

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成
[一部2018（2019年更新版）に準拠]

抗悪性腫瘍剤／上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品

ゲフィチニブ錠

イレッサ[®]錠250

IRESSA[®]Tablets 250

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
規格・含量	1錠中にゲフィチニブ250mgを含有する
一般名	和名：ゲフィチニブ（JAN）（日局） 洋名：Gefitinib（JAN）（日局）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	輸入承認年月日：2002年7月5日 薬価基準収載年月日：2002年8月30日 発売年月日：2002年7月16日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元 アストラゼネカ株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	アストラゼネカ株式会社 担当 電話番号： FAX番号：

本IFは2022年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	28
1. 開発/効能又は効果の一部変更承認までの経緯	1	1. 警告内容とその理由	28
2. 製品の特徴及び有用性	2	2. 禁忌内容とその理由	28
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関する注意とその理由	29
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	29
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	32
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
7. CAS登録番号	3	10. 過量投与	43
III. 有効成分に関する項目	4	11. 適用上の注意	43
1. 有効成分の規制区分	4	12. その他の注意	44
2. 物理化学的性質	4	IX. 非臨床試験に関する項目	47
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 一般薬理	47
4. 有効成分の確認試験法	5	2. 毒性	47
5. 有効成分の定量法	5	X. 取扱上の注意等に関する項目	51
IV. 製剤に関する項目	6	1. 有効期間又は使用期限	51
1. 剤形	6	2. 貯法・保存条件	51
2. 製剤の組成	6	3. 薬剤取扱い上の注意点	51
3. 製剤の各種条件下における安定性	6	4. 承認条件	51
4. 混入する可能性のある夾雑物	7	5. 包装	51
5. 溶出試験	7	6. 同一成分、同効薬	51
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	7. 国際誕生年月日	51
7. 製剤中の有効成分の定量法	7	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	51
8. 容器の材質	7	9. 薬価基準収載年月日	51
9. その他	7	10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	51
V. 治療に関する項目	8	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	51
1. 効能又は効果	8	12. 再審査期間	51
2. 用法及び用量	8	13. 長期投与の可否	52
3. 臨床成績	9	14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード	52
VI. 薬効薬理に関する項目	16	15. 保健給付上の注意	52
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16	XI. 文献	53
2. 薬理作用	16	1. 引用文献	53
VII. 薬物動態に関する項目	21	2. その他参考文献	54
1. 血中濃度の推移、測定法	21	3. 文献請求先	54
2. 薬物速度論的パラメータ	23	XII. 参考資料	55
3. 吸収	24	XIII. 備考	56
4. 分布	24		
5. 代謝	25		
6. 排泄	27		
7. 透析等による除去率	27		

I. 概要に関する項目

1. 開発/効能又は効果の一部変更承認までの経緯

イレッサ® (一般名：ゲフィチニブ) は、アストラゼネカ社が合成、開発したはじめての上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤である。

近年、分子生物学の進歩に伴い、癌の増殖、血管新生、浸潤および転移を制御する特異的な分子が同定されるようになり、このような分子を標的とする薬剤が次々と開発されている。アストラゼネカ社は、数多くの標的分子の中で、固形癌細胞に過剰発現し、癌の増殖シグナル伝達の起点となる EGFR に着目し、約 1,500 種類にものぼる自社化合物についてヒト癌 A431^{※1} 株由来の EGFR 標品を用いてスクリーニングを行った。

その結果、EGFR に対して選択的な阻害作用をもち、優れた腫瘍増殖抑制作用を有する化合物としてゲフィチニブを発見した。本剤は、国内においては 1998 年より第 I 相臨床試験が開始された。海外と国内における固形癌患者を対象とした第 I 相臨床試験で非小細胞肺癌に奏効例が認められたことより、非小細胞肺癌に対する本剤の有効性および安全性のデータを集積することを目的に、日本、欧州、豪州など 9 カ国において、化学療法による既治療の進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験 (IDEAL^{※2}) が実施された。その結果、進行非小細胞肺癌における本剤 250mg/日の有用性が確認されたことから、本試験を第 II 相臨床試験として承認申請に使用した。本剤は、2002 年 1 月に承認を申請し、2002 年 7 月、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を適応症として、世界に先駆けてはじめて承認されるに至った。

2004 年、本剤投与により抗腫瘍効果が得られた非小細胞肺癌症例において、腫瘍組織の遺伝子を解析したところ EGFR のチロシンキナーゼ部位に遺伝子変異が認められ、組織型では腺癌、性別では女性、人種では日本人にその割合が高いことが報告された。2008 年 9 月には、アジアにおける臨床背景から選択された化学療法未治療非小細胞肺癌患者を対象に、本剤と標準化学療法を比較検討した第 III 相臨床試験 (IPASS^{※3}) が報告され、EGFR 遺伝子変異は本剤の効果予測因子となり得る結果が得られた。さらに、このエビデンスは、EGFR 遺伝子変異陽性患者を対象とした国内における 2 つの医師主導第 III 相臨床試験 (NEJ002^{※4} および WJTOG3405^{※5}) においても一貫して示された。

2010年10月、これらの知見をもとに本剤の効能又は効果の一部変更承認申請を行い、2011年11月、本剤の適応を「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」と変更することが承認された。

※1：ゲフィチニブの薬理作用を評価する非臨床試験において、EGFR 発現株として使用

※2：IRESSA Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer

※3：IRESSA Pan ASia Study

※4：北東日本肺癌臨床研究グループ (North-East Japan Study Group) において実施された臨床試験

※5：現西日本がん研究機構 (West Japan Oncology Group) において実施された臨床試験

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 化学療法による治療歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性患者において、奏効率は 71.2% (94/132 例)、プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法と比べて有意に高かった。また、病勢コントロール率*は 91.7% (121/132 例) であった。* : disease control (CR+PR+SD)
- (2) 化学療法による治療歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性患者において、無増悪生存期間は 9.5 ヶ月 (中央値)、プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法と比べて有意に延長した。*
- (3) 1 日 1 回 1 錠の経口投与
- (4) 特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」において、安全性評価対象症例 3,322 例中 1,867 例 (56.2%) に副作用が認められ、主な副作用は、発疹 568 例 (17.1%)、肝機能異常 369 例 (11.1%)、下痢 367 例 (11.1%)、急性肺障害・間質性肺炎は 193 例 (5.8%) 等であった。急性肺障害・間質性肺炎 193 例のうち、75 例が死亡し、安全性評価対象症例数 3,322 例中の死亡率は 2.3%、急性肺障害・間質性肺炎発現症例数 193 例中の死亡率は 38.9%であった。(2004 年 8 月報告時)
- (5) 国内第 III 相製造販売後臨床試験 (V-15-32) において、安全性評価対象症例 244 例中 233 例 (95.5%) に副作用が認められ、主な副作用は、発疹 158 例 (64.8%)、下痢 113 例 (46.3%)、皮膚乾燥 84 例 (34.4%) 等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は 13 例 (5.3%) で、そのうち死亡例は 3 例であった。
- (6) 日本人 114 例を含むアジア国際共同第 III 相臨床試験 (IPASS) *での副作用発現率は 88.6% (538/607 例) であった。
主な副作用は、発疹・ざ瘡 394 例 (64.9%)、下痢 254 例 (41.8%)、皮膚乾燥 143 例 (23.6%) 等であった。
なお、急性肺障害・間質性肺炎は 8 例 (1.3%) で、そのうち死亡例は 3 例であった。
(効能又は効果の一部変更承認時)

重大な副作用として、急性肺障害、間質性肺炎、重度の下痢、脱水、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、血尿、出血性膀胱炎、急性膵炎、消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血があらわれることがある。

* : アジア国際共同第 III 相臨床試験 (IPASS : IRESSA Pan ASia Study)

II. 名称に関する項目

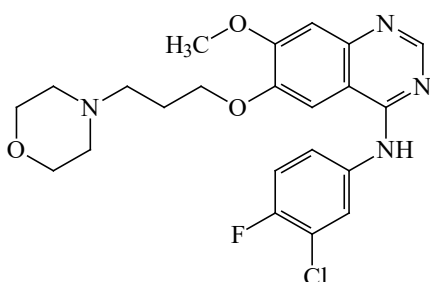
1. 販売名

- (1) 和名 イレッサ[®]錠 250
- (2) 洋名 IRESSA[®] Tablets 250
- (3) 名称の由来 特になし

2. 一般名

- (1) 和名 ゲフィチニブ (JAN) (日局)
- (2) 洋名 Gefitinib (JAN) (日局)、gefitinib (p-INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

C₂₂H₂₄ClFN₄O₃ : 446.90

5. 化学名(命名法)

N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-4-amine

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : ZD 1839

略号 : 特になし

7. CAS 登録番号

184475-35-2

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

本品はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

25℃ 90%RH 14 日間の保存条件下で、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 195℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：5.42 及び 7.24

(6) 分配係数

14000 (1-オクタノール/pH9 緩衝液)

(7) その他の主な示性値

旋光性 ゲフィチニブは不斉炭素を持たないので、旋光性を示さない。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	結 果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	—	ポリエチレン製袋 +ファイバードラム	24 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	—	ポリエチレン製袋 +ファイバードラム	6 ヶ月	変化なし	
苛 酷 試 験	温度	60℃	—	—	ガラス瓶	6 ヶ月	変化なし
	温度及び 湿度	60℃	80%RH	—	無包装	6 ヶ月	変化なし
	光	25℃	—	曝光	無包装	総照度 120 万 lx・ hr 以上、総近紫外 放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	変化なし

測定項目：性状、有機不純物、水分、定量（*：粒度分布、物性形態についても検討）

4. 有効成分の確認試験法

日局「ゲフィチニブ」の確認試験法による。

5. 有効成分の定量法

日局「ゲフィチニブ」の定量法による。


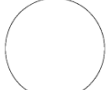

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

剤形：錠剤(フィルムコーティング錠)

性状：

販売名	外観				直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
	表面	裏面	側面	色調			
イレッサ錠 250				褐色	約 11	約 5.4	約 0.5

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

IRESSA 250

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 錠中にゲフィチニブを 250mg 含有

(2) 添加物

乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、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、マクロゴール 300、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

3. 製剤の各種条件下における安定性

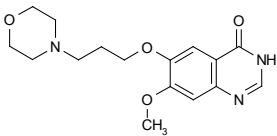
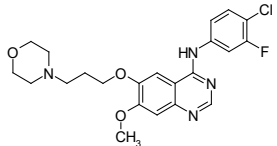
試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	—	アルミピローを施した PTP 包装	48 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	—	アルミピローを施した PTP 包装	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	—	無包装	3 ヶ月	変化なし	
	温度及び湿度	40℃	75%RH	—	無包装	3 ヶ月	溶出率の低下、水分量及び硬度の増加、崩壊時間の延長がみられた
	光	25℃	—	曝光	無包装	総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	水分量の増加が見られた

測定項目：長期保存試験；性状、溶出試験、定量

加速試験・苛酷試験；性状、溶出試験、定量、分解生成物、水分、崩壊試験、硬度

4. 混入する可能性のある夾雑物

主な類縁物質

化学名（一般名）	構造式
7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)-3,4-dihydroquinazolin-4-one	
N-(4-chloro-3-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine	

5. 溶出試験

(方法) 日局溶出試験法パドル法により試験を行う

条件：回転数 50rpm

試験液：ポリソルベート 80 溶液

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー法により定量する。

充填剤：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：酢酸アンモニウム溶液／アセトニトリル混液

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：247nm）

8. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

アルミピロー：アルミニウム

9. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 *EGFR* 遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR* 遺伝子変異不明例の扱いを含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
- 5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 「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。

(解 説)

- 5.1 本剤の効能又は効果が *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌であるため、原則として、本剤は *EGFR* 遺伝子変異陽性の患者に使用すべきであるが、検体採取の問題などにより *EGFR* 遺伝子変異の測定を行うことができない患者がおり、その中には陽性患者が含まれていることが推測される。特に、二次治療以降の患者にとっては、現在の標準療法により期待される有効性は低いうえ、治療選択肢も限られていることから、*EGFR* 遺伝子変異の測定ができない場合においても背景因子を基にリスクベネフィットを考慮したうえで、本剤投与を可能にすべきと考える。また、*EGFR* 遺伝子変異の測定ができない場合においては、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考にすべきと考え、本項目を設定した。
- 5.2 現時点では、「術後補助療法」における本剤の有効性および安全性は確立されていないことから、本項目を設定した。
- 5.3 本剤の使用にあたっては、IPASS 試験結果など「臨床成績」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必要があると考え、項目を設定した。

2. 用法及び用量

通常、成人にはゲフィチニブとして 250mg を 1 日 1 回、経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 日本人高齢者において無酸症が多いことが報告されているので、食後投与が望ましい。[9.1.3 参照]

(解 説)

著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することが示唆された。また、特に日本人高齢者において無酸症が多いとの報告*がある。

以上より、本剤は胃酸分泌が促進される食後投与とすることが望ましいと考え、本項目を設定した。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6.(1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」を併せて参照。)

* 参考文献 Morihara, M., et al. : Biol.Pharm.Bull. 2001, 24(3), 313-315

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1) 国内第 I 相臨床試験¹⁾

各種固形癌患者を対象に本剤 50~700 mg/日^{註)}の用量で多施設共同非無作為化非盲検国内第 I 相臨床試験が行われ、適格例 31 例（非小細胞肺癌は 23 例）のうち 5 例に PR（非小細胞肺癌）、7 例に NC（非小細胞肺癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、乳癌）が認められた。5 例の PR はいずれも 225mg/日^{註)}よりも上の用量で認められた。

1) Nakagawa, K., et al. : Ann. Oncol. 2003, 14(6), 922-930

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞性肺癌、用法及び用量は、250mg 1 日 1 回投与である。

2) 国際共同第 II 相臨床試験 (IDEAL-1)²⁾

本剤単独投与による日本人及び外国人の進行非小細胞肺癌患者（化学療法による既治療例）を対象とし、本剤 250 及び 500 mg/日^{註)}の有効性及び安全性を検討した無作為化二重盲検並行群間国際共同第 II 相臨床試験が実施されている。2001 年 5 月時点までの集計（本剤 250 mg/日投与群）において、奏効率は 18.4 %（19/103）であり、そのうち、日本人における奏効率は 27.5 %（14/51）、外国人における奏効率は 9.6 %（5/52）であった。治療期間^{a)}は日本人で平均 105.7 日、外国人で平均 64.9 日であった。

表 国際共同第 II 相臨床試験における非小細胞肺癌患者に対する効果

	日本人	外国人	合計
奏効率 ^{b)}	27.5 % (14/51)	9.6 % (5/52)	18.4 % (19/103)
病勢コントロール率 ^{c)}	70.6 % (36/51)	38.5 % (20/52)	54.4 % (56/103)
症状改善率 ^{d)}	48.5 % (16/33)	32.4 % (11/34)	40.3 % (27/67)
病勢進行までの期間；中央値 (95%信頼区間；下限~上限)	114 日 (86 日~128 日)	57 日 (55 日~66 日)	83 日 (61 日~86 日)

a) 試験期間—未服薬日数

b) 修正 UICC/WHO 基準による判定 (CR+PR)

c) 修正 UICC/WHO 基準による判定 (CR+PR+SD)

d) 肺癌サブスケール (LCS) のベストレスポンス [LCS ≥+2 : 改善, ≤-2 : 悪化, それ以外 : 不変]

本剤 250mg/日が投与された 103 例中 88 例（85.4%）において副作用が認められた。主な副作用は、発疹 48 例（46.6%）、下痢 41 例（39.8%）、そう痒症 31 例（30.1%）、皮膚乾燥 28 例（27.2%）、嘔気、ALT 増加、ざ瘡各 13 例（12.6%）等であった。

2) Fukuoka, M., et al. : J. Clin. Oncol. 2003, 21(12), 2237-2246

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞性肺癌、用法及び用量は、250mg 1 日 1 回投与である。

3) 外国第 II 相臨床試験 (IDEAL-2)³⁾

米国における本剤単独投与による進行非小細胞肺癌患者（2 回以上の化学療法による既治療例）を対象とし、本剤 250 及び 500mg/日^{註)}の有効性及び安全性を検討した無作為化二重盲検並行群間第 II 相臨床試験の結果、2001 年 8 月時点までの集計において、本剤 250 mg/日群の奏効率は 11.8%（12/102）であった。治療期間^{a)}は平均 72.6 日であった。

表 米国第 II 相臨床試験における非小細胞肺癌患者に対する効果

奏効率 ^{b)}	11.8 % (12/102)
病勢コントロール率 ^{c)}	42.2 % (43/102)
症状改善率 ^{d)}	43.1 % (44/102)
病勢進行までの期間；中央値 (95%信頼区間；下限~上限)	59 日 (56 日~86 日)

a) 投与開始日~最終投与日までの期間—無治療期間

b) 修正 UICC/WHO 基準による判定 (CR+PR)

c) 修正 UICC/WHO 基準による判定 (CR+PR+SD)

d) 肺癌サブスケール (LCS) のベストレスポンス [LCS ≥+2 : 改善, ≤-2 : 悪化, それ以外 : 不変]

本剤 250mg/日が投与された 102 例中 74 例（72.5%）において副作用が認められた。主な副作用は、下痢 49 例（48.0%）、発疹 44 例（43.1%）、ざ瘡 25 例（24.5%）、皮膚乾燥、嘔気各 13 例（12.7%）等であった。

3) Kris, M.G., et al. : JAMA. 2003, 290(16), 2149-2158

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞性肺癌、用法及び用量は、250mg 1 日 1 回投与である。

(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験¹⁾

国内の第 I 相臨床試験は、一般的に EGFR の過剰発現が高頻度に認められる固形癌患者を対象として行われた。なお、健康成人に対する臨床試験は、海外において、この試験に先立って行われた (参考欄を参照)。

化学療法による治療歴を有するかまたは適切な治療法がない固形癌患者 31 例に対して、本剤 50mg~700mg^{注)} を 1 日 1 回 14 日間連日投与し、その後 14 日間休薬した (臨床的に利益が得られていると判断される患者では、さらに継続投与可能とした)。

副作用は 31 例中 24 例 (77.4%) に認められ、主な副作用は、発疹、下痢、肝酵素上昇などであった。700mg 投与例にて、6 例中 2 例に CTC グレード 3*の副作用 (下痢 1 例、ALT 上昇 1 例) が認められ、当該用量を最大耐用量とした。

* : 副作用の grade は、NCI-CTC (NCI 共通毒性規準) による

1) Nakagawa,K, et al. : Ann.Oncol. 2003, 14(6), 922-930

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞性肺癌、用法及び用量は、250mg 1 日 1 回投与である。

<参考: 健康成人を対象とした外国臨床試験⁴⁾>

健康成人男性 23 例に対して、本剤 1mg~75mg^{注)} を単回投与したところ、忍容性は良好であった。また、健康成人男性 5 例に対して、本剤 100mg^{注)} を 1 日 1 回 3 日間反復投与した場合の忍容性は良好であり、有害事象の発現頻度はプラセボ投与群と同様であった。

これらの臨床試験において、検討したパラメータの何れにおいても、臨床上問題となる変化は認められなかった。

4) Swaisland,H., et al. : Clin.Pharmacokinet. 2001, 40(4), 297-306

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞性肺癌、用法及び用量は、250mg 1 日 1 回投与である。

