

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 2018（2019 更新版）に準拠して作成

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 250mg「DSEP」

GEFITINIB TABLETS「DSEP」

ゲフィチニブ錠

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤形 | 錠剤（フィルムコーティング錠） |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | ゲフィチニブ錠 250mg「DSEP」：1錠中ゲフィチニブ（日局） 250mg を含有 |
| 一般名 | 和名：ゲフィチニブ（JAN） 洋名：Gefitinib（JAN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日 | 製造販売承認年月日：2018年 8月15日 薬価基準収載年月日：2018年 12月14日 販売開始年月日：2019年 3月12日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php |

本 IF は 2022 年 5 月改訂（第 3 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。

最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ

[\(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>\)](https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html)にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

[IFの様式]

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2018」は、平成 31 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2018」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

目 次

| | | | |
|------------------------|---|---------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 6 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 9. 溶出性 | 6 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 | 10. 容器・包装 | 7 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 | 11. 別途提供される資材類 | 7 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 1 | 12. その他 | 7 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 1 | V. 治療に関する項目 | 8 |
| 6. RMPの概要 | 1 | 1. 効能又は効果 | 8 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 2. 効能又は効果に関連する注意 | 8 |
| 1. 販売名 | 2 | 3. 用法及び用量 | 8 |
| (1) 和名 | 2 | 4. 用法及び用量に関連する注意 | 8 |
| (2) 洋名 | 2 | 5. 臨床成績 | 9 |
| (3) 名称の由来 | 2 | (1) 臨床データパッケージ | 9 |
| 2. 一般名 | 2 | (2) 臨床薬理試験 | 10 |
| (1) 和名（命名法） | 2 | (3) 用量反応探索試験 | 10 |
| (2) 洋名（命名法） | 2 | (4) 検証的試験 | 11 |
| (3) ステム | 2 | 1) 無作為化並行用量反応試験 | 11 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | 2) 比較試験 | 11 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 3) 安全性試験 | 14 |
| 5. 化学名（命名法） | 2 | (5) 患者・病態別試験 | 14 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 | (6) 治療的使用 | 14 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 | 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・ | |
| 1. 物理化学的性質 | 3 | 製造販売後臨床試験（市販後臨床試験） | 14 |
| (1) 外観・性状 | 3 | 2) 承認条件として実施予定の内容 | |
| (2) 溶解性 | 3 | 又は実施した試験の概要 | 14 |
| (3) 吸湿性 | 3 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 15 |
| (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 | 3 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 15 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 3 | 2. 薬理作用 | 15 |
| (6) 分配係数 | 3 | (1) 作用部位・作用機序 | 15 |
| (7) その他の主な示性値 | 3 | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 15 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 | (3) 作用発現時間・持続時間 | 19 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 4 | VII. 薬物動態に関する項目 | 20 |
| IV. 製剤に関する項目 | 5 | 1. 血中濃度の推移 | 20 |
| 1. 剤形 | 5 | (1) 治療上有効な血中濃度 | 20 |
| (1) 剤形の区別 | 5 | (2) 最高血中濃度到達時間 | 20 |
| (2) 剤形の外観及び性状 | 5 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 20 |
| (3) 識別コード | 5 | (4) 中毒域 | 21 |
| (4) 製剤の物性 | 5 | (5) 食事・併用薬の影響 | 21 |
| (5) その他 | 5 | (6) 母集団（ポピュレーション）解析より判明した | |
| 2. 製剤の組成 | 5 | 薬物体内動態変動要因 | 21 |
| (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物 | 5 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 21 |
| (2) 電解質等の濃度 | 5 | (1) 解析方法 | 21 |
| (3) 熱量 | 5 | (2) 吸収速度定数 | 21 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 5 | (3) バイオアベイラビリティ | 21 |
| 4. 力価 | 5 | (4) 消失速度定数 | 21 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 6 | (5) クリアランス | 21 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 6 | (6) 分布容積 | 22 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 6 | (7) 血漿蛋白結合率 | 22 |

| | | | |
|--|----|--|----|
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 22 | 11. 適用上の注意 | 40 |
| (1) 解析方法 | 22 | 12. その他の注意 | 41 |
| (2) パラメータ変動要因 | 22 | (1) 臨床使用に基づく情報 | 41 |
| 4. 吸収 | 22 | (2) 非臨床試験に基づく情報 | 42 |
| 5. 分布 | 22 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 44 |
| (1) 血液－脳関門通過性 | 22 | 1. 薬理試験 | 44 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 | 22 | (1) 薬効薬理試験 | 44 |
| (3) 乳汁への移行性 | 22 | (2) 安全性薬理試験 | 44 |
| (4) 髄液への移行性 | 22 | (3) その他の薬理試験 | 44 |
| (5) その他の組織への移行性 | 22 | 2. 毒性試験 | 45 |
| 6. 代謝 | 23 | (1) 単回投与毒性試験 | 45 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 23 | (2) 反復投与毒性試験 | 45 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種、 寄与率 | 23 | (3) 遺伝毒性試験 | 45 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 23 | (4) がん原性試験 | 46 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 | 24 | (5) 生殖発生毒性試験 | 46 |
| 7. 排泄 | 24 | (6) 局所刺激性試験 | 47 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 24 | (7) その他の特殊毒性 | 47 |
| (2) 排泄率 | 24 | X. 管理的事項に関する項目 | 48 |
| (3) 排泄速度 | 24 | 1. 規制区分 | 48 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 24 | 2. 有効期間 | 48 |
| 9. 透析等による除去率 | 24 | 3. 貯法・保存条件 | 48 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 24 | 4. 取扱い上の注意 | 48 |
| 11. その他 | 24 | 5. 患者向け資材 | 48 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 25 | 6. 同一成分・同効薬 | 48 |
| 1. 警告内容とその理由 | 25 | 7. 国際誕生年月日 | 48 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 26 | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載 年月日、販売開始年月日 | 48 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 26 | 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 | 48 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 26 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 | 48 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 26 | 11. 再審査期間 | 48 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 27 | 12. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 49 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者 | 27 | 13. 各種コード | 49 |
| (2) 腎機能障害患者 | 28 | 14. 保険給付上の注意 | 49 |
| (3) 肝機能障害患者 | 28 | XI. 文 献 | 50 |
| (4) 生殖能を有する者 | 28 | 1. 引用文献 | 50 |
| (5) 妊婦 | 28 | 2. その他の参考文献 | 50 |
| (6) 授乳婦 | 28 | XII. 参考資料 | 51 |
| (7) 小児等 | 29 | 1. 主な外国での発売状況 | 51 |
| (8) 高齢者 | 29 | 2. 海外における臨床支援情報 | 51 |
| 7. 相互作用 | 29 | XIII. 備 考 | 52 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 30 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあつ ての参考情報 | 52 |
| (2) 併用注意とその理由 | 30 | 2. その他の関連資料 | 52 |
| 8. 副作用 | 31 | | |
| (1) 副作用の概要 | 31 | | |
| (2) 重大な副作用と初期症状 | 31 | | |
| (3) その他の副作用 | 33 | | |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 40 | | |
| 10. 過量投与 | 40 | | |

