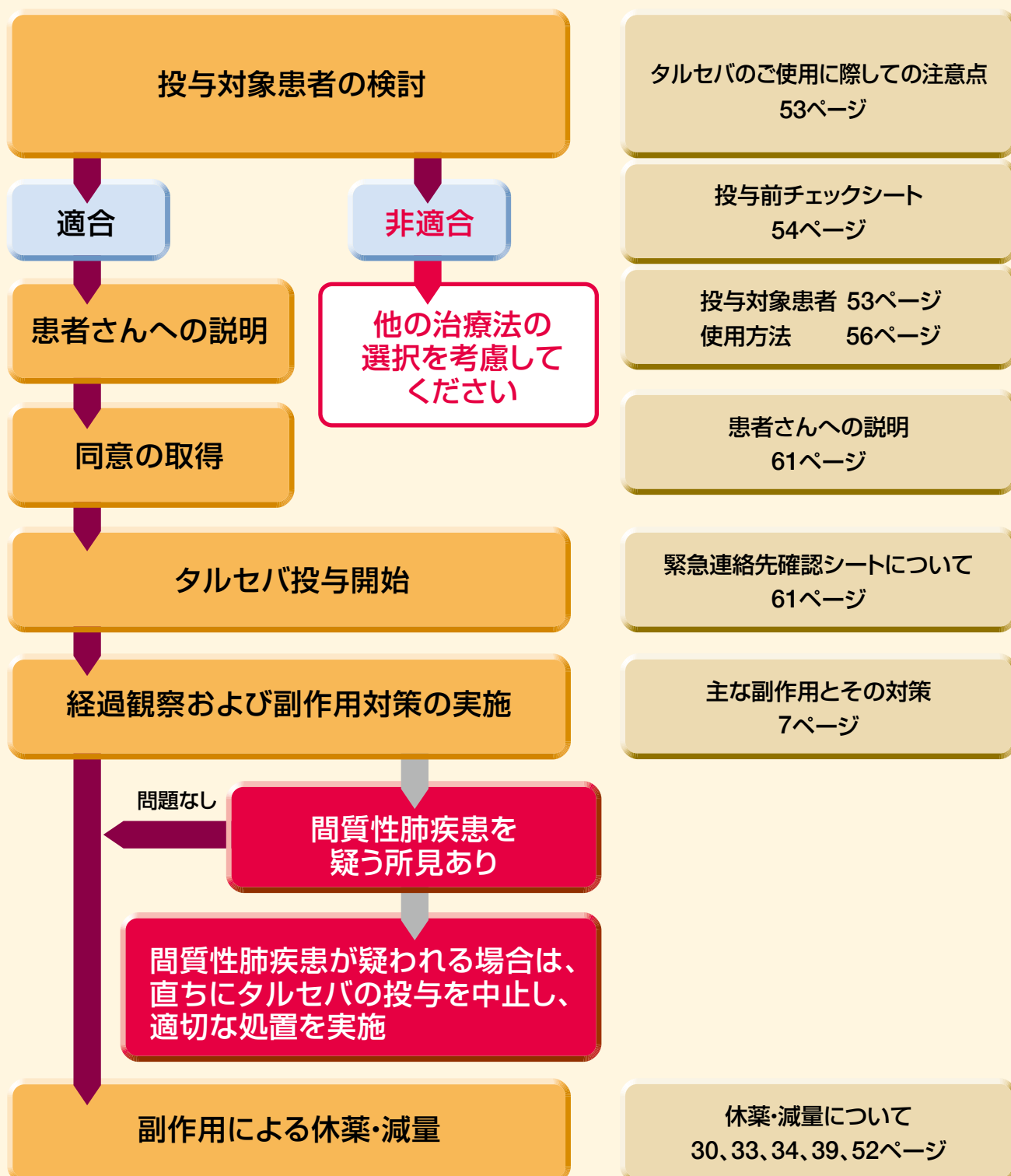
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療スケジュールと注意事項

タルセバの使用に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。

タルセバによる治療が適切と判断されない場合には、他の適切な治療法をご検討ください。



CONTENTS

治療スケジュールと注意事項	3
CONTENTS	4
はじめに	5
主な副作用とその対策	6
間質性肺疾患 (ILD)	7
肝炎、肝不全、肝機能障害	28
下痢	32
急性腎障害	34
皮膚障害	35
消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血	47
角膜穿孔、角膜潰瘍	51
タルセバのご使用に際しての注意点	53
投与対象患者	53
<参考>投与前チェックシート	54
使用方法	56
投与前の注意点	57
投与中の注意点	58
相互作用	60
患者さんへの説明	61
<参考>同意説明文書(案)	63
臨床試験の成績	65
海外第Ⅲ相臨床試験 (PA.3試験) (海外データ)	65
国内第Ⅱ相臨床試験 (JO20302/JO21097試験)	69
副作用発現状況	72
タルセバに関するQ&A	82
適正使用について	82
副作用の対応について	83
相互作用について	87
服用について	88
特殊患者さんへの投与について	90
その他	91
参考資料	94
適正使用情報のご提供について	94
参考文献	95
Drug Information	

はじめに

本剤は、肺癌化学療法に十分な経験を有することやILD発現時に適切な検査や処置ができることなど、本剤が適切に使用できる医師・施設において使用される必要があります。

この適正使用ガイドは、肺癌の治療においてタルセバを適正に使用していただくため、注意すべき事項や、発現する可能性のある副作用とその対策について解説したものです。最新版の電子化された添付文書および本適正使用ガイドを熟読の上、タルセバをご使用ください。

タルセバ(一般名：エルロチニブ塩酸塩)は、上皮増殖因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) (以下、EGFR)を標的とした選択的チロシンキナーゼ阻害剤(Tyrosine Kinase Inhibitor : TKI)です。

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ました。更に2013年6月に「EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌」の効能又は効果が追加承認されました。

本剤はまた、切除不能な局所進行または転移性肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(PA.3試験)が実施され、本邦においては切除不能な局所進行または転移性肺癌患者を対象として、本剤100mg/日とゲムシタビンを併用した国内第Ⅱ相臨床試験(JO20302/JO21097試験;n=106)が実施されました。これらの結果から、本邦においては2009年9月に本剤の治療切除不能な肺癌の一部変更承認申請を行い、2011年7月「治療切除不能な肺癌」の効能又は効果、用法及び用量が追加承認されました。

有害事象のひとつである間質性肺疾患(Interstitial Lung Disease:ILD)については、本剤の製造販売後の特定使用成績調査において、安全性解析対象症例874例中54例(6.2%)に認められており、そのうち死亡例2例(3.7%)が確認されています。また、国内臨床試験において106例中9例(8.5%)に発現しています。本剤による治療開始に先立ち、本剤の有効性および危険性について十分に説明し、同意を得てから処方することが重要です。

2025年4月、本邦における製造販売承認が中外製薬株式会社からチエプラファーム株式会社へ承継されました。

本剤の使用に際しては、最新の電子化された添付文書および本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては巻末のDIまたは電子化された添付文書をご参照ください。



主な副作用とその対策

重大な副作用^{注)}

- 1) 間質性肺疾患 (6.4%※)
- 2) 肝炎 (頻度不明)、肝不全 (頻度不明)、肝機能障害 (4.6%)
- 3) 重度の下痢 (0.7%)
- 4) 急性腎障害 (0.2%)
- 5) 重度の皮膚障害 [ざ瘡様皮疹等の発疹 (4.1%)、爪囲炎等の爪の障害 (0.9%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂 (0.2%)、皮膚潰瘍 (頻度不明)、そう痒症 (0.1%) 等]
- 6) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明)、多形紅斑 (0.2%)
- 7) 消化管穿孔 (0.2%)、消化管潰瘍 (0.7%)、消化管出血 (1.4%)
- 8) 角膜穿孔 (頻度不明)、角膜潰瘍 (0.1%)

注) 治癒切除不能な膀胱癌における頻度は、国内第Ⅱ相臨床試験、特定使用成績調査に基づき記載した。

間質性肺疾患 (Interstitial Lung Disease : ILD) の副作用について

膀胱癌を対象としたタルセバとゲムシタビンとの併用療法の製造販売後の特定使用成績調査における間質性肺疾患の発現率(6.2%※)と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相臨床試験(3.5%)や、非小細胞肺癌を対象としたタルセバ単独療法の国内臨床試験(5.3%)および二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)(4.3%)と比べて高くなっていました。また、膀胱癌を対象とした海外臨床試験および特定使用成績調査、非小細胞肺癌を対象とした二次治療以降の国内臨床試験および特定使用成績調査(全例調査)において間質性肺疾患による死亡例が確認されています。

本剤のご使用にあたっては、患者さんに本剤投与による有効性と危険性について十分に説明し、同意を得てから処方してください。

また、患者さんがILDを疑う初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱など)を認めたり、このような症状の悪化に気がついた場合には、速やかに主治医に連絡するようご指導ください。

ILDを疑う異常所見が認められた場合には速やかに本剤の投与を中止し、ステロイド治療などの適切な処置を行ってください。

※集計した母集団が異なる



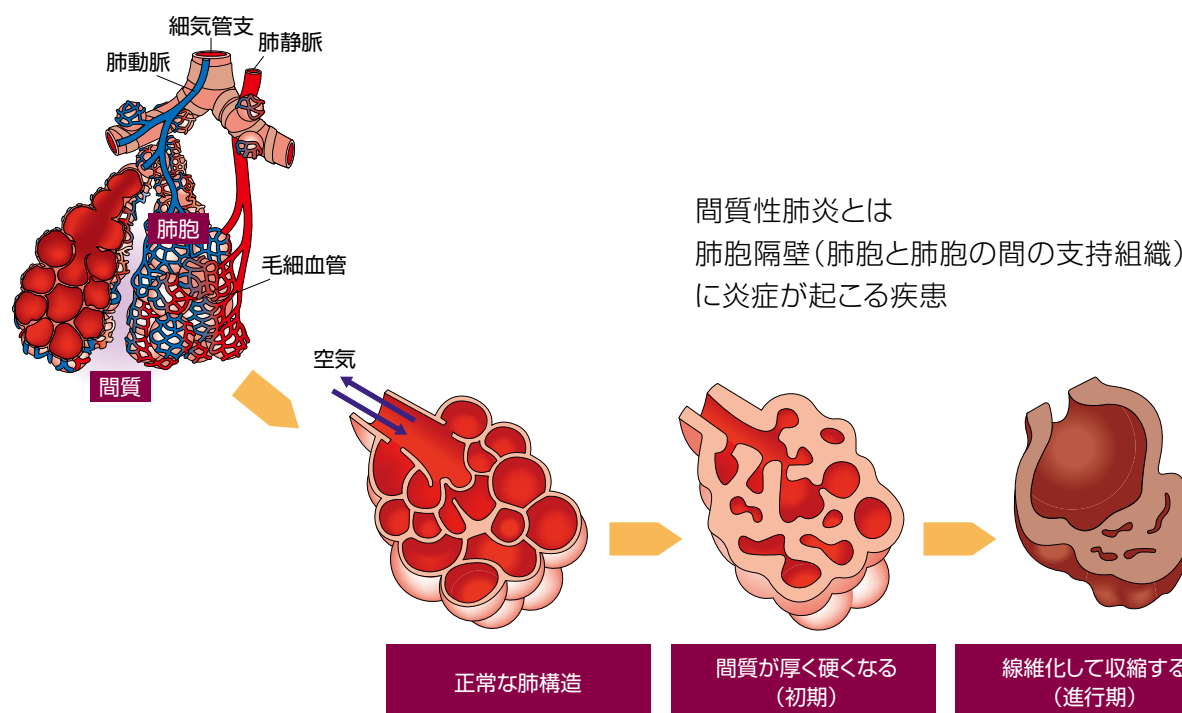
間質性肺疾患 (Interstitial Lung Disease : ILD)

間質性肺疾患とは¹⁾

間質性肺疾患は、間質性肺炎、肺臓炎、肺線維症などの総称として使用されています。診療ガイドラインの診断名では、間質性肺炎、放射線性肺臓炎なども含めた疾患用語として「間質性肺疾患:ILD」があり、さらにクリプトコッカス性肺炎などの感染症を含めたより広義の「ILD様事象」の名称も使用されています。

間質性肺炎は、主に肺胞隔壁を主体とした間質に炎症を起こし、コラーゲンなどが増加して壁が厚く硬くなる病気です。間質性肺炎になると、呼吸困難、発熱、乾性咳嗽などの症状が現れます。進行すると肺は線維化してさらに硬く小さくなり、広範囲でこの線維化が起こると、呼吸不全となり、死に至ることがあります。

間質性肺炎には、原因の特定できない特発性間質性肺炎や、膠原病または感染症などの疾患によるもの、薬剤によって起こるものなどがあります。

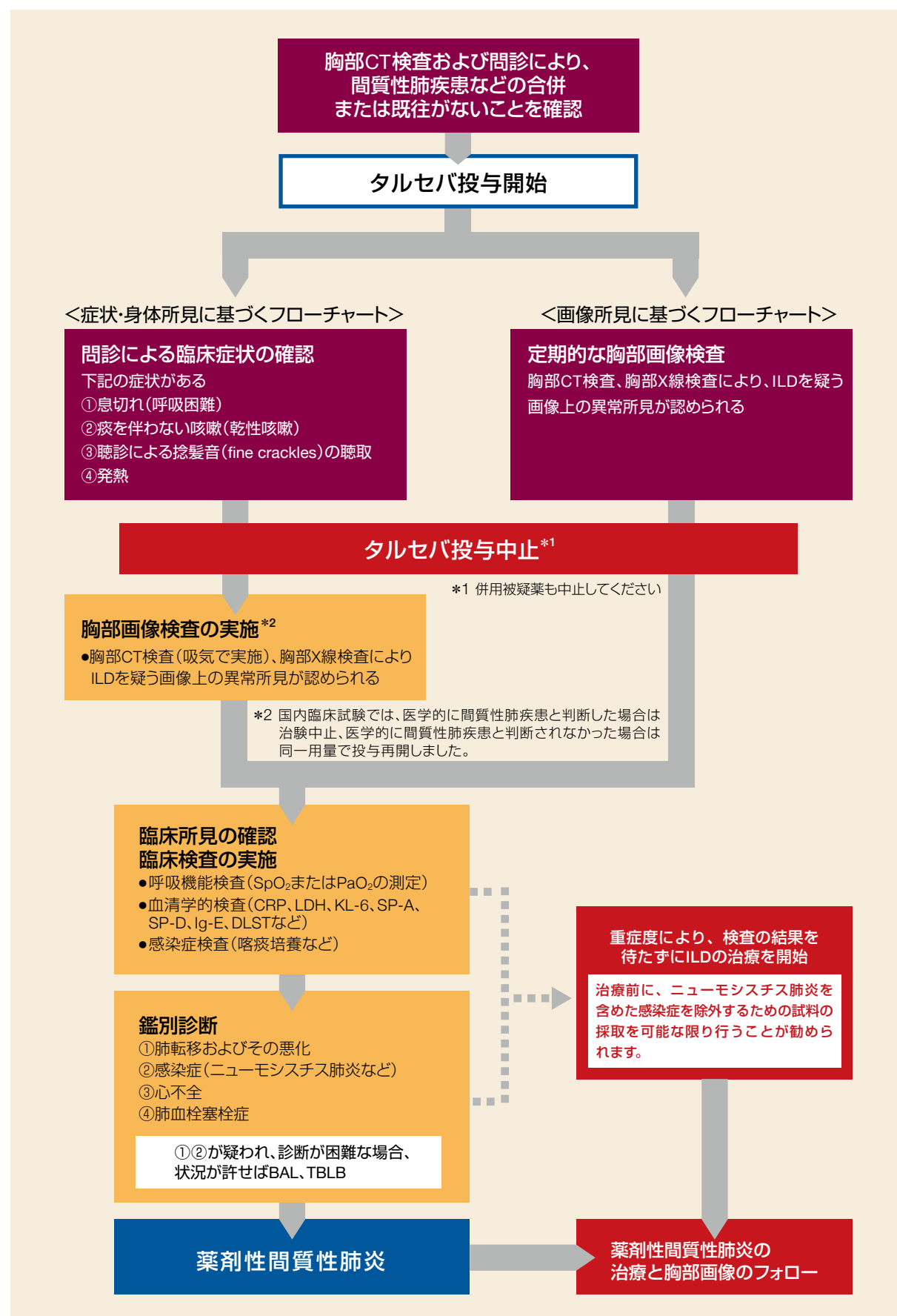


抗癌剤治療における薬剤性間質性肺炎ガイドブック2007年11月10日(第1版)より引用

主な副作用とその対策 ―間質性肺疾患(ILD)―

診断のフローチャート¹⁾

診断・治療にあたっては、呼吸器科医/放射線診断医にご相談ください。



投与前の注意

投与にあたっては、以下の点を確認し、投与の可否を慎重に判断してください。

- ILD発現の危険因子の有無
- 呼吸器科医/放射線診断医と連携した胸部CT検査および問診によるILDの合併・既往がないこと

国内臨床試験においては、ECOG Performance Status(PS) (以下、PS) 3-4、ILDなどの既往・合併がある患者などが除外されていたので、当該患者への使用は避けてください。

タルセバのご使用に際しての注意点：53ページ参照
国内臨床試験における対象：81ページ参照

肺癌を対象としたタルセバとゲムシタビンとの併用療法の特定使用成績調査のCox比例ハザードモデルを用いた多変量解析結果におけるILD発現の危険因子は以下のとおりです^{2,3)}。

- 転移臓器個数(3個以上)
- 肺疾患の合併又は既往歴(有)

Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析の概要

解析手法	Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析(Stepwise法、有意水準5%)	
対象症例	安全性解析対象症例843例のうち、全説明変数データを有する829例	
目的変数	タルセバ投与開始からILD事象発現までの期間	
説明変数	性別	男性／女性
	年齢	75歳未満／75歳以上
	合併又は既往歴：肺疾患	無／有
	喫煙歴	無／有
	PS	0／1、2
	原疾患に対する薬物療法レジメン数(2区分)	無／有
	転移臓器数	2個以下／3個以上

Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果

説明変数	基準変数	評価変数	χ ² 値	調整ハザード比	95%信頼区間	
					下限	上限
転移臓器数	2個以下	3個以上	18.6036	4.239	2.199	8.173
合併又は既往歴：肺疾患	無	有	4.3704	2.172	1.049	4.497

2)タルセバ錠 肺癌 特定使用成績調査(全例調査)800例最終解析結果のご報告
3)Furuse J., et al.: Jpn J Clin Oncol. 47(9): 832, 2017



主な副作用とその対策 ―間質性肺疾患(ILD)―

また、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(2013年2月集計時)、ILD発現の危険因子は以下のとおりです。

- ILDの合併または既往
- 喫煙歴あり
- 肺気腫またはCOPDの合併または既往
- 肺感染症の合併または既往
- PS 2-4

なお、ILDが発現した患者集団を対象とした多変量解析の結果(2015年9月集計時)、ILDの予後不良因子(転帰死亡)としてPS 2-4、正常肺占有率の低値、蜂巣肺の併存が検出されています。

電子化された添付文書「15.その他の注意」より

参 考

薬剤性肺障害の危険因子⁴⁾

薬剤性肺障害の非特異的な危険因子・増悪因子として、以下のものが挙げられます。

- | | | |
|------------------|-----------|----------------|
| ●年齢60歳以上 | ●呼吸機能の低下 | ●抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法 |
| ●既存の肺病変(特に間質性肺炎) | ●酸素投与 | ●腎障害の存在 |
| ●肺手術後 | ●肺への放射線照射 | など |

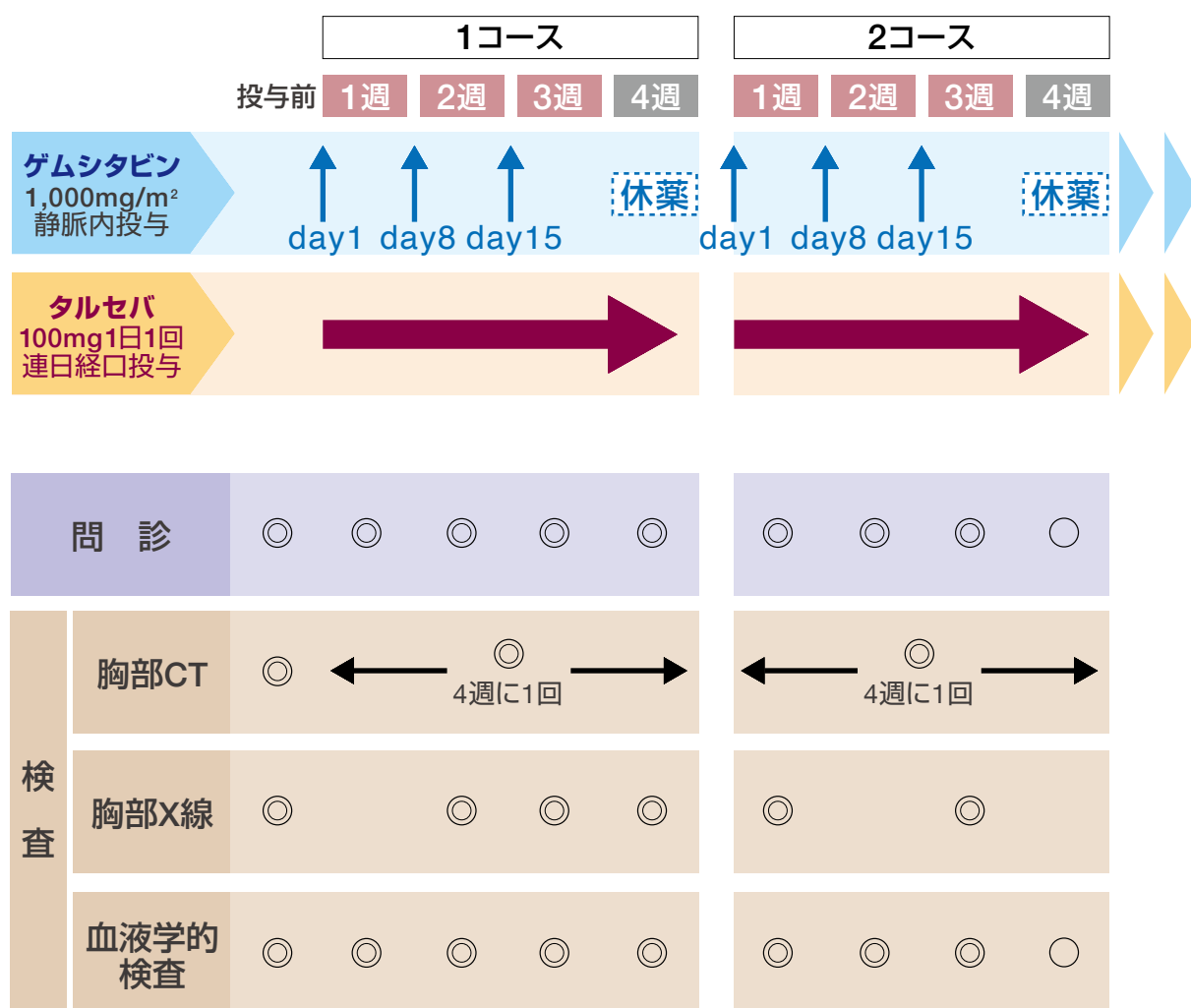
(日本呼吸器学会「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き」)

投与中の注意

- 来院時に問診を行ってください。
- 初期症状を十分に観察してください。
- 胸部CT検査および胸部X線検査をそれぞれ定期的の実施してください。

問診時には、息切れ（呼吸困難）、痰を伴わない咳嗽（乾性咳嗽）、聴診による捻髪音の聴取、発熱などILDの初期症状が認められる場合には早期に診断し、必要な場合は処置を行ってください。呼吸器科医／放射線診断医と連携をとり、肺の異常所見の有無を十分に観察してください。

〈画像検査スケジュール〉



◎：必須項目、○：ゲムシタビン投与状況や患者さんの状態を鑑み必要に応じて実施

タルセバ肺癌 標準検査・観察スケジュール：59ページ参照

主な副作用とその対策

タルセバのご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関するQ & A

参考資料

参考文献

Drug Information



主な副作用とその対策 ―間質性肺疾患(ILD)―

異常が認められた場合の対応

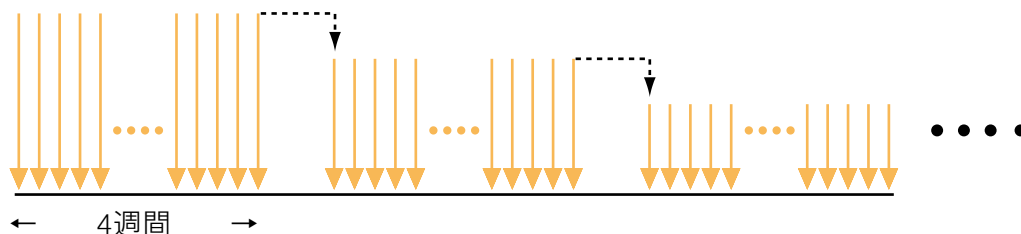
- 速やかに本剤の投与を中止するとともに、鑑別診断を行ってください。
- ステロイド治療などの適切な処置を行ってください。

症状の発現・進行が急激な場合には、ステロイド剤の投与を行います。アレルギー性の機序が関与する場合はステロイドへの反応は良好ですが、細胞傷害性機序が関与する場合は不可逆的であり、治療抵抗例が多くなります。

薬物療法¹⁾

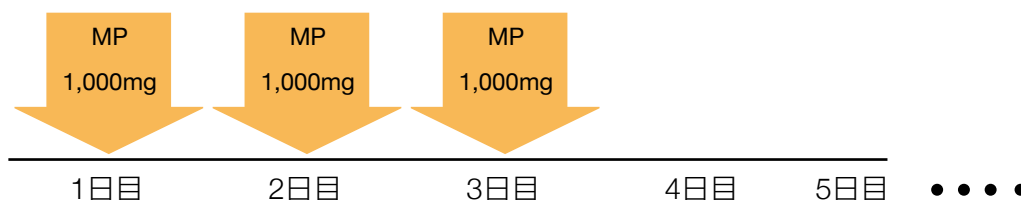
①ステロイド漸減法

一般的には、プレドニゾロン0.5～1.0mg/kg/日程度で4週間投与後、再燃に注意しながら緩徐に減量します。ステロイドの急激な減量は、急性増悪の誘因となる可能性があるため、注意が必要です。



②ステロイド大量療法(パルス療法)

特に重症例で呼吸不全のある場合には、メチルプレドニゾロン(MP)1,000mg/日を3日間投与します。



ステロイドの効果が不十分な場合には、免疫抑制剤(シクロホスファミド、シクロスポリン)などを用いることがあります。

呼吸管理¹⁾

呼吸困難が顕著な例では、ステロイドパルス療法に加えて、酸素投与や人工呼吸管理などを行います。

抗癌剤治療における薬剤性間質性肺炎ガイドブック2007年11月10日(第1版)より引用

発現状況

肺癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の特定使用成績調査*において、本剤と関連性が否定できないILDの発現頻度は6.2% (52例/843例)²⁾と国内臨床試験では8.5% (9例/106例)⁵⁾で、海外第Ⅲ相臨床試験 (PA.3試験) (3.5%)⁶⁾よりも高いものでした。国内臨床試験においては死亡例は認められませんでした。海外第Ⅲ相臨床試験 (PA.3試験)⁶⁾では3例、特定使用成績調査においては2例、死亡例が認められています。

国内臨床試験におけるILD発現症例の概略：下表参照

発現時期

国内の特定使用成績調査において、ILD事象の発現時期は、投与開始から12週間以内が37例、12週間超の症例が15例認められており、10週間以降12週間以内の発現が最も多く認められました。また、国内臨床試験におけるILD発現症例9例の発現時期はそれぞれ、投与開始から7日、25日、50日、76日、82日、111日、113日、183日、187日であり⁵⁾、治療期間を通し十分な注意が必要です。

国内臨床試験におけるILD発現症例の概略：下表参照

国内臨床試験におけるILD発現症例の概略

〈国内臨床試験で発現したILD〉⁵⁾

症例	性別	発現時年齢	喫煙歴	報告事象名	発現までの日数	ILDを疑った所見 ^{*1}	最高時Grade ^{*2}	転帰 ^{*1}	薬剤との因果関係 (主治医評価)	ステロイド治療
1	男	60代	過去あり	リンパ球性間質性肺炎	82	発熱	1	軽快	多分あり	なし
2	男	40代	あり	間質性肺炎	50	発熱	3	回復	多分あり	あり
3	男	60代	過去あり	器質化肺炎	183	呼吸器症状	2	軽快	可能性あり	なし
4	女	60代	過去あり	間質性肺炎	113	咳嗽	2	回復	多分あり	あり
5	女	70代	過去あり	間質性肺炎	111	咳嗽、呼吸困難	3	軽快	多分あり	あり
6	男	60代	あり	間質性肺炎	25	発熱	1	回復	多分あり	あり
7	男	70代	過去あり	間質性肺炎	7	X線	1	回復	可能性あり	なし
8	男	50代	過去あり	間質性肺炎	187	CT	1	回復	わずかにあり	なし
9	女	60代	あり	間質性肺炎	76	咳嗽	2	回復	多分あり	あり