(3) 探索的試験:用量反応探索試験²⁾³⁾

第II相臨床試験として、化学療法既治療の進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同無作為化二重盲検並行群間試験 (IDEAL-1) が実施された。化学療法既治療の進行非小細胞肺癌患者 208 例 (日本人 102 例/外国人 106 例) に対して、本剤を 1 日 1 回 250mg 及び 500mg^{注)} を投与し、用量別に有効性・安全性などの検討を行った。その結果、臨床効果については 250mg と 500mg は同様であり、忍容性については 250mg の方がより良好であった。

また、海外で実施された同規模の第II相臨床試験 (IDEAL-2) においても、同様の結果が得られた。

以上より、本剤の推奨用量は 1 日 1 回 250mg が妥当であると判断された。

表 国際共同及び外国第II相臨床試験における非小細胞肺癌患者に対する効果および安全性

	投与量	症例数	奏効率 (CR+PR)	病勢コントロール率 (CR+PR+SD)	副作用発現率	grade3 ^{注4)} 以上の副作用発現率
国際共同第II相臨床試験 ^{注1)}	250mg/日	103	18.4%	54.4%	85.4%	8.7%
	500mg/日	105 ^{注3)}	19.0%	51.4%	96.2%	30.2%
米国第II相臨床試験 ^{注2)}	250mg/日	102	11.8%	42.2%	72.5%	6.9%
	500mg/日	114	8.8%	36.0%	85.1%	17.5%

注1) 1~2 レジメンの化学療法既治療 (少なくとも 1 レジメンは白金製剤を含む) の進行非小細胞肺癌患者が対象
 注2) 2 レジメン以上の化学療法既治療例で白金製剤及びドセタキセルの治療歴のある進行非小細胞肺癌患者が対象
 注3) 安全性評価対象例数は 106 例
 注4) 副作用の grade は、NCI-CTC (NCI 共通毒性規準) による

2) Fukuoka,M., et al. : J.Clin.Oncol. 2003, 21(12), 2237-2246

3) Kris,M.G., et al. : JAMA. 2003, 290(16), 2149-2158

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞性肺癌、用法及び用量は、250mg 1 日 1 回投与である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

「(3)探索的試験」の項を参照

2) 比較試験

① 国内第III相製造販売後臨床試験 (V-15-32)⁵⁾

1 又は 2 レジメンの化学療法治療歴を有する、進行転移性 (IIIB 期/IV 期) 又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象に本剤 (250mg/日投与) とドセタキセル (60 mg/m²投与) の生存期間を比較する第III相製造販売後臨床試験 (V-15-32) が実施された。その結果、主要目的である全生存期間における本剤のドセタキセルに対する非劣性は示されなかった。副次的評価項目である奏効率において、ゲフィチニブはドセタキセルに比べ有意に高かった。

表 主要評価項目 (ITT^{注1)})

	ゲフィチニブ群 (n=245)	ドセタキセル群 (n=244)	ハザード比	95.24%信頼区間 ^{注2)}
全生存期間; 中央値	11.5 ヶ月	14.0 ヶ月	1.12	0.89-1.40

共変量を考慮しない Cox 回帰分析

表 副次的評価項目 (抗腫瘍効果評価対象例)

	ゲフィチニブ群 (n=200)	ドセタキセル群 (n=187)	ハザード比 (HR) オッズ比 (OR)	95%信頼区間	p 値
無増悪生存期間; 中央値 ^{注3)}	2.0 ヶ月	2.0 ヶ月	HR : 0.90	0.72-1.12	0.335
奏効率 ^{注4)}	22.5%	12.8%	OR : 2.14	1.21-3.78	0.009

無増悪生存期間：共変量を考慮しない Cox 回帰分析
 奏効率：共変量について調整したロジスティック回帰分析

注1) 無作為割付された全ての症例のうち GCP 違反の 1 例を除く。
 注2) 非劣性はハザード比の信頼区間の上限が 1.25 以下であれば結論付けることができるものとした。
 注3) 無作為割付から「増悪」もしくは「死亡」までの期間。
 注4) RECIST 基準による判定 (CR+PR)。

5) Maruyama,R., et al. : J.Clin.Oncol. 2008, 26(26), 4244-4252

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞性肺癌である。

② アジア国際共同第 III 相臨床試験 (IPASS)⁶⁾

日本を含むアジアで実施した無作為化非盲検並行群間比較試験では、臨床的に選択された肺癌及び非喫煙者又は過去に軽度の喫煙歴のある化学療法歴のない進行・再発非小細胞肺癌患者 1217 例 (うち日本人 233 例) を対象に、本剤 (250mg) と、カルボプラチンとパクリタキセルの併用化学療法が比較された。本剤 (以下、ゲフィチニブ) 群と標準治療であるカルボプラチン (AUC 5.0~6.0) とパクリタキセル (200mg/m²) (以下 CBDCA+TXL) の併用化学療法群との比較において、主要目的である無増悪生存期間の中央値は、ゲフィチニブ群 5.7 ヶ月、CBDCA+TXL 群 5.8 ヶ月であった。無増悪生存期間において、ゲフィチニブ群の CBDCA+TXL 群に対する非劣性が認められた (ハザード比=0.74 [95%信頼区間: 0.65-0.85])。また、治療開始から約 6 ヶ月の時点でゲフィチニブ群と CBDCA+TXL 群のカプランマイヤー曲線が交差しており、ハザード比は試験期間を通じて一定ではなかったことも示された。また、副次評価項目である全生存期間の結果は下表の通りである。

EGFR 遺伝子変異陽性例ではゲフィチニブ群の無増悪生存期間が CBDCA+TXL 群に比較して統計学的に有意に長かった (HR 0.482, 95%CI 0.362~0.642, p<0.0001)。これに対して、*EGFR* 遺伝子変異陰性例では、ゲフィチニブ投与時の無増悪生存期間は CBDCA+TXL 群と比較して統計学的に有意に短かった (HR 2.853, 95%CI 2.048~3.975, p<0.0001) (治療と *EGFR* 遺伝子変異との交互作用検定 p<0.0001)。奏効率において、ゲフィチニブ群は CBDCA+TXL 群に比べ有意に高かった。*EGFR* 遺伝子変異陽性例において、ゲフィチニブ群は CBDCA+TXL 群に比べて症状および QOL を有意に改善した (FACTL による改善率: 70.2% vs 44.5%, p<0.0001; TOI による改善率: 70.2% vs 38.3%, p<0.0001; LCS 改善率: 75.6% vs 53.9%, p=0.0003)。

表 全集団における主要評価項目 (無増悪生存期間) 及び副次評価項目 (全生存期間) (ITT)

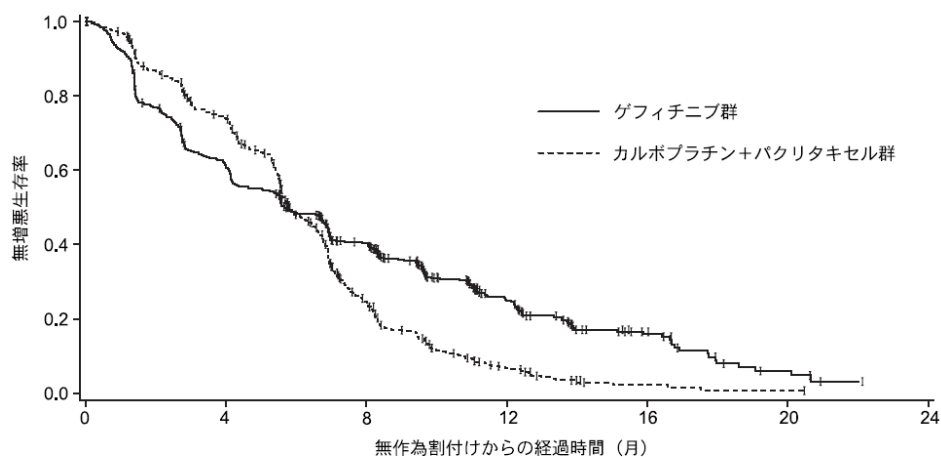
全集団	ゲフィチニブ群 (例数)	CBDCA+TXL 群 (例数)	ハザード比 ^{a)}	95% 信頼区間	p 値
無増悪生存期間; 中央値	5.7 ヶ月 (n=609)	5.8 ヶ月 (n=608)	0.74	0.65-0.85 ^{b)}	—
全生存期間; 中央値	18.8 ヶ月 (n=609)	17.4 ヶ月 (n=608)	0.901	0.793-1.023	NS ^{c)}
奏効率 ^{d)}	43.0%	32.2%	OR: 1.59	1.25-2.01	P<0.001

a) ハザード比は Cox 比例ハザードモデルにより算出した。ハザード比が 1 を下回っている場合、ゲフィチニブ投与時の増悪あるいは死亡のリスクがカルボプラチンとパクリタキセル併用化学療法時と比較して低いことを意味している。

b) ハザード比の信頼区間の上限が 1.2 未満であれば非劣性が認められるものとした。

c) NS: 有意差なし (Not Significant)

d) RECIST による判定 (CR+PR)。



at risk数

	(月)	0	4	8	12	16	20	24
ゲフィチニブ群		609	363	212	76	24	5	0
カルボプラチン+パクリタキセル群		608	412	118	22	3	1	0

図 全集団における主要評価項目 (無増悪生存期間) の Kaplan-Meier 曲線

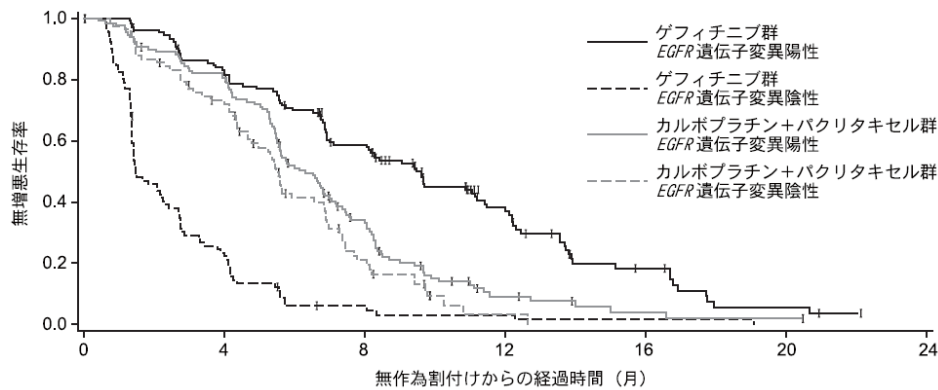
ゲフィチニブ群で安全性評価対象症例 607 例中 538 例 (88.6%) に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・
 ざ瘡 394 例 (64.9%)、下痢 254 例 (41.8%)、皮膚乾燥 143 例 (23.6%) 等であった。なお、急性肺障害・
 間質性肺炎は 8 例 (1.3%) で、そのうち死亡例は 3 例であった。(効能・効果の一部変更承認時)

また、*EGFR* 遺伝子変異 (Exon18~21 の変異が検討された) の有無による部分集団解析の結果は、下表及
 び下図の通りである。

表 *EGFR* 遺伝子変異別の無増悪生存期間及び全生存期間 (ITT)

評価項目 (<i>EGFR</i> 遺伝子変異)	ゲフィチニブ群 (n=609)	CBDCA+TXL 群 (n=608)	ハザード比 (HR) ^{a)}	95% 信頼区間
無増悪生存期間; 中央値 (陽性)	9.5 カ月 (n=132)	6.3 カ月 (n=129)	0.482	0.362-0.642
無増悪生存期間; 中央値 (陰性)	1.5 カ月 (n=91)	5.5 カ月 (n=85)	2.853	2.048-3.975
全生存期間; 中央値 (陽性)	21.6 カ月 (n=132)	21.9 カ月 (n=129)	1.002	0.756-1.328
全生存期間; 中央値 (陰性)	11.2 カ月 (n=91)	12.7 カ月 (n=85)	1.181	0.857-1.628

a) ハザード比は Cox 比例ハザードモデルにより算出した。ハザード比が 1 を下回っている場合、ゲフィチニブ投与時の増悪あるいは死亡のリスクがカルボプラチンとパクリタキセル併用化学療法時と比較して低いことを意味している。



at risk 数 (投与群・ <i>EGFR</i> 遺伝子変異)	(月)	0	4	8	12	16	20	24
ゲフィチニブ群 陽性		132	108	71	31	11	3	0
ゲフィチニブ群 陰性		91	21	4	2	1	0	0
カルボプラチン+パクリタキセル群 陽性		129	103	37	7	2	1	0
カルボプラチン+パクリタキセル群 陰性		85	58	14	1	0	0	0

図 *EGFR* 遺伝子変異別の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

6) Mok, T.S., et al. : N. Engl. J. Med. 2009, 361(10), 947-957

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞性肺癌である。

IPASS 試験の *EGFR* 遺伝子変異陽性患者における無増悪生存期間及び奏効率は、本邦において *EGFR* 遺伝子変異陽性患者を対象に実施された一次治療としてのゲフィチニブと 2 剤併用化学療法を比較する医師主導臨床研究 2 試験 (NEJ002⁷⁾ 及び WJTOG3405⁸⁾ と同様の結果であり、*EGFR* 遺伝子変異陽性における一次治療としての本剤の有効性を支持するものと考えられる。

表 一次治療としてのゲフィチニブと 2 剤併用化学療法を比較する第 III 相試験の *EGFR* 遺伝子変異陽性例のデータの要約

試験名	対照薬	<i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性例数	無増悪生存期間 ^{注1)} ハザード比 (95%信頼区間) 中央値 (ゲフィチニブ群 vs 2 剤併用化学療法群) p 値	奏効率 ^{注2)} (ゲフィチニブ群 vs 2 剤併用化学療法群) p 値
IPASS	CBDCA+TXL 群	261	HR : 0.482 (0.362-0.642) 9.5 カ月 vs 6.3 カ月 p<0.0001	71.2% vs 47.3% p<0.001
NEJ002	CBDCA+TXL 群	224	HR : 0.30 (0.22-0.41) 10.8 カ月 vs 5.4 カ月 p<0.001	73.7% vs 30.7% p<0.001
WJTOG 3405	CDDP+TXT 群 ^{注3)}	172	HR : 0.489 (0.336-0.710) 9.2 カ月 vs 6.3 カ月 p<0.0001	62.1% vs 32.2% p<0.0001

注1) 無作為割付から「増悪」もしくは「死亡」までの期間。

注2) RECIST 基準による判定 (CR+PR)。

注3) CDDP+TXT : シスプラチン+ドセタキセル。

7) Maemondo, M., et al. : N. Engl. J. Med. 2010, 362(25), 2380-2388

8) Mitsudomi, T., et al. : Lancet Oncol. 2010, 11(2), 121-128

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞性肺癌である。

③外国第 III 相臨床試験 (INTEREST)⁹⁾

1 又は 2 レジメンの化学療法治療歴を有する、進行/転移性 (IIIB 期/IV 期) 又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象に本剤 (250mg/日投与) とドセタキセル (75mg/m² 投与) の生存期間を比較する無作為化第 III 相臨床試験が実施された。その結果、主要目的である全生存期間における本剤のドセタキセルに対する非劣性が示された。

また、もう 1 つの主要目的である *EGFR* 遺伝子コピー数が多い患者 (FISH 陽性例) における全生存期間での優越性は示されなかった。

表 主要評価項目 (プロトコール適格例)

	ゲフィチニブ群 (n=723)	ドセタキセル群 (n=710)	ハザード比	96%信頼区間 ^{注1)}	p 値
全生存期間; 中央値	7.6 カ月	8.0 カ月	1.020	0.905-1.150	0.733

共変量を考慮しない Cox 回帰分析

表 主要評価項目 (EGFR FISH 陽性例 : ITT^{注2)})

	ゲフィチニブ群 (n=85)	ドセタキセル群 (n=89)	ハザード比	95%信頼区間	p 値
全生存期間; 中央値	8.4 カ月	7.5 カ月	1.09	0.78-1.51	0.62

共変量を考慮しない Cox 回帰分析

表 副次的評価項目（抗腫瘍効果評価対象例）

	ゲフィチニブ群 (n=659)	ドセタキセル群 (n=657)	ハザード比 (HR) オッズ比 (OR)	95%信頼区間	p 値
無増悪生存期間； 中央値 ^{注3)}	2.2 ヲ月	2.7 ヲ月	HR : 1.045	0.929-1.176	0.466
奏効率 ^{注4)}	9.1%	7.6%	OR : 1.225	0.817-1.835	0.326

無増悪生存期間：共変量について調整した Cox 回帰分析

奏効率：共変量について調整したロジスティック回帰分析

注1) 非劣性はハザード比の信頼区間の上限が 1.154 以下であれば結論付けることができるものとした。

注2) 無作為割付された症例。

注3) 無作為割付から「増悪」もしくは「死亡」までの期間。

注4) RECIST 基準による判定 (CR+PR)。

9) Kim, E.S., et al. : Lancet. 2008, 372(9652), 1809-1818

注) 本剤の承認されている効能又は効果は、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞性肺癌である。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験¹⁰⁾

国内で実施した特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態の悪い患者、本剤投与時の間質性肺炎の合併、化学療法歴有が急性肺障害、間質性肺炎の発現因子として報告されている。

また、全身状態の悪い患者、男性が予後不良因子（転帰死亡）として報告されている。

安全性評価対象症例 3,322 例中 1,867 例 (56.2%) に副作用が認められ、主な副作用は、発疹 568 例 (17.1%)、肝機能異常 369 例 (11.1%)、下痢 367 例 (11.1%)、急性肺障害・間質性肺炎は 193 例 (5.8%) 等であった。急性肺障害・間質性肺炎 193 例のうち、75 例が死亡し、安全性評価対象症例数 3,322 例中の死亡率は 2.3%、急性肺障害・間質性肺炎発現症例数 193 例中の死亡率は 38.9%であった。(2004 年 8 月報告時)

特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」¹⁰⁾における腎障害、肝障害及び特発性肺線維症を合併している症例における副作用発現率は、それぞれ 62.09% (113 例/182 例)、56.37% (230 例/408 例) 及び 83.33% (25 例/30 例) であった。各症例における主な副作用はいずれも発疹、肝機能異常、下痢等であり、安全性評価対象症例で発現した副作用と同様の傾向であった。

腎障害、肝障害及び特発性肺線維症を合併している症例における急性肺障害・間質性肺炎の発現率は、それぞれ 8.24% (15 例/182 例)、8.58% (35 例/408 例) 及び 26.67% (8 例/30 例) であった。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 1.警告 1.3、1.4」及び「VIII. 6.特定の背景を有する患者に対する注意 (1)、(2)、(3)」の項を参照。)

10) 吉田茂：医薬ジャーナル. 2005, 41(2), 772-789

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

1 または 2 レジメン以上の化学治療歴を有する進行または転移性 (IIIB 期又は IV 期) 又は再発性非小細胞肺癌患者を対象とした第 III 相試験を実施した。

「(4)2)① 国内第 III 相製造販売後臨床試験 (V-15-32)」の項を参照。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩、オシメルチニブメシル酸塩、ダコミチニブ水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ゲフィチニブ（イレッサ®）は EGFR チロシンキナーゼ阻害剤である。EGFR は非小細胞肺癌を含め多くの悪性腫瘍で過剰発現しており、腫瘍の増殖・維持に関与していることが明らかになりつつある。さらに EGFR の発現あるいは過剰発現がみられる腫瘍は、発現のみられない腫瘍に比べて高転移性を示すこと、予後不良であることなどが報告されている。

