

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

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、処方せん医薬品

イレッサ[®]錠250

ゲフィチニブ錠

IRESSA[®] Tablets 250

剤形	錠剤(フィルムコート錠)
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) 洋名:Gefitinib(JAN)
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2010年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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、表紙の下端に 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	23
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	23
2. 製品の特徴及び有用性	1	2. 禁忌内容とその理由	23
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	24
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関する使用上の注意とその理由	24
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	24
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	26
5. 化学名(命名法)	2	8. 副作用	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	40
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	40
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	40
1. 有効成分の規制区分	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
2. 物理化学的性質	3	13. 過量投与	41
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4	14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	41
4. 有効成分の確認試験法	4	15. その他の注意	41
5. 有効成分の定量法	4	16. その他	44
IV. 製剤に関する項目	5	IX. 非臨床試験に関する項目	45
1. 剤形	5	1. 一般薬理	45
2. 製剤の組成	5	2. 毒性	45
3. 製剤の各種条件下における安定性	5	X. 取扱上の注意等に関する項目	49
4. 混入する可能性のある夾雑物	6	1. 有効期間又は使用期限	49
5. 溶出試験	6	2. 貯法・保存条件	49
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	3. 薬剤取扱い上の注意点	49
7. 製剤中の有効成分の定量法	6	4. 承認条件	49
8. 容器の材質	6	5. 包装	49
9. その他	6	6. 同一成分、同効薬	49
V. 治療に関する項目	7	7. 国際誕生年月日	49
1. 効能又は効果	7	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	49
2. 用法及び用量	7	9. 薬価基準収載年月日	49
3. 臨床成績	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	49
VI. 薬効薬理に関する項目	11	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	49
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	12. 再審査期間	49
2. 薬理作用	11	13. 長期投与の可否	49
VII. 薬物動態に関する項目	16	14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード	50
1. 血中濃度の推移、測定法	16	15. 保健給付上の注意	50
2. 薬物速度論的パラメータ	18	XI. 文献	51
3. 吸収	18	1. 引用文献	51
4. 分布	19	2. その他参考文献	51
5. 代謝	20	3. 文献請求先	51
6. 排泄	22	XII. 参考資料	52
7. 透析等による除去率	22	XIII. 備考	52

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゲフィチニブ（イレッサ®）はアストラゼネカ社により合成、開発された上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤である。上皮成長因子受容体（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、発現の見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。アストラゼネカ社では、1990年より約1500種類にのぼる自社化合物について、ヒト癌A431株由来のEGFR標品を用いてスクリーニングし、4-アニリノキナゾリンを含む数種類の母核がEGFRに対して作用することを見出し、その後の合成及びスクリーニングの末に、EGFRに選択的な阻害作用を持ち、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EGFRへのリガンドの結合により引き起こされる細胞増殖シグナルの伝達を阻害し、その結果、EGFRを発現または過剰発現する腫瘍細胞の分裂を阻害し、腫瘍増殖を抑制する。

本剤の臨床開発は、1997年より英国において健康成人志願者を対象に開始され、その後、化学療法による治療歴を有するか、適正な治療法がない固形癌患者（一般的にEGFRの過剰発現が高頻度で認められる癌種）を対象として、米国及び英国で1998年4月より、日本では1998年8月より第I相臨床試験が開始された。これらの第I相臨床試験は、本剤の安全性及び忍容性を検討することを目的とした試験であったが、登録された非小細胞肺癌患者において、奏効例（部分効果（PR）あるいは不変（NC/SD）例）が認められた。

本剤は新規作用機序を有するため、従来の化学療法剤との併用療法を念頭に臨床開発が開始され、欧米では当初の計画どおり、併用療法における開発が進められていたが、標準療法で効果が得られなかった症例、又は適切な治療法がない非小細胞肺癌患者に奏効例が認められたことから、海外での併用療法の試験と並行して、日本ではこれらの症例を対象として、本剤の単独療法での臨床開発を進めることとした。

日本を含む第II相国際共同臨床試験において、本剤は前治療のある非小細胞肺癌患者に対して1日1回250mgの経口投与によって優れた有効性と安全性を示し、日本人と外国人における薬物動態及び安全性が類似し、日本人及び外国人にとともに有効であることが示された。これらの臨床試験成績をもって、2002年1月に日本における承認申請が行われ、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」の適応で2002年7月5日に世界に先駆けて本邦において承認を受けた。

2. 製品の特徴及び有用性

(1) 病勢コントロール率は全体で54.4% (56/103例)、日本人で70.6% (36/51例)、奏効率は全体で18.4% (19/103例)、日本人で27.5% (14/51例) ※1

* : disease control (CR + PR + SD)

(2) 奏効が得られた患者では、奏効が認められるまでの期間は治療開始4週以内に68.4%、16週以内に100%
奏効期間中央値は13.0ヵ月 ※1

(3) 自覚症状改善までの期間は8日（中央値）、自覚症状改善率は全体で40.3% (27/67例)、日本人で48.5% (16/33例) ※1

(4) はじめてのEGFRチロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）

(5) 1日1回1錠の経口投与

(6) 第II相国際共同臨床試験の日本人における副作用発現率は98.0% (50/51例) ※1

主な副作用は、発疹32例(62.7%)、下痢25例(49.0%)、そう痒症25例(49.0%)、皮膚乾燥17例(33.3%)等。

第II相国際共同臨床試験での外国人における副作用発現率は73.1% (38/52例) ※1

主な副作用は、発疹16例(30.8%)、下痢16例(30.8%)、皮膚乾燥11例(21.2%)、ざ瘡9例(17.3%)等。

米国第II相臨床試験での副作用発現率は72.5%(74/102例) ※2

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13例(12.7%)等。(承認時)

特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」における副作用発現率は56.2% (1,867/3,322例)

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。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・間質性肺炎発症症例数193例中の死亡率は38.9%。(2004年8月報告時)

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、皮膚粘膜炎候群、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。

※1：第II相国際共同臨床試験（本剤250mg/日投与群）、※2：米国第II相臨床試験（本剤250mg/日投与群）

II. 名称に関する項目

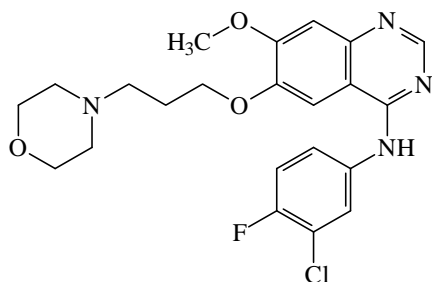
1. 販売名

- (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)
- (2) 洋名 Gefitinib (JAN)、gefitinib (p-INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$: 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

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

溶 媒	1g を溶かすのに要する量 (mL)	日本薬局方の表現
氷酢酸	4.2	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	9.7	溶けやすい
ピリジン	14	やや溶けやすい
テトラヒドロフラン	35	やや溶けにくい
メタノール	116	溶けにくい
エタノール (99.5)	182	溶けにくい
酢酸エチル	390	溶けにくい
イソプロパノール	491	溶けにくい
アセトニトリル	643	溶けにくい
水	>100,000	ほとんど溶けない

(20±5℃)

(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

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）

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	ファイバードラム中 ポリエチレン製袋 (閉栓)	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH 暗所*	6 ヶ月	ファイバードラム中 ポリエチレン製袋 (閉栓)	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	ガラスシャーレ (開放)	変化なし
	白色蛍光灯(120 万 Lux・hr)及び 近紫外蛍光灯(200W・hr/m ²)	—	UV透過性シャーレ	変化なし

4. 有効成分の確認試験法

- (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)

5. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

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）


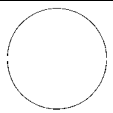
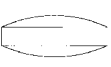
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

剤形：錠剤（フィルムコート錠）

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、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

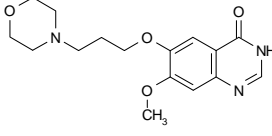
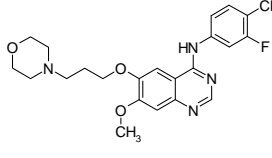
3. 製剤の各種条件下における安定性

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

試料	安定性試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
イレッサ錠 250	長期保存試験	25℃ 60%RH 暗所	36 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	ガラスシャーレ (開放)	変化なし
		40℃ 75%RH 暗所	3 ヶ月	ガラスシャーレ (開放)	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 (120 万 Lux・hr) 及び 近紫外蛍光灯 (200W・hr/m ²)	—	—	UV 透過性シャーレ アルミピローを施した PTP 包装	水分量の増加が見られた 変化なし

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

(結果) 45 分間の平均溶出率は、90%以上であった。

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

手術不能又は再発非小細胞肺癌

< 効能又は効果に関連する使用上の注意 >

- (1) 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- (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。

(解説)

現時点では、「化学療法未治療例」及び「術後補助療法」における本剤の有効性及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。

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。

< 用法用量に関連する使用上の注意 >

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。
〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(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」を併せて参照のこと。)

*参考文献 Mori-hara,M.:Biol.Pharm.Bull.,24(3),313-315(2001)

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ゲフィチニブ 50~700 mg/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。

