

添付文書改訂のお知らせ

《2006年10月改訂(第17版、薬食安指示等に基づく改訂)》

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

イレッサ[®]錠250
ゲフィチニブ錠
IRESSA[®] Tablets 250

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

この度、イレッサ錠250の「添付文書」を厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知、及び自主改訂により改訂致しましたのでご連絡申し上げます。

なお、新しい添付文書を封入した製品をお届けするのに若干の日数を要すると存じますので、すでにお手元にございます製品のご使用に際しましては、ここにご案内申し上げます改訂内容及び最新の添付文書[2006年10月改訂(第17版、薬食安指示等に基づく改訂)]をご参照下さいますようお願い申し上げます。

また、10月10日より「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」の結果を自主改訂としてご案内していますので、併せてご確認をお願い致します。

記

1.改訂箇所

(1)行政指導による改訂(厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 平成18年10月27日)

1)「重大な副作用」の「肝機能障害」の項に「肝炎」、「黄疸」を追記致しました。

(2)自主改訂

1)「慎重投与」の「肝機能障害のある患者」の項の本剤の血中濃度に関する記載を変更致しました。

2)「薬物動態」の「血中濃度」の項に肝機能障害患者における薬物動態の試験結果を追記致しました。

3)「薬物動態」の「代謝」の項について本剤の代謝物の数を変更致しました。

2.改訂内容

(1)行政指導による改訂(厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 平成18年10月27日)

改訂後(下線部は追加箇所)	改訂前
(1)重大な副作用 1)~4)(省略) <u>5)肝炎(1%未満)、肝機能障害(10%以上)、黄疸(1%未満):</u> <u>肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、γ-GTP、Al-P、ビリルビン</u> <u>の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある</u> <u>ので、本剤投与中は1~2ヵ月に1回、あるいは患者の状態</u> <u>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</u> <u>度の肝機能検査値変動が認められた場合には、投与を中</u> <u>止するなど適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の</u> <u>項参照)</u> 6)~7)(省略)	(1)重大な副作用 1)~4)(省略) 5)肝機能障害(10%以上):AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴 う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は1 ~2ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を 実施する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) 6)~7)(省略)

該当項目のみ記載

<改訂理由>

既に重大な副作用に「肝機能障害」を記載し、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害について注意喚起を行っておりますが、肝障害、肝機能障害として報告されている国内症例を検討した結果、「肝炎」及び「黄疸」を発現している症例が集積されたため追記を行い、また、肝機能障害について検査値(LDH、 γ -GTP、Al-P、ビリルビンの上昇等)を追記し、さらなる注意喚起をすることと致しました。

なお、「肝炎」及び「黄疸」を追記することとなった根拠症例は、「肝炎」7例(うち死亡0例)、「黄疸」6例(うち死亡1例)です。ご参考までに「肝炎」及び「黄疸」の根拠症例を2~3ページでご紹介致します。

[症例概要・肝炎](国内自発報告)

患者	経過及び処置							
性別・年齢 女性・60歳代	投与開始約18ヵ月前	非小細胞肺癌(扁平上皮癌、T1N3M1)と診断。化学療法施行。						
使用理由(合併症)	投与開始日 投与56日目(投与中止日)	3 rd lineとして、本剤投与開始。PD判定のため本剤投与中止。GOT/GPT=750/765U/Lと肝機能障害発現。						
肺扁平上皮癌(合併症なし)	投与中止1日後 投与中止2日後 投与中止28日後	GOT/GPT=1580/1180U/Lと増悪。緊急入院。GOT/GPT=2180/1520U/Lと増悪したため、プレドニゾロンの投与開始。肝機能障害は改善傾向。						
既往歴	なし							
転帰	転帰:軽快							
投与量(投与期間)	250mg/日(56日間)							
臨床検査値の推移	検査項目(単位)	投与29日前	投与5日目	投与56日目	投与中止2日後	投与中止5日後	投与中止12日後	投与中止28日後
	AST(GOT) (U/L)	14	17	750	2180	234	49	26
	ALT(GPT) (U/L)	7	9	765	1520	599	131	27
	LDH (U/L)	152	162	692	1497	246	179	237
	Al-P (U/L)	—	194	287	331	305	237	212
	γ-GTP (U/L)	—	13	86	109	128	134	120
	総ビリルビン (mg/dL)	0.5	0.4	1.1	2.2	1.2	1.0	0.9
併用薬	なし							

