

イレッサ錠 250 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社



第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ゲフィチニブ

版番号：●

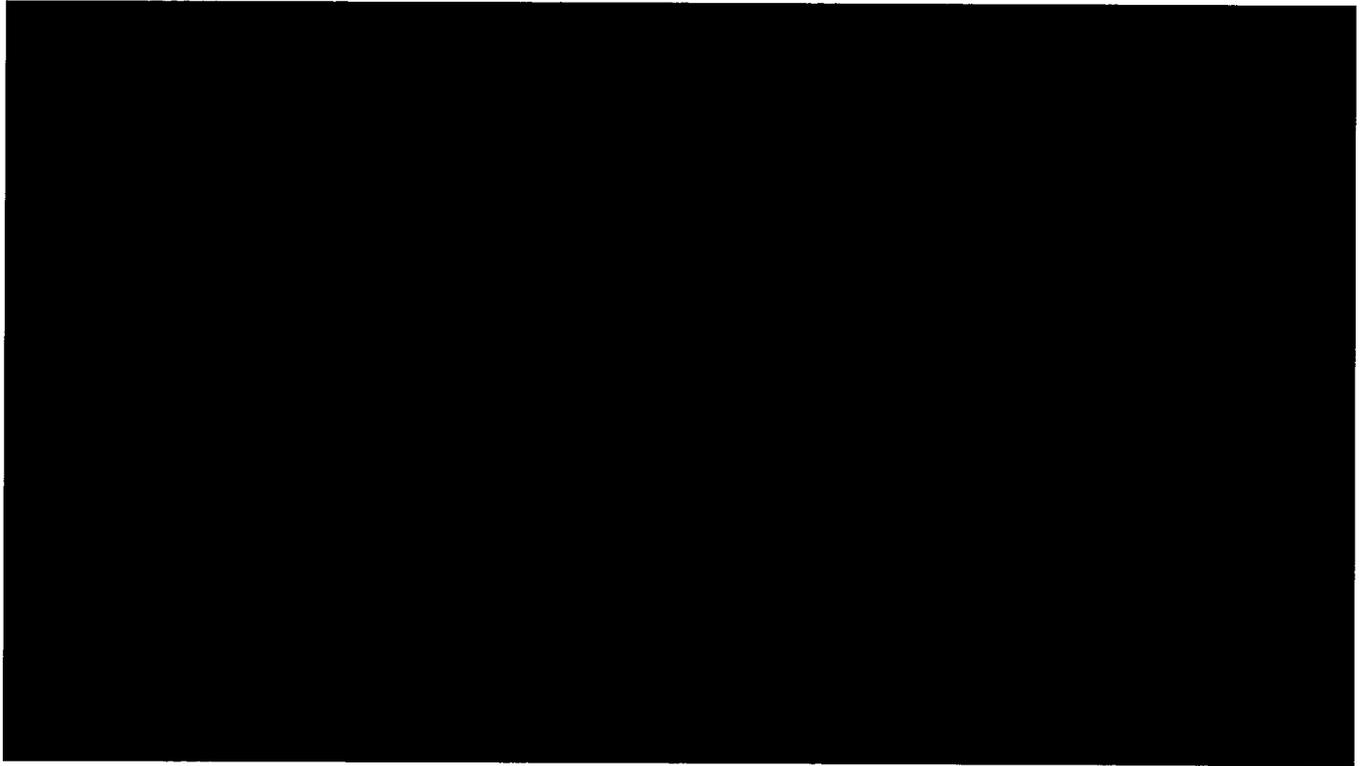
1.4 特許状況

イレッサ[®]錠 250

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.4 特許状況
一般名：ゲフィチニブ

本邦における特許状況は、以下の通りである。



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

イレッサ[®]錠 250

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	3
1.5.1 緒言.....	4
1.5.2 進行非小細胞肺癌の疫学及び閉経後進行・再発非小細胞肺癌の治療の現 状.....	5
1.5.3 開発の経緯.....	5
1.5.3.1 起原又は発見の経緯.....	5
1.5.3.2 開発の経緯.....	6
1.5.3.3 臨床データパッケージ.....	6
1.5.4 参考文献.....	6

図目次

図 1	ゲフィチニブの化学構造.....	6
-----	------------------	---

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ASCO	米国臨床腫瘍学会 American society of clinical oncology
EGFR	上皮増殖因子受容体 Epidermal growth factor receptor
EU	欧州連合 European Union
NSCLC	非小細胞肺癌 Non-small cell lung cancer
PFS	無増悪生存期間 Progression free survival
QoL	生活の質 Quality of life

1.5.1 緒言

ゲフィチニブは、非小細胞肺癌（NSCLC）の治療薬として開発された上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤であり、2002年7月本邦において「手術不能又は再発非小細胞肺癌」の効能・効果で承認されて以来80カ国で承認を受け、進行・再発非小細胞肺癌の治療薬として用いられている（2011年10月現在）。なお、米国においては、アストラゼネカ社は複数の臨床試験を完了したが、

2011年9月30日付けで迅速承認（accelerated approval）を取下げた。本邦における承認時点において化学療法未治療例における有効性及び安全性が確立していなかったことから、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意として「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」と記載し注意喚起を行っている。

本邦での承認後、化学療法未治療例における有効性及び安全性を確立すべく、アジアにおいて化学療法未治療の、臨床的に選択された進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅲ相製造販売後臨床試験 D791AC00007（IPASS 試験）を実施した。その結果、事前に計画された全患者集団における主解析において、ゲフィチニブはカルボプラチン/パクリタキセル併用化学療法と比べ主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）を統計学的に有意に延長した。また、ゲフィチニブは、カルボプラチン/パクリタキセル併用化学療法と比較して、安全性プロファイルも良好であった。しかし、選択された患者集団、EGFR 遺伝子変異を有する患者において、事前に計画された解析を実施した結果、EGFR 遺伝子変異陽性患者（ゲフィチニブ群の方にベネフィットが認められた）、及び陰性患者（カルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法群の方にベネフィットが認められた）によって PFS の結果が異なることが示された。EGFR 遺伝子変異陽性例では、有効性（PFS 及び客観的奏効率〔ORR〕）、生活の質（QoL）及び肺癌症状の改善において、ゲフィチニブは、カルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法群と比較して優れており、EGFR 遺伝子変異陰性例では、カルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法の有効性（PFS 及び ORR）、QoL 及び肺癌症状の改善が、ゲフィチニブ群と比較して優れていた。EGFR 遺伝子変異不明患者では、ゲフィチニブの有効性の結果（PFS 及び ORR）、QoL 及び肺癌症状の改善において、全患者集団における結果と類似していた。本試験成績に基づき、2009年6月に欧州連合（EU）において何次療法かを問わず EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発非小細胞肺癌の承認を受けたことを皮切りに、現在、世界76カ国において一次療法の適用を含む承認を取得している。加えて、日本で実施された医師主導臨床研究 WJTOG3405 試験及び NEJ002 試験の結果が2009年12月、2010年6月にそれぞれ報告され^{1,2}、化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者に対しては併用化学療法に比してゲフィチニブが有意に PFS を延長することが一貫して示されるなど、IPASS 試験の結果が追証された。

2009年12月には米国臨床腫瘍学会（ASCO）のガイドラインにおいて、本試験の成績を基にゲフィチニブが EGFR 遺伝子変異陽性患者における初回治療として推奨された³。また国内においても、日本肺癌学会の肺癌診療ガイドラインの中で、EGFR 遺伝子変異の有無により治療戦略を決定することが提案されている。

上記のような状況を踏まえ、IPASS 試験、WJTOG3405 試験及び NEJ002 試験により示された知見について慎重に検討を行った結果、化学療法既治療例で示された有用性には変わりがないものの、本邦においては本剤の適応対象を期待されるベネフィットが最大化できる患者群、即ち、EGFR 遺伝子変異陽性例に限定することが総合的に妥当との結論に至り、本剤の適応対象を化学療法の治療歴を問わず EGFR 遺伝子変異陽性の患者とする効能・効果の一部変更承認申請を行った。

変更前	変更後
<p>【効能・効果】 手術不能又は再発非小細胞肺癌</p> <p>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <ol style="list-style-type: none">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。	<p>【効能・効果】 <u>EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌</u></p> <p>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <ol style="list-style-type: none">1. <u>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。</u>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。3. 「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。

1.5.2 進行非小細胞肺癌の疫学及び進行非小細胞肺癌の治療の現状

2.5.1.1 項に記載のため省略

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 起原又は発見の経緯

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（図1）を発見した。

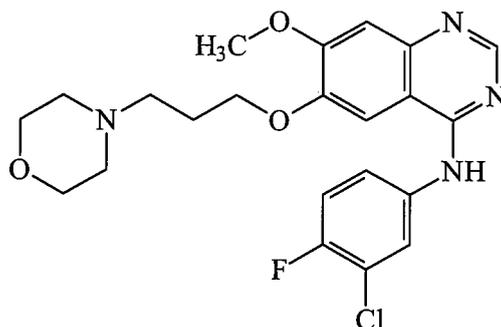


図 1 ゲフィチニブの化学構造

1.5.3.2 開発の経緯

2.5.1.2.1 項に記載のため省略。

1.5.3.3 臨床データパッケージ

2.5.1.2.2 項に記載のため省略。

1.5.4 参考文献

-
- ¹ Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Feb;11(2):121-8.
 - ² Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al, Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010 Jun; 362 (25):2380-8
 - ³ Azzoli C G, Baker, Jr S., Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2009 Dec 20; 27(36): 6251-6266



第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ゲフィチニブ

版番号：■

1.6 外国における使用状況等に関する資料

イレッサ錠[®]250

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.6 外国における使用状況等に関する資料
一般名：ゲフィチニブ

目次	頁
目次.....	1
1.6.1 外国における使用状況.....	2
1.6.2 主要国の添付文書の概要.....	2
1.6.3 添付資料一覧.....	8

表目次

表 1	主要国の承認状況.....	2
表 2	主要国の添付文書の概要.....	3

1.6.1 外国における使用状況

本剤は、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を適応症として、2002年7月5日、世界で初めて日本（IBD 所有国）で承認された。その後、海外においても承認され、欧州連合、他 80 カ国において、非小細胞肺癌を適応症として承認されている（2011年10月現在）。なお、米国においては、アストラゼネカ社は複数の臨床試験を完了したが、
2011年9月30日付けで迅速承認（accelerated approval）を取下げた。主要国における2011年10月14日現在の承認状況を、表 1に示した。

表 1 主要国の承認状況

国名	販売名	承認状況
欧州連合	IRESSA 250 mg film-coated tablets	2009年6月24日承認
米国	IRESSA (gefitinib tablets)	2003年5月5日迅速承認 2011年9月30日迅速承認取り下げ

1.6.2 主要国の添付文書の概要

主要国の添付文書の概要を表 2に示す。なお、原文は添付資料とした。

表 2 主要国の添付文書の概要

国名	欧州連合
販売名	IRESSA 250 mg film-coated tablets
効能・効果	<p>効能・効果 IRESSA は EGFR-TK 変異陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌の成人患者の治療を適応とする。</p>
用法・用量	<p>用法・用量 IRESSA の推奨用法・用量は 250mg 錠 1 錠の 1 日 1 回投与である。服用し忘れた場合は、患者が思い出した時にすぐ服用すること。ただし、次の投与まで 12 時間未満の場合はそれを服用しないこと。服用し忘れた場合に、それを補うために倍量（同時に 2 錠）を服用しないこと。</p> <p>小児 小児及び 18 才未満の青少年患者における IRESSA の安全性及び有効性は確立されていない。非小細胞肺癌の適応で小児集団に IRESSA は使用されていない。</p> <p>肝障害患者 肝硬変による中等度～重度の肝障害患者（Child Pugh 分類の B 又は C）では、ゲフィチニブの血漿中濃度が増加した。このような患者では有害事象を注意深く観察すること。肝転移によってアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ又はビリルビンが上昇した患者では、血漿中濃度は増加しなかった。</p> <p>腎障害患者 クレアチンクリアランスが 20mL/分を超える腎機能障害患者では用量調節は必要ない。クレアチンクリアランスが 20mL/分以下の患者についてはデータが限られており、これらの患者では注意すること。</p> <p>高齢者 患者の年齢による用量調節は必要ない。</p> <p>遺伝学的に CYP2D6 活性が欠損した患者（poor metabolizer） CYP2D6 の poor metabolizer であることが既知の患者では特に用量調節は必要ないが、これらの患者においては有害事象を注意深く観察すること。</p> <p>毒性による用量調節 下痢や皮膚の副作用を忍容しにくい患者では、投与を短期間（14 日間まで）中断し、その後 1 日用量 250mg を再開することによって、うまく管理できる場合がある。投与中断後も治療を忍容できない患者では、IRESSA を中止すること、及び、他の治療を考慮すること。</p> <p>投与方法 IRESSA 錠は毎日ほぼ同時刻に、食事にかかわらず服用可能である。IRESSA 錠は水とともに丸ごと飲み込むか、丸ごとが不可能な場合は、水（非炭酸水）に分散させて服用してもよい。水以外の液体は用いないこと。錠剤はつぶさずに、グラス半分の飲料水に落とすこと。錠剤が分散するまで（最長 20 分程度）グラスを時々回すこと。分散し終わったらすぐに（60 分以内に）飲むこと。グラスをグラス半分の水でゆすいで、それも飲むこと。この液は経鼻胃チューブ又は胃瘻管でも投与可能である。</p>

表 2 主要国の添付文書の概要

国名	欧州連合
使用上の注意	<p>禁忌 本剤の有効成分又は他の成分に対する過敏症 授乳中</p>
	<p>特別な警告及び使用上の注意 EGFR 変異状況の評価 患者の EGFR 変異状況を評価する時は、偽陰性や偽陽性の結果を避けるためによく検証された頑健な方法を選択することが重要である。</p> <p>間質性肺障害 (ILD) IRESSA 投与患者の 1.3%に、時に急性に発現する間質性肺障害 (ILD) が観察されており、致死例も報告されている。患者に呼吸困難、咳嗽、発熱等の呼吸症状の悪化がみられた場合は、IRESSA の投与を一時中断し、速やかに患者を検査すること。ILD が確認された場合は、IRESSA の投与を中止し、患者を適切に治療すること。</p> <p>IRESSA 又は化学療法の投与を受けた 3159 例の非小細胞肺癌患者を 12 週間追跡した日本の薬剤疫学ケースコントロール試験において、ILD 発現 (IRESSA 又は化学療法の投与にかかわらず) の危険因子として、喫煙、全身状態不良 (PS\geq2)、CT スキャンで確認された正常肺占有率の低下 (\leq50%)、非小細胞肺癌の診断から 6 ヶ月未満、既存の ILD、高齢 (\geq55 歳)、心疾患の合併が特定されている。化学療法に比べてゲフィチニブでの ILD リスクの増加は、主に投与開始後 4 週間以内にみられ (調整オッズ比 3.8 ; 95%信頼区間 1.9~7.7)、その後、相対リスクは減少する (調整オッズ比 2.5 ; 95%信頼区間 1.1~5.8)。IRESSA 又は化学療法の投与中に ILD を発現した患者における死亡リスクは、喫煙、CT スキャンで確認された正常肺占有率の低下 (\leq50%)、既存の ILD、高齢 (\geq65 歳) 及び広範な胸膜癒着 (\geq50%) の危険因子を有する患者で高かった。</p> <p>肝毒性及び肝障害 肝機能検査値の異常 (アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパルギン酸アミノトランスフェラーゼ、ビリルビンの上昇等) が観察されているが、肝炎の報告は多くなかった。肝不全の散発的な報告があり、致死的な転帰に至った症例もあった。したがって、定期的な肝機能検査を推奨する。軽度~中等度の肝機能の変化がある場合は、IRESSA を慎重に投与すること。重度の変化の場合は、投与中止を考慮すること。</p> <p>肝硬変による肝機能障害によって、ゲフィチニブの血漿中濃度の増加がみとめられている。</p> <p>薬物相互作用 CYP3A4 誘導剤はゲフィチニブの代謝を増加し、ゲフィチニブの血漿中濃度を低下させるおそれがある。したがって、CYP3A4 誘導剤 (フェントイン、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 含有製品等) との併用は有効性を低下させるおそれがあり、避けるべきである。</p> <p>CYP2D6 の poor metaboliser の患者では、強力な CYP3A4 阻害剤との併用により、ゲフィチニブの血漿中濃度が増加する可能性がある。CYP3A4 阻害剤との併用を開始</p>

表 2 主要国の添付文書の概要

国名	欧州連合
	<p> する際は、ゲフィチニブの副作用について患者を注意深く観察すること。 ゲフィチニブとワルファリンを併用した患者の一部に、INR 上昇や出血が報告されている。ゲフィチニブとワルファリンを併用している患者では、プロトロンビン時間 (PT) 又は INR の変化について定期的に観察すること。 プロトンポンプ阻害剤や H₂ 拮抗剤等、胃内 pH を有意に持続的に上昇する医薬品は、ゲフィチニブのバイオアベイラビリティーや血漿中濃度を低下させるおそれがあり、そのために有効性を低下させるおそれがある。制酸剤を IRESSA 投与と近いタイミングで定期的に投与した場合にも、同様の影響を及ぼすおそれがある。 ゲフィチニブとビノレルピンを併用した第 II 相臨床試験のデータから、ゲフィチニブがビノレルピンによる好中球減少を悪化させる可能性が示された。 </p> <p>乳糖</p> <p>IRESSA は乳糖を含有する。まれな遺伝的障害であるガラクトース不耐症、Lapp ラクトース欠損症又はグルコース・ガラクトース吸収不全症を有する患者に本剤を投与しないこと。</p> <p>さらなる使用上の注意</p> <p>患者に対しては、以下の症状が発現した場合には即座に医師に相談するよう忠告すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ あらゆる眼症状 ・ 重度又は持続的な下痢、悪心、嘔吐又は食欲不振。これらは間接的に脱水に至るおそれがあるため。 <p>これらの症状は臨床的に適切に管理すること。</p> <p>脳幹神経膠腫の新規診断例又はテント上悪性神経膠腫の不完全切除例の小児患者を対象にゲフィチニブと放射線療法を用いた第 I/II 相試験において、登録された 45 例中 4 例で中枢神経系出血 (1 例は死亡例) が報告された。また、ゲフィチニブ単独治療の臨床試験からも上衣細胞腫の小児患者 1 例において、中枢神経系出血が報告された。ゲフィチニブを投与した成人非小細胞肺癌患者における、脳出血のリスク増加は確立されていない。</p> <p>IRESSA 使用患者において消化管穿孔が報告されている。多くの場合は、ステロイド薬又は非ステロイド性抗炎症薬等の併用薬や、消化管潰瘍の既往歴、年齢、喫煙、穿孔部位における腸転移等の、既知のリスク因子が関連している。</p> <p>その他の相互作用</p> <p>ワルファリンを併用している患者の一部で INR 上昇や出血事象が報告されている。</p> <p>妊婦及び授乳婦への投与</p> <p>妊娠可能な女性</p> <p>妊娠可能な女性には、投与中に妊娠しないように忠告すること。</p> <p>妊婦</p> <p>妊婦にゲフィチニブを使用したデータはない。動物試験からは生殖毒性が示されている。ヒトへのリスクは不明である。明確に必要なでない場合は、妊娠中に IRESSA を使用しないこと。</p> <p>授乳婦</p> <p>ゲフィチニブがヒト母乳中に移行するか否かは不明である。授乳期のラットでは、</p>

表 2 主要国の添付文書の概要

国名	欧州連合																					
	<p>乳汁中にゲフィチニブ及びその代謝物の蓄積が認められた。授乳中の IRESSA の使用は禁忌であり、IRESSA 投与中は授乳を中止すること。</p> <p>自動車の運転及び機械の操作に及ぼす影響 IRESSA による自動車の運転や機械の操作への影響はない又はごくわずかである。しかしながら、ゲフィチニブ投与中に無力症が報告されている。したがって、本症状を示した患者が自動車の運転や機械の操作を行う場合は、注意すること。</p>																					
	<p>好ましくない作用 第 III 相試験である ISEL 試験、INTEREST 試験及び IPASS 試験の統合データセット (IRESSA 投与例数：2462 例) において 20% を超える患者で発現した主な副作用は、下痢及び皮膚反応 (皮疹、ざ瘡、皮膚乾燥、そう痒症等) であった。副作用は通常、投与開始後 1 ヶ月間に発現し、概して可逆的である。患者の約 8% に重度の副作用 (CTD グレード 3 又は 4) がみられた。患者の約 3% が副作用のために投与を中止した。 間質性肺障害 (ILD) が 1.3% の患者に発現し、しばしば重度であった (CTD グレード 3 又は 4)。転帰が死亡の症例も報告された。 表 1 に示す安全性プロファイルは、ゲフィチニブの臨床開発プログラム及び市販後使用経験に基づく。表 1 における副作用の頻度は、可能な場合は第 III 相試験である ISEL 試験、INTEREST 試験及び IPASS 試験の統合データセット (IRESSA 投与例数：2462 例) で報告された同様の有害事象の発現率に基づく。 副作用の発現頻度の定義は以下である：頻繁に (very common: $\geq 1/10$)、やや頻繁に (common: $\geq 1/100 \sim < 1/10$)、ときに (uncommon: $\geq 1/1000 \sim < 1/100$)、まれに (rare: $\geq 1/10000 \sim < 1/1000$)、非常にまれに (very rare: $< 1/10000$)、不明 (既存データからは推測不能)。 それぞれの頻度分類中では、重篤なものから順に副作用を示す。</p>																					
	<p>表 1 副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">器官別及び頻度別の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td>頻繁に</td> <td>食欲不振：軽度又は中等度 (CTC グレード 1 又は 2)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">眼障害</td> <td>やや頻繁に</td> <td>結膜炎、眼瞼炎及び眼乾燥*：主に軽度 (CTC グレード 1)</td> </tr> <tr> <td>ときに</td> <td>角膜びらん：可逆的で異常な睫毛の成長を時に伴う。</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td>やや頻繁に</td> <td>鼻出血及び血尿等の出血</td> </tr> <tr> <td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td> <td>やや頻繁に</td> <td>間質性肺障害 (1.3%)：しばしば重度 (CTC グレード 3~4) 転帰が死亡の症例が報告されている。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">消化器障害</td> <td rowspan="2">頻繁に</td> <td>下痢：主に軽度又は中等度 (CTC グレード 1 又は 2)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐：主に軽度又は中等度 (CTC</td> </tr> </tbody> </table>	器官別及び頻度別の副作用			代謝及び栄養障害	頻繁に	食欲不振：軽度又は中等度 (CTC グレード 1 又は 2)	眼障害	やや頻繁に	結膜炎、眼瞼炎及び眼乾燥*：主に軽度 (CTC グレード 1)	ときに	角膜びらん：可逆的で異常な睫毛の成長を時に伴う。	血管障害	やや頻繁に	鼻出血及び血尿等の出血	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	やや頻繁に	間質性肺障害 (1.3%)：しばしば重度 (CTC グレード 3~4) 転帰が死亡の症例が報告されている。	消化器障害	頻繁に	下痢：主に軽度又は中等度 (CTC グレード 1 又は 2)	嘔吐：主に軽度又は中等度 (CTC
器官別及び頻度別の副作用																						
代謝及び栄養障害	頻繁に	食欲不振：軽度又は中等度 (CTC グレード 1 又は 2)																				
眼障害	やや頻繁に	結膜炎、眼瞼炎及び眼乾燥*：主に軽度 (CTC グレード 1)																				
	ときに	角膜びらん：可逆的で異常な睫毛の成長を時に伴う。																				
血管障害	やや頻繁に	鼻出血及び血尿等の出血																				
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	やや頻繁に	間質性肺障害 (1.3%)：しばしば重度 (CTC グレード 3~4) 転帰が死亡の症例が報告されている。																				
消化器障害	頻繁に	下痢：主に軽度又は中等度 (CTC グレード 1 又は 2)																				
		嘔吐：主に軽度又は中等度 (CTC																				

表 2 主要国の添付文書の概要

国名	欧州連合		
			グレード1又は2)
			悪心：主に軽度（CTC グレード1）
			口内炎：ほとんど軽度（CTC グレード1）
		やや頻繁に	脱水：下痢、悪心、嘔吐又は食欲不振に続発して発現
			口内乾燥*：ほとんど軽度（CTC グレード1）
		ときに	膵炎、消化管穿孔
	肝胆道系障害	頻繁に	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：主に軽度から中等度
			アスパルギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：主に軽度から中等度
		やや頻繁に	総ビリルビン増加：主に軽度から中等度
		ときに	肝炎***
	皮膚及び皮下組織障害	頻繁に	皮膚反応：主に軽度又は中等度（CTC グレード1又は2）の膿疱疹、時に紅斑性で皮膚亀裂等の皮膚乾燥があり、そう痒感を伴う。
		やや頻繁に	爪の障害 脱毛
		ときに	血管浮腫及び蕁麻疹を含むアレルギー反応**
		まれに	中毒性表皮剥離症、スティーブンス・ジョンソン症候群及び多形性紅斑を含む水疱性症状 皮膚血管炎
	腎及び尿路障害	やや頻繁に	無症候性の血中クレアチニン増加
			蛋白尿 膀胱炎
	まれに	出血性膀胱炎	
全身障害	頻繁に	無力症：ほとんど軽度（CTC グレード1）	
	やや頻繁に	発熱	

臨床検査値の異常に関連した副作用の頻度は、検査値がベースライン値から CTC で 2 グレード以上変化した症例に基づいた。

表 2 主要国の添付文書の概要

国名	欧州連合
	<p>* 本事象は、IRESSA でみられる他の乾燥状態（主に皮膚反応）に伴って発現することがある。</p> <p>** ISEL 試験、INTEREST 試験及び IPASS 試験の統合解析で報告されたアレルギー反応の有害事象の全体発現率は 1.5%（36 例）であった。36 例中 14 例については、アレルギー以外の病因のエビデンスが報告に含まれていたり、アレルギー反応が別の薬剤の投与による結果であったために、頻度の計算からは除外された。</p> <p>*** 肝不全の散発的な報告を含み、致死的な転帰に至った症例もあった。</p> <p>間質性肺障害（ILD）</p> <p>INTEREST 試験での ILD 事象の発現率は、ゲフィチニブ群で 1.4%（10 例）、ドセタキセル群で 1.1%（8 例）であった。ILD 事象のうち 1 件は死亡例であり、ゲフィチニブ群の症例であった。</p> <p>ISEL 試験の患者全体での ILD 事象の発現率は、両群ともに約 1%であった。報告された ILD 事象の大部分はアジア人症例であり、アジア人におけるゲフィチニブ投与例及びプラセボ投与例での発現率はそれぞれ約 3%及び 4%であった。ILD 事象のうち 1 件は死亡例であり、プラセボ群の症例であった。</p> <p>日本の市販後調査（3350 例）における、ゲフィチニブ投与例での ILD 事象の報告率は 5.8%であった。ILD 事象のうち転帰が死亡の割合は 38.6%であった。</p> <p>アジアで実施の選択した進行非小細胞肺癌患者 1217 例を対象に一次治療として IRESSA とカルボプラチン/パクリタキセルの二剤併用化学療法を比較した第 III 相非盲検臨床試験（IPASS 試験）では、IRESSA 群の ILD 事象の発現率は 2.6%であり、カルボプラチン/パクリタキセル群の発現率は 1.4%であった。</p> <p>過量投与</p> <p>ゲフィチニブを過量投与した場合の特異的な治療はない。しかしながら、第 I 相試験では少数例に 1 日用量として最高 1000mg までの投与が行われた。主に下痢及び皮疹等の副作用の頻度及び重症度の増加がみとめられた。過量投与に伴う副作用には対症療法を行うこと。特に、重度の下痢は、臨床的な必要に応じた管理を行うこと。1 つの試験では、少数例の患者に 1500mg から 3500mg の用量が毎週投与された。本試験において、IRESSA の曝露量は用量の増加に応じて増加せず、有害事象はほとんど軽度から中等度の重症度であり、IRESSA の既知の安全性プロファイルと一致していた。</p>

1.6.3 添付資料一覧

1. 欧州連合の添付文書（2011 年 8 月版、原文）
2. 企業中核データシート（CCDS）（20■■年■■月版）

1.6 外国における使用状況等に関する資料
一般名：ゲフィチニブ

欧州連合の添付文書（2011年8月版、原文）

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IRESSA 250 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 250 mg of gefitinib.

Excipient: Each tablet contains 163.5 mg of lactose (as monohydrate)

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablets (tablet).

Tablets are brown, round, biconvex, impressed with "IRESSA 250" on one side and plain on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

IRESSA is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating mutations of EGFR-TK (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment with IRESSA should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer therapies.

Posology

The recommended posology of IRESSA is one 250 mg tablet once a day. If a dose of IRESSA is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. If it is less than 12 hours to the next dose, the patient should not take the missed dose. Patients should not take a double dose (two doses at the same time) to make up for a forgotten dose.

Paediatric population

The safety and efficacy of IRESSA in children and adolescents aged less than 18 years have not been established. There is no relevant use of IRESSA in the paediatric population in the indication of NSCLC.

Hepatic impairment

Patients with moderate to severe hepatic impairment (Child Pugh B or C) due to cirrhosis have increased plasma concentrations of gefitinib. These patients should be closely monitored for adverse events. Plasma concentrations were not increased in patients with elevated aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase or bilirubin due to liver metastases (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is required in patients with impaired renal function at creatinine clearance > 20 ml/min. Only limited data are available in patients with creatinine clearance ≤ 20 ml/min and caution is advised in these patients (see section 5.2).

Elderly

No dose adjustment is required on the basis of patient age (see section 5.2).

CYP2D6 poor metabolisers

No specific dose adjustment is recommended in patients with known CYP2D6 poor metaboliser genotype, but these patients should be closely monitored for adverse events (see section 5.2).

Dose adjustment due to toxicity

Patients with poorly tolerated diarrhoea or skin adverse reactions may be successfully managed by providing a brief (up to 14 days) therapy interruption followed by reinstatement of the 250 mg dose (see section 4.8). For patients unable to tolerate treatment after a therapy interruption, IRESSA should be discontinued and an alternative treatment should be considered.

Method of administration

The tablet may be taken with or without food, at about the same time each day. The tablet can be swallowed whole with some water or if dosing of whole tablets is not possible, tablets may be administered as a dispersion in water (non-carbonated). No other liquids should be used. Without crushing it, the tablet should be dropped in half a glass of drinking water. The glass should be swirled occasionally, until the tablet is dispersed (this may take up to 20 minutes). The dispersion should be drunk immediately after dispersion is complete (i.e. within 60 minutes). The glass should be rinsed with half a glass of water, which should also be drunk. The dispersion can also be administered through a naso-gastric or gastrostomy tube.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
Breast-feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Assessment of EGFR mutation status

When assessing the EGFR mutation status of a patient, it is important that a well-validated and robust methodology is chosen to avoid false negative or false positive determinations.

Interstitial lung disease (ILD)

ILD, which may be acute in onset, has been observed in 1.3 % of patients receiving IRESSA, and some cases have been fatal (see section 4.8). If patients experience worsening of respiratory symptoms such as dyspnoea, cough and fever, IRESSA should be interrupted and the patient should be promptly investigated. If ILD is confirmed, IRESSA should be discontinued and the patient treated appropriately.

In a Japanese pharmacoepidemiological case control study in 3159 patients with NSCLC receiving IRESSA or chemotherapy who were followed up for 12 weeks, the following risk factors for developing ILD (irrespective of whether the patient received IRESSA or chemotherapy) were identified: smoking, poor performance status (PS \geq 2), CT scan evidence of reduced normal lung (\leq 50%), recent diagnosis of NSCLC (< 6 months), pre-existing ILD, older age (\geq 55 years old) and concurrent cardiac disease. An increased risk of ILD on gefitinib relative to chemotherapy was seen predominantly during the first 4 weeks of treatment (adjusted OR 3.8; 95% CI 1.9 to 7.7); thereafter the relative risk was lower (adjusted OR 2.5; 95% CI 1.1 to 5.8). Risk of mortality among patients who developed ILD on IRESSA or chemotherapy was higher in patients with the following risk factors: smoking, CT scan evidence of reduced normal lung (\leq 50%), pre-existing ILD, older age (\geq 65 years old), and extensive areas adherent to pleura (\geq 50%).

Hepatotoxicity and liver impairment

Liver function test abnormalities (including increases in alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin) have been observed, uncommonly presenting as hepatitis (see section 4.8). There have been isolated reports of hepatic failure which in some cases led to fatal outcomes. Therefore, periodic liver function testing is recommended. IRESSA should be used cautiously in the

presence of mild to moderate changes in liver function. Discontinuation should be considered if changes are severe.

Impaired liver function due to cirrhosis has been shown to lead to increased plasma concentrations of gefitinib (see section 5.2).

Interactions with other medicinal products

CYP3A4 inducers may increase metabolism of gefitinib and decrease gefitinib plasma concentrations. Therefore, concomitant administration of CYP3A4 inducers (e.g. phenytoin, carbamazepine, rifampicin, barbiturates or herbal preparations containing St John's wort/*Hypericum perforatum*) may reduce efficacy of the treatment and should be avoided (see section 4.5).

In individual patients with CYP2D6 poor metaboliser genotype, treatment with a potent CYP3A4 inhibitor might lead to increased plasma levels of gefitinib. At initiation of treatment with a CYP3A4 inhibitor, patients should be closely monitored for gefitinib adverse reactions (see section 4.5).

International normalised ratio (INR) elevations and/or bleeding events have been reported in some patients taking warfarin together with gefitinib (see section 4.5). Patients taking warfarin and gefitinib concomitantly should be monitored regularly for changes in prothrombin time (PT) or INR.

Medicinal products that cause significant sustained elevation in gastric pH, such as proton-pump inhibitors and h_2 -antagonists may reduce bioavailability and plasma concentrations of gefitinib and, therefore, may reduce efficacy. Antacids if taken regularly close in time to administration of IRESSA may have a similar effect (see sections 4.5 and 5.2).

Data from phase II clinical trials, where gefitinib and vinorelbine have been used concomitantly, indicate that gefitinib may exacerbate the neutropenic effect of vinorelbine.

Lactose

IRESSA contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactose deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Further precautions for use

Patients should be advised to seek medical advice immediately if they experience:

- any eye symptoms.
- severe or persistent diarrhoea, nausea, vomiting or anorexia as these may indirectly lead to dehydration.