略語表

| 略語 | 英語（省略なし） | 日本語 |
|------------------|--|---------------------------|
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ALP | Alkaline phosphatase | アルカリフォスファターゼ |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギンアミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| Cmax | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| DNA | Deoxyribonucleic acid | デオキシリボ核酸 |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor | 上皮成長因子受容体 |
| EGF | Epidermal Growth Factor | 上皮成長因子 |
| FISH | Fluorescence in situ hybridization | 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション |
| γ -GTP | Gamma-glutamyl transpeptidase | γ -グルタミルトランスぺプチターゼ |
| INR | International Normalized Ratio | 国際標準比 |
| <i>in vivo</i> | in vivo | 人為的にコントロールされていない条件 |
| <i>in vitro</i> | in vitro | 試験管内などの人工的に構成された条件下 |
| LCS | Lung Cancer Subscale | 肺癌サブスケール |
| NCT-CTC | National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria | NCI 共通毒性規準 |
| PaO ₂ | partial pressure of oxygen in arterial blood | 動脈血酸素分圧 |
| RMP | Risk Management Plan | 医薬品リスク管理計画 |
| Tmax | Time of maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| TGF- α | Transforming growth factor | トランスフォーミング増殖因子 |
| UICC | Union for International Cancer Control | 国際対がん連合 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |

—：該当する表記なし

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゲフィチニブは、上皮成長因子受容体（*EGFR*）チロシンキナーゼ阻害剤であり、本邦では 2002 年に上市され、*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌の治療に使用されている。

ゲフィチニブ錠 250mg「DSEP」は、アストラゼネカ株式会社が製造販売しているイレッサ®錠 250 と原薬、添加物及び製造方法・製造場所が、それぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックであり、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 26 年 11 月 21 日付 薬食発 1121 第 2 号に基づき、承認申請を行い、2018 年 8 月に承認を取得し、2019 年 3 月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) ゲフィチニブは、世界初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。
- (2) ゲフィチニブは、*EGFR* に対して選択的な阻害作用があり、優れた腫瘍増殖抑制作用を示す。
- (3) 本邦初のゲフィチニブ製剤のオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic）である。
- (4) 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、消化管出血が報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 原薬、添加物及び製造方法、製造場所は、イレッサ®錠 250 と同一である。
- (2) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。
- (3) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に GS1 データバーを表示している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
|--------------------------|----|
| RMP | 無 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料 | 無 |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ゲフィチニブ錠 250mg 「DSEP」

(2)洋名

GEFITINIB TABLETS 250mg 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ゲフィチニブ (JAN)

(2)洋名(命名法)

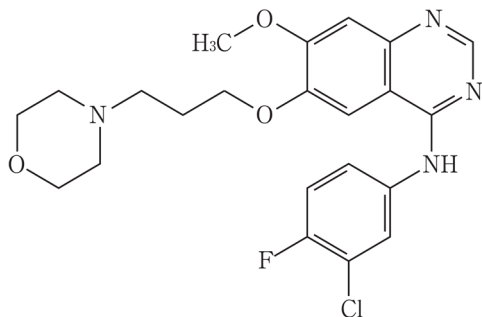
Gefitinib (JAN)

gefitinib (p-INN)

(3)ステム

チロシンキナーゼ阻害薬：-tinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₂₄ClFN₄O₃

分子量：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(JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

III. 有効成分に関する項目

1. 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

ゲフィチニブの溶解度は pH に依存する。低 pH 域ではやや溶けにくく、pH4~6 の間で溶解度は大きく低下し、pH6 以上においてはほとんど溶けない。

製剤の各 pH における溶出率は上記のゲフィチニブの溶解度に関する知見と一致しており、pH5.0 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た。

製剤の各 pH における溶出率 (%)

| 試験液 | 15 分 | 30 分 | 45 分 |
|-------|------|------|------|
| pH1.2 | 101 | 102 | — |
| pH3.0 | 90 | 96 | — |
| pH4.0 | 89 | 94 | 96 |
| pH5.0 | 87 | 96 | 96 |
| pH6.8 | < 10 | < 10 | < 10 |
| 水 | < 10 | < 10 | < 10 |

(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。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)各種条件下における安定性

| 安定性試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|---------------------|--|-----------------------|------|
| 長期保存試験 | 25℃ 60%RH 暗所 | 24 ヶ月 | ポリエチレン製袋＋ ファイバードラム | 変化なし |
| 加速試験 | 40℃ 75%RH 暗所 | 6 ヶ月 | ポリエチレン製袋＋ ファイバードラム | 変化なし |
| 苛酷試験 | 60℃ 暗所 | 6 ヶ月 | ガラス瓶 | 変化なし |
| | 60℃ 80%RH 暗所 | 6 ヶ月 | 無包装 | 変化なし |
| | 白色蛍光灯及び 近紫外蛍光灯照射 | 120 万 Lux・hr 200W・hr/m ² | 無包装 | 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）

(2)主な分解生成物

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

(1)紫外可視吸光度測定法

(2)赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法又は拡散反射法）

定量法：

液体クロマトグラフィー




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 剤形の外観及び性状

| 販売名 | 有効成分 | 剤形 | 色 | 外形 | | |
|------------------------|----------------------------|-----------------|----|---|---|---|
| | | | | 直径 (mm) | 厚さ (mm) | 重さ (g) |
| ゲフィチニブ錠 250mg「DSEP」 | 1錠中 ゲフィチニブ（日局） 250mg | フィルム コーティング錠 | 褐色 |  |  |  |
| | | | | 約 11 | 約 5.4 | 約 0.5 |

(3) 識別コード

ゲフィチニブ錠 250mg「DSEP」：GFTN 250（錠剤表面）

：GFTN EP（錠剤裏面）

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名 | 1錠中の有効成分 | 添加剤 |
|------------------------|--------------------------------|---|
| ゲフィチニブ錠 250mg「DSEP」 | 1錠中 日本薬局方ゲフィチニブ 250mgを含有 | 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 |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物¹⁾

主な類縁物質

| 化学名（一般名） | 構造式 |
|--|-----|
| 類縁物質 A 7-メトキシ-6-[3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ] キナゾリン-4(3H)-オン | |
| 類縁物質 B N-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-7-メトキシ- 6-[3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]キナゾリン -4-アミン | |

6. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、4 年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ゲフィチニブ錠 250mg 「DSEP」は通常の市場流通下において 4 年間安定であることが確認された。

| 安定性試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|-----------------|--|-------------------|--------------------------------|
| 長期保存試験 | 25℃ 60%RH 暗所 | 48 ヶ月 | アルミピローを施した PTP 包装 | 変化なし |
| 加速試験 | 40℃ 75%RH 暗所 | 6 ヶ月 | アルミピローを施した PTP 包装 | 変化なし |
| 苛酷試験 | 50℃ 暗所 | 3 ヶ月 | 無包装 | 変化なし |
| | 40℃ 75%RH 暗所 | 3 ヶ月 | 無包装 | 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 |
| | 白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯照射 | 120 万 Lux・hr 200W・hr/m ² | 無包装 | 水分量の増加がみられた |

測定項目：性状、溶出試験、定量、分解生成物、水分、崩壊試験、硬度

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

【方法】日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

条件：回転数 50rpm

試験液 ポリソルベート 80 溶液

【結果】45 分間の平均溶出率は、90%以上であった。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包 装

ゲフィチニブ錠 250mg 「DSEP」 : (PTP) 14 錠 (14 錠×1)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

P T P 包装 : ポリプロピレン、アルミニウム箔

ピロー包装 : アルミニウム

化粧箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

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

2. 効能又は効果に関連する注意

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等を含めて、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。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。

3. 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。

4. 用法及び用量に関連する注意

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：

7.1 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⁹⁾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. 6.(1)合併症・既往歴等のある患者」の項を参照。)

5. 臨床成績

ゲフィチニブ錠 250mg 「DSEP」は臨床試験を実施していない。

本章に関する記載はイレッサ®錠 250 のインタビューフォーム等から引用した。

(1)臨床データパッケージ

1) 国内第 I 相臨床試験⁴⁾

各種固形癌患者を対象に本剤 50~700mg/日の用量で国内第 I 相臨床試験が行われ、適格例 31 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。

注) 本剤の承認されている適応症は、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌、用法・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)⁵⁾

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) を対象とした国際共同第 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 250mg/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^{※1}は日本人で平均 105.7 日、外国人で平均 64.9 日であった。