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

注) 本剤の承認されている用法・用量は、250mg 1日1回である。

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)を対象とした第Ⅱ相国際共同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^{注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 第Ⅱ相国際共同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 ^{注2)}	27.5% (14/51)	9.6% (5/52)	18.4% (19/103)
病勢コントロール率 ^{注3)}	70.6% (36/51)	38.5% (20/52)	54.4% (56/103)
症状改善率 ^{注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日~128日)	57日 (55日~66日)	83日 (61日~86日)

注1) 治療期間=未服薬日数

注2) 修正UICC/WHO基準による判定 (CR+PR)

注3) 修正UICC/WHO基準による判定 (CR+PR+SD)

注4) 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]

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

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^{注1)}は平均72.6日であった。

表 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

奏効率 ^{注2)}	11.8% (12/102)
病勢コントロール率 ^{注3)}	42.2% (43/102)
症状改善率 ^{注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日～86日)

注1) 投与開始日～最終投与日までの期間－無治療期間

注2) 修正 UICC/WHO 基準による判定 (CR+PR)

注3) 修正 UICC/WHO 基準による判定 (CR+PR+SD)

注4) 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]

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

(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(下記参考欄 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

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

注) 本剤の承認されている用法・用量は、250mg 1 日 1 回である。

<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 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等であった。

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. : Clin Pharmacokinet.,40(4),297-306 (2001)

注) 本剤の承認されている用法・用量は、250mg 1 日 1 回である。

(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 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 は同等であり、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。

	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
第Ⅱ相国際共同 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%
外国第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. : J.Clin.Oncol., 21(12),2237-2246 (2003)

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

注) 本剤の承認されている用法・用量は、250mg 1 日 1 回である。

(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。

表 主要評価項目 (ITT^{注1)})

	イレッサ群 (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 カ月	14.0 カ月	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)

	イレッサ群 (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 カ月	2.0 カ月	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. : J.Clin.Oncol., 26(26),4244-4252(2008)

② 外国第Ⅲ相臨床試験 (INTEREST)⁶⁾

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^{注1)} 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)

	イレッサ群 (n=723)	ドセタキセル群 (n=710)	ハザード比	96%信頼区間 ^{注2)}
全生存期間 (中央値)	7.6 カ月	8.0 カ月	1.020	0.905-1.150

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3)})

	イレッサ群 (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)

	イレッサ群 (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4)}	2.2 カ月	2.7 カ月	HR : 1.04	0.93-1.18	0.47
奏効率 ^{注5)}	9.1%	7.6%	OR : 1.22	0.82-1.84	0.33

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) ドセタキセルの本邦における承認用法用量は通常 60mg/m² (1 日最高用量は 70mg/m²)。
注2) 非劣性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3) 無作為割付された症例。
注4) 無作為割付から「増悪」もしくは「死亡」までの期間。
注5) RECIST 基準による判定 (CR+PR)。

6) Kim, E.S. : Lancet, 372(9652), 1809-1818(2008)

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) 治療の使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験⁷⁾

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 1 または 2 レジメン以上の化学療法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) 検証的試験 2) 比較試験 ① 国内第Ⅲ相製造販売後臨床試験(V-15-32)」の項参照。

② アストラゼネカ社委託研究等として作用機序の解明に関係した試験が開始または計画されている。

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

該当なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ゲフィチニブ（イレッサ®）は上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤である。上皮成長因子受容体（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チロシンキナーゼの自己リン酸化を強力かつ選択的に阻害することにより、腫瘍細胞の増殖をもたらすシグナル伝達を抑制する。これにより細胞増殖因子であるTGF- α 、bFGFの産生阻害、c-fos mRNAの発現抑制及び細胞周期制御に寄与するサイクリン依存性キナーゼ（cdk）阻害因子の発現誘導が引き起こされ、細胞周期をG1期で停止させる。これに加えて血管内皮増殖因子（VEGF）の産生が抑制されることにより腫瘍内の血管新生が阻害され、腫瘍の増殖に必要な栄養、酸素の供給が遮断される。これらの複合的な作用の結果、細胞周期がG1期で長期間停止することによりアポトーシスが誘導され、最終的にEGFR発現が高頻度にみられる非小細胞肺癌などの悪性腫瘍の増殖抑制あるいは退縮を引き起こすものと考えられるが、腫瘍退縮の作用機序の詳細は不明である。

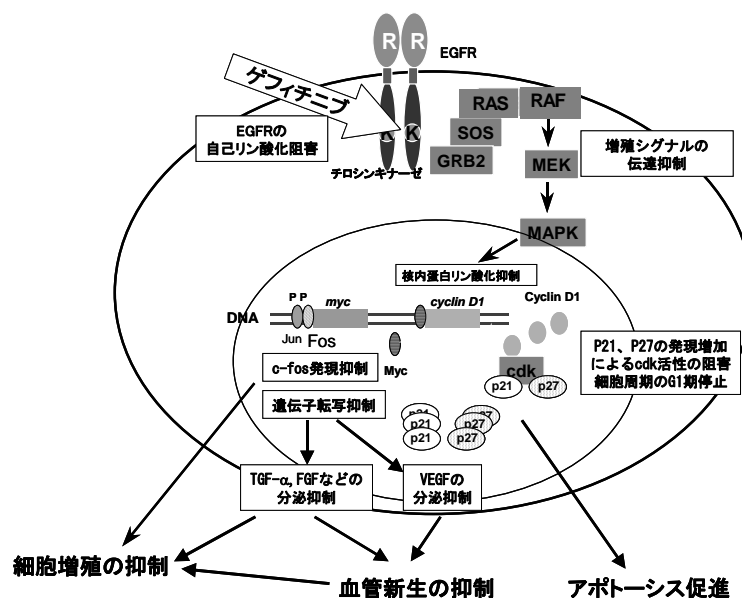


図 ゲフィチニブの推定作用機序

(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*）⁸⁾

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）。

② EGFR 自己リン酸化阻害作用 (*in vitro*)⁸⁾

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。

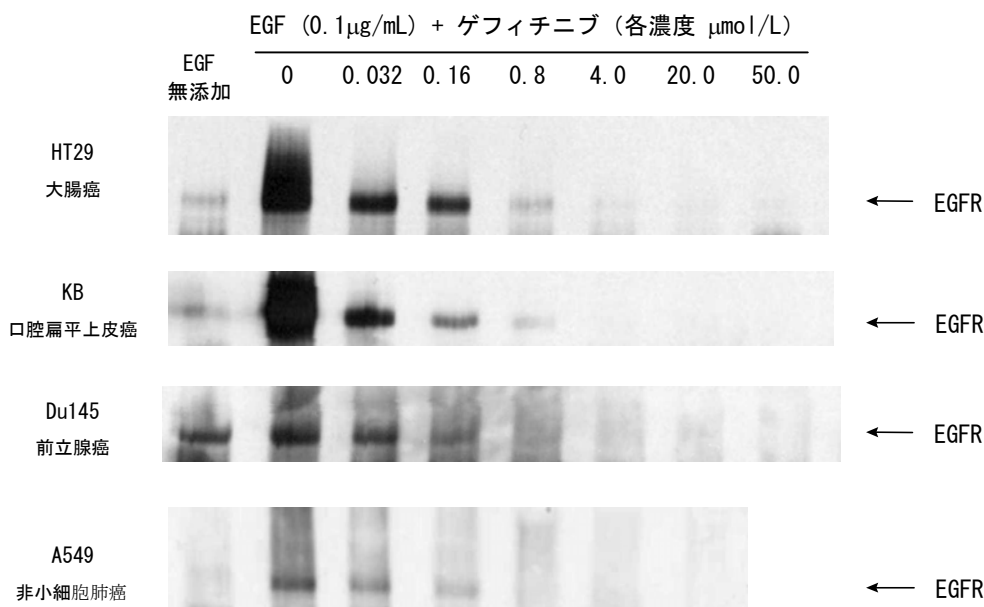


図 腫瘍株の EGFR 自己リン酸化に対するゲフィチニブの作用

③ 酵素選択性・増殖因子選択性

酵素選択性 (*in vitro*)⁸⁾

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*)⁸⁾

*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 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