These symptoms should be managed as clinically indicated (see section 4.8).

In a phase I/II trial studying the use of gefitinib and radiation in paediatric patients, with newly diagnosed brain stem glioma or incompletely resected supratentorial malignant glioma, 4 cases (1 fatal) of Central Nervous System (CNS) haemorrhages were reported from 45 patients enrolled. A further case of CNS haemorrhage has been reported in a child with an ependymoma from a trial with gefitinib alone. An increased risk of cerebral haemorrhage in adult patients with NSCLC receiving gefitinib has not been established.

Gastrointestinal perforation has been reported in patients taking IRESSA. In most cases this is associated with other known risk factors, including concomitant medications such as steroids or NSAIDs, underlying history of GI ulceration, age, smoking or bowel metastases at sites of perforation.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The metabolism of gefitinib is via the cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4 (predominantly) and via CYP2D6.

Active substances that may increase gefitinib plasma concentrations

In vitro studies have shown that gefitinib is a substrate of p-glycoprotein (Pgp). Available data do not suggest any clinical consequences to this *in vitro* finding.

Substances that inhibit CYP3A4 may decrease the clearance of gefitinib. Concomitant administration with potent inhibitors of CYP3A4 activity (e.g. ketoconazole, posaconazole, voriconazole, protease inhibitors, clarithromycin, telithromycin) may increase gefitinib plasma concentrations. The increase may be clinically relevant since adverse reactions are related to dose and exposure. The increase might be higher in individual patients with CYP2D6 poor metaboliser genotype. Pre-treatment with itraconazole (a potent CYP3A4 inhibitor) resulted in an 80% increase in the mean AUC of gefitinib in healthy volunteers. In situations of concomitant treatment with potent inhibitors of CYP3A4 the patient should be closely monitored for gefitinib adverse reactions.

There are no data on concomitant treatment with an inhibitor of CYP2D6 but potent inhibitors of this enzyme might cause increased plasma concentrations of gefitinib in CYP2D6 extensive metabolisers by about 2-fold (see section 5.2). If concomitant treatment with a potent CYP2D6 inhibitor is initiated, the patient should be closely monitored for adverse reactions.

Active substances that may reduce gefitinib plasma concentrations

Substances that are inducers of CYP3A4 activity may increase metabolism and decrease gefitinib plasma concentrations and thereby reduce the efficacy of IRESSA. Concomitant medicinal products that induce CYP3A4 (e.g. phenytoin, carbamazepine, rifampicin, barbiturates or St John's wort (*Hypericum perforatum*)), should be avoided. Pre-treatment with rifampicin (a potent CYP3A4 inducer) in healthy volunteers reduced mean gefitinib AUC by 83% (see section 4.4).

Substances that cause significant sustained elevation in gastric pH may reduce gefitinib plasma concentrations and thereby reduce the efficacy of IRESSA. High doses of short-acting antacids may have a similar effect if taken regularly close in time to administration of gefitinib. Concomitant administration of gefitinib with ranitidine at a dose that caused sustained elevations in gastric pH ≥ 5 , resulted in a reduced mean gefitinib AUC by 47% in healthy volunteers (see section 4.4 and 5.2).

Active substances that may have their plasma concentrations altered by gefitinib

In vitro studies have shown that gefitinib has limited potential to inhibit CYP2D6. In a clinical trial in patients, gefitinib was co-administered with metoprolol (a CYP2D6 substrate). This resulted in a 35% increase in exposure to metoprolol. Such an increase might potentially be relevant for CYP2D6 substrates with narrow therapeutic index. When the use of CYP2D6 substrates are considered in combination with gefitinib, a dose modification of the CYP2D6 substrate should be considered especially for products with a narrow therapeutic window.

Gefitinib inhibits the transporter protein BCRP *in vitro*, but the clinical relevance of this finding is unknown.

Other potential interactions

INR elevations and/or bleeding events have been reported in some patients concomitantly taking warfarin (see section 4.4).

4.6 Pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential must be advised not to get pregnant during therapy.

Pregnancy

There are no data from the use of gefitinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. IRESSA should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breastfeeding

It is not known whether gefitinib is secreted in human milk. Gefitinib and metabolites of gefitinib accumulated in milk of lactating rats (see section 5.3). IRESSA is contraindicated during breast-feeding and therefore breast-feeding must be discontinued while receiving IRESSA therapy (see section 4.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

IRESSA has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, during treatment with gefitinib, asthenia has been reported. Therefore, patients who experience this symptom should be cautious when driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

In the pooled dataset from the ISEL, INTEREST and IPASS phase III clinical trials (2462 IRESSA-treated patients), the most frequently reported adverse drug reactions (ADRs), occurring in more than 20% of the patients, are diarrhoea and skin reactions (including rash, acne, dry skin and pruritus). ADRs usually occur within the first month of therapy and are generally reversible. Approximately 8% of patients had a severe ADR (common toxicity criteria, (CTC) grade 3 or 4). Approximately 3% of patients stopped therapy due to an ADR.

Interstitial lung disease (ILD) has occurred in 1.3% of patients, often severe (CTC grade 3-4). Cases with fatal outcomes have been reported.

The safety profile presented in Table 1 is based on the gefitinib clinical development programme and postmarketed experience. Adverse reactions have been assigned to the frequency categories in Table 1 where possible based on the incidence of comparable adverse event reports in a pooled dataset from the ISEL, INTEREST and IPASS phase III clinical trials (2462 IRESSA-treated patients).

Frequencies of occurrence of undesirable effects are defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($> 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1 Adverse reactions

Adverse reactions by system organ class and frequency		
Metabolism and nutrition disorders	Very Common	Anorexia mild or moderate (CTC grade 1 or 2).
Eye disorders	Common	Conjunctivitis, blepharitis, and dry eye*, mainly mild (CTC grade 1).
	Uncommon	Corneal erosion, reversible and sometimes in association with aberrant eyelash growth.
Vascular disorders	Common	Haemorrhage, such as epistaxis and haematuria.
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Interstitial lung disease (1.3%), often severe (CTC grade 3-4). Cases with fatal outcomes have been reported.
Gastrointestinal disorders	Very Common	Diarrhoea, mainly mild or moderate (CTC grade 1 or 2). Vomiting, mainly mild or moderate (CTC grade 1 or 2).

Hepatobiliary disorders		Nausea, mainly mild (CTC grade 1).
		Stomatitis, predominantly mild in nature (CTC grade 1).
	Common	Dehydration, secondary to diarrhoea, nausea, vomiting or anorexia.
		Dry mouth*, predominantly mild (CTC grade 1).
	Uncommon	Pancreatitis; gastrointestinal perforation
	Very Common	Elevations in alanine aminotransferase, mainly mild to moderate.
	Common	Elevations in aspartate aminotransferase, mainly mild to moderate.
Skin and subcutaneous tissue disorders		Elevations in total bilirubin, mainly mild to moderate.
	Uncommon	Hepatitis***
	Very Common	Skin reactions, mainly a mild or moderate (CTC grade 1 or 2) pustular rash, sometimes itchy with dry skin, including skin fissures, on an erythematous base.
	Common	Nail disorder
		Alopecia
	Uncommon	Allergic reactions**, including angioedema and urticaria
	Rare	Bullous conditions including Toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson syndrome and erythema multiforme
Renal and urinary disorders		Cutaneous vasculitis
	Common	Asymptomatic laboratory elevations in blood creatinine
		Proteinuria
		Cystitis
General disorders	Rare	Haemorrhagic cystitis
	Very Common	Asthenia, predominantly mild (CTC grade 1).
	Common	Pyrexia

Frequency of ADRs relating to abnormal laboratory values is based on patients with a change in baseline of 2 or more CTC grades in the relevant laboratory parameters.

*This event can occur in association with other dry conditions (mainly skin reactions) seen with IRESSA.

**The overall incidence of adverse events of allergic reaction reported in the pooled analysis of the ISEL, INTEREST and IPASS trials was 1.5% (36 patients). Fourteen of the 36 patients were excluded from the reported frequency as their reports contained evidence of either a non allergic aetiology or that the allergic reaction was the result of treatment with another medicinal product.

***This includes isolated reports of hepatic failure which in some cases led to fatal outcomes.

Interstitial lung disease (ILD)

In the INTEREST trial, the incidence of ILD type events was 1.4% (10) patients in the gefitinib group vs. 1.1% (8) patients in the docetaxel group. One ILD-type event was fatal, and this occurred in a patient receiving gefitinib.

In the ISEL trial, the incidence of ILD-type events in the overall population was approximately 1% in both treatment arms. The majority of ILD-type events reported was from patients of Asian ethnicity and the ILD incidence among patients of Asian ethnicity receiving gefitinib therapy and placebo was approximately 3% and 4% respectively. One ILD-type event was fatal, and this occurred in a patient receiving placebo.

In a post-marketing surveillance study in Japan (3350 patients) the reported rate of ILD-type events in patients receiving gefitinib was 5.8%. The proportion of ILD-type events with a fatal outcome was 38.6%.

In a phase III open-label clinical trial (IPASS) in 1217 patients comparing IRESSA to carboplatin/paclitaxel doublet chemotherapy as first-line treatment in selected patients with advanced NSCLC in Asia, the incidence of ILD-type events was 2.6% on the IRESSA treatment arm versus 1.4% on the carboplatin/paclitaxel treatment arm.

4.9 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.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Protein kinase inhibitors; ATC code: L01XE02

Mechanism of action and pharmacodynamic effects

The epidermal growth factor (EGF) and its receptor (EGFR [HER1; ErbB1]) have been identified as key drivers in the process of cell growth and proliferation for normal and cancer cells. EGFR activating mutation within a cancer cell is an important factor in promotion of tumour cell growth, blocking of apoptosis, increasing the production of angiogenic factors and facilitating the processes of metastasis.

Gefitinib is a selective small molecule inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase and is an effective treatment for patients with tumours with activating mutations of the EGFR tyrosine kinase domain regardless of line of therapy. No clinically relevant activity has been shown in patients with known EGFR mutation-negative tumours.

Clinical efficacy and safety

First line treatment

The randomised phase III first line IPASS study was conducted in patients in Asia¹ with advanced (stage IIIB or IV) NSCLC of adenocarcinoma histology who were ex-light smokers (ceased smoking \geq 15 years ago and smoked \leq 10 pack years) or never smokers. (see Table 2).

¹China, Hong Kong, Indonesia, Japan, Malaysia, Philippines, Singapore, Taiwan and Thailand.

Table 2 Efficacy outcomes for gefitinib versus carboplatin/paclitaxel from the IPASS study

Population	N	Objective response rates (ORR) and 95% CI for difference between treatments ^a	Primary endpoint Progression free survival (PFS) ^{ab}	Overall survival ^{ab}
Overall	1217	43.0% vs 32.2% [5.3%, 16.1%]	HR 0.74 [0.65, 0.85] 5.7 m vs 5.8 m p<0.0001	HR 0.90 [0.79, 1.02] 18.8 m vs 17.4m p=0.1087
EGFR mutation-positive	261	71.2% vs 47.3% [12.0%, 34.9%]	HR 0.48 [0.36, 0.64] 9.5 m vs 6.3 m p<0.0001	HR 1.00 [0.76, 1.33] 21.6 m vs 21.9 m
EGFR mutation-negative	176	1.1% vs 23.5% [-32.5%, -13.3%]	HR 2.85 [2.05, 3.98] 1.5 m vs 5.5 m p<0.0001	HR 1.18 [0.86, 1.63] 11.2 m vs 12.7 m
EGFR mutation-unknown	780	43.3% vs 29.2% [7.3%, 20.6%]	HR 0.68 [0.58 to 0.81] 6.6 m vs 5.8 m p<0.0001	HR 0.82 [0.70 to 0.96] 18.9 m vs. 17.2 m

a Values presented are for IRESSA versus carboplatin/paclitaxel.

b "m" is medians in months. Numbers in square brackets are 95% confidence intervals for HR

N Number of patients randomised.

HR Hazard ratio (hazard ratios <1 favour IRESSA)

Quality of life outcomes differed according to EGFR mutation status. In EGFR mutation-positive patients, significantly more IRESSA-treated patients experienced an improvement in quality of life and lung cancer symptoms vs carboplatin/paclitaxel (see Table 3).

Table 3 Quality of life outcomes for gefitinib versus carboplatin/paclitaxel from the IPASS study

Population	N	FACT-L QoL improvement rate ^a %	LCS symptom improvement rate ^a %
Overall	1151	(48.0% vs 40.8%) p=0.0148	(51.5% vs 48.5%) p=0.3037
EGFR mutation-positive	259	(70.2% vs 44.5%) p<0.0001	(75.6% vs 53.9%) p=0.0003
EGFR mutation-negative	169	(14.6% vs 36.3%) p=0.0021	(20.2% vs 47.5%) p=0.0002

Trial outcome index results were supportive of FACT-L and LCS results

^a Values presented are for IRESSA versus carboplatin/paclitaxel.

N Number of patients evaluable for quality of life analyses

QoL Quality of life

In the IPASS trial, IRESSA demonstrated superior PFS, ORR, QoL and symptom relief with no significant difference in overall survival compared to carboplatin/paclitaxel in previously untreated patients, with locally advanced or metastatic NSCLC, whose tumours harboured activating mutations of the EGFR tyrosine kinase.

Pretreated Patients

The randomised phase III INTEREST study was conducted in patients with locally advanced or metastatic NSCLC who had previously received platinum-based chemotherapy. In the overall population, no statistically significant difference between gefitinib and docetaxel (75 mg/m²) was observed for overall survival, progression free survival and objective response rates (see Table 4).

Table 4 Efficacy outcomes for gefitinib versus docetaxel from the INTEREST study

Population	N	Objective response rates and 95% CI for difference between treatments ^a	Progression free survival ^{ab}	Primary endpoint overall survival ^{ab}
Overall	1466	9.1% vs 7.6% [-1.5%, 4.5%]	HR 1.04 [0.93,1.18] 2.2 m vs 2.7 m p=0.4658	HR 1.020 [0.905, 1.150] ^c 7.6 m vs 8.0 m p=0.7332
EGFR mutation-positive	44	42.1% vs 21.1% [-8.2%, 46.0%]	HR 0.16 [0.05, 0.49] 7.0 m vs 4.1 m p=0.0012	HR 0.83 [0.41, 1.67] 14.2 m vs 16.6 m p=0.6043
EGFR mutation-negative	253	6.6% vs 9.8% [-10.5%, 4.4%]	HR 1.24 [0.94,1.64] 1.7 m vs 2.6 m p=0.1353	HR 1.02 [0.78, 1.33] 6.4 m vs 6.0 m p=0.9131
Asians ^c	323	19.7% vs 8.7% [3.1 %, 19.2 %]	HR 0.83 [0.64,1.08] 2.9 m vs 2.8 m p=0.1746	HR 1.04 [0.80, 1.35] 10.4 m vs 12.2 m p=0.7711
Non-Asians	1143	6.2% vs 7.3% [-4.3%, 2.0%]	HR 1.12 [0.98, 1.28] 2.0 m vs 2.7 m p=0.1041	HR 1.01 [0.89, 1.14] 6.9 m vs 6.9 m p=0.9259

a Values presented are for IRESSA versus docetaxel.

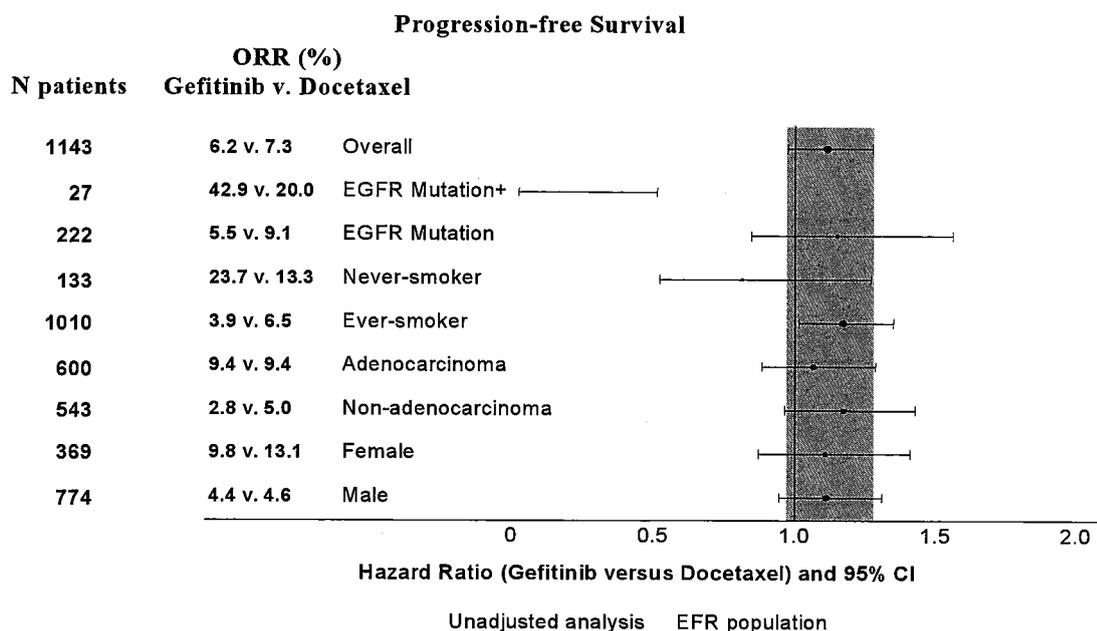
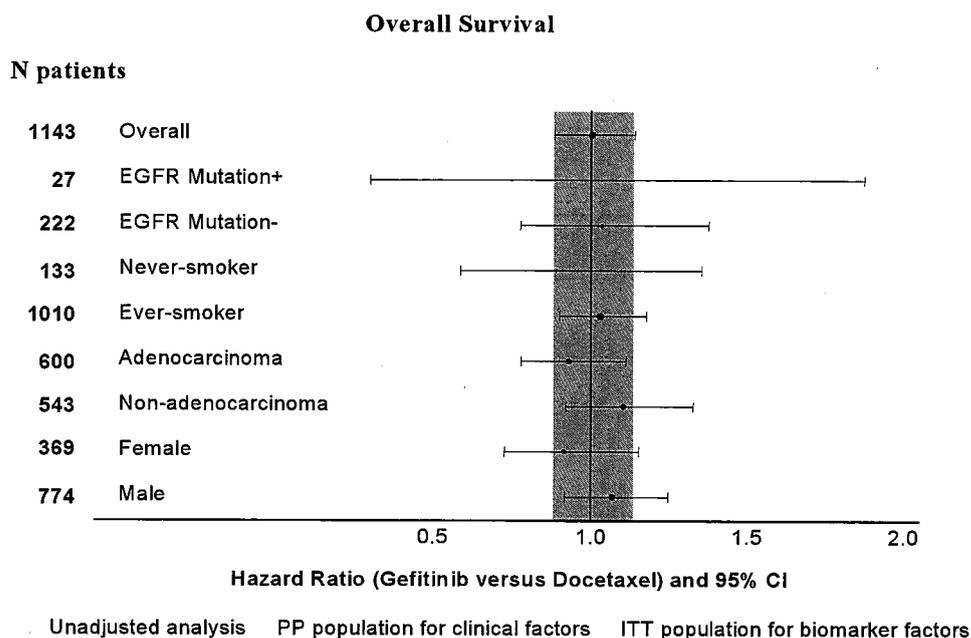
b "m" is medians in months. Numbers in square brackets are 96 % confidence interval for overall survival HR in the overall population, or otherwise 95 % confidence intervals for HR

c Confidence interval entirely below non-inferiority margin of 1.154

N Number of patients randomised.

HR Hazard ratio (hazard ratios <1 favour IRESSA)

Figures 1 and 2 Efficacy outcomes in subgroups of non-Asian patients in the INTEREST study (N patients = Number of patients randomised)



The randomised phase III ISEL study, was conducted in patients with advanced NSCLC who had received 1 or 2 prior chemotherapy regimens and were refractory or intolerant to their most recent regimen. Gefitinib plus best supportive care was compared to placebo plus best supportive care. IRESSA did not prolong survival in the overall population. Survival outcomes differed by smoking status and ethnicity (see Table 5).

Table 5 Efficacy outcomes for gefitinib versus placebo from the ISEL study

Population	N	Objective response rates and 95% CI for difference between treatments ^a	Time to treatment failure ^{ab}	Primary endpoint overall survival ^{abc}

Population	N	Objective response rates and 95% CI for difference between treatments ^a	Time to treatment failure ^{ab}	Primary endpoint overall survival ^{abc}
Overall	1692	8.0% vs 1.3% [4.7%, 8.8%]	HR 0.82 [0.73, 0.92] 3.0 m vs 2.6 m p=0.0006	HR 0.89 [0.77, 1.02] 5.6 m vs 5.1 m p=0.0871
EGFR mutation-positive	26	37.5% vs 0% [-15.1%, 61.4%]	HR 0.79 [0.20, 3.12] 10.8 m vs 3.8m p=0.7382	HR NC NR vs 4.3 m
EGFR mutation-negative	189	2.6% vs 0% [-5.6%, 7.3%]	HR 1.10 [0.78, 1.56] 2.0 m vs 2.6 m p=0.5771	HR 1.16 [0.79, 1.72] 3.7 m vs 5.9 m p=0.4449
Never smoker	375	18.1% vs 0% [12.3 %, 24.0 %]	HR 0.55 [0.42, 0.72] 5.6 m vs 2.8 m p<0.0001	HR 0.67 [0.49, 0.92] 8.9 m vs 6.1 m p=0.0124
Ever smoker	1317	5.3% vs 1.6% [1.4%, 5.7%]	HR 0.89 [0.78, 1.01] 2.7 m vs 2.6 m p=0.0707	HR 0.92 [0.79, 1.06] 5.0 m vs 4.9 m p=0.2420
Asians ^d	342	12.4% vs 2.1% [4.0 %, 15.8 %]	HR 0.69 [0.52, 0.91] 4.4 m vs 2.2 m p=0.0084	HR 0.66 [0.48, 0.91] 9.5 m vs 5.5 m p=0.0100
Non-Asians	1350	6.8% vs 1.0% [3.5%, 7.9%]	HR 0.86 [0.76, 0.98] 2.9 m vs 2.7 m p=0.0197	HR 0.92 [0.80, 1.07] 5.2 m vs 5.1 m p=0.2942

a Values presented are for IRESSA versus placebo.

b "m" is medians in months. Numbers in square brackets are 95 % confidence intervals for HR

c Stratified log-rank test for overall; otherwise cox proportional hazards model

d Asian ethnicity excludes patients of Indian origin and refers to the racial origin of a patient group and not necessarily their place of birth

N Number of patients randomised

NC Not calculated for overall survival HR as the number of events is too few

NR Not reached

HR Hazard ratio (hazard ratios <1 favour IRESSA)

EGFR mutation status and clinical characteristics

Clinical characteristics of never smoker, adenocarcinoma histology, and female gender have been shown to be independent predictors of positive EGFR mutation status in a multivariate analysis of 786 Caucasian patients from gefitinib studies* (see Table 6). Asian patients also have a higher incidence of EGFR mutation-positive tumours.

*Table 6 Summary of multivariate logistic regression analysis to identify factors that independently predicted for the presence of EGFR mutations in 786 Caucasian patients**

Factors that predicted for presence of EGFR mutation	p-value	Odds of EGFR mutation	Positive predictive value (9.5% of the overall population are EGFR mutation-positive (M+))
Smoking status	<0.0001	6.5 times higher in never smokers than ever-smokers	28/70 (40%) of never smokers are M+ 47/716 (7%) of ever smokers are M+
Histology	<0.0001	4.4 times higher in adenocarcinoma than in non-adenocarcinoma	63/396 (16%) of patients with adenocarcinoma histology are M+ 12/390 (3%) of patients with non-adenocarcinoma histology are M+
Gender	0.0397	1.7 times higher in females than males	40/235 (17%) of females are M+ 35/551 (6%) of males are M+

*from the following studies: INTEREST, ISEL, INTACT 1&2, IDEAL 1&2, INVITE

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following oral administration of gefitinib, absorption is moderately slow and peak plasma concentrations of gefitinib typically occur at 3 to 7 hours after administration. Mean absolute bioavailability is 59% in cancer patients. Exposure to gefitinib is not significantly altered by food. In a trial in healthy volunteers where gastric pH was maintained above pH 5, gefitinib exposure was reduced by 47%, likely due to impaired solubility of gefitinib in the stomach (see sections 4.4 and 4.5).

Distribution

Gefitinib has a mean steady state volume of distribution of 1400 l indicating extensive distribution into tissue. Plasma protein binding is approximately 90%. Gefitinib binds to serum albumin and alpha 1-acid glycoprotein.

In vitro data indicate that gefitinib is a substrate for the membrane transport protein Pgp.

Metabolism

In vitro data indicate that CYP3A4 and CYP2D6 are the major P450 isozyme involved in the oxidative metabolism of gefitinib.

In vitro studies have shown that gefitinib has limited potential to inhibit CYP2D6. Gefitinib shows no enzyme induction effects in animal studies and no significant inhibition (*in vitro*) of any other cytochrome P450 enzyme.

Gefitinib is extensively metabolised in humans. Five metabolites have been fully identified in excreta and 8 metabolites in plasma. The major metabolite identified was O-desmethyl gefitinib, which is 14-fold less potent than gefitinib at inhibiting EGFR stimulated cell growth and has no inhibitory effect on tumour cell growth in mice. It is therefore considered unlikely that it contributes to the clinical activity of gefitinib.

The formation of O-desmethyl gefitinib has been shown, *in vitro*, to be via CYP2D6. The role of CYP2D6 in the metabolic clearance of gefitinib has been evaluated in a clinical trial in healthy volunteers genotyped for CYP2D6 status. In poor metabolisers no measurable levels of O-desmethyl gefitinib were produced. The levels of exposure to gefitinib achieved in both the extensive and the poor metaboliser groups were wide and overlapping but the mean exposure to gefitinib was 2-fold higher in the poor metaboliser group. The higher average exposures that could be achieved by individuals with no active CYP2D6 may be clinically relevant since adverse effects are related to dose and exposure.

Elimination

Gefitinib is excreted mainly as metabolites via the faeces, with renal elimination of gefitinib and metabolites accounting for less than 4% of the administered dose.

Gefitinib total plasma clearance is approximately 500 ml/min and the mean terminal half-life is 41 hours in cancer patients. Administration of gefitinib once daily results in 2 to 8-fold accumulation, with steady state exposures achieved after 7 to 10 doses. At steady state, circulating plasma concentrations are typically maintained within a 2- to 3-fold range over the 24-hour dosing interval.

Special populations

From analyses of population pharmacokinetic data in cancer patients, no relationships were identified between predicted steady state trough concentration and patient age, body weight, gender, ethnicity or creatinine clearance (above 20 ml/min).

Hepatic impairment

In a phase I open-label study of single dose gefitinib 250 mg in patients with mild, moderate or severe hepatic impairment due to cirrhosis (according to Child-Pugh classification), there was an increase in exposure in all groups compared with healthy controls. An average 3.1-fold increase in exposure to gefitinib in patients with moderate and severe hepatic impairment was observed. None of the patients had cancer, all had cirrhosis and some had hepatitis. This increase in exposure may be of clinical relevance since adverse experiences are related to dose and exposure to gefitinib.

Gefitinib has been evaluated in a clinical trial conducted in 41 patients with solid tumours and normal hepatic function, or moderate or severe hepatic impairment (classified according to baseline Common Toxicity Criteria grades for AST, alkaline phosphatase and bilirubin) due to liver metastases. It was shown that following daily administration of 250 mg gefitinib, time to steady state, total plasma clearance (C_{maxSS}) and steady-state exposure (AUC_{24SS}) were similar for the groups with normal and moderately impaired hepatic function. Data from 4 patients with severe hepatic impairment due to liver metastases suggested that steady-state exposures in these patients are also similar to those in patients with normal hepatic function.

5.3 Preclinical safety data

Adverse reactions not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to the clinical exposure levels and with possible relevance to clinical use were as follows:

- Corneal epithelia atrophy and corneal translucencies
- Renal papillary necrosis
- Hepatocellular necrosis and eosinophilic sinusoidal macrophage infiltration

Data from *in vitro* studies indicate that gefitinib has the potential to inhibit cardiac repolarization (e.g. QT interval). The clinical significance of these findings is unknown.

A reduction in female fertility was observed in the rat at a dose of 20 mg/kg/day.

Published studies have shown that genetically modified mice, lacking expression of EGFR, exhibit developmental defects, related to epithelial immaturity in a variety of organs including the skin, gastrointestinal tract and lung. When gefitinib was administered to rats during organogenesis, there were no effects on embryofetal development at the highest dose (30 mg/kg/day). However, in the rabbit, there were reduced foetal weights at 20 mg/kg/day and above. There were no compound-induced malformations in either species. When administered to the rat throughout gestation and parturition, there was a reduction in pup survival at a dose of 20 mg/kg/day.

Following oral administration of C-14 labelled gefitinib to lactating rats 14 days post partum, concentrations of radioactivity in milk were 11-19 fold higher than in blood.

Gefitinib showed no genotoxic potential.

A 2-year carcinogenicity study in rats resulted in a small but statistically significant increased incidence of hepatocellular adenomas in both male and female rats and mesenteric lymph node haemangiosarcomas in female rats at the highest dose (10 mg/kg/day) only. The hepatocellular adenomas were also seen in a 2-year carcinogenicity study in mice, which demonstrated a small increased incidence of this finding in male mice at the mid dose, and in both male and female mice at the highest dose. The effects reached statistical significance for the female mice, but not for the males. At no-effect levels in both mice and rats there was no margin in clinical exposure. The clinical relevance of these findings is unknown.

The results of an *in vitro* phototoxicity study demonstrated that gefitinib may have phototoxicity potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium
Povidone (K29-32) (E1201)
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate

Tablet coating:

Hypromellose (E464)
Macrogol 300
Titanium dioxide (E171)
Yellow iron oxide (E172)
Red iron oxide (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

PVC/Aluminium perforated blister containing 10 tablets or PVC/Aluminium non-perforated blister containing 10 tablets.

3 blisters are combined with an aluminium foil laminate over-wrap in a carton.

Pack size of 30 film-coated tablets. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
S-151 85
Sodertalje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

24/06/2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

**A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER RESPONSIBLE FOR BATCH
RELEASE**

B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION

A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
United Kingdom

B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE IMPOSED ON THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Medicinal product subject to restricted medical prescription (See Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Not applicable.

• **OTHER CONDITIONS**

Pharmacovigilance system

The MAH must ensure that the system of pharmacovigilance, presented in Module 1.8.1. of the Marketing Authorisation, is in place and functioning before and whilst the product is on the market.

Risk Management Plan

The MAH commits to performing the studies and additional pharmacovigilance activities detailed in the Pharmacovigilance Plan, as agreed in version 6 of the Risk Management Plan (RMP) presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation Application and any subsequent updates of the RMP agreed by the CHMP.

As per the CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, the updated RMP should be submitted at the same time as the next Periodic Safety Update Report (PSUR).

In addition, an updated RMP should be submitted

- When new information is received that may impact on the current Safety Specification, Pharmacovigilance Plan or risk minimisation activities
- Within 60 days of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached
- At the request of the European Medicines Agency.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IRESSA 250 mg film-coated tablets
gefitinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 250 mg gefitinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose monohydrate, see package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Keep out of the reach and sight of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
S-151 85
Sodertalje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/09/526/001

EU/1/09/526/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

IRESSA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER/ALUMINUM FOIL LAMINATE FLOW WRAP

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IRESSA 250 mg tablets
gefitinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

IRESSA 250 mg film-coated tablets gefitinib

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects get serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

In this leaflet:

1. What IRESSA is and what it is used for
2. Before you take IRESSA
3. How to take IRESSA
4. Possible side effects
5. How to store IRESSA
6. Further information

1. WHAT IRESSA IS AND WHAT IT IS USED FOR

IRESSA contains the active substance gefitinib which blocks a protein called ‘epidermal growth factor receptor’ (EGFR). This protein is involved in the growth and spread of cancer cells.

IRESSA is used to treat adults with non-small cell lung cancer. This cancer is a disease in which malignant (cancer) cells form in the tissues of the lung.

2. BEFORE YOU TAKE IRESSA

Do not take IRESSA

- if you are allergic (hypersensitive) to gefitinib or any of the other ingredients of IRESSA (listed in section 6, ‘What IRESSA contains’).
- if you are breast-feeding.

Take special care with IRESSA

Check with your doctor or pharmacist before taking IRESSA

- if you have ever had any other lung problems. Some lung problems may get worse during treatment with IRESSA.
- if you have ever had problems with your liver.

Using other medicines

Please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription and herbal medicines.

In particular, tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines:

- Phenytoin or carbamazepine (for epilepsy).
- Rifampicin (for tuberculosis).
- Itraconazole (for fungal infections).
- Barbiturates (a type of medicine used for sleeping problems).

- Herbal remedies containing St John's wort (*Hypericum perforatum*, used for depression and anxiety).
- Proton-pump inhibitors, H₂-antagonists and antacids (for ulcers, indigestion, heartburn and to reduce acids in the stomach).

These medicines may affect the way IRESSA works.

- Warfarin (a so-called oral anticoagulant, to prevent blood clots). If you are taking a medicine containing this active substance, your doctor may need to do blood tests more often.

If any of the above applies to you, or if you are not sure, check with your doctor or pharmacist before taking IRESSA.

Pregnancy and breast-feeding

Talk to your doctor before taking this medicine if you are pregnant, may become pregnant or are breast-feeding.

It is recommended that you avoid becoming pregnant during treatment with IRESSA because IRESSA could harm your baby.

Do not take IRESSA if you are breast-feeding.

Driving and using machines

IRESSA has no or negligible influence on your ability to drive or use any tools or machines.

However, if you feel weak whilst taking this medicine, take care driving or using tools or machines.

Important information about some of the ingredients of IRESSA

This medicine contains lactose. If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. HOW TO TAKE IRESSA

Always take IRESSA exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

- The usual dose is one 250 mg tablet per day.
- Take the tablet at about the same time each day.
- You can take the tablet with or without food.
- Do not take antacids (to reduce the acid level of your stomach) 2 hours before or 1 hour after taking IRESSA.