本薬は EGFR チロシンキナーゼを選択的に阻害し、腫瘍細胞の増殖能を低下させる¹¹⁾。また、DNA 断片化¹²⁾ 及び組織形態学的観察^{13) 14)}に基づき、ゲフィチニブがアポトーシスを誘導するとの報告がある。さらに、血管内皮増殖因子（VEGF）の産生抑制を介して腫瘍内の血管新生を阻害することも報告されている¹⁵⁾。さらにゲフィチニブは野生型 EGFR よりも変異型 EGFR に対してより低濃度で阻害作用を示し¹⁶⁾、アポトーシスを誘導することにより¹⁷⁾、悪性腫瘍の増殖抑制あるいは退縮を引き起こすことが報告されている。

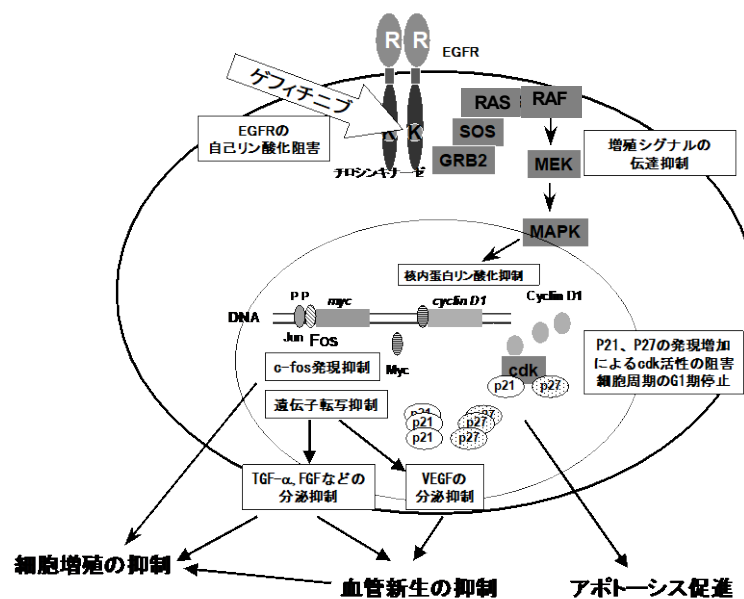


図 ゲフィチニブの推定作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 作用機序を裏付ける試験成績

① EGFR チロシンキナーゼ活性阻害作用 (*in vitro*)¹¹⁾

ゲフィチニブの EGFR チロシンキナーゼ（以下 EGFR-TK）に対する酵素活性阻害作用を *in vitro* にて検討した。EGFR のシグナル伝達の研究に頻用される外陰部扁平上皮癌細胞 A431 の細胞膜画分を EGFR-TK の酵素標品として用い、EGF 存在下、ゲフィチニブを添加して、各種ゲフィチニブ濃度における EGFR-TK 活性を測定した。その結果ゲフィチニブは EGFR-TK 活性を強力に阻害した（平均 IC₅₀ : 0.033 μmol/L [範囲 0.024~0.059 μmol/L]、n=3）。

② EGFR 自己リン酸化阻害作用 (*in vitro*)¹¹⁾

非小細胞肺癌細胞 A549、口腔扁平上皮癌細胞 KB、前立腺癌細胞 Du145、大腸癌細胞 HT29 を用い、*in vitro* におけるゲフィチニブの EGFR 自己リン酸化阻害作用を検討した。腫瘍細胞株に各濃度のゲフィチニブを添加し 2 時間作用させた後、EGF による刺激を与え、リン酸化チロシン残基を検出した。EGF 刺激前にゲフィチニブを作用させることにより、濃度依存的な EGFR 自己リン酸化阻害作用が認められた。本薬は A549 及び Du145 の EGFR 自己リン酸化を 0.16 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で、KB 及び HT29 を 0.8 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で完全に抑制した。

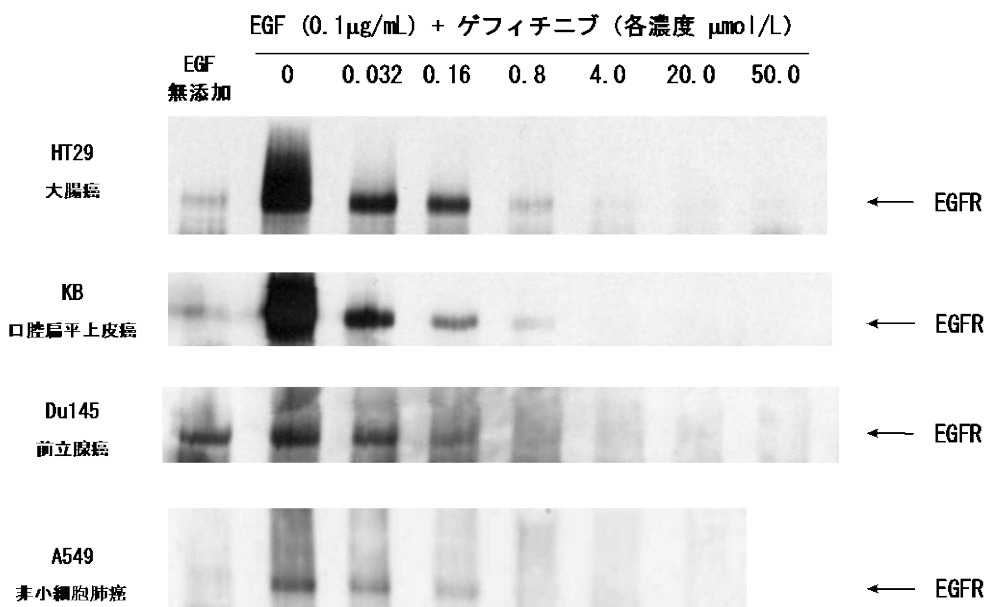


図 腫瘍株の EGFR 自己リン酸化に対するゲフィチニブの作用

③ 酵素選択性・増殖因子選択性

酵素選択性 (*in vitro*)¹¹⁾

in vitro 系において EGFR、ErbB2、KDR 及び Flt-1 など受容体型チロシンキナーゼの各酵素標品に対する阻害作用を ELISA 法により測定した。その結果、本薬は EGFR-TK を強力に阻害した (IC_{50} : 0.027 $\mu\text{mol/L}$ [範囲 0.009 ~ 0.054 $\mu\text{mol/L}$])。一方、本薬の ErbB2、KDR 及び Flt-1 に対する阻害活性は EGFR-TK に対する阻害作用の 1/100 以下であった。また、Raf、MEK1、ERK2 など細胞内シグナル伝達を担うセリン/スレオニンキナーゼに対してもほとんど阻害作用を示さなかった。

表 ゲフィチニブの酵素選択性

酵素	n	ゲフィチニブの IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)
チロシンキナーゼ		
EGFR	5	0.027
ErbB2	5	> 3.7
KDR	2	> 3.7
Flt-1	2	>100
セリン/スレオニンキナーゼ		
Raf	2	> 10
MEK-1	3	> 10
ERK-2 (MAPK)	2	>100

各種増殖因子の作用に及ぼす影響 (*in vitro*)¹¹⁾

*in vitro*系において、各種増殖因子により刺激された血管内皮細胞 HUVEC の増殖に対する本薬の影響を検討した。本薬は EGF により刺激された血管内皮細胞 HUVEC の増殖を強力に阻害した (IC₅₀: 0.03~0.1 μ mol/L) が、FGF、VEGF など EGF 以外の増殖因子による増殖刺激に対する阻害作用は極めて弱かった。これらの結果から、本薬は EGFR のシグナル伝達系を選択的に阻害すると考えられた。

表 EGF, FGF, VEGF による増殖刺激に対するゲフィチニブの阻害作用 (n=3)

増殖刺激因子	ゲフィチニブ IC ₅₀ (μ mol/L)
EGF	0.03~0.1
FGF	1~3
VEGF	1~3

④ c-fos mRNA 発現抑制作用 (*ex vivo*)¹¹⁾

c-fos 遺伝子は、EGF あるいは TGF- α 刺激により短時間で発現が誘導される即初期遺伝子のひとつである。本薬は、EGFR シグナル伝達のバイオマーカーである c-fos mRNA 発現をヌードマウスに移植された外陰部扁平上皮癌細胞 A431 において、用量依存的に阻害した。本薬による c-fos mRNA 発現の誘導阻害作用は本薬投与 6 時間後に最大レベルに達し、36 時間後までに通常レベルに回復した。本結果から、本薬が EGFR を介する増殖シグナルの伝達を可逆的に阻害することが示された。

⑤ 細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

非浸潤性乳管癌細胞 DCIS 移植ヌードマウスに本薬を 200mg/kg/日の用量で 14 日間投与すると、細胞増殖のパラメータである Ki67 が有意に低下した。

⑥ 細胞周期停止作用 (*in vitro*)¹⁹⁾

*in vitro*系で本薬を口腔扁平上皮癌細胞 KB に作用させると、cdk 阻害因子である p21^{cip1/waf1} 及び p27^{kip1} の発現が濃度依存的に誘導された。これに伴い cdk2 活性が抑制され、KB の細胞周期は G1 期で停止した。

⑦ アポトーシス誘導作用 (*in vitro*)¹²⁾

*in vitro*系で大腸癌細胞 GEO、卵巣癌細胞 OVCAR-3、乳癌細胞 ZR-75-1 及び MCF-10A ras を培養し、本薬を各濃度において 4 日間作用させ、ELISA 法により本薬の DNA 断片化作用を検討した。その結果、すべての細胞において濃度依存的に DNA 断片化が促進された。その他の形態学的観察結果を総合すると、本薬による DNA 断片化促進はアポトーシス誘導によるものと考えられ、この作用が本薬の抗腫瘍効果発現に寄与しているものと考えられた。

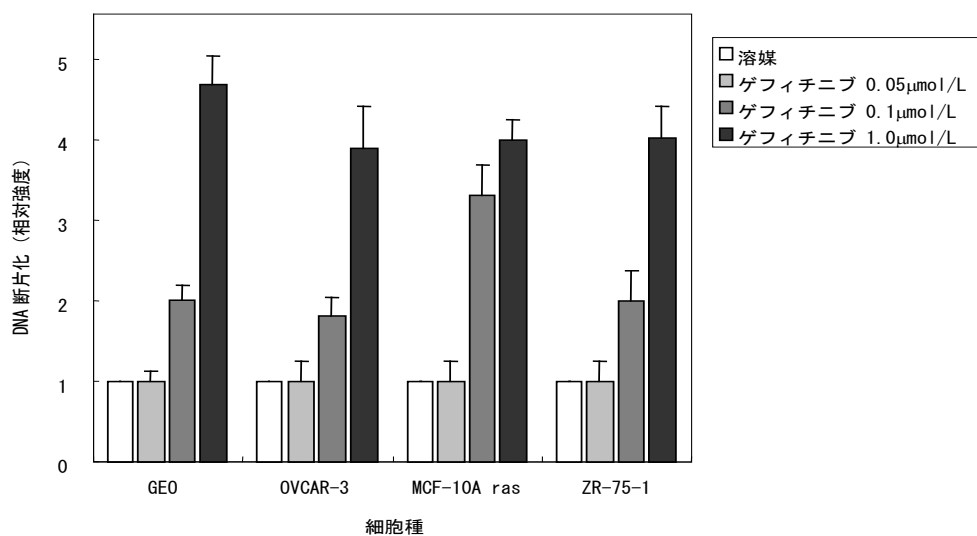


図 ゲフィチニブのアポトーシス誘導作用 (平均±標準偏差, n=4)

⑧ 腫瘍内増殖因子産生抑制作用及び血管新生抑制作用¹⁵⁾

本薬を大腸癌細胞 GEO を移植したヌードマウスに 1.25～5mg/日の用量で 2 週間腹腔内投与(ただし 5 日投与 2 日休薬) すると、Ki67 の低下を伴う用量依存的な腫瘍増殖の抑制がみられた。さらに腫瘍内 TGF- α 、bFGF 及び VEGF の産生が用量依存的に抑制されるとともに、腫瘍内の微小血管数が減少し、血管新生の抑制が確認された。これらの作用は、EGFR チロシンキナーゼ活性の阻害を介した間接的な作用と考えられた。

表 ヒト大腸癌細胞 GEO の増殖因子産生及び血管新生に及ぼすゲフィチニブの作用 (平均 \pm 標準偏差、n=6)

用量 (mg/マウス/日)	腫瘍体積 (cm ³)	染色陽性率 (%)				第 VIII 因子関連 抗原陽性細胞数 ^a
		Ki67	TGF- α	bFGF	VEGF	
0	0.92 \pm 0.15	75 \pm 10	55 \pm 8	45 \pm 10	50 \pm 4	19 \pm 3
1.25	0.68 \pm 0.08	50 \pm 7	40 \pm 6	25 \pm 3	35 \pm 2	8 \pm 2
2.5	0.44 \pm 0.05	40 \pm 5	25 \pm 2	10 \pm 2	15 \pm 4	5 \pm 1
3.75	0.31 \pm 0.07	35 \pm 5	20 \pm 2	5 \pm 3	5 \pm 1	4 \pm 2
5	0.16 \pm 0.04	25 \pm 2	5 \pm 1	5 \pm 1	3 \pm 2	4 \pm 1

^a 各投与群から任意に 3 個の腫瘍を選択し、腫瘍ごとに 5 視野中の陽性細胞数の平均値を求め、さらに 3 個の腫瘍の平均値 \pm 標準偏差として結果を表示した。第 VIII 因子関連抗原陽性の細胞数を腫瘍内微小血管数とした。

(3) 抗腫瘍効果

① ヒト腫瘍細胞に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)¹¹⁾

in vitro 系において本薬は、EGF により刺激された口腔扁平上皮癌細胞 KB の増殖を強力に阻害した (IC₅₀: 0.054 μ mol/L)。一方、EGF 非刺激下 (通常の血清添加の培養条件下) での KB 細胞の増殖に及ぼす本薬の阻害作用は約 160 倍弱かった (IC₅₀: 8.8 μ mol/L)。本試験の結果から、本薬は EGF 刺激による腫瘍細胞の増殖を特異的かつ強力に阻害することが示された。

② ヒト腫瘍ヌードマウス移植系における増殖抑制作用 (*in vivo*)¹¹⁾

ヒト腫瘍ヌードマウス移植系において、本薬は 12.5～200mg/kg/日の用量で非小細胞肺癌細胞 A549、前立腺癌細胞 Du145、外陰部扁平上皮癌細胞 A431、大腸癌細胞 CR10、HCT15、HT29、LoVo、口腔扁平上皮癌細胞 KB、卵巣癌細胞 HX62 に対して腫瘍増殖抑制作用を示した。

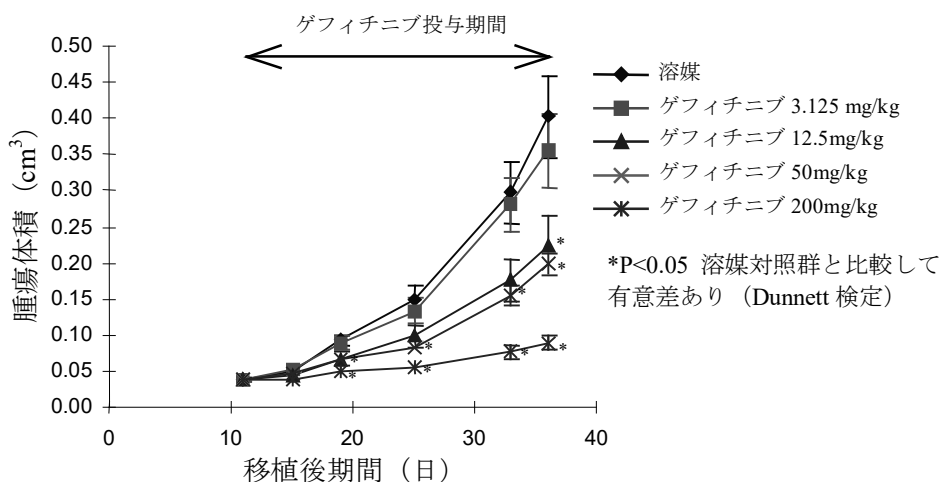


図 A549 ニューマウス移植系におけるゲフィチニブの作用 (平均 \pm 標準偏差、n=10)

③ 進行腫瘍に対する長期投与の効果¹⁾

本薬を 200mg/kg/日の用量で外陰部扁平上皮癌細胞 A431 を移植したヌードマウスに 91 日間にわたって投与すると、進行した A431 腫瘍に対して退縮作用を示した。本薬の作用は可逆的であり、休薬によって腫瘍の再増殖が認められた。

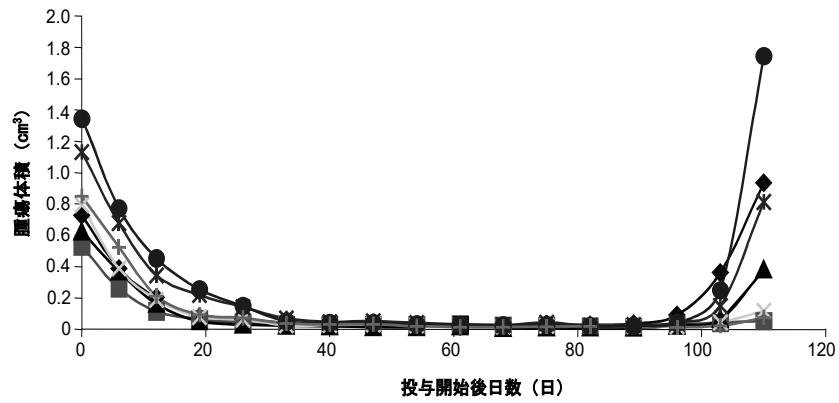


図 増殖の進行した A431 腫瘍に対するゲフィチニブの作用 (個体別データ、n=7)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移、測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

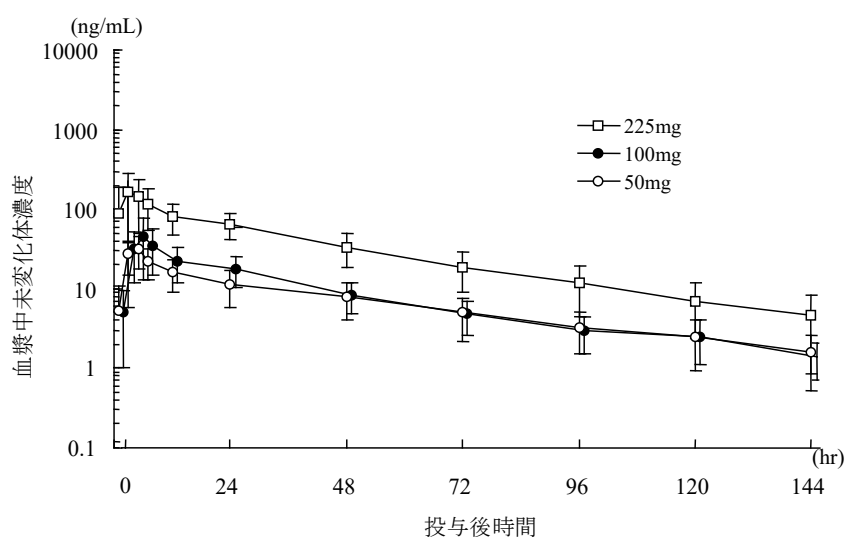
T_{max} : 3~4 時間 (単回投与時)