表 1 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 ^{※2} | 27.5% (14/51) | 9.6% (5/52) | 18.4% (19/103) |
| 病勢コントロール率 ^{※3} | 70.6% (36/51) | 38.5% (20/52) | 54.4% (56/103) |
| 症状改善率 ^{※4} | 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 (86~128 日) | 57 日 (55 日~66 日) | 83 日 (61~86 日) |

※1: 治療期間-未服薬日数

※2: 修正 UICC/WHO 基準による判定 (CR+PR)

※3: 修正 UICC/WHO 基準による判定 (CR+PR+SD)

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

注) 本剤の承認されている適応症は、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。

3) 外国第 II 相臨床試験 (IDEAL-2)⁶⁾

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) を対象とした第 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 250mg/日群の奏効率は 11.8% (12/102) であった。治療期間^{※1}は平均 72.6 日であった。

表 2 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 ^{※2} | 11.8% (12/102) |
| 病勢コントロール率 ^{※3} | 42.2% (43/102) |
| 症状改善率 ^{※4} | 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 (56~86 日) |

※1: 投与開始日~最終投与日までの期間-無治療期間

※2: 修正 UICC/WHO 基準による判定 (CR+PR)

※3: 修正 UICC/WHO 基準による判定 (CR+PR+SD)

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

注) 本剤の承認されている適応症は、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。

(2)臨床薬理試験：忍容性試験³⁾

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（以下参考欄参照）。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 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（GPT）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。

注）本剤の承認されている適応症は、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌、用法・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⁷⁾>

健康成人男性 23 例に対して、本剤 1mg～75mg 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 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。

注）本剤の承認されている適応症は、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌、用法・用量は、250mg 1 日 1 回投与である。

(3)用量反応探索試験^{5,6)}

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 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 3 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及び安全性

| | 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* ⁴ 以上の 副作用発現率 |
|----------------------------------|---------|-------------------|----------------|-------------------------|------------|------------------------------------|
| 国際共同第 II 相 臨床試験 ^{※1} | 250mg/日 | 103 | 18.4% | 54.4% | 85.4% | 8.7% |
| | 500mg/日 | 105 ^{※3} | 19.0% | 51.4% | 96.2% | 30.2% |
| 米国第 II 相臨床 試験 ^{※2} | 250mg/日 | 102 | 11.8% | 42.2% | 72.5% | 6.9% |
| | 500mg/日 | 114 | 8.8% | 36.0% | 85.1% | 17.5% |

※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

※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

※3：安全性評価対象例数は 106 例

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

注）本剤の承認されている適応症は、EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌、用法・用量は、250mg 1 日 1 回投与である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

「V. 3. (4)探索的試験」の項参照

2) 比較試験

i) 国内第Ⅲ相製造販売後臨床試験 (V-15-32) ⁷⁾

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 (60mg/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 4 主要評価項目 (ITT^{*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 ^{*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 5 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 ^{*3}) | 2.0 ヶ月 | 2.0 ヶ月 | HR : 0.90 | 0.72-1.12 | 0.335 |
| 奏効率 ^{*4} | 22.5% | 12.8% | OR : 2.14 | 1.21-1.78 | 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

※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。

※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。

※3：無作為割付から「増悪」もしくは「死亡」までの期間。

※4：RECIST 基準による判定 (CR+PR)。

注) 本剤の承認されている適応症は、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。

ii) アジア国際共同第Ⅲ相臨床試験 (IPASS) ⁸⁾

日本を含むアジアで実施した試験では、軽度の喫煙歴を有する又は非喫煙であり、かつ組織型が腺癌である、化学療法未治療の進行・再発非小細胞肺癌患者を対象に、本剤 (250mg/日) 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。主要評価項目である無増悪生存期間及び副次評価項目である全生存期間の結果は表 6 及び図 1 の通りである。

なお、本試験は無増悪生存期間における非劣性検証を主要目的として実施された。

表 6 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)

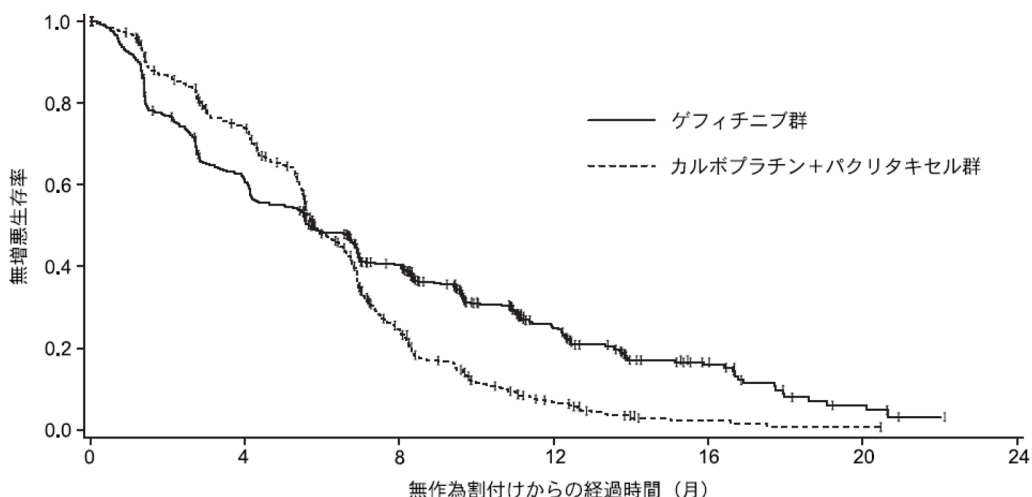
| 全集団 | ゲフィチニブ群 (例数) | カルボプラチン+ パクリタキセル群 (例数) | ハザード比 ^{*1} | 95%信頼区間 |
|---------|--------------------------|------------------------------|---------------------|---------------------------|
| 無増悪生存期間 | 5.7 ヶ月 (中央値) (n=609) | 5.8 ヶ月 (中央値) (n=608) | 0.741 | 0.65-0.845 ^{注2)} |
| 全生存期間 | 18.8 ヶ月 (中央値) (n=609) | 17.4 ヶ月 (中央値) (n=608) | 0.901 | 0.793-1.023 |

※1：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。

※2：非劣性はハザード比の信頼区間の上限が 1.2 未満であれば結論付けることができるものとした。

図1 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



| 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 |

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表 7 及び図 2 の通りである。

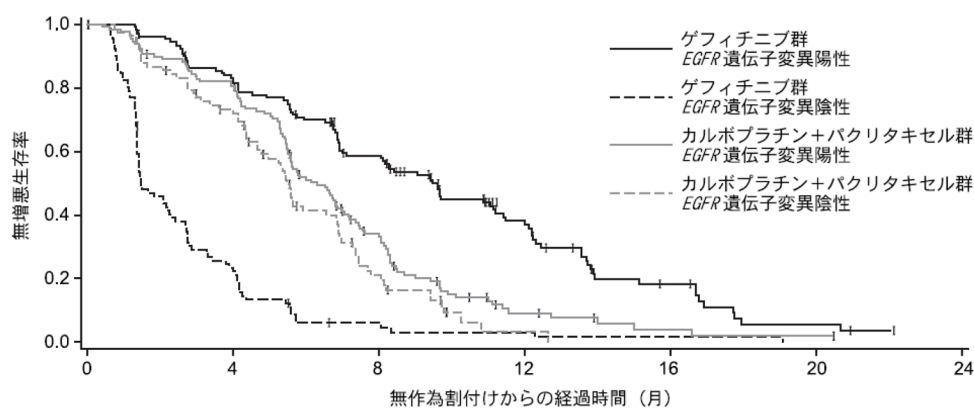
表 7 EGFR 遺伝子変異別の無増悪生存期間及び全生存期間(ITT)

| 評価項目 (EGFR 遺伝子変異) | ゲフィチニブ群 (n=609) | カルボプラチン+ パクリタキセル群 (n=608) | ハザード比(HR)※ | 95% 信頼区間 |
|----------------------|--------------------------|---------------------------------|------------|-------------|
| 無増悪生存期間 (陽性) | 9.5 カ月 (中央値) (n=132) | 6.3 カ月 (中央値) (n=129) | 0.482 | 0.362-0.642 |
| 無増悪生存期間 (陰性) | 1.5 カ月 (中央値) (n=91) | 5.5 カ月 (中央値) (n=85) | 2.853 | 2.048-3.975 |
| 全生存期間 (陽性) | 21.6 カ月 (中央値) (n=132) | 21.9 カ月 (中央値) (n=129) | 1.002 | 0.756-1.328 |
| 全生存期間 (陰性) | 11.2 カ月 (中央値) (n=91) | 12.7 カ月 (中央値) (n=85) | 1.181 | 0.857-1.628 |