If you have trouble swallowing the tablet, dissolve it in half a glass of still (non-fizzy) water. Do not use any other liquids. Do not crush the tablet. Swirl the water until the tablet has dissolved. This may take up to 20 minutes. Drink the liquid straight away. To make sure that you have drunk all of the medicine, rinse the glass very well with half a glass of water and drink it.

If you take more IRESSA than you should

If you have taken more tablets than you should, talk to a doctor or pharmacist straight away.

If you forget to take IRESSA

What to do if you forget to take a tablet, depends on how long it is until your next dose.

- If it is 12 hours or more until your next dose: take the missed tablet as soon as you remember. Then take the next dose as usual.
- If it is less than 12 hours until your next dose: skip the missed tablet. Then take the next tablet at the usual time.

Do not take a double dose (two tablets at the same time) to make up for a forgotten dose.

If you have any further questions on the use of this product, ask your doctor or pharmacist.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, IRESSA can cause side effects, although not everybody gets them.

These side effects may occur with certain frequencies, which are defined as follows:

- very common: affects more than 1 user in 10
- common: affects 1 to 10 users in 100
- uncommon: affects 1 to 10 users in 1,000
- rare: affects 1 to 10 users in 10,000
- very rare: affects less than 1 user in 10,000
- not known: frequency cannot be estimated from the available data.

Tell your doctor immediately if you notice any of the following side effects - you may need urgent medical treatment:

- Allergic reaction (uncommon), particularly if symptoms include swollen face, tongue or throat, difficulty to swallow, hives and difficulties to breathe.
- Serious breathlessness, or sudden worsening breathlessness, possibly with a cough or fever. This may mean that you have an inflammation of the lungs called 'interstitial lung disease'. This may affect about 1 in 100 patients taking IRESSA and can be life-threatening.
- Severe skin reactions (rare) affecting large areas of your body. The signs may include redness, pain, ulcers, blisters, and shedding of the skin. The lips, nose, eyes and genitals may also be affected.
- Dehydration (common) caused by long term or severe diarrhoea, vomiting (being sick), nausea (feeling sick) or loss of appetite.
- Eye problems (uncommon), such as pain, redness changes in vision or ingrowing eyelashes. This may mean that you have an ulcer on the surface of the eye (cornea).

Tell your doctor if you notice any of the following side effects:

Very common side effects

- Diarrhoea
- Vomiting
- Nausea
- Skin reactions such as an acne-like rash, which is sometimes itchy with dry and/or cracked skin
- Loss of appetite
- Weakness
- Dry, red or sore mouth
- Increase of a liver enzyme known as alanine aminotransferase in a blood test; if too high, your doctor may tell you to stop taking IRESSA

Common side effects

- Dry, red or itchy eyes
- Red and sore eyelids
- Nail problems
- Hair loss
- Fever
- Bleeding (such as nose bleed or blood in your urine)
- Protein in your urine (shown in a urine test)
- Increase of bilirubin and the other liver enzyme known as aspartate aminotransferase in a blood test; if too high, your doctor may tell you to stop taking IRESSA
- Increase of creatinine levels in a blood test (related to kidney function).
- cystitis (burning sensations during urination and frequent, urgent need to urinate)

Uncommon side effects

- Inflammation of the pancreas. The signs include very severe pain in the upper part of the stomach area and severe nausea and vomiting.
- Inflammation of the liver. Symptoms may include a general feeling of being unwell, with or without possible jaundice (yellowing of the skin and eyes). This side effect is uncommon; however, some patients have died from this.
- Gastrointestinal perforation

Rare side effects

- Inflammation of the blood vessels in the skin. This may give the appearance of bruising or patches of non-blanching rash on the skin.
- Haemorrhagic cystitis (burning sensations during urination and frequent, urgent need to urinate with blood in the urine)

If any of the side effects get serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

5. HOW TO STORE IRESSA

Keep out of the reach and sight of children.

Do not use IRESSA after the expiry date which is stated on the carton, blister and overwrap foil after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in the original package in order to protect from moisture.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

What IRESSA contains

- The active substance is gefitinib. Each tablet contains 250 mg of gefitinib.
- The other ingredients are lactose monohydrate, microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium, povidone (K29-32) (E1201), sodium laurilsulfate, magnesium stearate, hypromellose (E464), macrogol 300, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172) and red iron oxide (E172).

What IRESSA looks like and contents of the pack

IRESSA is a round brown tablet marked with 'IRESSA 250' on one side and plain on the other.

IRESSA comes in blister packs of 30 tablets. The blister foil may be perforated or non-perforated.

Marketing Authorisation Holder

AstraZeneca AB
S-151 85 Sodertalje
Sweden

Manufacturer

AstraZeneca UK Limited
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
United Kingdom

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder (see contacts list):

België/Belgique/Belgien

NV AstraZeneca SA
Tel: +32 2 370 48 11

Luxembourg/Luxemburg

NV AstraZeneca SA
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

България

AstraZeneca България ЕООД
Тел.: +359 2 971 25 33

Magyarország

AstraZeneca kft
Tel.: +36 1 883 6500

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

United Kingdom

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

This leaflet was last approved in {MM/YYYY}

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu/>.

1.6 外国における使用状況等に関する資料
一般名：ゲフィチニブ

企業中核データシート（CCDS）（20■年■月版）



CDS

Drug Substance Gefitinib

Date [REDACTED]

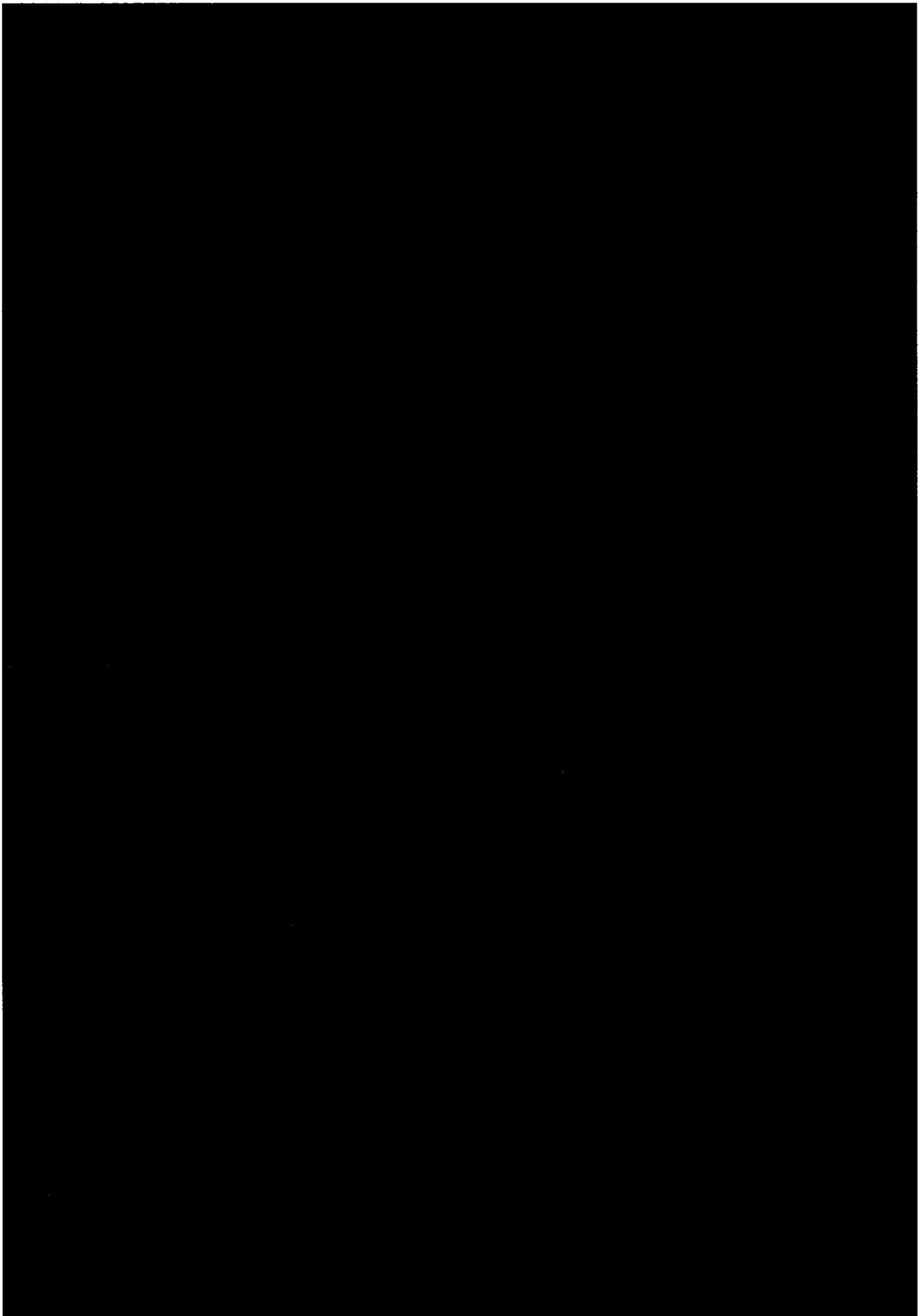
Supersedes [REDACTED]

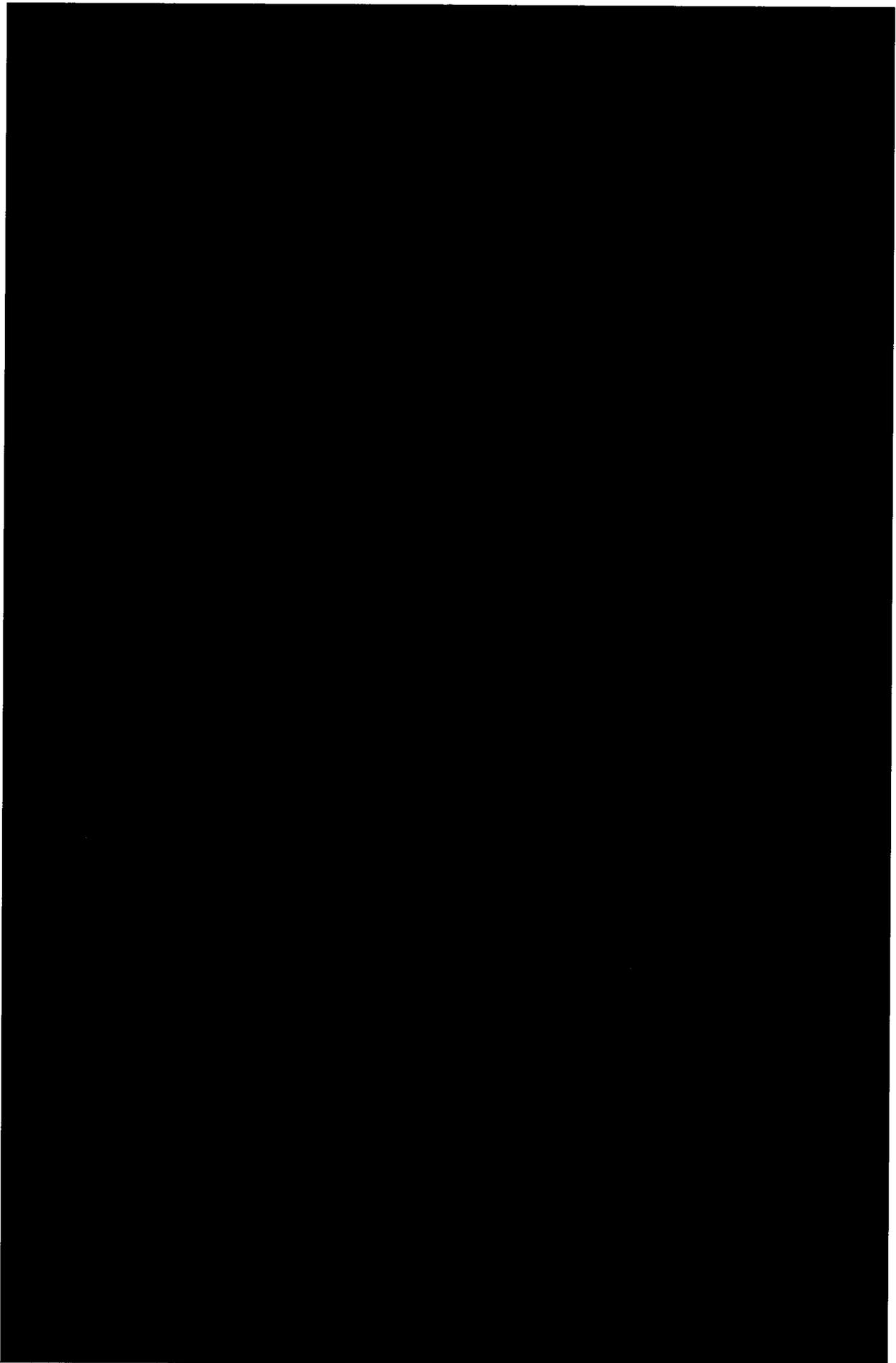
Core Data Sheet

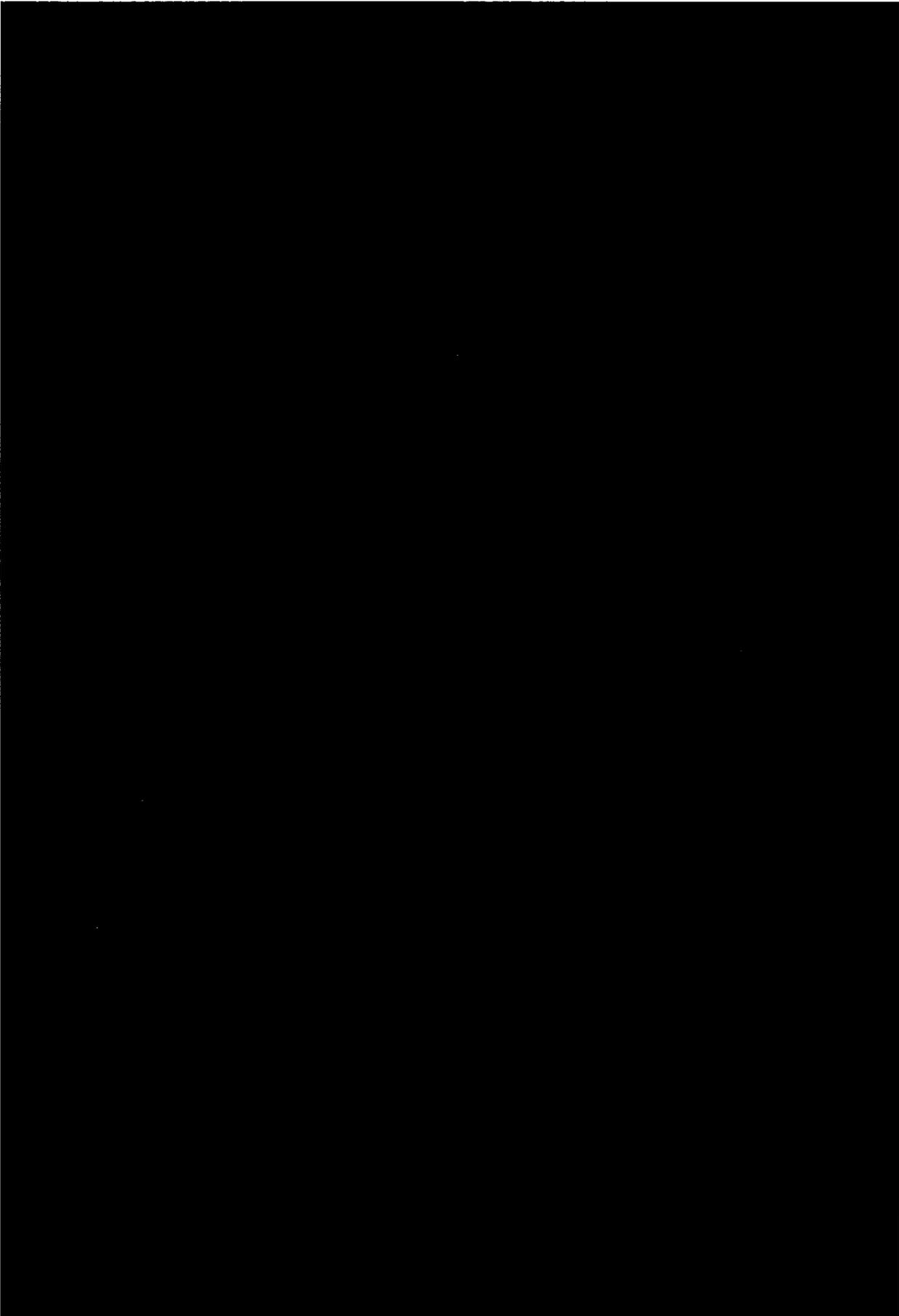
[REDACTED]

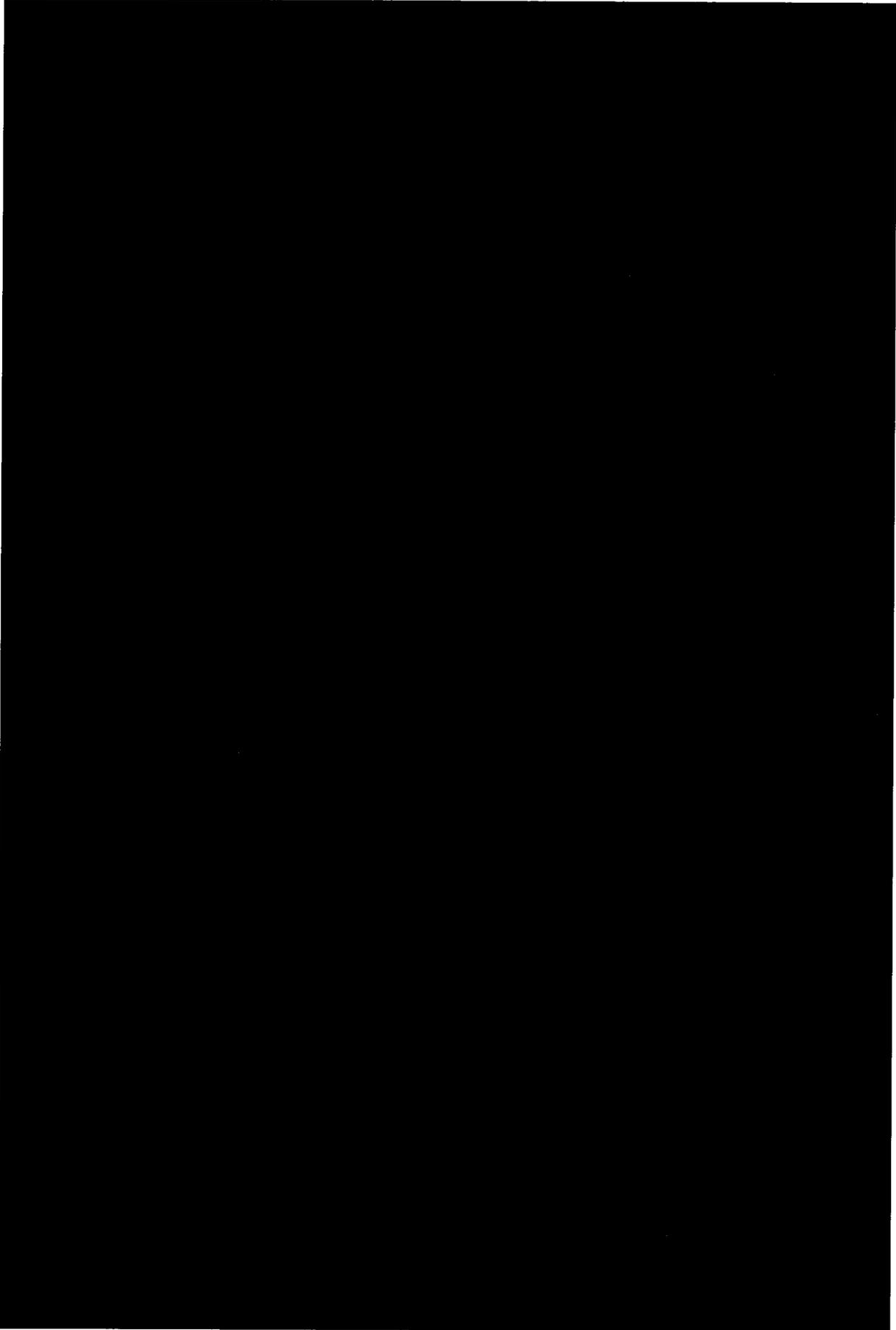
[REDACTED]

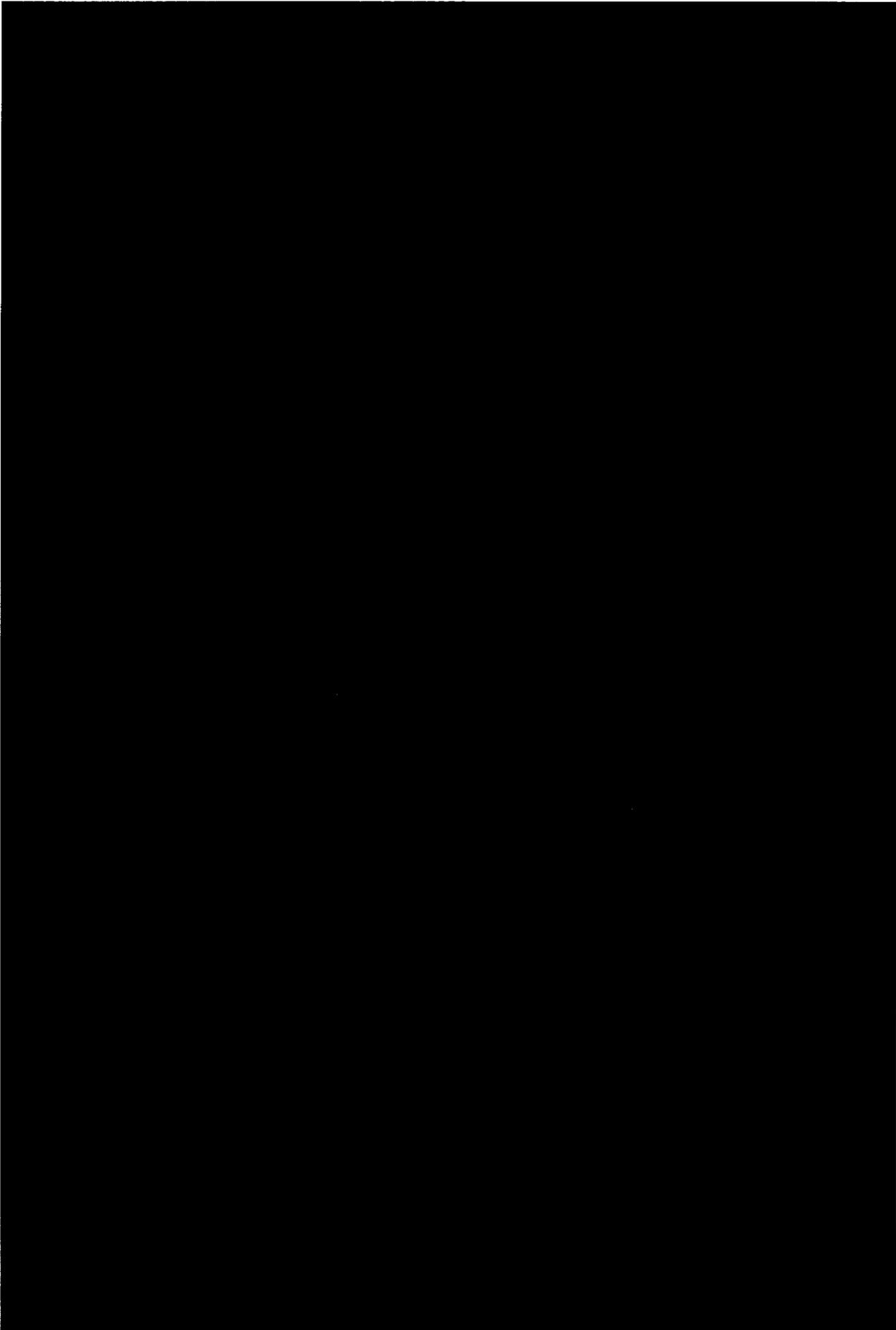
This document contains trade secrets and confidential commercial information, disclosure of which is prohibited without providing advance notice to AstraZeneca and opportunity to object