3~6 時間 (反復投与時)

◆ 単回投与 1)

日本人固形癌患者に本剤 50mg、100mg、225 mg を単回経口投与したとき、その吸収は緩徐であり、 T_{max} (中央値) は 3~4 時間であった。

血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。



図： 日本人固形癌患者にゲフィチニブを 50~225 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移 (平均±標準偏差)

表： 日本人固形癌患者にゲフィチニブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ(平均±標準偏差)

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr) †	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
50mg	5	33.1±12.4	3.0	37.8±11.3	1111 ±525
100mg	4	48.9±28.6	4.0	35.4±7.1	1337 ±550
225mg	6	188±120	4.0	30.1±4.6	4968 ±2125

† : 中央値

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、250mg 1 日 1 回投与である。

◆ 反復投与¹⁾

日本人固形癌患者に本剤 50mg、100mg、225mg、400mg、525mg、700mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、血漿中濃度は、投与開始 7~10 日後に定常状態に達した。

225 mg 反復投与時の投与第 3、7、10 及び 14 日目の投与前の血漿中未変化体濃度（トラフ濃度）を表 1 に示す。また、14 日間反復経口投与した後の各投与量における薬物動態パラメータを表 2 に示す。

表 1：日本人固形癌患者における本剤 225 mg 経口投与時のトラフ血漿中未変化体濃度 (ng/mL) の推移 (平均値±標準偏差、n=6)

3 日目	7 日目	10 日目	14 日目
102±29.1	165±73.2	185±72.6	201±93.9

表 2：日本人固形癌患者にゲフィチニブを 14 日間反復経口投与した後の薬物動態パラメータ (平均±標準偏差)

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) †	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
50mg	4	73.8±51.8	6.0	51.7±18.8	4152±2683
100mg	4	110±35.0	5.0	45.3±17.6	5871±3224
225mg	6	384±194	5.0	41.3±9.9	16660±10630
400mg	4	861±465	3.0	45.0±20.8	43136±40654
525mg	6	999±602	5.0	59.4±10.4	80996±61781
700mg	6	1251±495	5.0	55.0±14.5	86020±40530

†：中央値

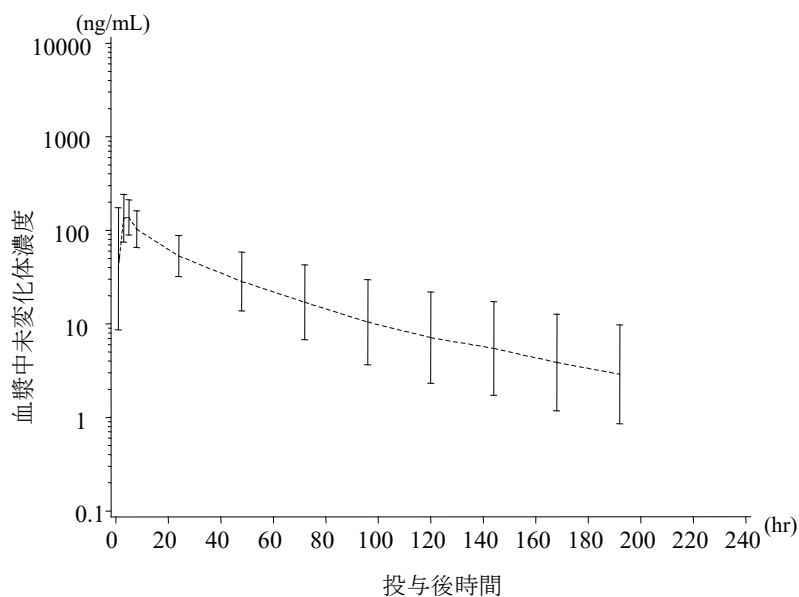
注) 本剤の承認されている用法及び用量は、250mg 1 日 1 回投与である。

(3) 通常用量での血中濃度

◆ 単回投与²⁾

(海外データ)

固形癌患者 17 例に本剤 250mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。



図： 固形癌患者に本剤 250mg を単回経口したときの血漿中未変化体濃度推移 (平均±標準偏差)

表：固形癌患者に本剤 250mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (n=17)

Cmax (ng/mL) 幾何平均 (CV%)	Tmax (hr) 中央値 (範囲)	t _{1/2} (hr) 平均 (標準偏差)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) 幾何平均 (CV%)
159 (46)	3 (1~8)	51 (23)	5115 (69)

◆ 反復投与²¹⁾

国際共同第 II 相臨床試験において、日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者に本剤 250mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、定常状態時のトラフ血漿中未変化体濃度は 264±5.8 (平均±標準誤差) ng/mL であった。

◆ 食事の影響²²⁾

(海外データ)

欧米人健康志願者 (n=25) において、空腹時及び食後に本剤 250mg を単回経口投与し、薬物動態を比較したところ、食後投与したときの AUC 及び C_{max} は、空腹時投与と比較してそれぞれ 37%及び 32%増加したが、臨床上特に問題となる変化ではなかった。

◆ 胃内 pH の影響²²⁾

(海外データ)

欧米人健康志願者 (n=25) において、制酸剤を用い約 6~7 時間にわたり胃内 pH を 5 以上で維持した条件下で本剤 250mg を単回経口投与したところ、AUC が約 50%減少した。

◆ 肝機能障害の影響²³⁾

(海外データ)

Child-Pugh 分類による軽度、中等度及び重度の肝硬変による肝機能障害患者 (非担癌患者) に、本剤 250mg を単回経口投与したとき、中等度及び重度の肝機能障害患者では未変化体の AUC の平均は健康被験者の 3.1 倍を示した。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6. (3) 肝機能障害患者 9.3.1」の項を参照。)

◆ 併用薬による影響

1) リファンピシン²⁴⁾

本剤 500mg²³⁾ を強力な CYP3A4 の誘導剤であるリファンピシン 600mg/日と併用投与したとき、本剤の AUC が 17%に減少した (外国人データ)。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. (2) 10.2 併用注意」の項を参照。)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、250mg1 日 1 回投与である。

2) イトラコナゾール²⁴⁾

本剤 250mg を強力な CYP3A4 の阻害剤であるイトラコナゾール 200mg/日と併用投与したとき、本剤の AUC が 78%増加した (外国人データ)。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. (2) 10.2 併用注意」の項を参照。)

3) ラニチジン²²⁾

ラニチジン 450mg の 2 回投与及び炭酸水素ナトリウムの追加投与により胃内 pH を 5 以上に約 6~7 時間維持した条件下で、本剤 250mg を単回経口投与したところ、本剤の AUC が 47%減少した (外国人データ)。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」、「VIII. 7. (2) 10.2 併用注意」及び「IV. 製剤に関する項目 5. 溶出試験」の項を参照。)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ²⁰⁾

(海外データ)

欧米人固形癌患者 17 例に本薬 250mg を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 59%であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス²⁰⁾

(海外データ)

欧米人固形癌患者 19 例に本薬 50mg を静脈内持続投与したときの血漿クリアランスは、約 500mL/分であった。

(5) 分布容積²⁰⁾

(海外データ)

欧米人固形癌患者 19 例に本薬 50mg を静脈内持続投与したときの定常状態における分布容積は、1400L であった。

(6) 血漿蛋白結合率²⁵⁾

約 90% (ヒト *in vitro*)

本薬は血清アルブミン及び α 1-酸性糖タンパクに結合する。

3. 吸収²⁰⁾

(海外データ)

欧米人固形癌患者 17 例に、本剤 250mg を単回経口投与したときと、本剤 50mg を単回静脈内投与したときの AUC より得られたバイオアベイラビリティは 59%であり、本剤の吸収は比較的良好であることが示唆された。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

ヒトでは該当資料なし

<参考>

¹⁴C-ゲフィチニブをラットに単回経口投与したとき、脳における放射能濃度は血液中濃度と比較して低く推移し、本薬は血液-脳関門は通過しにくいことが示唆された。

(2) 胎児への移行性

ヒトでは該当資料なし

<参考>

妊娠動物 (ラット及びウサギ) に ¹⁴C-ゲフィチニブを単回経口投与したとき、胎児組織中に放射能が検出されたことから、本薬及びその代謝物の胎児移行性が確認された。

(3) 乳汁中への移行性

ヒトでは該当資料なし

<参考>

授乳中のラットに ¹⁴C-ゲフィチニブを単回経口投与したとき、投与後 2~24 時間の乳汁中放射能濃度は血中放射能濃度より 11~19 倍高かった。乳汁中放射能の大部分が未変化体 (¹⁴C-ゲフィチニブ) であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ヒトでは該当資料なし

<参考>

¹⁴C-ゲフィチニブをラットに単回経口投与し、組織内分布を定量的全身オートラジオグラフィにより検討した。¹⁴C-ゲフィチニブの吸収は速やかで、放射能は広範な組織に分布した。ほとんどの組織で投与 2 時間後に最高放射能濃度を示した。肝臓、腎臓、肺、消化管等で高い放射能が検出された。また、涙腺、唾液腺及び副腎等の腺組織においても高い放射能が検出された。各組織の放射能濃度は緩徐に低下したが、投与 96 時間後においても放射能は検出された。メラニン含有組織 (眼、有色皮膚) では 96 時間後においても他の組織と比較して放射能が高濃度に維持され、塩基性薬剤でよく見られるように、本剤のメラニンへの結合性が示唆された。

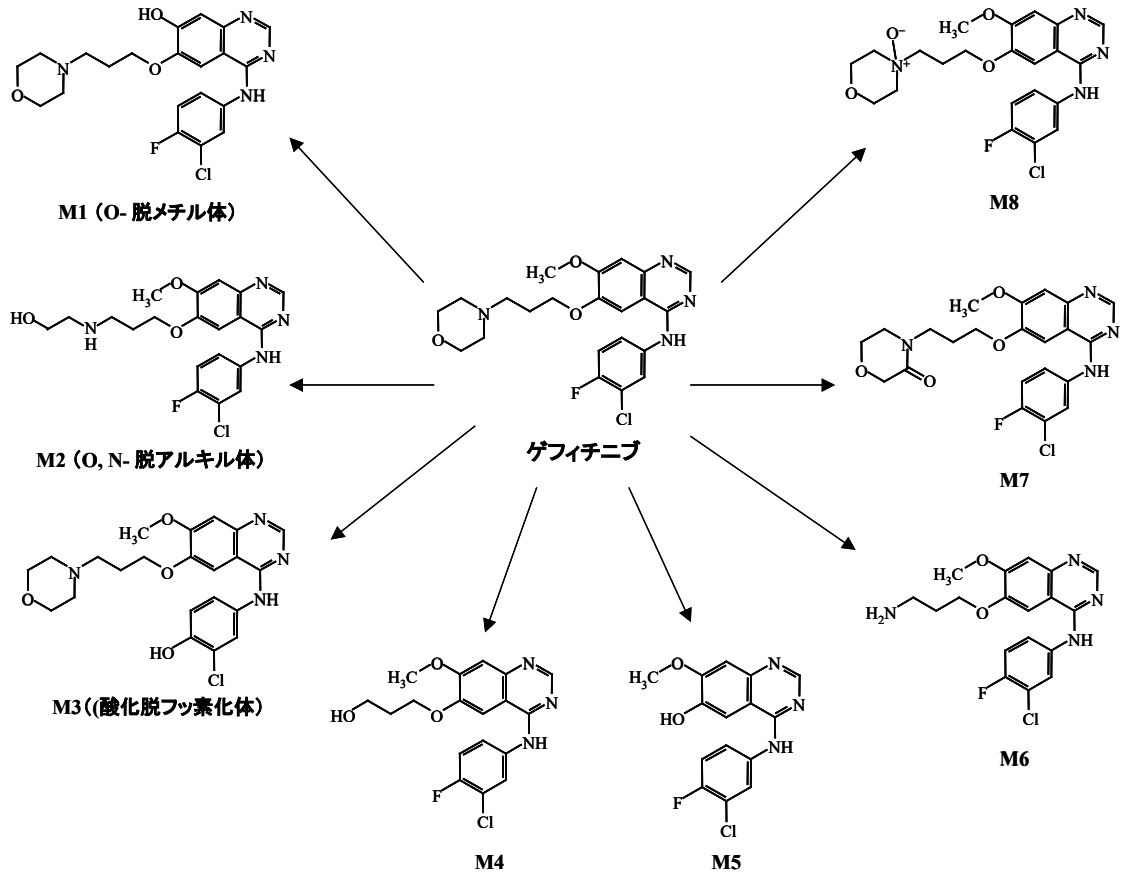
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{26) 27)}

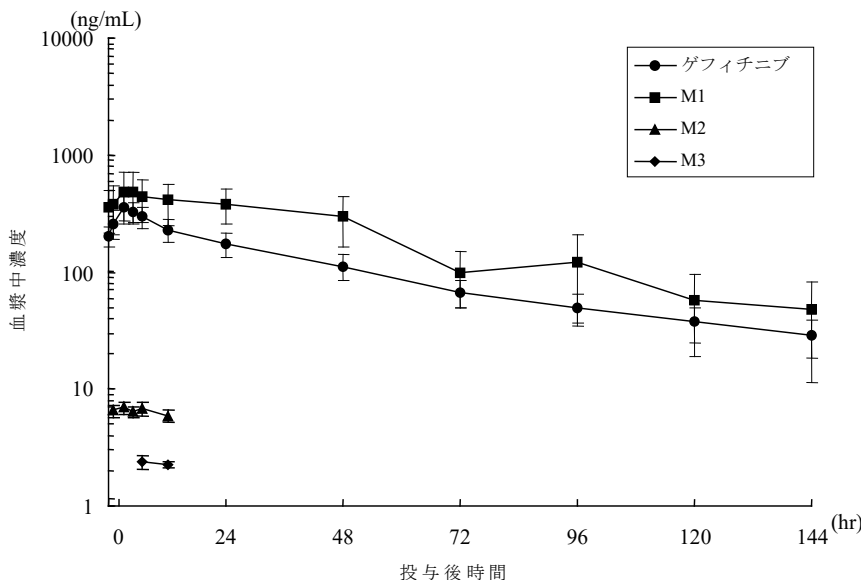
ラット、イヌ、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験より、これらの動物種で本薬は高度に代謝されることが示された。ヒト肝細胞で生成した主代謝物は、ラットあるいはイヌ肝細胞でも生成された。

ゲフィチニブの血漿中代謝物（ヒト）²⁶⁾

ヒト血漿中には、ゲフィチニブの O-脱メチル体 (M1)、O,N-脱アルキル体 (M2)、酸化脱フッ素体 (M3) 及びその他 5 種の代謝物 (M4、M5、M6、M7、M8) が認められた。ヒトにおける主代謝物は O-脱メチル体 (M1) であった。



固形癌患者に本剤 225mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、5 種の代謝物が定量可能であった²¹⁾。血漿中 O-脱メチル体 (M1) 濃度は、概ね血漿中ゲフィチニブ濃度と同程度であったが、その他の代謝物の血漿中濃度は、ゲフィチニブ及び O-脱メチル体と比較して、顕著に低かった。ゲフィチニブ及び主な代謝物の血漿中濃度推移を以下に示す。



図： 固形癌患者にゲフィチニブ 225 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの第 14 日目における血漿中ゲフィチニブ及び代謝物濃度推移 (平均±標準誤差、n=6)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、250mg 1 日 1 回投与である。

(2) 代謝に関する酵素(CYP450 等)の分子種²⁷⁾

本剤の血漿中の主代謝物である O-脱メチル体への代謝には、CYP2D6 が関与し、その他の代謝経路では主に CYP3A4 が関与する。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及びその比率²⁸⁾

本剤の血漿中の主代謝物である O-脱メチル体 (M1) の細胞増殖阻害作用*は、未変化体 (ゲフィチニブ) の約 14 分の 1 であった。一方、酵素阻害試験では、M1 の EGFR チロシンキナーゼ阻害作用は、未変化体と同等であった。細胞増殖阻害作用と酵素阻害作用の違いは、M1 の極性が高く細胞膜透過性が低いことによると考えられる。

* : EGF 刺激下の KB 口腔扁平上皮癌細胞の増殖に対する阻害作用

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

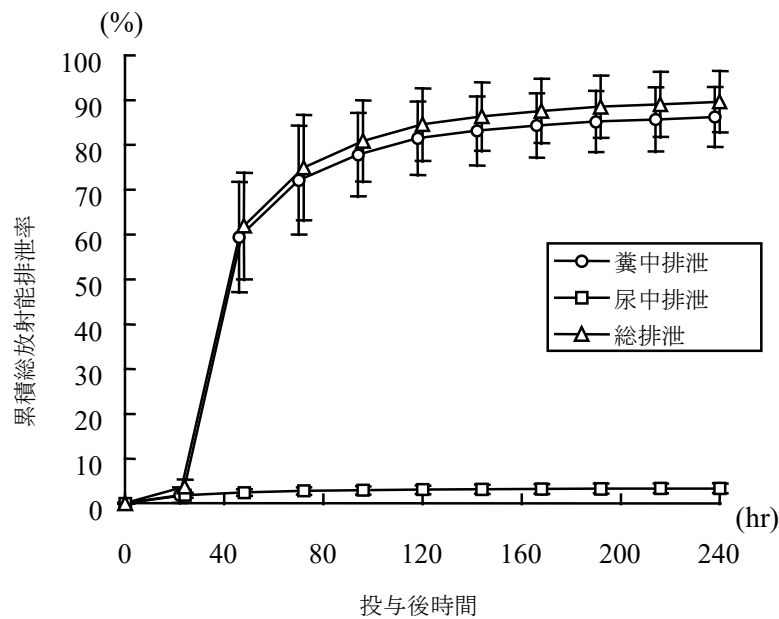
(2) 排泄率

(3) 排泄速度

(海外データ) ²⁹⁾

欧米人健康志願者 (n=6) に ^{14}C -ゲフィチニブ 50mg を単回経口投与した後、10 日間尿及び糞を採取し、総放射能の尿糞中排泄率を検討した。

投与された放射能の約 90%が尿糞中に排泄され、そのほとんどが糞便中に排泄された。尿中排泄率は投与量の 4%未満であった。糞便中に排泄された総放射能の約 60%は投与後 48 時間以内に排泄され、消失速度はその後低下し、投与量の約 10%は 10 日間の試料採取後でもまだ排泄されなかった。



図：健康成人男性に ^{14}C -ゲフィチニブを 50 mg の用量で経口投与したときの累積総放射能排泄率の経時推移 (投与量に対する割合 (%)、平均±標準偏差)

< 参考：胆管カニューレを施したラットの試験 > ³⁰⁾

胆管カニューレを施したラットの試験から、 ^{14}C -ゲフィチニブを経口投与したとき、吸収量の約 80%に相当する放射能が胆汁中に排泄されることが示された。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。[8.2 参照]
- 1.2 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後 4 週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 1.3 特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併は、本剤投与中に発現した急性肺障害、間質性肺炎発症後の転帰において、死亡につながる重要な危険因子である。このため、本剤による治療を開始するにあたり、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併の有無を確認し、これらの合併症を有する患者に使用する場合には特に注意すること。[9.1.1、17.2 参照]
- 1.4 急性肺障害、間質性肺炎による致死的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。[9.1.2、17.2 参照]
- 1.5 本剤は、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。

(解 説)