*1 重篤な有害事象報告書の情報を基に作成した

*2 CTCAE v3.0により評価 (Common Toxicity Criteria for Adverse Events)

※2014年8月集計時

2) タルセバ錠 肺癌 特定使用成績調査 (全例調査) 800例最終解析結果のご報告

5) Okusaka T., et al.: Cancer Sci. 102(2): 425, 2011 (承認時評価資料)

6) 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) (承認時評価資料)



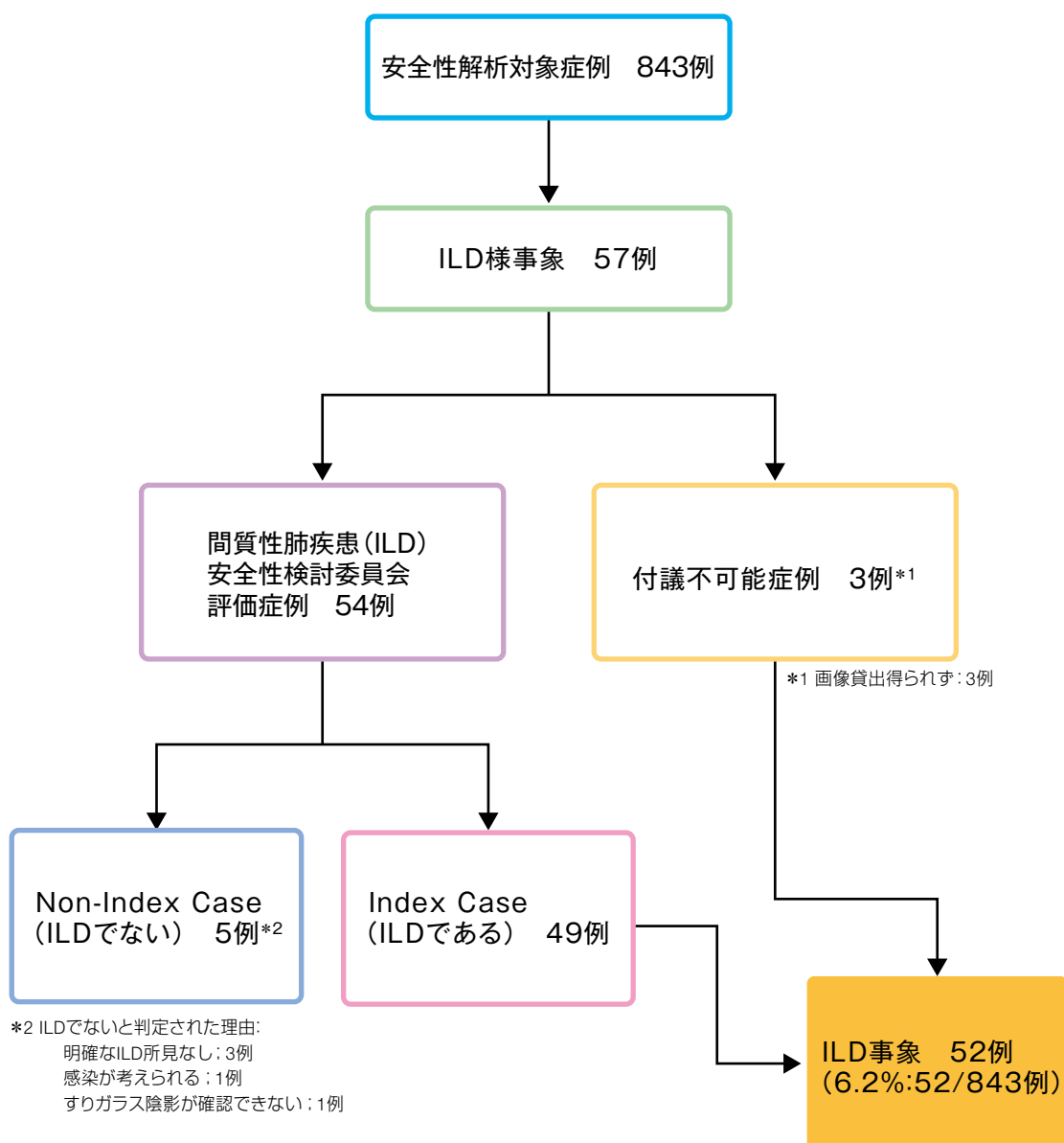
主な副作用とその対策 ー間質性肺疾患(ILD)ー

間質性肺疾患に関する集計・解析結果

特定使用成績調査*の安全性解析対象症例843例における間質性肺疾患(ILD)様事象(主治医報告)57例57件(間質性肺疾患50件、肺臓炎7件)が報告されました²⁾。

ILD様事象(主治医報告)は、社外専門医で構成する適正使用検討委員会(ILD安全性検討委員会)にて内科所見、胸部画像所見、および病理所見(標本が入手できた場合)を基に症例ごとの評価を行いました。本委員会による、安全性解析対象症例におけるILD様事象の評価結果を以下に示します。本解析ではILD様事象(主治医報告)57例のうち、本委員会にて「ILDではない」と判定された症例5例を除いた52例(6.2%)を「ILD事象」と定義しました²⁾。

ILD安全性検討委員会によるILD様事象の評価結果とILDの定義



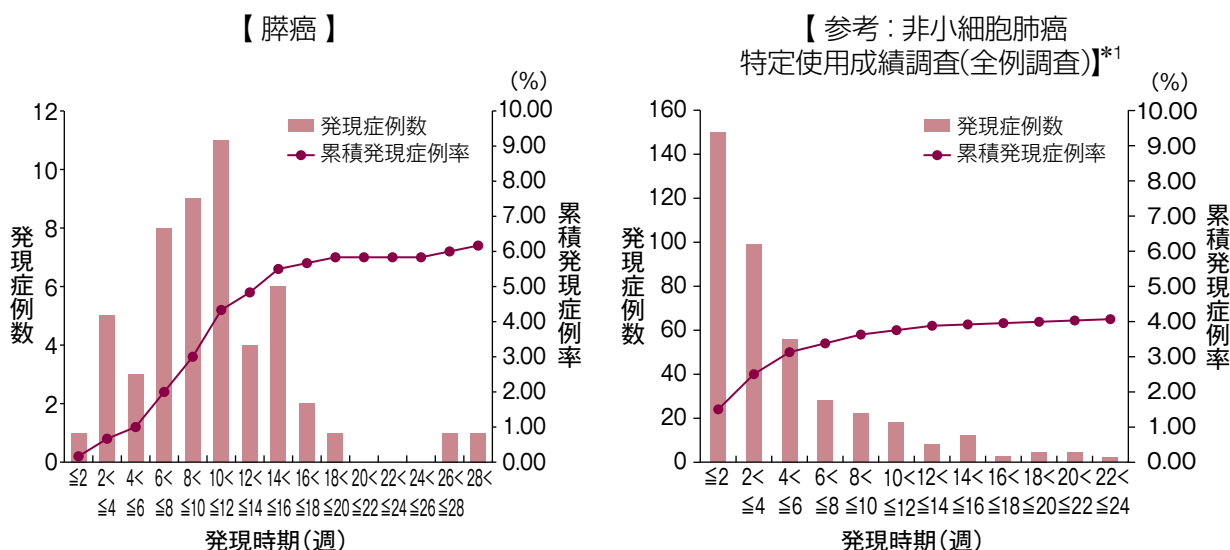
〈間質性肺疾患の発現時期と転帰〉^{2,3)}

特定使用成績調査の安全性解析対象症例843例におけるILD事象52例(6.2%)について、本剤投与開始からILD発現までの期間、発現症例数・累積発現症例率の集計およびILDの転帰、およびILDの発現時期について、観察期間を考慮した集計を以下に示します。

Summary

- ILD事象の発現時期は、投与開始から12週間以内が37例、12週間超の症例が15例認められており、10週間以降12週間以内の発現が最も多く認められました。
- ILD事象の発生率(/100人週)は、12週間以内で0.1~1.4、12週間以降で0.0~0.8であり、観察期間を通して認められました。
- 本剤によるILD事象の転帰は、回復・軽快の例数(割合)が45例(86.5%)、死亡の例数(割合)は2例(3.8%)でした。
- ▶本剤によるILD事象は10週間以降12週間以内の発現が11例と最も多く認められましたが、投与期間を問わず認められています。本剤投与中は投与期間全体を通じてILD事象の発現にご注意下さい。
- ▶ILD事象発現時には、直ちに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って下さい。

ILD事象の発現症例数および累積発現症例率の推移



^{*1} 投与開始から発現までの期間が不明の3例は除外して集計しています。タルセバ単剤投与。



主な副作用とその対策 ―間質性肺疾患(ILD)―

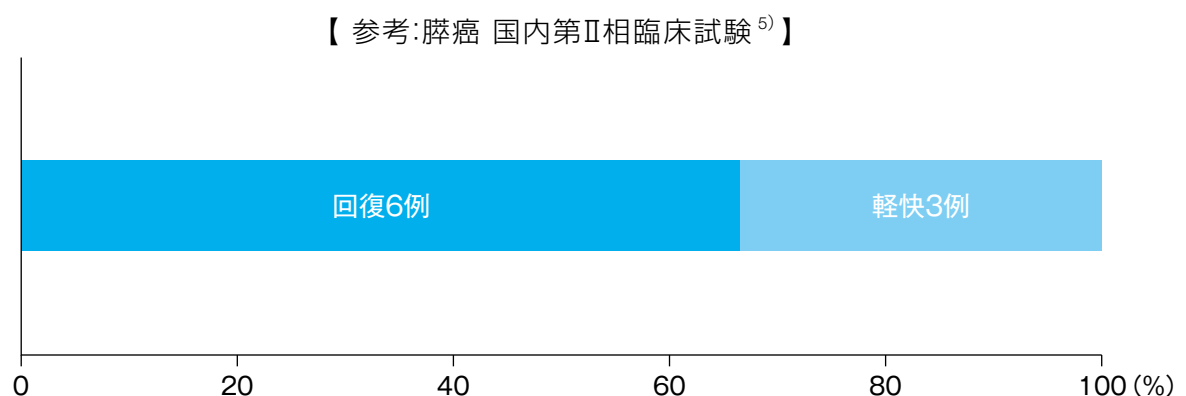
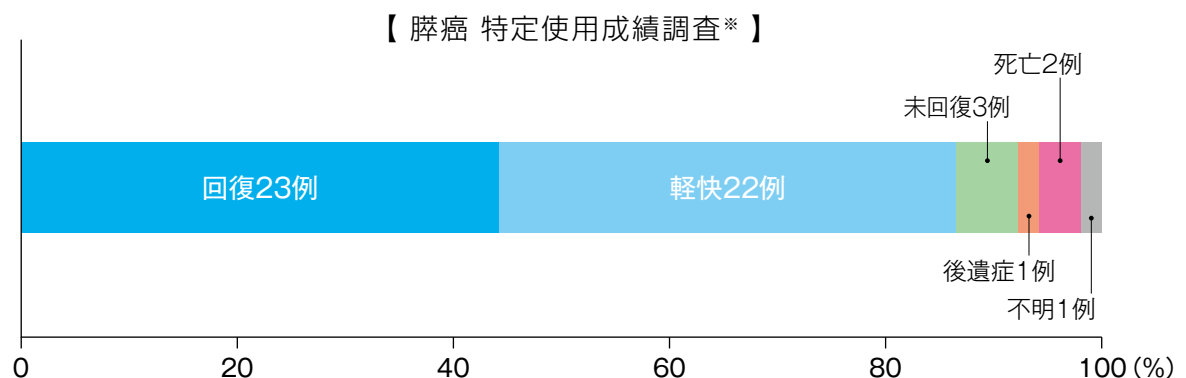
観察期間を考慮したILD事象の発現時期

観察期間	解析対象症例	観察人日	発現例数	発生率*2 (/100人週)	転帰死亡の 症例数	発生率*2 (/100人週)
≤ 2週	843	11391	1	(0.1)	0	(0.0)
2週< ≤ 4週	765	10209	5	(0.3)	0	(0.0)
4週< ≤ 6週	672	8928	3	(0.2)	0	(0.0)
6週< ≤ 8週	603	8047	8	(0.7)	0	(0.0)
8週< ≤ 10週	521	6634	9	(0.9)	1	(0.1)
10週< ≤ 12週	431	5672	11	(1.4)	0	(0.0)
12週< ≤ 16週	379	9141	10	(0.8)	0	(0.0)
16週< ≤ 20週	282	6889	3	(0.3)	1	(0.1)
20週< ≤ 24週	219	5571	0	(0.0)	0	(0.0)
24週< ≤ 28週	176	4313	1	(0.2)	0	(0.0)
28週<	122	4272	1	(0.2)	0	(0.0)

*2 各観察期間にILD事象が発現した症例数を、その観察期間の観察人日(該当期間中に投与を受けていた症例の観察日数の累計)で除した値。100人1週間あたりに換算。ILD事象による転帰死亡も同様に算出しています。

転帰死亡の2症例については、主治医からは原癌死と報告されましたが、社外専門医で構成するILD安全性検討委員会にて死亡とILD事象の関連は否定できないと評価されました。

ILD事象の転帰に関する集計*3



*3 不明の1例は、発現から約1ヵ月後の転帰:未回復は確認されているものの、その後の転帰が不明でした。
※2014年8月集計時

ILD事象の転帰の割合

肺癌 特定使用成績調査		参考：肺癌 国内第II相臨床試験	
転帰	割合	転帰	割合
回復	44.2% (23/52例)	回復	66.7% (6/9例)
軽快	42.3% (22/52例)	軽快	33.3% (3/9例)
未回復	5.8% (3/52例)	未回復	0.0% (0/9例)
後遺症	1.9% (1/52例)	後遺症	0.0% (0/9例)
死亡	3.8% (2/52例)	死亡	0.0% (0/9例)
不明	1.9% (1/52例)	不明	0.0% (0/9例)

〈間質性肺疾患の患者背景〉²⁾

特定使用成績調査の安全性解析対象症例843例に関する患者背景の一覧と、ILD事象発現症例52例の患者背景の一覧を以下に示します。

Summary

- 間質性肺疾患発症症例の患者背景は、肺癌Stage (IVb) 42例 (80.8%)、転移巣部位 (肺) 15例 (28.8%)、喫煙歴 (有) 31例 (59.6%)、化学療法治療歴 (無) 48例 (92.3%) などでした。

安全性解析対象症例とILD事象発現症例の患者背景

		安全性解析対象症例		ILD事象発現症例	
		症例数	(%)	症例数	(%)
合計		843	(100.0%)	52	(100.0%)
性別	男	490	(58.1%)	33	(63.5%)
	女	353	(41.9%)	19	(36.5%)
	不明	0	(0.0%)	0	(0.0%)
投与開始時年齢	<65歳	416	(49.3%)	21	(40.4%)
	65歳 ≤	427	(50.7%)	31	(59.6%)
	不明	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	<75歳	736	(87.3%)	41	(78.8%)
	75歳 ≤	107	(12.7%)	11	(21.2%)
	不明	0	(0.0%)	0	(0.0%)
BMI (kg/m ²)	<25	736	(87.3%)	46	(88.5%)
	25 ≤	93	(11.0%)	5	(9.6%)
	不明	14	(1.7%)	1	(1.9%)
入院外来区分	入院・入院⇔外来	594	(70.5%)	35	(67.3%)
	外来	240	(28.5%)	17	(32.7%)
	不明	9	(1.1%)	0	(0.0%)
組織型	腺癌	631	(74.9%)	44	(84.6%)
	その他	12	(1.4%)	1	(1.9%)
	不明	200	(23.7%)	7	(13.5%)
肺癌のStage	術後再発	83	(9.8%)	1	(1.9%)
	IVa	154	(18.3%)	9	(17.3%)
	IVb	594	(70.5%)	42	(80.8%)
	その他	5	(0.6%)	0	(0.0%)
	不明	7	(0.8%)	0	(0.0%)

2) タルセバ錠 肺癌 特定使用成績調査 (全例調査) 800例最終解析結果のご報告



主な副作用とその対策 ー間質性肺疾患(ILD)ー

		安全性解析対象症例		ILD事象発現症例	
		症例数	(%)	症例数	(%)
原発巣	無	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	有	843	(100.0%)	52	(100.0%)
	不明	0	(0.0%)	0	(0.0%)
原発巣部位 ^{*1}	腓頭部	348	(41.3%)	19	(36.5%)
	腓体部	329	(39.0%)	21	(40.4%)
	腓尾部	200	(23.7%)	13	(25.0%)
	その他	7	(0.8%)	1	(1.9%)
転移巣	無	137	(16.3%)	7	(13.5%)
	有	704	(83.5%)	45	(86.5%)
	不明	2	(0.2%)	0	(0.0%)
転移巣部位 ^{*2}	肝	448	(63.6%)	22	(42.3%)
	腹膜	165	(23.4%)	15	(28.8%)
	リンパ節	263	(37.4%)	23	(44.2%)
	肺	118	(16.8%)	15	(28.8%)
	骨	28	(4.0%)	2	(3.9%)
	脳	2	(0.3%)	0	(0.0%)
	その他	37	(5.3%)	1	(1.9%)
既往歴	肺気腫：無	832	(98.7%)	52	(100.0%)
	肺気腫：有	8	(0.9%)	0	(0.0%)
	肺気腫：不明	3	(0.4%)	0	(0.0%)
	COPD ^{*3} ：無	838	(99.4%)	52	(100.0%)
	COPD：有	2	(0.2%)	0	(0.0%)
	COPD：不明	3	(0.4%)	0	(0.0%)
	癌性リンパ管症：無	840	(99.6%)	52	(100.0%)
	癌性リンパ管症：有	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	癌性リンパ管症：不明	3	(0.4%)	0	(0.0%)
	間質性肺疾患：無	839	(99.5%)	52	(100.0%)
	間質性肺疾患：有	1	(0.1%)	0	(0.0%)
	間質性肺疾患：不明	3	(0.4%)	0	(0.0%)
	肺感染症：無	821	(97.4%)	49	(94.2%)
	肺感染症：有	19	(2.3%)	3	(5.8%)
	肺感染症：不明	3	(0.4%)	0	(0.0%)
合併症	肝障害：無	777	(92.2%)	52	(100.0%)
	肝障害：有	53	(6.3%)	0	(0.0%)
	肝障害：不明	13	(1.5%)	0	(0.0%)
	腎障害：無	810	(96.1%)	52	(100.0%)
	腎障害：有	20	(2.4%)	0	(0.0%)
	腎障害：不明	13	(1.5%)	0	(0.0%)
	肺疾患：無	793	(94.1%)	47	(90.4%)
	肺疾患：有	45	(5.3%)	5	(9.6%)
	肺疾患：不明	5	(0.6%)	0	(0.0%)

*1 原発巣部位については母数を原発巣「有」の症例として(%)を計算しています。複数の部位を原発とする症例があるため、合計が100%になりませんのでご注意ください。

*2 転移巣部位については母数を転移巣「有」の症例として(%)を計算しています。複数の転移巣を有する症例があるため、合計が100%になりませんのでご注意ください。

*3 COPD：慢性閉塞性肺疾患

		安全性解析対象症例		ILD事象発現症例	
		症例数	(%)	症例数	(%)
アレルギー歴	無	785	(93.1%)	47	(90.4%)
	有	56	(6.6%)	5	(9.6%)
	不明	2	(0.2%)	0	(0.0%)
喫煙歴 ^{*4}	無	467	(55.4%)	21	(40.4%)
	有	372	(44.1%)	31	(59.6%)
	不明	4	(0.5%)	0	(0.0%)
	現在喫煙している	56	(15.1%)	7	(22.6%)
	過去に喫煙した事がある	313	(84.1%)	24	(77.4%)
	喫煙時期不明	3	(0.8%)	0	(0.0%)
ブリンクマン指数 (喫煙者のみ)	<500	114	(30.6%)	7	(22.6%)
	500 ≤ <1000	110	(29.6%)	14	(45.2%)
	1000 ≤ <2000	55	(14.8%)	6	(19.4%)
	2000 ≤	8	(2.2%)	0	(0.0%)
	不明	85	(22.8%)	4	(12.9%)
PS	0	583	(69.2%)	35	(67.3%)
	1	251	(29.8%)	17	(32.7%)
	2	7	(0.8%)	0	(0.0%)
	3	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	4	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	不明	2	(0.2%)	0	(0.0%)
放射線療法歴	無	788	(93.5%)	51	(98.1%)
	有	55	(6.5%)	1	(1.9%)
	不明	0	(0.0%)	0	(0.0%)
原疾患に 対する手術歴	無	730	(86.6%)	49	(94.2%)
	有	112	(13.3%)	3	(5.8%)
	不明	1	(0.1%)	0	(0.0%)
投与前LDH (IU/L)	<250	686	(81.4%)	42	(80.8%)
	250 ≤	134	(15.9%)	9	(17.3%)
	不明	23	(2.7%)	1	(1.9%)
投与前KL-6 (IU/mL)	<500	496	(58.8%)	29	(55.8%)
	500 ≤	150	(17.8%)	14	(26.9%)
	不明	197	(23.4%)	9	(17.3%)
投与前SP-D (ng/mL)	<110	395	(46.9%)	22	(42.3%)
	110 ≤	16	(1.9%)	2	(3.8%)
	不明	432	(51.2%)	28	(53.8%)
投与前CRP (mg/dL)	<1	538	(63.8%)	34	(65.4%)
	1 ≤	262	(31.1%)	16	(30.8%)
	不明	43	(5.1%)	2	(3.8%)
化学療法治療歴	無	670	(79.5%)	48	(92.3%)
	有	173	(20.5%)	4	(7.7%)
	不明	0	(0.0%)	0	(0.0%)

^{*4} 喫煙歴「現在喫煙している」「過去に喫煙した事がある」「喫煙時期不明」については母数を喫煙歴「有」の症例として(%)を計算しています。

主な副作用と
その対策

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関する
Q & A

参考資料

参考文献

Drug
Information



主な副作用とその対策 ―間質性肺疾患(ILD)―

〈参考〉²⁾

特定使用成績調査※においてILD安全性検討委員会の判定により転帰が死亡と評価された2例について症例経過を提示します。

症例1

患者背景等

【年齢/性別】 70歳代/男性
 【使用理由】 肺癌（腺癌）Stage IVb、原発巣有り、転移巣有り（肝、腹膜、肺）
 【合併症】 高血圧、糖尿病、狭心症、胃炎、高脂血症
 【PS】 1
 【喫煙歴】 有り

本剤100mg/日（119日間投与）

経過（主治医報告）

本剤投与開始日	肺癌に対し本剤100mg/日投与（～ 119日目）。ゲムシタビン1000mg/m ² /日点滴静注（1、8、15日目に投与、4週ごとに繰り返す、～ 99日目まで投与）。原病による閉塞性黄疸の為に入院し、内視鏡的減黄処置を行い、胆管炎に対して抗生剤を投与。
119日目 （肺臓炎発現日）	肺臓炎発現。発熱発現。呼吸器症状は乏しかったが、X線上間質影を認めた。胸水の著明な増加、腹水の増加、肝転移の増大を確認。病勢の増悪を確認。
120日目	パズフロキサシンメシル酸塩2000mg/日静注（～ 126日目）。
121日目	プレドニゾロン50mg/日内服（～ 125日目）。 クラミジアニューモニエ（血清抗体検査）：+（IgA高値）、クリプトコッカス（血中抗原）（-）、ニューモシスチス（β-Dグルカン）（-）、サイトメガロウイルス（抗原）（-）
126日目	呼吸困難、低酸素血症が新たに発生。息切れ有り。パズフロキサシンメシル酸塩投与中の状態悪化もあったことから、薬剤性も否定しきれず、ステロイドパルス療法を施行（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1000mg/日（～ 128日目））。
127日目	メロペナム水和物1.5g/日静注（～ 133日目）。クラミジア肺炎が疑われ、アジスロマイシン水和物500mg/日内服（～ 129日目）。
129日目	プレドニゾロン70mg/日静注。
133日目	肺臓炎軽快。症状の改善傾向あり。
137日目	原病悪化し死亡。

●胸部CT画像



臨床検査値

▼肺臓炎発現日

	投与6日前	投与開始日	投与119日目	投与123日目	投与126日目	投与129日目	投与133日目
WBC (/mm ³)	8350	8040	13330	24820	18430	34400	26930
LDH (IU)	250	234	275	314	296	487	462
CRP (mg/dL)	0.24	0.24	7.28	7.29		0.61	
KL-6 (U/mL) *1	1568	1568					
SP-D (ng/mL) *2	19.8	19.8					
体温 (°C)		36.4	38.5		36.7		
SpO ₂ (%)	99	99	95		93		
酸素投与量 (L/分)					5		

*1 KL-6基準値：500 U/mL未満

*2 SP-D基準値：110ng/mL未満

〈安全性検討委員会からのコメント〉

ILD様事象発現時にすりガラス陰影が認められたが、その後びまん性肺胞傷害(DAD)を疑う画像所見を示し、転帰死亡となった症例が報告されました。死亡について間質性肺炎の再燃の影響は否定できないものの、原疾患の進行等の影響も考えられます。

ILD様事象の発現が疑われCTによる診断を行った後も、引き続きX線等による注意深いフォローを行うことが重要であると考えられます。

主な副作用と
その対策

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関する
Q & A

参考資料

参考文献

Drug
Information



主な副作用とその対策 ―間質性肺疾患(ILD)―

症例2

患者背景等

【年齢/性別】 70歳代/男性

【原疾患】 膵癌（膵体部、腺癌）Stage IVb、原発巣有り、転移巣有り（肝、リンパ節、肺）

【既往歴】 無

【合併症】 高血圧、糖尿病、前立腺癌

【PS】 0

【喫煙歴】 有り

本剤100mg/日（55日間投与）

経過（主治医報告）

投与21日前	膵癌の初回診断
投与1日前	CTの肺転移像は両側肺に小さな多発結節はあるがすりガラス陰影はなく肺に気腫性変化もない。
投与開始1日目	膵癌に対し本剤100mg/日投与開始（投与開始1日目～ 55日目） ゲムシタビン800mg/m ² /日投与（投与開始1日目、29日目）
42日目	X線にて多発性肺転移あるも、すりガラス陰影なし。
49日目	息切れ、呼吸困難、全身倦怠、左側胸部痛出現。 CTにて肺転移増悪があり、すりガラス陰影なし。
55日目	症状改善せず、加療目的に入院。呼吸困難は肺転移の増悪によるものと考え酸素投与（1～2L）。 病勢の増悪のため本剤およびゲムシタビンの投与を中止。投与42日目と入院時（55日目）のX線を比べて陰影増悪の判断は困難で、間質性肺炎を疑わせる所見なし。
59日目	低酸素血症が発生。呼吸困難が増悪。SpO ₂ も徐々に低下し、酸素4LでSpO ₂ 90%台前半を推移。
61日目 （間質性肺炎発現日）	CTにて両肺にすりガラス陰影（肺転移巣と別の部位）を認め、ゲムシタビンあるいは本剤による間質性肺炎と診断。上葉・下葉にすりガラス陰影があり、投与49日目に比べて明らかに増悪していた。捻髪音が新たに出現。息切れ、呼吸困難、低酸素血症は増加。ステロイドパルス療法を施行（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム500mg/日（～ 63日目））。感染症併発の可能性も考え、レボフロキサシン500mg/日を投与（～ 68日目まで）。感染症に関する鑑別診断検査：プロカルシトニン：0.09ng/mL、β-Dグルカン<6.0pg/mL、サイトメガロウイルス：アンチゲネミア陰性。その後、呼吸状態、X線所見は徐々に改善。
64日目	ステロイドをプレドニゾロン60mg/日に変更（～投与68日目）。
68日目	間質性肺炎は軽快。胸部CTでは間質性肺炎はほぼ消失。
69日目	プレドニゾロンを50mg/日に減量（～投与71日目）。
72日目	プレドニゾロンを40mg/日に減量（～投与73日目）。 間質性肺炎の増悪は認めなかった。
73日目	39℃台の熱発出現。血圧60台まで低下し、敗血症性ショックを疑い、メロペナム水和物0.5g×3回/日、人免疫グロブリンG5g×3日間、ドパミン塩酸塩開始。血小板数12.4万と減少し、DICマーカー上昇しており、DICが疑われダルテパリンNa5000U/日開始。 血液培養により、 <i>Acinetobacter baumannii</i> (+) を検出。 両肺下野にわずかにcoarse crackleを聴取。X線では間質影の悪化はなかった。
74日目	低酸素血症出現（酸素10LでSpO ₂ 80%台前半）。聴診にて明らかなcoarse crackleがあり、X線、CTにてARDSを確認。マスク型人工呼吸器を装着するも、状態は徐々に悪化。 13:30 腎不全によるアシドーシス所見（pH 7.071、BE -20.1mmol/L）がみられた。 14:14 敗血症に続発した心不全、腎不全にて死亡。