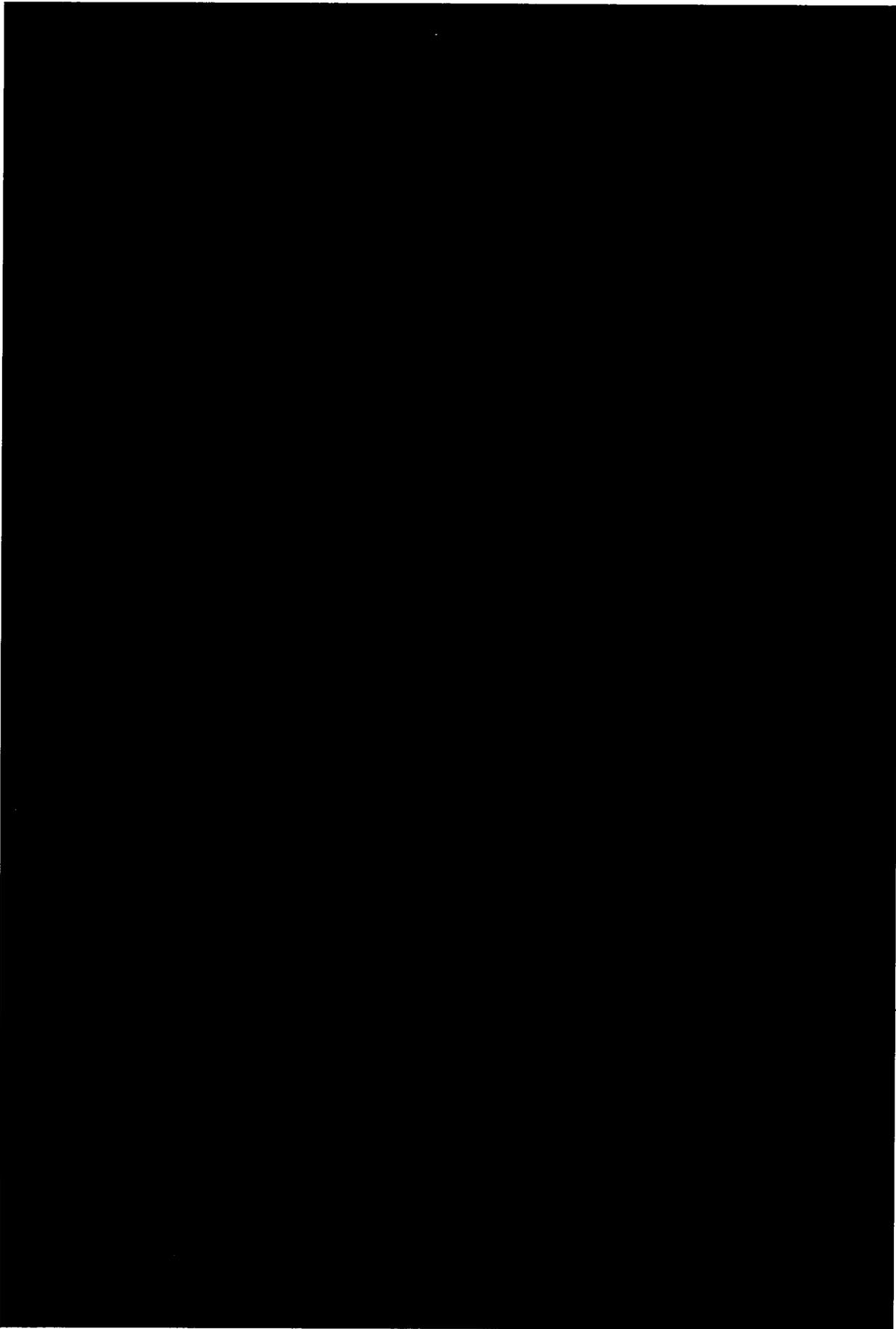


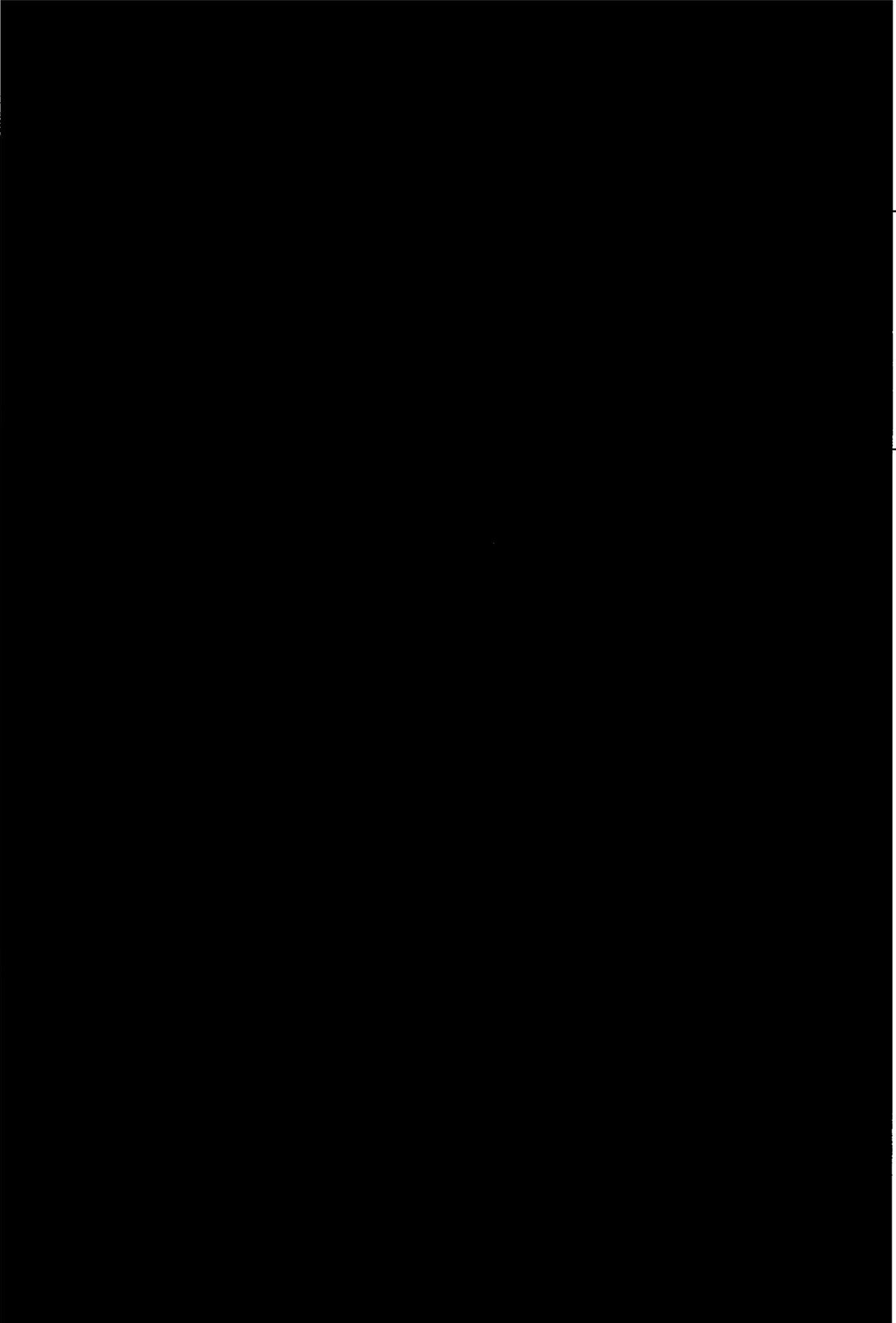


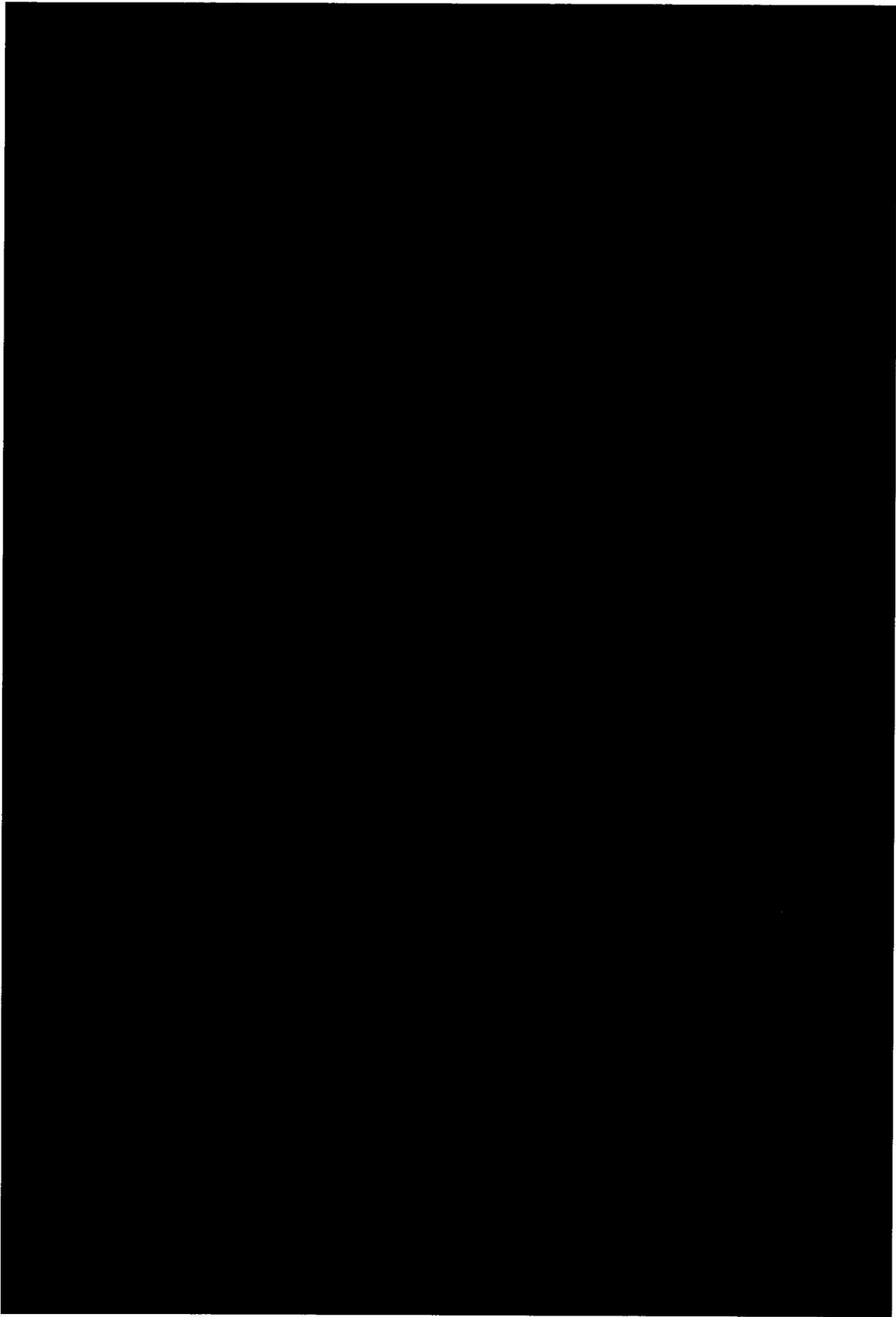


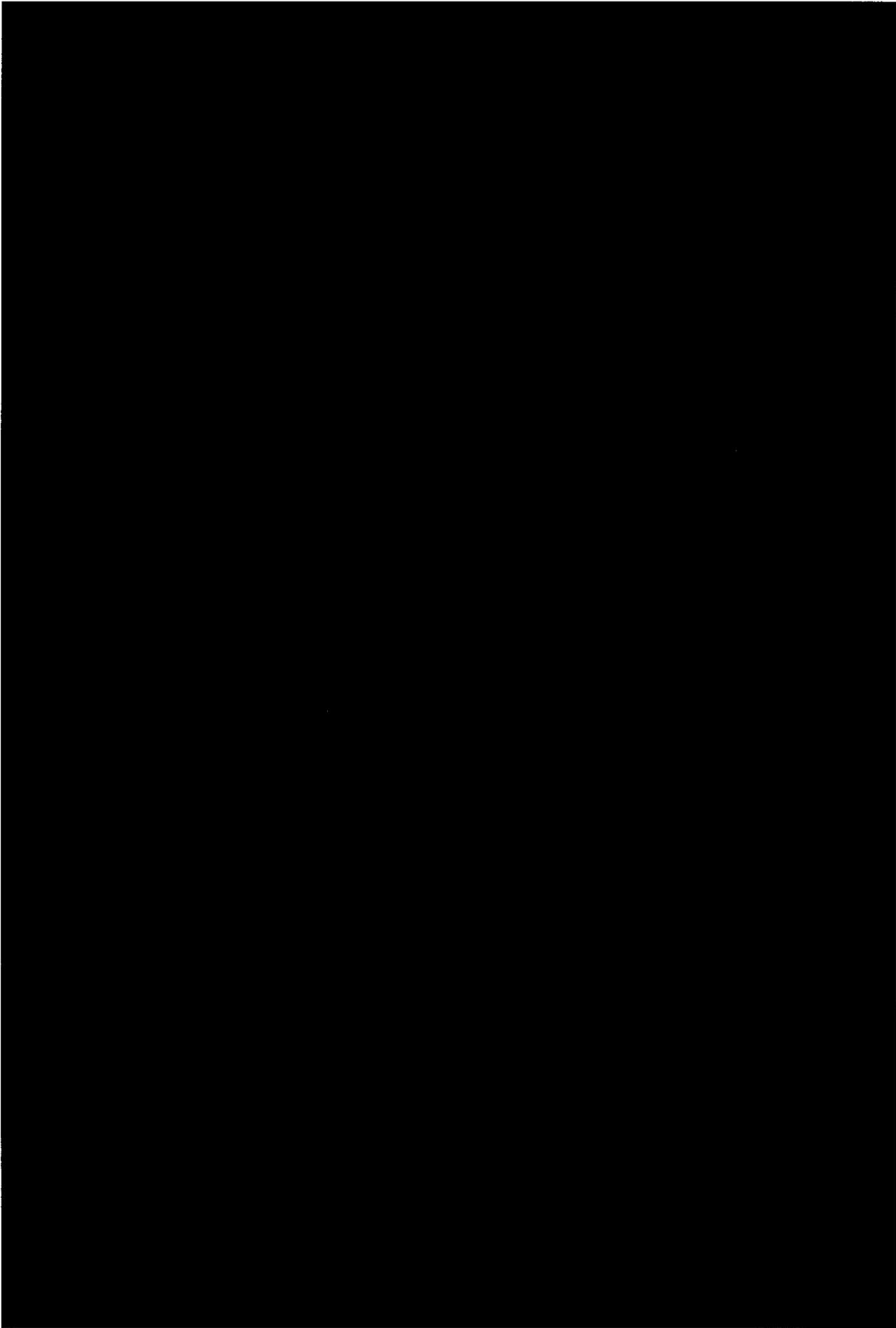


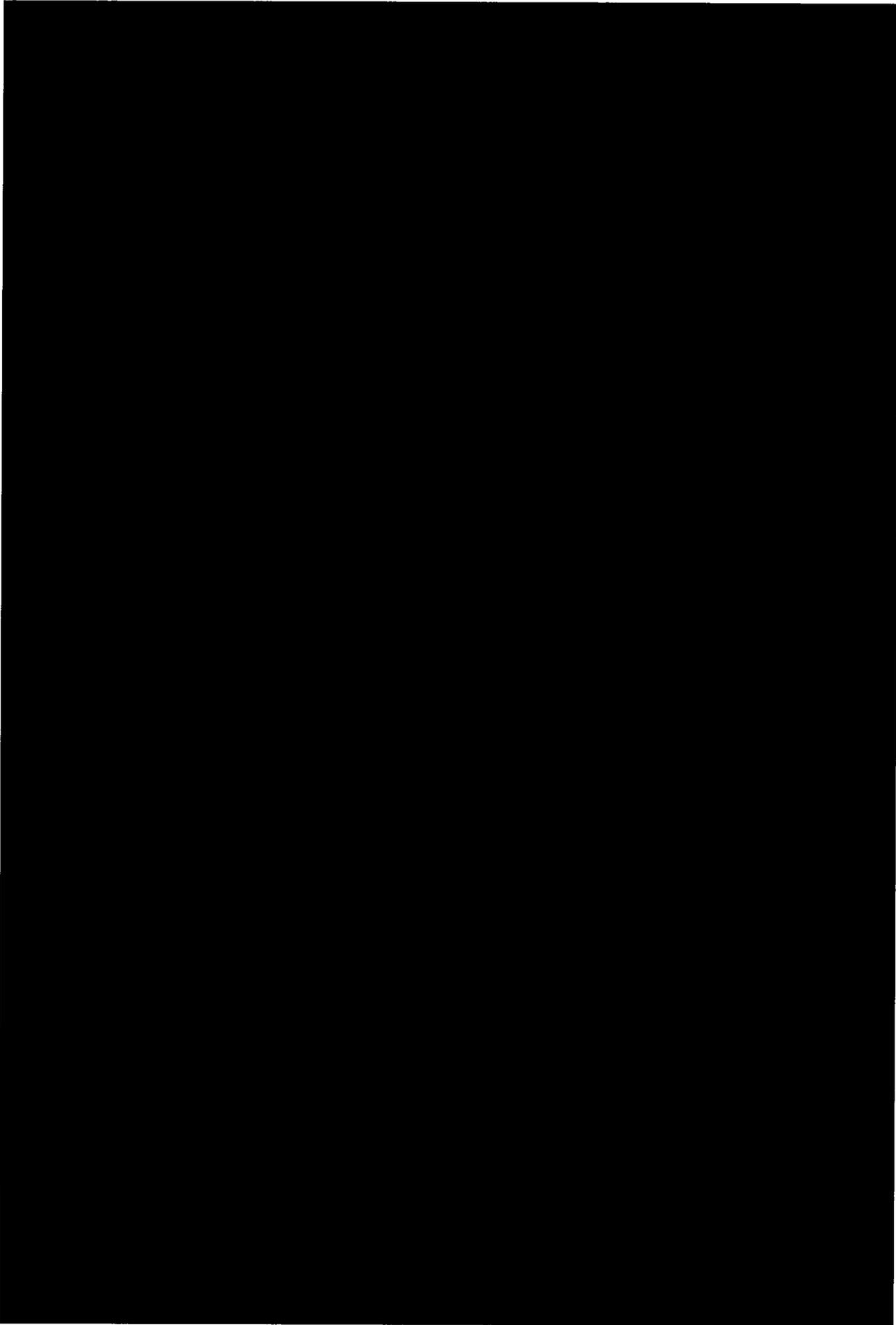


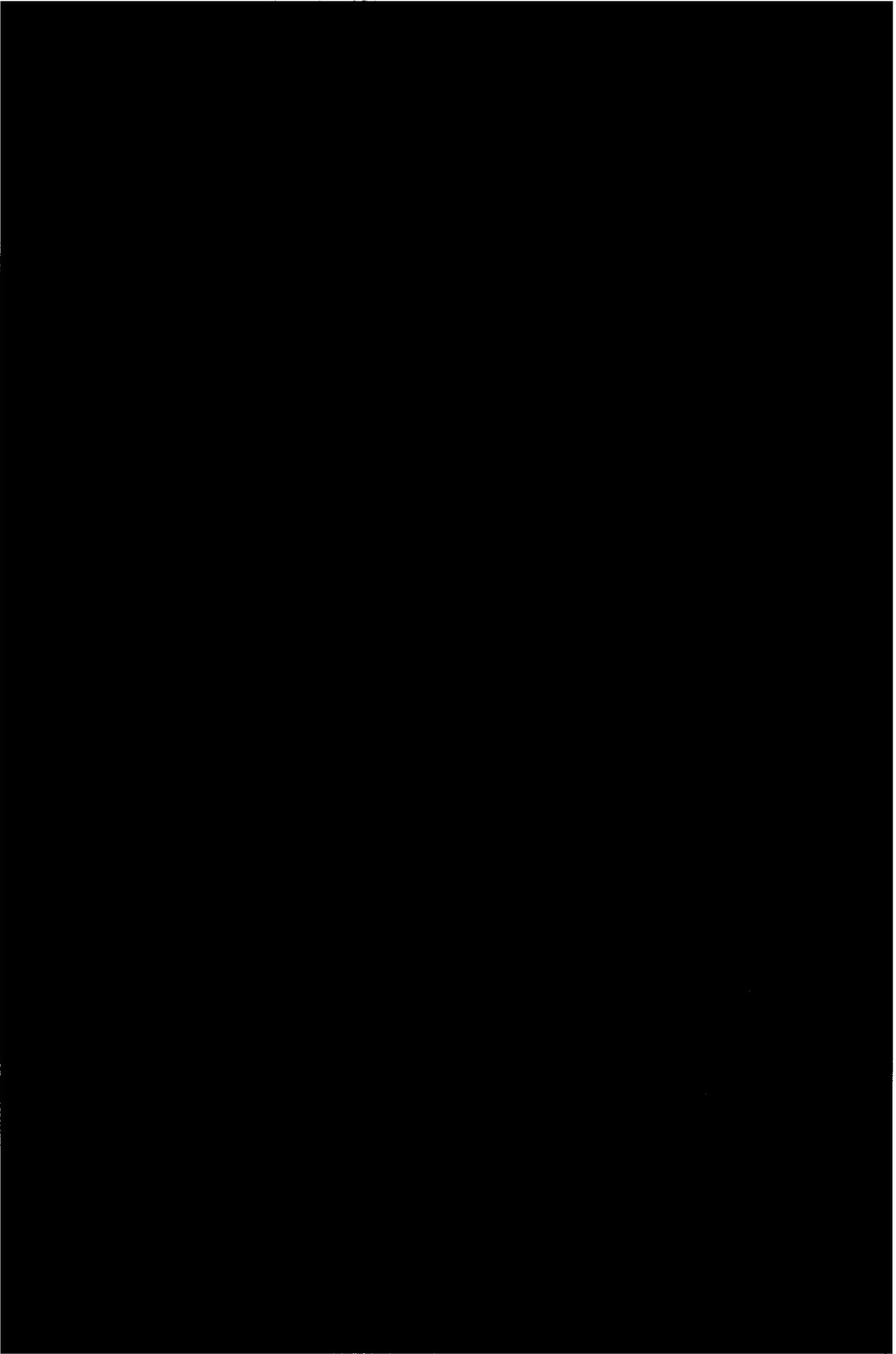


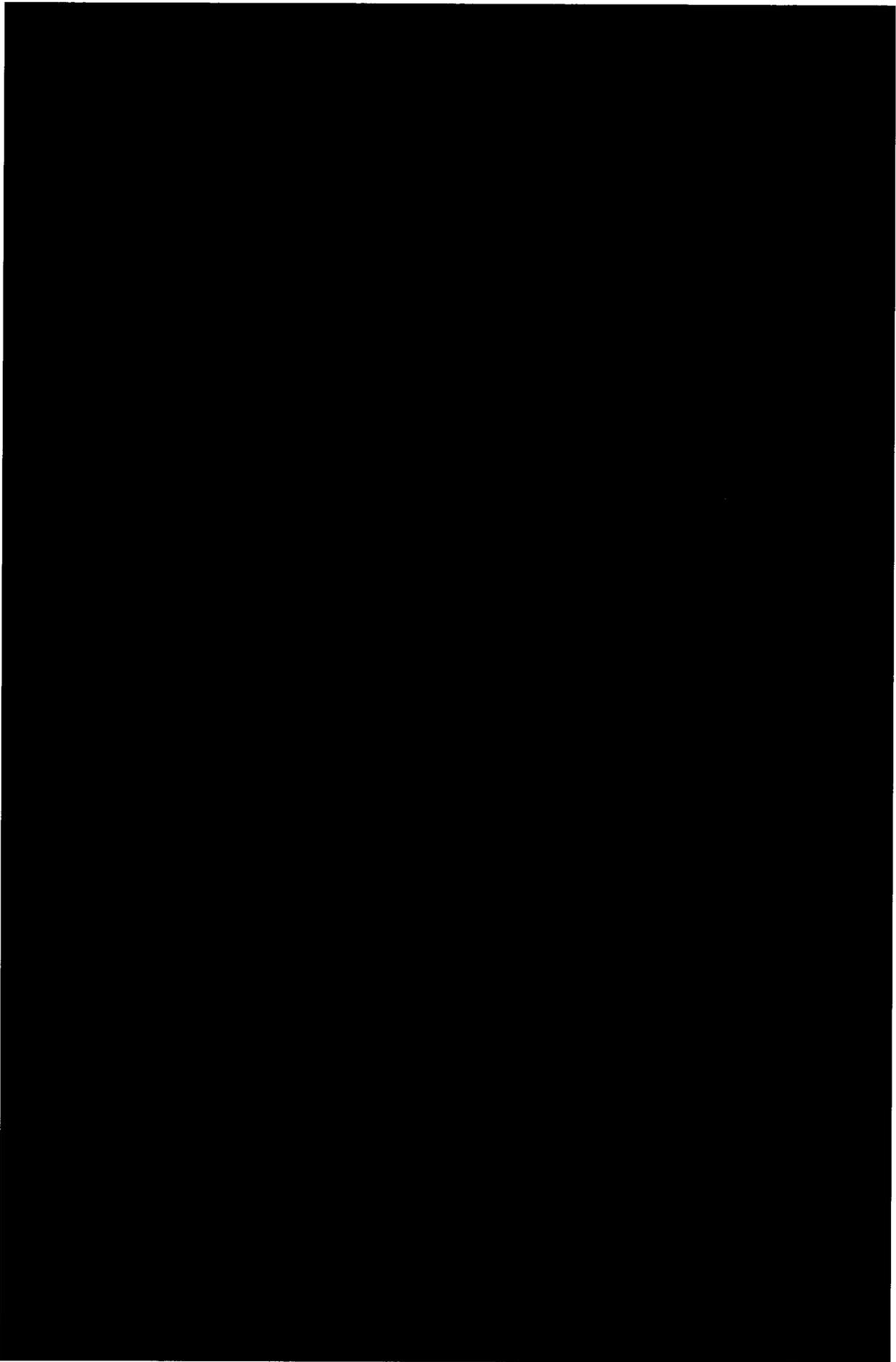


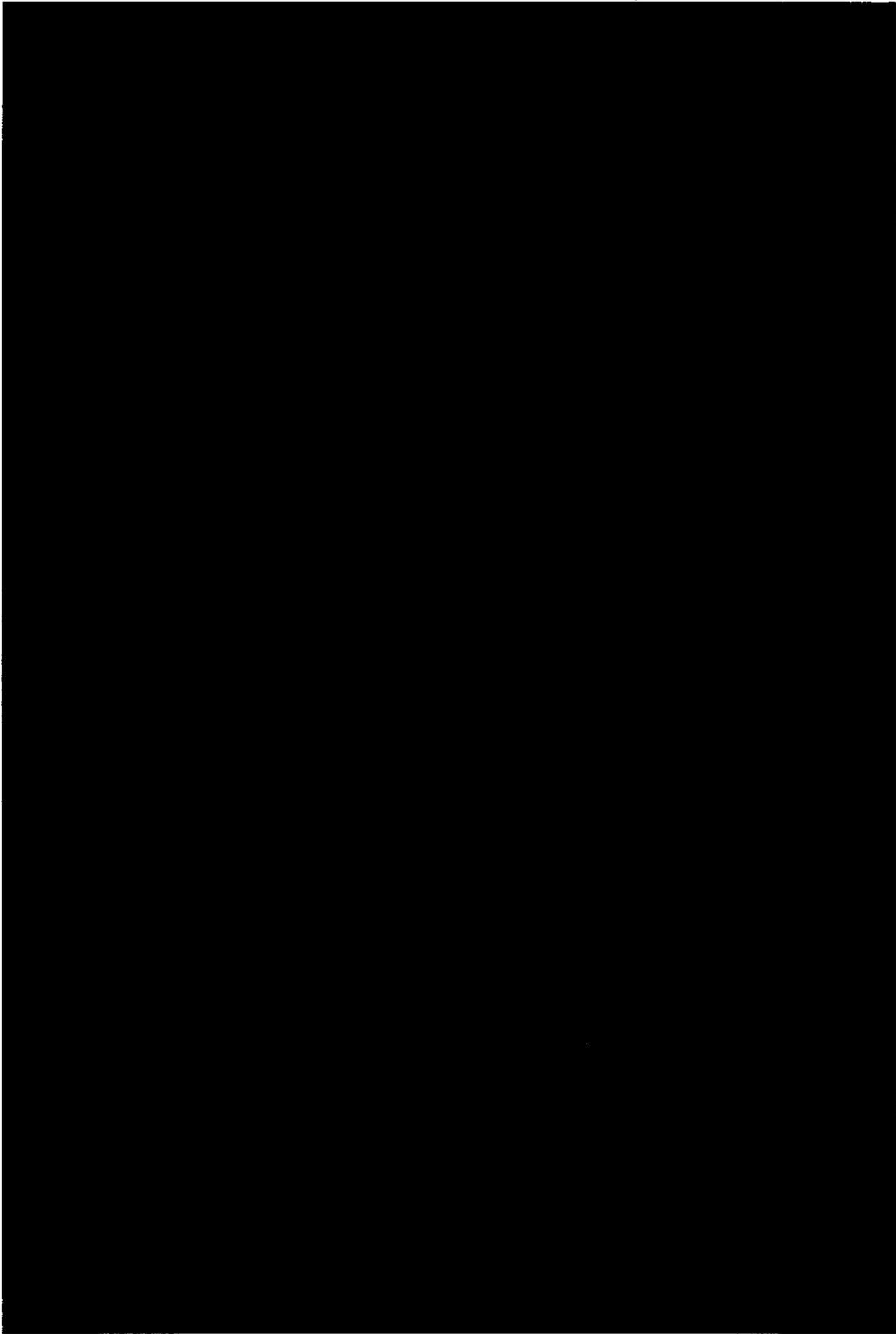


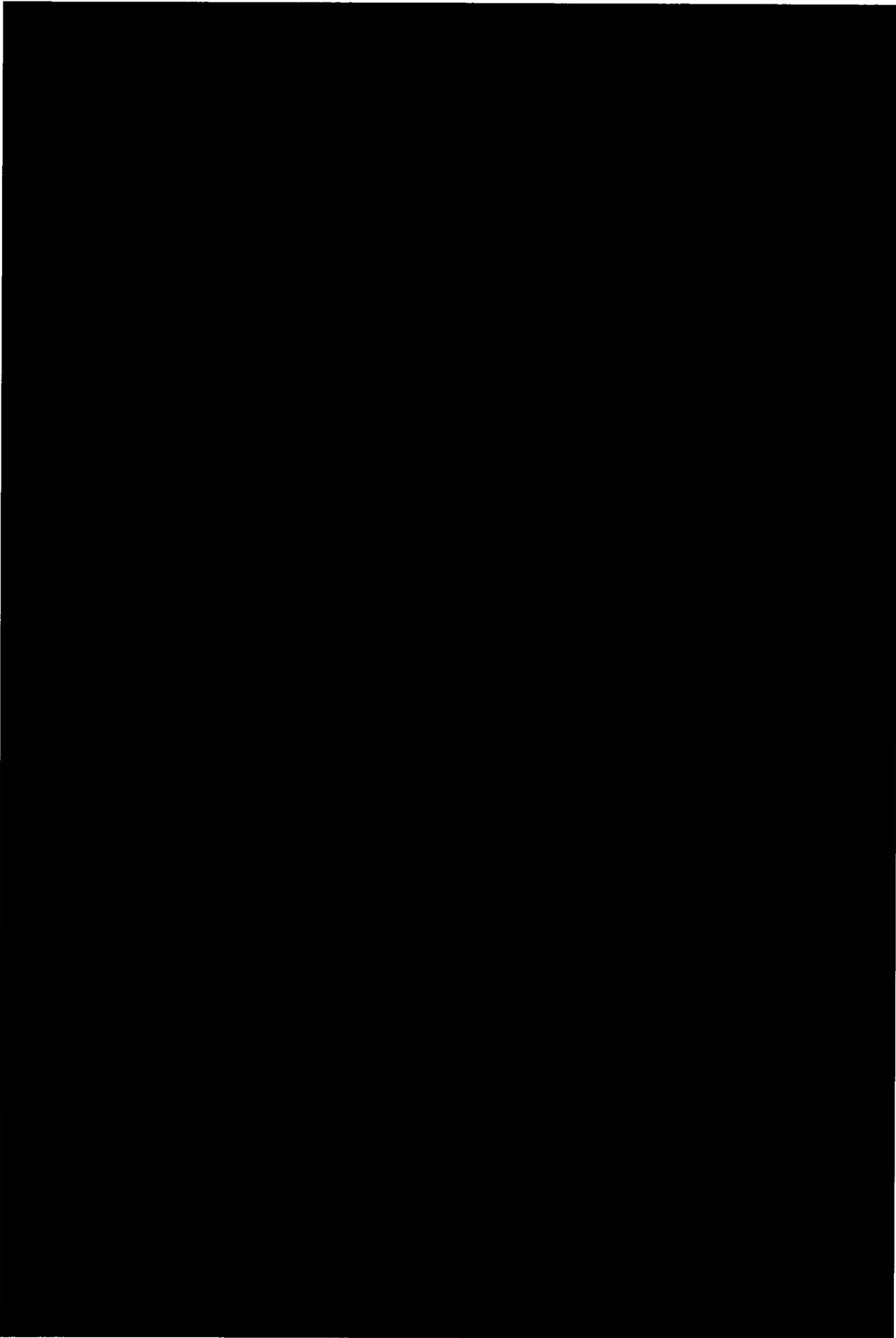














第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ゲフィチニブ

版番号：■

1.7 同種同効品一覧表

イレッサ[®]錠 250

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.7 同種同効品一覧表
一般名：ゲフィチニブ

目次	頁
目次.....	1
1.7.1 同種同効品一覧表.....	2

表目次

表 1	同種同効品一覧 (1)	3
表 2	同種同効品一覧 (2)	31

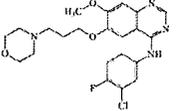
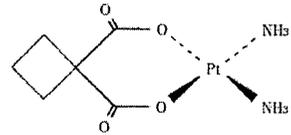
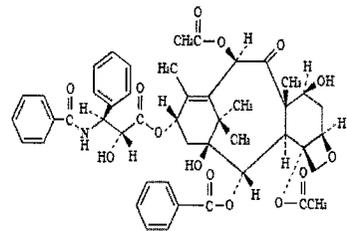
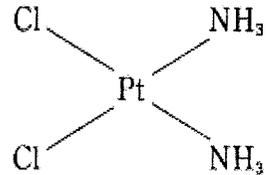
1.7 同種同効品一覧表
一般名：ゲフィチニブ

1.7.1 同種同効品一覧表

カルボプラチン（パラプラチン注射液）、パクリタキセル（タキソール注射液）、シスプラチン（ランダ注）、ドセタキセル（タキソテール点滴注射用）及びエルロチニブ（タルセバ錠）の適応症、用法・用量、使用上の注意を、イレッサの改訂案とともに表1、表2に示す。

1.7 同種同効品一覧表
一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	バクリタキセル	シスプラチン
販売名	イレッサ錠	パラプラチン注射液	タキソール注射液	ランダ注
製剤別販売名	イレッサ錠 250	パラプラチン注射液 50mg パラプラチン注射液 150mg パラプラチン注射液 450mg	タキソール注射液 30mg タキソール注射液 100mg	ランダ注 10mg/20mL ランダ注 25mg/50mL ランダ注 50mg/100mL
会社名	アストラゼネカ株式会社	プリストル・マイヤーズ株式会社	プリストル・マイヤーズ株式会社	日本化薬株式会社
承認年月日	2002年7月5日	1990年3月30日	1997年7月2日	2008年8月11日
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	毒薬、処方せん医薬品	毒薬、処方せん医薬品	毒薬、処方せん医薬品
化学構造式				
剤型・含量	褐色のフィルムコート錠 ゲフィチニブ 250mg	無色～微黄色澄明の注射液 注射液 50mg 50mg 注射液 150mg 150mg 注射液 450mg 450mg	無色～微黄色澄明の粘稠性の油液 注射液 30mg 30mg 注射液 100mg 100mg	無色～微黄色澄明の注射剤 注射液 10mg/20mL 10mg 注射液 25mg/50mL 25mg 注射液 50mg/100mL 50mg
効能・効果	<u>EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌</u>	頭頸部癌、肺小細胞癌、嚔丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー一腫瘍・腎芽腫）	卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌	◇シスプラチン通常療法 嚔丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性

1.7 同種同効品一覧表
一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン
効能・効果に 関連する 使用上の 注意	<p>1. <u>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。</u></p> <p>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。</p> <p>3. 「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。</p>	—	子宮体癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。	<p>悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髓芽腫等）</p> <p>◇M-VAC療法 尿路上皮癌</p>
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。	<p>1. 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²（体表面積）を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。</p> <p>2. 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして635mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注又は400mg/m²（体表面積）を2日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</p>	<p>卵巣癌、非小細胞肺癌、胃癌及び子宮体癌にはA法を使用し、乳癌にはA法又はB法を使用する。</p> <p>A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²（体表面積）を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。</p> <p>B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。</p> <p>なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>◇シスプラチン通常療法</p> <p>1. 辜丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりC法を選択する。</p> <p>卵巣癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法、C法を選択する。</p> <p>頭頸部癌には、D法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりB法を選択する。</p> <p>非小細胞肺癌には、E法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりF法を選択する。</p> <p>食道癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法を選択する。</p> <p>子宮頸癌には、A法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりE法を選択する。</p> <p>神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌には、E法を選択する。</p> <p>骨肉腫には、G法を選択する。</p>

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的 名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン
		<p>なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p> <p>また、1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。</p> <p>(2)網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>硫酸ピンクリスチンとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして560mg/m²（体表面積）を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6mg/kg とする。</p> <p>なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p> <p>3.本剤投与時、投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。</p>		<p>胚細胞腫瘍には、確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法として、F法を選択する。</p> <p>悪性胸膜中皮腫には、ベメトレキセドとの併用療法として、H法を選択する。</p> <p>A法:シスプラチンとして15～20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>B法:シスプラチンとして50～70mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>C法:シスプラチンとして25～35mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>D法:シスプラチンとして10～20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>E法:シスプラチンとして70～90mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>F法:シスプラチンとして20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>G法:シスプラチンとして100mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>なお、A～G法の投与量は疾患、症状により適宜増減する。</p> <p>H法:シスプラチンとして75mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</p>

1.7 同種同効品一覧表
 一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的 名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン
				<p>なお、H法の投与量は症状により適宜減量する。</p> <p>2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>悪性骨腫瘍の場合 ドキソルビシン塩酸塩との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして100mg/m² (体表面積) を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。本剤単剤では、G法を選択する。 なお、投与量は症状により適宜減量する。</p> <p>子宮体癌の場合 ドキソルビシン塩酸塩との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして50mg/m² (体表面積) を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。 これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量は症状により適宜減量する。</p> <p>再発・難治性悪性リンパ腫の場合 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、1日量100mg/m² (体表面積) を1日間持続静注し、少なくとも20日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。または1日量25mg/m² (体表面積) を4日間連続持続静注し、少なくとも17日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。 なお、投与量及び投与日数は症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p> <p>小児悪性固形腫瘍 (横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髓芽腫等) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併</p>

1.7 同種同効品一覧表
 一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的 名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン
				<p>用療法の場合 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして60～100mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 もしくは、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。 なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p> <p>3. 本剤の投与時には腎毒性を軽減するために下記の処置を行うこと。</p> <p>成人の場合 (1) 本剤投与前、1,000～2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。 (2) 本剤投与时、投与量に応じて500～1,000mLの生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和し、2時間以上かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。 (3) 本剤投与終了後、1,000～2,000mLの適当な輸液を4時間以上かけて投与する。 (4) 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。</p> <p>小児の場合 (1) 本剤投与前、300～900mL/m²（体表面積）の適当な輸液を2時間以上かけて投与する。 (2) 本剤投与时、投与量に応じて300～900mL/m²（体表面積）の生理食塩液又はブドウ糖－食塩液に混和し、2時間以上</p>

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン
				<p>かけて点滴静注する。なお、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。</p> <p>(3) 本剤投与終了後、600mL/m² (体表面積) 以上の適当な輸液を3時間以上かけて投与する。</p> <p>(4) 本剤投与中は、尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール及びフロセミド等の利尿剤を投与すること。</p> <p>◇M-VAC療法</p> <p>1. メトトレキサート、ビンブラチン硫酸塩及びドキソルピシン塩酸塩との併用において、通常、シスプラチンとして成人1回70mg/m² (体表面積) を静注する。標準的な投与量及び投与方法は、メトトレキサート30mg/m²を1日目に投与した後に、2日目にビンブラチン硫酸塩3mg/m²、ドキソルピシン塩酸塩30mg (力価) /m²及びシスプラチン70mg/m²を静注する。15日目及び22日目にメトトレキサート30mg/m²及びビンブラチン硫酸塩3mg/m²を静注する。これを1コースとし、4週毎に繰り返す。</p> <p>2. シスプラチンの投与時には腎毒性を軽減するために、シスプラチン通常療法の【用法・用量】の3. に準じた処置を行うこと。</p>
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>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)</p>	<p>(1) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、腎機能が低下している患者では、骨髄抑制、聴器障害、腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、腎機能の指標としてGFR (Glomerular filtration rate: 糸球体ろ過値) 等を考慮して、投与量を選択することが望ましい。</p> <p>(2) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性</p>	<p>(1)投与時</p> <p>1) 本剤投与時、A法では500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注すること。B法では250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1時間かけて点滴静注すること。</p> <p>2) 本剤の希釈液は、過飽和状態にあるためパクリタキセルが結晶として析出する可能性があるため、本剤投与時には、0.22ミクロン以下のメンブランフィルタ</p>	<p>(1) 胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 (BEP療法 (プレオマイシン塩酸塩、エトポシド、シスプラチン併用療法)) においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。</p> <p>(2) 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 (VeIP療法 (ビンブラチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法)) においては、併用薬剤の</p>

1.7 同種同効品一覧表
 一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的 名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン
		<p>腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。</p>	<p>ーを用いたインラインフィルターを通して投与すること。</p> <p>3) 点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑性としてDEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含有しているものの使用を避けること。</p> <p>4) 輸液ポンプを使用して本剤を投与する場合は、チューブ内にもろ過網(面積の小さなフィルター)が組み込まれた輸液セットを使用すると、まれにポンプの物理的刺激により析出するパクリタキセルの結晶がろ過網を詰まらせ、ポンプの停止が起こることがあるので、ろ過網が組み込まれた輸液セットは使用しないこと。</p> <p>5) 本剤は非水性注射液であり、輸液で希釈された薬液は表面張力が低下し、1滴の大きさが生理食塩液などに比べ小さくなるため、輸液セットあるいは輸液ポンプを用いる場合は以下の点に十分注意すること。</p> <p>①自然落下方式で投与する場合、輸液セットに表示されている滴数で投与速度を設定すると、目標に比べ投与速度が低下するので、滴数を増加させて設定する等の調整が必要である。</p> <p>②滴下制御型輸液ポンプを用いる場合は、流量を増加させて設定する等の調整が必要である。</p> <p>(2) 前投薬 本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ず前投薬を行うこと。</p> <p>1) A法 本剤投与約12～14時間前及び約6～7時間前の2回、もしくは本剤投与約30分前までに投与を終了するように、1回デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(デキサメタゾンとして20mg)を静脈内</p>	<p>添付文書を熟読すること。</p> <p>(3) 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（悪性リンパ腫）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。</p> <p>(4) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。</p> <p>(5) 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドとの併用療法においては、ペメトレキセドの添付文書を熟読すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表
一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的 名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	バクリタキセル	シスプラチン
			<p>投与，本剤投与約30分前までに投与を終了するように，ジフェンヒドラミン塩酸塩錠(ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg)を経口投与，本剤投与約30分前までに投与を終了するように，ラニチジン塩酸塩注射液(ラニチジンとして50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして20mg)を静脈内投与すること。</p> <p>2) B法 ①本剤投与約30分前までに投与を終了するように，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液(デキサメタゾンとして8mg)及びラニチジン塩酸塩注射液(ラニチジンとして50mg)又は注射用ファモチジン(ファモチジンとして20mg)を静脈内投与，ジフェンヒドラミン塩酸塩錠(ジフェンヒドラミン塩酸塩として50mg)を経口投与すること。</p> <p>②デキサメタゾンは初回投与时8mgとし，次回投与时までに過敏症状の発現がみられなかった場合又は臨床特問題のない過敏症状の場合は，2週目の投与より半量(4mg)に減量し投与してもよい。以降の投与週においても同様の場合，半量ずつ最低1mgまで減量し投与してもよい。</p> <p>(3) 本剤の投与にあたっては，投与法毎に下記に留意し，必要に応じ休業，減量を実施すること。</p> <p>1) A法：白血球及び好中球の変動に十分留意し，投与前の臨床検査で白血球数が$4,000/\text{mm}^3$未満又は好中球数が$2,000/\text{mm}^3$未満であれば，骨髓機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後，白血球数が$1,000/\text{mm}^3$未満となった場合には次回の投与量を減量すること。</p> <p>2) B法：各クールを開始する際(初回クールを含む)，投与前の臨床検査で白血球数が$3,000/\text{mm}^3$未満又は好中球数が</p>	