④ c-fos mRNA 発現抑制作用 (*ex vivo*)⁸⁾

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*)⁹⁾

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*)¹⁰⁾

*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*)¹¹⁾

*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。

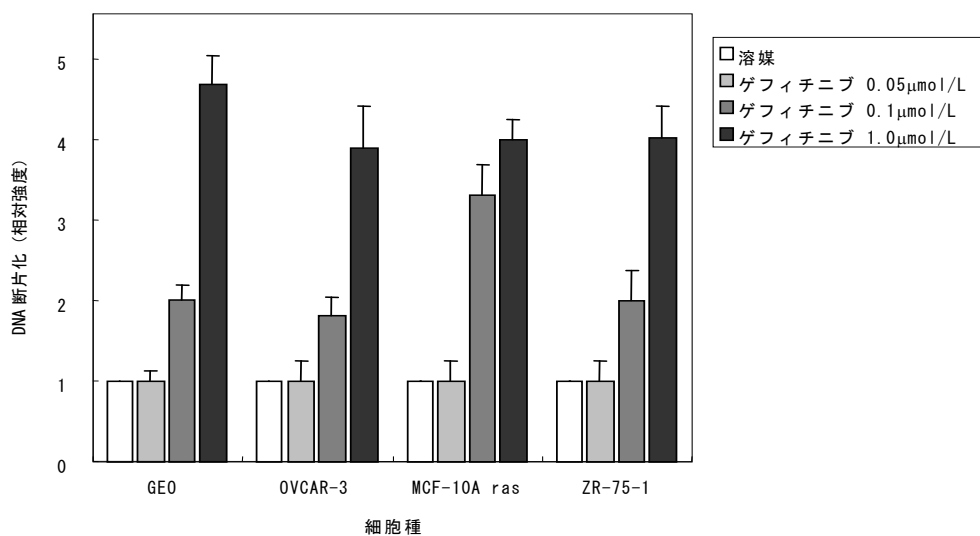


図 ゲフィチニブのアポトーシス誘導作用 (平均±標準偏差、n=4)

⑧ 腫瘍内増殖因子産生抑制作用及び血管新生抑制作用¹²⁾

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*)⁸⁾

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*)⁸⁾

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。

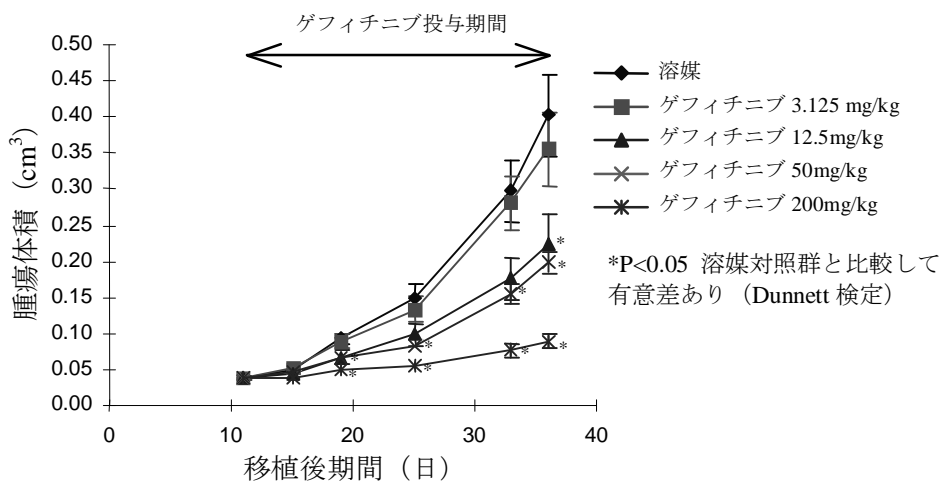


図 A549 ニードマウス移植系におけるゲフィチニブの作用 (平均 \pm 標準偏差、n=10)

③ 進行腫瘍に対する長期投与の効果⁸⁾

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。

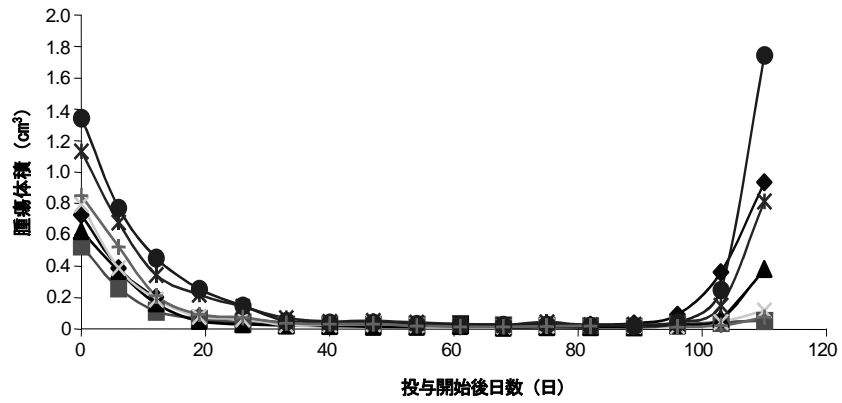


図 増殖の進行した A431 腫瘍に対するゲフィチニブの作用 (個別別データ、n=7)

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

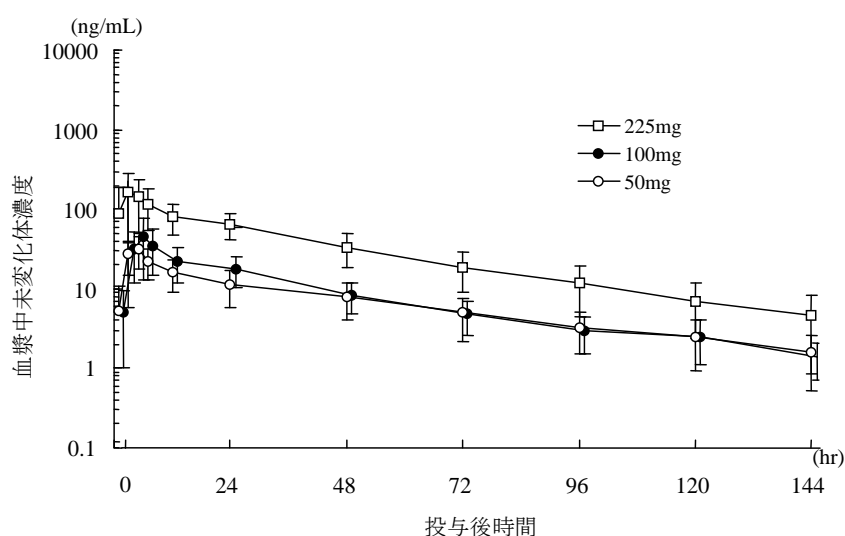
T_{max} : 3~4 時間(単回投与時)

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	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr) †	$t_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-∞} (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

◆ 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の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・用量は、250mg 日 1 回である。

(3) 通常用量での血中濃度

◆ 単回投与¹³⁾

(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。

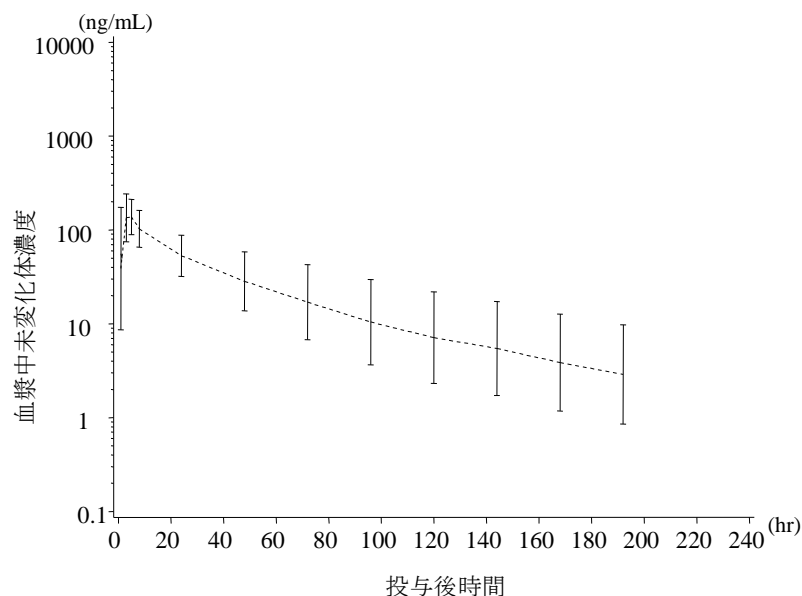


図 : 固形癌患者に本剤 250mg を単回経口したときの血漿中未変化体濃度推移(平均±標準偏差)

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

◆ 反復投与¹⁴⁾

第Ⅱ相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 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¹⁵⁾

(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¹⁵⁾

(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¹⁶⁾

(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。

(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¹³⁾

(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¹³⁾

(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¹³⁾

(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¹⁷⁾

約 90% (ヒト *in vitro*)