●胸部CT画像



臨床検査値

▼間質性肺炎発現日

	投与 1日前	投与 開始日	投与 55日目	投与 59日目	投与 61日目	投与 62日目	投与 68日目	投与 73日目	投与 74日目
WBC (/mm ³)		6320	7980		12000	7560	16850	34290	36100
Plt (x10 ⁴ /mm ³)		23.8	35.4		41.8	434	25.1	12.4	4.3
LDH (IU)		241	249		314	298	295	257	692
CRP (mg/dL)		0.1	1.9		5.7	7.5	0.7	2.5	13.6
KL-6 (U/mL)* ¹		366	577			741			
SP-D (ng/mL)* ²		24.7				84.9			
PT (sec)								14.8	
PT-INR								1.26	
体温 (°C)		36.6			37.3		36.7	39.4	37
PaCO ₂ (Torr)						48.3			30.5
PaO ₂ (Torr)						70.3			116
SpO ₂ (%)	98			90台		94.6	97		80台
酸素投与量 (L/分)				4		5			10

*1 KL-6基準値：500 U/mL未満

*2 SP-D基準値：110ng/mL未満

〈安全性検討委員会からのコメント〉

間質性肺炎を発現し、ステロイドパルス療法により軽快するも敗血症を来し、播種性血管内凝固症候群(DIC)、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を続発し、腎不全・心不全を発症し、死亡の転帰となった症例が報告されました。死亡の要因について敗血症等の影響が考えられますが、間質性肺炎の影響も考えられます。

ILD様事象の軽快後も引き続き注意深いフォローを行うことが重要であると考えられます。

主な副作用と
その対策

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

Q & A
タルセバに関する

参考資料

参考文献

Drug
Information



主な副作用とその対策 ー間質性肺疾患(ILD)ー

〈ご注意いただきたい事項〉

本剤のご使用に際しては、以下の点についてご理解ならびにご協力を賜りたく、よろしくお願い申し上げます。

【ILD事象発現率および死亡率について】

- 特定使用成績調査※においてILD事象は安全性解析対象症例の6.2%(52/843例)に認められ²⁾、国内第Ⅱ相臨床試験での発現率8.5%(9/106例)⁵⁾を上回るものではありませんでしたが、本調査においては、国内第Ⅱ相臨床試験では認められていないILD死亡例が、ILD事象の3.8%(2/52例)に認められました²⁾。

【ILD事象発現危険因子について】

- 特定使用成績調査の最終解析では、「肺疾患の合併又は既往歴」および「転移臓器数(3個以上)」が多変量解析の結果、ILD事象発現の危険因子として検出されました。該当する症例へ本剤を使用される場合は患者様の状態等を十分に観察の上、慎重に投与して下さい。

また、本調査においては安全対策により非小細胞肺癌特定使用成績調査におけるILD事象発現・増悪の危険因子とされた「間質性肺疾患の合併又は既往歴」や、「肺気腫・COPDの合併又は既往歴」は、該当症例数やILD事象発現例数が少ないことから、多変量解析の説明変数からは除外されています。

このため、非小細胞肺癌を対象とした本剤の特定使用成績調査(全例調査)の最終解析においてILD発現の危険因子として検出されている「喫煙歴(有)」、「全身不良状態(ECOG Performance Status:2-4)」、「ILDの合併又は既往歴(有)」、「肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患(COPD)の合併又は既往歴(有)」、「肺感染症の合併又は既往歴(有)」についても該当する症例へ本剤を使用される場合は患者様の状態等を十分に観察の上、慎重に投与して下さい。

(電子化された添付文書の「9.特定の背景を有する患者に関する注意」、「15.その他の注意」をご参照下さい)

【本剤の使用について】

- 本剤投与にあたりましては、電子化された添付文書(「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等)および膀胱癌使用予定連絡票裏面の「登録基準の設定根拠」をご参照の上、慎重にご使用下さい。特に警告欄に記載されている通り、本剤投与開始前に、胸部CT検査および問診を実施し、ILD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して下さい。

なお、「膀胱癌」においては、本剤によるILD発現までの期間について、**投与期間を通して発現している傾向**がみられました。

本剤投与開始後も、**定期的な胸部CT等の検査を継続・実施**するとともにILD初期症状(乾性咳嗽、呼吸困難、発熱等)にも注意することが必要と考えられます。

ILD様事象の発現が疑われCTによる診断を行った後、あるいはILD様事象軽快後も、引き続きX線等による注意深いフォローを行うことが重要と考えられます。

【ILDの初期症状又は疑われる異常所見が認められた場合】

- 本剤の処方時に発行いただく「タルセバ錠®緊急連絡先確認シート」等を用いて、本剤服用中にILDの初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)が認められた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者様にご指導下さい。
- ILDが疑われる異常所見が認められた場合には、直ちに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って下さい。

ILD発現後の画像検査によるフォローについて

ILDの発現が疑われ、胸部CTによる診断を行った後は、引き続き胸部X線、CTによる注意深いフォローを行ってください。
なお、胸部CT検査の実施に際しては吸気で実施してください。

国内の非小細胞肺癌を対象とした二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)において、診断時の画像が比較的予後良好と言われている画像パターン*の場合でも、その後急激に悪化し死亡に至ったILD症例が報告されています。

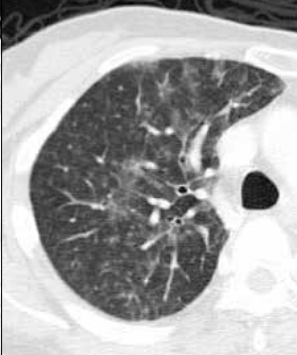
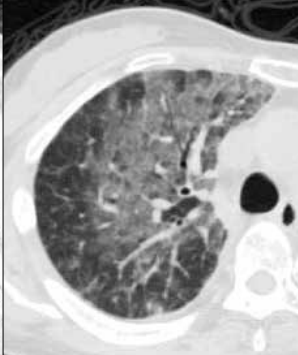
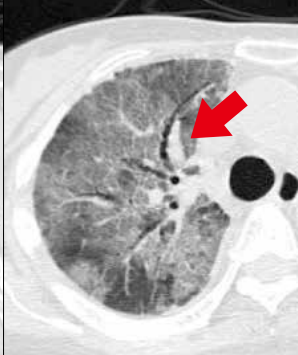
* 多発性のすりガラス様陰影が認められるものの牽引性気管支拡張が認められない画像パターン

〈国内の非小細胞肺癌を対象とした二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)におけるILD発現症例の経過〉

- 【年齢・性別】 50代 女性
- 【原疾患】 非小細胞肺癌(腺癌)、Stage IV(原発巣:左上葉、転移巣:骨、脳、胸膜)
- 【喫煙歴】 過去にあり(10~15本:22年間)
- 【合併症】 うつ病
- 【治療歴】 放射線療法(投与開始4年半前~計7回)
左胸膜癒着術(投与開始7カ月前)

主な副作用とその対策 ―間質性肺疾患(ILD)―

●胸部CT画像

投与開始64日前(上葉)	投与開始2日目(上葉)	投与開始4日目(上葉) (発現日)	投与開始18日目(上葉) (発現15日目)
			
	右上葉に柔らかい多発性のすりガラス影が認められます。牽引性気管支拡張はみられず、自覚症状はありませんでした。	右肺のすりガラス影が広がり、呼吸困難が出現しました。	右肺のすりガラス状陰影のなかに、牽引性気管支拡張が認められます。

●臨床検査値

▼発現日

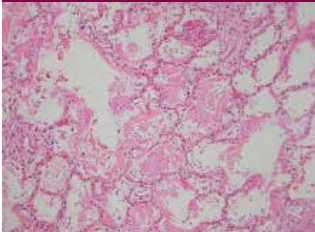
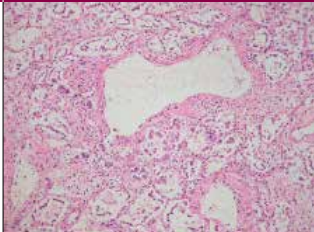
検査日(投与後日数)	-349	-1	2	3	4	5	6	9	12	14	22
白血球(/mm ³)		7,400			5,300		10,500		10,900	7,400	19,800
LDH(IU)		320			419		505		950	846	1,107
CRP(mg/dL)		7.32			14.71		3.96		3.85	1.29	
KL-6(U/mL)	312						625				
SP-D(ng/mL)							770				
体温(℃)		36.7	36.7	37.1	38.6	36.7					36.7
PaO ₂ (Torr)	87.7				74.5			107.0		107.0	
PaCO ₂ (Torr)	41.9				36.4			35.2		40.1	
SpO ₂ (%)											
酸素投与量					1L/min	3L/min	7L/min	7L/min	FiO ₂ 40%	FiO ₂ 50%	15L/min

●胸部X線画像

投与開始1日前	投与開始4日目 (発現日)	投与開始12日目 (発現9日目)	投与開始19日目 (発現16日目)	投与開始22日目 (発現19日目)
				

X線上、右肺では急速な陰影の増悪が認められます。

●病理所見(剖検時)

右肺①	右肺②
	
右肺の一部では、びまん性肺胞傷害(DAD)の浸出期の像も認められます。	右肺には、転移の他にDADが広範に認められました。写真は、DADの増殖期の像を示しています。

● 検査所見

〈間質性肺炎の診断に有用な検査〉

検 査	正常値	変 動	備 考
動脈血酸素飽和度 (SpO ₂)	96%以上	↓	
動脈血酸素分圧 (PaO ₂)	85～100 Torr	↓	
動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO ₂)	35～45 Torr	↓↑	
肺泡気-動脈血酸素分圧較差 (A-aDO ₂)	<15 Torr	↑	ガス交換能の評価に有用。
動脈血酸素分圧 / 吸入気酸素濃度 (PaO ₂ /FiO ₂)	≥350	↓	ガス交換能の評価に有用。
CRP	(一)	↑	ほとんどの炎症で高値を示し、特異性はない。
LDH	ピルビン酸基質の場合: 200～400 IU/L	↑	多数の臓器の障害で異常高値となり、特異性はない。
好酸球数	0～10 % (男性) 0～5 % (女性)	↑	末梢血で上昇することがある。
血清Ig-E		↑	高値となることがある。
KL-6	<500 U/mL	↑	間質性肺炎、ニューモシスチス肺炎の一部で上昇。
SP-A	<43.8 ng/mL	↑	間質性肺炎の一部で上昇。
SP-D	<110 ng/mL	↑	間質性肺炎の一部で上昇。
β-Dグルカン	<20.0 pg/mL (カットオフ値)	→	真菌(ニューモシスチス肺炎を含む)の一部で上昇。(鑑別診断に有用)

抗癌剤治療における薬剤性間質性肺炎ガイドブック2007年11月10日(第1版)より一部改変

主な副作用とその対策

タルセバのご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関するQ & A

参考資料

参考文献

Drug Information

参 考

β-Dグルカンは、間質性肺炎とニューモシスチス肺炎などの深在性真菌感染症との鑑別に有用な検査です。診断の際、β-Dグルカンの上昇が認められた場合には、ニューモシスチス肺炎などである可能性が高くなります(ただし、ニューモシスチス肺炎と間質性肺炎が併発している可能性は否定できません)。



主な副作用とその対策 ー肝炎、肝不全、肝機能障害ー

肝炎、肝不全、肝機能障害

肝炎、肝不全、肝機能障害

肝炎(頻度不明)、肝不全(頻度不明)、肝機能障害(4.6%)

ALT、AST、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。

電子化された添付文書「11.1 重大な副作用」より

本剤投与により、ALT、AST、ビリルビンの上昇などを伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあります。また、海外において肝炎、肝不全などの重篤な肝障害が発現し、死亡に至った症例の報告もあることから、患者さんの状態に応じて、本剤投与中は定期的な肝機能検査を実施するなど、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、適切な処置を行ってください。

タルセバ肺癌 標準検査・観察スケジュール：59ページ参照

1 発現状況

肺癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の特定使用成績調査※における肝炎、肝不全、肝機能障害は12.7% (107例/843例)に認められています。Grade 3以上の副作用は3.9% (33例/843例)でした²⁾。

項 目	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
肝炎、肝不全、 肝機能障害	4.9% (41例/ 843例)	3.9% (33例/ 843例)	3.7% (31例/ 843例)	0.2% (2例/ 843例)	0.0% (0例/ 843例)	12.7% (107例/ 843例)

CTCAE v4.0により評価

国内臨床試験における肝機能障害*は69.8% (74例/106例)に認められています。Grade 3以上の副作用としては、ALT増加9.4% (10例/106例)、AST増加4.7% (5例/106例)、肝機能異常1.9% (2例/106例)、肝障害0.9% (1例/106例)が報告されています⁵⁾。

*肝機能障害:肝機能異常、肝障害、ALT増加、AST増加、ビリルビン増加をまとめた。

項 目	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
肝機能異常	— (0例/106例)	— (0例/106例)	0.9% (1例/106例)	0.9% (1例/106例)	1.9% (2例/106例)
肝障害	— (0例/106例)	— (0例/106例)	0.9% (1例/106例)	— (0例/106例)	0.9% (1例/106例)
ALT増加	28.3% (30例/106例)	17.9% (19例/106例)	9.4% (10例/106例)	— (0例/106例)	55.7% (59例/106例)
AST増加	36.8% (39例/106例)	12.3% (13例/106例)	3.8% (4例/106例)	0.9% (1例/106例)	53.8% (57例/106例)
ビリルビン増加	5.7% (6例/106例)	7.5% (8例/106例)	— (0例/106例)	— (0例/106例)	13.2% (14例/106例)

CTCAE v3.0により評価

2 発現時期

国内の特定使用成績調査における肝炎、肝不全、肝機能障害107例の発現時期の中央値は投与開始より10日でした²⁾。

項 目	中央値	範 囲
肝炎、肝不全、肝機能障害	10日	1～155日

国内臨床試験における肝機能障害74例の発現時期の中央値は投与開始より13日でした⁵⁾。

項 目	中央値	範 囲
肝機能障害	13日	1～155日

3 異常が認められた場合の対応

肝機能障害が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。また、投与中は定期的に肝機能検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察してください。国内臨床試験においては、休薬・減量基準にもとづき対処が行われました。

タルセバ肺癌 標準検査・観察スケジュール：59ページ参照

※2014年8月集計時

主な副作用と
その対策

タルセバの使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

Q & A
タルセバに関する

参考資料

参考文献

Drug
Information

4 国内臨床試験における経過と処置

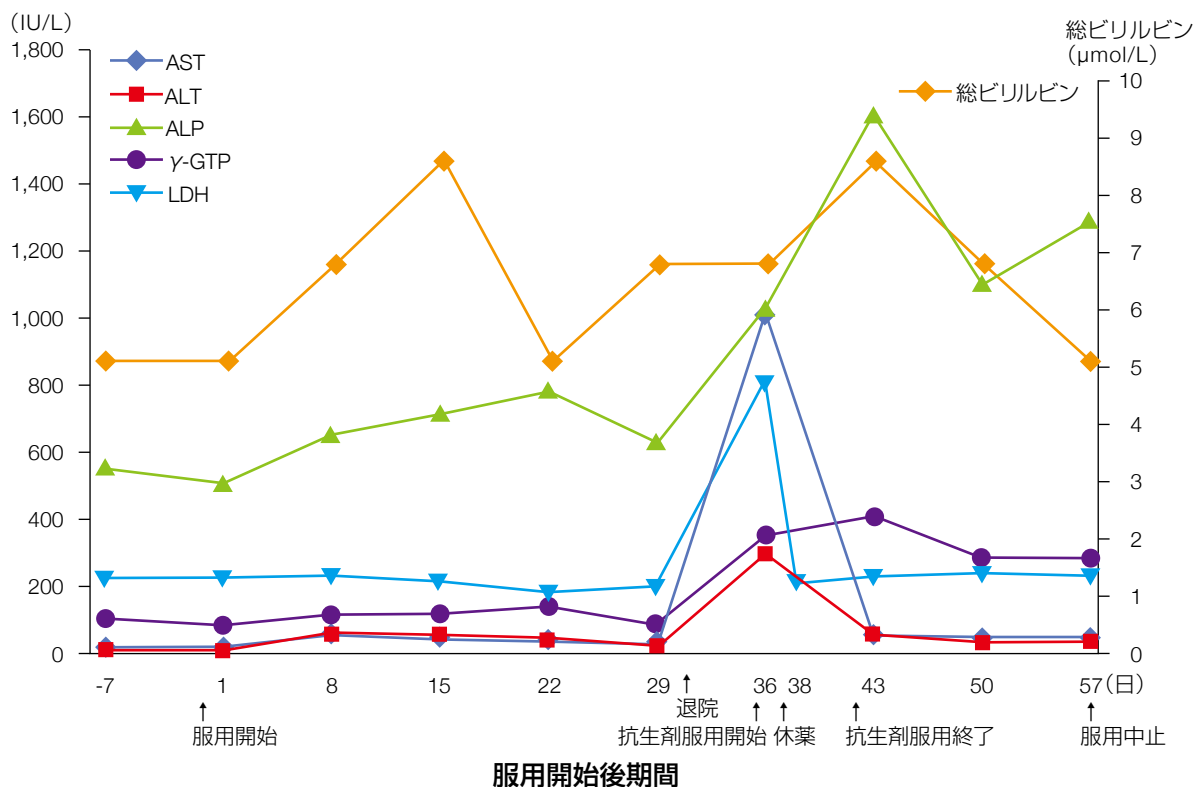
国内臨床試験において、肝機能障害で本剤の休薬・減量に至った事象は、ALT増加8.5% (9例/106例)、AST増加4.7% (5例/106例)、肝機能異常1.9% (2例/106例)、肝障害0.9% (1例/106例) でした。投与中止に至った事象は、ALT増加1.9% (2例/106例)、肝機能異常、肝障害各0.9% (1例/106例) でした⁵⁾。国内臨床試験における重篤な有害事象として報告された肝機能障害の経過を以下に示します。

肝機能障害

50代男性 肺癌

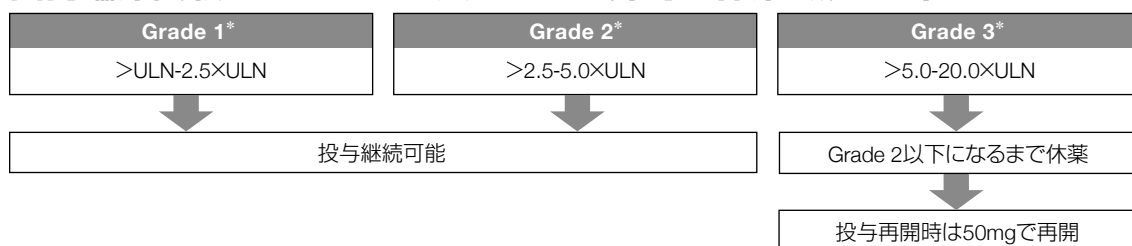
タルセバ100mg、ゲムシタビン1,000mg/m²投与開始

服用36日目にAST、ALT、LDHが上昇し、発熱があるため抗生剤服用開始。37日目には本剤を休薬。42日目に抗生剤の服用を終了し、肝機能検査値も低下。57日目のγ-GTP (Grade 3) が持続したため、治験を中止。その後、65日目にゲムシタビンの後治療を開始し、肝機能検査値は低下するが、その後再度上昇。



参考

国内臨床試験におけるAST又はALT上昇時の休薬・減量基準



ULN:施設基準値上限

* CTCAE v3.0

参考

主な肝機能障害の判定基準⁷⁾

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肝胆道系障害					
肝不全	—	—	羽ばたき振戦; 軽度の脳症;薬物性 肝障害; 身の回りの日常生 活動作の制限	生命を脅かす;中等 度から高度の脳症; 昏睡;	死亡
	【定義】 肝臓における体内物質の代謝不全。血液検査でアンモニア、ビリルビン、LDH、ALP、AST、ALT、プロトロンビン時間 (INR) が異常値を示す。Hy's Lawに該当する薬物性肝障害				
肝胆道系障害、 その他 (具体的に記載)	症状がない、または 軽度の症状; 臨床所見または診 断所見のみ;治療を 要さない	中等症;最小限/局所 的/非侵襲的治療を 要する; 年齢相応の身の回 り以外の日常生活 動作の制限	重症または医学的 に重大であるが、 ただちに生命を脅 かすものではない; 入院または入院期 間の延長を要する; 身の回りの日常生 活動作の制限	生命を脅かす;緊急 処置を要する	死亡
臨床検査					
アラニンアミノ トランスフェラーゼ 増加	ベースラインが基 準範囲内の場合 >ULN-3.0×ULN; ベースラインが異 常値の場合 >1.5-3.0×ベース ライン	ベースラインが基 準範囲内の場合 >3.0-5.0×ULN; ベースラインが異 常値の場合 >3.0-5.0×ベース ライン	ベースラインが基 準範囲内の場合 >5.0-20.0×ULN; ベースラインが異 常値の場合 >5.0-20.0×ベース ライン	ベースラインが基 準範囲内の場合 >20.0×ULN; ベー スラインが異常値 の場合>20.0× ベースライン	—
	【定義】臨床検査にて血中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALTまたはsGPT) レベルが上昇				
アルカリホス ファターゼ増加	ベースラインが基 準範囲内の場合 >ULN-2.5×ULN; ベースラインが異 常値の場合 >2.0-2.5×ベース ライン	ベースラインが基 準範囲内の場合 >2.5-5.0×ULN; ベースラインが異 常値の場合 >2.5-5.0×ベース ライン	ベースラインが基 準範囲内の場合 >5.0-20.0×ULN; ベースラインが異 常値の場合 >5.0-20.0×ベース ライン	ベースラインが基 準範囲内の場合 >20.0×ULN; ベー スラインが異常値 の場合>20.0× ベースライン	—
	【定義】臨床検査にて血中アルカリホスファターゼレベルが上昇				
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	ベースラインが基 準範囲内の場合 >ULN-3.0×ULN; ベースラインが異 常値の場合 >1.5-3.0×ベース ライン	ベースラインが基 準範囲内の場合 >3.0-5.0×ULN; ベースラインが異 常値の場合 >3.0-5.0×ベース ライン	ベースラインが基 準範囲内の場合 >5.0-20.0×ULN; ベースラインが異 常値の場合 >5.0-20.0×ベース ライン	ベースラインが基 準範囲内の場合 >20.0×ULN; ベー スラインが異常値 の場合>20.0× ベースライン	—
	【定義】臨床検査にて血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASTまたはsGOT) レベルが上昇				
血中ビリルビン増加	ベースラインが基 準範囲内の場合 >ULN-1.5×ULN; ベースラインが異 常値の場合 >1.0-1.5×ベース ライン	ベースラインが基 準範囲内の場合 >1.5-3.0×ULN; ベースラインが異 常値の場合 >1.5-3.0×ベース ライン	ベースラインが基 準範囲内の場合 >3.0-10.0×ULN; ベースラインが異 常値の場合 >3.0-10.0×ベース ライン	ベースラインが基 準範囲内の場合 >10.0×ULN; ベー スラインが異常値 の場合>10.0× ベースライン	—
	【定義】臨床検査にて血中ビリルビンレベルが上昇。ビリルビン過剰は黄疸と関連				
GGT増加	ベースラインが基 準範囲内の場合 >ULN-2.5×ULN; ベースラインが異 常値の場合 >2.0-2.5×ベース ライン	ベースラインが基 準範囲内の場合 >2.5-5.0×ULN; ベースラインが異 常値の場合 >2.5-5.0×ベース ライン	ベースラインが基 準範囲内の場合 >5.0-20.0×ULN; ベースラインが異 常値の場合 >5.0-20.0×ベース ライン	ベースラインが基 準範囲内の場合 >20.0×ULN; ベースラインが異 常値の場合 >20.0×ベースラ イン	—
	【定義】 臨床検査にて血中γ-グルタミルトランスフェラーゼレベルが上昇。GGT (γ-グルタミルトランスフェラーゼ) はγ-グルタミンペプチドを他のペプチドやアミノ酸、水に変換するγ-グルタミルグループに対する酵素				

ULN:施設基準値上限

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「肝胆道系障害」「臨床検査」より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (閲覧日:2025年3月1日)

下痢

重度の下痢

重度の下痢(0.7%)

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が報告されている。必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、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。

電子化された添付文書「11.1 重大な副作用」より

下痢

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特定使用成績調査*と国内臨床試験における下痢について、発現状況、発現時期は以下のとおりです。

1 発現状況

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特定使用成績調査における下痢は17.6% (148例/843例)に認められています。Grade 3以上の副作用は1.7% (14例/843例)でした²⁾。

項目	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
下痢	10.1% (85例/843例)	5.8% (49例/843例)	1.5% (13例/843例)	0.1% (1例/843例)	0.0% (0例/843例)	17.6% (148例/843例)

CTCAE v4.0により評価

国内臨床試験における下痢の発現率は49.1% (52例/106例)であり、そのうちGrade 3以上の発現率は1.9% (2例/106例)でした⁵⁾。

項目	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合計
下痢	31.1% (33例/106例)	16.0% (17例/106例)	1.9% (2例/106例)	— (0例/106例)	49.1% (52例/106例)

CTCAE v3.0により評価

2 発現時期

国内の特定使用成績調査における下痢146例の発現時期の中央値は投与開始より14日でした²⁾。

項目	中央値	範囲
下痢	14日	1～197日

投与開始から発現までの期間が不明の症例は除外して集計しています。

国内臨床試験における下痢52例の発現時期の中央値は投与開始より17日でした⁵⁾。

項目	中央値	範囲
下痢	17日	3～236日

3 異常が認められた場合の対応

Grade 3以上の下痢が認められた場合は、本剤の投与を休薬してください。
Grade 2の場合でも、症状の悪化に注意し、患者の状態により、ロペラミドなどの止瀉薬投与や補液などの適切な処置を行うとともに、休薬または減量を検討してください。
国内臨床試験においては、休薬・減量基準にもとづき対応が行われました。

4 国内臨床試験における経過と処置

国内臨床試験において、下痢による本剤の休薬・減量例は2例(1.9%)でした⁵⁾。
また、下痢によって投与が中止された症例はありませんでした。
対症療法としては、ロペラミドなどの止瀉薬などが使用されていました。

主な副作用と
その対策

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関する
Q & A

参考資料

参考文献

Drug
Information

参考

国内臨床試験における下痢の休薬・減量基準

Grade 1*	Grade 2*	Grade 3*
ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; <24時間の静脈内輸液を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加; 日常生活に支障がない	ベースラインと比べて≥7回/日の排便回数増加; 便失禁; ≥24時間の静脈内輸液を要する; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度増加; 日常生活に支障あり
投与継続可能	その症状が忍容できない場合 Grade 1以下に回復するまで休薬	Grade 1以下になるまで休薬
	投与再開時は同一用量で再開。 ただし、治験責任医師又は 治験分担医師の判断で減量して 投与再開が可能。	投与再開時は 50mgで再開

* CTCAE v3.0

参考

下痢の判定基準⁷⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
下 痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中等度増加; 身の回りの日常生活動作の制限	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の高度増加; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
【定義】排便頻度の増加や軟便または水様便の排便					

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「胃腸障害」より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (閲覧日:2025年3月1日)

急性腎障害

急性腎障害(0.2%)

急性腎障害等の重篤な腎機能障害があらわれることがある。

電子化された添付文書「11.1重大な副作用」より

脱水症状の有無にかかわらず、急性腎障害が報告されています。

1 発現状況

肺癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の特定制成績調査※において急性腎障害の報告があります²⁾。国内臨床試験において報告はありませんでした⁵⁾。

国内の非小細胞肺癌を対象とした二次治療以降の特定制成績調査(全例調査)および海外においても急性腎障害の報告があります。

2 異常が認められた場合の対応

必要に応じて電解質や腎機能検査を実施し、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

参考 国内臨床試験における腎機能障害の休薬・減量基準

Grade 1、2*	Grade 3*	Grade 4*
—	長期的な人工透析を要さない	長期的な人工透析または腎移植を要する
↓	↓	↓
投与継続可能	Grade 1以下になるまで休薬。 ただし、治験責任医師又は治験分担医師が、 臨床的に本剤を継続投与(同一用量)することが可能と 判断した場合にはその限りではない。	投与中止
	↓	
	投与再開時は50mgで再開	

* CTCAE v3.0

参考 急性腎障害の判定基準⁷⁾

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
腎および尿路障害					
急性 腎障害	—	—	入院を要する	生命を脅かす; 人工透析を要 する	死亡
	【定義】急性(2週間以内)の腎機能低下であり、伝統的に、腎前性(腎臓への血流減少)、腎性(腎障害)、腎後性(尿管/膀胱流出路の閉塞)に分類される				
臨床検査					
クレアチニン 増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN	—
	【定義】臨床検査にて生体試料のクレアチニンレベルが上昇				

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「腎および尿路障害」「臨床検査」より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (閲覧日:2025年3月1日)

※2014年8月集計時



主な副作用とその対策 –皮膚障害–

皮膚障害

重度の皮膚障害

重度の皮膚障害

ざ瘡様皮疹等の発疹(4.1%)、爪囲炎等の爪の障害(0.9%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(0.2%)、皮膚潰瘍(頻度不明)、そう痒症(0.1%)等があらわれることがある。また、重度の皮膚障害発現後に、蜂巣炎、敗血症等の感染症を合併した症例も報告されている。