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン																			
			<p>1,500/mm³未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。同一クール内での本剤の投与にあたっては、投与前の臨床検査で白血球数が2,000/mm³未満又は好中球数が1,000/mm³未満であれば、骨髄機能が回復するまでは投与を延期すること。投与後、白血球数が1,000/mm³未満となった場合には次回の投与量を減量すること。</p> <p style="text-align: center;"><減量の目安></p> <table border="1" data-bbox="1205 644 1592 979"> <thead> <tr> <th>投与方法</th> <th>減量段階</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">A 法</td> <td>通常投与量</td> <td>210mg/m²</td> </tr> <tr> <td>1段階減量</td> <td>180mg/m²</td> </tr> <tr> <td>2段階減量</td> <td>150mg/m²</td> </tr> <tr> <td>3段階減量</td> <td>135mg/m²</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">B 法</td> <td>通常投与量</td> <td>100mg/m²</td> </tr> <tr> <td>1段階減量</td> <td>80mg/m²</td> </tr> <tr> <td>2段階減量</td> <td>60mg/m²</td> </tr> </tbody> </table> <p>また、重篤な末梢神経障害が発現した場合には、次回の投与量を骨髄抑制の減量の目安に従い、減量して投与することを考慮する。</p>	投与方法	減量段階	投与量	A 法	通常投与量	210mg/m ²	1段階減量	180mg/m ²	2段階減量	150mg/m ²	3段階減量	135mg/m ²	B 法	通常投与量	100mg/m ²	1段階減量	80mg/m ²	2段階減量	60mg/m ²	
投与方法	減量段階	投与量																					
A 法	通常投与量	210mg/m ²																					
	1段階減量	180mg/m ²																					
	2段階減量	150mg/m ²																					
	3段階減量	135mg/m ²																					
B 法	通常投与量	100mg/m ²																					
	1段階減量	80mg/m ²																					
	2段階減量	60mg/m ²																					
禁忌	<p>【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</p>	<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>(1)重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。〕</p> <p>(2)本剤又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(3)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)</p>	<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>(1)重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。〕</p> <p>(2)感染症を合併している患者〔骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。〕</p> <p>(3)本剤又はポリオキシエチレンヒマシ油含有製剤(例えばシクロスポリン注射液等)に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(4)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(【使用上の注意】「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</p>	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1)重篤な腎障害のある患者〔腎障害を増悪させることがある。また、腎からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現することがある。〕</p> <p>(2)本剤又は他の白金を含む薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(3)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 〔「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p>																			

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン
原則禁忌	【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)	—	—	—
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</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>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副</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)骨髄抑制のある患者[骨髄抑制を増悪させることがある。]</p> <p>(2)腎障害のある患者[腎機能が低下しているため、副作用が強くなる可能性がある。]</p> <p>(3)肝障害のある患者[代謝機能等が低下しているため、副作用が強くなる可能性がある。]</p> <p>(4)感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。]</p> <p>(5)水痘患者[致命的な全身障害があらわれるおそれがある。]</p> <p>(6)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)</p> <p>(7)小児(「小児等への投与」の項参照)</p> <p>(8)長期間使用している患者[骨髄抑制等が強くなり、遷延性に推移することがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)骨髄抑制等の重篤な副作用が起こる</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)骨髄抑制のある患者[骨髄抑制を増悪させるおそれがある。]</p> <p>(2)肝障害のある患者[代謝機能等が低下しているため、副作用が強くなる可能性がある。]</p> <p>(3)腎障害のある患者[腎機能が低下しているため、副作用が強くなるおそれがある。]</p> <p>(4)高齢者(【使用上の注意】「5.高齢者への投与」の項参照)</p> <p>(5)アルコールに過敏な患者[本剤は溶剤として無水エタノールを含有するため、アルコールの中樞神経系への影響が強くなるおそれがあるため、本剤を投与する場合には問診により適切かどうか判断すること。]</p> <p>(6)間質性肺炎又は肺線維症のある患者[症状を増悪させるおそれがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)骨髄抑制等の重篤な副作用が起こるこ</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)腎障害のある患者[腎機能が低下しているため、副作用が強くなる可能性がある。]</p> <p>(2)肝障害のある患者[代謝機能等が低下しているため、副作用が強くなる可能性がある。]</p> <p>(3)骨髄抑制のある患者[骨髄抑制を増悪させることがある。]</p> <p>(4)聴器障害のある患者[聴器障害を増悪させることがある。]</p> <p>(5)感染症を合併している患者[骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。]</p> <p>(6)水痘患者[致命的な全身症状があらわれるおそれがある。]</p> <p>(7)高齢者[「5. 高齢者への投与」の項参照]</p> <p>(8)小児[「7. 小児等への投与」の項参照]</p> <p>(9)長期間使用している患者[腎障害、骨髄抑制等が強くなり、遷延性に推移することがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン
	<p>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。</p> <p>(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。</p> <p>(3)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ヵ月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。</p> <p>(4)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。</p> <p>(5)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）</p> <p>(6)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。</p>	<p>ことがあるので、適宜臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、前治療、特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者では骨髄抑制が強くなる恐れがあること、これらの患者では初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意すること。使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。</p> <p>(2)骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。</p> <p>(3)本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。</p> <p>(4)悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5)感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。</p> <p>(6)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。</p> <p>(7)本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分注意すること。¹⁾</p>	<p>とがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。A法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間（中央値）はそれぞれ投与開始後11日後、13日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球ともに7日間（中央値）で回復した。また、B法では、白血球及び好中球減少の最低値までの期間（中央値）はともに投与開始後22日後にあらわれ、最低値発現日から白血球、好中球はそれぞれ14日間（中央値）、13日間（中央値）で回復した。なお、白血球減少が軽度であっても著明な好中球減少を発現する症例を認めていることから、血液検査の際には、白血球分画の測定を実施すること。また、本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。</p> <p>(2)重篤な過敏反応が起こることがあるので、観察を十分に行い、重篤な過敏症状（呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等）があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(3)低血圧、高血圧、徐脈等が起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻回にバイタルサイン（血圧、脈拍数）のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な刺激伝導障害があらわれた場合には、適切な処置を行</p>	<p>状がほとんど全例に起こるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)急性腎不全等の腎障害、骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（腎機能検査、血液検査、肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。なお、フロセミドによる強制利尿を行う場合は腎障害、聴器障害が増強されることがあるので、輸液等による水分補給を十分行うこと。</p> <p>(3)感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。</p> <p>(4)小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。[「7.小児等への投与」の項参照]</p> <p>(5)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。</p> <p>(6)本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。</p>

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的 名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン
	<p>(7)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）</p>		<p>い、その後の本剤投与に際しては継続的に心電図のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(4)関節痛及び筋肉痛が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には鎮痛剤投与等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後 2, 3 日後にあらわれ、また、早期のクール(1~3 クール目)より発現する傾向にあるので、十分注意すること。</p> <p>(5)発熱が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には感染に対する管理を十分に行い、解熱剤投与等の適切な処置を行うこと。発熱は一般に、投与開始後約 6~10 日後にあらわれ、また、1 クール目の発現頻度が高い傾向にあるので、十分注意すること。</p> <p>(6)末梢神経障害が高頻度に起こるので、観察を十分に行い、症状(しびれ等)があらわれた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。症状は一般に、投与開始後約 3~5 日後にあらわれ、また、使用が長期間にわたると発現頻度が高くなる傾向にあるので、投与は慎重に行うこと(<用法・用量に関連する使用上の注意>の項参照)。</p> <p>(7)感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。</p> <p>(8)投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。</p> <p>(9)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。</p> <p>(10)本剤は無水エタノールを含有するため、前投薬で投与されるジフェンヒドラミン塩酸塩錠とアルコールの相互作用による中枢神経抑制作用の増強の可能性があるので、本剤投与後の患者の経過を観</p>	

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン																																							
			察し、アルコール等の影響が疑われる場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。																																								
	<p>3. 相互作用 <i>in vitro</i> 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。</p> <p>一方、本薬は <i>in vitro</i> 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)。</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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'sWort、セント ジョーンズ・ワート) 含有食品等</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤 (イトラコ</td> <td>本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及</td> <td>本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているた</td> </tr> </tbody> </table>	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'sWort、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	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているた	<p>3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>放射線照射</td> <td>(1) 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。 (2) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合に</td> <td>ともに骨髄抑制等の副作用を有する。 機序は不明であるが、動物試験 (マウス) による放射線感受性増加が認められている。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	放射線照射	(1) 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。 (2) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合に	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。 機序は不明であるが、動物試験 (マウス) による放射線感受性増加が認められている。	<p>3. 相互作用 (1) 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ジスルフィラム シアナミド カルモフェル プロカルバジン 塩酸塩</td> <td>これらの薬剤とのアルコール反応 (顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下等) を起こすおそれがある。</td> <td>本剤はエタノールを含有しているため。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>放射線照射</td> <td>(1) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食 炎や肺陰影等が出現した場合に、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 骨髄抑制等が増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。</td> <td>機序は不明であるが、動物試験 (マウス) で本剤による放射線感受性増加が認められている。 骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。</td> </tr> </tbody> </table> <p>抗悪性腫瘍剤 併用により骨髄 骨髄抑制等の予</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジスルフィラム シアナミド カルモフェル プロカルバジン 塩酸塩	これらの薬剤とのアルコール反応 (顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下等) を起こすおそれがある。	本剤はエタノールを含有しているため。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	放射線照射	(1) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食 炎や肺陰影等が出現した場合に、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 骨髄抑制等が増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	機序は不明であるが、動物試験 (マウス) で本剤による放射線感受性増加が認められている。 骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。	<p>3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗悪性腫瘍剤 放射線照射</td> <td>骨髄抑制を増強することがあるので、併用療法を行う場合は、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。</td> <td>ともに骨髄抑制作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>放射線照射</td> <td>胸部への放射線照射の併用療法を行った場合に、重篤な皮膚炎、食道炎、嚥下障害又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。</td> <td>機序は不明であるが、動物試験 (マウス) で本剤による放射線感受性増加が認められている。</td> </tr> <tr> <td>パクリタキセル</td> <td>(1) 併用時、本剤をバク</td> <td>本剤をパクリタキセル</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制を増強することがあるので、併用療法を行う場合は、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。	放射線照射	胸部への放射線照射の併用療法を行った場合に、重篤な皮膚炎、食道炎、嚥下障害又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験 (マウス) で本剤による放射線感受性増加が認められている。	パクリタキセル	(1) 併用時、本剤をバク	本剤をパクリタキセル
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'sWort、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	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているた																																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																									
放射線照射	(1) 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。 (2) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合に	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。 機序は不明であるが、動物試験 (マウス) による放射線感受性増加が認められている。																																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																									
ジスルフィラム シアナミド カルモフェル プロカルバジン 塩酸塩	これらの薬剤とのアルコール反応 (顔面潮紅、血圧降下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下等) を起こすおそれがある。	本剤はエタノールを含有しているため。																																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																									
放射線照射	(1) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食 炎や肺陰影等が出現した場合に、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 骨髄抑制等が増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。	機序は不明であるが、動物試験 (マウス) で本剤による放射線感受性増加が認められている。 骨髄抑制等の予想される副作用項目が重複している。																																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																									
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制を増強することがあるので、併用療法を行う場合は、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作用を有する。																																									
放射線照射	胸部への放射線照射の併用療法を行った場合に、重篤な皮膚炎、食道炎、嚥下障害又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験 (マウス) で本剤による放射線感受性増加が認められている。																																									
パクリタキセル	(1) 併用時、本剤をバク	本剤をパクリタキセル																																									

1.7 同種同効品一覧表
一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ			カルボプラチン			パクリタキセル			シスプラチン				
	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	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。	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。		は、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。			抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を長すること。	想される副作用が重複している。					
	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。			抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。	シスプラチン	(1)併用時、本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。 (2)併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	本剤をシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。 末梢神経障害が予想される副作用として重複している。	リタキセルの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。 (2)併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。	の前に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。 ともに末梢神経障害を有する。	
	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。			腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質等	腎障害及び聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	ともに腎障害及び聴器障害を有する。	ドキシソルピシン塩酸塩	(1)併用時、本剤をドキシソルピシンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキシソルピシンの後に投与すること。 (2)併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う	本剤をドキシソルピシンの前に投与した場合、ドキシソルピシンのクリアランスが低下し、ドキシソルピシンの血中濃度が上昇する。 胆 排泄の競合により、ドキシソルピシン及びその代謝物である	アミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン塩酸塩、ホテリシン B、フロセミド	腎障害が増強されることがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	ともに腎障害を有する。
										頭蓋内放射線照射	聴器障害が増強されることがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。	機序は不明		
										アミノグリコシド系抗生物質 バンコマイシン塩酸塩 フロセミド ピレタニド フェニトイ	ともに聴覚障害を有する。			
													フェニトイ	機序は不明

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的 名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル		シスプラチン		
			<p>場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。</p> <p>ビタミンA、アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール等)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン等)、ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストラジオール等)、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー(ニフェジピン等)、シクロスポリン、ベラパミル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、フェナセチン、ラパチニブトシル塩酸水和物</p> <p>N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセフェム系抗生物質 セフメノキシム塩酸塩、セフォペラゾンナトリウム、セフペラゾンナトリウム、セフミノクスナトリウム水和物、セフメタゾールナトリウム、ラタモキシフ</p>	<p>併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。</p> <p>併用薬剤がP450-CYP2C8, CYP3A4等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。</p> <p>これらの薬剤とのアルコール反応(顔面潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等)を起すおそれがある。</p> <p>本剤はエタノールを含有しているため。</p>	ン	<p>ンの血漿中濃度が低下したとの報告があるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。</p>	

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	バクリタキセル	シスプラチン																														
			ナトリウム メトロナダール																															
	<p>4. 副作用 特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」¹⁾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)</p> <p>国内第 III 相製造販売後臨床試験 (V-15-32) において、安全性評価対象症例 244 例中 233 例 (95.5%) に副作用が認められ、主な副作用は、発疹 158 例 (64.8%)、下痢 113 例 (46.3%)、皮膚乾燥 84 例 (34.4%) 等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は 13 例 (5.3%) で、そのうち死亡例は 3 例であった。</p> <p>日本人 114 例を含むアジア国際共同第 III 相臨床試験 (IPASS) において、安全性評価対象症例 607 例中 538 例 (88.6%) に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡 394 例 (64.9%)、下痢 254 例 (41.8%)、皮膚乾燥 143 例 (23.6%) 等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は 8 例 (1.3%) で、そのうち死亡例は 3 例であった。(効能・効果の一部変更承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用 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</p>	<p>4. 副作用 副作用の概要(再審査終了時までの集計) 総症例 6,218 例 (承認時 620 例及び使用成績調査 5,598 例) における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 86.02% であり、主なものは嘔気・嘔吐 50.45%、食欲不振 45.43%、全身倦怠感 18.64%、脱毛 18.25%、発熱 5.74%、白血球減少 56.42%、血小板減少 42.67%、ヘモグロビン減少 40.10%、赤血球減少 36.14%、ヘマトクリット値減少 31.65%、ALT (GPT) 上昇 10.15%、AST (GOT) 上昇 9.18%、好中球減少 7.40%、BUN 上昇 5.05%、クレアチニン・クリアランス値低下 3.57%、血清クレアチニン上昇 2.57% 等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 汎血球減少 (0.1%未満) 等の骨髄抑制 : 汎血球減少、貧血 (ヘモグロビン減少)、赤血球減少、ヘマトクリット値減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等適切な処置を行うこと。</p> <p>2) ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1%未満) : ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下、気管支痙攣等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシー様症状の発現頻度が高くなる傾向もみられる (その他の注意参照)。</p> <p>3) 間質性肺炎 (0.1%) : 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺</p>	<p>4. 副作用 <国内副作用の概要> A法(再審査終了時及び効能追加時の集計) 総症例 3,817 例 (承認時 500 例、使用成績調査 3,169 例及び市販後臨床試験 148 例) における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 83.3% (3,181 例/3,817 例) であり、主な副作用は末梢神経障害 (37.6%)、関節痛 (23.5%)、筋肉痛 (18.7%) 及び悪心 (21.3%)、嘔吐 (15.0%) 等の消化器症状であり、その他脱毛 (30.5%)、発熱 (11.0%) 等が認められた。臨床検査値異常は白血球数減少 (48.5%)、好中球数減少 (43.8%)、ヘモグロビン減少 (16.6%)、血小板数減少 (10.6%) 等の骨髄抑制が主であり、AST (GOT) 上昇 (8.0%)、ALT (GPT) 上昇 (9.4%) 等の肝機能検査値異常、BUN 上昇 (4.0%) 等の腎機能検査値異常が認められた。また、臨床試験における間質性肺炎の発現率は、A 法では 1.6% (6 例/373 例) であった。</p> <p>B法(用法追加時) 安全性評価対象 181 例 (承認外の「効能・効果」に対する臨床試験の 112 例を含む) において報告された主な副作用及び臨床検査値異常変動は下表のとおりである。また、臨床試験における間質性肺炎の発現率は、B 法では 2.2% (4 例/181 例) であった。</p> <p>主な副作用発現率 (10% 以上の副作用)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>総投与量(中央値)</th> <th colspan="2">1,100mg/m²</th> </tr> <tr> <th>副作用</th> <th>全体</th> <th>Grade3 以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脱毛症</td> <td>92.3%</td> <td>-^a</td> </tr> <tr> <td>発疹</td> <td>37.6%</td> <td>1.1%</td> </tr> <tr> <td>爪の障害</td> <td>20.4%</td> <td>-^a</td> </tr> <tr> <td>感覚減退^b</td> <td>76.8%</td> <td>5.0%</td> </tr> <tr> <td>味覚異常</td> <td>12.7%</td> <td>-^a</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>11.0%</td> <td>0.6%</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>70.2%</td> <td>2.8%</td> </tr> <tr> <td>浮腫</td> <td>17.1%</td> <td>0.6%</td> </tr> </tbody> </table>	総投与量(中央値)	1,100mg/m ²		副作用	全体	Grade3 以上	脱毛症	92.3%	- ^a	発疹	37.6%	1.1%	爪の障害	20.4%	- ^a	感覚減退 ^b	76.8%	5.0%	味覚異常	12.7%	- ^a	浮動性めまい	11.0%	0.6%	疲労	70.2%	2.8%	浮腫	17.1%	0.6%	<p>4. 副作用 <概要> 総症例 8,787 例 (承認時 1,339 例、市販後調査 7,448 例) における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 85.6% であり、主なものは嘔気・嘔吐 74.6%、食欲不振 62.2%、全身倦怠感 34.8%、脱毛 25.7%、白血球減少 36.5%、貧血 28.0%、血小板減少 17.0%、BUN 上昇 14.3%、クレアチニン・クリアランス値低下 14.1%、血清クレアチニン上昇 6.6% 等であった。〔再審査終了時〕</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 急性腎不全 (0.1%未満) : 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。その他、血尿、尿蛋白、乏尿、無尿があらわれることがある。</p> <p>2) 汎血球減少 (0.1%未満) 等の骨髄抑制 : 汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等があらわれることがあるので、頻回に血液検査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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>3) ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1%未満) : ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>
総投与量(中央値)	1,100mg/m ²																																	
副作用	全体	Grade3 以上																																
脱毛症	92.3%	- ^a																																
発疹	37.6%	1.1%																																
爪の障害	20.4%	- ^a																																
感覚減退 ^b	76.8%	5.0%																																
味覚異常	12.7%	- ^a																																
浮動性めまい	11.0%	0.6%																																
疲労	70.2%	2.8%																																
浮腫	17.1%	0.6%																																

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン																																																																																															
	<p>られた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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)</p> <p>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</p>	<p>炎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し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 急性腎不全 (0.1%未満)、ファンコニー症候群 (頻度不明) : 急性腎不全、ファンコニー症候群等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に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。</p> <p>5) 肝不全、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) : 肝不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査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。</p> <p>6) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍 (いずれも頻度不明) : 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 出血性腸炎、偽膜性大腸炎 (頻度不明) : 出血性腸炎、偽膜性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 麻痺性イレウス (0.1%未満) : 腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 脳梗塞 (0.1%未満)、肺梗塞 (頻度不</p>	<table border="1"> <tr> <td>発熱</td> <td>12.2%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>39.2%</td> <td>2.2%</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>18.2%</td> <td>1.7%</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>29.8%</td> <td>1.1%</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td>22.1%</td> <td>3.9%</td> </tr> <tr> <td>食欲不振</td> <td>21.0%</td> <td>1.7%</td> </tr> <tr> <td>口内炎</td> <td>17.7%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>筋痛</td> <td>43.1%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>関節痛</td> <td>39.8%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>鼻咽頭炎</td> <td>18.2%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>体重減少</td> <td>12.7%</td> <td>0.6%</td> </tr> <tr> <td>体重増加</td> <td>10.5%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>高血圧</td> <td>12.7%</td> <td>1.1%</td> </tr> </table> <p>判定基準 : 「NCI-CTC version 2」 a NCI-CTC では Grade3~4 の評価基準がない b しびれ等の末梢神経障害</p> <p>主な臨床検査値異常 (10%以上の臨床検査値異常)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">総投与量(中央値)</th> <th colspan="2">1,100mg/m²</th> </tr> <tr> <th>全体</th> <th>Grade3 以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床検査値異常変動項目</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>白血球数減少</td> <td>77.9% (141/181)</td> <td>24.3% (44/181)</td> </tr> <tr> <td>好中球数減少</td> <td>75.1% (136/181)</td> <td>31.5% (57/181)</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン減少</td> <td>74.0% (134/181)</td> <td>4.4% (8/181)</td> </tr> <tr> <td>赤血球数減少</td> <td>62.4% (113/181)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>血小板数増加</td> <td>16.0% (29/181)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ALT(GPT)上昇</td> <td>38.1% (69/181)</td> <td>1.1% (2/181)</td> </tr> <tr> <td>AST(GOT)上昇</td> <td>28.7% (52/181)</td> <td>1.1% (2/181)</td> </tr> <tr> <td>LDH上昇</td> <td>26.5% (48/181)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Al-P 上昇</td> <td>10.6% (19/180)</td> <td>0.6% (1/180)</td> </tr> <tr> <td>CRP増加</td> <td>52.6% (90/171)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>血中アルブミン減少</td> <td>27.6% (50/181)</td> <td>1.1% (2/181)</td> </tr> <tr> <td>総蛋白減少</td> <td>22.2% (40/180)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>血中ナトリウム減少</td> <td>16.7% (30/180)</td> <td>3.9% (7/180)</td> </tr> <tr> <td>血中カリウム増加</td> <td>15.6% (28/180)</td> <td>1.1% (2/180)</td> </tr> <tr> <td>尿中蛋白陽性</td> <td>12.7% (22/173)</td> <td>0.6% (1/173)</td> </tr> <tr> <td>BUN 上昇</td> <td>11.6% (21/181)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	発熱	12.2%	0%	悪心	39.2%	2.2%	嘔吐	18.2%	1.7%	下痢	29.8%	1.1%	便秘	22.1%	3.9%	食欲不振	21.0%	1.7%	口内炎	17.7%	0%	筋痛	43.1%	0%	関節痛	39.8%	0%	鼻咽頭炎	18.2%	0%	体重減少	12.7%	0.6%	体重増加	10.5%	0%	高血圧	12.7%	1.1%	総投与量(中央値)	1,100mg/m ²		全体	Grade3 以上	臨床検査値異常変動項目			白血球数減少	77.9% (141/181)	24.3% (44/181)	好中球数減少	75.1% (136/181)	31.5% (57/181)	ヘモグロビン減少	74.0% (134/181)	4.4% (8/181)	赤血球数減少	62.4% (113/181)	-	血小板数増加	16.0% (29/181)	-	ALT(GPT)上昇	38.1% (69/181)	1.1% (2/181)	AST(GOT)上昇	28.7% (52/181)	1.1% (2/181)	LDH上昇	26.5% (48/181)	-	Al-P 上昇	10.6% (19/180)	0.6% (1/180)	CRP増加	52.6% (90/171)	-	血中アルブミン減少	27.6% (50/181)	1.1% (2/181)	総蛋白減少	22.2% (40/180)	-	血中ナトリウム減少	16.7% (30/180)	3.9% (7/180)	血中カリウム増加	15.6% (28/180)	1.1% (2/180)	尿中蛋白陽性	12.7% (22/173)	0.6% (1/173)	BUN 上昇	11.6% (21/181)	-	<p>4) 聴力低下・難聴 (1.4%)、耳鳴 (1.7%) : 高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがある。また、投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり、特に 1 日投与量では 80mg/m² 以上で、総投与量では 300mg/m² を超えるとその傾向は顕著となるので十分な観察を行い投与すること。</p> <p>5) うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲 (すべて 0.1%未満) : うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合は投与を中止すること。</p> <p>6) 脳梗塞 (0.1%未満)、一過性脳虚血発作 (0.1%未満) : 脳梗塞、一過性脳虚血発作があらわれることがあるので、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 溶血性尿毒症症候群 (0.1%未満) : 血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査 (血小板、赤血球等) 及び腎機能検査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。</p> <p>8) 心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈 (すべて 0.1%未満) : 心筋梗塞、狭心症 (異型狭心症を含む)、うっ血性心不全、不整脈 (心室細動、心停止、心房細動、徐脈等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常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。</p> <p>9) 溶血性貧血 (0.1%未満) : クームス陽性の溶血性貧血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こと。</p>
発熱	12.2%	0%																																																																																																	
悪心	39.2%	2.2%																																																																																																	
嘔吐	18.2%	1.7%																																																																																																	
下痢	29.8%	1.1%																																																																																																	
便秘	22.1%	3.9%																																																																																																	
食欲不振	21.0%	1.7%																																																																																																	
口内炎	17.7%	0%																																																																																																	
筋痛	43.1%	0%																																																																																																	
関節痛	39.8%	0%																																																																																																	
鼻咽頭炎	18.2%	0%																																																																																																	
体重減少	12.7%	0.6%																																																																																																	
体重増加	10.5%	0%																																																																																																	
高血圧	12.7%	1.1%																																																																																																	
総投与量(中央値)	1,100mg/m ²																																																																																																		
	全体	Grade3 以上																																																																																																	
臨床検査値異常変動項目																																																																																																			
白血球数減少	77.9% (141/181)	24.3% (44/181)																																																																																																	
好中球数減少	75.1% (136/181)	31.5% (57/181)																																																																																																	
ヘモグロビン減少	74.0% (134/181)	4.4% (8/181)																																																																																																	
赤血球数減少	62.4% (113/181)	-																																																																																																	
血小板数増加	16.0% (29/181)	-																																																																																																	
ALT(GPT)上昇	38.1% (69/181)	1.1% (2/181)																																																																																																	
AST(GOT)上昇	28.7% (52/181)	1.1% (2/181)																																																																																																	
LDH上昇	26.5% (48/181)	-																																																																																																	
Al-P 上昇	10.6% (19/180)	0.6% (1/180)																																																																																																	
CRP増加	52.6% (90/171)	-																																																																																																	
血中アルブミン減少	27.6% (50/181)	1.1% (2/181)																																																																																																	
総蛋白減少	22.2% (40/180)	-																																																																																																	
血中ナトリウム減少	16.7% (30/180)	3.9% (7/180)																																																																																																	
血中カリウム増加	15.6% (28/180)	1.1% (2/180)																																																																																																	
尿中蛋白陽性	12.7% (22/173)	0.6% (1/173)																																																																																																	
BUN 上昇	11.6% (21/181)	-																																																																																																	

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン																																				
	<p>を行うこと。</p> <p>7)急性肺炎(1%未満)：急性肺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。</p> <p>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。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1~10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身</td> <td></td> <td></td> <td>無力症、疲労、倦怠感</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹、そう痒症、皮膚乾燥、皮膚亀裂、さ瘡等の皮膚症状</td> <td>爪の障害</td> <td>脱毛、皮下出血、皮膚血管炎</td> </tr> <tr> <td>眼⁽²⁾</td> <td></td> <td></td> <td>結膜炎、眼瞼炎、角膜びらん⁽²⁾、眼乾燥⁽²⁾</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢</td> <td>嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎</td> <td>口内乾燥⁽²⁾</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>白血球減少、血小板減少</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能障害(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>血管浮腫、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>鼻出血、INR 上昇⁽²⁾、出血⁽²⁾、クレアチニン上</td> </tr> </tbody> </table>		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、さ瘡等の皮膚症状	爪の障害	脱毛、皮下出血、皮膚血管炎	眼 ⁽²⁾			結膜炎、眼瞼炎、角膜びらん ⁽²⁾ 、眼乾燥 ⁽²⁾	消化器	下痢	嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎	口内乾燥 ⁽²⁾	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 ⁽²⁾ 、出血 ⁽²⁾ 、クレアチニン上	<p>明)：脳梗塞、肺梗塞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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10)血栓・塞栓症(頻度不明)：血栓・塞栓症(肺塞栓、脳血栓、その他の動脈又は静脈血栓症等)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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11)心筋梗塞、うっ血性心不全(頻度不明)：心筋梗塞、うっ血性心不全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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>12)溶血性尿毒症症候群(頻度不明)：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板、赤血球等)及び腎機能検査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。</p> <p>13)急性呼吸窮迫症候群(頻度不明)：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常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。</p> <p>14)播種性血管内凝固症候群(DIC)(頻度不明)：播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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。</p> <p>15)急性肺炎(頻度不明)：急性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分</p>	<p>判定基準：「NCI-CTC version 2」</p> <p><海外臨床試験成績> 外国の第Ⅱ相試験においては、本剤との因果関係が完全には否定できない死亡例が9例(敗血症7例、低血圧1例、肺炎/肺・腎機能不全1例)に認められた。本剤投与による安全性評価症例1,106例中、主な副作用は筋肉痛・関節痛、末梢神経障害及び消化器症状であり、その他脱毛、無力症、発熱等が認められた。臨床検査値異常は白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少等の骨髄抑制が主であり、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等の肝機能検査値異常、BUN 上昇等の腎機能検査値異常が認められた。</p> <p>(1)重大な副作用 1)ショック、アナフィラキシー様症状：ショック(0.2%)、アナフィラキシー様症状(0.3%)を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頻脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の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。 2)白血球減少等の骨髄抑制：白血球減少(61.4%)、好中球減少(55.5%)、貧血[ヘモグロビン減少(30.7%)、ヘマトクリット値減少(5.0%)、赤血球減少(11.2%)等]、血小板減少(11.7%)、汎血球減少等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、感染症[尿路感染症(2.3%)、上気道感染(4.8%)、敗血症(0.9%)、帯状疱疹(1.0%)、肺炎(1.1%)等]の併発が報告されている。 3)末梢神経障害、麻痺：しびれ等の末梢</p>	<p>10)間質性肺炎(0.1%未満)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎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し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(0.1%未満)：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)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投与を中止し、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。</p> <p>12)劇症肝炎(0.1%未満)、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(0.1%未満)：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>13)消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔(すべて0.1%未満)：消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔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減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>14)急性肺炎(0.1%未満)：急性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>15)高血糖(0.1%未満)、糖尿病の悪化(0.1%未満)：高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあり、昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されているので、血糖値や尿糖に注意する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するなど適切な処</p>
	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、さ瘡等の皮膚症状	爪の障害	脱毛、皮下出血、皮膚血管炎																																					
眼 ⁽²⁾			結膜炎、眼瞼炎、角膜びらん ⁽²⁾ 、眼乾燥 ⁽²⁾																																					
消化器	下痢	嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎	口内乾燥 ⁽²⁾																																					
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 ⁽²⁾ 、出血 ⁽²⁾ 、クレアチニン上																																					