※：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。

図2 EGFR 遺伝子変異別の無増悪生存期間のKaplan-Meier 曲線



| at risk数 (投与群・EGFR 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 |

注) 本剤の承認されている適応症は、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。

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 (NEJ002⁹⁾及び WJTOG3405¹⁰⁾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 8 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 | EGFR 遺伝子変異陽性例数 | 無増悪生存期間*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 | 客観的奏効率*2 (ゲフィチニブ群 vs 2剤併用化学療法群) p 値 |
|---------------|----------------------|----------------|---|--|
| IPASS | カルボプラチン+ パクリタキセル群 | 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 | カルボプラチン+ パクリタキセル群 | 224 | HR : 0.30 (0.22-0.41) 10.8 カ月 vs 5.4 カ月 p<0.001 | 73.3% vs 30.7% p<0.001 |
| WJTOG 3405 | シスプラチン+ ドセタキセル群 | 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 |

※1: 無作為割付から「増悪」もしくは「死亡」までの期間。

※2: RECIST 基準による判定 (CR+PR)。

注) 本剤の承認されている適応症は、EGFR 遺伝子陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌である。

iii) 外国第Ⅲ相臨床試験 (INTEREST) ¹¹⁾

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 9 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 ^{※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 10 主要評価項目（EGFR FISH 陽性 ITT^{※2}）

| | ゲフィチニブ群 (n=85) | ドセタキセル群 (n=89) | ハザード比 | 96%信頼区間 ^{※1} | 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 11 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) ^{※3} | 2.2 カ月 | 2.7 カ月 | HR : 1.045 | 0.929-1.176 | 0.466 |
| 奏効率 ^{※4} | 9.1% | 7.6% | OR : 1.225 | 0.817-1.835 | 0.326 |

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

※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。

※2：無作為割付された症例。

※3：無作為割付から「増悪」もしくは「死亡」までの期間。

※4：RECIST 基準による判定（CR+PR）。

注）本剤の承認されている適応症は、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。

3) 安全性試験

該当なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）¹²⁾

特別調査（イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査）が実施された。

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相試験が実施された。

「V.(5).2.i)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

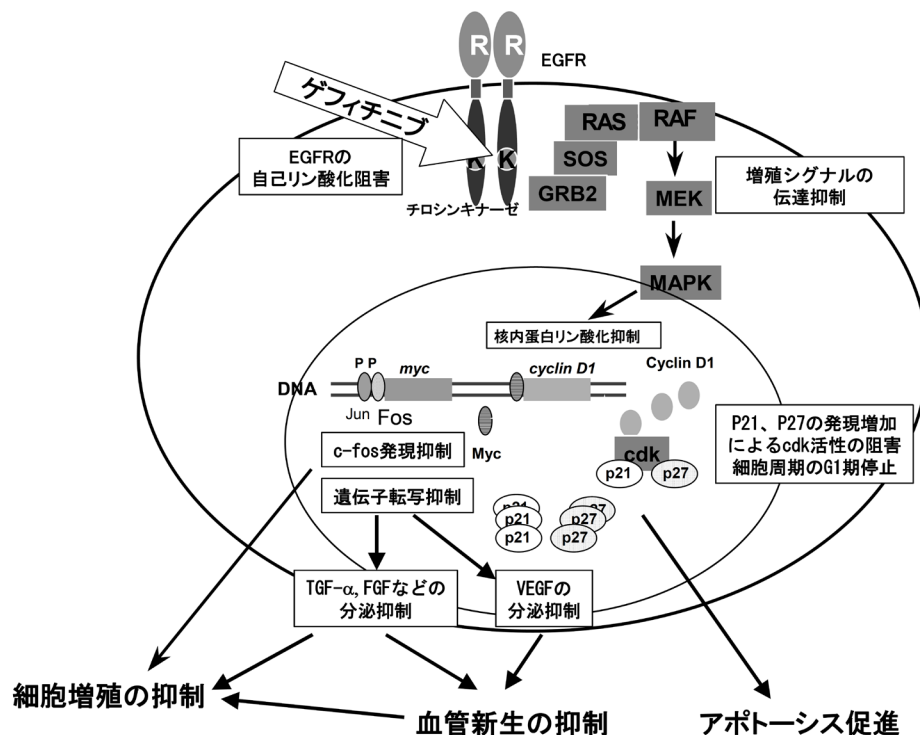
(1)作用部位・作用機序

ゲフィチニブは EGFR チロシンキナーゼを選択的に阻害し（EGFR チロシンキナーゼに対する IC₅₀は 0.027 μ mol/L であり、ErbB2、KDR、Flt-1、Raf、MEK-1 及び ERK-2 に対する阻害作用はその 100 分の 1 以下）、腫瘍細胞の増殖能を低下させる¹³⁾。

また、DNA 断片化¹⁴⁾及び組織形態学的観察^{15,16)}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¹⁷⁾。

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¹⁸⁾、アポトーシスを誘導する¹⁹⁾ことにより、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3 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

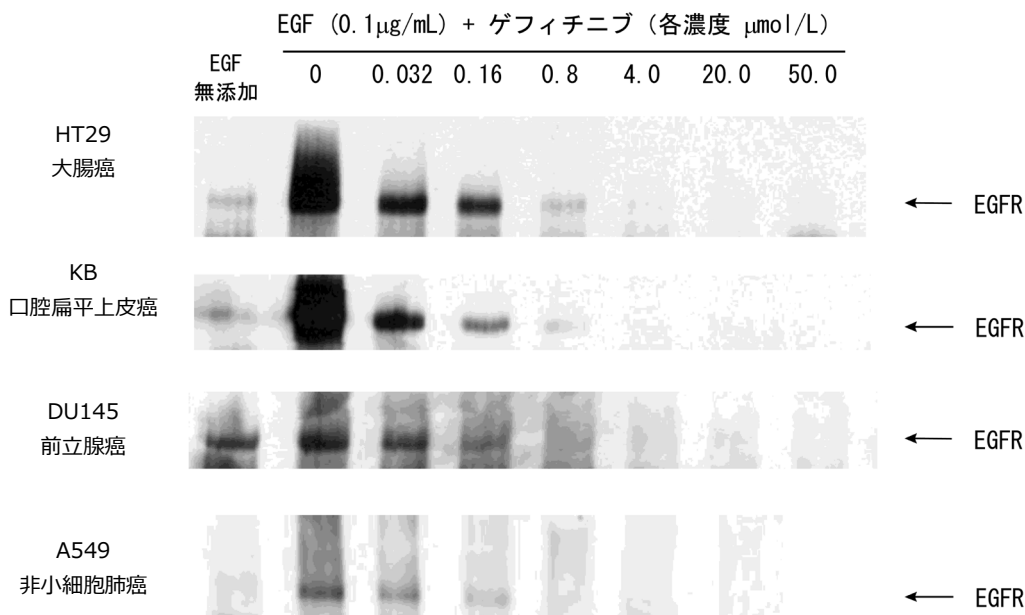
i) EGFR チロシンキナーゼ活性阻害作用 (in vitro)¹³⁾

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 μ mol/L [範囲 0.024~0.059 μ mol/L]、n=3)。

ii) EGFR 自己リン酸化阻害作用 (*in vitro*)¹³⁾

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 4 腫瘍株の EGFR 自己リン酸化に対するゲフィチニブの作用



iii) 酵素選択性・増殖因子選択性

酵素選択性 (*in vitro*)¹³⁾

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 12 ゲフィチニブの酵素選択性

| 酵素 | n | ゲフィチニブ IC ₅₀ (μmol/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*)¹³⁾