本剤の市販後使用において、本剤との関連性を否定できない間質性肺炎などの重篤な肺障害が発現し、死亡に至った症例が報告されており、その中には投与開始後早期に症状が発現し、急速に進行する症例が認められている。また、本剤投与による急性肺障害・間質性肺炎の早期発見及び診断・治療に有用な情報を得ることを主たる目的として、社外専門家を委員とした「ゲフィチニブ（イレッサ錠 250）の急性肺障害・間質性肺炎に関する専門家会議」を組織し、詳細情報を入手し得た症例（152 例）について審議された結果、特に「特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎」の合併が、本剤投与における急性肺障害・間質性肺炎発症の危険因子である可能性が否定できず、発症後の転帰においては死亡につながる重要な危険因子と考えられる、との結論が出された。

また、「全身状態が悪い患者」については、市販後に実施した特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」¹⁰⁾における多変量解析の結果、急性肺障害・間質性肺炎の発症及び転帰死亡につながる危険因子であることが新たに検証された。

本剤を安全にご使用いただくため、インフォームドコンセントや情報提供の徹底が必要であること、また、より適切な管理の下で使用していただく必要があるため、本項目を設定した。（「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.1、8.2」、「VIII.6.(1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.1、9.1.2」、「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.1」及び「V.治療に関する項目 3.(5) 1)使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験」の項を併せて参照。）

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解 説)

一般に、薬剤によるアレルギーを起こした患者に同じ薬剤を再投与した場合、重篤なアレルギーを起こす可能性があることから、注意喚起のため本項目を設定した。

本剤の投与により異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関する注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1 参照]

(解説)

本剤の市販後使用において、本剤との関連性を否定できない重篤な急性肺障害、間質性肺炎等が発現し、死亡に至った症例が報告されている。これらの副作用を早期発見するためには、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）の十分な観察や定期的な胸部X線検査の実施が必要と考え、本項目を設定した。なお、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）などの検査を実施すること。（「Ⅷ.1.警告内容とその理由1.2」、「Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者9.1.1」及び「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状11.1.1」の項を参照。）

8.2 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とともに、臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。[1.1 参照]

(解説)

本剤の市販後使用において、本剤との関連性を否定できない重篤な急性肺障害、間質性肺炎等が発現し、死亡に至った症例が報告されている。これらの副作用を早期発見するためには、患者が「息切れ、呼吸困難、咳及び発熱等」の症状を自覚した場合に、速やかに医療機関を受診することが重要である。このことを患者に十分説明していただく必要があると考え、本項目を設定した。（「Ⅷ.1.警告内容とその理由1.1」の項を参照。）

8.3 AST、ALT等の肝機能検査値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は1～2ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましい。[9.3.1、11.1.5 参照]

(解説)

国際共同第Ⅱ相臨床試験（IDEAL-1）及び外国第Ⅱ相臨床試験（IDEAL-2）（いずれも本剤250mg/日投与群）において、AST（5.9%）、ALT（6.8%）等の肝機能検査値上昇がみられた。そのうち大半は、軽度から中等度の無症候性の肝機能検査値上昇であり、自覚症状を伴わず肝機能検査値が上昇しているおそれがあるため、1～2ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましいと考え、本項目を設定した。また、重度の肝機能検査値がみられた場合には、投与の中止を考慮すること。（「Ⅷ.6.(3)肝機能障害患者9.3.1」、「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状11.1.5」の項を参照。）

8.4 皮膚の副作用があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは対症療法を施すなど適切な処置を行うこと。

(解説)

国際共同第Ⅱ相臨床試験（IDEAL-1）及び外国第Ⅱ相臨床試験（IDEAL-2）（いずれも本剤250mg/日投与群）において、高頻度で認められた副作用は、発疹（44.9%）、そう痒症（19.0%）、皮膚乾燥（20.0%）、ざ瘡（18.5%）等の皮膚症状であった。そのうち大半は軽度から中等度の症状であり、本剤の継続投与中、又は休薬により回復している。このため、皮膚の副作用があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは副作用に対する対症療法を施すなどの処置が必要と考え、本項目を設定した。

8.5 臨床試験において無力症が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。

(解説)

国際共同第Ⅱ相臨床試験（IDEAL-1）及び外国第Ⅱ相臨床試験（IDEAL-2）（いずれも本剤250mg/日投与群）において無力症（6.8%）が報告されていることから、注意が必要であると考え、本項目を設定した。

8.6 非臨床試験において本剤による QT 延長の可能性が示唆されていることから、必要に応じて心電図検査を実施すること。[15.2.1 参照]

(解説)

非臨床試験において、本剤による QT 延長の可能性が示唆されたことから、必要に応じて心電図検査を実施するなどの注意を行うべきであると考え、本項目を設定した。

(「VIII.12.(2)非臨床試験に基づく情報 15.2.1」の項を参照。)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 急性肺障害、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎またはこれらの疾患の既往歴のある患者

間質性肺炎が増悪し、致死的となる症例が報告されている。[1.3、17.2 参照]

(解説)

本剤の市販後使用において、本剤との関連性を否定できない重篤な急性肺障害、間質性肺炎等が発現し、死亡に至った症例が報告されている。特に急性肺障害、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎またはこれらの疾患の既往歴のある患者への投与は、本剤投与中に発現した間質性肺炎発症後の転帰において、死亡につながる重要な危険因子になると考えられることから、注意喚起のため、本項目を設定した。(「VIII.1.警告内容とその理由 1.3」、「V.治療に関する項目 3.(5)治療的使用 1)」の項を参照。)

9.1.2 全身状態の悪い患者

全身状態の悪化とともに急性肺障害、間質性肺炎の発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。[1.4、17.2 参照]

(解説)

市販後に実施した特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」¹⁰⁾における多変量解析の結果、急性肺障害・間質性肺炎の発症及び転帰死亡につながる危険因子であることが新たに検証されたことから、注意喚起のため、本項目を設定した。(「VIII.1.警告内容とその理由 1.4」、「V.治療に関する項目 3.(5)治療的使用 1)」の項を参照。)

9.1.3 無酸症など著しい低胃酸状態が持続している患者

無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。[7.1、10.2、16.7.3、19.参照]

(解説)

健康成人を対象とした試験において、制酸剤を用いて約 6～7 時間にわたり胃内 pH を 5 以上で維持したところ、本剤の AUC が約 50%減少した。このことから、無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱することが示唆されるため、本項目を設定した。

(「V.治療に関する項目 2.用法及び用量 7.1」、「VIII.7.(2)併用注意とその理由 10.2」、「VII.薬物動態に関する項目 1.(3)◆併用薬による影響 3)ラニチジン」及び「IV.製剤に関する項目 5.溶出試験」の項を参照。)

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者

本剤投与中に肝機能検査値の上昇がみられている。また、本剤の血中濃度の上昇がみられるとの報告がある。[8.3、11.1.5、16.6.1 参照]

(解説)

国際共同第 II 相臨床試験 (IDEAL-1) 及び外国第 II 相臨床試験 (IDEAL-2) (いずれも本剤 250mg/日投与群) において、AST (5.9%)、ALT (6.8%) 等の肝機能検査値上昇がみられた。また、海外におけ

る肝機能障害患者による薬物動態試験結果において、本剤の未変化体の AUC の上昇が認められたことから、注意喚起のため本項目を設定した。（「VIII.5 重要な基本的注意とその理由」、「VIII.8(1) 重大な副作用と初期症状 11.1.5」及び「VII.薬物動態に関する項 1.(3)◆肝機能障害の影響」の項を参照。）

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

本剤投与中の女性には妊娠を避けるよう指導すること。[9.5 参照]

(解説)

ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験において、黄体数、着床数並びに生存胎児数の減少が認められた。また、ラット及びウサギにおいて、本剤の胎盤移行性が認められていることから本項目を設定した。（「VIII.6.(5) 妊婦」の項を参照。）

(5) 妊婦

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、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。動物実験で胎児重量の減少（ウサギ）、生存出生児数の減少（ラット）及び出生児の早期死亡（ラット）が認められている。[9.4 参照]

(解説)

器官形成期投与試験では、ラット及びウサギのいずれにも催奇形性を示唆する所見は認められなかったが、ウサギにおいて胎児体重減少が認められた。また、ラットにおける器官形成期、周産期及び授乳期投与試験では、生存出生児数の減少、20mg/kg/day（母動物の毒性用量）投与群において出生後間もない新生児の生存率が顕著に低下し、5mg/kg/day 群でも、弱いながら同様の結果が得られたことから、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。（「VIII.6.(4) 生殖能を有する者」の項を参照。）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。

(解説)

ラットにおける試験で、本剤の乳汁中への移行が認められている。授乳中の子供へのリスクを考慮し、授乳しないことが望ましい。

(7) 小児等

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。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

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。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

なお、本剤の臨床試験成績から、65 歳以上と 65 歳未満で血漿中濃度及び副作用発現率並びにその程度に差はみられていない。

(解説)

日本及び外国における第 I 相試験、第 I/II 相試験及び国際共同第 II 相臨床試験（IDEAL-1）及び米国第 II 相臨床試験（IDEAL-2）について、65 歳以上と 65 歳未満で層別し検討したところ、副作用発現率はほぼ同程度であった。また、国際共同第 II 相臨床試験に（IDEAL-1）におけるポピュレーションファーマコキネティクス（PPK）解析の結果、年齢と薬物動態との間に相関は認められなかった。しかしながら、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いと考えられることから、注意喚起のため本項目を設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

in vitro 試験において、本薬は薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP3A4) で代謝されることが示唆されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4 活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4 誘導剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。〔10.2、16.4、16.7.1、16.7.2 参照〕

一方、本薬は *in vitro* 試験において CYP2D6 を阻害することが示唆されているので、CYP2D6 により代謝される他の薬剤の血中濃度を増加させる可能性がある（本剤とメトプロロールの併用では、メトプロロールの AUC は平均で 35%増加した）。

(解 説)

in vitro 試験において、本剤は薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP3A4) で代謝されることが示唆された。このため、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤 (CYP3A4 誘導剤及び CYP3A4 阻害剤) と併用する場合には注意が必要であると考えた。（「VIII.7.(2)併用注意とその理由 10.2」、「VII.薬物動態に関する項目 5.代謝」、「VII.薬物動態に関する項目 1.(3)◆併用薬による影響 1)リファンピシン及び 2)イトラコナゾール」の項を参照。）

一方、*in vitro* 試験において、本剤は CYP2D6 を阻害することが示唆されている。

癌患者を対象に、ゲフィチニブとの併用におけるメトプロロール酒石酸塩 (CYP2D6 により代謝される薬剤) の薬物動態を検討した (メトプロロール酒石酸塩 50mg 単独投与群: 15 例、ゲフィチニブ 500mg* 及びメトプロロール酒石酸塩 50mg 併用群: 15 例)。その結果、併用群ではメトプロロール酒石酸塩の平均 AUC 増加率が 35%であり²⁴⁾、臨床上問題となるような相互作用はないと判断したが、CYP2D6 により代謝される他の薬剤の血中濃度を増加させる可能性は否定できないことから、本記載を行った。

* 本剤の承認されている用法及び用量は 250mg1 日 1 回投与である。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 誘導剤 フェニトイン、 カルバマゼピン、 リファンピシン、 バルビツール酸系薬物、 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 等 〔16.7.1 参照〕	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱 するおそれがある。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与 しているため、左記薬剤のような CYP3A4 誘導剤との併用で、本剤の代 謝が亢進し血中濃度が低下する可 能性がある。

(解 説)

CYP3A4 誘導作用を有する薬剤を服用している患者に本剤を投与した場合には、本剤の代謝が亢進され、血中濃度が低下することにより作用が減弱するおそれがある。本剤と CYP3A4 の誘導剤であるリファンピシンを併用した際、本剤の AUC が単独投与時の約 17%に減少した²⁴⁾。

なお、本項目では該当薬剤として、比較的強い CYP3A4 誘導作用を示す薬物として知られており、臨床現場で併用される可能性が高いフェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、バルビツール酸系薬物を、また、健康食品等に含まれることが多いセイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) を例としてあげている。（「VII.薬物動態に関する項目 1.(3)◆併用薬による影響 1)リファンピシン」の項を参照。）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等）、 マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等）、 リトナビル、 ジルチアゼム塩酸塩、 ベラパミル塩酸塩等 グレープフルーツジュース [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、左記のような CYP3A4 阻害剤等との併用で、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。

(解 説)

CYP3A4 阻害作用を示す薬剤を服用している患者に本剤を投与した場合には、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が増加することにより、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。本剤と CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールを併用したとき、本剤の AUC が単独投与時に比べ約 80%増加した²⁴⁾。なお、本項目では該当薬剤として、比較的強い CYP3A4 阻害作用を示す薬物として知られており、臨床現場で併用される可能性が高いアゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質、リトナビル、ジルチアゼム塩酸塩、ベラパミル塩酸塩を、また CYP3A4 を阻害することが一般に知られている飲食物であるグレープフルーツジュースを例としてあげている。（「VII.薬物動態に関する項目 1.(3)◆併用薬による影響 2)イトラコナゾール」の項を参照。）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等 H ₂ -受容体拮抗剤 ラニチジン塩酸塩等 [9.1.3、16.7.3 参照]	著しい低胃酸状態が持続することにより、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の溶解性が pH に依存することから、胃内 pH が持続的に上昇した条件下において、本剤の吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。

(解 説)

本製剤の溶出試験において、pH 5.0 以下では 15 分以内に 85%以上の溶出がみられたが、pH が増加するにつれて溶出率が次第に低下しており、溶解度は pH に依存することが示唆されている。このため、著しい低胃酸状態を維持させるおそれのある薬剤を服用している患者に本剤を投与した場合、本剤の吸収が低下することにより血中濃度が低下し、作用減弱につながる可能性が考えられることから注意が必要であると考え、本項目を設定した。

健康成人を対象とした試験において、制酸剤を用いて約 6～7 時間にわたり胃内 pH を 5 以上で維持したところ、本剤の AUC が約 50%減少した²²⁾。

なお、本項目では胃内 pH を持続的に上昇させるおそれのある薬剤として、プロトンポンプ阻害剤及び H₂-受容体拮抗剤を例としてあげている。（「VIII.6(1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」及び「VII.薬物動態に関する項目 1.(3)◆併用薬による影響 3)ラニチジン」の項を参照。）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	INR 上昇や出血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する場合には、定期的にプロトロンビン時間又は INR のモニターを行うこと。	機序は不明。

(解 説)

発現機序は不明であるが、これまでに本剤を投与された約 7,000 例の症例から、ワルファリンを継続的に投与されていた患者において、INR (International normalized ratio:プロトロンビン比を国際的に標準化した値) 上昇や出血がみられたとの報告 (頻度不明) がある。このため、本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又は INR のモニターが必要であると考え、本項目を設定した。

8. 副作用

副作用の概要

特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」において、安全性評価対象症例 3,322 例中 1,867 例 (56.2%) に副作用が認められ、主な副作用は、発疹 568 例 (17.1%)、肝機能異常 369 例 (11.1%)、下痢 367 例 (11.1%)、急性肺障害・間質性肺炎は 193 例 (5.8%) 等であった。急性肺障害・間質性肺炎 193 例のうち、75 例が死亡し、安全性評価対象症例数 3,322 例中の死亡率は 2.3%、急性肺障害・間質性肺炎発現症例数 193 例中の死亡率は 38.9%であった。(2004 年 8 月報告時)

国内第 III 相製造販売後臨床試験 (V-15-32) において、安全性評価対象症例 244 例中 233 例 (95.5%) に副作用が認められ、主な副作用は、発疹 158 例 (64.8%)、下痢 113 例 (46.3%)、皮膚乾燥 84 例 (34.4%) 等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は 13 例 (5.3%) で、そのうち死亡例は 3 例であった。

日本人 114 例を含むアジア国際共同第 III 相試験 (IPASS) において、安全性評価対象症例 607 例中 538 例 (88.6%) に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡 394 例 (64.9%)、下痢 254 例 (41.8%)、皮膚乾燥 143 例 (23.6%) 等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は 8 例 (1.3%) で、そのうち死亡例は 3 例であった。(効能又は効果の一部変更承認時)

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性肺障害、間質性肺炎 (1~10%未満)

急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1 参照]

(解説)

本剤との関連性を否定できない重篤な急性肺障害、間質性肺炎などが報告されているため、注意喚起のため本項目を設定した。

(「VIII.1.警告内容とその理由 1.2」、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.1」及び「VIII.6.(1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」の項を参照。)

初期症状：息切れ、呼吸困難、咳、発熱 など

11.1.2 重度の下痢 (1%未満)

下痢があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは対症療法を施すなど、速やかに適切な処置を行うこと。

(解説)

重度の下痢が報告されているため、注意喚起のため本項目を設定した。

初期症状：水性便、さしこむような激しい腹痛、頻回の下痢 など

11.1.3 脱水 (1%未満)

下痢、嘔気、嘔吐又は食欲不振に伴う脱水があらわれることがある。なお、脱水により腎不全に至った症例も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。

(解説)

下痢、嘔気、嘔吐、食欲不振に伴う脱水、及び脱水から腎不全に至った症例が報告されているため、注意喚起のため本項目を設定した。

初期症状：過呼吸、意識障害、口渇・口唇の乾燥、尿量の減少 など

11.1.4 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)、多形紅斑 (1%未満)

(解 説)

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、多形紅斑、及び皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 等の水疱性皮膚障害がみられたため、注意喚起のため本項目を設定した。
初期症状：発熱、全身の赤い斑点とやぶれやすい水疱、まぶたや眼の充血、排泄痛、口内炎 など

11.1.5 肝炎 (頻度不明)、肝機能障害 (10%以上)、黄疸 (頻度不明)、肝不全 (頻度不明)

肝炎、AST、ALT、LDH、 γ -GTP、Al-P、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全に至った症例も報告されている。重度の肝機能検査値変動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。[8.3、9.3.1 参照]

(解 説)

肝炎、AST、ALT、LDH、 γ -GTP、Al-P、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸、及び肝不全に至った症例が報告されているため、注意喚起のため本項目を設定した。

(「VIII.5.重要な基本的注意とその理由 8.3」及び「VIII.6.(3)肝機能障害患者 9.3.1」の項を参照。)
初期症状：全身倦怠感、嘔吐、食欲不振、白目が黄色くなる 羽ばたき振戦 など

11.1.6 血尿 (1%未満)、出血性膀胱炎 (1%未満)

(解 説)

国内で血尿及び出血性膀胱炎が報告されているため、注意喚起の必要があると判断し、本項目を設定した。

初期症状：血の混じった尿、下腹部の痛み、頻尿、残尿感 など

11.1.7 急性膵炎 (頻度不明)

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解 説)

急性膵炎が報告されているため、注意喚起の必要があると判断し、本項目を設定した。

初期症状：腹痛、発熱、吐き気 など

11.1.8 消化管穿孔 (頻度不明)、消化管潰瘍 (1%未満)、消化管出血 (1%未満)

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。

(解 説)

国内で消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血が報告されているため、注意喚起のため本項目を設定した。

初期症状：激しい腹痛、吐き気、便が黒くなる など

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
全身			無力症、倦怠感	疲労
皮膚	発疹、そう痒症、 皮膚乾燥、皮膚亀裂、 ざ瘡等の皮膚症状	爪の障害	脱毛、皮下出血	皮膚血管炎、手掌・ 足底発赤知覚不全症候群
眼 ^{注1)}			結膜炎、眼瞼炎、 角膜炎、角膜びらん ^{注2)} 、 眼乾燥 ^{注3)}	
消化器	下痢	嘔気、嘔吐、 食欲不振、口内炎	口内乾燥 ^{注3)}	
血液			白血球減少、 血小板減少	
肝臓	肝機能障害 (AST 上昇、ALT 上昇等)			
過敏症			じん麻疹	血管浮腫
その他			鼻出血、クレアチニン 上昇、蛋白尿、発熱	INR 上昇 ^{注4)} 、 出血 ^{注4)}