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン																																								
	<p>昇、蛋白尿、発熱</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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)</p> <p>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」¹⁾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。</p>	<p>に行い、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>16) 難聴(0.1%未満)：難聴、耳鳴等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。</p> <p>(2)重大な副作用(類薬)</p> <p>1) うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲：シスプラチンで、まれにうっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害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こと。</p> <p>2) 溶血性貧血：シスプラチンで、クームス陽性の溶血性貧血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こと。</p> <p>(3)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th> <th>10%以上又は頻度不明</th> <th>1~10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐^{注1)} 食欲不振</td> <td>下痢、口内炎、腹痛、便秘</td> <td>口渇</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>血尿、蛋白尿</td> <td>乏尿</td> </tr> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td> <td>蕁麻疹*</td> <td>発疹</td> <td>痒痒感</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>末梢神経障害(しびれ等)、頭痛</td> <td>耳鳴、聴力低下、視力障害、眩暈、痙攣、異常感</td> </tr> </tbody> </table>	種類\頻度	10%以上又は頻度不明	1~10%未満	1%未満	消化器	悪心・嘔吐 ^{注1)} 食欲不振	下痢、口内炎、腹痛、便秘	口渇	腎臓		血尿、蛋白尿	乏尿	過敏症 ^{注2)}	蕁麻疹*	発疹	痒痒感	精神神経系		末梢神経障害(しびれ等)、頭痛	耳鳴、聴力低下、視力障害、眩暈、痙攣、異常感	<p>神経障害(43.8%)、麻痺(0.1%)、片麻痺(0.1%未満)、不全麻痺(頻度不明)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、減量、休業等適切な処置を行うこと。</p> <p>4)間質性肺炎、肺線維症：間質性肺炎(0.5%)、肺線維症(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部 X 線検査異常等が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5)急性呼吸窮迫症候群：急性呼吸窮迫症候群(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常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。</p> <p>6)心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫：心筋梗塞(0.1%未満)、うっ血性心不全(0.1%未満)、心伝導障害(頻度不明)、肺塞栓(0.1%)、血栓性静脈炎(0.4%)、脳卒中(0.1%未満)、肺水腫(0.1%未満)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こと。</p> <p>7)難聴、耳鳴：難聴(0.2%)、耳鳴(0.5%)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こと。</p> <p>8)消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍：消化管壊死(頻度不明)、消化管穿孔(0.1%未満)、消化管出血(0.1%未満)、消化管潰瘍(0.1%)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。</p>	<p>置を行うこと。</p> <p>16) 横紋筋融解症(0.1%未満)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン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。</p> <p>17) 白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)(頻度不明)：白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)があらわれることがあるので、歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上又は頻度不明</th> <th>1~10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐^{注1)}、食欲不振</td> <td>下痢、口内炎</td> <td>イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、口角炎</td> </tr> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td> <td></td> <td></td> <td>発疹、ほてり</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>末梢神経障害(しびれ、麻痺等)</td> <td>言語障害、頭痛、味覚異常、意識障害、見当識障害、レールミッチェ徴候</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST(GOT)</td> <td>ビリルビン上</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上又は頻度不明	1~10%未満	1%未満	消化器	悪心・嘔吐 ^{注1)} 、食欲不振	下痢、口内炎	イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、口角炎	過敏症 ^{注2)}			発疹、ほてり	精神神経系		末梢神経障害(しびれ、麻痺等)	言語障害、頭痛、味覚異常、意識障害、見当識障害、レールミッチェ徴候	肝臓		AST(GOT)	ビリルビン上
種類\頻度	10%以上又は頻度不明	1~10%未満	1%未満																																									
消化器	悪心・嘔吐 ^{注1)} 食欲不振	下痢、口内炎、腹痛、便秘	口渇																																									
腎臓		血尿、蛋白尿	乏尿																																									
過敏症 ^{注2)}	蕁麻疹*	発疹	痒痒感																																									
精神神経系		末梢神経障害(しびれ等)、頭痛	耳鳴、聴力低下、視力障害、眩暈、痙攣、異常感																																									
	10%以上又は頻度不明	1~10%未満	1%未満																																									
消化器	悪心・嘔吐 ^{注1)} 、食欲不振	下痢、口内炎	イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、口角炎																																									
過敏症 ^{注2)}			発疹、ほてり																																									
精神神経系		末梢神経障害(しびれ、麻痺等)	言語障害、頭痛、味覚異常、意識障害、見当識障害、レールミッチェ徴候																																									
肝臓		AST(GOT)	ビリルビン上																																									

1.7 同種同効品一覧表
一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン		パクリタキセル	シスプラチン			
				覚、味覚異常、神経過敏、不安、不眠	）上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇			
		肝臓	ALT (GPT) 上昇 AST (GOT) 上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇		上昇、 γ -GTP 上昇			
		循環器		心電図異常 (期外収縮)、心悸亢進、血圧上昇、血圧低下、不整脈 (頻脈、徐脈、心房細動、心房粗動、房室ブロック)	動悸、頻脈、心電図異常、レイノ一様症状			
				9) 重篤な腸炎：出血性大腸炎 (0.1%未満)、偽膜性大腸炎 (頻度不明)、虚血性大腸炎 (頻度不明) 等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 腸管閉塞、腸管麻痺：腸管閉塞 (1.6%)、腸管麻痺 (0.1%) (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部膨満あるいは腹部弛緩及び腸内容物のうっ滞等) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管閉塞、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。 11) 肝機能障害、黄疸：肝機能障害 (4.0%)、黄疸 (0.1%未満) 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こと。 12) 肺炎：肺炎 (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に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。 13) 急性腎不全：急性腎不全 (0.2%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に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。 14) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (頻度不明) 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し、適切な処置を行うこと。 15) 播種性血管内凝固症候群 (DIC)：播種	血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常	テタニ一様症状		
					皮膚 脱毛	痒痒、色素沈着、紅斑		
					その他	全身倦怠感、注射部位反応* (発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等)	発熱	眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛、脱水

*：頻度不明
注1) 処置として制吐剤等の投与を行う。
注2) このような症状があらわれた場合には投与

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン				パクリタキセル	シスプラチン																												
		電解質		血清ナトリウム, カリウム, クロール, カルシウム, リン, マグネシウム等の異常	抗利尿ホルモン分泌異常症候群	<p>性血管内凝固症候群(DIC)(0.1%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th> <th>20%以上又は頻度不明</th> <th>5%~20%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{※1}</td> <td></td> <td>発疹</td> <td>発赤</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>低血圧</td> <td>不整脈、頻脈、徐脈、期外収縮、高血圧、心悸亢進、心電図異常、心房細動、心室細動、心肥大、狭心症</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心・嘔吐(35.1%)</td> <td>下痢 食欲不振 口内炎 便秘</td> <td>消化不良、鼓腸、放屁、胃炎、腹部膨満感、直腸疼痛、嚥下障害、歯肉炎、直腸障害、口唇炎、舌苔、歯肉痛</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST(GOT)上昇 ALP上昇 LDH上昇 ALT(GPT)上昇</td> <td>ビリルビン上昇</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td></td> <td>電解質異常 BUN 上昇</td> <td>クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血尿、尿失禁、尿閉、出血性膀胱炎</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>脱毛(45.3%) 斑状丘疹性皮膚疹</td> <td></td> <td>そう痒、皮膚疾患、爪の障害、皮膚潰瘍、蕁麻疹、皮膚炎、色素沈着、皮膚乾燥、表皮</td> </tr> </tbody> </table>	種類\頻度	20%以上又は頻度不明	5%~20%未満	5%未満	過敏症 ^{※1}		発疹	発赤	循環器		低血圧	不整脈、頻脈、徐脈、期外収縮、高血圧、心悸亢進、心電図異常、心房細動、心室細動、心肥大、狭心症	消化器	悪心・嘔吐(35.1%)	下痢 食欲不振 口内炎 便秘	消化不良、鼓腸、放屁、胃炎、腹部膨満感、直腸疼痛、嚥下障害、歯肉炎、直腸障害、口唇炎、舌苔、歯肉痛	肝臓		AST(GOT)上昇 ALP上昇 LDH上昇 ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇	泌尿器		電解質異常 BUN 上昇	クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血尿、尿失禁、尿閉、出血性膀胱炎	皮膚	脱毛(45.3%) 斑状丘疹性皮膚疹		そう痒、皮膚疾患、爪の障害、皮膚潰瘍、蕁麻疹、皮膚炎、色素沈着、皮膚乾燥、表皮	を中止すること。
種類\頻度	20%以上又は頻度不明	5%~20%未満	5%未満																																
過敏症 ^{※1}		発疹	発赤																																
循環器		低血圧	不整脈、頻脈、徐脈、期外収縮、高血圧、心悸亢進、心電図異常、心房細動、心室細動、心肥大、狭心症																																
消化器	悪心・嘔吐(35.1%)	下痢 食欲不振 口内炎 便秘	消化不良、鼓腸、放屁、胃炎、腹部膨満感、直腸疼痛、嚥下障害、歯肉炎、直腸障害、口唇炎、舌苔、歯肉痛																																
肝臓		AST(GOT)上昇 ALP上昇 LDH上昇 ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇																																
泌尿器		電解質異常 BUN 上昇	クレアチニン上昇、蛋白尿、排尿困難、血尿、尿失禁、尿閉、出血性膀胱炎																																
皮膚	脱毛(45.3%) 斑状丘疹性皮膚疹		そう痒、皮膚疾患、爪の障害、皮膚潰瘍、蕁麻疹、皮膚炎、色素沈着、皮膚乾燥、表皮																																
		皮膚	脱毛		色素沈着、爪の変色、皮膚疾患																														
		その他	全身倦怠感、無力症*、尿酸上昇*、悪寒*、脱水*、体重減少*、アルブミン低下*、呼吸困難*	発熱、浮腫	疼痛、潮紅、ほてり、胸部不快感、吃逆、注射部位反応(発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等)、低蛋白血症																														
		*：頻度不明																																	
		注1：処置として制吐剤等の投与を行う。																																	
		注2：このような症状があらわれた場合に																																	

1.7 同種同効品一覧表
 一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル		シスプラチン	
		は投与を中止すること。				
			精神神経系		剥離, 皮膚腫脹, 爪変色 めまい, 不眠, 不安, うつ病, 傾眠, 思考異常, 振戦, 失神, 激越, 神経学的疾患, 痙攣, 運動失調, 健忘症, 緊張低下, 意識障害, 寡動, 言語障害, 緊張亢進, 精神症状, 譫妄, 眼振, 不随意運動, 嘔声, 気分変動	
			視覚器	暗点	味覚倒錯, 味覚喪失, 視力異常, 眼疾患, 結膜炎, 耳痛, 眼痛, 霧視, 流涙増加, 眼精疲労, 飛蚊症, 眼乾燥, 角膜炎, 舌異常感, 結膜出血, 光視症	
			呼吸器	呼吸困難	低酸素症, 咳増加, 喀痰増加, 咽頭不快感	
			全身症状		無力症, 腹痛, 倦怠感, 頭痛, 浮腫, 疼痛, インフルエンザ様症候群, 腹部腫脹, さむげ, 体重増加, 体重減少	
			筋骨格	関節痛 (32.3%), 筋肉痛 (28.8%)	骨痛, 背部痛, 頸部痛, 腰痛	
			その他		発熱, 潮紅, 胸痛, 出血, 注射部反応, 末梢性浮腫, 総蛋白減少,	

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン			
			<table border="1" data-bbox="1211 384 1592 576"> <tr> <td data-bbox="1211 384 1292 576"></td> <td data-bbox="1292 384 1384 576"></td> <td data-bbox="1384 384 1592 576"> アルブミン減少、骨盤痛、発汗、吃逆、口渴、不正出血、無月経、注射部痛、酩酊感、高血糖、低血糖、脱水 </td> </tr> </table> <p data-bbox="1211 576 1592 730">注) 投与を中止すること。 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、第Ⅱ相試験の安全性解析対象例（国内681例、海外1,106例）、使用成績調査（3,169例）及び市販後臨床試験（148例）の5,104例による集計</p>			アルブミン減少、骨盤痛、発汗、吃逆、口渴、不正出血、無月経、注射部痛、酩酊感、高血糖、低血糖、脱水	
		アルブミン減少、骨盤痛、発汗、吃逆、口渴、不正出血、無月経、注射部痛、酩酊感、高血糖、低血糖、脱水					
	<p data-bbox="376 735 766 938">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。</p>	<p data-bbox="797 735 1178 890">5. 高齢者への投与 高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しているため、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p data-bbox="1209 735 1590 917">5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く骨髄抑制等があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意し、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなどして注意すること。</p>	<p data-bbox="1621 735 2002 890">5. 高齢者への投与 高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しているため、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>			
	<p data-bbox="376 948 766 1382">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</p>	<p data-bbox="797 948 1178 1150">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投与しないこと。〔動物実験（ラット）において催奇形性作用、胎児致死作用が報告されている。〕 (2)授乳中に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）で乳汁中への移行が報告されている。〕</p>	<p data-bbox="1209 948 1590 1129">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投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。〕 (2)授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕</p>	<p data-bbox="1621 948 2002 1257">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投与しないこと。 〔動物実験で、ラットにおいて催奇形作用、胎児致死率の増加、ウサギにおいて胎児致死率の増加が認められ、また、マウスにおいて催奇形作用、胎児致死作用が報告されている。〕 (2)授乳中に投与する場合には、授乳を中止させること。 〔母乳中へ移行することが報告されている。〕</p>			

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン
	う指導すること。			
	<p>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)。</p>	<p>7. 小児等への投与 小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、聴器障害、ファンコニー症候群等の腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、外国で、本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤と併用した場合、臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。</p>	<p>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)。</p>	<p>7. 小児等への投与 (1) 外国で、聴器障害が高頻度に発現するとの報告があるので、小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (2) 小児の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、併用療法に付随する副作用(消化器障害、骨髄抑制、肺障害等)の発現に十分注意し、慎重に投与すること。 (3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、腎機能障害の発現に十分注意し、慎重に投与すること。また、血球貧食症候群、好酸球増多、心嚢液貯留、ファンコニー症候群、小脳出血、脳浮腫、てんかん、骨肉腫、非ホジキンリンパ腫、無月経、呼吸窮迫症候群等が発現したとの報告があるので、発現に十分注意し、慎重に投与すること。</p>
	-	<p>8. 過量投与 本剤を高用量で投与した際に、失明を含む視覚障害があらわれたとの報告がある。</p>	-	-
	<p>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。]</p>	<p>9. 適用上の注意 (1)調製時 1) 本剤は、イオウを含むアミノ酸(メチオニン及びシスチン)輸液中で分解が起こるため、これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。 2) 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。</p>	<p>8. 適用上の注意 (1)調製時 1)本剤は5%ブドウ糖注射液及び生理食塩液を除く他の薬剤とは混注しないこと。 2)本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。 (2)投与経路：必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。</p>	<p>8. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 本剤を点滴静注する際、クローレイオン濃度が低い輸液を用いる場合には、活性が低下するので必ず生理食塩液と混和すること。 2) 本剤を点滴静注する際、アミノ酸輸液、乳酸ナトリウムを含有する輸液を用いると分解が起こるので避けること。 3) 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿</p>

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン
		<p>3) 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。</p> <p>4) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。</p> <p>(2)投与時</p> <p>1) 本剤は、生理食塩液等の無機塩類 (NaCl, KCl, CaCl₂等) を含有する輸液に混和するときは、8時間以内に投与を終了すること。</p> <p>2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。</p> <p>(3)保存時</p> <p>本剤は、光及び熱により分解するので、直射日光や高温を避けること。</p>	<p>(3)投与時</p> <p>1)静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。また、以前に同反応を発現した注射部位とは異なる部位に本剤を再投与した場合、以前の注射部位に同反応を再発するといった、いわゆる「Recall 現象」が認められたとの報告がある。</p> <p>2)本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。</p>	<p>物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってアルミニウムを含む医療用器具を用いないこと。</p> <p>4) 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。</p> <p>5) 本剤は、細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。</p> <p>(2) 投与時</p> <p>1) 本剤は、生理食塩液又はブドウ糖一食塩液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。</p> <p>2) 本剤は、光により分解するので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。</p> <p>3) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。</p>
	<p>9. その他の注意</p> <p>(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、本剤とピ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、本剤とピ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。</p> <p>(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」¹⁾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</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1)本剤は、シスプラチン投与で効果が認められなかった症例に対しては、有効性が認められていない。</p> <p>(2)本剤は、細菌及びヒトリンパ芽球細胞に対し変異原性が認められており、また、ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている。</p> <p>(3)ラットの慢性毒性試験 (静脈内投与) により耳下腺及び乳腺の腺癌、前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。</p> <p>(4)本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病 (前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群 (MDS) が発生したとの報告がある。</p> <p>(5)本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシー様症状の発現頻度が高くなる傾向がみられ、特に白金製剤</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>(1)使用成績調査において、重篤な間質性肺炎等の肺障害の発現率は、休業期間が承認用法の3週間以上の症例では0.27%(5例/1,862例)であったが、3週間より短かった症例では1.41%(12例/852例)であった。</p> <p>(2)放射線療法に関連した照射部位の皮膚異常を発現した既往のある患者に本剤を投与した場合、同部位に同様の皮膚異常を再発するといった、いわゆる「Radiation recall 現象」が認められたとの報告がある。</p> <p>(3)本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血病、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>(1)小児悪性固形腫瘍において、肝芽腫に対し1歳未満又は体重10kg未満の小児等にはシスプラチンとして1日量を3mg/kgとした報告がある。^{1~3)}</p> <p>(2)本剤は、細菌に対する遺伝子突然変異誘発性が認められている。</p> <p>(3)マウスに腹腔内投与した実験で、肺腺腫及び皮膚腫瘍が発生したとの報告がある。</p> <p>(4)本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、急性白血病 (前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群 (MDS) が発生したとの報告がある。</p> <p>(5)進行精巣腫瘍患者に対して本剤を総量として400mg/m²以上で治療した場合には、精子濃度の回復は認められなかったとの報告がある。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	バクリタキセル	シスプラチン
	<p>いる。</p> <p>(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」(V-15-33)²⁾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。</p> <p>(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(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)において、全生存期間の中央値は、イレッサ群で 11.5 ヶ月、ドセタキセル群で 14.0 ヶ月であり(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³⁾。</p> <p>(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(ISEL)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 ヶ月 vs 5.1 ヶ月)、腺癌患者群(HR=0.84, p=0.09, 中央値 6.3 ヶ月 vs 5.4 ヶ月)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⁴⁾。</p> <p>(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のあることが以下のように示唆されている。イヌブルキンエ線維を用いた刺</p>	<p>の投与回数が 8 回を超えるとその傾向は顕著となるとの報告がある。</p>		

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	バクリタキセル	シスプラチン
	<p>激伝達試験 (<i>in vitro</i> 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 <i>in vitro</i> 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試験では心電図には統計学的に有意な変化は認められなかったが、個別別に QTc 間隔の投与前値と投与後 2 時間の値を検討した結果、5mg/kg 投与群の 6 例中 1 例、50mg/kg 投与群の 6 例中 2 例に 10%を超える QTc 間隔の延長が認められた。</p> <p>(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のかつ少数例に認められた。</p> <p>(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⁹⁾。[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。]</p> <p>(9)ラット及びイヌを用いた反復投与毒性</p>			

1.7 同種同効品一覧表

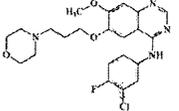
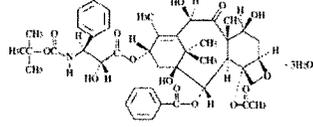
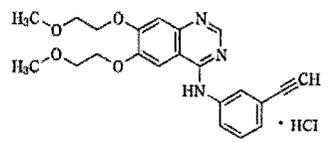
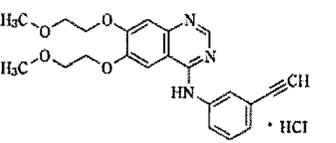
一般名：ゲフィチニブ

表 1 同種同効品一覧 (1)

一般的 名称	ゲフィチニブ	カルボプラチン	パクリタキセル	シスプラチン
	<p>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。</p> <p>(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。</p>			
作成 年月日	2011 年 10 月	2011 年 3 月	2010 年 1 月	2011 年 2 月
再審査 再評価 年月日	—	2000 年 9 月	2008 年 6 月	1991 年 12 月
備考	—	対照薬: IPASS 試験 (D791AC00007)	対照薬: IPASS 試験 (D791AC00007)	—

1.7 同種同効品一覧表
一般名：ゲフィチニブ

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)	エルロチニブ塩酸塩(150mg)						
販売名	イレッサ錠	タキソテール点滴静注用	タルセバ錠	タルセバ錠						
製剤別販売名	イレッサ錠 250	タキソテール点滴静注用 80mg タキソテール点滴静注用 20mg	タルセバ錠 25mg タルセバ錠 100mg	タルセバ錠 150mg						
会社名	アストラゼネカ株式会社	サノフィ・アベンティス株式会社	中外製薬株式会社	中外製薬株式会社						
承認年月日	2002年7月5日	2009年6月26日	2007年10月19日	2007年10月19日						
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	毒薬、処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品	劇薬 処方せん医薬品						
化学構造式										
剤型・含量	褐色のフィルムコート錠 ゲフィチニブ 250mg	タキソテール点滴静注用バイアル 黄色～黄褐色澄明の粘稠性の液 タキソテール点滴静注用 80mg 1バイアル中の分量 2mL 80mg タキソテール点滴静注用 20mg 1バイアル中の分量 0.5mL 20mg	白色～黄白色のフィルムコーティング錠 タルセバ錠 25mg 27.32mg (エルロチニブとして25mg) タルセバ錠 100mg 109.29mg (エルロチニブとして100mg) タルセバ錠 150mg 163.93mg (エルロチニブとして 150mg)	白色～黄白色のフィルムコーティング錠 タルセバ錠 25mg 27.32mg (エルロチニブとして25mg) タルセバ錠 100mg 109.29mg (エルロチニブとして100mg) タルセバ錠 150mg 163.93mg (エルロチニブとして 150mg)						
効能・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	【効能又は効果】 【用法及び用量】	切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 治癒切除不能な肺癌	切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌						
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。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>効能又は効果</th> <th>用法及び用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>乳癌 非小細胞肺癌 胃癌 頭頸部癌</td> <td>通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60 mg/m² (体表面積) を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m²とする。</td> </tr> <tr> <td>卵巣癌</td> <td>通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m² (体表面積) を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜</td> </tr> </tbody> </table>	効能又は効果	用法及び用量	乳癌 非小細胞肺癌 胃癌 頭頸部癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60 mg/m ² (体表面積) を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m ² とする。	卵巣癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m ² (体表面積) を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜	<p>1. 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌の場合 通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の症状により適宜減量する。</p> <p>2. 治癒切除不能な肺癌の場合</p>	通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の症状により適宜減量する。
効能又は効果	用法及び用量									
乳癌 非小細胞肺癌 胃癌 頭頸部癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60 mg/m ² (体表面積) を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m ² とする。									
卵巣癌	通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m ² (体表面積) を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜									

1.7 同種同効品一覧表
一般名：ゲフィチニブ

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)	エルロチニブ塩酸塩(150mg)
		<p>増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m²とする。</p> <p>食道癌 子宮体癌 通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m²（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。</p> <p>前立腺癌 通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして75mg/m²（体表面積）を1時間以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。</p>	<p>ゲムシタピンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして100mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の症状により適宜減量する。</p>	
効能・効果に関連する使用上の注意	<p>1. <u>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。</u></p> <p>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。</p> <p>3. 「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。</p>	<p>(1)子宮体癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立されていない。</p> <p>(2)前立腺癌では本剤は外科的又は内科的去勢術を行い、進行又は再発が確認された患者を対象とすること。</p>	<p>1.切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2.非小細胞肺癌及び膀胱癌に対する術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>3.治癒切除不能な膀胱癌に対して本剤を使用する場合には、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内臨床試験に組み入れられた患者背景や本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を慎重に行うこと。</p>	<p>1.切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌に対する一次化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>2.術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。</p>
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>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）</p>	<p>(1)本剤の投与にあたっては、特に本剤の用量規制因子である好中球数の変動に十分留意し、投与当日の好中球数が2,000/mm³未満であれば、投与を延期すること。</p> <p>(2)本剤の投与量が増加すると、骨髄抑制がより強くあらわれるおそれがあるので注意すること。[「2.重要な基本的注意」の項(1)、「4.副作用」〈国内臨床試験成績〉の「臨床検査値異常」及び「重大な副作用」の項1)参照]</p> <p>(3)本剤の投与時には、通常、添付溶解液全量に溶解して10mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに</p>	<p>1.副作用の発現により用量を変更する場合には、50mgずつ減量すること。</p> <p>2.高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。</p> <p>3.切除不能な再発・進行性の非小細胞肺癌では、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>4.治癒切除不能な膀胱癌では、本剤をゲムシタピン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用した場合や本剤を化学放射線療法とし</p>	<p>1.副作用の発現により用量を変更する場合には、50mgずつ減量すること。</p> <p>2.高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。</p> <p>3.他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p>

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)	エルロチニブ塩酸塩(150mg)																				
		<p>250 又は 500mL の生理食塩液又は 5%ブドウ糖液に混和し、1 時間以上かけて点滴静注すること。〔下記（注射液の調製法）及び「9.適用上の注意」の項参照〕</p>	<p>て使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>5.治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、【臨床成績】の項の内容を十分に理解した上で行うこと。</p> <p>6.治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、膵癌を対象とした国内第 II 相臨床試験 (JO20302/JO21097 試験) の基準を目安として、休薬、減量又は中止を考慮すること。</p>																					
			<p>膵癌を対象とした国内第 II 相臨床試験における休薬減量基準（一部改変）</p>																					
			<p>非血液毒性</p>																					
			<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1211 778 1301 820">副作用</th> <th data-bbox="1301 778 1359 820">Grade</th> <th data-bbox="1359 778 1496 820">休薬基準^{a)}</th> <th data-bbox="1496 778 1599 820">投与再開時の用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1211 820 1301 1082">間質性肺疾患</td> <td data-bbox="1301 820 1359 1082">Grade 1</td> <td data-bbox="1359 820 1496 1082">疑われる症状が発現した場合には、直ちに休薬、その後 CT 検査を含めた適切な検査を実施し、医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止</td> <td data-bbox="1496 820 1599 1082">医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には、同一用量で投与再開</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1211 1082 1301 1273">角膜炎</td> <td data-bbox="1301 1082 1359 1273">2</td> <td data-bbox="1359 1082 1496 1273">2 週間以上継続する場合は Grade 1 以下になるまで休薬</td> <td data-bbox="1496 1082 1599 1273">同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50mg に減量して再開可能。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1211 1273 1301 1401"></td> <td data-bbox="1301 1273 1359 1401">3</td> <td data-bbox="1359 1273 1496 1401">Grade 1 以下になるまで休薬</td> <td data-bbox="1496 1273 1599 1401">50mg で再開</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1211 1401 1301 1433">下痢</td> <td data-bbox="1301 1401 1359 1433">2</td> <td data-bbox="1359 1401 1496 1433">その症状が忍容できない場合は Grade 1 以下に回復するまで休薬</td> <td data-bbox="1496 1401 1599 1433">同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50mg に減量して再開</td> </tr> </tbody> </table>	副作用	Grade	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量	間質性肺疾患	Grade 1	疑われる症状が発現した場合には、直ちに休薬、その後 CT 検査を含めた適切な検査を実施し、医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止	医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には、同一用量で投与再開	角膜炎	2	2 週間以上継続する場合は Grade 1 以下になるまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50mg に減量して再開可能。		3	Grade 1 以下になるまで休薬	50mg で再開	下痢	2	その症状が忍容できない場合は Grade 1 以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50mg に減量して再開	
副作用	Grade	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量																					
間質性肺疾患	Grade 1	疑われる症状が発現した場合には、直ちに休薬、その後 CT 検査を含めた適切な検査を実施し、医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止	医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には、同一用量で投与再開																					
角膜炎	2	2 週間以上継続する場合は Grade 1 以下になるまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50mg に減量して再開可能。																					
	3	Grade 1 以下になるまで休薬	50mg で再開																					
下痢	2	その症状が忍容できない場合は Grade 1 以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50mg に減量して再開																					

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)			エルロチニブ塩酸塩(150mg)
					可能。	
			3	Grade 1 以下になるまで休薬。	50mg で再開	
			2	その症状が忍容できない場合は Grade 1 以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50mg に減量して再開可能。	
			3	Grade 1 以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mg で再開	
			3	Grade 2 以下になるまで休薬	50mg で再開	
			2	4 週間以上継続した場合は Grade 1 以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mg で再開	
			3	Grade 1 以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mg で再開	
			4	投与の中止	—	
			血液毒性			
			副作用	休薬基準 ^{a)}	投与再開時の用量	
			Grade 4 の血液毒性	Grade 2 以下になるまで休薬	同一用量で再開	
			Grade は CTCAE v3.0 により評価			
			本剤減量後の増量は行わない。			
			50mg で再開した後に規定された副作用が			

1.7 同種同効品一覧表
一般名：ゲフィチニブ

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)	エルロチニブ塩酸塩(150mg)
			再び発現した場合には、投与を中止する。 a)いずれの場合も3週間以上の連続した休薬で回復しない場合には、投与を中止する。 b)重篤又は致命的となる可能性がないと主治医が判断した場合を除く。	
禁忌	【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	【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 1.重篤な骨髄抑制のある患者〔重症感染症等を併発し、致命的となることがある。〕 2.感染症を合併している患者〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕 3.発熱を有し感染症の疑われる患者〔感染症が増悪し、致命的となることがある。〕 4.本剤又はポリソルベート80含有製剤 ^甲 に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者〔本剤はポリソルベート80を含有する。〕 5.妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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	【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	【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)	—	—	—
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	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増悪し、重症感染症等を併発するおそれがある。〕 (2)間質性肺炎又は肺線維症のある患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕 (3)肝障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれ	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 非小細胞肺癌患者で、間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質性肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等)の患者又はその既往歴のある患者。肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質性肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等)、肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)	エルロチニブ塩酸塩(150mg)
	<p>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)。〕</p>	<p>がある。「10.その他の注意」の項(2)及び【薬物動態】の項参照 (4)腎障害のある患者〔腎障害を増悪させるおそれがある。〕 (5)浮腫のある患者〔浮腫を増悪させるおそれがある。〕 (6)妊娠する可能性のある患者〔「2.重要な基本的注意」の項(5)参照〕</p>	<p>がある(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。] (2)肝機能障害のある患者〔肝機能障害が増悪することがある(「重大な副作用」の項参照)。本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。] (3)消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者〔消化管穿孔があらわれることがある(「重大な副作用」の項参照)。〕</p>	<p>照)。] (2)肝機能障害のある患者〔肝機能障害が増悪することがある(「重大な副作用」の項参照)。本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。] (3)消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者〔消化管穿孔があらわれることがある(「重大な副作用」の項参照)。〕</p>
	<p>2. 重要な基本的注意 (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(DL_{CO})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。 (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。 (3)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ヵ月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。 (4)下痢及び皮膚の副作用があらわれた場</p>	<p>2. 重要な基本的注意 (1)重篤な骨髄抑制が高頻度に起こるので、下記の点に留意すること。 1)投与後は頻りに臨床検査(血液検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 2)特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP上昇、発熱等の有無を確認する。発症又は増悪した場合には、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと(日本人を対象とした臨床試験において、前立腺癌患者(70mg/m²)では他癌腫の患者(70mg/m²)よりも感染症等の発現割合が高かった)。〔「4.副作用」の項参照〕 (2)脳転移病巣に対する効果は確立されていないので、脳転移病巣に対しては他の治療法を考慮すること。 (3)本剤による重篤な過敏症状があらわれることがあるので、特に本剤の初回及び第2回目の投与時は、観察を十分に行うこと。過敏症状は本剤の投与開始から数分以内に起こることがあるので、本剤投与開始後1時間は頻りにバイタルサイン(血圧、脈拍数等)のモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。重篤な過敏症状(呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等)</p>	<p>2. 重要な基本的注意 (1)本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。 (2)本剤の投与により、間質性肺炎患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。 (3)本剤の投与により間質性肺炎患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無)を十分に観察し、胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DL_{CO})等の検査を行うこと(「重大な副作用」の項参照)。 (4)本剤の投与によりALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい(「重大な副作用」の項参照)。 (5)癌腫では、ゲムシタピンの併用により、骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現するため、投与中は定期的に臨床検査を</p>	<p>2. 重要な基本的注意 (1)本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。 (2)本剤の投与により、間質性肺炎患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。 (3)本剤の投与により間質性肺炎患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無)を十分に観察し、胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DL_{CO})等の検査を行うこと(「重大な副作用」の項参照)。 (4)本剤の投与によりALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい(「重大な副作用」の項参照)。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ゲフィチニブ

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)	エルロチニブ塩酸塩(150mg)
	<p>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。</p> <p>(5)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）</p> <p>(6)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。</p> <p>(7)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）</p>	<p>が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、重篤な過敏症状が発現した症例には、本剤を再投与しないこと。〔「4.副作用」の項(1)及び「10.その他の注意」の項(1)参照〕</p> <p>(4)心・循環器系に対する観察を十分に行うこと。（ときに心不全、血圧低下、不整脈、動悸等があらわれることがある。）</p> <p>(5)動物実験（ラット）では、胚・胎児毒性（胚吸収・胎児死亡、発育遅延等）が認められ、催奇形性を示唆する所見も認められているので、以下の点に留意すること。</p> <p>1)投与開始にあたっては、妊娠していないことを確認すること。</p> <p>2)妊娠する可能性のある患者に対しては投与しないことを原則とする。やむを得ず投与する場合には、本剤が妊娠の維持、胎児の発育等に障害を与える可能性があることを十分に説明し、避妊を徹底するよう指導すること。</p> <p>3)本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には直ちに投与を中止すること。</p> <p>(6)動物実験（マウス、ラット、イヌ）において精巢毒性が認められているので、生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。</p>	<p>行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p>	
	<p>3. 相互作用 <i>in vitro</i> 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</p>	<p>3. 相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるので、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。〔【薬物動態】の項参照〕 併用注意（併用に注意すること） 薬剤名等 臨床症状・ 機序・危険因</p>	<p>3. 相互作用 本剤は、肝チトクロームP450（主にCYP3A4、CYP1A2）によって代謝される(【薬物動態】の3.代謝の項参照)。また、<i>in vitro</i>試験においてUDP-グルクロンシルトランスフェラーゼ (UGT) 1A1の阻害が認められたため、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受け</p>	<p>3. 相互作用 本剤は、肝チトクロームP450（主にCYP3A4、CYP1A2）によって代謝される(【薬物動態】の3.代謝の項参照)。また、<i>in vitro</i>試験においてUDP-グルクロンシルトランスフェラーゼ (UGT) 1A1の阻害が認められたため、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受け</p>