*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 μmol/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 13 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 (μmol/L) |
|--------|----------------------------------|
| EGF | 0.03~0.1 |
| FGF | 1~3 |
| VEGF | 1~3 |

iv) c-fos mRNA 発現抑制作用 (*ex vivo*)¹³⁾

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。

v) 細胞性増殖抑制作用 (*in vitro*)²¹⁾

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。

vi) 細胞周期停止作用 (*in vitro*)²²⁾

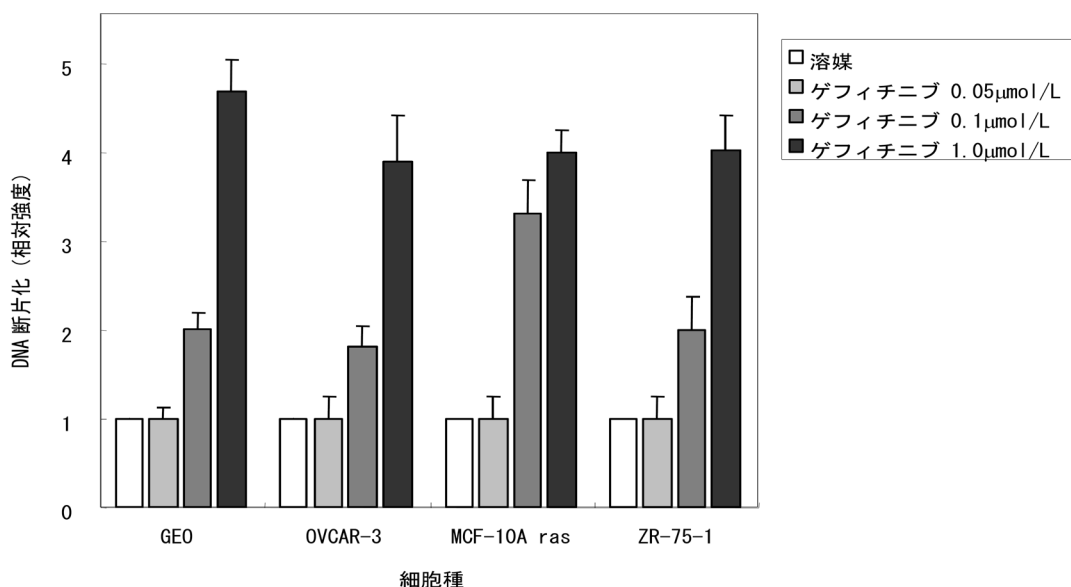
*in vitro*系で本薬を口腔扁平上皮癌細胞 KB に作用させると、cdk 阻害因子である p21^{cip1/waf1} 及び p27^{kip1} の発現が濃度依存的に誘導された。これに伴い cdk2 活性が抑制され、KB の細胞周期は G1 期で停止した。

vii) アポトーシス誘導作用 (*in vitro*)¹⁴⁾

*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 5 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）



viii) 腫瘍内増殖因子産生抑制作用及び血管新生抑制作用¹⁷⁾

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 14 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±標準偏差、n=6）

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

※：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±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

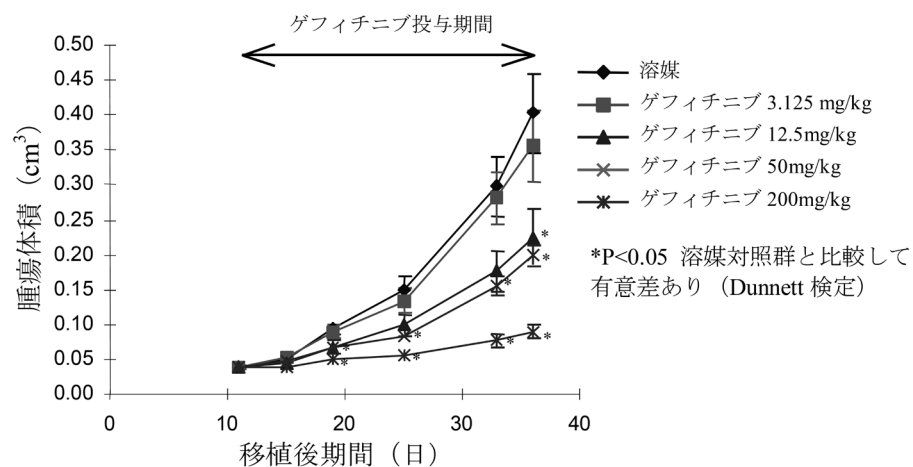
i) ヒト腫瘍細胞に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)¹³⁾

*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 (IC_{50} : $0.054 \mu\text{mol/L}$)。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 (IC_{50} : $8.8 \mu\text{mol/L}$)。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。

ii) 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*)¹³⁾

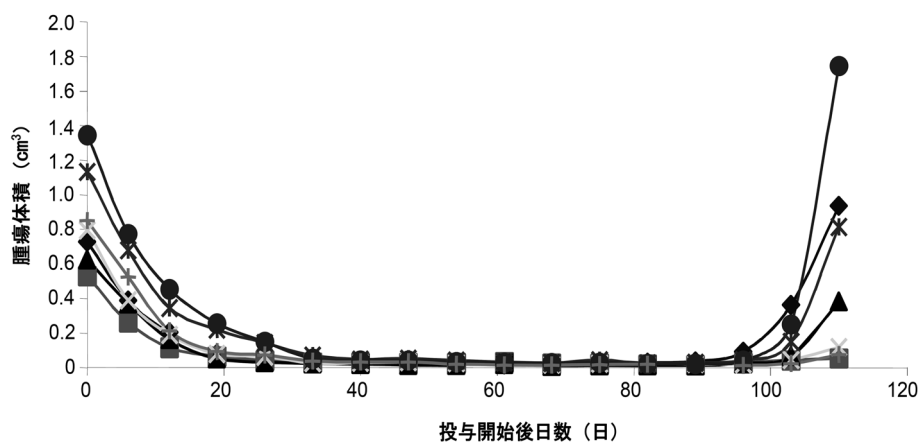
ヒト腫瘍ヌードマウス移植系において、本薬は12.5~200mg/kg/日の用量で非小細胞肺癌細胞 A549、前立腺癌細胞 Du145、外陰部扁平上皮癌細胞 A431、大腸癌細胞 CR10、HCT15、HT29、LoVo、口腔扁平上皮癌細胞 KB、卵巣癌細胞 HX62 に対して腫瘍増殖抑制作用を示した。

図6 A549ヌードマウス移植系におけるゲフィチニブの作用 (平均±標準偏差、n=10)

iii) 進行腫瘍に対する長期投与の効果¹³⁾

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7 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)



(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

ゲフィチニブ錠 250mg 「DSEP」は薬物動態を明らかにする基礎試験や臨床試験を実施していない。本章に関する記載はイレッサ®錠 250 のインタビューフォーム等から引用した。