注1) 眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

注2) 症状は可逆的である。異所性睫毛に伴い起こる場合もある。

注3) 他の乾燥症状（主に皮膚症状）に関連して起こる場合もある。

注4) ワルファリンとの併用時これらの症状があらわれたとの報告がある。[10.2 参照]

発現頻度は特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」¹⁰⁾から算出した。なお、本調査で認められなかった副作用については頻度不明に記載した。

◆副作用頻度一覧表

① 特別調査（イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査）副作用発現状況一覧表

（調査期間：平成 15 年 6 月～平成 16 年 3 月、登録施設数：615 施設（722 診療科）、登録症例数：3,354 例）

本剤の副作用発現頻度および危険因子（発現因子、予後不良因子）をできるだけ速やかに明らかにする目的で、特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」を実施した。安全性評価対象症例 3,322 例中 1,867 例（56.2%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹 568 例（17.1%）、肝機能異常 369 例（11.1%）、下痢 367 例（11.1%）、急性肺障害・間質性肺炎は 193 例（5.8%）等であった。急性肺障害・間質性肺炎 193 例のうち、75 例が死亡し、安全性評価対象症例数 3,322 例中の死亡率は 2.3%、急性肺障害・間質性肺炎発現症例数 193 例中の死亡率は 38.9%であった。（2004 年 8 月報告時）

安全性評価対象症例	3,322 例				
副作用発現症例数（件数）	1,867 例 (3,194 件)				
副作用発現率	56.20%				
副作用の種類別発現件数（発現率%）		副作用の種類別発現件数（発現率%）		副作用の種類別発現件数（発現率%）	
感染症および寄生虫	115例 (3.46)	代謝および栄養障害	87例 (2.62)	結膜炎	10 (0.30)
クロストリジウム性大腸炎	2 (0.06)	高カリウム血症	3 (0.09)	結膜充血	1 (0.03)
胃腸炎	1 (0.03)	高尿酸血症	3 (0.09)	斜視	1 (0.03)
咽頭炎	1 (0.03)	食欲減退	27 (0.81)	耳および迷路障害	2例 (0.06)
外耳炎	2 (0.06)	食欲不振	48 (1.44)	耳鳴	1 (0.03)
感染性腸炎	1 (0.03)	脱水	7 (0.21)	前庭神経炎	1 (0.03)
気管支炎	2 (0.06)	低カリウム血症	1 (0.03)	心臓障害	12例 (0.36)
気管支肺炎	1 (0.03)	低ナトリウム血症	3 (0.09)	うっ血性心不全	1 (0.03)
急性気管支炎	1 (0.03)	精神障害	7例 (0.21)	急性心筋梗塞	3 (0.09)
急性腎盂腎炎	1 (0.03)	うつ病	1 (0.03)	急性心不全	1 (0.03)
口腔カンジダ症	1 (0.03)	食事量の著減	1 (0.03)	心筋梗塞	1 (0.03)
細菌性肺炎	1 (0.03)	不安	1 (0.03)	心不全	3 (0.09)
帯状疱疹	2 (0.06)	不眠症	4 (0.12)	心房細動	3 (0.09)
単純ヘルペス	2 (0.06)	神経系障害	25例 (0.75)	不安定狭心症	1 (0.03)
中耳炎	2 (0.06)	ジスキネジー	1 (0.03)	血管障害	4例 (0.12)
爪囲炎	48 (1.44)	意識レベルの低下	1 (0.03)	出血	1 (0.03)
尿路感染	4 (0.12)	感覚減退	4 (0.12)	潮紅	3 (0.09)
膿疱疹	1 (0.03)	顔面麻痺	1 (0.03)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	231例 (6.95)
膿疱性皮膚疹	2 (0.06)	錯覚	1 (0.03)		
敗血症	2 (0.06)	小腸梗塞	1 (0.03)	アレルギー性鼻炎	2 (0.06)
肺炎	20 (0.60)	大腸動脈血栓症	1 (0.03)	咽喉炎疼痛	1 (0.03)
白癬	2 (0.06)	知覚過敏	1 (0.03)	咽頭不快感	1 (0.03)
鼻咽喉炎	3 (0.09)	痴呆	1 (0.03)	咳嗽	5 (0.15)
鼻炎	2 (0.06)	頭痛	3 (0.09)	間質性肺疾患	148 (4.46)
鼻前庭炎	1 (0.03)	脳梗塞	1 (0.03)	気胸	2 (0.06)
蜂巣炎	1 (0.03)	脳出血	1 (0.03)	急性呼吸不全	2 (0.06)
毛包炎	14 (0.42)	浮動性めまい	4 (0.12)	胸水	5 (0.15)
肛門周囲膿瘍	1 (0.03)	味覚異常	3 (0.09)	呼吸困難	5 (0.15)
膀胱炎	1 (0.03)	両麻痺	1 (0.03)	呼吸不全	1 (0.03)
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）	1例 (0.03)	眼障害	29例 (0.87)	好酸球性肺炎	1 (0.03)
		アレルギー性結膜炎	1 (0.03)	上気道の炎症	1 (0.03)
		角膜びらん	1 (0.03)	低酸素症	3 (0.09)
脂漏性角化症	1 (0.03)	角膜炎	3 (0.09)	肺障害	38 (1.14)
血液およびリンパ系障害	5例 (0.15)	乾性角結膜炎	3 (0.09)	肺水腫	1 (0.03)
血小板減少症	1 (0.03)	眼そう痒症	2 (0.06)	肺臓炎	2 (0.06)
好酸球増加症	2 (0.06)	眼脂	1 (0.03)	肺胞出血	1 (0.03)
白血球減少症	1 (0.03)	眼瞼そう痒症	1 (0.03)	鼻出血	6 (0.18)
汎血球減少症	1 (0.03)	眼瞼びらん	1 (0.03)	鼻漏	1 (0.03)
貧血	1 (0.03)	眼瞼炎	5 (0.15)	閉塞性気道障害	1 (0.03)

※副作用用語の統一のため ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J ver 7.0）に記載されている用語で集計を行う。

■：は副作用発現例数

副作用の種類別発現件数 (発現率%)		副作用の種類別発現件数 (発現率%)		副作用の種類別発現件数 (発現率%)	
胸膈炎	1 (0.03)	乾皮症	3 (0.09)	膀胱出血	1 (0.03)
慢性閉塞性気道疾患増悪	1 (0.03)	乾癬	1 (0.03)	生殖系および乳房障害	1例 (0.03)
労作性呼吸困難	1 (0.03)	顔面腫脹	1 (0.03)	陰茎水疱	1 (0.03)
喀血	4 (0.12)	顔面浮腫	1 (0.03)	全身障害および投与局所様態	48例 (1.44)
喘息	3 (0.09)	丘疹	2 (0.06)	炎症	1 (0.03)
嘔声	1 (0.03)	局所性表皮剥脱	1 (0.03)	胸痛	1 (0.03)
痰貯留	1 (0.03)	紅斑	13 (0.39)	胸部不快感	1 (0.03)
胃腸障害	568例 (17.10)	紅斑性皮疹	7 (0.21)	倦怠感	11 (0.33)
イレウス	1 (0.03)	紫斑	1 (0.03)	口渇	3 (0.09)
メレナ	2 (0.06)	脂漏性皮膚炎	31 (0.93)	死亡	1 (0.03)
悪心	70 (2.11)	湿疹	65 (1.96)	多臓器不全	1 (0.03)
異常便	1 (0.03)	手掌紅斑	1 (0.03)	粘膜びらん	1 (0.03)
胃炎	14 (0.42)	手皮膚炎	1 (0.03)	発熱	24 (0.72)
胃腸出血	2 (0.06)	全身性そう痒症	4 (0.12)	浮腫	3 (0.09)
胃潰瘍	3 (0.09)	全身性皮疹	3 (0.09)	末梢性浮腫	2 (0.06)
胃不快感	7 (0.21)	多形紅斑	2 (0.06)	無力症	3 (0.09)
下痢	367 (11.05)	脱毛症	7 (0.21)	臨床検査	178例 (5.36)
逆流性食道炎	2 (0.06)	中毒性皮疹	5 (0.15)	C-反応性蛋白増加	1 (0.03)
血便排泄	1 (0.03)	爪の障害	5 (0.15)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	54 (1.63)
口腔内痛	1 (0.03)	爪甲縦裂症	1 (0.03)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	55 (1.66)
口腔内潰瘍形成	4 (0.12)	膿疱性ざ瘡	2 (0.06)	コンピュータ断層撮影異常	1 (0.03)
口唇びらん	1 (0.03)	剥脱性皮膚炎	20 (0.60)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	24 (0.72)
口唇炎	11 (0.33)	発疹	568 (17.10)	肝機能検査値異常	8 (0.24)
口内炎	89 (2.68)	皮脂欠乏性湿疹	5 (0.15)	肝酵素上昇	3 (0.09)
口内乾燥	2 (0.06)	皮膚炎	31 (0.93)	胸部X線異常	9 (0.27)
痔瘻	2 (0.06)	皮膚乾燥	73 (2.20)	凝固時間延長	1 (0.03)
十二指腸潰瘍	1 (0.03)	皮膚亀裂	1 (0.03)	血液ガス異常	1 (0.03)
出血性胃潰瘍	1 (0.03)	皮膚障害	16 (0.48)	血小板数減少	2 (0.06)
消化不良	1 (0.03)	皮膚脆弱性	1 (0.03)	血小板数増加	1 (0.03)
上腹部痛	5 (0.15)	皮膚潰瘍	8 (0.24)	血中アミラーゼ増加	3 (0.09)
舌炎	14 (0.42)	皮膚変色	1 (0.03)	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.03)
舌障害	5 (0.15)	皮膚落屑	2 (0.06)	血中クレアチニン増加	8 (0.24)
大腸炎	1 (0.03)	面皰	3 (0.09)	血中ビリルビン増加	10 (0.30)
腸炎	5 (0.15)	薬剤性皮膚炎	11 (0.33)	血中乳酸脱氢酵素増加	5 (0.15)
腸管虚血	1 (0.03)	嵌入爪	4 (0.12)	血中尿素増加	44 (1.32)
吐血	2 (0.06)	痒疹	2 (0.06)	好酸球数増加	5 (0.15)
軟便	12 (0.36)	蕁麻疹	5 (0.15)	腫瘍マーカー上昇	1 (0.03)
排便障害	1 (0.03)	筋骨格系および結合組織障害	8例 (0.24)	腎機能検査異常	1 (0.03)
腹痛	3 (0.09)	シェーグレン症候群	1 (0.03)	尿潜血陽性	1 (0.03)
腹部不快感	1 (0.03)	筋痛	2 (0.06)	尿蛋白	1 (0.03)
腹部膨満	1 (0.03)	筋力低下	1 (0.03)	白血球数減少	7 (0.21)
便秘	20 (0.60)	頸部腫瘍	1 (0.03)	白血球数増加	2 (0.06)
嘔吐	44 (1.32)	骨粗鬆症	1 (0.03)	臨床検査異常	5 (0.15)
嚥下障害	1 (0.03)	骨痛	1 (0.03)	傷害、中毒および処置合併症	6例 (0.18)
肝胆道系障害	492例 (14.81)	四肢痛	1 (0.03)	水疱	1 (0.03)
肝機能異常	369 (11.11)	腎および尿路障害	74例 (2.23)	創傷	1 (0.03)
肝細胞障害	1 (0.03)	緊張性膀胱	1 (0.03)	放射線性肺臓炎	4 (0.12)
肝障害	120 (3.61)	血尿	8 (0.24)		
高ビリルビン血症	2 (0.06)	高塞素血症	1 (0.03)		
皮膚および皮下組織障害	948例 (28.54)	出血性膀胱炎	9 (0.27)		
ざ瘡	34 (1.02)	腎機能障害	39 (1.17)		
ざ瘡様皮膚炎	34 (1.02)	腎機能不全	2 (0.06)		
そう痒症	73 (2.20)	腎障害	10 (0.30)		
そう痒性皮疹	5 (0.15)	蛋白尿	1 (0.03)		
ひび・あかぎれ	7 (0.21)	尿閉	1 (0.03)		
アレルギー性皮膚炎	3 (0.09)	慢性腎不全	1 (0.03)		
過角化	3 (0.09)				

※副作用用語の統一のため ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J ver 7.0) に記載されている用語で集計を行う。

■ : は副作用発現例数

② 国内第 III 相臨床試験 (V-15-32) における主な副作用発現状況一覧表⁵⁾

国内第 III 相製造販売後臨床試験 (V-15-32) において、安全性評価対象症例 244 例中 233 例 (95.5%) に副作用が認められ、主な副作用は、発疹 158 例 (64.8%)、下痢 113 例 (46.3%)、皮膚乾燥 84 例 (34.4%) 等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は 13 例 (5.3%) に認められ、そのうち死亡例は 3 例であった。

	ゲフィチニブ群	ドセタキセル群
副作用評価対象例数	244	239
副作用発現例数 (%)	233 (95.5)	233 (97.5)

	ゲフィチニブ群	ドセタキセル群
器官別大分類および基本語		
血液およびリンパ系障害		
白血球減少症	1 (0.4)	136 (56.9)
好中球減少症	1 (0.4)	189 (79.1)
胃腸障害		
便秘	15 (6.1)	52 (21.8)
下痢	113 (46.3)	51 (21.3)
悪心	23 (9.4)	88 (36.8)
口内炎	46 (18.9)	39 (16.3)
嘔吐	19 (7.8)	37 (15.5)
全身障害および投与局所様態		
疲労	14 (5.7)	102 (42.7)
発熱	6 (2.5)	46 (19.2)
肝胆道系障害		
肝機能異常	44 (18.0)	8 (3.3)
感染症および寄生虫		
爪囲炎	33 (13.5)	2 (0.8)
代謝および栄養障害		
食欲不振	42 (17.2)	114 (47.7)
神経系障害		
味覚異常	6 (2.5)	34 (14.2)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	8 (3.3)	142 (59.4)
皮膚乾燥	84 (34.4)	10 (4.2)
そう痒症	37 (15.2)	10 (4.2)
発疹	158 (64.8)	41 (17.2)

発現例数 (%)

注) 治験責任医師等により因果関係ありと判断された有害事象。いずれかの群において基本用語での発現率が10%以上であった副作用。
(MedDRA/J ver.9.1)

③ アジア国際共同第III相臨床試験 (IPASS) における副作用発現頻度 (全症例)

日本人114例を含むアジア国際共同第III相臨床試験 (IPASS) において、安全性評価対象症例607例中538例 (88.6%) に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡*394例 (64.9%)、下痢254例 (41.8%)、皮膚乾燥143例 (23.6%) 等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は8例 (1.3%)、内訳は日本人患者2例/非日本人患者6例、EGFR遺伝子変異陽性例2例/陰性例3例/不明例3例) で、そのうち死亡例は3例 (いずれも非日本人患者、内訳はEGFR遺伝子変異陰性例1例/不明例2例) であった。

副作用発現頻度 (全症例)

副作用評価対象例数 副作用発現例数 (%) 器官別大分類 および基本語	ゲフィチニブ群						カルボプラチン+パクリタキセル群							
	発現例数 (%)	Grade別発現例数					発現例数 (%)	Grade別発現例数						
		1	2	3	4	5		1	2	3	4	5		
血液およびリンパ系障害														
貧血	19 (3.1)	9	6	4	0	0	144 (24.4)	35	72	34	3	0		
白血球減少症	4 (0.7)	1	3	0	0	0	146 (24.8)	28	46	68	4	0		
好中球減少症	3 (0.5)	1	2	0	0	0	221 (37.5)	14	25	75	107	0		
血小板減少症	4 (0.7)	1	3	0	0	0	70 (11.9)	27	29	14	0	0		
胃腸障害														
便秘	16 (2.6)	12	4	0	0	0	112 (19.0)	87	24	1	0	0		
下痢	254 (41.8)	183	54	16	1	0	78 (13.2)	53	19	6	0	0		
悪心	41 (6.8)	38	2	1	0	0	249 (42.3)	169	72	8	0	0		
口内炎	70 (11.5)	55	15	0	0	0	33 (5.6)	25	7	1	0	0		
嘔吐	29 (4.8)	17	11	1	0	0	180 (30.6)	96	70	14	0	0		
全身障害および														
疲労	58 (9.6)	48	9	1	0	0	211 (35.8)	146	55	10	0	0		
肝胆道系障害														
肝機能異常	53 (8.7)	25	10	17	1	0	23 (3.9)	13	5	5	0	0		
感染症および寄生虫症														
爪囲炎	76 (12.5)	42	32	2	0	0	0	0	0	0	0	0		
臨床検査														
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	57 (9.4)	17	19	19	2	0	28 (4.8)	18	8	2	0	0		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	48 (7.9)	15	21	12	0	0	17 (2.9)	13	3	1	0	0		
代謝および栄養障害														
食欲不振	59 (9.7)	44	10	5	0	0	221 (37.5)	138	68	15	0	0		
筋骨格系および結合組織障害														
関節痛	2 (0.3)	2	0	0	0	0	103 (17.5)	67	31	5	0	0		
筋肉痛	3 (0.5)	2	1	0	0	0	176 (29.9)	101	65	10	0	0		
神経系障害														
味覚異常	13 (2.1)	13	0	0	0	0	19 (3.2)	16	3	0	0	0		
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	152 (25.8)	118	27	6	1	0		
末梢性ニューロパチー	4 (0.7)	4	0	0	0	0	97 (16.5)	60	26	11	0	0		
末梢性感覚ニューロパチー	4 (0.7)	4	0	0	0	0	140 (23.8)	82	50	8	0	0		
精神障害														
不眠症	14 (2.3)	11	3	0	0	0	40 (6.8)	36	4	0	0	0		
皮膚および皮下組織障害														
ざ瘡	66 (10.9)	41	24	1	0	0	2 (0.3)	2	0	0	0	0		
脱毛症	35 (5.8)	34	1	0	0	0	343 (58.2)	158	185	0	0	0		
皮膚乾燥	143 (23.6)	100	43	0	0	0	10 (1.7)	9	1	0	0	0		
そう痒症	102 (16.8)	79	19	4	0	0	54 (9.2)	41	12	1	0	0		
発疹	302 (49.8)	179	106	17	0	0	90 (15.3)	51	35	4	0	0		

治験責任医師等により因果関係ありと判定された有害事象 (いずれかの群において基本語での発現率が10%以上であった有害事象) に日本人/非日本人別、遺伝子変異別で10%以上であったものを追加。

* : 発疹・ざ瘡は、MedDRA 高位用語「発疹及び皮疹」、「ざ瘡」、基本語「膿疱性皮疹」、「皮膚炎」、「剥脱性発疹」、「紅斑性皮疹」、「丘疹」をグループ化した。 Grade は、NCI CTCAE ver.3.0に基づき評価。(MedDRA/J ver.11.0)

アジア国際共同第 III 相臨床試験 (IPASS) における副作用発現頻度 (日本人/非日本人別)