本薬は血清アルブミン及びα1-酸性糖タンパクに結合する。

3. 吸収¹³⁾

(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。

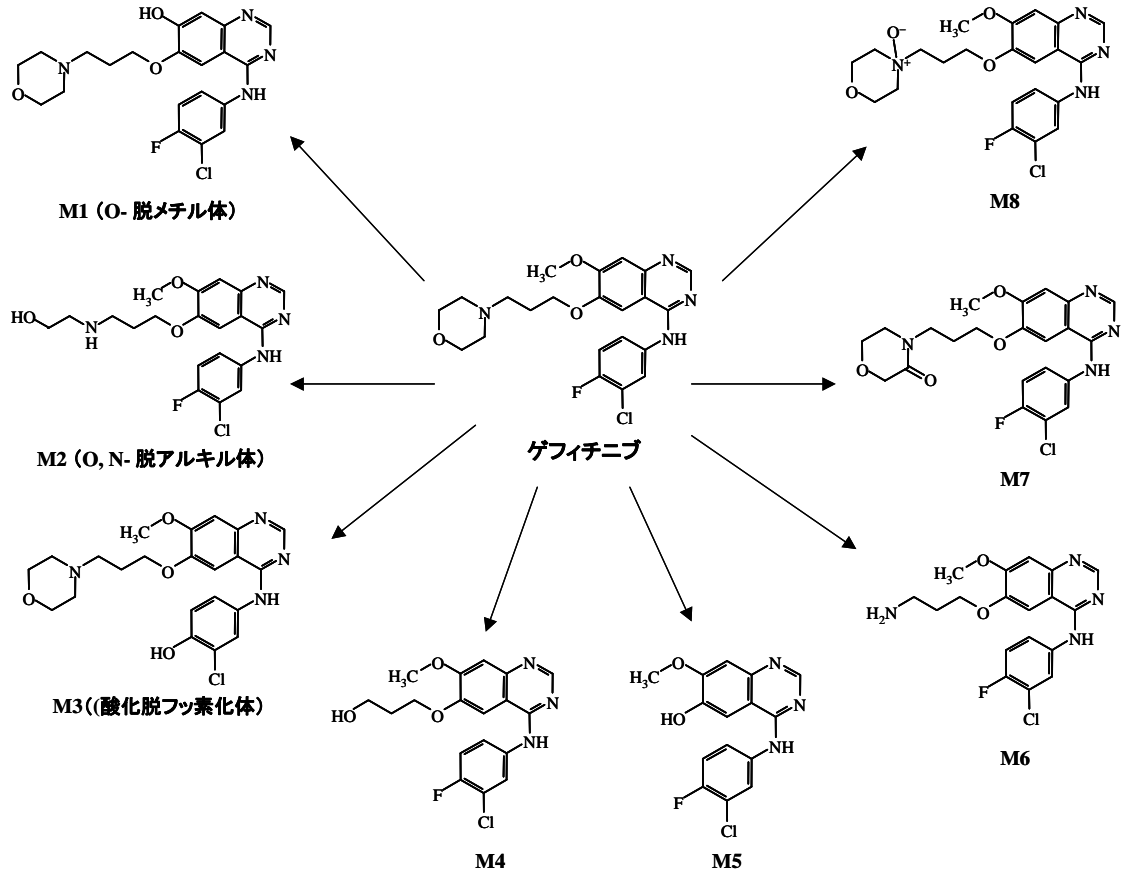
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁸⁾¹⁹⁾

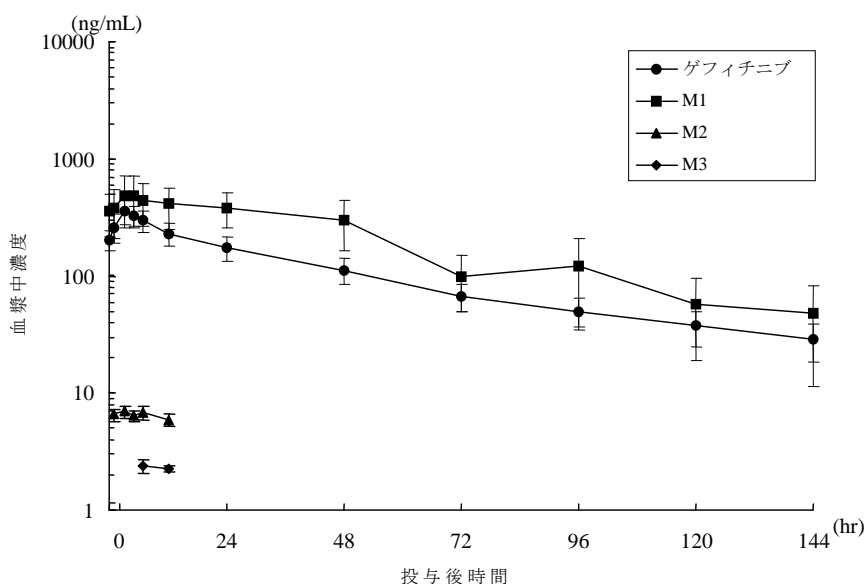
ラット、イヌ、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験より、これらの動物種で本薬は高度に代謝されることが示された。ヒト肝細胞で生成した主代謝物は、ラットあるいはイヌ肝細胞でも生成された。

ゲフィチニブの血漿中代謝物(ヒト)¹⁸⁾

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¹⁹⁾。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225mg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・用量は、250mg1日1回である。

(2) 代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種¹⁹⁾

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²⁰⁾

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

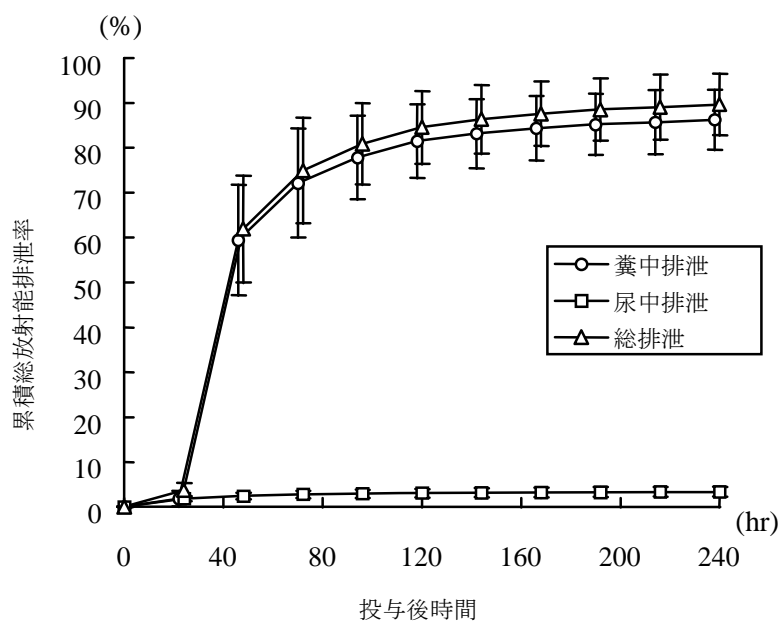
(2) 排泄率

(3) 排泄速度

(海外データ)²¹⁾

欧米人健康志願者(n=6)に¹⁴C-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¹⁴C-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 >²²⁾

胆管カニューレを施したラットの試験から、¹⁴C-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

警告

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。
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、致命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。
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。(「慎重投与」の項参照)
4. 急性肺障害、間質性肺炎による致命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。(「慎重投与」の項参照)
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。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)

(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」⁷⁾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。

(「5. 慎重投与内容とその理由(1)、(2)」、「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(2)、(3)」及び「8. 副作用 1)重大な副作用と初期症状」の項を併せて参照のこと。)

2. 禁忌内容とその理由

禁忌

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。

原則禁忌

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

(解説)

妊婦における使用経験がなく、安全性が確立されていないことから、注意が必要であると考え本項目を設定した。(「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項を参照のこと。)

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照。

4. 用法・用量に関する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照。

5. 慎重投与内容とその理由

(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。]

(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。

(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。]

(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」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。

(3) 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（「副作用」の項参照）。また、本剤の血中濃度の上昇がみられるとの報告がある（「薬物動態の項参照」）。]

(解 説)

第Ⅱ相国際共同臨床試験(IDEAL-1)及び米国第Ⅱ相臨床試験(IDEAL-2) (いずれも本剤 250mg/日投与群)において、AST (GOT) (5.9%)、ALT (GPT) (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。
(「VII. 薬物動態に関する項目 1.血中濃度の推移、測定法 (3)通常用量での血中濃度 ◆肝機能障害の影響」の項を参照のこと。)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 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。

(解 説)

厚生労働省主催によるゲフィチニブ検討会の結果に基づき、本剤の使用に際して日本肺癌学会が作成した「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となったため、本項目を設定した。

日本肺癌学会「肺癌診療ガイドライン」

(<http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/230.pdf>)

(2) 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)などの検査を行い、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。

(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。また、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合は、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。

(3)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。

(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。

(4) AST(GOT)、ALT(GPT)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カ月に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。また、重度の肝酵素値変動がみられた場合には投与の中止を考慮すること。

(解説)

第Ⅱ相国際共同臨床試験(IDEAL-1)及び米国第Ⅱ相臨床試験(IDEAL-2) (いずれも本剤 250mg/日投与群)において、AST (GOT) (5.9%)、ALT (GPT) (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カ月に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、投与中止を考慮すること。

(5)**下痢及び皮膚の副作用**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)

第Ⅱ相国際共同臨床試験(IDEAL-1)及び米国第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、下痢(43.9%)及び発疹(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、下痢及び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。

(6)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。(「相互作用」及び「有効成分に関する理化学的知見」の項参照)

(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。(「7. 相互作用」の項を参照のこと。)

(7)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)

第Ⅱ相国際共同臨床試験(IDEAL-1)及び米国第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)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。(「その他の注意」の項(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。(「15. その他の注意」の項を参照のこと。)

7. 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。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。

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 (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 50mg 単独投与群: 15 例、ゲフィチニブ 500mg* 及びメトプロロール 50mg 併用群: 15 例)。その結果、併用群ではメトプロロールの平均 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。

* 本剤の承認されている用法・用量は 250mg 1 日 1 回である。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその注意

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	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。本剤とリファンピシンを併用したとき、本剤の AUC が単独投与時の約 17% に減少した。	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 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。