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

日本人固形癌患者（n=6）に本剤 225mg^注を単回投与したとき、本剤の吸収は緩徐で、最高血漿中濃度到達時間は概ね 4 時間であり、患者間で変動（3～12 時間）がみられた。

注）本剤の承認用量は、250mg/日である。

(3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人固形癌患者における本剤 225mg^{※1} 単回及び反復経口投与時の血中濃度⁴⁾

日本人固形癌患者（n=6）に本剤 225mg^注を単回経口投与したとき、本剤の吸収は緩徐で、最高血漿中濃度到達時間が概ね 4 時間であり、患者間で変動（3～12 時間）がみられた。終末相における消失半減期は約 30 時間であった。

本剤 225mg^注を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び単回及び反復投与時の薬物動態パラメータは以下の通りである。

図 8 日本人固形癌患者における本剤 225mg 経口投与時の血漿中未変化体濃度推移
(平均値±標準偏差、n=6、片対数表示)

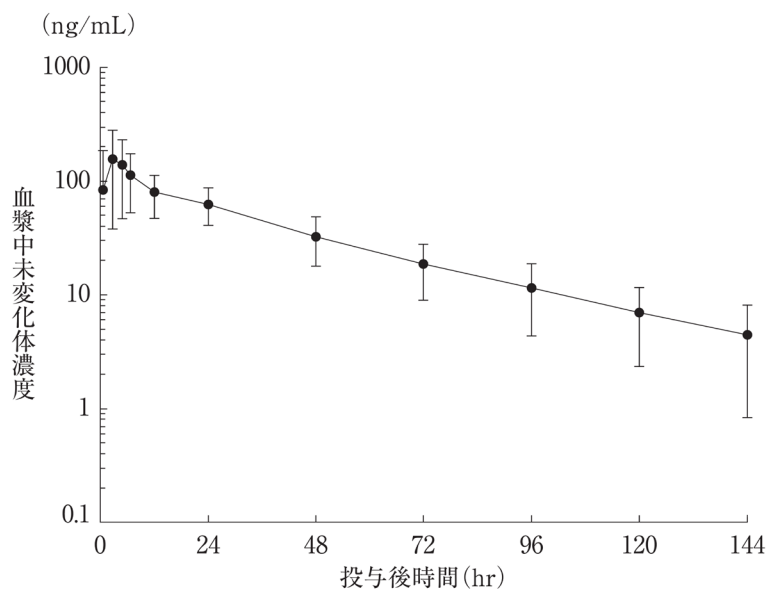


表 15 日本人固形癌患者における本剤 225mg^注を経口投与時の薬物動態パラメータ
(平均値±標準偏差、n=6)

| | Cmax (ng/mL) | Tmax ^a (hr) | AUC _{0→∞} (ng·hr/mL) | t _{1/2} (hr) |
|----|-----------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| 単回 | 188±120 | 4.0 (3.0～12.0) | 4968±2125 | 30.1±4.6 |
| 反復 | 384±194 | 5.0 (3.0～7.0) | 16660±10630 | 41.3±9.9 |

注）：本剤の承認用量は 250mg/日である。

a：中央値（範囲）

2) 反復経口投与におけるトラフ濃度

日本人固形癌患者 (n=6) に本剤 225mg²³⁾ を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与後 7~10 日目で定常状態に達した。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) を以下に示す。反復投与により AUC_{0-∞} は約 2~5 倍増加した⁴⁾。

また、日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同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 を投与したときの定常状態時のトラフ血漿中未変化体濃度は 264±5.8 (平均値±標準誤差) ng/mL であった²³⁾。

表 16 日本人固形癌患者に本剤 225mg²³⁾ を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 |

注) 本剤の承認用量は 250mg/日である。

3) 日本人及び欧米人患者の薬物動態²³⁾

第 I 相臨床試験において日本人⁴⁾及び欧米人²⁴⁾固形癌患者に本剤を 50~700mg の用量範囲で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していた。また、日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス解析の結果、有意な人種差は認められなかった。

4) 肝機能障害の影響 (外国人データ)²⁴⁾

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。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響²⁵⁾

欧米人健康志願者 (n=25) において、本剤を食後投与したとき AUC 及び Cmax がそれぞれ 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。

(6)母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ (海外データ)²⁶⁾

欧米人固形癌患者 (n=17) における絶対バイオアベイラビリティは 59%であった。

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス (海外データ)

欧米人固形癌患者 (n=19) に本薬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。

(6)分布容積（海外データ）

欧米人固形癌患者（n=19）に本薬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。

(7)血漿蛋白結合率

ヒトにおける血漿蛋白結合率は約 90%であった。また、血清アルブミン及び α 1-酸性糖蛋白に結合する。（*in vitro*）

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収（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。

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物>

^{14}C -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)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物>

妊娠動物（ラット及びウサギ）に ^{14}C -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、本剤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

該当資料なし

<参考：動物>

授乳中のラットに ^{14}C -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（ ^{14}C -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

該当資料なし

<参考：動物>

^{14}C -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。 ^{14}C -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

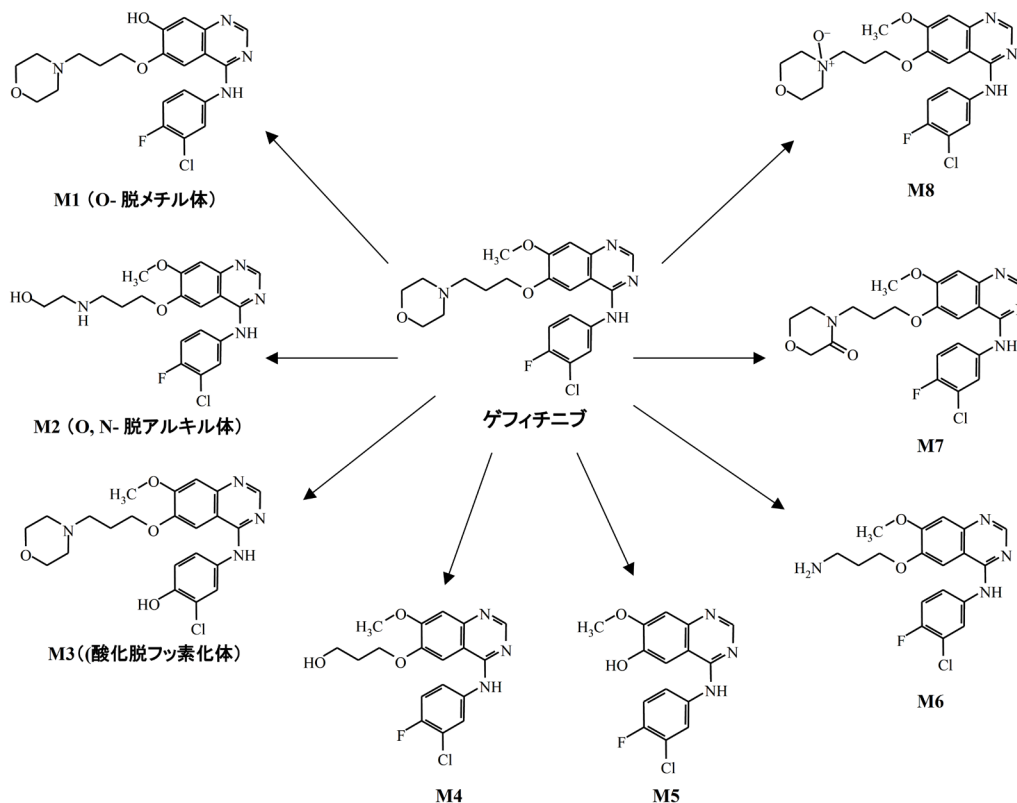
して放射能が高濃度に維持され、塩基性薬剤によく見られるように、本剤のメラニンへの結合性が示唆された。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