__:発現日

[症例概要・黄疸](国内自発報告)

患者	経過及び処置					
性別・年齢 男性・50歳代	投与開始約17ヵ月前	会社の検診にて、胸部異常影を指摘。約2週間後頃咳嗽あり。				
使用理由(合併症)	投与開始約17ヵ月前 投与開始約16ヵ月前	内科初診。精査にて右肺門扁平上皮癌、cT4(気管)N2(Bul)M0、stageIIIbと診断。カルボプラチン+ドセタキセルを6コース及び放射線療法(60Gy)施行。				
肺扁平上皮癌(合併症なし)	投与開始約8ヵ月前 投与開始日	パクリタキセル投与開始(毎週)。合計6コース施行。副作用のためパクリタキセルを中止し、本剤投与開始。				
既往歴	投与11日目 投与37日目 投与39日目	胸部X線、変化なし。症状変化なし。CT上、腫瘍の変化なし。1週間前より食欲低下の訴えあり。黄疸なし。				
転帰	投与53日目(投与中止日)	本剤を服用するとむかむかする。頻尿。食欲低下。黄疸を認める。本剤が原因と考え投与中止。腹部エコー上、特記すべき所見なく、黄疸の原因ははっきりせず。				
投与量(投与期間)	投与中止5日後 投与中止7日後	前日38.7°Cの発熱があったため来院。黄疸改善、食欲回復傾向。この日は既に解熱。本剤中止後、食欲など改善。採血結果も改善。				
転帰	転帰:軽快					
臨床検査値の推移	検査項目(単位)	投与13日前	投与1日目	投与25日目	投与53日目	投与中止7日後
	AST(GOT) (U/L)	22	24	57	451	171
	ALT(GPT) (U/L)	19	21	52	630	295
	LDH (U/L)	364	352	394	484	399
	Al-P (U/L)	221	190	255	571	523
	γ-GTP (U/L)	30	62	43	360	—
	総ビリルビン (mg/dL)	0.3	0.8	0.5	7.9	3.7
	直接ビリルビン (mg/dL)	0.1	0.2	0.2	6.2	—
	総蛋白 (g/dL)	6.4	6.5	6.6	5.0	—
アルブミン (g/dL)	4.2	4.3	4.3	3.3	—	
併用薬	メコバラミン					

__:発現日

[症例概要・黄疸](国内自発報告)

患者		経過及び処置						
性別・年齢 ----- 女性・50歳代	投与開始約6ヵ月前 投与開始約3ヵ月前	胸部異常影が指摘される。肺腺癌(cT1N1M1, stageIV(骨転移))と診断。 ゲムシタピン+カルボプラチンによる化学療法施行(合計3サイクル)。 肝障害(AST/ALT 100台)が出現したが、軽快。						
使用理由 (合併症) ----- 肺腺癌 (合併症なし)	投与開始約1ヵ月前 投与開始日 投与4日目 投与12日目(投与中止日)	癌性心嚢炎併発し、心嚢ドレナージ施行。 本剤投与開始。 肝障害発現。 本剤投与中止し、肝庇護剤投与続けるも改善せず。 肝転移なし。						
既往歴 ----- 乳癌	投与中止12日後 投与中止20日後 投与中止44日後 投与中止46日後	徐々に総ビリルビン、アンモニア上昇し、肝不全に陥る。 黄疸発現。 腹水発現。 昏睡状態。 肝不全にて死亡。 剖検所見:肝組織・肺組織のみ。 肝:肝細胞脱落(劇症肝炎様の疑い) 肺:癌性リンパ管症						
投与量 (投与期間) ----- 250mg/日 (12日間)		転帰:死亡						
臨床検査値 の推移	検査項目(単位)	投与 1日前	投与 4日目	投与 12日目	投与中止 12日後	投与中止 27日後	投与中止 36日後	投与中止 45日後
	AST(GOT) (U/L)	140	227	404	301	239	239	303
	ALT(GPT) (U/L)	80	104	228	142	71	94	186
	Al-P (U/L)	631	835	1331	1280	976	855	888
	総ビリルビン (mg/dL)	1.7	1.5	2.1	3.2	9.4	15.6	28.2
併用薬	なし							