電子化された添付文書「11.1重大な副作用」より

EGFRは皮膚にも分布が認められており、皮膚の増殖や分化に関与しています。本剤による皮膚障害の多くは、EGFRを介する組織の増殖や分化にかかわるシグナルの阻害により誘発されていると考えられます。すなわち一般の薬疹で指摘されるアレルギー性や中毒性の皮膚障害とは異なるものであると考えられます。

1 発現状況

肺癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の特定使用成績調査における主な皮膚障害として、発疹63.6%(536例/843例)、爪囲炎10.7%(90例/843例)、皮膚乾燥6.0%(51例/843例)、そう痒症3.0%(25例/843例)が認められました²⁾。

項 目	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 不明	合 計
発疹	36.1% (304例/ 843例)	23.4% (197例/ 843例)	4.0% (34例/ 843例)	— (0例/ 843例)	— (0例/ 843例)	0.1% (1例/ 843例)	63.6% (536例/ 843例)
爪囲炎	4.5% (38例/ 843例)	5.3% (45例/ 843例)	0.8% (7例/ 843例)	— (0例/ 843例)	— (0例/ 843例)	— (0例/ 843例)	10.7% (90例/ 843例)
皮膚乾燥	4.5% (38例/ 843例)	1.4% (12例/ 843例)	0.1% (1例/ 843例)	— (0例/ 843例)	— (0例/ 843例)	— (0例/ 843例)	6.0% (51例/ 843例)
そう痒症	2.4% (20例/ 843例)	0.6% (5例/ 843例)	— (0例/ 843例)	— (0例/ 843例)	— (0例/ 843例)	— (0例/ 843例)	3.0% (25例/ 843例)

CTCAE v4.0により評価



主な副作用とその対策 ―皮膚障害―

国内臨床試験における皮膚障害の発現頻度は96.2%⁵⁾で、海外臨床試験⁶⁾(75%)より高い傾向が認められました。

国内臨床試験における主な皮膚障害として、発疹(Rash)*、爪囲炎、皮膚乾燥、そう痒症が認められ、それぞれ発現率は、93.4%(99例/106例)、17.0%(18例/106例)、46.2%(49例/106例)、53.8%(57例/106例)であり、そのうちGrade 3以上の発現は発疹(Rash)*6例(5.7%)、爪囲炎2例(1.9%)、そう痒症1例(0.9%)でした⁵⁾。

なお、皮膚潰瘍は国内臨床試験において報告はありませんでした。

項 目	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合 計
発疹(Rash)*	30.2% (32例/106例)	57.5% (61例/106例)	5.7% (6例/106例)	— (0例/106例)	93.4% (99例/106例)
爪囲炎	9.4% (10例/106例)	5.7% (6例/106例)	1.9% (2例/106例)	— (0例/106例)	17.0% (18例/106例)
皮膚乾燥	36.8% (39例/106例)	9.4% (10例/106例)	— (0例/106例)	— (0例/106例)	46.2% (49例/106例)
そう痒症	36.8% (39例/106例)	16.0% (17例/106例)	0.9% (1例/106例)	— (0例/106例)	53.8% (57例/106例)

*発疹(Rash):発疹、び爛様皮膚炎、剥脱性発疹などをまとめた。

CTCAE v3.0により評価

2 発現時期

国内の特定使用成績調査*における発疹532例、爪囲炎89例、皮膚乾燥50例、そう痒症25例の発現時期の中央値は投与開始よりそれぞれ、8.5日、43日、29日、26日でした²⁾。

項 目	中央値	範 囲
発疹	8.5日	1～381日
爪囲炎	43日	15～520日
皮膚乾燥	29日	6～190日
そう痒症	26日	7～168日

投与開始から発現までの期間が不明の症例は除外して集計しています。

国内臨床試験における発疹(Rash)99例、爪囲炎18例、皮膚乾燥49例、そう痒症57例の発現時期の中央値は投与開始よりそれぞれ、6日、78日、36.5日、9日でした⁵⁾。

項 目	中央値	範 囲
発疹(Rash)	6日	1～134日
爪囲炎	78日	29～265日
皮膚乾燥	36.5日	8～191日
そう痒症	9日	1～163日

※2014年8月集計時

3 異常が認められた場合の対応

対症療法を行うとともに、休薬・減量を検討してください。治療にあたっては、必要に応じて皮膚科医への相談も検討してください。

対症療法は、症状に応じて保湿剤やステロイド、抗生剤などを使用してください。

国内臨床試験においては、休薬・減量基準にもとづき対応が行われました。

診断・治療のフローチャート：40ページ参照

4 経過と処置

国内の特定使用成績調査における皮膚障害によって休薬・減量を必要とした症例、投与が中止された症例の割合は、発疹の場合、それぞれ6.5% (35例/536例)、2.2% (12例/536例)、3.4% (18例/536例) であり、爪囲炎の場合、それぞれ11.1% (10例/90例)、1.1% (1例/90例)、2.2% (2例/90例) でした。また、皮膚乾燥およびそう痒症により休薬・減量を必要とした症例は無く、投与が中止された症例の割合は、それぞれ2.0% (1例/51例)、4.0% (1例/25例) でした²⁾。

項 目	本剤に対する処置						
	継続	中止	休薬	減量	投与終了後	その他	不明
発疹	84.7% (454例/ 536例)	3.4% (18例/ 536例)	6.5% (35例/ 536例)	2.2% (12例/ 536例)	0.7% (4例/ 536例)	0.4% (2例/ 536例)	2.1% (11例/ 536例)
爪囲炎	83.3% (75例/ 90例)	2.2% (2例/ 90例)	11.1% (10例/ 90例)	1.1% (1例/ 90例)	— (0例/ 90例)	1.1% (1例/ 90例)	1.1% (1例/ 90例)
皮膚乾燥	94.1% (48例/ 51例)	2.0% (1例/ 51例)	— (0例/ 51例)	— (0例/ 51例)	3.9% (2例/ 51例)	— (0例/ 51例)	— (0例/ 51例)
そう痒症	92.0% (23例/ 25例)	4.0% (1例/ 25例)	— (0例/ 25例)	— (0例/ 25例)	— (0例/ 25例)	4.0% (1例/ 25例)	— (0例/ 25例)

本剤に対する処置は当該副作用に対するものを集計しておりますので、最終的な本剤投与状況を示すものではありません。

継続:本剤がそのままの用量で継続できたもの。

中止:本剤が中止されたもの(中止前の休薬・減量例含む)。

休薬:本剤が休薬されたもの(休薬前後の減量例も含む)。

減量:本剤が減量されたもの。

投与終了後:本剤投与終了後に発現したもの。

国内臨床試験において、発疹(Rash)による本剤の休薬・減量は2件でした。また、発疹(Rash)、皮膚乾燥、そう痒症によって投与が中止された症例はありませんでした⁵⁾。

また、国内臨床試験において、爪囲炎により投与中止に至った症例はGrade 3の1例でした⁵⁾。

項 目	発現件数	治療の有無	本剤に対する処置		試験中の転帰	
			休薬・減量	中止	回復・軽快	未回復
発疹(Rash)	161件	99件	2件	0件	134件	27件
皮膚乾燥	73件	23件	0件	0件	57件	16件
そう痒症	85件	40件	0件	0件	80件	5件



主な副作用とその対策 ―皮膚障害―

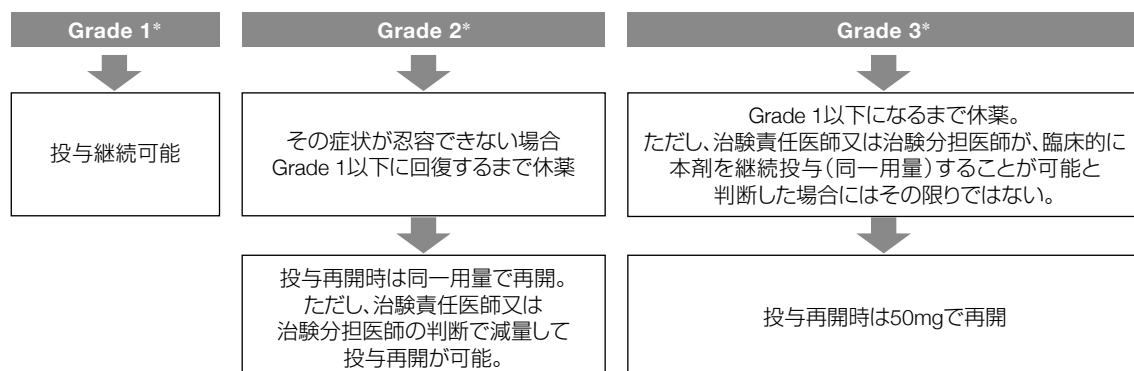
5 転帰と発現から転帰までの期間

国内の特定使用成績調査*における発疹、爪囲炎、皮膚乾燥、そう痒症について、転帰が回復・軽快となった症例の割合と発現から転帰までの期間は以下のとおりでした²⁾。

項 目	回復・軽快の症例の割合	発現から回復・軽快までの期間	
		中央値	範 囲
発疹	90.9% (487例/536例)	36 日	3～305日
爪囲炎	85.6% (77例/ 90例)	29 日	3～141日
皮膚乾燥	68.6% (35例/ 51例)	53.5日	6～203日
そう痒症	88.0% (22例/ 25例)	25 日	5～169日

参考

国内臨床試験における発疹の休薬・減量基準



* CTCAE v3.0

〈タルセバによる皮膚障害発現例〉

写真① 膿疱性丘疹
(両側頬部、鼻翼部、鼻背部)



写真② 落屑を伴った紅斑と膿疱性丘疹
(左頬部、鼻翼部)



写真③ 乾皮症(足底部)



写真④ 爪囲炎



参考

EGFRを欠損させたトランスジェニックマウスでは、毛包の壊死や消失および皮膚構造の変化が観察されています。また、マウスの皮膚炎症反応はEGFR阻害剤の前処理により悪化することが報告されています。よって、EGFR-TKI投与によりEGFRの阻害、シグナル伝達阻害を介して皮膚のホメオスタシス異常を引き起こし、その結果として皮膚異常が引き起こされる可能性が考えられています。



主な副作用とその対策 -皮膚障害-

タルセバ

スキンケア(保清、保湿、保護)の開始、保湿剤

Rash

ざ瘡様皮疹

皮膚乾燥

スキンケア
(保清、保湿、保護)
+テトラサイクリン系
or マクロライド系抗菌薬

スキンケア
(保清、保湿、保護)

軽 症

中等症

重 症

頭部	顔面・頸部	軀幹・四肢
外用ステロイド		
Strong ローション剤	Mild ~Strong 軟膏 or クリーム	Strong ~Very Strong 軟膏 or クリーム
↓↑	↓↑	↓↑
外用ステロイド		
Very Strong ローション剤	Mild ~Very Strong 軟膏 or クリーム	Very Strong ~Strongest 軟膏 or クリーム
↓↑	↓↑	↓↑
抗がん剤の休薬 +短期ステロイド内服 (10mg/日、2週間を目安)		

頭部	顔面・頸部	軀幹・四肢
保湿剤		
↓↑	↓↑	↓↑
外用ステロイド		
Strong ローション剤	Medium 軟膏 or クリーム	Strong ~Very Strong 軟膏 or クリーム
↓↑	↓↑	↓↑
抗がん剤の休薬 +頻回に保湿剤外用 +ランクアップした外用ステロイド(痒い部分) +抗ヒスタミン薬		

そう痒が強い場合 内服:抗ヒスタミン薬/抗アレルギー薬

2週間の治療で改善しない場合、ステロイド外用が顔:2週間以上、

投与開始

(ヘパリン類似物質、ワセリン、尿素製剤)の処方

発現



その他:2～4週間以上の場合は皮膚科医に相談

主な副作用と
その対策

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関する
Q & A

参考資料

参考文献

Drug
Information

主な副作用とその対策 ―皮膚障害―

参考

皮膚障害の判定基準⁷⁾

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
感染症および寄生虫症					
丘疹膿疱性皮膚疹	体表面積<10%を占める丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10-30%を占める丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない;社会心理学的な影響を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限;体表面積の>30%を占める丘疹および/または膿疱で、軽度の症状の有無は問わない	体表面積の>30%を占める丘疹および/または膿疱で、中等度または高度の症状を伴う;身の回りの日常生活動作の制限;抗菌薬の静脈内投与を要する	生命を脅かす	死亡
【定義】丘疹(小さく盛り上がった皮疹)や膿疱(膿を含んだ小さな疱疹)といった皮膚で、典型的には顔面、頭部や胸部、背部の上半分に出現する。にきびと異なりこの発疹は頂部が白色/黒色ではなく、そう痒や圧痛といった症状を示すことがある。					
爪囲炎	爪襞の浮腫や紅斑;角質の剥脱	局所的処置を要する;内服治療を要する(例:抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬);疼痛を伴う爪襞の浮腫や紅斑;滲出液や爪の分離を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	外科的処置を要する;抗菌薬の静脈内投与を要する;身の回りの日常生活動作の制限	—	—
【定義】爪周囲の軟部組織の感染					
皮膚および皮下組織障害					
水疱性皮膚炎	症状がない;体表面積の<10%を占める水疱	体表面積の10-30%を占める水疱;痛みを伴う水疱;身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める水疱;身の回りの日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める水疱;水分バランス異常または電解質異常を伴う;ICUや熱傷治療ユニット	死亡
【定義】水疱、びらんを伴う皮膚の炎症					
皮膚乾燥	体表面積の<10%を占め、紅斑やそう痒は伴わない	体表面積の10-30%を占め、紅斑またはそう痒を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占め、そう痒を伴う;身の回りの日常生活動作の制限	—	—
【定義】鱗屑を伴った汚い皮膚;毛孔は正常だが、紙のように薄い質感の皮膚					
多形紅斑	虹彩様皮疹が体表面積の<10%を占め、皮膚の圧痛を伴わない	虹彩様皮疹が体表面積の10-30%を占め、皮膚の圧痛を伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、水分バランスの異常または電解質異常を伴う;ICUや熱傷治療ユニットでの治療を要する	死亡
【定義】中心部は暗赤色で同心円状に辺縁は鮮紅色を呈する矢の的のような斑状病変					
手掌・足底発赤知覚不全症候群	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎(例:紅斑、浮腫、角質増殖症)	疼痛を伴う皮膚の変化(例:角層剥離、水疱、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症);身の回り以外の日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の皮膚の変化(例:角層剥離、水疱、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症);身の回りの日常生活動作の制限	—	—
【定義】手掌や足底の、発赤、著しい不快感、腫脹、うずき 手足症候群としても知られている					
光線過敏症	疼痛を伴わない紅斑が体表面積の<10%を占める	体表面積の10-30%を占める圧痛を伴う紅斑	体表面積の>30%を占める落屑を伴う紅斑;光線過敏症;経口副腎皮質ステロイドを要する;疼痛コントロールを要する(例:麻薬性薬剤、NSAIDs)	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡
【定義】光線に対する皮膚の感受性の亢進					

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症	軽度または限局性; 局所的治療を要する	広範囲かつ間欠性;掻破 による皮膚の変化(例:浮 腫、丘疹形成、擦過、苔 癬化、滲出/痂皮);内服治療 を要する;身の回り以外 の日常生活動作の制限	広範囲かつ常時;身の回 りの日常生活動作や睡 眠の制限;副腎皮質ステ ロイドの全身投与または 免疫抑制療法を要す る	—	—
	【定義】強いそう痒感				
ざ瘡様 皮疹	体表面積の<10%を占 める紅色丘疹および/ま たは膿疱で、そう痒や圧 痛の有無は問わない	体表面積の10-30%を占 める紅色丘疹および/ま たは膿疱で、そう痒や圧 痛の有無は問わない;社 会心理学的な影響を伴 う;身の回り以外の日常 生活動作の制限;体表面 積の>30%を占める紅 色丘疹および/または膿 疱で、軽度の症状の有無 は問わない	体表面積の>30%を占 める紅色丘疹および/ま たは膿疱で、中等度また は高度の症状を伴う;身 の回りの日常生活動作 の制限;経口抗菌薬を要 する局所の重複感染	生命を脅かす;紅色丘疹 および/または膿疱が体 表のどの程度の面積を 占めるかによらず、そう 痒や圧痛の有無も問わ ないが、抗菌薬の静脈内 投与を要する広範囲の 局所の二次感染を伴う	死亡
	【定義】典型的には顔面、頭皮、胸部上部、背部に出現する紅色丘疹および膿疱				
斑状 丘疹状 皮疹	症状の有無は問わない (例:そう痒、熱感、ひきつ れ)、体表面積の<10%を 占める斑状疹/丘疹	症状の有無は問わない (例:そう痒、熱感、ひきつ れ)、体表面積の10-30% を占める斑状疹/丘疹; 身の回り以外の日常生 活動作の制限;軽度の症状 の有無は問わない、体表 面積の>30%を占める 皮疹	中等度または高度の症 状を伴う、体表面積の> 30%を占める斑状疹/丘 疹;身の回りの日常生 活動作の制限	—	—
	【定義】斑状疹(平坦な)および丘疹(隆起した)がある。麻疹状の発疹としても知られている、最もよくみられる皮膚の有害事象で、体幹上部に求心的に広がり、そう痒を伴う				
スティー ヴンス・ ジョンソン 症候群	—	—	体表面積の<10%を占める 表皮壊死による症状(例: 紅斑、紫斑、表皮剥離、粘 膜剥離)	体表面積の10-30%を占める 表皮壊死による症状(例: 紅斑、紫斑、表皮剥離、粘 膜剥離)	死亡
	【定義】通常は体表面積の10%未満の体皮の真皮からの剥離。この症候群は皮膚と粘膜における複合的な過敏症と考えられている				
中毒性 表皮壊死 融解症	—	—	—	表皮壊死が体表面積の ≥30%を占め、症状を伴 う(例:紅斑、紫斑、表皮 の剥離)	死亡
	【定義】体表面積の30%を超える体皮の真皮からの剥離。この症候群は皮膚と粘膜における複合的な過敏症と考えられている				
蕁麻疹	体表面積の<10%を占める 蕁麻疹;局所治療を要 する	体表面積の10-30%を占 める蕁麻疹;内服治療を 要する	体表面積の>30%を占める 蕁麻疹;静脈内投与に よる治療を要する	—	—
	【定義】かゆみを伴う皮疹で、内部が青白く、辺縁部が鮮明な赤色を呈する膨疹				
皮膚および 皮下組織 障害、その他 (具体的に 記載)	症状がない、または軽度 の症状;臨床所見または 検査所見のみ;治療を要 さない	中等症;最小限/局所的/ 非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外 の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大 であるが、ただちに生命 を脅かすものではない; 入院または入院期間の 延長を要する;身の回り の日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置 を要する	死亡

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「感染症および寄生虫症」「皮膚および皮下組織障害」より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (閲覧日:2025年3月1日)

主な副作用と
その対策

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関する
Q & A

参考資料

参考文献

Drug
Information



主な副作用とその対策 —皮膚障害—

IgA血管炎

1 発現状況

製造販売後において、本剤投与後にIgA血管炎（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、アナフィラクトイド紫斑病、アレルギー性紫斑病）の副作用が発症した症例が23例報告されています。（2019年2月時点）

2 主な症状と確認事項

両足の下腿を中心に浸潤を触れる紫斑が多発し、腎炎、関節痛、消化器症状がみられる場合があります。また、成人では腎障害が重篤化することがあります。本剤の投与後、下肢を中心に隆起した触知可能な紫斑が認められた際には、以下の確認を行う等、IgA血管炎発症の有無をご確認ください。また、必要に応じて皮膚科医と連携して診断を行ってください。

- 血液検査や尿検査による腎機能障害の有無
- 関節症状の有無（関節疼痛・腫脹）
- 消化器症状の有無（悪心、嘔吐、腹痛、下痢、血便等）

3 異常が認められた場合の対応

安静を促し、症状に応じて本剤の休薬・減量やステロイド全身投与などの処置を検討してください。治療にあたっては、必要に応じて皮膚科専門医へ相談してください。

IgA血管炎



写真提供：静岡県立静岡がんセンター 皮膚科 清原 祥夫 先生

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、多形紅斑

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、多形紅斑(0.2%)

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。

電子化された添付文書「11.1 重大な副作用」より

1 発現状況

肺癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の特定使用成績調査※において多形紅斑は0.2%に認められています²⁾。皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)は特定使用成績調査²⁾と国内臨床試験⁵⁾において報告はありませんでした。

国内の非小細胞肺癌を対象とした二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)において、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑などの重篤な水疱性剥脱性の皮膚障害の報告があり、海外においては中毒性表皮壊死融解症(TEN)の報告があります。

参 考

主な症状

- 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)⁸⁾
発熱(38℃以上)、眼の充血、眼脂(眼分泌物)、まぶたの腫れ、目が開けづらい、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、紅斑
- 中毒性表皮壊死融解症(TEN)⁹⁾
発熱(38℃以上)、眼の充血、口唇のびらん、咽頭痛、紅斑

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル
「スティーヴンス・ジョンソン症候群」「中毒性表皮壊死症(中毒性表皮壊死融解症)」(平成29年6月改定)より

主な副作用と
その対策

タルセバの使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関する
Q & A

参考資料

参考文献

Drug
Information



主な副作用とその対策 —皮膚障害—

参考

異常が認められた場合の対応⁸⁾

まず原因であると疑われる薬剤の服用を中止します。皮疹部および口唇・外陰部粘膜の局所処置、嚴重な眼科的管理、補液・栄養管理、感染防止が重要です。

薬物療法として以下に挙げるものが有効です。ステロイド全身投与が基本ですが、症状に応じてその他の治療法を併用します。

①ステロイド全身投与

急性期にはプレドニゾロン換算で、中等症は0.5～1mg/kg/日、重症例は1～2mg/kg/日、最重症例はメチルプレドニゾロン500mg～1g/日(3日間)から開始し、効果がみられたら症状に応じて4～7日後に適宜漸減します。

②免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法

重篤な感染症の併発が危惧され十分なステロイドが投与されない場合、もしくは重症例でステロイド療法との併用療法として、ヒト免疫グロブリン製剤400mg/kg/日を5日間連続投与します。原則として1コースのみ施行します。

③血漿交換療法

単純血漿交換法と二重膜濾過血漿交換法があります。ステロイド療法で症状の進行がくい止められない重症例、もしくは重症な感染症がある場合に行います。週2～3回、連日または隔日で施行します。2回施行して回復傾向がみられない場合はさらに追加して、合計2週間施行することもあります。

④急性期の眼病変に対しては、眼表面の炎症、瞼球癒着を抑えて眼表面上皮を温存し、眼表面の二次感染を防止します。

●眼表面の消炎

ステロイドの大量全身投与に加えて、眼局所にもステロイドを投与します。0.1%ベタメタゾンの点眼(1日4回程度)が有効であり、炎症が高度な場合には眼科的後遺症を生ずるリスクが高いため、0.1%ベタメタゾンの点眼(1日6～8回)に加えて、ベタメタゾン眼軟膏(1日2～4回程度)を併用します。

●感染症予防

初診時に結膜囊培養あるいは分泌物の塗抹及び培養検査を行い、予防的に抗菌点眼薬を投与します。菌を検出すれば薬剤感受性を考慮して抗菌薬を変更してください。本疾患の発症後にはしばしばMRSAを検出することに留意してください。

●偽膜除去

清潔な綿棒に絡めとるなどの方法で、生じた偽膜を丁寧に除去してください。(ただし偽膜除去の効果については一定の見解がなく、現在のところ偽膜は除去するのが好ましいという意見が多数をしめます。完全に除去する必要はないと考えられます。)

●癒着解除

点眼麻酔下に硝子棒を用いて機械的に瞼球癒着を剥離します。

●眼圧チェック

ステロイドを大量に使用する可能性があるため、手指法で眼圧を適宜チェックします。

消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血

消化管穿孔(0.2%)、消化管潰瘍(0.7%)、消化管出血(1.4%)

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。

電子化された添付文書「11.1重大な副作用」より

消化管穿孔

1 発現状況

肺癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の特定使用成績調査※における消化管穿孔は0.2%に認められています²⁾。

国内の非小細胞肺癌を対象とした二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)および海外において、消化管穿孔の報告があり、重大な転帰に至る可能性もあります。

2 異常が認められた場合の対応

腹部X線、CTなどの必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な対応を行ってください。

消化管潰瘍

1 発現状況

肺癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の特定使用成績調査における消化管潰瘍は0.8%に認められています²⁾。

国内の非小細胞肺癌を対象とした二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)および海外において、消化管潰瘍の報告があります。

2 異常が認められた場合の対応

内視鏡検査(特に上部消化管潰瘍が疑われる場合)などの必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な対応を行ってください。

主な副作用とその対策

—消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血—

消化管出血

1 発現状況

肺癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の特定使用成績調査※において、消化管出血が1.8% (15例/843例) に認められています。Grade 3以上の副作用は1.2% (10例/843例) でした²⁾。

項 目	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合計
消化管出血	0.2% (2例/843例)	0.4% (3例/843例)	0.8% (7例/843例)	0.1% (1例/843例)	0.2% (2例/843例)	1.8% (15例/843例)

CTCAE v4.0により評価

国内臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない胃腸出血による死亡例が1例報告されています⁵⁾。この症例は、原疾患による影響も考えられますが、本剤投与中の事象であるため、本剤との因果関係を完全に否定できないと考えられています。

国内の非小細胞肺癌を対象とした二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)および海外において、消化管出血の報告があります。

2 発現時期

国内の特定使用成績調査における消化管出血15例の発現時期の中央値は投与開始より15日でした²⁾。

項 目	中央値	範 囲
消化管出血	15日	3～41日

3 異常が認められた場合の対応

内視鏡検査(特に上部消化管出血が疑われる場合)などの必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な対処を行ってください。

参 考

本剤の消化管におけるEGF阻害により消化管障害を起こしている可能性が考えられます。EGFRは上部および下部消化管において存在が認められています。また動物モデルにおいて、胃十二指腸の再生と治癒にEGFが密接に関連していることが示されています。

参 考

危険因子

- 経口ステロイド剤
- NSAIDs
- 消化性潰瘍または憩室疾患の既往がある患者など

国内の非小細胞肺癌を対象とした二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)の安全性解析対象3,488例において、消化管潰瘍または消化管出血の発現した24例中16例がNSAIDsまたは経口ステロイド剤を服用していました(NSAIDsおよび経口ステロイド剤の両方服用6例、NSAIDsのみを服用6例、経口ステロイド剤のみを服用4例)。

※2014年8月集計時

参考

消化管穿孔の判定基準⁷⁾

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
食道穿孔	—	侵襲的治療を要さない	侵襲的治療を要する	生命を脅かす;緊急の外科的処置を要する	死亡
胃穿孔					
十二指腸穿孔					
小腸穿孔					
空腸穿孔					
回腸穿孔					
結腸穿孔				生命を脅かす;緊急処置を要する	
直腸穿孔	生命を脅かす;緊急の外科的処置を要する				

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「胃腸障害」より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (閲覧日:2025年3月1日)

消化管潰瘍の判定基準⁷⁾

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
食道潰瘍	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	症状がある;消化管機能の変化;身の回り以外の日常生活動作の制限	消化管機能の高度の変化;TPNを要する;待機的侵襲的治療を要する;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急の外科的処置を要する	死亡
胃潰瘍		症状がある;消化管機能の変化;内科的治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限			
十二指腸潰瘍		症状がある;内科的治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限			
小腸潰瘍		症状がある;消化管機能の変化;身の回り以外の日常生活動作の制限			
空腸潰瘍		症状がある;消化管機能の変化	消化管機能の高度の変化;TPNを要する;待機的侵襲的治療を要する		
回腸潰瘍					

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「胃腸障害」より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (閲覧日:2025年3月1日)

主な副作用とその対策

—消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血—

参考

消化管潰瘍の判定基準⁷⁾

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
結腸潰瘍	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	症状がある;消化管機能の変化	消化管機能の高度の変化;TPNを要する;待機的侵襲的治療を要する	生命を脅かす;緊急の外科的処置を要する	死亡
肛門潰瘍		症状がある;消化管機能の変化(例:食事習慣の変化、嘔吐、下痢)			
直腸潰瘍					

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「胃腸障害」より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (閲覧日:2025年3月1日)

消化管出血の判定基準⁷⁾

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
食道出血	軽症の症状;治療を要さない	中等度の症状;治療を要する	輸血を要する;侵襲的治療を要する;入院を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡
胃出血					
十二指腸出血					
空腸出血					
回腸出血					
盲腸出血					
直腸出血					
上部消化管出血					
下部消化管出血					
結腸出血			輸血を要する;侵襲的治療を要する		

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「胃腸障害」より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (閲覧日:2025年3月1日)



主な副作用とその対策

—角膜穿孔、角膜潰瘍—

角膜穿孔、角膜潰瘍

角膜穿孔(頻度不明)、角膜潰瘍(0.1%)

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。

電子化された添付文書「11.1 重大な副作用」より

眼障害

肺癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の特定使用成績調査と国内臨床試験における、眼障害について、発現状況、発現時期は以下のとおりです。

1 発現状況

国内の特定使用成績調査*において、眼障害が1.8% (15例/843例) に認められています。主な副作用は、角膜・結膜障害0.8% (7例/843例) が認められました。また、角膜穿孔の報告はありませんでしたが、角膜潰瘍0.1% (1例/843例) が認められています。なお、Grade 3以上の副作用はありませんでした