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。ヒト血漿中には、ゲフィチニブの *O*-脱メチル体、*O,N*-脱アルキル体、酸化脱フッ素体及びその他 5 種の代謝物が認められた。血漿中の主代謝物は *O*-脱メチル体であり、その濃度には大きな個体間変動がみられたが、未変化体と同程度の血漿中濃度を示した。*O,N*-脱アルキル体及び酸化脱フッ素体の血漿中濃度は未変化体の約 3%以下であった。その他の代謝物はほとんど定量できなかった。未変化体から *O*-脱メチル体への代謝には CYP2D6 が関与し、遺伝学的に CYP2D6 活性が欠損した健康被験者 (Poor metabolizer, n=15) では血漿中に *O*-脱メチル体は検出されなかった。また、その他の代謝経路では主に CYP3A4 が関与し、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において *O*-脱メチル体の生成量は僅かであり、CYP3A4 阻害剤の共存下で *O*-脱メチル体を除く代謝物の生成量は明らかに減少した。

以上のことから、肝臓が本薬の代謝クリアランスにおいて重要な役割を果たしているものと推察される。



(2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種、寄与率

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 CYP3A4 が関与する。

「VII. 5. (1)代謝部位及び代謝経路」の項を参照

(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活性比、存在比率

ヒトの主代謝物 *O*-脱メチル体の EGF 刺激下での細胞増殖に対する阻害作用はゲフィチニブの約 14 分の 1 であり、本代謝物の臨床効果への寄与は小さいと思われる。

7. 排 泄

(1)排泄部位及び経路

欧米人固形癌患者 (n=19) に本薬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²⁶⁾。

欧米人健康志願者 (n=6) において未変化体及び代謝物の大部分は糞中に排泄され、尿中排泄は投与量の 4% 未満であった²⁷⁾。胆管カニューレを施したラットの試験から ¹⁴C 標識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²⁸⁾。

(2)排泄率

「VII. 7. (1)排泄部位及び経路」の項を参照

(3)排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 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

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

28. 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」¹²⁾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. 慎重投与内容とその理由(1)、(2)」、「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(1)、(2)」及び「VIII. 8. 副作用(2)重大な副作用と初期症状」の項を併せて参照。）

29. 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。

30. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意とその理由」の項を参照

31. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由」の項を参照

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]
- 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]
- 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 ヶ月に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]
- 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。
- 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。
- 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：

- 8.1 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」、「VIII. 6.(1)合併症・既往歴等のある患者」及び「VIII. 8.(2)重大な副作用と初期症状」の項を参照。）
- 8.2 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」

の項を参照。）

- 8.3 先発メーカーが実施した国際共同第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 ヶ月に 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」、「VIII. 8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照。）
- 8.4 先発メーカーが実施した国際共同第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 先発メーカーが実施した国際共同第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 先発メーカーが実施した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」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、致命的となる症例が報告されている。[1.3、17.2 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]

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：

- 9.1.1 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」、「V. 3.(6)治療的使用 1」）の項を参照。）
- 9.1.2 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」¹¹⁾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」、「V. 3.(6)治療的使用 1」）の項を参照。）
- 9.1.3 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. 2.用法及び用量 7.1」、「Ⅷ. 7.(2)併用注意とその理由 10.2」及び「Ⅳ. 9.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：

9.3 先発メーカーが実施した国際共同第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」及び「Ⅶ. 薬物動態に関する項 1.(3).4」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：

9.4 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：

9.5 先発メーカーが実施した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：

9.6 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：

9.7 小児を対象とした臨床試験を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：

9.8 先発メーカーが実施した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（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：

10. *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」、「VII. 5. 代謝」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、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。

※：本剤の承認用量は 250mg/日である。

32. 併用禁忌とその理由

該当しない

(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。 |
| 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。 |
| 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、16.7.1 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。 |
| 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：

＜CYP3A4 誘導剤＞

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 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 17% に減少した。

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の高いフェニトイン、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。

＜CYP3A4 阻害剤、グレープフルーツジュース＞

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。

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。

<プロトンポンプ阻害剤、H₂-受容体拮抗剤>

本製剤の溶出試験において、pH5.0 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 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持続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 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 50%減少した。

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-受容体拮抗薬を例としてあげている。

<ワルファリン>

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、本項を設定した。

8. 副作用

(1)副作用の概要

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。

(2)重大な副作用と初期症状

11. 副作用

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]

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。

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。

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)

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]

11.1.6 血尿（1%未満）、出血性膀胱炎（1%未満）

11.1.7 急性膀胱炎（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。

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：重大な副作用

<急性肺障害、間質性肺炎>

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」及び「Ⅷ. 5.重要な基本的注意とその理由及び処置方法 8.1、8.2」の項を参照）

初期症状：息切れ、呼吸困難、咳、発熱など

<重度の下痢>

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

<脱水>

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

<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>

中毒性表皮壊死融解症、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

<肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全>

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」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

<血尿、出血性膀胱炎>

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

<急性膀胱炎>

急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：腹痛、発熱、吐き気 など

<消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血>

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

(3)その他の副作用

| 11. 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 | | | 蕁麻疹 | 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)} |

33. 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に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」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。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目別副作用発現頻度

34. 特別調査（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）
先発メーカーが実施した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「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）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | | | | | |
|--|---------------------|-------------------|------------|-------------------|-------------|
| 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症 | 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) |
| 膿痂疹 | 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) | 錯感覚 | 1 (0.03) | アレルギー性鼻炎 | 2 (0.06) |
| 敗血症 | 2 (0.06) | 小脳梗塞 | 1 (0.03) | 咽喉頭疼痛 | 1 (0.03) |
| 肺炎 | 20 (0.60) | 大脳動脈塞栓症 | 1 (0.03) | 咽頭不快感 | 1 (0.03) |
| 白癬 | 2 (0.06) | 知覚過敏 | 1 (0.03) | 咳嗽 | 5 (0.15) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (0.09) | 痴呆 | 1 (0.03) | 間質性肺疾患 | 148 (4.46) |
| 鼻炎 | 2 (0.06) | 頭痛 | 3 (0.09) | 気胸 | 2 (0.06) |
| 鼻前庭炎 | 1 (0.03) | 脳梗塞 | 1 (0.03) | 急性呼吸不全 | 2 (0.06) |
| 蜂巣炎 | 1 (0.03) | 脳出血 | 1 (0.03) | 胸水 | 5 (0.15) |
| 毛包炎 | 14 (0.42) | 浮動性めまい | 4 (0.12) | 呼吸困難 | 5 (0.15) |
| 肛門周囲膿瘍 | 1 (0.03) | 味覚異常 | 3 (0.09) | 呼吸不全 | 1 (0.03) |
| 膀胱炎 | 1 (0.03) | 両麻痺 | 1 (0.03) | 好酸球性肺炎 | 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) | 上気道の炎症 | 1 (0.03) |
| | | アレルギー性結膜炎 | 1 (0.03) | 低酸素症 | 3 (0.09) |
| | | 角膜びらん | 1 (0.03) | 肺障害 | 38 (1.14) |
| 脂漏性角化症 | 1 (0.03) | 角膜炎 | 3 (0.09) | 肺水腫 | 1 (0.03) |
| 血液およびリンパ系障害 | 5例 (0.15) | 乾性角結膜炎 | 3 (0.09) | 肺臓炎 | 2 (0.06) |
| 血小板減少症 | 1 (0.03) | 眼そう痒症 | 2 (0.06) | 肺胞出血 | 1 (0.03) |
| 好酸球増加症 | 2 (0.06) | 眼脂 | 1 (0.03) | 鼻出血 | 6 (0.18) |
| 白血球減少症 | 1 (0.03) | 眼瞼そう痒症 | 1 (0.03) | 鼻漏 | 1 (0.03) |
| 汎血球減少症 | 1 (0.03) | 眼瞼びらん | 1 (0.03) | 閉塞性気道障害 | 1 (0.03) |
| 貧血 | 1 (0.03) | 眼瞼炎 | 5 (0.15) | | |