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。

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、 硫酸インジナビルエタノール付加物、 塩酸ジルチアゼム、 塩酸ベラパミル 等 グレープフルーツジュース	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。本剤とイトラコナゾールを併用したとき、本剤のAUCが約80%増加した。	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。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、硫酸インジナビルエタノール付加物、塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミルを、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。

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 塩酸ラニチジン等	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。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。	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へ、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。
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。

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 7000 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

(1) 副作用の概要

第Ⅱ相国際共同臨床試験（本剤 250 mg/日投与群）において、日本人副作用評価対象例 51 例中 50 例（98.0%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹 32 例（62.7%）、下痢 25 例（49.0%）、そう痒症 25 例（49.0%）、皮膚乾燥 17 例（33.3%）等であった。

また、本試験における外国人副作用評価対象例 52 例中 38 例（73.1%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹 16 例（30.8%）、下痢 16 例（30.8%）、皮膚乾燥 11 例（21.2%）、ざ瘡 9 例（17.3%）等であった。

米国の第Ⅱ相臨床試験において、本剤 250 mg/日を投与した副作用評価対象例 102 例中 74 例（72.5%）に副作用がみられた。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 13 例（12.7%）等であった。（承認時）

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）

1) 重大な副作用と初期症状

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。

（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。

（「1. 警告内容とその理由」及び「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(2)、(3)」の項を参照のこと。）

初期症状：息切れ、呼吸困難、咳、発熱 など

2) **重度の下痢**（1%未満）：重度の下痢があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、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

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ので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。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

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

（解説）

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

5) **肝炎** (1%未満)、**肝機能障害** (10%以上)、**黄疸** (1%未満)、**肝不全** (1%未満) : 肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、 γ -GTP、Al-P、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があり、肝不全に至った症例も報告されているので、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など観察を十分に行い、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。(「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、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。

(「5. 慎重投与内容とその理由(3)」及び「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(4)」の項を参照のこと。)

初期症状：全身倦怠感、嘔吐、食欲不振、白目が黄色くなる など

6) **血尿** (1%未満)、**出血性膀胱炎** (1%未満) : 血尿、出血性膀胱炎があらわれることがあるので、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。

(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

7) **急性膵炎** (1%未満) : 急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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

8) **消化管穿孔** (1%未満)、**消化管潰瘍** (1%未満)、**消化管出血** (1%未満) : 消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(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

発現部位	10%以上	1~10%未満	1%未満
全身			無力症、疲労、倦怠感
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
眼 ^{注1)}			結膜炎、眼瞼炎、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 (GOT)上昇、ALT (GPT)上昇等)		
過敏症			血管浮腫、蕁麻疹
その他			鼻出血、INR 上昇 ^{注4)} 、出血 ^{注4)} 、クレアチニン上昇、蛋白尿、発熱

注1) 眼に異常が現れた場合には、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。（「相互作用」の項参照）

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1%未満に記載した。

(2) 項目別副作用出現率及び臨床検査値異常一覧

① 承認時までの副作用発現状況一覧表

	IDEAL 1			IDEAL 2	総計
	日本人	外国人	計	外国人	
副作用評価対象例数	51	52	103	102	205
副作用発現例数	50	38	88	74	162
副作用発現率 (%)	98.0	73.1	85.4	72.5	79.0

第II相国際共同臨床試験 (IDEAL1)					米国第II相臨床試験 (IDEAL2)			合計
副作用の種類	日本人		外国人	発現例数 (%) 計	副作用の種類	外国人		
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)			発現例数 (%)		
胃腸障害	下痢	25 (49.0)	16 (30.8)	41 (39.8)	下痢	49 (48.0)	90 (43.9)	
	嘔気	7 (13.7)	6 (11.5)	13 (12.6)	嘔気	13 (12.7)	26 (12.7)	
	口内炎	5 (9.8)	3 (5.8)	8 (7.8)	口内炎	0 (0.0)	8 (3.9)	
	嘔吐	3 (5.9)	3 (5.8)	6 (5.8)	嘔吐	12 (11.8)	18 (8.8)	
	口唇炎	4 (7.8)	0 (0.0)	4 (3.9)	口唇炎	0 (0.0)	4 (2.0)	
	口内乾燥	3 (5.9)	1 (1.9)	4 (3.9)	口内乾燥	2 (2.0)	6 (2.9)	
	腹痛	2 (3.9)	1 (1.9)	3 (2.9)	腹痛	3 (2.9)	6 (2.9)	
	便秘	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (1.9)	便秘	1 (1.0)	3 (1.5)	
	舌炎	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	舌炎	0 (0.0)	2 (1.0)	
	胃炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	胃炎	2 (2.0)	3 (1.5)	
	腹部膨満	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.5)	
	直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	直腸出血	2 (2.0)	2 (1.0)	
	鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	鼓腸	1 (1.0)	1 (0.5)	
	口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	口腔内潰瘍形成	1 (1.0)	1 (0.5)	
直腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	直腸障害	1 (1.0)	1 (0.5)		
皮膚・皮下組織障害	発疹	32 (62.7)	16 (30.8)	48 (46.6)	発疹	44 (43.1)	92 (44.9)	
	そう痒症	25 (49.0)	6 (11.5)	31 (30.1)	そう痒症	8 (7.8)	39 (19.0)	
	皮膚乾燥	17 (33.3)	11 (21.2)	28 (27.2)	皮膚乾燥	13 (12.7)	41 (20.0)	
	ざ瘡	4 (7.8)	9 (17.3)	13 (12.6)	ざ瘡	25 (24.5)	38 (18.5)	
	剥脱性皮膚炎	6 (11.8)	2 (3.8)	8 (7.8)	剥脱性皮膚炎	4 (3.9)	12 (5.9)	
	脂漏	6 (11.8)	0 (0.0)	6 (5.8)	脂漏	0 (0.0)	6 (2.9)	
	爪の障害	4 (7.8)	0 (0.0)	4 (3.9)	爪の障害	4 (3.9)	8 (3.9)	
	皮膚変色	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (1.9)	皮膚変色	0 (0.0)	2 (1.0)	
	脱毛症	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	脱毛症	1 (1.0)	2 (1.0)	
	皮膚潰瘍	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (0.5)	
	顔面浮腫	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	顔面浮腫	1 (1.0)	2 (1.0)	
	水疱性皮膚炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	水疱性皮膚炎	1 (1.0)	2 (1.0)	
	湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	湿疹	1 (1.0)	1 (0.5)	
	多汗	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	多汗	1 (1.0)	1 (0.5)	
代謝・栄養障害	食欲不振	8 (15.7)	1 (1.9)	9 (8.7)	食欲不振	7 (6.9)	16 (7.8)	
	脱水	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	脱水	0 (0.0)	1 (0.5)	
	カルシウム不足	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	カルシウム不足	0 (0.0)	1 (0.5)	
	低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)	
	高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	高カルシウム血症	1 (1.0)	1 (0.5)	
全身障害	疼痛	9 (17.6)	1 (1.9)	10 (9.7)	疼痛	2 (2.0)	12 (5.9)	
	無力症	5 (9.8)	3 (5.8)	8 (7.8)	無力症	6 (5.9)	14 (6.8)	
	胸痛	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	胸痛	1 (1.0)	2 (1.0)	
	末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	末梢性浮腫	2 (2.0)	2 (1.0)	
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	インフルエンザ様疾患	1 (1.0)	1 (0.5)	
障害 心臓	心房細動	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	障害 心臓	0 (0.0)	1 (0.5)	
	脚ブロック	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	脚ブロック	0 (0.0)	1 (0.5)	
	動悸	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	動悸	0 (0.0)	1 (0.5)	
障害 血管	出血	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	障害 血管	0 (0.0)	1 (0.5)	
	起立性低血圧	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.5)	
	血管拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	血管拡張	2 (2.0)	2 (1.0)	