ゲフィチニブ群では日本人患者集団で 98.2%、非日本人患者集団で 86.4%、カルボプラチン+パクリタキセル群では日本人患者集団で 100%、非日本人患者集団で 95.8%であり、両群において、日本人患者集団における副作用発現率が非日本人患者集団と比較して高い傾向がみられた。

特にその傾向が顕著であったものは、便秘、下痢、悪心等の「胃腸障害」、発疹、皮膚乾燥、脱毛等の「皮膚および皮下組織障害」であった。なお、これらの副作用の多くは CTCAE グレード 1 または 2 であった。一方、客観的に報告される副作用については、日本人患者集団と非日本人患者集団とで大きな差はみられなかった。

副作用発現頻度 (日本人/非日本人別)

	ゲフィチニブ群		カルボプラチン+パクリタキセル群	
	日本人患者	非日本人患者	日本人患者	非日本人患者
副作用評価対象例数	114	493	118	471
副作用発現例数 (%)	112 (98.2)	426 (86.4)	118 (100.0)	451 (95.8)

器官別大分類 および基本語	ゲフィチニブ群		カルボプラチン+パクリタキセル群	
	日本人患者	非日本人患者	日本人患者	非日本人患者
血液およびリンパ系障害				
貧血	3 (2.6)	16 (3.2)	17 (14.4)	127 (27.0)
白血球減少症	0	4 (0.8)	23 (19.5)	123 (26.1)
好中球減少症	0	3 (0.6)	54 (45.8)	167 (35.5)
血小板減少症	0	4 (0.8)	13 (11.0)	57 (12.1)
胃腸障害				
便秘	9 (7.9)	7 (1.4)	58 (49.2)	54 (11.5)
下痢	58 (50.9)	196 (39.8)	23 (19.5)	55 (11.7)
悪心	9 (7.9)	32 (6.5)	73 (61.9)	176 (37.4)
口内炎	35 (30.7)	35 (7.1)	18 (15.3)	15 (3.2)
嘔吐	7 (6.1)	22 (4.5)	38 (32.2)	142 (30.1)
全身障害および 投与局所様態				
疲労	13 (11.4)	45 (9.1)	67 (56.8)	144 (30.6)
肝胆道系障害				
肝機能異常	31 (27.2)	22 (4.5)	7 (5.9)	16 (3.4)
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	33 (28.9)	43 (8.7)	0	0
臨床検査				
アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	5 (4.4)	52 (10.5)	3 (2.5)	25 (5.3)
代謝および栄養障害				
食欲不振	14 (12.3)	45 (9.1)	79 (66.9)	142 (30.1)
筋骨格系および 結合組織障害				
関節痛	0	2 (0.4)	53 (44.9)	50 (10.6)
筋肉痛	0	3 (0.6)	48 (40.7)	128 (27.2)
神経系障害				
味覚異常	11 (9.6)	2 (0.4)	17 (14.4)	2 (0.4)
感覚鈍麻	0	0	32 (27.1)	120 (25.5)
末梢性ニューロパチー	0	4 (0.8)	20 (16.9)	77 (16.3)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.8)	2 (0.4)	43 (36.4)	97 (20.6)
精神障害				
不眠症	4 (3.5)	10 (2.0)	14 (11.9)	26 (5.5)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡	12 (10.5)	54 (11.0)	1 (0.8)	1 (0.2)
脱毛症	11 (9.6)	24 (4.9)	100 (84.7)	243 (51.6)
皮膚乾燥	42 (36.8)	101 (20.5)	3 (2.5)	7 (1.5)
そう痒症	10 (8.8)	92 (18.7)	9 (7.6)	45 (9.6)
発疹	88 (77.2)	214 (43.4)	34 (28.8)	56 (11.9)

治験責任医師等により因果関係ありと判定された有害事象。

発現例数 (%)

いずれかの群において基本語での発現率が 10%以上であった副作用を示した。

Grade は NCI CTCAE ver. 3.0 に基づき評価。(MedDRA/J ver. 11.0)

アジア国際共同第 III 相臨床試験 (IPASS) における副作用発現頻度 (EGFR 遺伝子変異別)

EGFR 遺伝子変異別の副作用発現率は、ゲフィチニブ群では変異陽性集団で 97.0%、変異陰性集団で 92.3%、変異不明集団で 84.9%、カルボプラチン+パクリタキセル群では変異陽性集団で 100%、変異陰性集団で 97.6%、変異不明集団で 95.2%であり、両群において、EGFR 遺伝子変異別で副作用発現率に大きな差はみられなかった。

副作用発現頻度 (EGFR 遺伝子変異別)

	ゲフィチニブ群			カルボプラチン+パクリタキセル群		
	EGFR 遺伝子 変異陽性	EGFR 遺伝子 変異陰性	EGFR 遺伝子 変異不明	EGFR 遺伝子 変異陽性	EGFR 遺伝子 変異陰性	EGFR 遺伝子 変異不明
副作用評価対象例数	132	91	384	129	85	375
副作用発現例数 (%)	128 (97.0)	84 (92.3)	326 (84.9)	129 (100.0)	83 (97.6)	357 (95.2)

器官別大分類 および基本語	ゲフィチニブ群			カルボプラチン+パクリタキセル群		
	EGFR 遺伝子 変異陽性	EGFR 遺伝子 変異陰性	EGFR 遺伝子 変異不明	EGFR 遺伝子 変異陽性	EGFR 遺伝子 変異陰性	EGFR 遺伝子 変異不明
血液およびリン パ系障害						
貧血	5 (3.8)	0	14 (3.6)	35 (27.1)	22 (25.9)	87 (23.2)
白血球減少症	0	0	4 (1.0)	32 (24.8)	17 (20.0)	97 (25.9)
好中球減少症	0	0	3 (0.8)	54 (41.9)	29 (34.1)	138 (36.8)
血小板減少症	0	1 (1.1)	3 (0.8)	17 (13.2)	8 (9.4)	45 (12.0)
胃腸障害						
便秘	3 (2.3)	2 (2.2)	11 (2.9)	32 (24.8)	14 (16.5)	66 (17.6)
下痢	64 (48.5)	35 (38.5)	155 (40.4)	17 (13.2)	13 (15.3)	48 (12.8)
悪心	7 (5.3)	10 (11.0)	24 (6.3)	55 (42.6)	35 (41.2)	159 (42.4)
口内炎	17 (12.9)	13 (14.3)	40 (10.4)	13 (10.1)	3 (3.5)	17 (4.5)
嘔吐	5 (3.8)	6 (6.6)	18 (4.7)	39 (30.2)	23 (27.1)	118 (31.5)
全身障害および 投与局所様態						
疲労	14 (10.6)	14 (15.4)	30 (7.8)	53 (41.1)	31 (36.5)	127 (33.9)
感染症および寄 生虫症						
爪囲炎	28 (21.2)	5 (5.5)	43 (11.2)	0	0	0
臨床検査						
アラニン・アミ ノトランス フェラーゼ増加	16 (12.1)	1 (1.1)	40 (10.4)	6 (4.7)	7 (8.2)	15 (4.0)
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	15 (11.4)	1 (1.1)	32 (8.3)	4 (3.1)	6 (7.1)	7 (1.9)
代謝および栄養 障害						
食欲不振	8 (6.1)	14 (15.4)	37 (9.6)	52 (40.3)	27 (31.8)	142 (37.9)
筋骨格系および 結合組織障害						
関節痛	0	0	2 (0.5)	25 (19.4)	14 (16.5)	64 (17.1)
筋肉痛	1 (0.8)	0	2 (0.5)	52 (40.3)	37 (43.5)	87 (23.2)
神経系障害						
感覚鈍麻	0	0	0	40 (31.0)	18 (21.2)	94 (25.1)
末梢性 ニューロパチー	0	0	4 (1.0)	19 (14.7)	17 (20.0)	61 (16.3)
末梢性感覚 ニューロパチー	1 (0.8)	0	3 (0.8)	39 (30.2)	18 (21.2)	83 (22.1)
精神障害						
不眠症	2 (1.5)	3 (3.3)	9 (2.3)	13 (10.1)	6 (7.1)	21 (5.6)
皮膚および皮下 組織障害						
ざ瘡	23 (17.4)	12 (13.2)	31 (8.1)	0	0	2 (0.5)
脱毛症	12 (9.1)	1 (1.1)	22 (5.7)	88 (68.2)	54 (63.5)	201 (53.6)
皮膚乾燥	48 (36.4)	11 (12.1)	84 (21.9)	5 (3.9)	2 (2.4)	3 (0.8)
そう痒症	34 (25.8)	8 (8.8)	60 (15.6)	12 (9.3)	5 (5.9)	37 (9.9)
発疹	73 (55.3)	47 (51.6)	182 (47.4)	26 (20.2)	11 (12.9)	53 (14.1)

治験責任医師等により因果関係ありと判定された有害事象。

発現例数 (%)

各サブグループのいずれかの群において基本語での発現率が 10%以上であった副作用を示した。

Grade は NCI CTCAE ver. 3.0 に基づき評価。(MedDRA/J ver. 11.0)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

(参考)

国内第I相試験(対象:固形癌 本剤50mg~700mg投与)¹⁾では、皮膚・皮膚付属器系及び消化器系の副作用は用量増加に伴い発現頻度が上昇する傾向が認められた。また、休薬により回復する傾向が認められた。700mg投与例にて6例中2例にCTCグレード3*の副作用(下痢1例、ALT上昇1例)が認められ、当該用量を最大耐用量とした。

*:副作用のgradeは、NCI-CTC(NCI共通毒性規準)による。

出典	記載内容
欧州のSmPC (2021年3月)	Overdose There is no specific treatment in the event of overdose of gefitinib. However, in phase I clinical trials, a limited number of patients were treated with daily doses of up to 1000 mg. An increase of frequency and severity of some adverse reactions was observed, mainly diarrhoea and skin rash. Adverse reactions associated with overdose should be treated symptomatically; in particular severe diarrhoea should be managed as clinically indicated. In one study a limited number of patients were treated weekly with doses from 1500 mg to 3500 mg. In this study IRESSA exposure did not increase with increasing dose, adverse events were mostly mild to moderate in severity, and were consistent with the known safety profile of IRESSA.
米国のPrescribing Information (2015年7月)	Overdose Twenty three patients were treated weekly with doses from 1500 mg to 3500 mg, and IRESSA exposure did not increase with increasing dose. Adverse events were mostly mild to moderate in severity, and were consistent with the known safety profile of IRESSA. In the event of suspected overdose, interrupt IRESSA, institute supportive care, and observe until clinical stabilization. There are no specific measures/treatments that should be taken following IRESSA overdosing.

11. 適用上の注意

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、更には穿孔を起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。

(解説)

近年患者が「PTPシートから薬剤を取り出さず、分割したPTPシートのまま飲み込む」誤飲事例で、緊急処置を要する症例が増加傾向にあるため、注意喚起のため本項目を設定した。

《参考》平成8年3月27日付日薬連発第240号「PTPの誤飲対策について」

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された化学療法歴のない進行非小細胞肺癌患者を対象とした2つの臨床試験において、本剤とビノレルビンとの併用により、重症の好中球減少や発熱性好中球減少がみられ、臨床試験が中止された。また、日本においても、本剤とビノレルビンとの併用で重篤な好中球減少、白血球減少、血小板減少が報告されている。

(解説)

2001 年後半より開始された海外での 2 つの臨床試験（化学療法歴のない進行非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブとビノレルビン併用）において、重症の好中球減少症や発熱性好中球減少がみられたため、臨床試験が中断された。また本邦においても、市販後の重篤な好中球減少症、白血球減少、血小板減少が報告されているため本項目を設定した。

15.1.2 国内で実施した「非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ」(V-15-33)³⁰⁾において、本剤の急性肺障害・間質性肺炎発症の化学療法に対する相対リスクは、治療法間の患者背景の偏りを調整したオッズ比（調整オッズ比）で3.23（95%信頼区間：1.94-5.40）であった。

(解説)

国内で実施した 1 レジメン以上の化学療法歴を有し、ゲフィチニブあるいは化学療法を受けた進行/再発非小細胞肺癌患者からなる「非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ（V-15-33）」³⁰⁾の結果、投与開始後 12 週間以内の本剤による急性肺障害・間質性肺炎（ILD）発症のリスクは、治療法間の患者背景の偏りを調整した上で（調整オッズ比）、化学療法の約 3.23 倍高いことが示された。

本結果より、進行/再発非小細胞肺癌治療における ILD 発症リスクについて、重要な情報が得られたため、本項目を設定した。

15.1.3 国内で実施した1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する、進行転移性（IIIB期/IV期）又は術後再発の非小細胞肺癌患者490例を対象に本剤（250mg/日投与）とドセタキセル（60 mg/m²投与）の生存期間を比較する第III相製造販売後臨床試験（V-15-32）³²⁾において、全生存期間の中央値は、イレッサ群で11.5ヵ月、ドセタキセル群で14.0ヵ月であり（ハザード比：1.12、95.24%信頼区間：0.89-1.40）、全生存期間における本剤のドセタキセルに対する非劣性は示されなかった。本剤投与群で安全性評価対象症例244例中233例（95.5%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹158例（64.8%）、下痢113例（46.3%）、皮膚乾燥84例（34.4%）等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は13例（5.3%）で、そのうち死亡例は3例であった。

(解説)

国内で実施した V-15-32 試験（1 又は 2 レジメンの化学療法治療歴を有する、進行転移性（IIIB 期/IV 期）又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象に本剤（250mg/日投与）とドセタキセル（60 mg/m²投与）の生存期間を比較する第 III 相製造販売後臨床試験）³²⁾について、「平成 20 年度 第 2 回 薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会 安全対策調査会」（2008 年 8 月 1 日開催）における検討結果に基づき、進行/再発非小細胞肺癌治療についての重要な情報である国内第 III 相製造販売後臨床試験の結果について情報提供するため、本項目を設定した。

「V. 治療に関する項目 3.(4) 2) 比較試験」の項を参照。

参考資料：

厚生労働省ホームページ

医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/08/s0801-4.html>）

医薬品等安全対策部会安全対策調査会結果「ゲフィチニブに係る国内第 III 相試験等の結果及びゲフィチニブの使用等に関する意見」（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/08/s0801-5.html>）

15.1.4 海外で実施された1～2レジメンの化学療法歴のある再発又は進行非小細胞肺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検第III相比較臨床試験 (ISEL) ³³⁾において、腫瘍縮小効果では統計学的に有意差が認められたが、対象患者全体 (HR=0.89, p=0.09, 中央値 5.6ヵ月vs 5.1ヵ月)、腺癌患者群 (HR=0.84, p=0.09, 中央値 6.3ヵ月vs 5.4ヵ月) で生存期間の延長に統計学的な有意差は認められなかった。

(解 説)

海外で実施された ISEL ³³⁾ 試験 (1～2 レジメンの化学療法歴のある再発又は進行非小細胞肺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検第 III 相比較臨床試験) ³³⁾で、生存期間に関する試験結果が得られたため、本項目を設定した。

注) ISEL : IRESSA Survival Evaluation in Lung cancer

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床の一般薬理試験において、本薬が心電図検査で QT 間隔の延長を示す可能性のあることが以下のように示唆されている。イヌプルキンエ線維を用いた刺激伝達試験 (*in vitro* 系) において、本薬は濃度依存的に再分極時間を延長させた。また hERG (ヒト電位依存性カリウムチャンネルの α サブユニットをコードする遺伝子) を発現させたヒト胚腎細胞を用いた *in vitro* 試験において、本薬は遅延整流性カリウム電流を濃度依存的に阻害し、心筋の再分極阻害を示唆する結果が得られた。さらにイヌのテレメトリー試験では心電図には統計学的に有意な変化は認められなかったが、個別別に QTc 間隔の投与前値と投与後 2 時間の値を検討した結果、5mg/kg 投与群の 6 例中 1 例、50mg/kg 投与群の 6 例中 2 例に 10%を超える QTc 間隔の延長が認められた。[8.6 参照]

(解 説)

現在のところ QT 延長の検索手法は確立されていないが、一般的に行われている 3 つの試験を実施した。イヌのプルキンエ線維を用いた刺激伝達試験 (*in vitro* 系) において、本薬は濃度依存的に再分極時間を延長させた。また、hERG (ヒト電位依存性カリウムチャンネルの α サブユニットをコードする遺伝子) を発現させたヒト胚腎細胞を用いた *in vitro* 試験において、本薬は遅延整流性カリウム電流を濃度依存的に阻害し、心筋の再分極阻害を示唆する結果が得られた。さらに、イヌのテレメトリー試験では心電図には統計学的に有意な変化は認められなかったが、個別別に QTc 間隔の投与前値と投与後 2 時間の値を検討した結果、5mg/kg 投与群の 6 例中 1 例、50mg/kg 投与群の 6 例中 2 例に 10%を超える QTc 間隔の延長が認められた。このように *in vitro* 試験で、本薬が臨床上において QTc 間隔延長作用を有する可能性が示唆されたため、注意喚起のために設定した。なお、*in vitro* 試験結果とヒトでの QTc 間隔延長作用との間には相関関係は確立されておらず、現在までに本剤単独投与群において QTc 間隔延長の報告はない。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.6」の項を参照。)

15.2.2 イヌを用いた反復投与毒性試験の心電図検査では、回復性のある PR 間隔の延長及び II 度の房室ブロックが単発的かつ少数例に認められた。

(解 説)

イヌを用いた 1 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復投与毒性試験において、回復性のある PR 間隔の延長及び II 度の房室ブロックが単発的かつ少数例に認められ、本薬が房室伝導障害を引き起こす可能性を示唆する結果が得られた。この房室伝導障害は、本薬の EGFR 阻害作用に起因した所見と考えられる。なお、現在のところヒト心臓での EGFR 発現の報告はない。

15.2.3 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、投与量及び投与期間に依存すると考えられる角膜における異常（半透明化、混濁及び角膜上皮の萎縮等）がみられた。これらのうち、角膜混濁はイヌにおいてのみ認められたものの、回復試験終了時においても正常には回復しなかった。また、ラット角膜創傷モデルにおいて、創傷治癒を遅延させるものの、創傷治癒を完全には妨げないという以下の報告もある³⁴。（溶媒対照群では創傷誘発後 84 時間までに完全治癒したのに対し、本薬投与群（40 及び 80mg/kg/日）では、創傷誘発後 108 または 136 時間後に治癒したが、創傷誘発後 84 時間以降は、溶媒対照群及び本薬投与群において、角膜上皮の損傷面積に統計学的な有意差は認められなかった。）

（解 説）

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、投与量及び投与期間に依存すると考えられる角膜における異常（半透明化、混濁及び角膜上皮の萎縮等）がみられた。これらのうち、角膜混濁はイヌのみで 1 例認められたが、回復試験終了時においても正常に回復していなかった。

ラットを用いて角膜上皮の創傷治癒に対する本薬の影響を検討した結果、本薬投与により用量依存的な創傷治癒の遅延がみられたが、溶媒対照群と本薬投与群とで損傷面積を比較したところ、創傷誘発後 84 時間以降では統計学的な差異は認められなかった。このことより本薬の投与により創傷治癒が完全に阻害されることはないと考えられる³⁴。

なお、創傷治癒には EGF の他に KGF（ケラチノサイト成長因子）、HGF（肝細胞成長因子）等が関与しているが、KGF 及び HGF は EGFR と結合しないため、本薬の EGFR 阻害作用の影響を受けない。