※：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。

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

■：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⁷⁾

先発品の国内第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 |
| 副作用発現件数 (%) | 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）※1

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※2 394 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 (%) | ゲフィチニブ群 | | | | | | カルボプラチン+パクリタキセル群 | | | | | |
|--------------------------|------------|------------|-----|----|---|---|------------------|------------|-----|----|-----|---|
| | 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 | |
| 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 | | | | | |
| 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 |
| 全身障害および投与局所様態 | | | | | | | | | | | | |
| 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 |

※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（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。

※2：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。

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）

発現例数（%）

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 | | |
|-----------------------|-----------|--------------|--------------|------------------|--------------|--------------|
| | 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 | | | | | | |
| 湿疹 | 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 (%)

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)

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

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 共通毒性基準）による。

| 出典 | 記載内容 |
|---|---|
| 欧州のSmPC (2018年5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報告されている。]

解説：14.1 PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。

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

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。
- 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)²²⁾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。
- 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）において、全生存期間の中央値は、ゲフィチニブ群で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。
- 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）²³⁾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：

- 15.1.2. 2001年後半より開始された先発品の海外での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. 国内で実施した先発品の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）」²³⁾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. 国内で実施した先発品の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（60mg/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）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.5.(5)2」比較試験」の項を参照。
- 15.1.4. 海外で実施された先発品のISEL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）²⁴⁾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。

15.2 非臨床使用に基づく情報

- 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、個体別に 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]
- 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。
- 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。)
- 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。
- 15.2.5 2 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：

- 15.2.1. 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、個体別に 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、本薬が临床上において 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. イヌを用いた先発品の 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先発品の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²⁵⁾。
- 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先発品の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. ラット及びマウスの先発品の2年間の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.2.(4).4」がん原性」の項を参照。

IX. 非臨床試験に関する項目

ゲフィチニブ錠 250mg 「DSEP」は薬理や毒性等を明らかにする非臨床試験を実施していない。

本章における記載はイレッサ®錠 250 のインタビューフォームから転載した。

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」を参照）

(2)安全性薬理試験

一般薬理試験

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時間後にきわ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 プルキンエ繊維 (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 1/μmol/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

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

| 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

| 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 ヶ月 | 雌雄 | 2、10、40 経口 | 10mg/kg/day |
| | 6 ヶ月 | 雌雄 | 1、5、25 [※] 経口 | 1mg/kg/day |
| イヌ | 1 ヶ月 | 雌雄 | 2、10、40 経口 | 10mg/kg/day |
| | 6 ヶ月 | 雌雄 | 1、5、25 [※] 経口 | 1mg/kg/day |

※：途中で 15mg に減量

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

ラット 1 ヶ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 ヶ月毒性試験 (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 ヶ月毒性試験 (1、5、25→15mg/kg/day、経口投与)

イヌ 1 ヶ月毒性試験と同様の所見が認められた。6 ヶ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)遺伝毒性試験

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。

(4)がん原性試験

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。

(5)生殖発生毒性試験

| 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：10mg/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：5mg/kg/day (一般毒性) 30mg/kg/day (生殖毒性) |
| | ウサギ | 経口 雌：妊娠7日～19日 | 5、20、75 | 母動物：5mg/kg/day (一般毒性) 20mg/kg/day (生殖毒性) 胎児：5mg/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、30mg/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1mg/kg/dayと考えられた。

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

1) 抗原性

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。

2) 依存性

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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：劇薬

29. 有効期間

使用期限：4年（安定性試験結果に基づく）

30. 貯法・保存条件

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：「XIII. 2 その他の関連資料」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：イレッサ®錠 250（アストラゼネカ株式会社）
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 等

7. 国際誕生年月日

2002年7月5日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|----------------------|------------|------------------|-------------|------------|
| ゲフィチニブ錠 250mg 「DSEP」 | 2018年8月15日 | 23000AMX00735000 | 2018年12月14日 | 2019年3月12日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

| 販売名 | HOT (13桁) 番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト 電算コード |
|----------------------|-------------------------|-----------------------|---------------|
| ゲフィチニブ錠 250mg 「DSEP」 | 1266801010101 (PTP14 錠) | 4291013F1035 | 622668001 |

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2022 :C1945-1951
- 2) 社内資料 (安定性)
- 3) Morihara,M., et al. : Biol.Pharm.Bull. 2001, 24(3), 313-315
- 4) Nakagawa,K., et al. : Ann.Oncol. 2003, 14(6), 922-930
- 5) Fukuoka,M., et al. : J.Clin.Oncol. 2003, 21(12), 2237-2246
- 6) Kris,M.G., et al. : JAMA. 2003, 290(16), 2149-2158
- 7) Maruyama,R., et al. : J.Clin.Oncol. 2008, 26(26), 4244-4252
- 8) Mok,T.S., et al. : N. Engl. J. Med. 2009, 361(10), 947-957
- 9) Maemondo,M., et al. : N. Engl. J. Med. 2010, 362(25), 2380-2388
- 10) Mitsudomi,T., et al. : Lancet Oncol. 2010, 11(2), 121-128
- 11) Kim,E.S., et al. : Lancet. 2008, 372(9652), 1809-1818
- 12) 吉田茂 : 医薬ジャーナル. 2005, 41(2), 772-789
- 13) Wakeling AE, et al. : Cancer Res. 2002 Oct 15 ; 62 (20) : 5749-5754
- 14) Ciardiello F, et al. : Clin Cancer Res. 2000 May ; 6 (5) : 2053-2063
- 15) Chan KC, et al. : Cancer Res. 2002 Jan 1 ; 62 (1) : 122-128
- 16) Albanell J, et al. : J Clin Oncol. 2002 Jan 1 ; 20 (1) : 110-124
- 17) Ciardiello F, et al. : Clin Cancer Res.2001 May ; 7 (5) : 1459-1465
- 18) Lynch TJ, et al. : N Engl J Med. 2004 May 20 ; 350 (21) : 2129-2139
- 19) Sordella R, et al. : Science. 2004 Aug 20 ; 305 (5687) : 1163-1167
- 20) Wakeling,A.E., et al. : Cancer Res. 2002, 62(20), 5749-5754
- 21) Chan, K.C., et al. : Br.J.Surg. 2001, 88(3), 412-418
- 22) Di Gennaro E., et al. : J.Cell.Physiol. 2003, 195(1), 139-150
- 23) 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 (イレッサ錠 : 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ 3.2.3.)
- 24) 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
- 25) 体内動態に及ぼす食事及び胃内 pH の影響 2002 (イレッサ錠 : 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ 3.5.)
- 26) 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 (イレッサ錠 : 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ 3.4.)
- 27) 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 (イレッサ錠 : 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ 3.6.)
- 28) ラットにおける胆汁中排泄率 2002 (イレッサ錠 : 2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ 2.4.2.)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎後の安定性試験

該当資料なし

(2) 経管通過性試験

該当資料なし

2. その他の関連資料

- ・ ゲフィチニブ錠 250mg 「DSEP」 を服用される患者さんご家族の方へ
- ・ ゲフィチニブ錠 250mg 「DSEP」 による皮膚症状とスキンケアの実際
- ・ ゲフィチニブ錠 250mg 「DSEP」 用 C-ガードの使用法
- ・ ゲフィチニブ錠 250mg 「DSEP」 適正使用ガイド
- ・ ゲフィチニブ錠 250mg 「DSEP」 処方時チェックシート
- ・ ゲフィチニブ錠 250mg 「DSEP」 同意文書案 雛型

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601