__:発現日

(2)自主改訂

1)慎重投与

改訂後(下線部は追加箇所)	改訂前
<p>1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1)~(2)(省略)</p> <p>(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)。]</p>	<p>1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1)~(2)(省略)</p> <p>(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、代謝及び排泄機能が低下しているため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。]</p>

該当項目のみ記載

<改訂理由>

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、「慎重投与」の「(3)肝機能障害のある患者」の文言を変更致しました。(「薬物動態」の「1.血中濃度」の項に試験結果を追記致しました。)

2)薬物動態

改訂後(下線部は追加・改訂箇所)	改訂前
<p>【薬物動態】</p> <p>1.血中濃度 (1)～(5)(省略) <u>(6)肝機能障害の影響(外国人データ)</u> <u>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。</u></p> <p>2.分布 (省略)</p> <p>3.代謝 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。(以下省略)</p>	<p>【薬物動態】</p> <p>1.血中濃度 (1)～(5)(省略)</p> <p>2.分布 (省略)</p> <p>3.代謝 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 2 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。(以下省略)</p>

該当項目のみ記載

<改訂理由>

血中濃度:

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)及び健康被験者を対象として、本剤 250mg 単回経口投与時の薬物動態を比較検討した結果、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 倍を示しました。そのため、「薬物動態」の「1.血中濃度」の項に「肝機能障害の影響(外国人データ)」として試験結果を追記致しました。(「慎重投与」の「(3)肝機能障害のある患者」も変更致しました。)

【試験の概要】

軽度、中等度、重度(Child-Pugh 分類 A,B,C に基づく)の肝硬変による肝機能障害患者各 10 例、及び健康被験者 10 例にイレツサ錠 250mg を単回経口投与したときの薬物動態試験を実施した。(多施設共同平行群間試験)

その結果、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、肝機能障害により本剤の AUC は影響を受けることが示された。

参考)Child-Pugh 分類:(肝硬変の重症度分類)
各項目のポイントを合計しその合計点で分類する
A:5～6 点、B:7～9 点、C:10～15 点

症状・検査値	ポイント		
	1点	2点	3点
脳症グレード*	なし	1～2	3～4
腹水	なし	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dL)	<2.0	2.0～3.0	>3.0
血清アルブミン値 (g/dL)	>3.5	2.8～3.5	<2.8
プロトロンビン時間 延長(秒)	<4	4～6	>6
INR	<1.16	1.16～1.56	>1.56

*:脳症グレード

グレード 0:意識清明、人格正常、神経学的検査正常、脳波正常

グレード 1:落ち着きのなさ、睡眠障害、苛立ち/激越、振戦、書字障害、5 c/sec の脳波

グレード 2:嗜眠状態、見当識障害(時間)、不穏当、固定姿勢保持困難、ゆっくりとした三相波

グレード 3:傾眠状態、昏迷状態、見当識障害(場所)、反射亢進、固縮、徐波

グレード 4:昏睡状態、人格/反応なし、大脳活動停止、ゆっくりとした 2～3 c/sec のδ波

代謝:

これまで本剤の代謝物として、O-脱メチル体、O,N-脱アルキル体、酸化脱フッ素体とその他 2 種の代謝物が確認されていましたが、最近の知見により 3 種類の代謝物が新たに確認されたため、代謝物の数を変更しました。

改訂後の「使用上の注意」及び「薬物動態」

【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。
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。（「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）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

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）

【効能・効果】

手術不能又は再発非小細胞肺癌

<効能・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。

【用法・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血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）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。〕
- (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。〕
- (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）。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
- (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。
- (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。

- (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 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。また、重度の肝機能検査値変動がみられた場合には投与の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業あるいは対症療法を施すなど適切な処置を行うこと。
- (6) 無酸血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）
- (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。
- (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」の項参照）

3. 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（本剤とメプロロールの併用では、メプロロールの AUC は平均で 35% 増加した）。

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	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。
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、塩酸ペラパミル等 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。
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。
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、定期的にプロトンポンプ時間又は INR のモニターを行うこと。	機序は不明。

4. 副作用

第II相国際共同臨床試験(本剤250mg/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250mg/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

- 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。
- 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。
- 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。
- 中毒性表皮壊死融解症(1%未満)、多形紅斑(1%未満): 中毒性表皮壊死融解症及び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。
- 肝炎(1%未満)、肝機能障害(10%以上)、黄疸(1%未満): 肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、 γ -GTP、ALP、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るので、本剤投与中は1~2ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施する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)
- 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。
- 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。

(2) その他の副作用

	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、ざ瘡等の皮膚症状	爪の障害	脱毛
眼 ^{注1)}			結膜炎、眼瞼炎、角膜炎 ^{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)} 、クリアチン上昇、発熱

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

注2) 症状は可逆的である。異所性睫毛に伴い起こる場合もある。

注3) 他の乾燥症状(主に皮膚症状)に関連して起こる場合もある。

注4) フ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。

5. 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による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。]

(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。]

(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。

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

薬剤交付時:

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

9. 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、本剤とビニレルピンとの併用により、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、本剤とビニレルピ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。

(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。

(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。

(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。

(5) 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。イヌブルキ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。

(6) 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。

(7) 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/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。]

- (8)ラット及びマウス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。
- (9)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。

【薬物動態】

1.血中濃度

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

日本人固形癌患者(n=6)に本剤 225mgを単回経口投与したとき、本薬の吸収は緩徐で、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。終末相における消失半減期は約30時間であった。

本剤 225mg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。

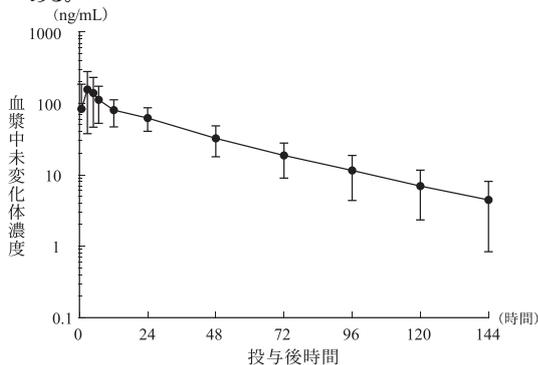


図 日本人固形癌患者における本剤 225mg 経口投与時の血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準偏差、n=6、片対数表示)

表 日本人固形癌患者における本剤 225mg 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 ^{注2)} (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 1) 本剤の承認用量は 250mg/日である。

注 2) 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 225mg^{注1)}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。

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±標準偏差)ng/mLであった。

表 日本人固形癌患者における本剤 225mg 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 1) 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

第 1 相臨床試験において日本人及び欧米人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)バイオアベイラビリティ

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。

(5)食事の影響

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、臨床床上特に問題となる変化ではなかった。

(6)肝機能障害の影響(外国人データ)

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。

2.分布

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。

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α₁-酸性糖蛋白へ結合する。(in vitro)

3.代謝

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。

4.排泄

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。

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。

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。