第II相国際共同臨床試験 (IDEAL1)					米国第II相臨床試験 (IDEAL2)			合計
副作用の種類		日本人	外国人	発現例数 (%) 計	副作用の種類		外国人	
		発現例数 (%)	発現例数 (%)				発現例数 (%)	
血液	赤血球異常	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	血液	赤血球異常	0 (0.0)	1 (0.5)
	白血球減少症	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)		白血球減少症	0 (0.0)	1 (0.5)
	貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		貧血	1 (1.0)	1 (0.5)
	血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		血小板減少症	1 (1.0)	1 (0.5)
臨床検査	ALT(GPT)上昇	11 (21.6)	2 (3.8)	13 (12.6)	臨床検査	ALT(GPT)上昇	1 (1.0)	14 (6.8)
	AST(GOT)上昇	11 (21.6)	0 (0.0)	11 (10.7)		AST(GOT)上昇	1 (1.0)	12 (5.9)
	ALP 上昇	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (1.9)		ALP 上昇	0 (0.0)	2 (1.0)
	γ-GTP 上昇	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)		γ-GTP 上昇	0 (0.0)	1 (0.5)
	LDH 上昇	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)		LDH 上昇	0 (0.0)	1 (0.5)
	体重減少	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (1.9)		体重減少	3 (2.9)	5 (2.4)
	体重増加	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)		体重増加	0 (0.0)	1 (0.5)
	肝胆道系障害	高ビリルビン血症	1 (2.0)	0 (0.0)		1 (1.0)	肝胆道系障害	高ビリルビン血症
骨格筋	関節痛	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (1.9)	骨格筋	関節痛	1 (1.0)	3 (1.5)
	慢性関節リウマチ	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)		慢性関節リウマチ	0 (0.0)	1 (0.5)
耳・迷路障害	回轉性眩暈	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	耳・迷路障害	回轉性眩暈	1 (1.0)	2 (1.0)
	耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		耳鳴	1 (1.0)	1 (0.5)
呼吸器	鼻炎	5 (9.8)	0 (0.0)	5 (4.9)	呼吸器	鼻炎	1 (1.0)	6 (2.9)
	鼻出血	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (1.9)		鼻出血	2 (2.0)	4 (2.0)
	咽喉炎	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (1.9)		咽喉炎	2 (2.0)	4 (2.0)
	呼吸困難	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)		呼吸困難	2 (2.0)	3 (1.5)
	咯血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		咯血	1 (1.0)	1 (0.5)
	呼吸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		呼吸障害	1 (1.0)	1 (0.5)
眼障害	眼瞼炎	4 (7.8)	1 (1.9)	5 (4.9)	眼障害	眼瞼炎	1 (1.0)	6 (2.9)
	結膜炎	2 (3.9)	2 (3.8)	4 (3.9)		結膜炎	1 (1.0)	5 (2.4)
	眼痛	0 (0.0)	3 (5.8)	3 (2.9)		眼痛	0 (0.0)	3 (1.5)
	角膜炎	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (2.9)		角膜炎	0 (0.0)	3 (1.5)
	角膜潰瘍	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)		角膜潰瘍	0 (0.0)	1 (0.5)
	眼乾燥	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)		眼乾燥	4 (3.9)	5 (2.4)
	眼の障害	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)		眼の障害	0 (0.0)	1 (0.5)
	弱視	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)		弱視	2 (2.0)	3 (1.5)
	涙器系障害	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)		涙器系障害	1 (1.0)	2 (1.0)
	羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		羞明	1 (1.0)	1 (0.5)
神経系	頭痛	2 (3.9)	1 (1.9)	3 (2.9)	神経系	頭痛	2 (2.0)	5 (2.4)
	傾眠	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (1.9)		傾眠	0 (0.0)	2 (1.0)
	味覚異常	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)		味覚異常	0 (0.0)	1 (0.5)
	筋緊張亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		筋緊張亢進	1 (1.0)	1 (0.5)
	錯覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		錯覚	1 (1.0)	1 (0.5)
感染症	細菌感染	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	感染症	細菌感染	0 (0.0)	1 (0.5)
	膿瘍	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)		膿瘍	1 (1.0)	2 (1.0)
	歯周炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)		歯周炎	0 (0.0)	1 (0.5)
	単純ヘルペス	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)		単純ヘルペス	0 (0.0)	1 (0.5)
	副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		副鼻腔炎	1 (1.0)	1 (0.5)
腎・尿路障害	血尿	5 (9.8)	1 (1.9)	6 (5.8)	腎・尿路障害	血尿	0 (0.0)	6 (2.9)
	排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		排尿困難	1 (1.0)	1 (0.5)
傷害	損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	傷害	損傷	1 (1.0)	1 (0.5)
生殖系	陰嚢浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	生殖系	陰嚢浮腫	1 (1.0)	1 (0.5)

② 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：2003年6月～2004年3月）

	安全性評価対象症例	腎障害合併例	肝障害合併例	特発性肺線維症合併例
調査診療科数	718	143	267	28
調査症例数	3322	182	408	30
副作用の発現症例数	1867	113	230	25
副作用の発現件数	3194	199	406	40
副作用の発現症例率	56.20%	62.09%	56.37%	83.33%

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（）：%				
	安全性評価対象症例	腎障害合併例	肝障害合併例	特発性肺線維症合併例	
感染症および寄生虫症	115 (3.46)	8 (4.40)	15 (3.68)	0 (0.00)	
クロストリジウム性大腸炎	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
胃腸炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
咽頭炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
外耳炎	2 (0.06)	0 (0.00)	2 (0.49)	0 (0.00)	
感染性腸炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
気管支炎	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
気管支肺炎	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)	
急性気管支炎	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)	
急性腎盂腎炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
口腔カンジダ症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
細菌性肺炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
帯状疱疹	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
単純ヘルペス	2 (0.06)	1 (0.55)	1 (0.25)	0 (0.00)	
中耳炎	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
爪囲炎	48 (1.44)	2 (1.10)	4 (0.98)	0 (0.00)	
尿路感染	4 (0.12)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)	
膿痂疹	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)	
膿疱性皮膚疹	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
敗血症	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
肺炎	20 (0.60)	2 (1.10)	4 (0.98)	0 (0.00)	
白癬	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
鼻咽頭炎	3 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
鼻炎	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
鼻前庭炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
蜂巣炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
毛包炎	14 (0.42)	3 (1.65)	2 (0.49)	0 (0.00)	
肛門周囲膿瘍	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
膀胱炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
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 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
脂漏性角化症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
血液およびリンパ系障害	5 (0.15)	0 (0.00)	2 (0.49)	0 (0.00)	
血小板減少症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
好酸球増加症	2 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)	
白血球減少症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
汎血球減少症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
貧血	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)	
代謝および栄養障害	87 (2.62)	5 (2.75)	11 (2.70)	1 (3.33)	
高カリウム血症	3 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
高尿酸血症	3 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
食欲減退	27 (0.81)	2 (1.10)	5 (1.23)	1 (3.33)	
食欲不振	48 (1.44)	2 (1.10)	4 (0.98)	0 (0.00)	
脱水	7 (0.21)	2 (1.10)	3 (0.74)	0 (0.00)	
低カリウム血症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
低ナトリウム血症	3 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	

	安全性評価 対象症例	腎障害 合併例	肝障害 合併例	特発性 肺線維症 合併例
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (): %			
精神障害	7 (0.21)	2 (1.10)	0 (0.00)	0 (0.00)
うつ病	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
食事量の著減	1 (0.03)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
不安	1 (0.03)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
不眠症	4 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
神経系障害	25 (0.75)	2 (1.10)	2 (0.49)	0 (0.00)
ジスキネジー	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
意識レベルの低下	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
感覚減退	4 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
顔面麻痺	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
錯感覚	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
小脳梗塞	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
大脳動脈血栓症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
知覚過敏	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
痴呆	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
頭痛	3 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
脳梗塞	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
脳出血	1 (0.03)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
浮動性めまい	4 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
味覚異常	3 (0.09)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
両麻痺	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
眼障害	29 (0.87)	0 (0.00)	5 (1.23)	1 (3.33)
アレルギー性結膜炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
角膜びらん	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
角膜炎	3 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
乾性角結膜炎	3 (0.09)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
眼そう痒症	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
眼脂	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
眼瞼そう痒症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.33)
眼瞼びらん	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
眼瞼炎	5 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
結膜炎	10 (0.30)	0 (0.00)	3 (0.74)	0 (0.00)
結膜充血	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
斜視	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
耳および迷路障害	2 (0.06)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
耳鳴	1 (0.03)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
前庭神経炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
心臓障害	12 (0.36)	0 (0.00)	2 (0.49)	1 (3.33)
うっ血性心不全	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.25)	1 (3.33)
急性心筋梗塞	3 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
急性心不全	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
心筋梗塞	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
心不全	3 (0.09)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
心房細動	3 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
不安定狭心症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血管障害	4 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
出血	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
潮紅	3 (0.09)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および循環障害	231 (6.95)	14 (7.69)	36 (8.82)	9 (30.00)
アレルギー性鼻炎	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
咽喉頭疼痛	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
咽喉不快感	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
咳嗽	5 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
間質性肺疾患	148 (4.46)	10 (5.49)	24 (5.88)	5 (16.67)
気胸	2 (0.06)	1 (0.55)	1 (0.25)	0 (0.00)
急性呼吸不全	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.33)