1.7 同種同効品一覧表
一般名：ゲフィチニブ

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)	エルロチニブ塩酸塩(150mg)																																			
	<p>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。</p> <p>一方、本薬は <i>in vitro</i> 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）。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4 誘導剤 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、バルピツール酸系薬物、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</td> <td>本剤の血中濃度が低下し、作用が减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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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、</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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、バルピツール酸系薬物、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、作用が减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、	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。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>措置方法</th> <th>子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>他の抗悪性腫瘍剤</td> <td>骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。</td> </tr> <tr> <td>放射線照射</td> <td>放射線療法を併用している患者で放射線肺臓炎があらわれることがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、肺陰影等が認められた場合には、本剤の投与及び放射線照射を中止するなど適切な処置を行うこと。</td> </tr> <tr> <td>アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリ</td> <td>骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量すること。これらの薬剤が CYP3A4 を阻害又はドセタキセルとの競合により、ドセタキセルの代謝が阻害され、その結</td> </tr> </tbody> </table>	措置方法	子	他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。	放射線照射	放射線療法を併用している患者で放射線肺臓炎があらわれることがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、肺陰影等が認められた場合には、本剤の投与及び放射線照射を中止するなど適切な処置を行うこと。	アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリ	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量すること。これらの薬剤が CYP3A4 を阻害又はドセタキセルとの競合により、ドセタキセルの代謝が阻害され、その結	<p>る薬物との相互作用の可能性がある（「その他の注意」の項参照）。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル等 グレープフルーツジュース</td> <td>ケトコナゾールと本剤を併用すると、本剤の AUC(中央値)が86%、Cmax(中央値)が69%上昇した。</td> <td>CYP3A4阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等</td> <td>リファンピシンと本剤を併用すると、本剤の AUC(中央値)が69%低下した。</td> <td>CYP3A4誘導剤等との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル等 グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと本剤を併用すると、本剤の AUC(中央値)が86%、Cmax(中央値)が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。	CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	リファンピシンと本剤を併用すると、本剤の AUC(中央値)が69%低下した。	CYP3A4誘導剤等との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。	<p>る薬物との相互作用の可能性がある（「その他の注意」の項参照）。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル等 グレープフルーツジュース</td> <td>ケトコナゾールと本剤を併用すると、本剤の AUC(中央値)が86%、Cmax(中央値)が69%上昇した。</td> <td>CYP3A4阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等</td> <td>リファンピシンと本剤を併用すると、本剤の AUC(中央値)が69%低下した。</td> <td>CYP3A4誘導剤等との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル等 グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと本剤を併用すると、本剤の AUC(中央値)が86%、Cmax(中央値)が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。	CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	リファンピシンと本剤を併用すると、本剤の AUC(中央値)が69%低下した。	CYP3A4誘導剤等との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
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、バルピツール酸系薬物、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、作用が减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、	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。																																					
措置方法	子																																						
他の抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量するか又は投与間隔を延長すること。																																						
放射線照射	放射線療法を併用している患者で放射線肺臓炎があらわれることがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、肺陰影等が認められた場合には、本剤の投与及び放射線照射を中止するなど適切な処置を行うこと。																																						
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール等 エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリ	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察し、減量すること。これらの薬剤が CYP3A4 を阻害又はドセタキセルとの競合により、ドセタキセルの代謝が阻害され、その結																																						
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																					
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル等 グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと本剤を併用すると、本剤の AUC(中央値)が86%、Cmax(中央値)が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。																																					
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	リファンピシンと本剤を併用すると、本剤の AUC(中央値)が69%低下した。	CYP3A4誘導剤等との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。																																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																					
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル等 グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと本剤を併用すると、本剤の AUC(中央値)が86%、Cmax(中央値)が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。																																					
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	リファンピシンと本剤を併用すると、本剤の AUC(中央値)が69%低下した。	CYP3A4誘導剤等との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。																																					

1.7 同種同効品一覧表
一般名：ゲフィチニブ

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ			ドセタキセル			エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)			エルロチニブ塩酸塩(150mg)		
	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			ン、ミダゾラム		果としてドセタキセルの血中濃度が上昇することが考えられる。	塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると、本剤のAUC(幾何平均値)が39%、Cmax(幾何平均値)が17%上昇した。	CYP1A2及びCYP3A4を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。	塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると、本剤のAUC(幾何平均値)が39%、Cmax(幾何平均値)が17%上昇した。	CYP1A2及びCYP3A4を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
	プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等 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。				プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	オメプラゾールと本剤を併用すると、本剤のAUC(幾何平均値)が46%低下した。	持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。	プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等	オメプラゾールと本剤を併用すると、本剤のAUC(幾何平均値)が46%低下した。	持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
	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。				H ₂ 受容体拮抗剤 ラニチジン等	ラニチジンと本剤を併用すると、本剤のAUC(幾何平均値)が33%低下した。	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。	H ₂ 受容体拮抗剤 ラニチジン等	ラニチジンと本剤を併用すると、本剤のAUC(幾何平均値)が33%低下した。	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
							抗凝血薬 ワルファリン等	INR増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査(プロトロンビン時間又は INR等)を行うこと。	機序不明	抗凝血薬 ワルファリン等	INR増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査(プロトロンビン時間又は INR等)を行うこと。	機序不明

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)			エルロチニブ塩酸塩(150mg)		
			タバコ(喫煙)	喫煙により本剤のAUC(平均値)が64%低下した。	喫煙によるCYP1A2の誘導により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。	タバコ(喫煙)	喫煙により本剤のAUC(平均値)が64%低下した。	喫煙によるCYP1A2の誘導により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
	<p>4. 副作用 特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」⁹⁾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) <u>国内第 III 相製造販売後臨床試験 (V-15-32) において、安全性評価対象症例 244 例中 233 例 (95.5%) に副作用が認められ、主な副作用は、発疹 158 例 (64.8%)、下痢 113 例 (46.3%)、皮膚乾燥 84 例 (34.4%) 等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は 13 例 (5.3%) で、そのうち死亡例は 3 例であった。</u> 日本人 114 例を含むアジア国際共同第 III 相臨床試験 (IPASS) において、安全性評価対象症例 607 例中 538 例 (88.6%) に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡 394 例 (64.9%)、下痢 254 例 (41.8%)、皮膚乾燥 143 例 (23.6%) 等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は 8 例 (1.3%) で、そのうち死亡例は 3 例であった。(効能・効果の一部変更承認時) (1) 重大な副作用</p>	<p>4. 副作用 〈国内臨床試験成績〉 単独投与及びボルモン不応性転移性前立腺癌におけるプレドニゾンとの併用による国内臨床試験において、治療関連死の疑われた症例が全投与症例 1,072 例中 14 例 (1.3%) に認められた。これらはいずれも、本剤の投与によって白血球減少、好中球減少を認め、うち感染症が誘発され肺炎又は敗血症が死因となったものが 8 例、敗血症ショックと肝不全により死亡したものが 1 例、感染症と糖尿病の増悪により死亡したものが 1 例、感染症後に DIC から多臓器不全に移行し死亡したものが 1 例、腎不全によるもの、DIC の疑いがあり多臓器不全によるもの又は間質性肺炎が疑われたものが各 1 例であった。 なお、前立腺癌においては、安全性評価症例 43 例中、Grade3 以上の感染症が 10 例 (23.3%)、間質性肺炎が 2 例 (4.7%) と高い割合で認められた。 (承認時及び効能追加時) 副作用 副作用は、国内前・後期第 II 相臨床試験における安全性評価症例 990 例で検討された。なお、副作用の内容及び頻度について、60 mg/m² と 70 mg/m² の用量による大きな差異は認められなかった。 主たる副作用発現率</p> <table border="1" data-bbox="801 1353 1196 1394"> <tr> <td>評価基準</td> <td>固形がん判定基準^{※5}</td> <td>NCI-CTC^{※6}</td> </tr> </table>	評価基準	固形がん判定基準 ^{※5}	NCI-CTC ^{※6}	<p>4. 副作用 国内第 I 相臨床試験 (15例)、国内第 I 相継続試験及び非小細胞肺癌を対象とした国内第 II 相臨床試験 (108例) において本剤単独療法を受けた安全性評価対象例 123 例中、123 例 (100.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 119 例 (96.7%)、下痢 88 例 (71.5%)、皮膚乾燥 80 例 (65.0%)、瘡痒症 76 例 (61.8%) 等であった。(承認時) 非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) において、安全性解析対象症例 3,488 例中 2,852 例 (81.8%) に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮膚疹等の発疹 2,199 例 (63.0%)、下痢 819 例 (23.5%) 等であった。間質性肺疾患は 158 例 (4.5%) に認められ、そのうち死亡に至った症例は 55 例 (1.6%) であった。なお、間質性肺疾患発現症例における死亡例の割合は 34.8% (55/158 例) であった。(2010 年 5 月集計時) 肺癌を対象とした国内第 II 相臨床試験において本剤とゲムシタピンとの併用療法を受けた安全性評価対象例 106 例中、105 例 (99.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮膚疹等の発疹 99 例 (93.4%)、白血球減少 85 例 (80.2%)、血小板減少、食欲不振各 77 例 (72.6%)、ヘモグロビン減少 76 例 (71.7%)、ヘマトクリット減少、好中球減少各 73 例 (68.9%) 等であった。(効能・効果追加承認時)</p>	<p>4. 副作用 国内第 I 相臨床試験 (15例)、国内第 I 相継続試験及び国内第 II 相臨床試験 (108例) における安全性評価対象例 123 例中、123 例 (100.0%) に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 119 例 (96.7%)、下痢 88 例 (71.5%)、皮膚乾燥 80 例 (65.0%)、瘡痒症 76 例 (61.8%) 等であった。(承認時) 特定使用成績調査 (全例調査) において、安全性解析対象症例 3,488 例中 2,852 例 (81.8%) に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮膚疹等の発疹 2,199 例 (63.0%)、下痢 819 例 (23.5%) 等であった。間質性肺疾患は 158 例 (4.5%) に認められ、そのうち死亡に至った症例は 55 例 (1.6%) であった。なお、間質性肺疾患発現症例における死亡例の割合は 34.8% (55/158 例) であった。(2010 年 5 月集計時) (1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患 (4.5%) : 間質性肺疾患 (間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質性肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等) があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 2) 肝炎、肝不全 (以上頻度不明^{注2)})、肝機能障害 (2.0%) : ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う重</p>	
評価基準	固形がん判定基準 ^{※5}	NCI-CTC ^{※6}						

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ゲフィチニブ

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)	エルロチニブ塩酸塩(150mg)																																																																									
	<p>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</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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)</p>	<p>ドセタキセル</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>用量</th> <th>60mg/m²*7</th> <th>70mg/m²*8</th> <th>70mg/m²*9</th> <th>70mg/m²(前立腺癌)^{※10}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用</td> <td>全体</td> <td>Grade3/4</td> <td>全体</td> <td>Grade3/4</td> </tr> <tr> <td>脱毛</td> <td>77.5% (585)</td> <td>16.7% (126)</td> <td>71.8% (79)</td> <td>23.6% (26)</td> </tr> <tr> <td>食欲不振</td> <td>59.9% (452)</td> <td>10.9% (82)</td> <td>50.9% (56)</td> <td>9.1% (10)</td> </tr> <tr> <td>倦怠感</td> <td>53.8% (406)</td> <td>8.7% (66)</td> <td>53.6% (59)</td> <td>10.0% (11)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>47.8% (361)</td> <td>6.9% (52)</td> <td>48.2% (53)</td> <td>9.1% (10)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>46.0% (347)</td> <td>0.9% (7)</td> <td>45.5% (50)</td> <td>0.0% (0)</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>22.8% (172)</td> <td>2.9% (22)</td> <td>20.9% (23)</td> <td>0.0% (0)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>2.0% (15)</td> <td>0.8% (6)</td> <td>0.0% (0)</td> <td>0.0% (0)</td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>※5：「固形がん化学療法効果増強の判定基準」の「副作用の記載様式」による ※6：「National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Version2」による ※7：755例 ※8：卵巣癌110例 ※9：82例(食道癌49例+子宮体癌33例) ※10：前立腺癌43例 ※11：NCI-CTCではGrade3-4の評価基準がない</p> <p>臨床検査値異常 国内前・後期第Ⅱ相臨床試験において、次のような臨床検査値異常が認められた。70mg/m²の用量では、60mg/m²投与時に比べ骨髄抑制がさらに強くあらわれ、好中球減少、ヘモグロビン減少等の発現率が高かった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">検査項目</th> <th>60mg/m²</th> <th>70mg/m²*12</th> <th>70mg/m²(前立腺癌)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">白血球減少</td> <td>全体</td> <td>97.2% (733/754)</td> <td>97.9% (188/192)</td> <td>97.7% (42/43)</td> </tr> <tr> <td>未満</td> <td>65.3% (492/754)</td> <td>81.8% (157/192)</td> <td>81.4% (35/43)</td> </tr> <tr> <td>1,000/mm³未満</td> <td>14.7% (111/754)</td> <td>27.1% (52/192)</td> <td>20.9% (9/43)</td> </tr> <tr> <td>好中球</td> <td>全体</td> <td>95.2%</td> <td>98.4%</td> <td>95.3%</td> </tr> </tbody> </table>	用量	60mg/m ² *7	70mg/m ² *8	70mg/m ² *9	70mg/m ² (前立腺癌) ^{※10}	副作用	全体	Grade3/4	全体	Grade3/4	脱毛	77.5% (585)	16.7% (126)	71.8% (79)	23.6% (26)	食欲不振	59.9% (452)	10.9% (82)	50.9% (56)	9.1% (10)	倦怠感	53.8% (406)	8.7% (66)	53.6% (59)	10.0% (11)	悪心	47.8% (361)	6.9% (52)	48.2% (53)	9.1% (10)	嘔吐	46.0% (347)	0.9% (7)	45.5% (50)	0.0% (0)	発熱	22.8% (172)	2.9% (22)	20.9% (23)	0.0% (0)	下痢	2.0% (15)	0.8% (6)	0.0% (0)	0.0% (0)	感染症					検査項目		60mg/m ²	70mg/m ² *12	70mg/m ² (前立腺癌)	白血球減少	全体	97.2% (733/754)	97.9% (188/192)	97.7% (42/43)	未満	65.3% (492/754)	81.8% (157/192)	81.4% (35/43)	1,000/mm ³ 未満	14.7% (111/754)	27.1% (52/192)	20.9% (9/43)	好中球	全体	95.2%	98.4%	95.3%	<p>(1)重大な副作用</p> <p>1)間質性肺疾患(非小細胞肺癌4.5%、肺癌8.5%)：間質性肺疾患(間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質性肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等)があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2)肝炎、肝不全(以上頻度不明^{※2)})、肝機能障害(非小細胞肺癌2.0%、肺癌12.3%)：ALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>3)重度の下痢(非小細胞肺癌1.1%、肺癌0.9%)：下痢があらわれることがあるので、患者状態により止瀉薬(ロペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。なお、重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例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。</p> <p>4)急性腎不全(非小細胞肺癌0.1%、肺癌頻度不明^{※2)})：急性腎不全等の重篤な腎機能障害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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>5)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明^{※2)})、多形紅斑(0.1%未満)：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>6)消化管穿孔(0.1%未満)、消化管潰瘍(0.2%)、消化管出血(0.1%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。</p> <p>7)角膜穿孔(頻度不明^{※2)})、角膜潰瘍(0.1%</p>	<p>篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>3)重度の下痢(1.1%)：下痢があらわれることがあるので、患者状態により止瀉薬(ロペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。なお、重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例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。</p> <p>4)急性腎不全(0.1%)：急性腎不全等の重篤な腎機能障害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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>5)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%未満)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明^{※2)})、多形紅斑(0.1%未満)：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>7)角膜穿孔(頻度不明^{※2)})、角膜潰瘍(0.1%</p>
用量	60mg/m ² *7	70mg/m ² *8	70mg/m ² *9	70mg/m ² (前立腺癌) ^{※10}																																																																									
副作用	全体	Grade3/4	全体	Grade3/4																																																																									
脱毛	77.5% (585)	16.7% (126)	71.8% (79)	23.6% (26)																																																																									
食欲不振	59.9% (452)	10.9% (82)	50.9% (56)	9.1% (10)																																																																									
倦怠感	53.8% (406)	8.7% (66)	53.6% (59)	10.0% (11)																																																																									
悪心	47.8% (361)	6.9% (52)	48.2% (53)	9.1% (10)																																																																									
嘔吐	46.0% (347)	0.9% (7)	45.5% (50)	0.0% (0)																																																																									
発熱	22.8% (172)	2.9% (22)	20.9% (23)	0.0% (0)																																																																									
下痢	2.0% (15)	0.8% (6)	0.0% (0)	0.0% (0)																																																																									
感染症																																																																													
検査項目		60mg/m ²	70mg/m ² *12	70mg/m ² (前立腺癌)																																																																									
白血球減少	全体	97.2% (733/754)	97.9% (188/192)	97.7% (42/43)																																																																									
	未満	65.3% (492/754)	81.8% (157/192)	81.4% (35/43)																																																																									
	1,000/mm ³ 未満	14.7% (111/754)	27.1% (52/192)	20.9% (9/43)																																																																									
好中球	全体	95.2%	98.4%	95.3%																																																																									

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)	エルロチニブ塩酸塩(150mg)																																																																																																																																												
	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1~10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全身</td> <td></td> <td></td> <td>無力症、疲労、倦怠感</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹、そう痒症、皮膚乾燥、皮膚亀裂、さ瘡等の皮膚症状</td> <td>爪の障害</td> <td>脱毛、皮下出血、皮膚血管炎</td> </tr> <tr> <td>眼^(注1)</td> <td></td> <td></td> <td>結膜炎、眼瞼炎、角膜びらん^(注2)、眼乾燥^(注3)</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢</td> <td>嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎</td> <td>口内乾燥^(注4)</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>白血球減少、血小板減少</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能障害 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>血管浮腫、蕁麻疹</td> </tr> </tbody> </table>		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、さ瘡等の皮膚症状	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4)	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	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>減少</td> <td>1,000/mm³未満</td> <td>84.6% (711/747)</td> <td>90.0% (187/190)</td> <td>93.0% (41/43)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>500/mm³未満</td> <td>60.6% (453/747)</td> <td>73.7% (140/190)</td> <td>74.4% (32/43)</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン減少</td> <td>全体</td> <td>50.9% (384/754)</td> <td>78.1% (150/192)</td> <td>76.7% (33/43)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>8.0g/dL未満</td> <td>7.7% (58/754)</td> <td>16.7% (32/192)</td> <td>9.3% (4/43)</td> </tr> <tr> <td>血小板減少</td> <td>全体</td> <td>11.7% (88/753)</td> <td>13.0% (25/192)</td> <td>9.3% (4/43)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>50×10⁹/L未満</td> <td>3.2% (24/753)</td> <td>1.6% (3/192)</td> <td>0.0% (0/43)</td> </tr> <tr> <td>AST(GOT)上昇</td> <td>全体</td> <td>20.1% (151/752)</td> <td>31.8% (61/192)</td> <td>39.5% (17/43)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>50IU以上</td> <td>0.4% (3/752)</td> <td>0.0% (0/192)</td> <td>0.0% (0/43)</td> </tr> <tr> <td>ALT (GPT)上昇</td> <td>全体</td> <td>20.2% (152/753)</td> <td>26.6% (51/192)</td> <td>46.5% (20/43)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>50IU以上</td> <td>0.3% (2/753)</td> <td>0.0% (0/192)</td> <td>0.0% (0/43)</td> </tr> <tr> <td>BUN上昇</td> <td>全体</td> <td>4.1% (31/754)</td> <td>10.4% (20/192)</td> <td>—※13</td> </tr> <tr> <td></td> <td>61mg/dL以上</td> <td>0.7% (5/754)</td> <td>0.5% (1/192)</td> <td>—※13</td> </tr> </tbody> </table> <p>※12 : 卵巣癌+食道癌+子宮体癌 ※13 : 前立腺癌では規定検査項目としなかった</p> <p>好中球数の推移 (中央値)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>用量</th> <th>好中球数の Nadir^(注14)</th> <th>Nadir までの期間</th> <th>Nadir から 2,000/mm³ 以上に回復するまでの期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60mg/m²</td> <td>527.5/mm³</td> <td>9日</td> <td>8日^(注16)</td> </tr> <tr> <td>70mg/m²^(注15)</td> <td>412.0/mm³</td> <td>8日</td> <td>6日^(注17)</td> </tr> <tr> <td>70mg/m² (前立腺癌)</td> <td>594.0/mm³</td> <td>9日</td> <td>6日^(注18)</td> </tr> </tbody> </table> <p>※14 : コース内最低値 ※15 : 卵巣癌+食道癌+子宮体癌 ※16 : 全 1544 コース中 587 コース (38.0%) で G-CSF 製剤を使用 ※17 : 全 439 コース中 281 コース (64.0%) で G-CSF 製剤を使用 ※18 : 全 120 コース中 70 コース (58.3%) で G-CSF 製剤を使用</p> <p>(使用成績調査) 使用成績調査における安全性評価症例 3,281 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) は 3,093 例 (94.3%) に認められた。主な副作用は、食欲不振 1,908 例 (58.2%)、</p>	減少	1,000/mm ³ 未満	84.6% (711/747)	90.0% (187/190)	93.0% (41/43)		500/mm ³ 未満	60.6% (453/747)	73.7% (140/190)	74.4% (32/43)	ヘモグロビン減少	全体	50.9% (384/754)	78.1% (150/192)	76.7% (33/43)		8.0g/dL未満	7.7% (58/754)	16.7% (32/192)	9.3% (4/43)	血小板減少	全体	11.7% (88/753)	13.0% (25/192)	9.3% (4/43)		50×10 ⁹ /L未満	3.2% (24/753)	1.6% (3/192)	0.0% (0/43)	AST(GOT)上昇	全体	20.1% (151/752)	31.8% (61/192)	39.5% (17/43)		50IU以上	0.4% (3/752)	0.0% (0/192)	0.0% (0/43)	ALT (GPT)上昇	全体	20.2% (152/753)	26.6% (51/192)	46.5% (20/43)		50IU以上	0.3% (2/753)	0.0% (0/192)	0.0% (0/43)	BUN上昇	全体	4.1% (31/754)	10.4% (20/192)	—※13		61mg/dL以上	0.7% (5/754)	0.5% (1/192)	—※13	用量	好中球数の Nadir ^(注14)	Nadir までの期間	Nadir から 2,000/mm ³ 以上に回復するまでの期間	60mg/m ²	527.5/mm ³	9日	8日 ^(注16)	70mg/m ² ^(注15)	412.0/mm ³	8日	6日 ^(注17)	70mg/m ² (前立腺癌)	594.0/mm ³	9日	6日 ^(注18)	<p>(Toxic Epidermal Necrosis : TEN) (頻度不明^(注2))、多形紅斑 (非小細胞肺癌0.1%未満、膵癌頻度不明^(注2)) : 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>6)消化管穿孔 (非小細胞肺癌0.1%未満、膵癌頻度不明^(注2))、消化管潰瘍 (非小細胞肺癌0.2%、膵癌頻度不明^(注2))、消化管出血 (非小細胞肺癌0.1%未満、膵癌0.9%) : 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。</p> <p>7)角膜穿孔 (頻度不明^(注2))、角膜潰瘍 (非小細胞肺癌0.1%未満、膵癌頻度不明^(注2)) : 角膜穿孔、角膜潰瘍があらわれることがあるので、眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>注2) 海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。</p> <p>(2)その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 (頻度不明は※)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上又は頻度不明^(注)</th> <th>1%以上5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚^(注3)</td> <td>ざ瘡様皮疹等の発疹 (64.2%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂 (9.1%)、爪囲炎等の爪の障害 (8.5%)、掻痒症 (5.8%)、男性型多毛症※</td> <td></td> <td>皮膚潰瘍、脱毛、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎、光線過敏症</td> </tr> <tr> <td>眼^(注4)</td> <td></td> <td>結膜炎</td> <td>角膜炎、眼乾燥、眼瞼炎、角膜びらん、睫毛/眉毛の異常、眼掻痒症、眼脂、霧視</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>ビリルビン上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上又は頻度不明 ^(注)	1%以上5%未満	1%未満	皮膚 ^(注3)	ざ瘡様皮疹等の発疹 (64.2%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂 (9.1%)、爪囲炎等の爪の障害 (8.5%)、掻痒症 (5.8%)、男性型多毛症※		皮膚潰瘍、脱毛、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎、光線過敏症	眼 ^(注4)		結膜炎	角膜炎、眼乾燥、眼瞼炎、角膜びらん、睫毛/眉毛の異常、眼掻痒症、眼脂、霧視	肝臓			ビリルビン上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇	<p>未満) : 角膜穿孔、角膜潰瘍があらわれることがあるので、眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>注2) 海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。</p> <p>(2)その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 (頻度不明は※)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上又は頻度不明^(注)</th> <th>1%以上5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚^(注3)</td> <td>ざ瘡様皮疹等の発疹 (64.2%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂 (9.1%)、爪囲炎等の爪の障害 (8.5%)、掻痒症 (5.8%)、男性型多毛症※</td> <td></td> <td>皮膚潰瘍、脱毛、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎、光線過敏症</td> </tr> <tr> <td>眼^(注4)</td> <td></td> <td>結膜炎</td> <td>角膜炎、眼乾燥、眼瞼炎、角膜びらん、睫毛/眉毛の異常、眼掻痒症、眼脂、霧視</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>ビリルビン上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上又は頻度不明 ^(注)	1%以上5%未満	1%未満	皮膚 ^(注3)	ざ瘡様皮疹等の発疹 (64.2%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂 (9.1%)、爪囲炎等の爪の障害 (8.5%)、掻痒症 (5.8%)、男性型多毛症※		皮膚潰瘍、脱毛、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎、光線過敏症	眼 ^(注4)		結膜炎	角膜炎、眼乾燥、眼瞼炎、角膜びらん、睫毛/眉毛の異常、眼掻痒症、眼脂、霧視	肝臓			ビリルビン上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇
	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、さ瘡等の皮膚症状	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4)																																																																																																																																													
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																																																																																																																																													
減少	1,000/mm ³ 未満	84.6% (711/747)	90.0% (187/190)	93.0% (41/43)																																																																																																																																												
	500/mm ³ 未満	60.6% (453/747)	73.7% (140/190)	74.4% (32/43)																																																																																																																																												
ヘモグロビン減少	全体	50.9% (384/754)	78.1% (150/192)	76.7% (33/43)																																																																																																																																												
	8.0g/dL未満	7.7% (58/754)	16.7% (32/192)	9.3% (4/43)																																																																																																																																												
血小板減少	全体	11.7% (88/753)	13.0% (25/192)	9.3% (4/43)																																																																																																																																												
	50×10 ⁹ /L未満	3.2% (24/753)	1.6% (3/192)	0.0% (0/43)																																																																																																																																												
AST(GOT)上昇	全体	20.1% (151/752)	31.8% (61/192)	39.5% (17/43)																																																																																																																																												
	50IU以上	0.4% (3/752)	0.0% (0/192)	0.0% (0/43)																																																																																																																																												
ALT (GPT)上昇	全体	20.2% (152/753)	26.6% (51/192)	46.5% (20/43)																																																																																																																																												
	50IU以上	0.3% (2/753)	0.0% (0/192)	0.0% (0/43)																																																																																																																																												
BUN上昇	全体	4.1% (31/754)	10.4% (20/192)	—※13																																																																																																																																												
	61mg/dL以上	0.7% (5/754)	0.5% (1/192)	—※13																																																																																																																																												
用量	好中球数の Nadir ^(注14)	Nadir までの期間	Nadir から 2,000/mm ³ 以上に回復するまでの期間																																																																																																																																													
60mg/m ²	527.5/mm ³	9日	8日 ^(注16)																																																																																																																																													
70mg/m ² ^(注15)	412.0/mm ³	8日	6日 ^(注17)																																																																																																																																													
70mg/m ² (前立腺癌)	594.0/mm ³	9日	6日 ^(注18)																																																																																																																																													
	5%以上又は頻度不明 ^(注)	1%以上5%未満	1%未満																																																																																																																																													
皮膚 ^(注3)	ざ瘡様皮疹等の発疹 (64.2%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂 (9.1%)、爪囲炎等の爪の障害 (8.5%)、掻痒症 (5.8%)、男性型多毛症※		皮膚潰瘍、脱毛、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎、光線過敏症																																																																																																																																													
眼 ^(注4)		結膜炎	角膜炎、眼乾燥、眼瞼炎、角膜びらん、睫毛/眉毛の異常、眼掻痒症、眼脂、霧視																																																																																																																																													
肝臓			ビリルビン上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇																																																																																																																																													
	5%以上又は頻度不明 ^(注)	1%以上5%未満	1%未満																																																																																																																																													
皮膚 ^(注3)	ざ瘡様皮疹等の発疹 (64.2%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂 (9.1%)、爪囲炎等の爪の障害 (8.5%)、掻痒症 (5.8%)、男性型多毛症※		皮膚潰瘍、脱毛、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎、光線過敏症																																																																																																																																													
眼 ^(注4)		結膜炎	角膜炎、眼乾燥、眼瞼炎、角膜びらん、睫毛/眉毛の異常、眼掻痒症、眼脂、霧視																																																																																																																																													
肝臓			ビリルビン上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP上昇、LDH上昇																																																																																																																																													

1.7 同種同効品一覧表
一般名：ゲフィチニブ

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)	エルロチニブ塩酸塩(150mg)
	<p>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</p> <p>注1) 眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。 注2) 症状は可逆的である。異所性睫毛に伴い起こる場合もある。 注3) 他の乾燥症状（主に皮膚症状）に関連して起こる場合もある。 注4) ワルファリンとの併用時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）</p> <p>発現頻度は特別調査「イレッサ錠 250 プロソベクティブ調査」¹⁾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。</p>	<p>脱毛 1,859 例 (56.7%)、全身倦怠感 1,629 例 (49.6%)、悪心 1,592 例 (48.5%)、嘔吐 1,587 例 (48.4%) 等であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少 2,634 例 (80.3%)、好中球減少 2,423 例 (73.8%)、ヘモグロビン減少 1,525 例 (46.5%) 等であった。（再審査終了時）</p> <p>〈海外臨床試験成績〉</p> <p>海外で実施したホルモン不応性転移性前立腺癌に対するブレドニゾン又はブレドニゾンとの併用による第Ⅲ相試験において、本剤 75mg/m² を投与した安全性評価対象例 332 例中、治療関連死の疑われた症例は 1 例 (0.3%) であった。主な副作用は、脱毛 216 例 (65.1%)、全身倦怠感 142 例 (42.8%)、悪心 118 例 (35.5%) 等であった。Grade 3 以上の発現率では全身倦怠感 13 例 (3.9%) が最も高かった。また、臨床検査値異常については、検査を実施した 328 例中、主なものはヘモグロビン減少 218 例 (66.5%)、Al-P 上昇 204 例 (62.2%)、好中球減少 134 例 (40.9%)、白血球減少 132 例 (40.2%) 等であった。Grade 3 以上で主なものは、好中球減少 105 例 (32.0%)、白血球減少 79 例 (24.1%)、Al-P 上昇 38 例 (11.6%) 等であった。</p> <p>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認時及び効能追加時までの前・後期第Ⅱ相臨床試験 990 例及び使用成績調査 3,281 例の集計に基づく。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 骨髄抑制（頻度上記）… 汎血球減少、白血球減少、好中球減少（発熱性好中球減少を含む）、ヘモグロビン減少、血小板減少等があらわれるので、血液検査を十分にを行い、異常が認められた場合には、</p>	<p>皮膚^{注3)} ざ瘡様皮疹等の発疹 (64.2%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂 (9.1%)、爪囲炎等の爪の障害 (8.5%)、掻痒症 (5.8%)、男性型多毛症*</p> <p>皮膚潰瘍、脱毛、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎、光線過敏症</p> <p>眼^{注4)} 結膜炎 角膜炎、眼乾燥、角膜びらん、睫毛/眉毛の異常、眼瞼痒症、眼脂、霧視</p> <p>肝臓 ビリルビン上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、ALP 上昇、LDH 上昇 γ-GTP 上昇</p> <p>腎臓 クレアチニン上昇 尿潜血陽性、BUN 上昇、尿沈渣異常</p> <p>血液 貧血 白血球増加、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、好中球増加、好中球減少</p> <p>消化器 下痢 (25.2%)、口内炎 (10.0%)、食欲不振 (7.5%) 悪心、嘔吐、口唇炎、腹痛 便秘、口内乾燥、胃炎、アミラーゼ増加、腸炎、食道炎、胸やけ</p> <p>呼吸器 鼻出血、咳嗽、呼</p>	<p>腎臓 クレアチニン上昇 尿潜血陽性、BUN 上昇、尿沈渣異常</p> <p>血液 貧血 白血球増加、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、好中球増加、好中球減少</p> <p>消化器 下痢 (25.2%)、口内炎 (10.0%)、食欲不振 (7.5%) 悪心、嘔吐、口唇炎、腹痛 便秘、口内乾燥、胃炎、アミラーゼ増加、腸炎、食道炎、胸やけ</p> <p>呼吸器 鼻出血、咳嗽、呼</p> <p>精神神経系 味覚異常 不眠症、頭痛、浮動性めまい</p> <p>その他 感染症、発熱、倦怠感、疲労、電解質異常、CRP 上昇 体重減少、血中アルブミン減少、血糖値上昇、総蛋白減少、血圧上昇</p> <p>注3) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。 注4) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。</p>

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)				エルロチニブ塩酸塩(150mg)
		<p>投与間隔の延長、減量、休業等の適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては G - CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。</p> <p>2)ショック症状 (0.2%) ・アナフィラキシー様反応 (0.2%) ...呼吸困難、気管支痙攣、血圧低下、胸部圧迫感、発疹等のショック症状・アナフィラキシー様反応があらわれることがあるので、十分に観察を行い、関連する徴候が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3)黄疸、肝不全、肝機能障害 (頻度不明) ... 黄疸、肝不全、AST (GOT) ・ALT (GPT) ・Al - P の著しい上昇等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行い、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。</p> <p>4)急性腎不全 (0.1%未満) ...急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査の値に注意して観察を十分に行い、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。</p> <p>5)間質性肺炎 (0.6%)、肺線維症 (0.1%未満) ...間質性肺炎、肺線維症があらわれることがある。[「10. その他の注意」の項(5)参照] また、放射線療法を併用している患者で同様の臨床症状(放射線肺臓炎)があらわれることがある。[「3. 相互作用」の項参照] 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。</p> <p>6)心不全 (0.1%未満) ...心不全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。</p>	精神神経系		味覚異常	吸困難、喀血、口腔咽頭痛	不眠症、頭痛、浮動性めまい
			その他		感染症、発熱、倦怠感、疲労、電解質異常、CRP上昇	体重減少、血中アルブミン減少、血糖値上昇、総蛋白減少、血圧上昇	注3) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。 注4) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。 膝癌 (ゲムシタピンとの併用療法) (頻度不明は※)
				20%以上又は頻度不明	10%以上20%未満	10%未満	
			皮膚 ^(注3)	ざ瘡様皮疹等の発疹 (93.4%)、掻痒症 (53.8%)、皮膚乾燥・皮膚亀裂 (46.2%)、脱毛、男性型多毛症*、光線過敏症*	爪囲炎等の爪の障害	皮膚剥脱、皮膚色素沈着	
			眼 ^(注4)			結膜炎、角膜炎、睫毛/眉毛の異常、眼乾燥、眼瞼炎、眼脂、霧視	