項 目	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	合 計
眼障害	1.4% (12例/843例)	0.4% (3例/843例)	— (0例/843例)	— (0例/843例)	— (0例/843例)	1.8% (15例/843例)

CTCAE v4.0により評価

国内臨床試験において、眼障害は13.2% (14例/106例) に認められています。主な副作用は、結膜炎2.8% (3例/106例)、角膜炎、眼脂、眼瞼炎、網膜出血各1.9% (2例/106例) などが認められていますが、角膜穿孔、角膜潰瘍の報告はありませんでした。また、Grade 3以上の副作用はありませんでした⁵⁾。

項 目	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	合 計
眼障害	9.4% (10例/106例)	3.8% (4例/106例)	— (0例/106例)	— (0例/106例)	13.2% (14例/106例)

CTCAE v3.0により評価

2 発現時期

国内の特定使用成績調査における眼障害15例の発現時期の中央値は投与開始より64日でした²⁾。

項 目	中央値	範 囲
眼障害	64日	5～237日

国内臨床試験における眼障害14例の発現時期の中央値は、投与開始より36.5日でした⁵⁾。

項 目	中央値	範 囲
眼障害	36.5日	6～425日

3 異常が認められた場合の対応

何らかの自覚症状がみられた場合には、速やかに主治医に連絡し、直ちに眼科を受診し検査を受けるよう予め患者さんに注意喚起を行ってください。

また、正確な診断がつかまでは本剤の投与を休薬し、適切な治療を行ってください。

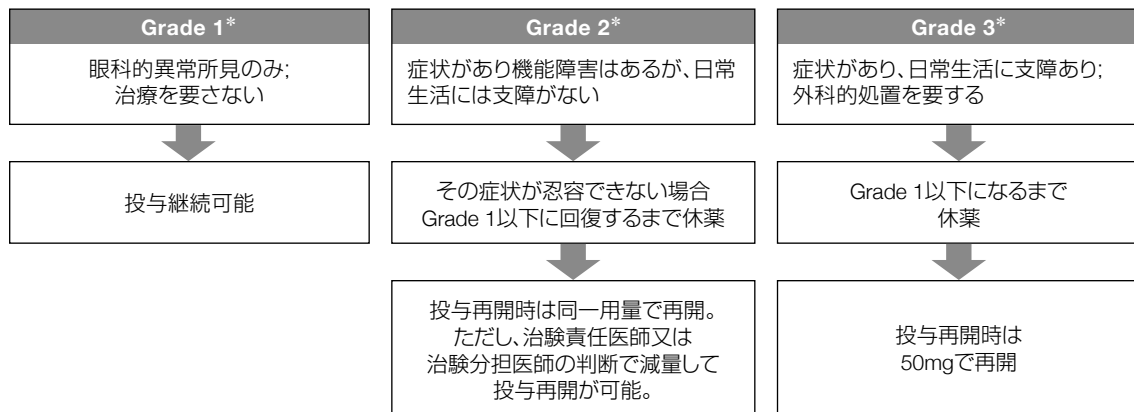
明らかな視力低下がみられるなど、高度な角膜障害が疑われる場合には投与を中止してください。

主な副作用とその対策

—角膜穿孔、角膜潰瘍—

参考

国内臨床試験における角膜炎の休薬・減量基準



*CTCAE v3.0

参考

眼障害の判定基準⁷⁾

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
結膜炎	症状がない、または軽度の症状;治療を要さない	症状があり、中等度の視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5以上または既知のベースラインから3段階以下の視力低下)	症状があり、顕著な視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5未満、0.1を超える、または既知のベースラインから3段階を超える視力低下);身の回りの日常生活動作の制限	罹患眼の最高矯正視力0.1以下	—
	【定義】眼結膜に及ぶ炎症、腫脹、発赤				
角膜潰瘍	—	—	罹患眼の穿孔を伴わない角膜潰瘍	罹患眼の穿孔	—
	【定義】角膜表面の表皮組織の欠失。角膜や前房への炎症性細胞浸潤を伴う				
ドライアイ	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;潤滑剤で改善する症状	症状があり、中等度の視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5以上または既知のベースラインから3段階以下の視力低下)	症状があり、顕著な視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5未満、0.1を超える、または既知のベースラインから3段階を超える視力低下);身の回りの日常生活動作の制限	—	—
	【定義】角膜と結膜の乾燥				
角膜炎	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	症状があり、中等度の視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5以上または既知のベースラインから3段階以下の視力低下)	症状があり、顕著な視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5未満、0.1を超える、または既知のベースラインから3段階を超える視力低下);角膜潰瘍;身の回りの日常生活動作の制限	罹患眼の穿孔;最高矯正視力0.1以下	—
	【定義】眼の角膜の炎症				
眼障害、その他(具体的に記載)	症状がない、または軽度の症状;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない;視力に変化がない	中等症;最小限/局所的/非侵襲的治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限;最高矯正視力0.5以上または既知のベースラインから3段階以下の視力低下	重症または医学的に重大であるが、ただちに視覚喪失をきたす可能性は高くない;身の回りの日常生活動作の制限;視力低下(最高矯正視力0.5未満、0.1を超える、または既知のベースラインから3段階を超える視力低下)	視覚喪失の可能性が高い状態;緊急処置を要する;罹患眼の最高矯正視力0.1以下	—

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版「感染症および寄生虫症」「眼障害」より引用、一部抜粋
JCOGホームページ <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/> (閲覧日:2025年3月1日)

投与対象患者

効能又は効果：治癒切除不能な肺癌患者

- 術後補助化学療法としての使用は推奨されません。

タルセバに関するQ&A Q1：82ページ参照

- 国内臨床試験に組み入れた患者背景(81ページ参照)や本剤の有効性および安全性(65～80ページ参照)を十分理解した上で、適応患者の選択を慎重に行ってください。また、特に以下の点を留意してください。

PS 0-1の患者さんに投与してください。

ILDの合併・既往がある患者さんは投与を避けてください。

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および安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を慎重に行ってください。

主な副作用と
その対策

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関する
Q&A

参考資料

参考文献

Drug
Information

タルセバのご使用に際しての注意点

参考

投与前チェックシート

本剤の投与に際し、適正使用の推進と患者さんの安全性確保のために、チェックシートにより、患者さんの状態を事前に確認してください。

タルセバ[®]錠 膵癌 投与前チェックシート

患者さんの安全確保と適正使用推進のために、本チェックシートを用いて、患者さんの状態を事前に確認してください。
また、電子化された添付文書および医学的見地より、タルセバによる治療が適正であるかをご検討いただいた上、ご担当医の総合的判断のもとで投与を開始してください。

【患者情報】

患者イニシャル	名 () 姓 ()	性別	男・女	年齢	歳
タルセバ 投与開始予定日	20 年 月 日	入院・外来	☐ 入院 ☐ 入院に準ずる	同意	☐ 取得

【効能又は効果、用法及び用量に関する使用上の注意等】

赤字・赤枠に該当する場合は効能又は効果外となりますので本剤の治療を避けて下さい。黒字・赤枠に該当する場合は、有効性及び安全性は確立しておりません。

診断名	☐ 治療不能な膵癌	☐ その他 ()
本剤の治療ライン	☐ 一次治療	☐ 術後補助化学療法 ☐ 二次治療以降
用法	☐ 本剤とゲムシタピンの 2剤併用	☐ タルセバ単剤 ☐ ゲムシタピン以外の化学療法併用 ☐ 化学放射線療法としての使用
本剤投与量	☐ 50mg ☐ 100mg ☐ その他 () mg	☐ 150mg

【警告・禁忌等】

赤字・赤枠に該当する場合は本剤の治療を避けて下さい。黒字・黄枠は、注意喚起が必要な合併症・既往歴に該当するため、リスクベネフィット評価を行った上で他の適切な治療法への変更についても検討下さい。

間質性肺疾患*の既往歴がある	☐ いいえ	☐ はい
胸部CTで間質性肺疾患*を認める (間質性肺疾患*を合併している)	☐ いいえ	☐ はい ☐ 胸部CT未実施 胸部CTにて間質性肺疾患が無いことを確認して、再度投与の検討をお願いします。
本剤成分に対する過敏症の既往歴がある	☐ いいえ	☐ はい
肝機能障害を合併している	☐ いいえ	☐ はい
消化管潰瘍、腸管憩室を合併している、又はその既往歴がある	☐ いいえ	☐ はい (消化管潰瘍) ☐ はい (腸管憩室)

※ 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

【間質性肺疾患の危険因子】

黒字・黄枠に該当する場合は本剤投与後の間質性肺疾患の発現・増悪リスクが高くなる可能性が示唆されている等、注意が必要な項目です。該当する場合は、リスクベネフィット評価を行った上で他の適切な治療法への変更についても検討下さい。

肺感染症を合併している、又はその既往歴がある	☐ いいえ	☐ はい
肺気腫又はCOPDを合併している、又はその既往歴がある	☐ いいえ	☐ はい
上記以外の肺疾患を合併している、又はその既往歴がある	☐ いいえ	☐ はい
喫煙歴がある	☐ いいえ	☐ はい ☐ 不明
PS (Performance Status)	☐ PS0 ☐ PS1	☐ PS2 ☐ PS3 ☐ PS4
原疾患の転移臓器数	☐ 2個以下	☐ 3個以上



製造販売元
チェブラファーム株式会社
東京都千代田区外神田4丁目14-1

文献請求先及び問い合わせ先
チェブラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター
TEL: 0120-772-073
https://www.cheplapharm.jp/

2025年4月作成
MMED-TAR07-A

主な副作用と
その対策

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関する
Q & A

参考資料

参考文献

Drug
Information

タルセバのご使用に際しての注意点

使用方法

- 本剤は、ゲムシタビンとの併用にて、100mg1日1回経口投与してください。患者さんの状態に応じて、適宜減量してください（国内臨床試験における投与方法を以下に示します）。
 - 食事の影響があるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けてください。
 - ゲムシタビン以外の抗悪性腫瘍剤との併用や、化学放射線療法としての本剤の使用は推奨されません。
- タルセバに関するQ&A Q2・Q3：82ページ参照
- 減量する場合は、50mgずつ行ってください。
 - 減量・休薬は下表を目安として行ってください。

国内臨床試験で実施された減量方法であり、それ以外の用量で減量を行った成績はありません。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ります。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てください。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および安全性は確立していませんので、他の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されません。

治癒切除不能な膵癌については、巻末のDrug Informationを参照のこと。

タルセバ 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）⁵⁾

非血液毒性

副作用	Grade	休薬基準 ^{*1}	投与再開時の用量
間質性肺炎患	Grade1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、医学的に間質性肺炎患と判断した場合には投与中止	医学的に間質性肺炎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50mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬	50mg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50mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬	50mg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50mg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。	50mgで再開
AST又はALT	3	Grade 2以下になるまで休薬	50mg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。	50mg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。	50mgで再開
全ての非血液毒性 ^{*2}	4	投与の中止	—

血液毒性

副作用	休薬基準 ^{*1}	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

本剤減量後の増量を行わない。

50mg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。

^{*1} 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。

^{*2} 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。

国内臨床試験のゲムシタビンの休薬・減量基準はタルセバに関する Q&A Q5：83 ページ参照。

Grade1はCTCAE v3.0により評価

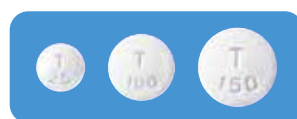
解 説

食事の1時間以上前または2時間以降に投与

海外において、健康成人を対象に食事の影響を評価する臨床試験(NP16584試験:単回投与时、NP16787試験:反復投与时)が実施されました。経口投与における本剤の血漿中濃度の C_{max} およびAUCは、高脂肪、高カロリー*の食事後の投与により増加しました¹⁰⁾。NP16584試験では、食後AUC_{0-∞}/空腹時AUC_{0-∞}(n=9/投与群)の平均比は2.09(90%信頼区間:1.65~2.64)であり、NP16787試験では、1日目の食後AUC₀₋₂₄/空腹時AUC₀₋₂₄(n=11/投与群)の平均比は1.66(90%信頼区間:1.20~2.32)でした。

一方、国内外とも投与量を決定した臨床試験(248-004試験、JO16564試験)および有効性を確認した海外臨床試験(PA.3試験)はいずれも空腹時投与で実施されており、その際の用法に基づいて投与量が決定されていることから、本剤の投与にあたっては空腹時での投与が妥当であると考えられます。

また、国内臨床試験は、午前中の空腹時で実施されています。



(原寸大)



食事の少なくとも
1時間以上前、もし
くは食後2時間以上
を経過した空腹時
に服用しましょう。

注 意 !

食事の影響があります。
この時間での服用は避けてください。

*高脂肪 : 脂肪が食事中的カロリーの約50%を占める食事
高カロリー : 約1000kcal

投与前の注意点

- 投与前には、患者さんへの説明用資材(62ページ参照)を活用して以下の事項を説明してください。
 - ①本剤の有効性および安全性
 - ②副作用(特にILD)の初期症状
 - ③副作用の発現または増悪が疑われた場合には速やかに医療機関を受診すること
- 処方の際には必要に応じて患者さんに緊急連絡先確認シート(61ページ参照)をお渡しください。

国内臨床試験では、99.1%(105例/106例)で副作用が報告されています⁵⁾。本剤の治療による安全性を確保するために、患者さんには十分な説明が必要です。本剤の副作用の初期症状に注意するようご説明ください。

ILDにおいては、死亡に至る可能性もあり、その対応には厳重な注意が必要です。息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱など、ILDに特徴的な症状の出現または急性増悪がみられることがあります。

同意説明文書(案): 63ページ参照

主な副作用と
その対策

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関する
Q & A

参考資料

参考文献

Drug
Information

タルセバのご使用に際しての注意点

投与中の注意点

- タルセバ膀胱癌 標準検査・観察スケジュール(59ページ表参照)に従い、定期的な検査(画像検査含む)を実施するとともに、特にILDの初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱など)を十分に観察してください。
- ゲムシタビンとの併用により、骨髄抑制などの副作用が高頻度に発現するため、十分に注意してください。

投与前の胸部CT検査ならびに投与中の問診および定期的な画像検査による十分な観察を実施することで、ILDを早期に診断することが可能となります。

画像検査：25-26ページ参照
タルセバ膀胱癌 標準検査・観察スケジュール：59ページ参照

本剤の投与によりALT上昇、AST上昇、ビリルビン上昇などの肝機能異常が認められています。また海外で肝炎、肝不全などの重篤な肝障害が発現し、死亡に至った症例の報告もあり、定期的に肝機能検査を実施するなど、患者さんの状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行う必要があります。

国内および海外の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おり、注意する必要があります。

検査スケジュール

本剤服用開始前・服用開始後は定期的な検査を実施しながら治療を行います。主な検査は下記のようなスケジュールで行います。

タルセバ肺癌 標準検査・観察スケジュール

検査項目	投与前	サイクル1				サイクル2以降			
		1週目	2週目	3週目	4週目	1週目	2週目	3週目	4週目
ゲムシタピン投与		↓	↓	↓		↓	↓	↓	
身長	○								
体重	○		○	○	○	○	○	○	○*4
バイタルサイン*1、PS	○	○	○	○	○	○	○	○	○*4
12誘導心電図	○	臨床に必要な場合に実施							
胸部X線	○		○	○	○	○		○	
胸部CT	○	○ 4週に1回				○ 4週に1回			
腹部画像検査	○	○ 8週に1回を目安							
病変観察・評価*2	○	○ 4週に1回				○ 4週に1回			
眼科検査	○	臨床に必要な場合に実施							
血液学的検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○*4
血液生化学的検査*3	○	○	○	○	○	○	○	○	○*4
KL-6、SP-D	○	○ どちらか一方を月1回				○ どちらか一方を月1回			
尿検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○*4
PaO ₂	○	臨床に必要な場合に実施							
SpO ₂	○		○	○	○	○	○	○	○*4
凝固・線溶血液検査	○		△	△	△	△		△	

↓：ゲムシタピン投与タイミング、○：必須項目、○：必要に応じて実施、△：ワルファリン併用時に実施

*1 バイタルサイン：血圧、脈拍、体温

*2 腹部以外（胸部など）に病変がある場合は、画像検査実施日とあわせて適時実施

*3 血液生化学的検査実施必須項目：肝胆道系機能検査項目、腎機能検査項目、肝機能検査項目、電解質、CRP

*4 ゲムシタピン投与状況や患者の状態に鑑みて、必要に応じ実施

参考

国内臨床試験で実施した検査項目の詳細

■ 検査項目

バイタルサイン	血圧、脈拍数、体温
血液学的検査	白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）
血液生化学的検査	総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、総コレステロール、電解質（Na、K、Cl、Ca）、BUN、血清クレアチニン、血糖、CRP、血清アミラーゼ
凝固・線溶血液検査	プロトロンビン時間、INR
尿検査	蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血
腫瘍マーカー	CEA、CA19-9

主な副作用とその対策

タルセバのご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関するQ & A

参考資料

参考文献

Drug Information

タルセバのご使用に際しての注意点

相互作用

海外臨床試験結果を踏まえて、下記薬剤などとの相互作用の可能性があるので、注意が必要です。

(1) CYP3A4 阻害剤、グレープフルーツジュース

CYP3A4を阻害するケトコナゾールを併用した際に、本剤の単独投与時と比較してAUCの中央値が86%上昇したことから、CYP3A4を阻害する薬剤との併用により、エルロチニブの血中濃度が増加する可能性があるため、注意が必要です。

グレープフルーツジュースは、薬剤と異なり患者自身の判断で本剤と併せて摂取することが想定されます。

誘導剤

CYP3A4を誘導するリファンピシンを併用した際に、本剤の単独投与時と比較してAUCの中央値が69%低下したことから、CYP3A4を誘導する薬剤などとの併用により、エルロチニブの血中濃度が減少する可能性があるため、注意が必要です。

(2) 塩酸シプロフロキサシン

本剤とCYP1A2およびCYP3A4を阻害する塩酸シプロフロキサシンを併用した際に、本剤の単独投与時と比較してAUC（幾何平均値）が39%、 C_{max} （幾何平均値）が17%上昇したことから、塩酸シプロフロキサシンとの併用により、エルロチニブの血漿中濃度が増加する可能性があるため、注意が必要です。

(3) プロトンポンプ阻害剤

本剤とプロトンポンプ阻害剤を併用した際に、本剤の単独投与時と比較してAUC（幾何平均値）が46%低下しました。本剤の溶解性はpHに依存するため、プロトンポンプを阻害する薬剤との併用により、エルロチニブの血漿中濃度が減少する可能性があるため、注意が必要です。

(4) H₂受容体拮抗剤

本剤とH₂受容体拮抗剤を併用した際に、本剤の単独投与時と比較してAUC（幾何平均値）が33%低下しました。本剤の溶解性はpHに依存するため、H₂受容体拮抗剤との併用により、エルロチニブの血漿中濃度が減少する可能性があるため、注意が必要です。

(5) 抗凝血薬

プロトロンビン時間国際標準比（INR）の増加や胃腸出血などの事象が報告されており、その一部はワルファリンの併用に関連しています。

(6) タバコ（喫煙）

喫煙者におけるエルロチニブのAUCの平均値が非喫煙者と比較して64%低下したとの報告があり、喫煙の有無により血漿中濃度が変動する可能性があるため、注意が必要です。

参考

海外において、健康成人男性32例（喫煙者16例、非喫煙者16例）に対して本剤150mg/日を単回投与し、血漿中濃度を検討しました。その結果、エルロチニブのAUC_{0-inf}の平均値は喫煙者で6718ng・h/mL、非喫煙者で18726ng・h/mL（ $p < 0.0001$ ）であり、曝露量は非喫煙者と比較して喫煙者が有意に低値を示しました。

エルロチニブの代謝には喫煙により誘導されるCYP1A1およびCYP1A2が寄与していることが既に知られており、本試験の結果はこれらの酵素の誘導による可能性が考えられました。

以上のことから、本剤を投与される患者さんには、禁煙を指導してください。

なお、切除不能膀胱癌に対する本剤の国内承認用量は1日100mgです。

患者さんへの説明

本剤を服用される患者さんまたはその家族の方に対して、本剤服用開始前に本剤の効果、予想される副作用、副作用対策などの治療上の有効性と危険性を十分に説明してください。

緊急連絡先確認シートについて

本剤を服用される患者さんには、必要に応じて主治医から「緊急連絡先確認シート」を交付してください。

また、緊急連絡先確認シートにはILDを疑う所見が記載されていますので、このシートを常時携帯し、本剤を服用している間に息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱などILDを疑う所見がみられた場合やその他に何か異変に気が付いた場合、すぐに主治医に連絡するよう患者さんに注意喚起を行ってください。

緊急連絡先確認シートには、緊急時の医療機関の連絡先を記載できるようになっていますので、緊急時の連絡先などを患者さんにご案内ください。



タルセバ®錠 緊急連絡先確認シート

タルセバ®錠を処方される先生へ

タルセバ®錠の重大な副作用として間質性肺疾患等があり、死亡に至った症例も報告されています。
チェプラファーム株式会社では、患者様の安全確保と適正使用推進のため、本剤を処方いただく前に、本剤の有効性及び危険性を患者様へ十分に説明いただく等の安全対策へのご協力をお願いしております。

<本シートの役割>

- ・本シートは患者様が本剤の有効性及び危険性について説明を受けた後、本シートを携帯し、間質性肺疾患と考えられる初期症状が現れた場合等に、すぐに医師と連絡がとれるよう、緊急連絡先を確認するためのものです。

<本剤の処方にあたり以下のご対応をお願いします>

- ①事前に各シートへ緊急連絡先を記入してください。
- ②本剤を処方される患者様に、本剤の有効性及び危険性について十分説明の上、本シートをお渡しください。



製造販売元
チェプラファーム株式会社
CHEPLA PHARM 東京都千代田区外神田4丁目14-1

文献請求先及び問い合わせ先
チェプラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター
TEL: 0120-772-073
<https://www.cheplapharm.jp/>

表紙(先生用)

タルセバ®錠 緊急連絡先確認シート

【患者様へのお願い】

本シートはタルセバ®錠服薬期間中にお持ち頂き、下記のような症状の変化に気づいたり、新たに症状があらわれたときは、直ちに緊急連絡先にご連絡下さい。

かぜの様な症状:

息切れ、呼吸がしにくい、咳、発熱など

【緊急連絡先】

病院名
科名
主治医名
電話番号

本体(患者さん用)

主な副作用とその対策

タルセバ®のご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバ®に関するQ&A

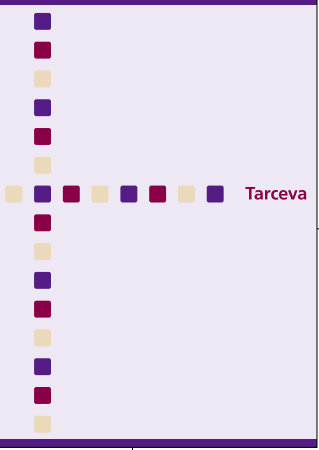
参考資料

参考文献

Drug Information

タルセバのご使用に際しての注意点

なお、患者さんへの説明にあたっては、患者さんの理解を助けるために患者さん用冊子「タルセバを服用される患者さんへ」をご利用ください。また同意取得にあたっては63ページの同意説明文書(案)を参考にして文書で取得してください。



**タルセバを服用される
患者さんへ**

～お薬の説明と服用中に注意すること～



いことはありますか？

が児に障害をおよぼす可能性
しないように必ず避妊して
投与に相対してください。
に悪影響を与える可能性が
ください。
うおそれがありますので、

タルセバにはどんな副作用があるのでしょうか？

A 主な副作用は、発疹、皮膚の乾燥、かゆみ、爪の変化などの皮膚症
状と下痢です。このお薬が承認されるまでに行われた体内の試験
で、このお薬を服用した子どもに発疹などの皮膚症状がみられ、
体表面の広範囲におよぶような重い皮膚反応になる場合もあります。
また、特に注意が必要な副作用として、間質性肺炎(間質性肺炎な
ど)があります。初期症状として、息切れ、呼吸がしにくい、咳が乾く、
発熱などかぜのような症状がみられ、その後呼吸困難などの症状の悪
化により死に至ることもあります。また、重篤な肝機能障害や腎機能
障害も報告されています。
このほか、身体がだるい、疲労感が強いなどの症状や、口内炎、
吐き気や食欲不振、消化管穿孔(胃や腸に穴が開く)、角膜穿孔、角膜
潰瘍、角膜炎、結膜炎や眼の充血・痛みなどが現れることがあります。

よくみられるもの



発疹、皮膚の乾燥やかゆみ



下痢

特に注意が必要なもの

(間質性肺炎患
の初期症状が
疑われる症状)



呼吸困難



咳



発熱





参考

同意説明文書(案)

患者さんおよび家族への説明に関しては、以下の点を参考にして
文書にて同意を取得してください。

● タルセバについて

- がん細胞の表面に上皮増殖因子受容体という蛋白質が多くなっている場合があります、この上皮増殖因子受容体が、がんの増殖にかかわっていると考えられています。タルセバは、この上皮増殖因子受容体に作用することで、がん細胞の増殖を抑え、がんを縮小させます。
- タルセバは肺癌において、ゲムシタビンとの併用によりゲムシタビン単剤に比べ生存期間が延長することをランダム化比較試験で確認した初めての薬剤です(海外第Ⅲ相臨床試験: PA.3試験)。
- 米国では2005年11月にゲムシタビンとの併用で「切除不能な局所進行または転移性肺癌」に対する一次治療薬として承認され、EUでは2007年1月に「転移性肺癌」に対する治療薬として承認されています。

● 有効性

- タルセバは切除不能な局所進行または転移性肺癌に対して、ゲムシタビンとの併用により全生存期間または無増悪生存期間の延長を示しました[PA.3試験(海外データ)]。

● 主な副作用と発現時の対応

肺癌を対象としたタルセバとゲムシタビンとの併用療法の特定制成績調査において、874人中、722人(82.6%)に何らかの副作用が認められました。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹541人(61.9%)、下痢153人(17.5%)、食欲不振128人(14.6%)などでした。間質性肺疾患は54人(6.2%)に認められ、そのうち死亡に至った症例は2人(0.2%)でした。なお、間質性肺疾患発現症例における死亡例の割合は3.7%(2/54人)でした。(2016年7月集計時)

また、肺癌を対象とした国内の臨床試験では、タルセバおよびゲムシタビンとの併用療法を受けた106人中105人(99.1%)に何らかの副作用が認められました。主な副作用は、ざ瘡様皮疹などの発疹99人(93.4%)、貧血86人(81.1%)、白血球減少85人(80.2%)、血小板減少および食欲不振各77人(72.6%)、好中球減少各74人(69.8%)などでした。(2016年7月集計時)

- なお、タルセバでは、以下の重大な副作用が報告されています。
 - ・ 間質性肺疾患(非小細胞肺癌4.4%、肺癌6.4%)
 - ・ 肝炎、肝不全(非小細胞肺癌0.1%未満、肺癌頻度不明)、肝機能障害(非小細胞肺癌1.6%、肺癌4.6%)
 - ・ 重度の下痢(非小細胞肺癌1.1%、肺癌0.7%)
 - ・ 急性腎障害(非小細胞肺癌0.1%未満、肺癌0.2%)
 - ・ 重度の皮膚障害[ざ瘡様皮疹等の発疹(非小細胞肺癌6.3%、肺癌4.1%)、爪囲炎等の爪の障害(非小細胞肺癌0.8%、肺癌0.9%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(非小細胞肺癌0.3%、肺癌0.2%)、皮膚潰瘍(非小細胞肺癌0.2%、肺癌頻度不明)、そう痒症(非小細胞肺癌0.1%、肺癌0.1%)等]
 - ・ 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)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)(頻度不明)、多形紅斑(非小細胞肺癌0.1%未満、肺癌0.2%)
 - ・ 消化管穿孔(非小細胞肺癌0.1%未満、肺癌0.2%)、消化管潰瘍(非小細胞肺癌0.4%、肺癌0.7%)、消化管出血(非小細胞肺癌0.3%、肺癌1.4%)
 - ・ 角膜穿孔(非小細胞肺癌0.1%未満、肺癌頻度不明)、角膜潰瘍(非小細胞肺癌0.1%未満、肺癌0.1%)



タルセバのご使用に際しての注意点

参考

●ILDについて

- ILDとは肺の「間質」と呼ばれる部位に起こる間質性肺炎などの疾患の総称です。
- 肺の間質の炎症が悪化すると、肺胞という酸素を取り入れる組織の壁が厚く硬くなり、息切れ、呼吸がしにくい、咳、発熱などの症状があらわれます。進行すると肺は線維化してさらに硬く小さくなり、広い範囲でこの線維化が起こると呼吸ができなくなり、致死的な経過をたどることがあります。
- 肺癌を対象としたタルセバとゲムシタビンとの併用療法の特定使用成績調査※において843人中52人(6.2%)の患者さんにタルセバが原因と考えられるILDがあらわれました。そのうち回復・軽快した患者さんは45人(86.5%)、亡くなられた患者さんは2人(3.8%)でした。(2014年8月集計時)
また、国内臨床試験において106人中9人(8.5%)の患者さんにILDがあらわれましたが、いずれの患者さんも回復・軽快しています。海外の臨床試験や非小細胞肺癌を対象とした国内臨床試験および市販後の特定使用成績調査(全例調査)において亡くなられた患者さんもいらっしゃいます。
- タルセバ投与開始前に、胸部CT検査および問診を行い、ILDなどの合併または既往がないことを確認した上で、治療を始めます。
- ILDの症状のあらわれ方は、患者さんによって違いますので、タルセバを服用中は、症状がみられなくても胸部CT検査および胸部X線検査を定期的に受けてください。また、息切れ、呼吸がしにくい、咳、発熱などの症状があらわれた場合や、以前からあったこれらの症状に少しでも変化があらわれた場合は、速やかに主治医に連絡して医療機関を受診してください。