	安全性評価 対象症例	腎障害 合併例	肝障害 合併例	特発性 肺線維症 合併例
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (): %			
胸水	5 (0.15)	0 (0.00)	3 (0.74)	0 (0.00)
呼吸困難	5 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
呼吸不全	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
好酸球性肺炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
上気道の炎症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
低酸素症	3 (0.09)	0 (0.00)	1 (0.25)	1 (3.33)
肺障害	38 (1.14)	2 (1.10)	6 (1.47)	2 (6.67)
肺水腫	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺臓炎	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肺泡出血	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
鼻出血	6 (0.18)	1 (0.55)	1 (0.25)	0 (0.00)
鼻漏	1 (0.03)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
閉塞性気道障害	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
膈膜炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
慢性閉塞性気道疾患増悪	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
労作性呼吸困難	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
喀血	4 (0.12)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
喘息	3 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
嘔声	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
痰貯留	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃腸障害	568 (17.10)	25 (13.74)	54 (13.24)	8 (26.67)
イレウス	1 (0.03)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
メレナ	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
悪心	70 (2.11)	4 (2.20)	5 (1.23)	0 (0.00)
異常便	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃炎	14 (0.42)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃腸出血	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃潰瘍	3 (0.09)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
胃不快感	7 (0.21)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
下痢	367 (11.05)	17 (9.34)	36 (8.82)	4 (13.33)
逆流性食道炎	2 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.25)	1 (3.33)
血便排泄	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
口腔内痛	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
口腔内潰瘍形成	4 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
口唇びらん	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
口唇炎	11 (0.33)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
口内炎	89 (2.68)	4 (2.20)	6 (1.47)	1 (3.33)
口内乾燥	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
痔瘻	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
十二指腸潰瘍	1 (0.03)	1 (0.55)	1 (0.25)	0 (0.00)
出血性胃潰瘍	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
消化不良	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
上腹部痛	5 (0.15)	1 (0.55)	1 (0.25)	1 (3.33)
舌炎	14 (0.42)	2 (1.10)	2 (0.49)	0 (0.00)
舌障害	5 (0.15)	1 (0.55)	1 (0.25)	0 (0.00)
大腸炎	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
腸炎	5 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腸管虚血	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
吐血	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
軟便	12 (0.36)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
排便障害	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腹痛	3 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腹部不快感	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腹部膨満	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
便秘	20 (0.60)	1 (0.55)	2 (0.49)	2 (6.67)
嘔吐	44 (1.32)	6 (3.30)	5 (1.23)	0 (0.00)

	安全性評価 対象症例	腎障害 合併例	肝障害 合併例	特発性 肺線維症 合併例
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (): %			
嘔下障害	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝胆道系障害	492 (14.81)	34 (18.68)	79 (19.36)	2 (6.67)
肝機能異常	369 (11.11)	25 (13.74)	54 (13.24)	1 (3.33)
肝細胞障害	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝障害	120 (3.61)	9 (4.95)	24 (5.88)	1 (3.33)
高ビリルビン血症	2 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	948 (28.54)	54 (29.67)	111 (27.21)	8 (26.67)
ざ瘡	34 (1.02)	2 (1.10)	2 (0.49)	0 (0.00)
ざ瘡様皮膚炎	34 (1.02)	4 (2.20)	5 (1.23)	0 (0.00)
そう痒症	73 (2.20)	8 (4.40)	5 (1.23)	2 (6.67)
そう痒性皮疹	5 (0.15)	1 (0.55)	1 (0.25)	0 (0.00)
ひび・あかぎれ	7 (0.21)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (3.33)
アレルギー性皮膚炎	3 (0.09)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
過角化	3 (0.09)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
乾皮症	3 (0.09)	1 (0.55)	1 (0.25)	0 (0.00)
乾癬	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
顔面腫脹	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
顔面浮腫	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
丘疹	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
局所性表皮剥脱	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
紅斑	13 (0.39)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
紅斑性皮疹	7 (0.21)	1 (0.55)	1 (0.25)	0 (0.00)
紫斑	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
脂漏性皮膚炎	31 (0.93)	2 (1.10)	3 (0.74)	0 (0.00)
湿疹	65 (1.96)	4 (2.20)	11 (2.70)	0 (0.00)
手掌紅斑	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
手皮膚炎	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
全身性そう痒症	4 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
全身性皮疹	3 (0.09)	1 (0.55)	1 (0.25)	0 (0.00)
多形紅斑	2 (0.06)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
脱毛症	7 (0.21)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
中毒性皮疹	5 (0.15)	1 (0.55)	2 (0.49)	0 (0.00)
爪の障害	5 (0.15)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
爪甲縦裂症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
膿疱性ざ瘡	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
剥脱性皮膚炎	20 (0.60)	2 (1.10)	1 (0.25)	0 (0.00)
発疹	568 (17.10)	25 (13.74)	66 (16.18)	7 (23.33)
皮脂欠乏性湿疹	5 (0.15)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚炎	31 (0.93)	4 (2.20)	5 (1.23)	0 (0.00)
皮膚乾燥	73 (2.20)	2 (1.10)	8 (1.96)	1 (3.33)
皮膚亀裂	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚障害	16 (0.48)	0 (0.00)	2 (0.49)	0 (0.00)
皮膚脆弱性	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚潰瘍	8 (0.24)	1 (0.55)	3 (0.74)	0 (0.00)
皮膚変色	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
皮膚落屑	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
面皰	3 (0.09)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
薬剤性皮膚炎	11 (0.33)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
嵌入爪	4 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
痒疹	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
蕁麻疹	5 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組織障害	8 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
シェーグレン症候群	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
筋痛	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
筋力低下	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
頸部腫瘍	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

	安全性評価 対象症例	腎障害 合併例	肝障害 合併例	特発性 肺線維症 合併例
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (): %			
骨粗鬆症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
骨痛	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
四肢痛	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎および尿路障害	74 (2.23)	9 (4.95)	11 (2.70)	0 (0.00)
緊張性膀胱	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血尿	8 (0.24)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
高窒素血症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
出血性膀胱炎	9 (0.27)	0 (0.00)	3 (0.74)	0 (0.00)
腎機能障害	39 (1.17)	7 (3.85)	6 (1.47)	0 (0.00)
腎機能不全	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎障害	10 (0.30)	0 (0.00)	2 (0.49)	0 (0.00)
蛋白尿	1 (0.03)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿閉	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
慢性腎不全	1 (0.03)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
膀胱出血	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
生殖系および乳房障害	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
陰茎水疱	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
全身障害および投与局所状態	48 (1.44)	3 (1.65)	10 (2.45)	1 (3.33)
炎症	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
胸痛	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
胸部不快感	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
倦怠感	11 (0.33)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
口渇	3 (0.09)	1 (0.55)	1 (0.25)	0 (0.00)
死亡	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
多臓器不全	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
粘膜びらん	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
発熱	24 (0.72)	2 (1.10)	7 (1.72)	1 (3.33)
浮腫	3 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
末梢性浮腫	2 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
無力症	3 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
臨床検査	178 (5.36)	12 (6.59)	23 (5.64)	3 (10.00)
C-反応性蛋白増加	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	54 (1.63)	4 (2.20)	7 (1.72)	1 (3.33)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	55 (1.66)	3 (1.65)	5 (1.23)	0 (0.00)
コンピュータ断層撮影異常	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	24 (0.72)	2 (1.10)	6 (1.47)	0 (0.00)
肝機能検査値異常	8 (0.24)	3 (1.65)	2 (0.49)	1 (3.33)
肝酵素上昇	3 (0.09)	0 (0.00)	2 (0.49)	0 (0.00)
胸部X線異常	9 (0.27)	2 (1.10)	0 (0.00)	0 (0.00)
凝固時間延長	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血液ガス異常	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
血小板数減少	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血小板数増加	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中アミラーゼ増加	3 (0.09)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.03)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
血中クレアチニン増加	8 (0.24)	0 (0.00)	1 (0.25)	1 (3.33)
血中ビリルビン増加	10 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.25)	1 (3.33)
血中尿素増加	44 (1.32)	1 (0.55)	4 (0.98)	1 (3.33)
好酸球数増加	5 (0.15)	0 (0.00)	2 (0.49)	0 (0.00)
腫瘍マーカー上昇	1 (0.03)	1 (0.55)	0 (0.00)	0 (0.00)
腎機能検査異常	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿潜血陽性	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
尿蛋白	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
白血球数減少	7 (0.21)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
白血球数増加	2 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

	安全性評価 対象症例	腎障害 合併例	肝障害 合併例	特発性 肺線維症 合併例
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（ ）：%			
臨床検査異常	5 (0.15)	0 (0.00)	1 (0.25)	0 (0.00)
傷害、中毒および処置合併症	6 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
水疱	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
創傷	1 (0.03)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
放射線性肺臓炎	4 (0.12)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

※MedDRA ver 7.0 で集計

器官別大分類（表中背景色あり）については副作用発現症例数を示す

③ 国内第Ⅲ相臨床試験 (V-15-32) における主な有害事象発現状況一覧表⁵⁾

	イレッサ群	ドセタキセル群
有害事象評価対象例数	244	239
有害事象発現例数 (%)	242 (99.2)	236 (98.7)
副作用発現例数 (%)	233 (95.5)	233 (97.5)