15.2.4 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、皮膚（痂皮形成等）、腎臓（腎乳頭壊死等）及び卵巣（黄体数減少等）における所見が認められた。これらの所見は、本薬の EGFR チロシンキナーゼ阻害作用に起因した所見と考えられる。

（解 説）

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、皮膚（痂皮形成等）、腎臓（腎乳頭壊死等）及び卵巣（黄体数減少等）における所見が認められた。これらの所見は、本薬の EGFR チロシンキナーゼ阻害作用に起因した所見と考えられる。

15.2.5 年間がん原性試験において、ラットの高用量（10mg/kg/日）投与群で有意な肝細胞腺腫（雌雄）と腸間膜リンパ節血管肉腫（雌）の発生増加が認められた。また、マウスの高用量（90mg/kg/日、125mg/kg/日を 22 週目から減量）投与群（雌）で有意な肝細胞腺腫の発生増加が認められた。

（解 説）

ラット及びマウスの 2 年間がん原性試験の結果が得られたため、本項目を設定した。

「IX.非臨床試験に関する項目 2.(4)4) がん原性」の項を参照。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

ゲフィチニブの一般薬理作用

試験項目	動物種 (n)	投与経路	用量 (mg/kg) / 濃度 (μmol/L)	結果
1) 一般症状及び行動に及ぼす影響				
一般症状に関する多次元観察*	ラット (10)	経口	5, 50, 500	500 : 投与 24 時間後に極めてわずかな体重減少が認められた。
自発運動量に及ぼす影響	ラット (10)	経口	5, 50, 500	500 : 投与 1 時間後に自発運動量の有意な減少が認められた。
体温に及ぼす影響	ラット (10)	経口	5, 50, 500	影響は認められなかった。
2) 心血管系に及ぼす影響				
平均血圧、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、心電図に及ぼす影響	イヌ (6)	経口	5, 50	50 : 中等度の平均血圧及び拡張期血圧の低下が認められた。
3) プルキンエ線維の刺激伝達に及ぼす影響				
静止電位、振幅、最大脱分極速度、活動電位持続時間に及ぼす影響	イヌプルキンエ線維 (6)	<i>in vitro</i>	0.25, 2.5, 10 (実測値 : 0.20, 2.0, 7.8)	10 : 70%再分極時間、90%再分極時間の有意な延長が認められた。
4) 活動電位持続時間に及ぼす影響 (hERG アッセイ)				
遅延整流性カリウム電流 (I _{Kr}) に及ぼす影響	hERG 発現 ヒト胚腎細胞 (5)	<i>in vitro</i>	0.1~10	濃度依存的な I _{Kr} の阻害が認められた。IC ₅₀ は1μmol/Lであった。
5) 呼吸器系に及ぼす影響				
呼吸数、最大呼気速度、最大吸気速度、呼気時間、吸気時間、気道抵抗、毎分換気量、1 回換気量に及ぼす影響	ラット (8)	経口	5, 50, 500	500 : 最大吸気速度及び 1 回換気量の有意な低下が認められた。
6) 消化器系に及ぼす影響				
小腸炭末輸送能に及ぼす影響	ラット (8)	経口	5, 50, 500	影響は認められなかった。
7) 受容体結合試験				
受容体及び酵素に対する親和性の検討	71 種類の酵素及び 144 種類の受容体	<i>in vitro</i>	0.1~1000	EGFR-チロシンキナーゼ以外に本薬が高親和性を示す受容体、阻害作用を示す酵素は見出されなかった。

* 体姿勢、痙攣、振戦、眼瞼閉鎖の有無、流涙、立毛、流涎、発声、立ち上がり、排尿、排便、歩行異常、覚醒状態、自発運動、常動性、ケージからの離し易さ、保定に対する反応、警戒性、驚愕反応、痛覚反応、触反応、正向反射、協調運動、握力、瞳孔反射、体温、体重、その他の所見

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験³⁵⁾

動物	性別	投与経路	概略致死量 (mg/kg)
マウス	雌雄	静注	>20
		経口	>2000
ラット	雌雄	静注	>20
		経口	2000 (雌) >2000 (雄)
イヌ	雌雄	経口 (漸増)	>1000

(2) 反復投与毒性試験 ³⁵⁾

動物	投与期間	性別	投与経路・投与量 (mg/kg/day)	無毒性量
ラット	1ヵ月	雌雄	2,10,40 経口	10mg/kg/day
	6ヵ月	雌雄	1,5,25* 経口 *途中で15に減量	1mg/kg/day
イヌ	1ヵ月	雌雄	2,10,40 経口	10mg/kg/day
	6ヵ月	雌雄	1,5,25* 経口 *途中で15に減量	1mg/kg/day

1) ラット1ヵ月毒性試験 (2, 10, 40mg/kg/day、経口投与)

40mg/kg/day 投与群において、体重増加量の減少、摂餌量減少、総白血球数増加、ならびに EGFR チロシンキナーゼ阻害作用に起因すると考えられる眼、腎臓、卵巣及び皮膚における所見が認められた。また、これらの所見は、一般に雄よりも雌に顕著であった。雌における体重増加量減少及び皮膚障害を除いて回復または回復傾向が認められ、無毒性量は 10mg/kg/day と考えられた。

2) ラット6ヵ月毒性試験 (1, 5, 25→15mg/kg/day、経口投与)

ラット1ヵ月毒性試験の所見に加え、AST 及び ALT 上昇を伴う肝細胞壊死が 5 及び 25mg/kg/day*群で認められ、無毒性量は 1mg/kg/day と考えられた。

* 25mg/kg/day 投与群では、皮膚病変及び行動抑制といった一般状態の悪化が認められたため、第9週に投与量を 15mg/kg/day に減量した。

3) イヌ1ヵ月毒性試験 (2, 10, 40mg/kg/day、経口投与)

40mg/kg/day 投与群において、重篤な毒性所見による一般状態の悪化が認められた。主な毒性所見としては、体重及び摂餌量減少、嘔吐ならびに下痢等が認められた。また、組織学的検査における顕著な所見は、EGFR チロシンキナーゼ阻害作用に起因すると考えられる眼、皮膚及び腎臓におけるものであり、回復性が認められた。また、40mg/kg/day 投与群の12頭中2頭では P-R 間隔の延長を伴う房室伝導障害も認められ、無毒性量は 10mg/kg/day と考えられた。

4) イヌ6ヵ月毒性試験 (1, 5, 25→15mg/kg/day、経口投与)

イヌ1ヵ月毒性試験と同様の所見が認められた。6ヵ月間の投与期間終了時には、高用量の 25mg/kg/day* 投与群の13頭中6頭で、角膜半透明化が混濁まで進行し、回復試験終了時においても正常に回復しなかった。5mg/kg/day 群においても、角膜病変等が認められ、無毒性量は 1mg/kg/day と考えられた。

* 25mg/kg/day 投与群で体重減少・摂餌量減少に伴う一般状態の悪化がみられたため、試験11日に 15mg/kg/day に減量した。

(3) 生殖発生毒性試験 ³⁶⁾

試験の種類	動物	投与経路・投与期間	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量
妊娠前 及び 妊娠初期	ラット	経口 雄：交配前4週間～ 雌：交配前2週間～	2, 10, 20	雄：20mg/kg/day (生殖毒性) 雌：10 mg/kg/day (生殖毒性) 胎児：10mg/kg/day
器官形成期	ラット	経口 雌：妊娠7日～16日	1, 5, 30	母動物：5 mg/kg/day (一般毒性) 30 mg/kg/day (生殖毒性)
	ウサギ	経口 雌：妊娠7日～19日	5, 20, 75	母動物：5 mg/kg/day (一般毒性) 20 mg/kg/day (生殖毒性) 胎児：5 mg/kg/day
器官形成期、 周産期 及び授乳期	ラット	経口 雌：妊娠7日～ 分娩後21日	1, 5, 20	母動物：1mg/kg/day (一般毒性、生殖毒性) 胎児：1mg/kg/day

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

雌雄ラット (2、10、20mg/kg/day、経口投与)

雄の生殖能には影響は認められなかったが、母動物では20mg/kg/day 投与群において、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められ、雄動物及び雌動物の生殖能並びに胎児に対する無毒性量は、それぞれ20、10及び10mg/kg/day と考えられた。

2) 器官形成期投与試験(妊娠末期胎児観察試験)

雌ラット (1、5、30 mg/kg/day、経口投与)

30mg/kg/day 投与群において、胎盤重量の軽微な低下が認められたが、胎児にはなんら異常は認められなかった。母動物の生殖能及び胎児には影響は認められなかったことから、生殖能に関する無毒性量は30mg/kg/day と考えられた。また、30mg/kg/day 投与群で、母動物の体重増加量及び摂餌量減少ならびに一般状態変化が認められ、一般毒性に関する無毒性量は5mg/kg/day と考えられた。

雌ウサギ (5、20、75 mg/kg/day、経口投与)

20及び75mg/kg/day 投与群では、母動物の排便障害、ならびに75mg/kg/day 群で口部痂皮形成、体重・摂餌量の減少が認められ、母動物の一般毒性に関する無毒性量は5mg/kg/day と考えられた。75mg/kg/day 投与群では母動物の生殖能に関する毒性は認められなかったが、一般状態の悪化により屠殺されたものが多く毒性を評価しうる動物数でないとは判断し、母動物の生殖能に関する無毒性量は20mg/kg/day と考えた。20及び75mg/kg/day 投与群で、胎児の体重減少が認められ、胎児に対する無毒性量は5mg/kg/day と考えられた。

3) 器官形成期、周産期及び授乳期投与試験

雌ラット (1、5、20 mg/kg/day、経口投与)

母動物に対する毒性用量である20mg/kg/day 投与群において、出生後間もない新生児の生存率が顕著に低下し、5mg/kg/day 投与群でも弱いながら同様な所見が認められたため、生殖能及び出生児に対する無毒性量は1mg/kg/day と考えられた。しかし、5mg/kg/day 投与群の出生児の身体的発達、感覚機能及び反射、行動ならびに性成熟及び受胎能には影響は認められなかった。5及び20mg/kg/day 投与群では、母動物の体重増加量の減少及び摂餌量減少ならびに一般状態変化が認められ、一般毒性に関する無毒性量は1 mg/kg/day と考えられた。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性³⁷⁾

細菌及び哺乳類細胞系を用いた各種 *in vitro* 試験及びラットを用いた *in vivo* 試験を行ったが、ほとんどの試験で本剤の変異原性を示唆する所見は認められなかった。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験においてのみ、染色体異常細胞数の有意な増加が認められたものの、再試験時には有意な増加は認められなかったことから、この軽微な染色体異常の増加は、偶発的な所見であると考えられた。

2) 抗原性³⁷⁾

モルモットにおける全身性アナフィラキシー試験ならびにマウス・ラットにおける異種受身皮膚アナフィラキシー試験を行ったが、いずれの試験においても抗原性は認められなかった。

3) 依存性³⁷⁾

毒性試験及び一般薬理試験では、本薬の中樞神経系作用を示唆する所見は認められなかった。したがって、依存性試験は実施していない。

4) がん原性³⁸⁾

ラットを用いた2年間のがん原性試験 (0、1、5、10mg/kg/日) において、高用量 (10mg/kg/日) 投与群において、有意な良性肝細胞腺腫 (雌雄) と腸間膜リンパ節血管肉腫 (雌) の発生増加が認められた。一方、高用量 (10mg/kg/日) 投与群及び中用量 (5mg/kg/日) 投与群において、有意な良性乳腺線維腺腫 (雌) の発生低下が認められた。

マウスを用いた2年間のがん原性試験(0、10、50、125→90mg/kg/日*)において、高用量(125→90mg/kg/日)投与群(雌)で有意な良性肝細胞腺腫の発生増加が認められた。一方、高用量(125→90mg/kg/日)投与群で有意な細気管支肺胞上皮癌(雄)、良性細気管支肺胞上皮腺腫(雄)、良性副腎被膜下細胞腫瘍(雄)、皮膚及び皮下組織の線維肉腫(雄)の発生低下が認められた。

なお、ラットで認められた腸間膜リンパ節血管肉腫の発生増加はマウスでは認められなかった。

* : 125mg/kg/日群は、毒性のために22週目から投与量を90mg/kg/日に減量した。

X. 取扱上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：4年（安定性試験結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

- 1) 本剤は、劇薬である。
- 2) 本剤は、処方箋医薬品である
注意 — 医師等の処方箋により使用すること。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

14錠 [14錠 (PTP) ×1]

6. 同一成分、同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩、オシメルチニブメシル酸塩、ダコミチニブ水和物

7. 国際誕生年月日

2002年7月5日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

輸入承認年月日：2002年7月5日

承認番号：21400AMY00188

9. 薬価基準収載年月日

2002年8月30日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：2011年11月25日

一部変更承認による効能・効果の変更内容

変更前：手術不能又は再発非小細胞肺癌

変更後：EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2011年12月21日

再審査結果：『効能・効果』『用法・用量』は承認内容と同じ

12. 再審査期間

2002年7月5日～2010年7月4日（満了）

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード

4291013F1027

15. 保健給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 01) ML-2004-JP-0050 Nakagawa,K., et al. : Ann.Oncol. 2003, 14(6), 922-930
- 02) ML-2004-JP-0767 Fukuoka,M., et al. : J.Clin.Oncol. 2003, 21(12), 2237-2246
- 03) ML-2004-JP-0771 Kris,M.G., et al. : JAMA. 2003, 290(16), 2149-2158
- 04) ML-2004-JP-0001 Swaisland,H., et al. : Clin.Pharmacokinet. 2001, 40(4), 297-306
- 05) ML-2004-JP-0370 Maruyama,R., et al. : J.Clin.Oncol. 2008, 26(26), 4244-4252
- 06) ML-2004-JP-0409 Mok,T.S., et al. : N. Engl. J. Med. 2009, 361(10), 947-957
- 07) ML-2004-JP-0451 Maemondo,M., et al. : N. Engl. J. Med. 2010, 362(25), 2380-2388
- 08) ML-2004-JP-0429 Mitsudomi,T., et al. : Lancet Oncol. 2010, 11(2), 121-128
- 09) ML-2004-JP-0813 Kim,E.S., et al. : Lancet. 2008, 372(9652), 1809-1818
- 10) ML-2004-JP-0141 吉田茂 : 医薬ジャーナル. 2005, 41(2), 772-789
- 11) ML-2004-JP-0019 Wakeling,A.E., et al. : Cancer Res. 2002, 62(20), 5749-5754
- 12) ML-2004-JP-0003 Ciardiello,F., et al. : Clin.Cancer Res. 2000, 6(5), 2053-2063
- 13) ML-2004-JP-0887 Chan,K.C., et al. : Cancer Res. 2002, 62(1), 122-128
- 14) ML-2004-JP-0007 Albanell,J., et al. : J. Clin. Oncol. 2002, 20(1), 110-124
- 15) ML-2004-JP-0002 Ciardiello,F., et al. : Clin.Cancer Res. 2001, 7(5), 1459-1465
- 16) ML-2004-JP-0098 Lynch, T.J., et al. : N. Engl. J. Med. 2004, 350(21), 2129-2139
- 17) ML-2004-JP-0127 Sordella, R., et al. : Science. 2004, 305(5687), 1163-1167
- 18) ML-2004-JP-0004 Chan, K.C., et al. : Br.J.Surg. 2001, 88(3), 412-418
- 19) ML-2004-JP-0866 Di Gennaro E., et al. : J.Cell.Physiol. 2003, 195(1), 139-150
- 20) ML-2004-JP-0750 社内資料 : 250mg 単回経口投与時の薬物動態・バイオアベイラビリティ, 2002 (承認年月日 : 2002年7月5日、申請資料概要へ3.4)
- 21) ML-2004-JP-0749 社内資料 : 日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者に1日1回継続経口投与したときのポピュレーションファーマコキネティクス, 2002 (承認年月日 : 2002年7月5日、申請資料概要へ3.2.3.)
- 22) ML-2004-JP-0751 社内資料 : 体内動態に及ぼす食事及び胃内 pH の影響, 2002 (承認年月日 : 2002年7月5日、申請資料概要へ3.5.)
- 23) ML-2004-JP-0239 社内資料 : 非担癌、肝硬変による肝障害患者におけるイレッサ 250mg 単回投与の薬物動態データ, 2006
- 24) ML-2004-JP-0190 Swaisland HC., et al. : Clin Pharmacokinet. 2005, 44(10), 1067-1081
- 25) ML-2004-JP-0752 社内資料 : 血漿蛋白結合率及び結合蛋白の同定, 2002 (承認年月日 : 2002年7月5日、申請資料概要へ2.2.3.1.)
- 26) ML-2004-JP-0241 社内資料 : ヒト血漿中代謝物に関する追加報告, 2006
- 27) ML-2004-JP-0760 社内資料 : 代謝, 2002
- 28) ML-2004-JP-0756 社内資料 : 代謝物の薬理作用, 2002 (承認年月日 : 2002年7月5日、申請資料概要ホ1.3)
- 29) ML-2004-JP-0753 社内資料 : 欧米人健康志願者に14C-ゲフィチニブを投与したときの体内動態, 2002 (承認年月日 : 2002年7月5日、申請資料概要へ3.6.)
- 30) ML-2004-JP-0754 社内資料 : ラットにおける胆汁中排泄率, 2002 (承認年月日 : 2002年7月5日、申請資料概要へ2.4.2.)
- 31) ML-2004-JP-0356 Kudoh, S., et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008, 177(12), 1348-1357
- 32) ML-2004-JP-0363 社内資料 : 平成20年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料3, 2008
- 33) ML-2004-JP-0183 Thatcher,N., et al. : Lancet. 2005, 366(9496), 1527-1537
- 34) ML-2004-JP-0006 Nakamura,Y., et al. : Exp.Eye Res. 2001, 72(5), 511-517
- 35) ML-2004-JP-0148 社内資料 : 一般毒性試験 (単回・反復) , 2002
- 36) ML-2004-JP-0761 社内資料 : 生殖発生毒性試験, 2002
- 37) ML-2004-JP-0762 社内資料 : 毒性試験 (遺伝毒性, 抗原性, 依存性) , 2002
- 38) ML-2004-JP-0157 社内資料 : ラット, マウス 2年間がん原性試験, 2005

2. その他参考文献

日本肺癌学会「肺癌診療ガイドライン」(http://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3)

3. 文献請求先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

フリーダイヤル：0120-189-115

<https://www.astrazeneca.co.jp>

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

現在、中国、欧州連合（EU）、米国等において承認されている。（2022年4月現在）

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

国名	欧州連合（EU）
会社名	AstraZeneca
販売名	IRESSA
剤形・規格	褐色のフィルムコーティング錠 1錠当たりゲフィチニブとして250mgを含有する
販売年月	2009年7月（ドイツ）
効能効果	<i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性の局所進行または転移性の非小細胞肺癌
用法・用量	1日1錠（250mg）経口投与する。

国名	米国
会社名	AstraZeneca
販売名	IRESSA
剤形・規格	褐色のフィルムコーティング錠 1錠当たりゲフィチニブとして250mgを含有する
販売年月	2015年7月※ ※：初回承認として、2003年に化学療法既治療の局所進行または転移性の非小細胞肺癌の単独療法を適応として承認・発売された。
効能効果	<i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性（エクソン19欠失あるいはL858R変異）の局所進行または転移性の非小細胞肺癌の初回治療
用法・用量	1日1錠（250mg）経口投与する。

XIII. 備考

その他関連資料

特になし