初期症状発現時の対応

- 「タルセバを服用される患者さんへ」を参考に、担当医に連絡すべき症状が起こった場合は、次の受診予定日を待たずに速やかに担当医の指示を仰いでください。
- 突然の状況変化に備え、「緊急連絡先確認シート」を常に携帯してください。

●最新情報が知りたい場合

- タルセバの新たな安全性情報や注意事項については、今後も定期的に担当医から情報が提供されます。

※2014年8月集計時

■ 効能又は効果

- タルセバ錠25mg・タルセバ錠100mg

- 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
- EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌
- 治癒切除不能な肺癌

臨床試験の成績

一部承認外の用法及び用量を含むデータがありますが、承認時の審査・評価に用いられた試験であるため、紹介します。

海外第Ⅲ相臨床試験（PA.3試験）（海外データ）⁶⁾

6) 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）（承認時評価資料）

目 的 切除不能な局所進行または転移性肺癌患者を対象に、ゲムシタビンにタルセバを併用した群とゲムシタビンにプラセボを併用した群の有効性と安全性を比較する。

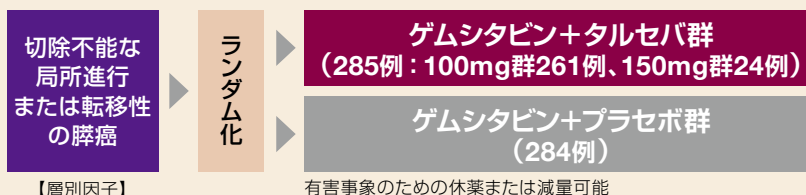
対 象 切除不能な局所進行または転移性の肺癌患者（登録例：569例）
前治療として化学療法歴や上皮増殖因子受容体（EGFR）阻害剤による治療経験がない患者が対象。ただし、放射線療法時の増感剤として使用した5-FUまたはゲムシタビンは許容する。

試験方法 施設・疾患の進行度およびECOG PSを層別因子として、1日100mgもしくは150mgのタルセバ投与群とプラセボ投与群に1:1でランダムに割付。

タルセバ/プラセボ投与：100mgもしくは150mgを1日1回連日経口投与

ゲムシタビン投与：1,000mg/m²を30分かけて静脈内投与
1サイクル目（8週間）：1、8、15、22、29、36、43日目に投与
2サイクル目（4週間ごと）～：1、8、15日目に投与

（副作用の予防のための標準的な制吐剤とデキサメタゾンの前投与可能）



評価項目 主要評価項目：全生存期間（検証的な解析項目）
副次評価項目：無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、EORTC QLQ-C30を用いたQOL、安全性、EGFR発現と効果の関連 など

解析計画 ゲムシタビン+プラセボ群と比較したゲムシタビン+タルセバ群の優位性を80%の検出力で確認するために必要なイベント数は381件であった。全生存期間および無増悪生存期間はKaplan-Meier曲線を用い、全生存期間・無増悪生存期間中央値とその95%信頼区間を推定した。主要解析として層別Log-rank検定を行い、層別因子のうち疾患の進行度（局所進行又は遠隔転移）とECOG PS（PS 0/1又はPS 2）を説明変数とした多変量Cox回帰分析も実施した。腫瘍縮小効果は測定可能病変を1つ以上有し、投与後に少なくとも1回の病変観察を受けた患者を対象とした。RECISTにより、主治医が腫瘍縮小効果を判定した。CR又はPRを奏効例とし、奏効率を算出した。なお、本試験では生存期間のサブグループ解析*が事前に計画されていた。

*ランダム化時及びベースライン時の層別因子の値、疼痛強度スコア、性別、年齢、人種、化学療法剤による前治療、EGFRの発現状況、治験施設の地域

■ 用法及び用量（抜粋）

●タルセバ錠25mg・タルセバ錠100mg

＜治癒切除不能な肺癌＞

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、患者の状態により適宜減量する。

＜ゲムシタビンの国内用法及び用量（抜粋）＞

通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/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。

主な副作用とその対策

タルセバのご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関するQ & A

参考資料

参考文献

Drug Information

臨床試験の成績

〈患者背景〉(Intention-to-treat集団)

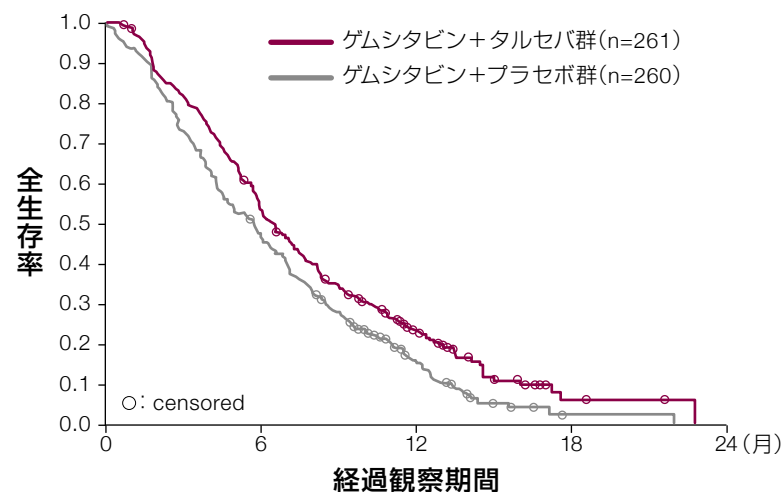
症例数(%)

背景因子		100mg投与群		全症例*	
		ゲムシタビン+タルセバ群 (n=261)	ゲムシタビン+プラセボ群 (n=260)	ゲムシタビン+タルセバ群 (n=285)	ゲムシタビン+プラセボ群 (n=284)
性別	男性	127 (49)	146 (56)	136 (48)	162 (57)
	女性	134 (51)	114 (44)	149 (52)	122 (43)
年齢中央値(歳)(範囲)		64(37-84)	63(36-92)	63(37-84)	64(36-92)
人種	白人	225 (86)	231 (89)	247 (87)	253 (89)
	黒人	8 (3)	5 (2)	8 (3)	5 (2)
	東洋人	20 (8)	14 (5)	21 (7)	16 (6)
	インド亜大陸系	1(<1)	2(<1)	1(<1)	2(<1)
	不明	0 (0)	0 (0)	1(<1)	0 (0)
	その他	7 (3)	8 (3)	7 (2)	8 (3)
ECOG PS	0	82 (31)	83 (32)	85 (30)	85 (30)
	1	134 (51)	132 (51)	145 (51)	147 (52)
	2	44 (17)	45 (17)	54 (19)	52 (18)
	不明	1(<1)	0 (0)	1(<1)	0 (0)
疾患の進行度	局所進行	61 (23)	63 (24)	67 (24)	71 (25)
	遠隔転移	200 (77)	197 (76)	218 (76)	213 (75)

*150mg投与群も含む

〈全生存期間〉〔主要評価項目〕(検証的な解析結果)カットオフ日 2004年1月15日

主要評価項目である全生存期間の中央値はゲムシタビン+タルセバ群6.47カ月、ゲムシタビン+プラセボ群5.95カ月で、ゲムシタビン+タルセバ群の優越性が検証されました(P=0.017、層別Log-rank検定)。



	ゲムシタビン+タルセバ群 (n=261)	ゲムシタビン+プラセボ群 (n=260)
全生存期間中央値(月)	6.47	5.95
ハザード比*1 (95%信頼区間)	0.79(0.66-0.96)	
P値*2	0.017	

*1 ランダム化時のECOG PSと疾患の進行度により調整
*2 層別Log-rank検定(層別因子:ECOG PSと疾患の進行度)

<注意>本試験では150mg投与群もあったが、150mg投与群は承認外の用法及び用量であるため、本項では100mg投与群について記載した。

参考

EUでは、本剤とゲムシタビンとの併用は、転移性膀胱癌の患者の治療が適応となっています。

タルセバに関するQ&A Q29: 93ページ参照

〈安全性〉

100mg投与群のうち、安全性解析対象となった515例（ゲムシタビン+タルセバ群:n=259、ゲムシタビン+プラセボ群:n=256）のGrade別の有害事象発現率を示します。

ゲムシタビン+タルセバ群でゲムシタビン+プラセボ群に比べ高頻度に発現した有害事象は発疹、下痢、体重減少、感染症、口内炎、皮膚乾燥、鼻出血でした。

重篤な副作用はゲムシタビン+タルセバ群42例（16%）、ゲムシタビン+プラセボ群25例（10%）に認められ、主なものはゲムシタビン+タルセバ群では嘔吐および発熱各6例、ゲムシタビン+プラセボ群では悪心7例でした。投与中止に至った副作用はゲムシタビン+タルセバ群27例、ゲムシタビン+プラセボ群13例に認められ、ゲムシタビン+タルセバ群における主な事象は、ALT増加4例、AST増加、疲労、肺浸潤、血小板減少、発疹各3例などでした。治療合併症による死亡はゲムシタビン+タルセバ群の5例に認められ、その内訳は肺臓炎2例、好中球減少性敗血症および敗血症が各1例（ゲムシタビンに関連）、脳出血1例でした。

ゲムシタビン+タルセバ群の発現率がゲムシタビン+プラセボ群より3%以上高い有害事象 症例数(%)

有害事象	ゲムシタビン+タルセバ群 (n=259)			ゲムシタビン+プラセボ群 (n=256)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	256 (99)	124 (48)	56 (22)	248 (97)	123 (48)	40 (16)
疲労	188 (73)	35 (14)	5 (2)	178 (70)	34 (13)	6 (2)
発疹	180 (69)	12 (5)	—	76 (30)	3 (1)	—
下痢	125 (48)	14 (5)	1 (<1)	91 (36)	5 (2)	—
体重減少	101 (39)	5 (2)	—	74 (29)	2 (<1)	—
発熱	93 (36)	7 (3)	—	78 (30)	9 (4)	—
感染症	80 (31)	9 (3)	1 (<1)	62 (24)	15 (6)	2 (<1)
口内炎	56 (22)	1 (<1)	—	31 (12)	—	—
うつ病	50 (19)	5 (2)	—	37 (14)	2 (<1)	—
消化不良	43 (17)	2 (<1)	—	34 (13)	1 (<1)	—
咳嗽	42 (16)	—	—	29 (11)	—	—
頭痛	39 (15)	2 (<1)	—	26 (10)	—	—
ニューロパチー	34 (13)	3 (1)	1 (<1)	25 (10)	1 (<1)	—
鼓腸	33 (13)	—	—	22 (9)	2 (<1)	—
悪寒	31 (12)	—	—	22 (9)	—	—
皮膚乾燥	24 (9)	—	—	7 (3)	—	—
鼻出血	18 (7)	—	—	2 (<1)	—	—
胸痛	17 (7)	2 (<1)	—	9 (4)	1 (<1)	—
味覚異常	16 (6)	—	—	8 (3)	—	—

MedDRA ver.6.1

NCI-CTC version 2.0により評価

＜注意＞本試験では本剤150mg投与群もあったが、150mg投与群は承認外の用法及び用量であるため、本項では100mg投与群について記載した。

主な副作用とその対策

タルセバの使用に際しての注意点

臨床試験の成績

Q & A
タルセバに関する

参考資料

参考文献

Drug
Information

参考

全投与群のうち、安全性解析対象となった562例（ゲムシタビン+タルセバ群:n=282、ゲムシタビン+プラセボ群:n=280）のGrade別の有害事象発現率を示します。
ゲムシタビン+タルセバ群でゲムシタビン+プラセボ群に比べ高頻度に発現した有害事象は発疹、下痢、体重減少、感染症、口内炎、皮膚乾燥、鼻出血でした。

発現率がゲムシタビン+プラセボ群より3%以上高い有害事象(全症例*)

症例数(%)

有害事象	ゲムシタビン+タルセバ群 (n=282)			ゲムシタビン+プラセボ群 (n=280)		
	全Grade	Grade 3	Grade 4	全Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	279(99)	135 (48)	64 (23)	272(97)	135 (48)	46 (16)
疲労	207(73)	39 (14)	8 (3)	197(70)	38 (14)	7 (3)
発疹	200(71)	16 (6)	—	79(28)	3 (1)	—
下痢	144(51)	16 (6)	1(<1)	102(36)	6 (2)	—
体重減少	113(40)	7 (2)	—	84(30)	2(<1)	—
発熱	102(36)	7 (2)	—	89(32)	9 (3)	—
感染症	92(33)	12 (4)	1(<1)	70(25)	19 (7)	3 (1)
口内炎	65(23)	1(<1)	—	39(14)	—	—
筋肉痛	63(22)	5 (2)	—	53(19)	3 (1)	—
うつ病	52(18)	6 (2)	—	43(15)	2(<1)	—
消化不良	47(17)	2(<1)	—	38(14)	1(<1)	—
咳嗽	46(16)	—	—	32(11)	—	—
頭痛	45(16)	2(<1)	—	34(12)	1(<1)	—
脱毛症	41(15)	—	—	30(11)	—	—
鼓腸	36(13)	—	—	24 (9)	2(<1)	—
悪寒	35(12)	—	—	25 (9)	—	—
皮膚乾燥	33(12)	—	—	10 (4)	—	—
鼻出血	24 (9)	—	—	3 (1)	—	—

*150mg投与症例も含む

MedDRA ver.6.1
NCI-CTC version 2.0により評価

■ 用法及び用量(抜粋)

●タルセバ錠25mg・タルセバ錠100mg

＜治癒切除不能な肺癌＞

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、患者の状態により適宜減量する。

国内第Ⅱ相臨床試験(JO20302/JO21097試験*)⁵⁾

5) Okusaka T., et al.: Cancer Sci. 102(2):425, 2011 (承認時評価資料)

[利益相反] 本試験は中外製薬の支援により行われた。著者に中外製薬より謝礼を受領している者が含まれる。

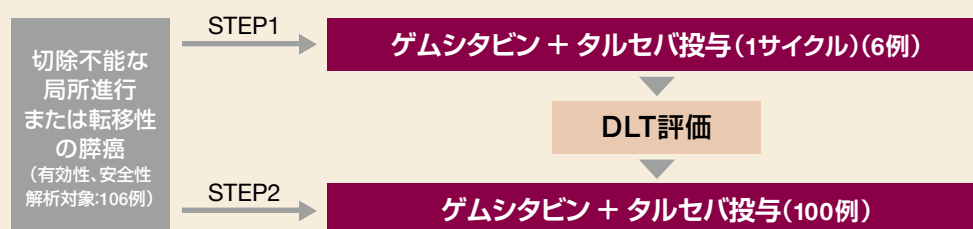
目 的 切除不能な局所進行または転移性肺癌患者を対象に、ゲムシタビンにタルセバを併用した場合の有効性と安全性を検討する。

対 象 肺癌に対する化学療法が未施行、または1レジメン施行の切除不能な局所進行または転移性の肺癌患者 (登録例: 107例)

試験方法 本試験はステップ1 (6例) とステップ2 (100例) で構成され、ステップ1でゲムシタビンとタルセバ100mgの併用療法の初期安全性を確認後、ステップ2に移行し、ステップ2でゲムシタビンとタルセバ100mgの併用療法の安全性、有効性を検討した。

タルセバ投与: 100mgを朝食前1日1回連日経口投与
ステップ1では1サイクル目の3日目から連日投与
ステップ2では1サイクル目の1日目から連日投与

ゲムシタビン投与: 1,000mg/m²を30分かけて静脈内投与
1、8、15日目に投与。4週間ごとに繰り返す。



評価項目 主要評価項目 : 安全性 (忍容性)
副次評価項目 : 全生存期間、1年生存率、SDを含めた病勢コントロール率、無増悪生存期間、奏効率、安全性プロファイル など

解析計画 安全性はILD様事象の発現率およびその95%信頼区間を算出した。なお、信頼区間の算出には、Clopper-Pearson法を用いた。全生存期間および無増悪生存期間はKaplan-Meier曲線を用い、中央値およびその95%信頼区間の算出はGreenwoodの公式に基づいて行った。奏効率、病勢コントロール率およびその95%信頼区間の算出はClopper-Pearsonの方法を用いた。

*JO21097試験は、JO20302試験において9サイクル目以降も治療を継続した患者を対象に、有効性・安全性を検討した試験である。本項では当該試験に移行した13例の結果も含めて記載した。

主な副作用と
その対策

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関する
Q & A

参考資料

参考文献

Drug
Information

臨床試験の成績

〈患者背景〉(安全性解析集団、Full analysis set)

症例数(%)

背景因子		ゲムシタビン+タルセバ投与 (n=106)
性別	男性	56(52.8)
	女性	50(47.2)
年齢中央値(歳)(範囲)		62(36-78)
ECOG PS	0	80(75.5)
	1	26(24.5)
喫煙の状況	無あるいはほとんど無	39(36.8)
	過去に有	37(34.9)
	現在有	30(28.3)
病期分類	Stage IVa	16(15.1)
	Stage IVb	90(84.9)
前化学療法	無	101(95.3)
	有*	5(4.7)

* 国内臨床試験においては、前化学療法有の症例への投与もあったが、タルセバとゲムシタビンとの併用投与は二次治療に推奨されるものではありません。

参考

国内臨床試験において登録された症例は全てPS 0-1であり、PS 2の患者での使用経験はありません。したがって、PS 2の患者への投与は推奨されません。

〈安全性〉〔主要評価項目〕

副作用は99.1% (105/106例)に認められました。Grade 3以上の副作用は83.0%に認められ、主なものは好中球数減少 (34.9%)、白血球数減少 (29.2%)、ヘモグロビン減少 (14.2%) および食欲不振 (14.2%) などでした。重篤な副作用は26例に認められ、主なものは間質性肺疾患8例、食欲不振4例などでした。投与中止に至った有害事象は30例に認められ、主なものは間質性肺疾患5例、食欲不振3例などでした。タルセバとの因果関係の否定できない死亡例は1例に消化管出血が認められました。

Grade 3以上の副作用 (発現率2%以上)

症例数 (%)

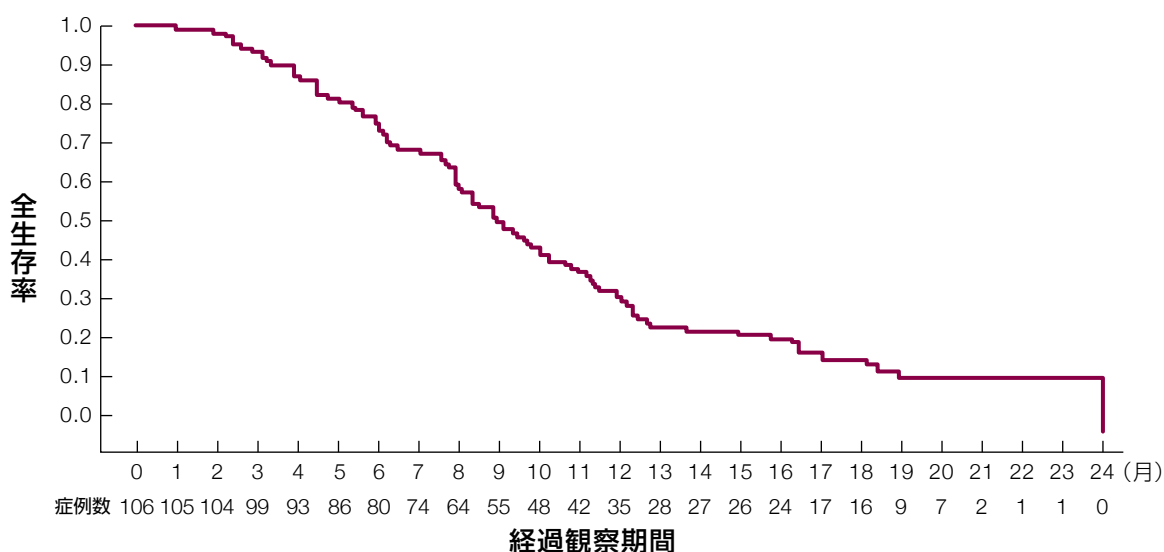
副作用	ゲムシタビン+タルセバ投与 (n=106)	副作用	ゲムシタビン+タルセバ投与 (n=106)
Grade 3以上の副作用	88 (83.0)	血中ナトリウム減少	4 (3.8)
臨床検査	74 (69.8)	体重減少	3 (2.8)
好中球数減少	37 (34.9)	代謝および栄養障害	17 (16.0)
白血球数減少	31 (29.2)	食欲不振	15 (14.2)
ヘモグロビン減少	15 (14.2)	血液およびリンパ系障害	10 (9.4)
リンパ球数減少	14 (13.2)	貧血	8 (7.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (12.3)	胃腸障害	9 (8.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (9.4)	悪心	6 (5.7)
血中アミラーゼ増加	10 (9.4)	皮膚および皮下組織障害	6 (5.7)
血小板数減少	9 (8.5)	ざ瘡様皮膚炎	3 (2.8)
ヘマトクリット減少	8 (7.5)	発疹	3 (2.8)
赤血球数減少	8 (7.5)	全身障害および投与局所様態	5 (4.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (4.7)	疲労	3 (2.8)

国内第Ⅱ相臨床試験 (JO20302/JO21097試験) における安全性の結果については、77～80ページの副作用発現状況をご参照ください。

MedDRA/J ver. 10.0
CTCAE v3.0により評価

〈全生存期間〉〔副次評価項目〕

全生存期間の中央値は9.23カ月、1年生存率は33%でした。



	ゲムシタビン+タルセバ投与 (n=106)
全生存期間中央値 (月) (95%信頼区間)	9.23 (8.31～10.78)
1年生存率 (%) (95%信頼区間)	33 (24～42)

主な副作用とその対策

タルセバのご使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関するQ & A

参考資料

参考文献

Drug Information

副作用発現状況

膀胱癌の特定使用成績調査における副作用

膀胱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843例中、704例(83.5%)に副作用が認められました。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹553例(63.2%)、下痢147例(17.4%)、食欲不振127例(15.1%)等でした。間質性肺疾患は52例(6.2%)に認められ、そのうち死亡に至った症例は2例(0.2%)でした。なお、間質性肺疾患発現症例における死亡例の割合は3.8%(2/52例)でした。(2014年8月集計時)

〈副作用発現状況一覧表〉

評価対象例数	843
副作用発現症例数(発現率)	704 (83.5%)

	全Grade 例数(%)	Grade別発現例数					
		Grade不明	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
感染症および寄生虫症							
菌血症	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
蜂巣炎	2 (0.2)	—	—	2	—	—	—
結膜炎	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
膀胱炎	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
毛包炎	3 (0.4)	—	1	1	1	—	—
歯肉炎	2 (0.2)	—	1	1	—	—	—
膿疱疹	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
感染	2 (0.2)	—	2	—	—	—	—
インフルエンザ	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
肝膿瘍	2 (0.2)	—	—	—	2	—	—
鼻咽頭炎	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
爪真菌症	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
口腔カンジダ症	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
爪囲炎	90 (10.7)	—	43	45	7	—	—
咽頭炎	2 (0.2)	—	1	1	—	—	—
肺炎	6 (0.7)	—	2	2	2	—	—
膿疱性皮疹	3 (0.4)	—	3	—	—	—	—
扁桃炎	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
尿路感染	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
白癬感染	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
細菌感染	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
細菌性肺炎	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
爪感染	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
胆道感染	2 (0.2)	—	1	—	1	—	—
気道感染	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
口腔ヘルペス	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.2)	—	—	—	1	1	—
血液およびリンパ系障害							
貧血	67 (7.9)	—	19	29	20	2	—
播種性血管内凝固	1 (0.1)	—	—	—	—	1	—
発熱性好中球減少症	2 (0.2)	—	—	—	2	—	—
顆粒球減少症	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
溶血性貧血	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—

	全Grade 例数 (%)	Grade別発現例数					
		Grade不明	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
好中球減少症	2 (0.2)	—	—	—	1	1	—
血小板減少症	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
骨髄機能不全	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
代謝および栄養障害							
脱水	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
高カルシウム血症	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
高血糖	14 (1.7)	—	4	7	4	—	—
高カリウム血症	5 (0.6)	—	2	2	2	—	—
低アルブミン血症	17 (2.0)	—	10	7	—	—	—
低カリウム血症	2 (0.2)	—	1	1	—	—	—
低ナトリウム血症	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
低蛋白血症	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
食欲減退	127 (15.1)	—	58	52	20	—	—
精神障害							
不安	3 (0.4)	—	1	1	1	—	—
抑うつ気分	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
うつ病	4 (0.5)	—	1	3	—	—	—
不眠症	3 (0.4)	—	3	—	—	—	—
適応障害	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
神経系障害							
脳出血	1 (0.1)	—	—	—	—	—	1
脳梗塞	3 (0.4)	—	—	1	1	—	1
脳血管発作	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
意識レベルの低下	1 (0.1)	—	—	—	—	1	—
浮動性めまい	5 (0.6)	—	2	3	—	—	—
味覚異常	54 (6.4)	1	45	7	1	—	—
頭痛	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
感覚鈍麻	3 (0.4)	—	3	—	—	—	—
味覚減退	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
眼障害							
霰粒腫	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
結膜出血	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
眼乾燥	2 (0.2)	—	2	—	—	—	—
眼瞼紅斑	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
眼脂	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
角膜炎	4 (0.5)	—	4	—	—	—	—
網膜出血	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
霧視	2 (0.2)	—	2	—	—	—	—
視力障害	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
眼そう痒症	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
潰瘍性角膜炎	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
マイボーム腺機能不全	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
耳および迷路障害							
耳鳴	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
血管障害							
高血圧	3 (0.4)	—	—	1	2	—	—
低血圧	1 (0.1)	—	—	—	—	1	—
深部静脈血栓症	5 (0.6)	—	1	2	2	—	—
塞栓症	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
急性呼吸不全	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
咳嗽	6 (0.7)	—	6	—	—	—	—
発声障害	2 (0.2)	—	2	—	—	—	—
呼吸困難	3 (0.4)	—	3	—	—	—	—
鼻出血	11 (1.3)	—	11	—	—	—	—
咯血	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—

主な副作用と
その対策

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関する
Q & A

参考資料

参考文献

Drug
Information

臨床試験の成績

	全Grade 例数 (%)	Grade別発現例数					
		Grade不明	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
しゃっくり	4 (0.5)	—	4	—	—	—	—
間質性肺疾患	50 (5.9)	—	18	14	16	1	1
咽頭潰瘍	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
胸水	2 (0.2)	—	—	2	—	—	—
胸膜炎	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
肺臓炎	7 (0.8)	—	4	1	1	—	1
肺動脈血栓症	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
肺塞栓症	4 (0.5)	—	—	—	4	—	—
肺出血	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
上気道の炎症	2 (0.2)	—	1	1	—	—	—
口腔咽頭痛	2 (0.2)	—	2	—	—	—	—
胃腸障害							
腹部不快感	4 (0.5)	—	2	2	—	—	—
上腹部痛	3 (0.4)	—	3	—	—	—	—
裂肛	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
アフタ性口内炎	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
腹水	2 (0.2)	—	1	1	—	—	—
口唇炎	7 (0.8)	—	7	—	—	—	—
便秘	39 (4.6)	—	29	12	—	—	—
下痢	148 (17.6)	—	90	49	13	1	—
口内乾燥	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
十二指腸潰瘍	3 (0.4)	—	1	2	—	—	—
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
穿孔性十二指腸潰瘍	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
十二指腸炎	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
消化不良	2 (0.2)	—	1	—	1	—	—
腸炎	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
胃出血	3 (0.4)	—	—	1	1	—	1
胃潰瘍	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
出血性胃潰瘍	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
穿孔性胃潰瘍	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
胃炎	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
びらん性胃炎	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
胃食道逆流性疾患	4 (0.5)	—	2	1	1	—	—
胃腸出血	8 (0.9)	—	2	2	3	1	1
歯肉出血	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
舌炎	3 (0.4)	—	1	2	—	—	—
メレナ	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
悪心	75 (8.9)	—	42	32	2	—	—
口内炎	94 (11.2)	—	66	28	2	—	—
上部消化管出血	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
嘔吐	26 (3.1)	—	15	8	3	—	—
排便痛	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
腹腔内出血	1 (0.1)	—	—	—	—	—	1
肝胆道系障害							
胆管炎	6 (0.7)	—	1	3	2	—	—
肝機能異常	43 (5.1)	—	13	17	15	—	—
高ビリルビン血症	9 (1.1)	—	2	5	1	1	—
黄疸	2 (0.2)	—	—	—	2	—	—
胆汁うっ滞性黄疸	2 (0.2)	—	—	1	1	—	—
肝障害	14 (1.7)	—	7	5	2	—	—
門脈血栓症	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
皮膚および皮下組織障害							
ざ瘡	52 (6.2)	—	37	13	3	—	—
脱毛症	30 (3.6)	—	24	6	—	—	—
皮膚炎	2 (0.2)	—	1	1	—	—	—
ざ瘡様皮膚炎	177 (21.0)	—	109	67	10	—	—