有害事象の種類	イレッサ群		ドセタキセル群	
	発現例数(%)	Grade3又は4の 発現例数	発現例数(%)	Grade3又は4の 発現例数
胃腸障害				
下痢	126 (51.6)	5	67 (28.0)	2
便秘	69 (28.3)	14	74 (31.0)	6
嘔気	61 (25.0)	5	92 (38.5)	9
口内炎	55 (22.5)	0	42 (17.6)	0
嘔吐	41 (16.8)	4	41 (17.2)	3
皮膚・皮下組織障害				
発疹/ざ瘡*	186 (76.2)	1	73 (30.5)	1
皮膚乾燥	90 (36.9)	0	13 (5.4)	0
そう痒症	42 (17.2)	0	15 (6.3)	0
脱毛症	19 (7.8)	0	142 (59.4)	0
代謝・栄養障害				
食欲不振	68 (27.9)	10	119 (49.8)	17
味覚異常	7 (2.9)	0	37 (15.5)	0
全身障害				
疲労	36 (14.8)	1	107 (44.8)	6
発熱	24 (9.8)	1	51 (21.3)	1
浮腫 [§]	11 (4.5)	0	30 (12.6)	2
臨床検査				
好中球減少症 [‡]	24 (9.8)	20	190 (79.5)	176
白血球減少症	18 (7.4)	15	136 (56.9)	94
発熱性好中球減少症	4 (1.6)	2	17 (7.1)	17
呼吸器				
鼻咽頭炎	50 (20.5)	0	32 (13.4)	0
神経系				
不眠	32 (13.1)	0	20 (8.4)	0
頭痛	12 (4.9)	1	25 (10.5)	0
感染症				
爪用炎	33 (13.5)	1	2 (0.8)	0
肝胆道系障害				
肝機能障害 [†]	59 (24.2)	27	13 (5.4)	2
筋骨格系・結合組織障害				
筋痛	8 (3.3)	0	25 (10.5)	0

注) 評価対象例数の10%以上に発現した有害事象又は発現例数が期間差で5%を超えて認められた有害事象を示した。

*MedDRAの高位語である「発疹および皮疹」、「ざ瘡」、基本語である「膿疱性皮疹」、「皮膚炎」、「剥脱性皮膚炎」、「全身性剥脱性皮膚炎」を含む。

§MedDRAの基本語である「浮腫」、「末梢性浮腫」、「顔面浮腫」、「眼瞼浮腫」および「黄斑浮腫」を含む。

‡イレッサ®群で報告された好中球減少症は、治療関連と判定された1例を除き、いずれもドセタキセル60mg/m²または他の化学療法に切り替えた例において割付け治療(イレッサ®)中止後30日以内の期間に報告されたものである。これらの例では試験担当医師による因果関係の評価は行なわれなかった。

†MedDRAの基本語である「肝機能異常」、「ALT (GPT) 上昇」、「AST (GOT) 上昇」および「肝障害」を含む。

GradeはNCI-CTCに基づき評価

(3) 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」⁷⁾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。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

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。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(解説)

日本及び外国における第Ⅰ相試験、第Ⅰ/Ⅱ相試験及び第Ⅱ相国際共同臨床試験(IDEAL-1)及び米国の第Ⅱ相試験(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、第Ⅱ相国際共同臨床試験に(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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。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。[妊婦及び授乳婦における使用経験はない。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。]

(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。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。これらの動物試験結果及び、本剤には妊婦及び授乳婦における使用経験がなく、安全性が確立されていないことから本項目を設定した。

(2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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ことから本項目を設定した。

(3) 本剤投与中の婦人には妊娠を避けるよう指導すること。

(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ました。また、ラット、ウサギ及びビヌにおいて、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。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における使用経験がないことから本項目を設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

(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(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。

米国PDR

臨床試験における500mgまでのゲフィチニブの急性毒性は低かった。非臨床試験では、ラットに対する致死量は、12000mg/m² 単回投与(mg/m²換算で推奨臨床用量の約80倍)であった。マウスにおいては、この用量の半量で死亡例は認められなかった。

ゲフィチニブの過量投与及び、過量投与により発現しうる症状に対する特別な対処法は確立していない。第Ⅰ相臨床試験において小数例ながら1日量1000mgまでの投与が行われ、有害事象の発現頻度や重症度の増加が認められ、主な事象は下痢と皮膚発疹であった。

過量投与に関連する有害事象への対処は症状に応じて行い、特に重症な下痢は適切に管理すること。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

薬剤交付時:

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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)

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」

15. その他の注意

(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。

(2) 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。

(解説)

国内で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」⁷⁾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ことから、注意喚起のため、本項目を設定した。

(3) 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」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」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。

(4) 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。

(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）⁵⁾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.臨床成績 (4)検証的試験 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>)

(5) 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 ²⁴⁾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。

注) ISEL : IRESSA Survival Evaluation in Lung cancer

(6) 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が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障害し、心筋の再分極障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% を越える QTc 間隔の延長が認められた。

(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導試験 (*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障害し、心筋の再分極障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% を越える 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。

(7) 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。

(8) 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。[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/day)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。

(9) 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。

(10) 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)

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.毒性 (4)その他の特殊毒性 4)がん原性」の項を参照。

16.その他

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) プルキンエ繊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 ²⁶⁾

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 (増)	>1000

(2) 反復投与毒性試験 ²⁶⁾

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 ²⁷⁾

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、5 mg/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²⁸⁾

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²⁸⁾

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²⁸⁾

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²⁹⁾

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

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）
外箱に表示の使用期限内に使用すること

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、処方せん医薬品である
注意 — 医師等の処方せんにより使用すること。

4. 承認条件

- 1) 手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。
- 2) 本薬の作用機序の更なる明確化を目的とした検討を行うとともに、本薬の薬理作用と臨床での有効性及び安全性との関連性について検討すること。また、これらの検討結果について、再審査申請時に報告すること。

5. 包装

[PTP]14錠

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、ドセタキセル 等

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

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当資料なし

12. 再審査期間

8年間（2002年7月5日～2010年7月4日）

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) 160-100280 Nakagawa,K. : Ann.Oncol.,14(6),922-930(2003)
- 02) 160-100171 Fukuoka,M. : J.Clin.Oncol., 21(12),2237-2246(2003)
- 03) 160-100623 Kris,M.G. : JAMA.,290(16),2149-2158(2003)
- 04) 160-000008 Swaisland,H. : Clin Pharmacokinet.,40(4),297-306(2001)
- 05) 160-107176 Maruyama,R. : J.Clin.Oncol., 26(26),4244-4252(2008)
- 06) 160-107464 Kim,E.S. : Lancet,372(9652),1809-1818(2008)
- 07) 160-102482 吉田茂 : 医薬ジャーナル, 41(2), 772-789(2005)
- 08) 160-000238 Wakeling,A.E. : Cancer Res.,62(20),5749-5754(2002)
- 09) 160-000015 Chan, K.C. : Br.J.Surg.,88(3):412-418(2001)
- 10) 160-100119 Di Gennaro E. : J.Cell.Physiol.,195(1),139-150(2003)
- 11) 160-000012 Ciardiello,F. : Clin.Cancer Res.,6(5),2053-2063(2000)
- 12) 160-000009 Ciardiello,F. : Clin.Cancer Res.,7(5),1459-1465(2001)
- 13) 169-000003 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)
- 14) 169-000002 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)
- 15) 169-000004 社内資料 (体内動態に及ぼす食事及び胃内 pH の影響, 2002)
- 16) 160-104734 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)
- 17) 169-000005 社内資料 (血漿蛋白結合率及び結合蛋白の同定, 2002)
- 18) 160-104754 社内資料 (ヒト血漿中代謝物に関する追加報告, 2006)
- 19) 169-000016 社内資料 (代謝, 2002)
- 20) 169-000012 社内資料 (代謝物の薬理作用, 2002)
- 21) 169-000006 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)
- 22) 169-000007 社内資料 (ラットにおける胆汁中排泄率, 2002)
- 23) 160-106870 Kudoh, S. : Am. J. Respir. Crit. Care Med., 177(12), 1348, 2008
- 24) 160-103642 Thatcher,N. : Lancet,366(9496),1527-1537(2005)
- 25) 160-000084 Nakamura Y. : Exp.Eye Res.,72(5),511-517(2001)
- 26) 160-102520 社内資料 (一般毒性試験(単回・反復), 2002)
- 27) 169-000018 社内資料 (生殖発生毒性試験, 2002)
- 28) 169-000019 社内資料 (毒性試験(遺伝毒性, 抗原性, 依存性), 2002)
- 29) 160-102750 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/uploads/photos/230.pdf>)

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
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号
フリーダイヤル : 0120-189-115 FAX : 06-6453-7376

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

現在、オーストラリア、米国、シンガポール、アルゼンチン、韓国、台湾、マレーシア、メキシコ、フィリピン、カナダ、キュラソー、ニカラグア、ドミニカ共和国、イスラエル、香港、ニュージーランド、ホンジュラス、グアテマラ、タイ、スイス、インド、インドネシア、ペルー、バーレーン、パナマ、エルサルバドル、チリ、ベネズエラ、セルビア/モンテネグロ、ウルグアイ、カタール、ロシア、中国、アラブ首長国連邦、スリランカ、及び、欧州連合 (EU)^{注)}において承認されている。(2009年9月現在)

注) EU加盟27カ国に加え、ノルウェー、アイスランド、リヒテンシュタインを含む

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ト錠 1錠当たりゲフィチニブとして250mgを含有する
販売年月	2003年5月
効能効果	イレッサにより利益が得られているか、得られたことがあるプラチナ製剤及びドセタキセル療法の化学療法が奏効しなかった限局進行性あるいは転移性非小細胞肺癌に対する単独療法
用法・用量	1日1錠(250mg)経口投与する。 用量の増加により高い効果は得られないが、毒性は増加する。

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ト錠 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	EGFR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。

XIII. 備考