	全Grade 例数 (%)	Grade別発現例数					
		Grade不明	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
剥脱性皮膚炎	2 (0.2)	—	2	—	—	—	—
薬疹	3 (0.4)	—	1	2	—	—	—
皮膚乾燥	46 (5.5)	—	35	11	1	—	—
湿疹	4 (0.5)	—	1	2	1	—	—
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
紅斑	4 (0.5)	—	3	1	—	—	—
多形紅斑	2 (0.2)	—	—	2	—	—	—
皮下出血	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
嵌入爪	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
爪変色	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
爪の障害	2 (0.2)	—	2	—	—	—	—
手掌・足底発赤知覚不全症候群	12 (1.4)	—	8	4	—	—	—
丘疹	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
そう痒症	23 (2.7)	—	19	5	—	—	—
発疹	300 (35.6)	1	175	114	19	—	—
紅斑性皮疹	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
全身性皮疹	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
斑状丘疹状皮疹	8 (0.9)	—	5	3	—	—	—
そう痒性皮疹	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
脂漏性皮膚炎	2 (0.2)	—	1	1	—	—	—
皮膚障害	21 (2.5)	—	9	9	2	1	—
皮膚剥脱	2 (0.2)	—	2	—	—	—	—
皮膚亀裂	9 (1.1)	—	6	2	1	—	—
蕁麻疹	2 (0.2)	—	1	1	—	—	—
乾皮症	2 (0.2)	—	2	—	—	—	—
全身紅斑	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
全身性そう痒症	2 (0.2)	—	2	—	—	—	—
色素沈着障害	8 (0.9)	—	8	—	—	—	—
過剰肉芽組織	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
爪痛	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
筋痙攣	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
四肢痛	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
腎および尿路障害							
排尿困難	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
血尿	8 (0.9)	—	7	—	1	—	—
頻尿	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
蛋白尿	4 (0.5)	—	1	3	—	—	—
腎障害	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
腎不全	1 (0.1)	—	—	—	—	1	—
急性腎不全	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
腎機能障害	2 (0.2)	—	1	1	—	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態							
胸痛	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
顔面浮腫	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
疲労	58 (6.9)	—	40	21	3	—	—
倦怠感	39 (4.6)	—	20	18	1	—	—
浮腫	3 (0.4)	—	2	1	—	—	—
末梢性浮腫	4 (0.5)	—	1	1	2	—	—
発熱	46 (5.5)	—	39	5	2	—	—
乾燥症	3 (0.4)	—	2	1	—	—	—
臨床検査							
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (3.7)	—	19	7	5	—	—
アミラーゼ増加	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24 (2.8)	—	18	6	1	—	—
血中アルブミン減少	3 (0.4)	—	2	1	—	—	—

主な副作用と
その対策

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関する
Q & A

参考資料

参考文献

Drug
Information



臨床試験の成績

	全Grade 例数 (%)	Grade別発現例数					
		Grade不明	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
血中ビリルビン増加	8 (0.9)	—	4	2	2	—	—
血中クロール減少	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
血中クレアチニン増加	5 (0.6)	—	3	3	—	—	—
血中ブドウ糖増加	2 (0.2)	—	—	—	2	—	—
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.2)	—	2	—	—	—	—
血中カリウム減少	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
血圧低下	1 (0.1)	—	—	—	—	1	—
血中ナトリウム減少	3 (0.4)	—	3	—	—	—	—
血中尿素増加	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
C-反応性蛋白増加	5 (0.6)	—	2	4	—	—	—
胸部X線異常	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
好酸球数増加	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
フィブリンDダイマー増加	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
フィブリン分解産物増加	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (0.9)	—	4	1	2	1	—
顆粒球数減少	1 (0.1)	—	—	1	—	—	—
ヘマトクリット減少	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
ヘモグロビン減少	11 (1.3)	—	5	7	1	—	—
好中球数減少	81 (9.6)	—	8	26	50	14	—
血小板数減少	94 (11.2)	—	42	37	19	5	—
白血球数減少	83 (9.8)	—	20	46	27	2	—
白血球数増加	2 (0.2)	—	2	—	—	—	—
血小板数増加	2 (0.2)	—	—	1	1	—	—
尿中蛋白陽性	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (1.2)	—	8	1	1	—	—
細胞マーカー増加	1 (0.1)	—	1	—	—	—	—
傷害、中毒および処置合併症							
吻合部潰瘍	1 (0.1)	—	—	—	1	—	—

MedDRA/J ver.16.1
CTCAE v4.0により評価

肺癌の国内臨床試験における副作用⁵⁾

肺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ました。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹99例(93.4%)、白血球数減少85例(80.2%)、血小板数減少77例(72.6%)、ヘモグロビン減少76例(71.7%)、食欲不振75例(70.8%)、ヘマトクリット減少および好中球数減少各73例(68.9%)でした。有害事象により本剤の投与中止に至った症例は30例であり、2例以上に認められた事象は、間質性肺疾患5例、食欲不振3例、ALT増加及びγ-GTP増加が各2例でした。また、タルセバとの因果関係の否定できない死亡例は消化管出血1例でした。(肺癌効能又は効果追加承認時)

〈副作用発現状況一覧表(効能又は効果追加承認時)〉

評価対象例数	106例
副作用発現症例数(発現率)	105例(99.1%)
副作用の発現件数	1,975件

	全Grade 例数(%)	Grade別発現例数				
		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
臨床検査	105 (99.1)	5	26	59	15	—
白血球数減少	85 (80.2)	14	40	31	—	—
血小板数減少	77 (72.6)	47	21	9	—	—
ヘモグロビン減少	76 (71.7)	18	43	13	2	—
ヘマトクリット減少	73 (68.9)	36	29	8	0	—
好中球数減少	73 (68.9)	5	31	32	5	—
赤血球数減少	72 (67.9)	33	31	8	—	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	59 (55.7)	30	19	10	—	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	57 (53.8)	39	13	4	1	—
体重減少	53 (50.0)	28	22	3	—	—
リンパ球数減少	46 (43.4)	7	25	14	—	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	35 (33.0)	12	10	12	1	—
血中アルブミン減少	35 (33.0)	27	8	—	—	—
血中アルカリホスファターゼ増加	31 (29.2)	18	12	1	—	—
C-反応性蛋白増加	24 (22.6)	17	6	1	—	—
血中乳酸脱水素酵素増加	24 (22.6)	19	3	2	—	—
総蛋白減少	23 (21.7)	21	2	—	—	—
尿中血陽性	18 (17.0)	14	4	—	—	—
血中アミラーゼ増加	17 (16.0)	3	4	5	5	—
尿中蛋白陽性	17 (16.0)	9	8	—	—	—
単球数減少	16 (15.1)	14	2	—	—	—
血小板数増加	15 (14.2)	14	1	—	—	—
血中ビリルビン増加	14 (13.2)	6	8	—	—	—
血中尿素増加	11 (10.4)	9	2	—	—	—
好酸球数減少	10 (9.4)	9	1	—	—	—
血中カリウム増加	9 (8.5)	6	1	1	1	—
血中カリウム減少	8 (7.5)	8	—	—	—	—
血中クレアチニン増加	8 (7.5)	6	2	—	—	—
血圧上昇	7 (6.6)	6	1	—	—	—
血中コレステロール減少	7 (6.6)	7	—	—	—	—
血中クロール減少	6 (5.7)	5	—	1	—	—
血中ブドウ糖増加	6 (5.7)	—	4	2	—	—
細胞マーカー増加	6 (5.7)	6	—	—	—	—

主な副作用とその対策

タルセバの使用に際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関するQ&A

参考資料

参考文献

Drug Information

臨床試験の成績

	全Grade 例数 (%)	Grade別発現例数				
		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
白血球数増加	6 (5.7)	4	2	—	—	—
血中ナトリウム減少	5 (4.7)	1	—	4	—	—
単球数増加	5 (4.7)	4	1	—	—	—
尿中ブドウ糖陽性	5 (4.7)	2	3	—	—	—
尿中ウロビリリン陽性	4 (3.8)	3	1	—	—	—
臨床検査異常	4 (3.8)	3	1	—	—	—
血中コレステロール増加	3 (2.8)	2	1	—	—	—
好中球数増加	3 (2.8)	2	1	—	—	—
血中尿素減少	2 (1.9)	2	—	—	—	—
体重増加	2 (1.9)	2	—	—	—	—
リンパ球数増加	1 (0.9)	—	1	—	—	—
血圧低下	1 (0.9)	1	—	—	—	—
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.9)	—	—	1	—	—
血中ブドウ糖減少	1 (0.9)	—	—	—	1	—
好塩基球数増加	1 (0.9)	1	—	—	—	—
好酸球数増加	1 (0.9)	1	—	—	—	—
心拍数増加	1 (0.9)	1	—	—	—	—
皮膚および皮下組織障害	102 (96.2)	32	64	6	—	—
発疹	78 (73.6)	29	46	3	—	—
そう痒症	57 (53.8)	39	17	1	—	—
皮膚乾燥	49 (46.2)	39	10	—	—	—
脱毛症	27 (25.5)	27	—	—	—	—
ざ瘡様皮膚炎	25 (23.6)	7	15	3	—	—
剥脱性発疹	11 (10.4)	7	4	—	—	—
皮膚剥脱	8 (7.5)	7	1	—	—	—
色素沈着障害	5 (4.7)	5	—	—	—	—
ざ瘡	4 (3.8)	1	3	—	—	—
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (3.8)	2	2	—	—	—
皮膚肉芽腫	2 (1.9)	1	1	—	—	—
蕁麻疹	2 (1.9)	—	2	—	—	—
紅斑	1 (0.9)	1	—	—	—	—
多毛症	1 (0.9)	1	—	—	—	—
皮膚炎	1 (0.9)	1	—	—	—	—
嵌入爪	1 (0.9)	—	1	—	—	—
胃腸障害	97 (91.5)	48	40	8	—	1
悪心	56 (52.8)	39	11	6	—	—
下痢	52 (49.1)	33	17	2	—	—
口内炎	38 (35.8)	31	7	—	—	—
嘔吐	30 (28.3)	18	11	1	—	—
便秘	26 (24.5)	18	8	—	—	—
口唇炎	9 (8.5)	9	—	—	—	—
腹部膨満	5 (4.7)	3	2	—	—	—
胃不快感	4 (3.8)	3	1	—	—	—
腹痛	4 (3.8)	4	—	—	—	—
口内乾燥	3 (2.8)	2	1	—	—	—
歯肉炎	3 (2.8)	3	—	—	—	—
歯周炎	2 (1.9)	1	1	—	—	—
歯肉出血	2 (1.9)	2	—	—	—	—
舌炎	2 (1.9)	2	—	—	—	—
胃炎	1 (0.9)	—	1	—	—	—
胃腸出血	1 (0.9)	—	—	—	—	—
逆流性食道炎	1 (0.9)	—	1	—	—	—
口腔内不快感	1 (0.9)	1	—	—	—	—
歯痛	1 (0.9)	1	—	—	—	—
痔核	1 (0.9)	—	1	—	—	—
十二指腸炎	1 (0.9)	1	—	—	—	—
消化不良	1 (0.9)	1	—	—	—	—

	全Grade 例数 (%)	Grade別発現例数				
		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
舌痛	1 (0.9)	1	—	—	—	—
腸炎	1 (0.9)	—	1	—	—	—
腹水	1 (0.9)	1	—	—	—	—
肛門周囲そう痒症	1 (0.9)	—	1	—	—	—
肛門周囲痛	1 (0.9)	1	—	—	—	—
肺炎	1 (0.9)	—	1	—	—	—
代謝および栄養障害	78 (73.6)	44	17	17	—	—
食欲不振	75 (70.8)	45	15	15	—	—
食欲減退	2 (1.9)	1	1	—	—	—
高カリウム血症	1 (0.9)	—	1	—	—	—
高血糖	1 (0.9)	—	—	—	—	—
脱水	1 (0.9)	—	1	—	—	—
低ナトリウム血症	1 (0.9)	—	—	1	—	—
糖尿病	1 (0.9)	—	—	1	—	—
全身障害および投与局所様態	77 (72.6)	47	25	5	—	—
疲労	56 (52.8)	35	18	3	—	—
発熱	32 (30.2)	26	6	—	—	—
倦怠感	12 (11.3)	8	2	2	—	—
浮腫	6 (5.7)	5	1	—	—	—
注射部位疼痛	5 (4.7)	5	—	—	—	—
末梢性浮腫	4 (3.8)	3	1	—	—	—
胸痛	2 (1.9)	2	—	—	—	—
悪寒	1 (0.9)	1	—	—	—	—
顔面浮腫	1 (0.9)	1	—	—	—	—
血管穿刺部位疼痛	1 (0.9)	1	—	—	—	—
注入部位静脈炎	1 (0.9)	1	—	—	—	—
神経系障害	36 (34.0)	29	4	3	—	—
味覚異常	25 (23.6)	21	4	—	—	—
頭痛	6 (5.7)	4	1	1	—	—
浮動性めまい	4 (3.8)	3	—	1	—	—
感覚鈍麻	2 (1.9)	1	—	1	—	—
末梢性ニューロパシー	2 (1.9)	2	—	—	—	—
傾眠	1 (0.9)	1	—	—	—	—
視野欠損	1 (0.9)	1	—	—	—	—
体位性めまい	1 (0.9)	1	—	—	—	—
感染症および寄生虫症	30 (28.3)	15	11	4	—	—
爪囲炎	18 (17.0)	10	6	2	—	—
鼻咽頭炎	6 (5.7)	5	—	1	—	—
肺炎	3 (2.8)	—	3	—	—	—
蜂巣炎	2 (1.9)	1	1	—	—	—
咽頭炎	1 (0.9)	1	—	—	—	—
菌血症	1 (0.9)	—	1	—	—	—
細菌感染	1 (0.9)	—	1	—	—	—
爪白癬	1 (0.9)	—	1	—	—	—
膿疱性皮疹	1 (0.9)	1	—	—	—	—
白癬感染	1 (0.9)	1	—	—	—	—
皮下組織膿瘍	1 (0.9)	—	—	1	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (24.5)	20	3	3	—	—
咳嗽	8 (7.5)	8	—	—	—	—
間質性肺疾患	8 (7.5)	4	2	2	—	—
鼻出血	6 (5.7)	6	—	—	—	—
発声障害	2 (1.9)	2	—	—	—	—
咽喉頭不快感	1 (0.9)	1	—	—	—	—
咽喉頭疼痛	1 (0.9)	1	—	—	—	—
胸水	1 (0.9)	—	—	1	—	—
原因不明の器質化性肺炎	1 (0.9)	—	1	—	—	—
呼吸困難	1 (0.9)	1	—	—	—	—

主な副作用と
その対策

タルセバのご使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関する
Q & A

参考資料

参考文献

Drug
Information

臨床試験の成績

	全Grade 例数 (%)	Grade別発現例数				
		Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
鼻漏	1 (0.9)	1	—	—	—	—
眼障害	14 (13.2)	10	4	—	—	—
結膜炎	3 (2.8)	1	2	—	—	—
角膜炎	2 (1.9)	2	—	—	—	—
眼脂	2 (1.9)	2	—	—	—	—
眼瞼炎	2 (1.9)	1	1	—	—	—
網膜出血	2 (1.9)	2	—	—	—	—
黄斑変性	1 (0.9)	1	—	—	—	—
眼の異常感	1 (0.9)	1	—	—	—	—
眼乾燥	1 (0.9)	—	1	—	—	—
眼充血	1 (0.9)	1	—	—	—	—
視力低下	1 (0.9)	1	—	—	—	—
霧視	1 (0.9)	1	—	—	—	—
睫毛乱生	1 (0.9)	1	—	—	—	—
血液およびリンパ系障害	13 (12.3)	—	3	7	3	—
貧血	10 (9.4)	—	2	5	3	—
骨髓機能不全	2 (1.9)	—	1	1	—	—
発熱性好中球減少症	1 (0.9)	—	—	1	—	—
筋骨格系および結合組織障害	11 (10.4)	8	2	1	—	—
四肢痛	4 (3.8)	3	—	1	—	—
背部痛	3 (2.8)	3	—	—	—	—
筋骨格硬直	1 (0.9)	1	—	—	—	—
筋痛	1 (0.9)	—	1	—	—	—
筋力低下	1 (0.9)	—	1	—	—	—
筋痙攣	1 (0.9)	1	—	—	—	—
頸部痛	1 (0.9)	1	—	—	—	—
精神障害	11 (10.4)	5	6	—	—	—
不眠症	7 (6.6)	4	3	—	—	—
うつ病	2 (1.9)	—	2	—	—	—
適応障害	1 (0.9)	—	1	—	—	—
不安	1 (0.9)	1	—	—	—	—
落ち着きのなさ	1 (0.9)	1	—	—	—	—
肝胆道系障害	5 (4.7)	—	1	3	1	—
肝機能異常	2 (1.9)	—	—	1	1	—
胆管炎	2 (1.9)	—	1	1	—	—
肝障害	1 (0.9)	—	—	1	—	—
血管障害	3 (2.8)	2	1	—	—	—
高血圧	2 (1.9)	1	1	—	—	—
潮紅	1 (0.9)	1	—	—	—	—
耳および迷路障害	2 (1.9)	2	—	—	—	—
回転性めまい	1 (0.9)	1	—	—	—	—
耳鳴	1 (0.9)	1	—	—	—	—
心臓障害	2 (1.9)	2	—	—	—	—
動悸	1 (0.9)	1	—	—	—	—
不整脈	1 (0.9)	1	—	—	—	—
腎および尿路障害	2 (1.9)	1	1	—	—	—
尿閉	1 (0.9)	—	1	—	—	—
排尿困難	1 (0.9)	1	—	—	—	—
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (1.9)	—	1	1	—	—
癌疼痛	2 (1.9)	—	1	1	—	—
生殖系および乳房障害	1 (0.9)	1	—	—	—	—
陰出血	1 (0.9)	1	—	—	—	—
内分泌障害	1 (0.9)	1	—	—	—	—
甲状腺機能低下症	1 (0.9)	1	—	—	—	—
免疫系障害	1 (0.9)	—	1	—	—	—
薬物過敏症	1 (0.9)	—	1	—	—	—

MedDRA/J ver10.0、CTCAE v3.0により評価

参考

国内臨床試験(JO20302試験)における対象⁵⁾

■ 選択基準

以下の基準をすべて満たす被験者を対象とした。なお、性別は問わない。

- (1) 組織学的もしくは細胞学的に肺癌(adenocarcinoma 又は adenosquamous)であることが確認された切除不能肺癌(局所進行又は転移性)であり、測定可能病変の有無は問わない。
- (2) 肺癌に対する化学療法が未施行、又は1レジメンである(術後補助化学療法、化学放射線療法を含む)。
- (3) 登録時点において、下記の前治療から4週間以上が経過していること。
 - 化学療法：最終投与日
 - 放射線：最終照射日(胸部への照射は実施不可)
 - 手術：最終手術日(PTCDを除く)
- (4) 同意取得時の年齢が20歳以上80歳以下である。
- (5) ECOG performance status(PS)が0-2である。
- (6) 投与開始後、少なくとも4週間の入院又はそれに準ずる管理の下で本試験の実施が可能である(ステップ1は4週間の入院を必須とする)。
- (7) 本試験内容について十分な説明を受け、被験者本人から文書による同意が得られていること。
- (8) 以下の条件を満たす十分な臓器機能が保持されている。
 - 好中球数：1,500/mm³以上
 - 血小板数：10.0×10⁴/mm³以上
 - ヘモグロビン：9.0g/dL以上
 - 血清クレアチニン：施設基準値上限の1.5倍以下
 - 総ビリルビン：2.0mg/dL以下
 - AST、ALT：施設基準値上限の2.5倍以下
 - 肝転移、閉塞性黄疸に対する処置(減黄)を有する場合：施設基準値上限の5倍以下
 - 血清アルブミン：3.0g/dL以上
 - PaO₂(room air)：70 Torr以上
- (9) 少なくとも2ヵ月以上の生存が期待できる。

■ 除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する症例は、本試験から除外した。

- (1) 妊娠中又は授乳中の女性。また、妊娠の可能性があり、妊娠検査で陽性、あるいは検査未実施の女性。なお、最終月経から12ヵ月以上無月経が継続した場合は閉経後とみなし、妊娠の可能性はないものとする。
- (2) 試験期間中を通じ、適切な避妊法を用いる意思のない男性又は女性。
- (3) 特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、薬剤性肺炎等の肺障害を合併している、又はその既往を有する。
- (4) 胸部への放射線照射歴がある。
- (5) ゲムシタピンの治療経験がある[ただし、局所進行に対する放射線療法時に増感剤として使用したゲムシタピン(500mg/m²未満)は除外対象としない]。
- (6) 過去にHER系に作用する薬剤の投与を受けたことがある。
- (7) 登録前4週間以内に輸血を受けている。
- (8) 以下の消化管障害を有する。
 - 経口薬の服用ができない
 - 中心静脈栄養法を要する
 - 活動性の消化性潰瘍を有する(既往症からの予防的な薬物治療や合併症の胃炎等に対する治療は許容する)
- (9) 臨床的に問題となる眼科疾患[例：重度の眼乾燥症候群(シェーグレン症候群を含む)・乾性角結膜炎・角膜炎等]を合併している。
- (10) 症状を伴う脳転移を有する。
- (11) 抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬等の全身投与を要する感染疾患を合併している。
- (12) 臨床的に問題となる心疾患(コントロール不能な高血圧、不安定狭心症、うつ血性心不全、薬物治療を要する高度の不整脈、登録前12ヵ月以内に心筋梗塞の既往等)を有する。
- (13) 活動性の重複癌を有する(5年以上の無病期間がある場合は許容する。また、上皮内癌および粘膜内癌の病変は、局所治療により治癒と判断される場合は活動性の重複癌に含めない)。
- (14) 試験期間中に手術を予定している。
- (15) 同意や試験実施の理解に支障を来すと試験責任医師又は試験分担医師に判断された精神障害を有する。
- (16) 登録前4週間以内に他の試験に参加している。
- (17) HBs抗原又はHCV抗原陽性である。
- (18) コントロール不能な糖尿病を有する。
- (19) 著明な体腔液貯留、浮腫を有する。
- (20) 重篤な薬物アレルギーの既往を有する。
- (21) その他、試験責任医師又は試験分担医師が本試験への参加が不適当と認めた患者。

タルセバに関するQ&A

■ 適正使用について

Q1 術後補助化学療法としてタルセバを使用することは可能でしょうか？

A 術後補助化学療法として、本剤を使用した場合の有効性および安全性は確立されていないため、推奨されません。

Q2 治癒切除不能な膵癌に対してタルセバを化学放射線療法として使用することは可能でしょうか？

A 治癒切除不能な膵癌に対する本剤と放射線療法との併用に関して有効性、安全性について結論付けるデータはないため、現時点では放射線療法との併用に関しては推奨されません。なお、切除不能な局所進行膵癌に対して、化学療法（本剤とゲムシタビン併用を含む）と化学放射線療法のどちらが推奨されるかについて、明確に判断できる情報は現時点では得られておりません。

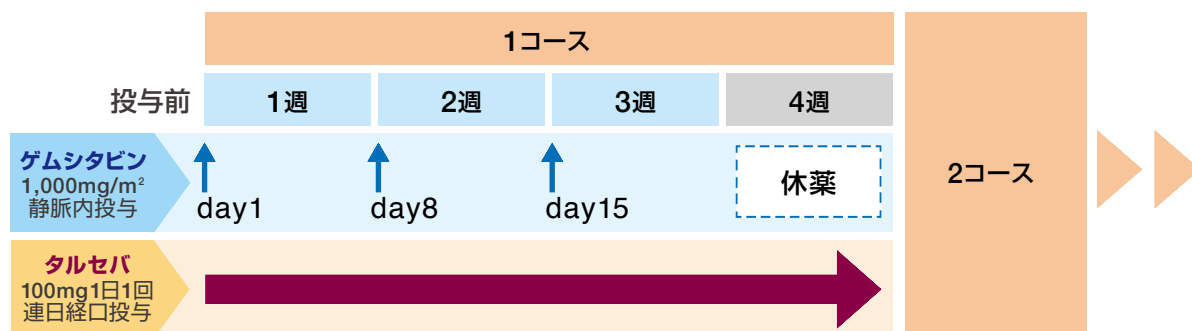
Q3 タルセバを単剤または、ゲムシタビン以外の抗悪性腫瘍薬との併用で使用することは可能でしょうか？

A 治癒切除不能な膵癌に対して、本剤を単剤または、ゲムシタビン以外の抗悪性腫瘍薬との併用で使用した場合の有効性および安全性は確立されておりません。ゲムシタビンとの併用でご使用ください。

使用方法：56ページ参照

Q4 ゲムシタビン併用時の投与スケジュールは？

A 国内臨床試験では、下記のようなスケジュールで実施しました。本剤は1日1回連日経口投与、ゲムシタビンは1コース4週間で1、8、15日目に投与しました。



なお、タルセバの服用時間は食事の影響を避けて一定のパターンで飲むようにしてください。

副作用の対応について

Q5 副作用により休薬・減量する場合の指標はありますか？

A 国内臨床試験においては、投与中に発現した有害事象（副作用）の内容や程度によって休薬・減量基準が設定されました。国内臨床試験の本剤の休薬・減量基準はDrug Informationをご参照ください。なお、国内臨床試験における併用薬の休薬・減量基準は以下のとおりでした。

国内臨床試験のゲムシタビン休薬・減量基準 〈ゲムシタビン休薬基準〉

副作用	休薬、延期基準	再開基準
間質性肺疾患	疑われる症状が発現した場合	間質性肺疾患ではないことの確認
AST又はALT	Grade 3(施設基準値上限の5～20倍)	Grade 2以下
上記以外の非血液毒性*	Grade 3	Grade 1以下
	Grade 2以上が4週間以上継続している	Grade 1以下
白血球数	2,000/mm ³ 未満	2,000/mm ³ 以上
血小板数	7.0 × 10 ⁴ /mm ³ 未満	7.0 × 10 ⁴ /mm ³ 以上

*重篤または致死性的となる可能性がないと判断した場合を除く。

〈ゲムシタビン減量基準〉

減量は2サイクル目以降のDay 1に実施することとし、サイクル内での減量はいりません。前サイクルの副作用が、以下の基準のいずれかに抵触する場合は、ゲムシタビンの投与量を1,000mg/m²から750mg/m²に減量します。

前サイクルの副作用		次サイクルのDay1投与量
Grade 3の非血液毒性*		750mg/m ² を投与
Day8、15の投与をいずれも休薬した場合		
白血球数	1,000/mm ³ 未満が4日間以上継続した場合	
血小板数	2.5 × 10 ⁴ /mm ³ 未満	

*重篤または致死性的となる可能性がないと判断した場合を除く。



タルセバに関するQ&A

Q6 タルセバの投与に影響を及ぼした有害事象はどのようなものがありますか？

A 国内臨床試験で投与に影響を及ぼした有害事象は、以下の表のとおりです⁵⁾。

処置 有害事象 ^{注)}	症例数(%) n=106
7日超休薬	36 (34.0)
ALT増加 ^{*1}	4 (3.8)
胆管炎	4 (3.8)
γ-GTP増加 ^{*1}	4 (3.8)
胆汁うっ滞性黄疸 ^{*1}	3 (2.8)
AST増加 ^{*1}	3 (2.8)
発熱 ^{*1}	3 (2.8)
食欲不振	3 (2.8)
肝機能異常	2 (1.9)
急性胆管炎 ^{*1}	2 (1.9)
爪囲炎 ^{*1}	2 (1.9)
肺炎 ^{*1}	2 (1.9)
嘔吐 ^{*1}	2 (1.9)
減量	17 (16.0)
ALT増加	5 (4.7)
AST増加	2 (1.9)
食欲不振	2 (1.9)
中止	30 (28.3)
間質性肺疾患 ^{*2}	6 (5.7)
食欲不振	3 (2.8)
ALT増加	2 (1.9)
γ-GTP増加	2 (1.9)

MedDRA/J ver.10.0
CTCAE v3.0により評価
注) 2例以上に発現した有害事象

*1 ALT増加、γ-GTP増加、発熱、爪囲炎の各2例および胆汁うっ滞性黄疸、AST増加、急性胆管炎、肺炎、嘔吐の各1例は、14日を超えて休薬
*2 間質性肺疾患5例、器質性肺炎1例

Q7 ILDの初期症状にはどのようなものがありますか？

A 主な身体所見は、息切れ、呼吸困難、乾性咳嗽、発熱などがあげられます。これらの症状の変化に気がついたり、新たに症状があらわれたときは、速やかに主治医に連絡し医療機関を受診するよう患者さんに指導してください。

主な副作用とその対策 一 間質性肺疾患(ILD)ー：7ページ参照

Q8 ILDの発症は、投与開始後どれくらいの時期ですか？

A 国内の特定使用成績調査※において、ILD事象の発現時期は、投与開始から12週間以内が37例、12週間超の症例が15例認められており、10週間以降12週間以内の発現が最も多く認められました。また、国内臨床試験におけるILDを発症した9例の発症時期はそれぞれ、7日、25日、50日、76日、82日、111日、113日、183日、187日であり⁵⁾、治療期間を通し十分な注意が必要です。

なお、本剤の国内の非小細胞肺癌を対象とした二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)においては、投与開始後4週間以内のILDの発現が多い傾向が認められていますが、4週以降においてもILDの発現が認められています。

主な副作用とその対策 一 間質性肺疾患(ILD)ー：13、15、16ページ参照

Q9 タルセバによるILDの危険因子は？

A 肺癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の特定使用成績調査のCox比例ハザードモデルを用いた多変量解析結果におけるILD発現の危険因子は、転移臓器個数(3個以上)、肺疾患の合併又は既往歴(有)でした。また、国内臨床試験におけるILD発現症例9例において、喫煙歴(有)、肺気腫合併(有)の割合が、非発現例と比べて高い傾向が認められており注意が必要です。

なお、国内の非小細胞肺癌を対象とした二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)においては、ILDの合併又は既往歴(有)、喫煙歴(有)、肺気腫又はCOPDの合併又は既往歴(有)、肺感染症の合併又は既往歴(有)、PS 2-4などがILD発現の危険因子であることが示唆されています(電子化された添付文書「15.その他の注意」)。

投与前の注意：9ページ参照

タルセバに関するQ&A

Q10 ILDが発現した場合、画像上のフォローはどのようにしていけばよいですか？

A ILDの発現が疑われ、胸部CTによる診断を行った後は、引き続き胸部X線、CTによる注意深いフォローを行ってください。非小細胞肺癌を対象とした二次治療以降の特定使用成績調査（全例調査）において、診断時の画像が比較的予後良好とされている画像パターンの場合でも、その後急激に悪化し死亡に至ったILD症例が報告されています。

ILD発現後の画像検査によるフォローについて：25 ページ参照

Q11 海外より国内の方が発現率が高かった有害事象はどのようなものがありますか？

A 海外臨床試験における有害事象の発現率に比べ、国内臨床試験の発現率が10%以上高かった有害事象は発疹、食欲不振、体重減少などがあげられます⁵⁾。

参考

海外臨床試験に比べ、国内臨床試験で10%以上発現率が高かった有害事象^{5,6)}

MedDRA Preferred Term	国内第Ⅱ相臨床試験 (JO20302/JO21097試験)					海外第Ⅲ相臨床試験 (PA.3試験)			
	タルセバ100mg (N=106) MedDRA/J ver10.0 CTCAE v3.0					タルセバ100mg (N=259) MedDRA ver6.1 NCI-CTC ver2.0			
	Any		Grade3	Grade4	Grade5	Any		Grade3	Grade4 ^{*1}
	n	(%)	(%)	(%)	(%)	n	(%)	(%)	(%)
発疹/Rash ^{*2}	99	93.4	5.7	–	–	180	69	5	–
食欲不振	81	76.4	17.0	–	–	134	52	6	<1
体重減少	68	64.2	3.8	–	–	101	39	2	–
癌疼痛	58	54.7	3.8	–	–	2	<1	<1	–
そう痒症	57	53.8	0.9	–	–	24	9	–	–
皮膚乾燥	50	47.2	–	–	–	24	9	–	–
便秘	45	42.5	0.9	–	–	80	31	3	1
口内炎	39	36.8	–	–	–	56	22	<1	–
脱毛症	27	25.5	–	–	–	37	14	–	–
味覚異常	25	23.6	–	–	–	16	6	–	–
爪囲炎	18	17.0	1.9	–	–	–	–	–	–
倦怠感	17	16.0	3.8	–	–	–	–	–	–
胆管炎	14	13.2	5.7	0.9	–	5	2	1	<1
鼻咽頭炎	13	12.3	0.9	–	–	–	–	–	–
腹部膨満	12	11.3	–	–	–	1	<1	–	–

*1 海外第Ⅲ相臨床試験 (PA.3試験)はGrade 4に死亡を含む

*2 国内第Ⅱ相臨床試験 (JO20302/JO21097試験)はRash, PA.3試験は発疹

■ 相互作用について

Q12 肺癌を対象とした臨床試験でタルセバの曝露量と安全性の関連性はありますか？

A 肺癌を対象とした国内臨床試験では、本剤およびその代謝物 (OSI-420) のトラフ濃度と嘔吐の発現との関連性および Grade 3 以上の下痢の発現との関連性が認められました。

Q13 喫煙者にタルセバを投与してよいですか？

A 薬物動態への影響が報告されていますので、禁煙をするよう患者さんに指導してください。なお、喫煙歴はILD発現の危険因子の1つです (10ページ参照)。

相互作用：60ページ参照

Q14 抗凝血薬を投与する必要がある場合にはどうしたらよいですか？

A 本剤と抗凝血薬を併用するとINR値の上昇などがあらわれたとの報告があるため注意が必要です。併用に際しては、抗凝血薬の電子化された添付文書、INRに関するガイドラインなどもあわせてご参照ください。

Q15 H₂受容体拮抗剤を投与する必要がある場合にはどうしたらよいですか？

A 本剤とH₂受容体拮抗剤を併用すると本剤のAUCが低下する報告があるため注意が必要です。海外におけるラニチジンと併用時の薬物動態を検討した臨床薬理試験においては、本剤をラニチジン150mg1日2回投与の2時間前、もしくは10時間後に間隔をあけて投与した場合は、本剤単独で投与した場合と比較して、AUCおよびC_{max}の減少はそれぞれ15%および17%となることも示されています。

相互作用：60ページ参照

参 考

本剤のEUにおける電子化された添付文書には以下のような記載がされています。
「ラニチジンを服用する際には、時間をずらして投与 (ラニチジン投与2時間前もしくは10時間後に本剤を服用) すること。」

Q16 プロトンポンプ阻害剤を投与する必要がある場合にはどうしたらよいですか？

A 本剤とオメプラゾールを併用すると本剤のAUCが46%低下することが報告されているため注意が必要です。可能であれば、薬剤の切り替えをご検討ください。
現在のところ、本剤とプロトンポンプ阻害剤の併用において間隔をずらして投与するなど両剤の投与タイミングを検討した報告はありません。

相互作用：60ページ参照

■ 服用について

Q17 投与開始時に注意する点がありますか？

A 本剤を服用される患者さんまたはその家族の方に対して、本剤服用開始前に本剤の効果、予想される副作用、副作用対策などについて、治療上の有効性と危険性を十分説明し、文書にて同意を得た上で投与を行ってください。また、本剤投与開始前に、呼吸器医/放射線診断医と連携し、胸部CT検査によりILD、肺気腫などの肺疾患の有無を確認の上、投与の可否を慎重に判断してください。

投与前の注意：9ページ参照
タルセバのご使用に際しての注意点：53ページ参照

Q18 1日1回とはいつ服用すればよいのですか？食事の影響はありますか？

A 本剤は、服用後の血中薬物濃度に及ぼす食事の影響から、食事の1時間前～食後2時間の間の服用を避けることとしています。
健康成人において、食事の影響を評価する試験(NP16584試験:単回投与時、NP16787試験:反復投与時)が実施され、経口投与における本剤の血漿中濃度の C_{max} およびAUCは、食事により増加しました。NP16584試験では、食後 $AUC_{0-\infty}$ /空腹時 $AUC_{0-\infty}$ ($n=9$ /投与群)の平均比は2.09(90%信頼区間:1.65～2.64)であり、NP16787試験では、1日目の食後 AUC_{0-24} /空腹時 AUC_{0-24} ($n=11$ /投与群)の平均比は1.66(90%信頼区間:1.20～2.32)でした。いずれの試験結果からも、食後に投与を行った場合の本剤の曝露量は増加しました¹⁰⁾。

使用方法：56ページ参照

Q19 飲み忘れた場合はどうすればよいですか？

A 飲み忘れたことに当日気がついた場合には、同じ日の空腹時に速やかに服用するよう指導してください。ただし、次に飲む時間が近い場合は1回とばして、次の時間に1回分服用するよう指導してください。また、翌日になって気がついた場合は、一度に2日分を飲んだり1日に2回飲んだりしないよう、指導してください。

飲み忘れについては、必ず主治医に報告するよう指導してください。

国内臨床試験は、朝食前の服用で実施されました。飲み忘れたことを午前中に気がついた場合には、空腹時に服用可能としましたが、それ以降に気がついた場合には当日中の投与は行いませんでした。

Q20 服用量を間違えた場合はどうすればよいですか？

A 服用量を誤って多く飲みすぎてしまった場合には、直ちに主治医に連絡するよう、患者さんに説明してください。血中薬物濃度の急激な増加により、副作用が強くあらわれる可能性があります。

Q21 いつまで投与を続ければよいのですか？

A 副作用などで投与が継続できない、もしくは病勢の進行(PD)が認められるまで継続してください。

■ 特殊患者さんへの投与について

Q22 肝機能障害を有する患者さんへの投与は可能ですか？

A 肝機能障害のある患者さんは、「特定の背景を有する患者に関する注意」に設定されています。

本剤は主に肝臓で代謝され、代謝物の主要な排泄経路は胆汁を介すると推察されることから、肝機能障害がある場合は、本剤の代謝が遅延し、本剤の血中濃度が上昇する可能性があります。

また、国内・海外において、本剤投与前より肝機能障害を有する症例に投与を行った場合、肝機能障害が増悪した症例が報告されています^{5,6)}。

国内臨床試験は、AST、ALTが施設基準値上限の2.5倍以下の患者さんを対象に実施されています。なお、肝転移を有する場合や、閉塞性黄疸に対する処置（減黄）を有する場合、施設基準値上限5倍以下を対象としました。

Q23 腎機能障害を有する患者さんへの投与は可能ですか？

A 本剤およびその代謝物が腎から多量に排泄される可能性は少ないため、腎機能の低下した患者さんを対象とした試験は実施されていません。

ただし、国内の非小細胞肺癌を対象とした二次治療以降の特定使用成績調査（全例調査）において、重篤な腎機能障害が報告されており、投与にあたっては十分に注意してください。

■ その他

主な副作用と
その対策

タルセバの使用に
際しての注意点

臨床試験の成績

タルセバに関する
Q&A

参考資料

参考文献

Drug
Information

Q24 タルセバを投与する際、投与初期から入院治療したほうがよいですか？

A 本剤投与によりILDがあらわれることがあり、肺癌を対象とした海外臨床試験⁶⁾および非小細胞肺癌を対象とした二次治療以降の国内臨床試験および製造販売後の特定使用成績調査(全例調査)においては死亡例が報告されています。非小細胞肺癌を対象とした二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)においては、ILDの発現時期は投与開始後4週間以内に多い傾向が認められています。
以上のことから、特に投与初期は入院または入院に準ずる管理下でILDを含めた副作用に關して慎重に観察しながら投与してください。

Q25 タルセバの特定使用成績調査および国内臨床試験で、有害事象による死亡例はありますか？

A 肺癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の特定使用成績調査*において7例、最終投与からの観察期間内に死亡が認められました³⁾。脳出血、脳梗塞、間質性肺疾患、肺臓炎、胃出血、胃腸出血、腹腔内出血による死亡が各1例に認められ、いずれも本剤との因果関係が否定されませんでした。
また、国内臨床試験で3例、最終投与からの観察期間内に死亡が認められました⁵⁾。
このうち、本剤との関連性が否定されていない有害事象は胃腸出血の1例です。本事象は、原疾患によるものと思われますが、本剤投与中の事象であり本剤との因果関係を完全には否定できないとされています。
なお、多臓器不全および出血性ショックによる死亡例2例については、原疾患の悪化に関連した死亡で、本剤との関連性は否定されています。

Q26 EGFR蛋白発現や遺伝子変異の有無によって効果に違いがありますか？

A 本剤の有効性とEGFR蛋白発現や遺伝子変異の有無との関連性は証明されていません。
海外臨床試験におけるEGFR蛋白発現状況に関する全生存期間の少数例の部分集団解析の結果、EGFR蛋白発現陽性例のハザード比=0.76とEGFR蛋白発現陰性例のハザード比=0.71は近似しており、本剤の有効性とEGFR蛋白発現の有無の間に関連はないことが示唆されました⁶⁾。
また、国内臨床試験ではEGFR遺伝子変異の有無が確認できた47例のうち、全例がEGFR遺伝子変異陰性でした。よって、遺伝子変異の有無による効果の違いは評価できませんでした⁵⁾。

Q27 K-RAS遺伝子変異の有無によって効果に違いがありますか？

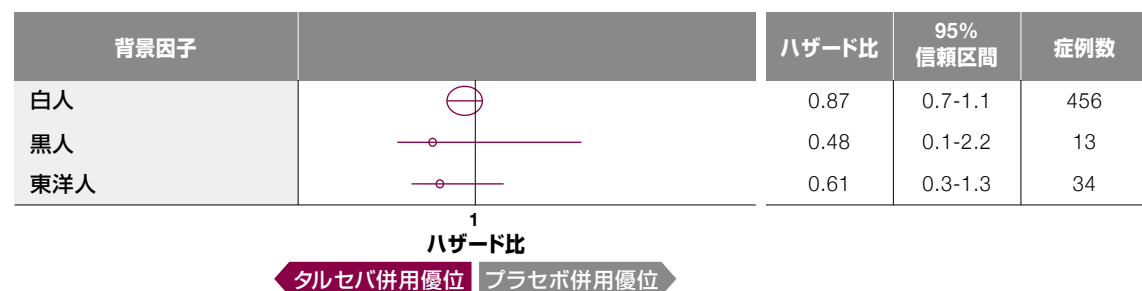
A 本剤の有効性とK-RAS遺伝子変異の有無との関連性は証明されていません。海外臨床試験にてK-RAS遺伝子変異の有無に関する全生存期間の部分集団解析を実施しましたが、K-RAS遺伝子変異の有無を確認できた例数が限られていたこともあり、本剤の有効性とK-RAS遺伝子変異の有無の間に明らかな関連性はみられませんでした⁶⁾。

Q28 タルセバの有効性について、人種別に比較したデータはありますか？

A 本剤の有効性と人種との関係について明らかな関連性は証明されていません。

参考

海外第Ⅲ相臨床試験（PA.3試験:100mg投与群）における人種別の全生存期間のハザード比⁶⁾



各円の大きさは各部分集団の例数に対応し、各線はハザード比の95%信頼区間を示す。

Q29 疾患の進行度によって効果に違いがありますか？

A 海外第Ⅲ相臨床試験 (PA.3試験)における遠隔転移有無別の探索的なサブグループ解析結果では、局所進行例と遠隔転移例で効果に違いがある可能性が示唆されました⁶⁾。

参考

海外第Ⅲ相臨床試験 (PA.3試験:100mg投与群)における 局所進行例と遠隔転移例の全生存期間のハザード比⁶⁾

背景因子		ハザード比	95% 信頼区間	症例数
局所進行(ランダム化)		0.93	0.7-1.3	152
遠隔転移(ランダム化)		0.77	0.6-1.0	369

ハザード比
タルセバ併用優位 プラセボ併用優位

各円の大きさは各部分集団の例数に対応し、各線はハザード比の95%信頼区間を示す。

遠隔転移例の生存期間中央値はゲムシタビン+タルセバ群で5.98カ月、ゲムシタビン+プラセボ群で5.29カ月であり、ゲムシタビン+プラセボ群に対するゲムシタビン+タルセバ群のハザード比は0.77でした。また、局所進行例ではそれぞれ、8.21カ月と7.33カ月であり、ハザード比は0.93でした。

参考

EUでは、本剤とゲムシタビンとの併用は、転移性肺癌の患者の治療が適応となっています。本剤を処方する際には、生存期間の延長に寄与する因子を考慮してください。局所進行例では、転移性肺癌の患者より本剤の臨床的意義が小さい可能性があります。

適正使用情報のご提供について

タルセバの適正使用情報については、下記チェプラファームホームページからも提供いたします。

<https://www.cheplapharm.jp/>

タルセバのご使用にあたっては、最新の電子化された添付文書および適正使用情報を十分にご理解の上、適正使用をお願いします。

【参考文献】

- 1) 工藤翔二 監修：「抗癌剤治療における薬剤性間質性肺炎ガイドブック」, 医科学出版社, 2007年11月10日(第1版)
- 2) タルセバ錠 肺癌 特定使用成績調査(全例調査)800例最終解析結果のご報告
- 3) Furuse J., et al.: Jpn J Clin Oncol. 47(9): 832, 2017
利益相反：本試験は中外製薬株式会社の支援により実施された。
著者に中外製薬株式会社の社員が2名含まれる。
- 4) 日本呼吸器学会：「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き」, メディカルレビュー社, 2013
- 5) Okusaka T., et al.: Cancer Sci. 102(2): 425, 2011(承認時評価資料)
利益相反：本試験は中外製薬株式会社の支援により実施された。
- 6) 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)(承認時評価資料)
- 7) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0
(http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20180730_v21_0.pdf#search=%27ctcae+v5%27)
- 8) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「スティーヴンス・ジョンソン症候群」(平成29年6月改定)
- 9) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「中毒性表皮壊死症(中毒性表皮壊死融解症)」(平成29年6月改定)
- 10) 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

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご注意ください。

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤



日本標準商品分類番号：874291
規制区分：劇薬、処方箋医薬品 ^(注)
貯法：室温保存
有効期間：5年

(注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠25mg	錠100mg
承認年月	2007年10月	2007年10月
承認番号	21900AMX01758	21900AMX01759
薬価基準収載年月	2007年12月	2007年12月
販売開始年月	2007年12月	2007年12月
効能追加年月	2013年 6月	2013年 6月
再審査結果通知年月	2019年 3月	2019年 3月

1. 警告

- *1.1 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、電子添文を参照して、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電子添文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。[8.1参照]
- 1.2 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。[8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]
- 1.3 肺癌を対象とした本剤とゲムシタピ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%)、特定使用成績調査における間質性肺疾患の発現率(6.2%)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(5.3%)及び二次治療以降の特定使用成績調査(全例調査)(4.3%)と比べて高いこと等から、肺癌に使用する場合には、「17.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。[8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]
- 1.3.1 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。
- 1.3.2 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。

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タルセバ錠25mg	タルセバ錠100mg
有効成分	1錠中 エルロチニブ塩酸塩 27.32mg (エルロチニブとして25mg)	1錠中 エルロチニブ塩酸塩 109.29mg (エルロチニブとして100mg)
添加剤	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	

3.2 製剤の性状

販売名		タルセバ錠25mg	タルセバ錠100mg
剤形		フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
色調		白色～黄白色	白色～黄白色
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径		約6.5mm	約8.9mm
厚さ		約3.3mm	約4.9mm
質量		103.00mg	309.00mg
識別コード		T25	T100

4. 効能又は効果

- 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
- EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌
- 治癒切除不能な肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 非小細胞肺癌及び肺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。

〈非小細胞肺癌〉

5.2 EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈治癒切除不能な肺癌〉

5.3 「17.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。

6. 用法及び用量

〈非小細胞肺癌〉

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、患者の状態により適宜減量する。

〈治癒切除不能な肺癌〉

ゲムシタピ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、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 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。
- 7.2 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。[16.2.2参照]

〈非小細胞肺癌〉

7.3 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「17.臨床成績」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項の内容を熟知し、選択すること。[15.1.2、17.1.3参照]

〈治癒切除不能な肺癌〉

- 7.4 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。
- 7.5 「17.臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で本剤を使用すること。
- 7.6 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。

治癒切除不能な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)

副作用	Grade ^(注1)	休薬基準 ^(注2)	投与再開時の用量 ^{(注3)(注4)}
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50mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬	50mg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50mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬	50mgで再開

副作用	Grade ^{注1)}	休業基準 ^{注2)}	投与再開時の用量 ^{注3)注4)}
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業	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休業。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。	50mgで再開
A S T 又はALT	3	Grade 2以下になるまで休業	50mg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以下になるまで休業。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。	50mgで再開
	3	Grade 1以下になるまで休業。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。	50mgで再開
全ての非血液毒性 ^{注5)}	4	投与の中止	—
血液毒性	4	Grade 2以下になるまで休業	同一用量で再開

注1) GradeはCTCAE v3.0により評価。

注2) いずれの場合も3週間以上の連続した休業で回復しない場合には、投与を中止する。

注3) 本剤減量後の増量は行わない。

注4) 50mg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。

注5) 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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1** 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。[1.1参照]
- 8.2** 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。
- 8.3** 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（DLco）等の検査を行うこと。[1.2、1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]
- 8.4** 本剤の投与により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。[9.3、11.1.2参照]
- 8.5** 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[11.5参照]

〈治癒切除不能な肺癌〉

- 8.6** 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[11.1.7、15.1.3参照]

9.1.2 肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

非小細胞肺癌患者で、間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が増悪することがある。[8.4、11.1.2参照]

エルロチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。

*9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊婦における使用経験はない。また、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。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

エルロチニブは、肝チトクロームP450（主にCYP3A4、CYP1A2）によって代謝される。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。[15.2.1、16.4参照]

10.2 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 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、エルロチニブの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、エルロチニブ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（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、エルロチニブのAUC（中央値）が69%低下した。	CYP3A4誘導剤等との併用により、エルロチニブ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、エルロチニブの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、エルロチニブ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、エルロチニブの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、エルロチニブの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）	喫煙によりエルロチニブのAUC（平均値）が64%低下した。	喫煙によるCYP1A2の誘導により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用^{注1)注2)}

11.1.1 間質性肺疾患（4.4%、6.4%）

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。[1.2、1.3、8.3、9.1.2、9.1.3、15.1.1参照]

11.1.2 肝炎（0.1%未満、頻度不明）、肝不全（0.1%未満、頻度不明）、肝機能障害（1.6%、4.6%）

ALT、AST、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。[8.4、9.3参照]

11.1.3 重度の下痢（1.1%、0.7%）

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が報告されている。必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、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、本剤の減量又は休業を考慮すること。

11.1.4 急性腎障害（0.1%未満、0.2%）

急性腎障害等の重篤な腎機能障害があらわれることがある。

11.1.5 重度の皮膚障害

ざ瘡様皮疹等の発疹（6.3%、4.1%）、爪囲炎等の爪の障害（0.8%、0.9%）、皮膚乾燥・皮膚亀裂（0.3%、0.2%）、皮膚潰瘍（0.2%、頻度不明）、そう痒症（0.1%、0.1%）等があらわれることがある。また、重度の皮膚障害発現後に、蜂巣炎、敗血症等の感染症を合併した症例も報告されている。[8.5参照]

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満、頻度不明）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）（頻度不明、頻度不明）、多形紅斑（0.1%未満、0.2%）

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。

11.1.7 消化管穿孔 (0.1%未満、0.2%)、消化管潰瘍 (0.4%、0.7%)、消化管出血 (0.3%、1.4%)

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。[9.1.1、15.1.3参照]

11.1.8 角膜穿孔 (0.1%未満、頻度不明)、角膜潰瘍 (0.1%未満、0.1%)

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。[15.2.2参照]

11.2 その他の副作用^(注1)

〈非小細胞肺癌〉

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚 ^(注3)	ざ瘡様皮疹等の発疹(61.6%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(9.3%)、爪囲炎等の爪の障害(8.8%)	そう痒症、紅斑	皮膚剥脱、脱毛、皮膚潰瘍、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎(IgA血管炎等)、光線過敏症	男性型多毛症
眼 ^(注4)		結膜炎	眼乾燥、角膜炎、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常、眼そう痒症、角膜びらん、眼脂、霧視、流涙増加、ぶどう膜炎	
肝臓		ビリルビン上昇、ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
腎臓			クレアチニン上昇、BUN上昇、血尿、尿沈渣異常	
血液		貧血	血小板減少、白血球増加、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、好中球増加、INR上昇	
消化器	下痢(22.8%)、口内炎(9.6%)、食欲不振(7.0%)	悪心、嘔吐、口唇炎、腹痛、便秘	胃炎、口内乾燥、消化不良、腸炎、アミラーゼ増加、食道炎	
呼吸器			鼻出血、呼吸困難、咳嗽、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、末梢性ニューロパシー、意識障害	
その他		感染症(皮膚感染、肺感染、上気道感染等)、倦怠感、発熱、疲労	電解質異常、体重減少、血中アルブミン減少、CRP上昇、浮腫、血圧上昇、筋肉痛、筋痙攣・筋痙攣、血糖値上昇、総蛋白減少、脱水、血栓・塞栓	

〈治癒切除不能な肺癌(ゲムシタピンとの併用療法)〉

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚 ^(注3)	ざ瘡様皮疹等の発疹(65.3%)、爪囲炎等の爪の障害(11.6%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂(10.8%)、そう痒症(8.5%)、脱毛(5.9%)	手足症候群、皮膚色素沈着、皮膚剥脱	紅斑	男性型多毛症、光線過敏症、皮膚血管炎(IgA血管炎等)
眼 ^(注4)			角膜炎、結膜炎、眼乾燥、眼脂、霧視、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常	ぶどう膜炎
肝臓	ALT上昇(9.3%)、AST上昇(8.4%)	γ-GTP上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇		
腎臓		血尿、尿中蛋白陽性、クレアチニン上昇、BUN上昇		
血液	血小板減少(17.8%)、白血球減少(17.2%)、貧血(17.0%)、好中球減少(16.2%)	リンパ球減少、血小板増加、単球減少、好酸球減少	白血球増加	

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	食欲不振(20.9%)、下痢(20.9%)、口内炎(14.1%)、悪心(13.5%)、便秘(6.6%)、嘔吐(5.8%)	血中アミラーゼ増加、口唇炎、腹痛	腹部膨満、口内乾燥、食道炎、腸炎、胃炎、消化不良	
呼吸器		鼻出血、咳嗽	呼吸困難	
精神神経系	味覚異常(8.2%)	不眠症	浮動性めまい、末梢性ニューロパシー、うつ病、頭痛	
その他	疲労(11.7%)、発熱(8.1%)、血中アルブミン減少(5.6%)、倦怠感(5.5%)、体重減少(5.4%)、感染症(皮膚感染、肺感染、上気道感染等)(5.1%)	電解質異常、CRP上昇、総蛋白減少、血糖値上昇、浮腫、血圧上昇	KL-6増加、血中コレステロール減少、悪寒	

注1) 非小細胞肺癌における頻度はEGFR遺伝子変異異性例の国内第Ⅱ相臨床試験(一次化学療法)、国内第Ⅰ相臨床試験、国内第Ⅰ相継続試験及び国内第Ⅱ相臨床試験(二次治療以降)、特定使用成績調査(全例調査)(二次治療以降)に基づき記載した。治癒切除不能な肺癌における頻度は、国内第Ⅱ相臨床試験、特定使用成績調査に基づき記載した。

注2) 「重大な副作用」の発現頻度は、非小細胞肺癌、治癒切除不能な肺癌の順に記載した。

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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、全身状態不良(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、肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患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(2013年2月集計時)。また、間質性肺疾患が発現した患者集団を対象とした多変量解析の結果、全身状態不良(ECOG Performance Status:2-4)、正常肺占有率の低値、蜂巣肺の併存が間質性肺疾患の予後不良因子(転帰死亡)として検出された(2015年9月集計時)。国内で実施した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、肺疾患の合併又は既往、原疾患の転移臓器数が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された(2014年8月集計時)。^[1.2、1.3、8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1参照]

15.1.2 海外において、EGFR遺伝子変異の有無を問わず実施した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(外国人データ)。^[7.3参照]

15.1.3 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(外国人データ)。^[9.1.1、11.1.7参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。^[10.参照]

15.2.2 イスを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。^[11.1.8参照]

15.2.3 ラット又はイス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:イス)、肝臓(肝細胞壊死:ラット)、消化管(下痢:イス)、腎臓(腎乳頭壊死及び尿管拡張:ラット及びイス)及び卵巣(萎縮:ラット)への影響が報告されている。

22. 包装

〈タルセバ錠25mg〉14錠(PTP14錠×1)

〈タルセバ錠100mg〉14錠(PTP14錠×1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

チエブラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0021 東京都千代田区外神田4丁目14-1
TEL: 0120-772-073
<https://www.cheplapharm.jp/>

その他の詳細につきましては、電子化された添付文書をご参照ください。また、電子化された添付文書の改訂に十分ご留意ください。

***2025年4月改訂(第6版)

***2024年11月改訂(第5版)



製造販売元

チエブラファーム株式会社
東京都千代田区外神田4丁目14-1

文献請求先及び問い合わせ先

チエブラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター
TEL: 0120-772-073
<https://www.cheplapharm.jp/>

監修

市川	度 先生	昭和大学藤が丘病院 腫瘍内科・緩和医療科
奥坂	拓志 先生	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
弦間	昭彦 先生	日本医科大学
古瀬	純司 先生	神奈川県立がんセンター

(五十音順)



製造販売元

チェプラファーム株式会社

東京都千代田区外神田4丁目14-1

文献請求先及び問い合わせ先

チェプラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター

TEL: 0120-772-073

<https://www.cheplapharm.jp/>