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)			エルロチニブ塩酸塩(150mg)	
		<p>7)播種性血管内凝固症候群 (DIC) (0.2%) ... 播種性血管内凝固症候群 (DIC) があらわれることがあるので、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノーゲン濃度等の血液検査を適宜行うこと。症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8)腸管穿孔 (0.1%未満)、胃腸出血 (0.4%)、虚血性大腸炎 (頻度不明)、大腸炎 (0.1%未満) ... 腸管穿孔、胃腸出血、虚血性大腸炎、大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、吐血、下血、下痢等の症状があらわ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。</p> <p>9)イレウス (0.2%) ... イレウス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。</p> <p>10)急性呼吸促進症候群 (0.1%未満) ... 急性呼吸促進症候群があらわれることがあるので、呼吸障害等がみられた場合には観察を十分に行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11)急性膵炎 (頻度不明) ... 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、血清アミラーゼ値等に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。</p> <p>12)皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群) (頻度不明)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (頻度不明)、多形紅斑 (0.1%未満) ... 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、多形紅斑等の水疱性・滲出性皮疹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。</p> <p>13)心タンポナーデ (頻度不明)、肺水腫</p>	肝臓	ALT(GPT) 上昇 (55.7%)、AST(GOT) 上昇 (53.8%)、γ-GTP 上昇 (33.0%)、ALP 上昇、LDH 上昇	ビリルビン 上昇		
			腎臓		尿潜血陽性、尿中蛋白陽性、BUN 上昇	クレアチニン上昇	
			血液	白血球減少 (80.2%)、血小板減少 (72.6%)、ヘモグロビン減少 (71.7%)、好中球減少 (68.9%)、ヘマトクリット減少 (68.9%)、赤血球減少 (67.9%)、リンパ球減少 (43.4%)	単球減少、血小板増加	好酸球減少、貧血、白血球増加	
			消化器	食欲不振 (72.6%)、悪心 (52.8%)、下痢 (49.1%)、口内炎 (35.8%)、嘔吐、便秘、鼓腸*	血中アミラーゼ増加	口唇炎、腹痛、消化不良、口内乾燥、食道炎、胃炎、腸炎	
			呼吸器			咳嗽、鼻出血、鼻	

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)			エルロチニブ塩酸塩(150mg)																		
		<p>(0.1%未満)、浮腫・体液貯留(0.7%^{注)}) ...心タンポナーデ、肺水腫、緊急ドレナージを要する胸水、腹水等の重篤な浮腫・体液貯留が報告されている。 [「10.その他の注意」の項(1)参照]</p> <p>14)心筋梗塞(0.1%未満)、静脈血栓塞栓症(頻度不明) ...心筋梗塞、静脈血栓塞栓症が報告されている。</p> <p>15)感染症(2.5%^{注)}) ...敗血症、肺炎等の感染症が報告されている。異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。[「2.重要な基本的注意」の項(1)参照]</p> <p>16)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明) ...抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、痙攣、意識障害等の症状があらわれた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。</p> <p>17)その他、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、末梢神経障害、四肢の脱力感等の末梢性運動障害、Radiation Recall 現象が報告されている。</p> <p>注)臨床試験で認められた Grade 3 以上の副作用から頻度を算出した。</p> <p>(2)その他の副作用 以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬・中止など適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>50%以上又は *頻度不明</th> <th>5~50%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>食欲不振</td> <td>悪心・嘔吐 注、下痢、口内炎</td> <td>便潜血、腹痛、腹部膨満感、便秘、舌炎、口内乾燥、胃・十二指腸潰瘍、食道炎、しゃっくり</td> </tr> </tbody> </table>		50%以上又は *頻度不明	5~50%未満	5%未満	消化器	食欲不振	悪心・嘔吐 注、下痢、口内炎	便潜血、腹痛、腹部膨満感、便秘、舌炎、口内乾燥、胃・十二指腸潰瘍、食道炎、しゃっくり	<table border="1"> <tr> <td>精神神経系</td> <td>味覚異常</td> <td></td> <td>咽頭炎、呼吸困難</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労(52.8%)、体重減少(50.0%)、血中アルブミン減少(33.0%)、発熱(30.2%)、CRP 上昇、総蛋白減少、血中カリウム等の電解質異常</td> <td>倦怠感</td> <td>不眠症、頭痛、ニューロバシー、うつ病、浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>血圧上昇、血中コレステロール減少、血糖値上昇、KL-6増加、浮腫、感染症(肺炎、蜂巣炎等)、悪寒</td> </tr> </table>	精神神経系	味覚異常		咽頭炎、呼吸困難	その他	疲労(52.8%)、体重減少(50.0%)、血中アルブミン減少(33.0%)、発熱(30.2%)、CRP 上昇、総蛋白減少、血中カリウム等の電解質異常	倦怠感	不眠症、頭痛、ニューロバシー、うつ病、浮動性めまい				血圧上昇、血中コレステロール減少、血糖値上昇、KL-6増加、浮腫、感染症(肺炎、蜂巣炎等)、悪寒	
	50%以上又は *頻度不明	5~50%未満	5%未満																					
消化器	食欲不振	悪心・嘔吐 注、下痢、口内炎	便潜血、腹痛、腹部膨満感、便秘、舌炎、口内乾燥、胃・十二指腸潰瘍、食道炎、しゃっくり																					
精神神経系	味覚異常		咽頭炎、呼吸困難																					
その他	疲労(52.8%)、体重減少(50.0%)、血中アルブミン減少(33.0%)、発熱(30.2%)、CRP 上昇、総蛋白減少、血中カリウム等の電解質異常	倦怠感	不眠症、頭痛、ニューロバシー、うつ病、浮動性めまい																					
			血圧上昇、血中コレステロール減少、血糖値上昇、KL-6増加、浮腫、感染症(肺炎、蜂巣炎等)、悪寒																					

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ゲフィチニブ

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル		エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)	エルロチニブ塩酸塩(150mg)
		過敏症			
		皮膚	脱毛、*皮膚エリテマトーデス、*強皮症様変化		
		精神・神経系	しびれ感		
		神経・筋症状			
		肝臓	AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-P・LDH 上昇		
		腎臓			
		循環器			
		呼吸器			

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)	エルロチニブ塩酸塩(150mg)				
		<table border="1"> <tr> <td>その他</td> <td>全身倦怠感、※涙道閉塞</td> <td>発熱、浮腫、総蛋白・アルブミン異常</td> <td>A/G比・CK(CPK)異常、静脈炎、疼痛、胸痛、全身痛、熱感、腰痛、鼻出血、ほてり、脱水、流涙、結膜炎</td> </tr> </table> <p>注) 臨床試験で認められた副作用から頻度を算出した。</p>	その他	全身倦怠感、※涙道閉塞	発熱、浮腫、総蛋白・アルブミン異常	A/G比・CK(CPK)異常、静脈炎、疼痛、胸痛、全身痛、熱感、腰痛、鼻出血、ほてり、脱水、流涙、結膜炎		
その他	全身倦怠感、※涙道閉塞	発熱、浮腫、総蛋白・アルブミン異常	A/G比・CK(CPK)異常、静脈炎、疼痛、胸痛、全身痛、熱感、腰痛、鼻出血、ほてり、脱水、流涙、結膜炎					
	<p>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。</p>	<p>5. 高齢者への投与 副作用の発現に注意し、投与間隔及び投与量に留意すること。副作用があらわれた場合には、休薬、投与間隔の延長等の適切な処置を行うこと。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]</p>	<p>5. 高齢者への投与 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。</p>	<p>5. 高齢者への投与 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。</p>				
	<p>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。</p>	<p>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患者には投与しないこと。[動物実験(ラット)で胚・胎児致死作用、胎児及び出生児の発育・発達遅延、催奇形性を示唆する所見が認められている。] (2)授乳婦に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)で乳汁中への移行が報告されている。]</p>	<p>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、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること。また、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。[妊婦における使用経験はない。動物実験では、流産(ウサギ)、胚致死及び生存胎児数減少(ウサギ、ラット)が報告されている。また、胎児中(ラット)に移行することが報告されている。] (2)授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。また、動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]</p>	<p>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、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること。また、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。[妊婦における使用経験はない。動物実験では、流産(ウサギ)、胚致死及び生存胎児数減少(ウサギ、ラット)が報告されている。また、胎児中(ラット)に移行することが報告されている。] (2)授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。また、動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]</p>				
	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は</p>	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は</p>	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は</p>	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は</p>				

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ゲフィチニブ

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)	エルロチニブ塩酸塩(150mg)
	小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。	小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]	小児に対する安全性は確立していない。	小児に対する安全性は確立していない。
	—	8. 過量投与 本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与時に予期される主な合併症は、骨髄抑制、末梢性神経毒性及び粘膜炎である。過量投与が行われた場合には、患者を特別な設備下で管理し、バイタルサイン等を十分に監視すること。	8. 過量投与 過量投与時に重度の下痢、発疹、ALT (GPT)、AST (GOT) の上昇等が発現することがある。このような場合には、本剤の投与を休業し、必要に応じて適切な処置を行うこと。	8. 過量投与 過量投与時に重度の下痢、発疹、ALT (GPT)、AST (GOT) の上昇等が発現することがある。このような場合には、本剤の投与を休業し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
	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。]	9. 適用上の注意 (1)調製時 1)溶解液に溶解後は速やかに輸液(生理食塩液又は5%ブドウ糖液)に混和すること。輸液と混和した後は速やかに使用すること。 2)他剤との混注を行わないこと。 3)本剤が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には、直ちに多量の流水で洗い流すこと。 (2)投与時 1)必ず1時間以上かけて点滴静脈内投与すること。皮下、筋肉内には投与しないこと。 2)静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死をおこすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。	9. 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、更には穿孔をお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。]	9. 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、更には穿孔をお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。]
	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。	10. その他の注意 (1)外国における前投与： 本剤の1回最大投与量を100mg/m ² としている欧米においては、浮腫の発現率及び重篤度が高く、浮腫並びに過敏症状の軽減を目的として、副腎皮質ホルモン剤による前投与が行われている。前投与としては、デキサメタゾン(16mg/日、8mg 1日2回)等を、本剤の投与前日から3日間、単独経口投与することが望ま	10. その他の注意 (1)国内で実施した非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査(全例調査)における多変量解析の結果、喫煙歴有、ECOG Performance Status: 2-4、間質性肺疾患の合併又は既往、肺感染症の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された。(2010年5月集計時) (2)海外において、化学療法未治療の進行	10. その他の注意 (1)国内で実施した特定使用成績調査(全例調査)における多変量解析の結果、喫煙歴有、ECOG Performance Status: 2-4、間質性肺疾患の合併又は既往、肺感染症の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された。(2010年5月集計時) (2)海外において、化学療法未治療の進行

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)	エルロチニブ塩酸塩(150mg)
	<p>(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」¹⁾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。</p> <p>(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」(V-15-33)²⁾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。</p> <p>(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（III 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)において、全生存期間の中央値は、イレッサ群で 11.5 ヶ月、ドセタキセル群で 14.0 ヶ月であり（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³⁾。</p> <p>(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 (ISEL) 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 ヶ月 vs</p>	<p>しいとされている。なお、前投与を実施した症例においても、重篤な過敏症（アナフィラキシーショック）による死亡例が報告されている。</p> <p>また、浮腫に関しては以下のような報告がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 100mg/m² を 3 週間間隔で点滴静脈内投与したところ、上記前投与を受けた患者では累積投与量（中央値）として 818.9mg/m² 以上、受けない患者では 489.7mg/m² 以上投与したときに浮腫の発現率が高くなった。 ・本剤の投与を中止すると、浮腫は徐々に軽快する。浮腫は下肢から発現し、3kg 以上の体重増加を伴う全身性のもになる場合があるが、急性の乏尿や低血圧は伴わない。まれに脱水症及び肺水腫が報告されている。 <p>(2)外国での肝機能異常患者への投与： 外国において、本剤 100mg/m² を 3 週間間隔で点滴静脈内投与したところ、血中アルカリホスファターゼ高値（正常域上限の 2.5 倍以上）を伴うトランスアミナーゼ高値（正常域上限の 1.5 倍以上）患者、又は血中ビリルビン高値（正常域上限以上）患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用の発現や副作用の増強・増悪が認められている。報告された副作用は、Grade 4 の好中球減少、発熱性好中球減少、感染症、重篤な血小板減少、重篤な口内炎、並びに皮膚剥離を伴う皮膚症状等であり、治療関連死の危険性が増加すると警告されている。</p> <p>(3)本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線療法を併用した患者で、急性白血球、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。</p> <p>(4)変異原性試験のうち、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞</p>	<p>性非小細胞肺癌患者を対象とした 2 つの第 III 相臨床試験が実施され、プラチナ製剤を含む化学療法（ゲムシタビン/シスプラチン、及びパクリタキセル/カルボプラチン）と本剤の同時併用にて臨床的な有用性は示されなかったとの報告がある。</p> <p>(3)海外において、NSAID_sとの併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある。</p> <p>(4)ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型の UGT1A1 を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert 症候群等のグルクロン酸抱合異常又は UGT1A1 発現量が低下している患者では、血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また、消失過程で主に UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を受けるイリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性がある。</p> <p>(5)本剤の有効性と EGFR 蛋白発現状況及び EGFR 遺伝子変異の有無について明らかな関連性は証明されていないため、本剤の投与に際し、これらの検査を実施することは必須ではない。</p> <p>(6)イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の 50mg/kg/日群で角膜の異常（浮腫、混濁、潰瘍、穿孔）が認められている。</p> <p>(7)ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚（毛包の変性及び炎症：ラット、発赤及び脱毛：イヌ）、肝臓（肝細胞壊死：ラット）、消化管（下痢：イヌ）、腎臓（腎乳頭壊死及び尿細管拡張：ラット及びイヌ）及び卵巣（萎縮：ラット）への影響が報告されている。</p>	<p>第 III 相臨床試験が実施され、プラチナ製剤を含む化学療法（ゲムシタビン/シスプラチン、及びパクリタキセル/カルボプラチン）と本剤の同時併用にて臨床的な有用性は示されなかったとの報告がある。</p> <p>(3)海外において、NSAID_sとの併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある。</p> <p>(4)ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型の UGT1A1 を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert 症候群等のグルクロン酸抱合異常又は UGT1A1 発現量が低下している患者では、血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また、消失過程で主に UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を受けるイリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性がある。</p> <p>(5)本剤の有効性と EGFR 蛋白発現状況及び EGFR 遺伝子変異の有無について明らかな関連性は証明されていないため、本剤の投与に際し、これらの検査を実施することは必須ではない。</p> <p>(6)イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の 50mg/kg/日群で角膜の異常（浮腫、混濁、潰瘍、穿孔）が認められている。</p> <p>(7)ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚（毛包の変性及び炎症：ラット、発赤及び脱毛：イヌ）、肝臓（肝細胞壊死：ラット）、消化管（下痢：イヌ）、腎臓（腎乳頭壊死及び尿細管拡張：ラット及びイヌ）及び卵巣（萎縮：ラット）への影響が報告されている。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ゲフィチニブ

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)	エルロチニブ塩酸塩(150mg)
	<p>5.1 ヲ月)、腺癌患者群 (HR=0.84, p=0.09, 中央値 6.3 ヲ月 vs 5.4 ヲ月) 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⁹⁾。</p> <p>(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 (<i>in vitro</i> 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 <i>in vitro</i> 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。</p> <p>(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。</p> <p>(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⁹⁾。[溶媒対照群では創傷誘</p>	<p>(CHO - K1) を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験において、いずれも陽性の結果が報告されている。</p> <p>(5)国内での非小細胞肺癌に対する 35mg/m² の週 1 回投与方法 (1 日 1 回 35mg/m²、1、8、15 日目投与、4 週毎に繰り返し) による第 II 相臨床試験において、間質性肺炎が 48 例中 6 例に認められた。(承認外用法・用量)</p>		

1.7 同種同効品一覧表

一般名：ゲフィチニブ

表 2 同種同効品一覧 (2)

一般的 名称	ゲフィチニブ	ドセタキセル	エルロチニブ塩酸塩(25mg,100mg)	エルロチニブ塩酸塩(150mg)
	<p>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。]</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>			
作成 年月日	2011 年 10 月	2010 年 11 月	2011 年 7 月	2011 年 7 月
再審査 再評価 年月日	—	2008 年 2 月	—	—
備考	—	対照薬: V-15-32 試験 (D791AL00001 及び INTEREST 試験 (D791GC00001)	—	—



第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ゲフィチニブ

版番号：■

1.8 添付文書（案）

イレッサ[®]錠 250

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.8 添付文書（案）
一般名：ゲフィチニブ

目次	頁
目次.....	1
略語及び専門用語一覧表.....	2
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	3
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.2.1 <効能・効果に関連する使用上の注意>.....	4
1.8.2.2 <4.副作用>.....	5
1.8.2.3 <9.その他の注意>.....	6
1.8.3 添付文書（案）.....	8

1.8 添付文書（案）
一般名：ゲフィチニブ

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
EGFR	上皮増殖因子受容体 Epidermal growth factor receptor
NSCLC	非小細胞肺癌 Non-small cell lung cancer
PFS	無増悪生存期間 Progression free survival
QoL	生活の質 Quality of life

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

効能・効果（案）を以下のとおり設定した。

変更前	変更後
手術不能又は再発非小細胞肺癌	EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発非小細胞肺癌

〔設定根拠〕

ゲフィチニブは、非小細胞肺癌（NSCLC）の治療薬として開発された上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤であり、すでに 2002 年 7 月本邦において「手術不能又は再発非小細胞肺癌」の効能・効果で承認されている。

本邦での承認後、化学療法未治療例における有効性及び安全性を確立すべく、アジアにおいて化学療法未治療の、臨床的に選択された進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅲ相製造販売後臨床試験 D791AC00007（IPASS 試験）を実施した。その結果、事前に計画された全患者集団における主解析において、ゲフィチニブはカルボプラチン/パクリタキセル併用化学療法と比べ主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）を統計学的に有意に延長した。また、ゲフィチニブは、カルボプラチン/パクリタキセル併用化学療法と比較して、安全性プロファイルも良好であった。しかし、選択された患者集団、EGFR 遺伝子変異を有する患者において、事前に計画された解析を実施した結果、EGFR 遺伝子変異陽性患者（ゲフィチニブ群の方にベネフィットが認められた）、及び陰性患者（カルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法群の方にベネフィットが認められた）によって PFS の結果が異なることが示された。EGFR 遺伝子変異陽性例では、有効性（PFS 及び客観的奏効率〔ORR〕）、生活の質（QoL）及び肺癌症状の改善において、ゲフィチニブは、カルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法群と比較して優れており、EGFR 遺伝子変異陰性例では、カルボプラチン+パクリタキセル併用化学療法の有効性（PFS 及び ORR）、QoL 及び肺癌症状の改善が、ゲフィチニブ群と比較して優れていた。EGFR 遺伝子変異不明患者では、ゲフィチニブの有効性の結果（PFS 及び ORR）、QoL 及び肺癌症状の改善において、全患者集団における結果と類似していた。さらに、日本で実施された医師主導臨床研究 WJTOG3405 試験及び NEJ002 試験の結果が 2009 年 12 月、2010 年 6 月にそれぞれ報告され^{1, 2}、化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者に対しては併用化学療法に比してゲフィチニブが有意に PFS を延長することが一貫して示されるなど、IPASS 試験の結果が追証された。

以上より、化学療法未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌におけるゲフィチニブの有用性が示されたと考えている。加えて、IPASS 試験の結果により、EGFR 遺伝子変異の有無がゲフィチニブの効果予測因子の一つであることが明確になったことから、化学療法既治療例を含め、

¹ Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2010 Feb;11(2):121-8.

² Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 2010 Jun; 362 (25):2380-8

効能・効果（案）を「EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発非小細胞肺癌」とした。なお、審査の結果、効能・効果は「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」となった。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 <効能・効果に関連する使用上の注意>

変更前	変更後
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。	1. <u>EGFR 遺伝子変異検査を実施すること。ただし、化学療法の治療歴がある患者で検体が入手できないなどの理由により測定ができない場合は、背景因子を考慮したうえで、適応患者の選択を行うこと。</u>
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。	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。

[設定根拠]

効能・効果に関連する使用上の注意 1（変更前）を削除した根拠

本申請の評価資料の一つである化学療法未治療例を対象としたアジア共同第Ⅲ相臨床試験（IPASS 試験）の成績により、化学療法未治療例における有効性及び安全性が確認できたと考えるため、「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。」を削除した。

効能・効果に関連する使用上の注意 1（変更後）を追加した根拠

本申請により効能・効果を EGFR 遺伝子変異陽性の進行・再発非小細胞肺癌とするため、原則として、ゲフィチニブは EGFR 遺伝子変異陽性の患者に使用すべきである。しかしながら、NSCLC 患者の生検においては、検体を得られても、何らかの理由によって、EGFR 遺伝子変異不明患者が必ず存在する（2.5.4.2.3 項参照）。これらの EGFR 遺伝子変異不明の患者の治療では、EGFR 遺伝子変異陰性の可能性がある患者が含まれていることが最も懸念される。

EGFR 遺伝子変異陰性患者の一次療法においては、2 剤併用化学療法と比較してゲフィチニブのベネフィット・リスクプロファイルは良好ではないと考えられる。

しかし、既治療例は極めて異なる臨床的状況であり、EGFR 遺伝子変異不明の患者に対してきめ細かい考慮をする必要がある。既治療例は、化学療法を含む前治療を何回も受けていることが多く、この段階では腫瘍生検を通常行わない。したがって、最新の遺伝子変異状態が判明していることが少ない。また、身体的に化学療法に伴う問題と向き合うことが難しくなっていることも考えられ、QoL の問題も重要度を増している。このような状況で、これらの患者の満たされない多大なニーズを解決する治療選択肢は限られており、単独化学療法が最も用いられていることを

鑑み、ゲフィチニブのベネフィット・リスクプロファイルを検討すべきである。既治療例を対象とした V-15-32 試験及び INTEREST 試験のデータから、EGFR 遺伝子変異陰性患者においてゲフィチニブの有効性は低かったが、これは、二次療法としての化学療法において現在標準療法とされているドセタキセルでも同様であった。選択されていない患者集団で、ドセタキセルと比べて、ゲフィチニブは OS に統計学的な有意差はみられなかったが、静脈内投与であるドセタキセルと比較して、QoL 改善及び忍容性の点で優れており、1日1回投与の経口錠である簡便性もある。

以上から、既治療例では、EGFR 遺伝子変異陽性患者で有効性がより高い可能性があるが、EGFR 遺伝子変異不明患者でも、現在の標準療法と比べて有効性が劣ることはない。さらに、適切な臨床背景因子を考慮して患者を選択することにより、EGFR 遺伝子変異不明患者で遺伝子変異陽性である可能性を高めることができる。したがって、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ゲフィチニブ投与の選択を可能にすべきと考えるため、その旨の記載を追加した。（2.5.6.2 項参照）

なお、審査の結果、効能・効果に関連する使用上の注意は、以下の通りとなった。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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。
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。
3. 「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。

1.8.2.2 <4.副作用>

変更前	変更後
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>	

<p>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」¹⁾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）</p>	<p>特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」¹⁾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） <u>国内第Ⅲ相製造販売後臨床試験（V-15-32）において、安全性評価対象症例 244 例中 233 例（95.5%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹 158 例（64.8%）、下痢 113 例（46.3%）、皮膚乾燥 84 例（34.4%）等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は 13 例（5.3%）で、そのうち死亡例は 3 例であった。日本人 114 例を含むアジア国際共同第Ⅲ相臨床試験（IPASS）において、安全性評価対象症例 607 例中 538 例（88.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡 394 例（64.9%）、下痢 254 例（41.8%）、皮膚乾燥 143 例（23.6%）等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は 8 例（1.3%）で、そのうち死亡例は 3 例であった。（効能・効果の一部変更承認時）</u></p>
--	--

【設定根拠】

第Ⅲ相臨床試験（V-15-32, IPASS）の成績が判明したことから、第Ⅱ相臨床試験の結果を削除し、特別調査及び今回の申請に使用した第Ⅲ相臨床試験の結果を記載した。

1.8.2.3 <9.その他の注意>

変更前	変更後
<p>(1)～(2)（詳細略） (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」²⁾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</p>	<p>(1)～(2)（詳細略） (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」²⁾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</p>

<p>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。</p> <p>(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（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³⁾。</p> <p>(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⁴⁾。</p> <p>(6)～(10)（詳細略）</p>	<p>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。</p> <p>(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（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）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³⁾。</p> <p>(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（ISEL）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⁴⁾。</p> <p>(6)～(10)（詳細略）</p>
---	--

【設定根拠】

試験名の記載があった方が、より明確であるため、追記を行うこととした。

1.8 添付文書（案）
一般名：ゲフィチニブ

1.8.3 添付文書（案）

添付文書（案）を添付した。なお、本申請に伴う変更点については、1.8.1 及び 1.8.2 項で記載した変更箇所に加えて、添付文書（案）において下線で示している。

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：
注意—医師等の処方せんにより使用すること**イレッサ錠250**

ゲフィチニブ錠

IRESSA® Tablets 250

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用
すること

承認番号	21400AMY00188
薬価収載	2002年8月
販売開始	2002年7月
国際誕生	2002年7月

【警告】

- 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。
- 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。
- 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）
- 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）
- 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）

【組成・性状】

1. 組成

販売名	イレッサ錠250
成分・含量(1錠中)	ゲフィチニブ250mg
添加物	乳糖水和物、セルロース、クロスカルメルロースナトリウム、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、三酸化鉄

2. 性状

販売名	イレッサ錠250
剤形	褐色のフィルムコート錠
外形 表面	
外形 裏面	

販売名	イレッサ錠250
外形 側面	
直径	約11mm
厚さ	約5.4mm
重量	約0.5g
識別コード	IRESSA 250

****【効能・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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 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。
- 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。
- 「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。

【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】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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、致死的な転帰が報告されている。]
 - 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。]
 - 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）。]
- 重要な基本的注意
 - 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。
 - 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。
 - 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ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましい。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。
 - 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。

- (5) 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)
- (6) 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。
- (7) 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)。

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、リファンピシム、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ムを併用したとき、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)、リナピル、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

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

国内第III相製造販売後臨床試験(V-15-32)²⁾において、安全性評価対象症例244例中233例(95.5%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹158例(64.8%)、下痢113例(46.3%)、皮膚乾燥84例(34.4%)等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は13例(5.3%)で、そのうち

死亡例は3例であった。

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

(1) 重大な副作用

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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、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) 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。
- 7) 急性肺炎(1%未満):急性肺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。
- 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。

(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、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

	10%以上	1～10%未満	1%未満
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。(「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」¹⁾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。]

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、本剤とビメレルピンの併用により、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、本剤とビメレルピン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」¹⁾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(V-15-33)」⁴⁾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) 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(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)²⁾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。

** (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(ISEL)⁵⁾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。

(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のあることが以下のように示唆されている。イヌブルキン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。

(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。

(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⁹⁾。[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。]

(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(腎臓頭壊死等)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。

【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⁷⁾

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。

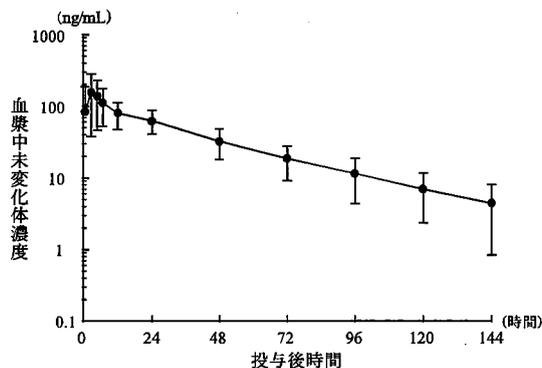


図 日本人固形癌患者における本剤225mg経口投与時の血漿中未変化体濃度推移 (平均値±標準偏差, n=6, 片対数表示)

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⁶⁾。

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⁷⁾。

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I相臨床試験において日本人⁷⁾及び欧米人⁹⁾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⁸⁾。

(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¹⁰⁾。

(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、臨床上特に問題となる変化ではなかった¹¹⁾。

(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¹²⁾。

2. 分布

欧米人固形癌患者(n=19)に本剤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¹⁰⁾。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¹³⁾。(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、酸化脱フッ素体の及びその他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、肝臓が本剤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)に本剤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¹⁰⁾。

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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験⁷⁾

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。

** 2. 国際共同第II相臨床試験(IDEAL-1)¹⁶⁾

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) 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)のベステレスポンス [LCS≥+2:改善, ≤-2:悪化, それ以外:不変]

** 3. 外国第II相臨床試験(IDEAL-2)¹⁷⁾

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

	11.8%(12/102)
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)のベステレスポンス [LCS≥+2:改善, ≤-2:悪化, それ以外:不変]

** 4. アジア国際共同第III相臨床試験(IPASS)³⁾

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下表及び下図の通りである。

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。

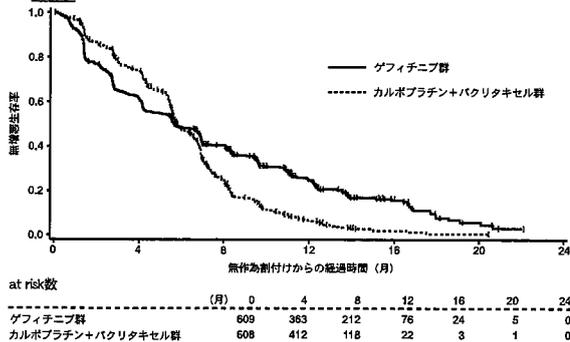
表 全集団における主要評価項目(無増悪生存期間)及び副次評価項目(全生存期間)(ITT) **2.

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 ^{注1)}	95% 信頼区間
無増悪生存期間	5.7ヵ月(中央値) (n=609)	5.8ヵ月(中央値) (n=608)	0.741	0.651-0.845 ^{注2)}
全生存期間	18.8ヵ月(中央値) (n=609)	17.4ヵ月(中央値) (n=608)	0.901	0.793-1.023

注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。

注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 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



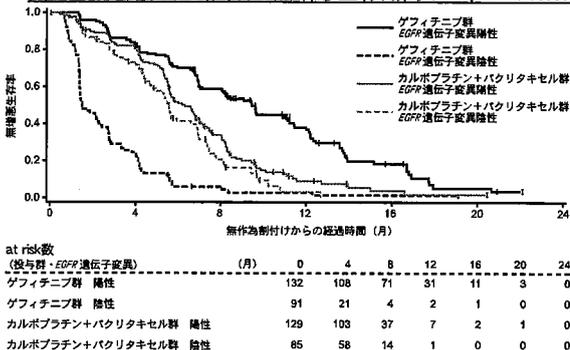
また、EGFR遺伝子変異(Exon18~21の変異が検討された)の有無による部分集団解析の結果は、下表及び下図の通りである。

表 EGFR遺伝子変異別の無増悪生存期間及び全生存期間(ITT)

評価項目 (EGFR遺伝子変異)	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 ^{注1)}	95% 信頼区間
無増悪生存期間 (陽性)	9.5ヵ月(中央値) (n=132)	6.3ヵ月(中央値) (n=129)	0.482	0.362-0.642
無増悪生存期間 (陰性)	1.5ヵ月(中央値) (n=91)	5.5ヵ月(中央値) (n=85)	2.853	2.048-3.975
全生存期間 (陽性)	21.6ヵ月(中央値) (n=132)	21.9ヵ月(中央値) (n=129)	1.002	0.756-1.328
全生存期間 (陰性)	11.2ヵ月(中央値) (n=91)	12.7ヵ月(中央値) (n=85)	1.181	0.857-1.628

注) 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 EGFR遺伝子変異別の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

*in vitro*系において、ゲフィチニブは口腔扁平上皮癌株KBのEGF刺激による増殖を阻害した(IC₅₀:0.054μmol/L)¹⁸⁾。

ヒト腫瘍ヌードマウス移植系において、ゲフィチニブは12.5~200mg/kg/日の用量で非小細胞肺癌株A549、ヒト前立腺癌株Du145、ヒト外陰部腫瘍株A431、大腸癌株CR10、HCT15、HT29、LoVo、口腔扁平上皮癌株KB、卵巣癌株HX62に対して腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁸⁾。

2. 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0.027μmol/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¹⁸⁾。

また、DNA断片化¹⁹⁾及び組織形態学的観察^{20),21)}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²²⁾。

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²³⁾、アポトーシスを誘導する²⁴⁾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。

3. 代謝物²⁵⁾

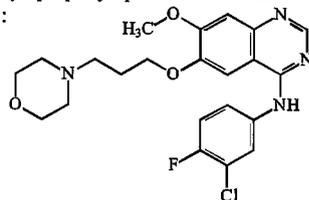
ヒトの主要代謝物O-脱メチル体のEGF刺激下での細胞増殖に対する阻害作用はゲフィチニブの約14分の1であり、本代謝物の臨床効果への寄与は小さいと思われる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名 :ゲフィチニブ(Gefitinib)(JAN)

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

構造式 :



分子式 :C₂₂H₂₄ClFN₄O₃

分子量 :446.90

融点 :約195℃

分配係数:14000(1-オクタノール/pH9緩衝液)

性状 :白色の粉末である。酢酸(100)、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、ピリジンにやや溶けやすく、テトラヒドロフランにやや溶けにくく、メタノール、エタノール(99.5)、酢酸エチル、2-プロパノール、アセトニトリルに溶けにくく、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(イレッサ錠250)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。

表 イレッサ錠250の溶出率(%)

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

【承認条件】

- 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比較試験を国内で実施すること。
- 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。

【包装】

イレッサ錠250: [PTP]14錠

【主要文献】

- 吉田茂:医業ジャーナル, 41(2), 772, 2005
- 社内資料(平成20年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全

対策部会安全対策調査会 資料3, 2008)

- ** 3) Mok, T.S., et al.:N. Engl. J. Med., 361(10), 947, 2009
4) Kudoh, S., et al.:Am. J. Respir. Crit. Care Med., 177(12), 1348, 2008
5) Thatcher, N., et al.:Lancet, 366, 1527, 2005
6) Nakamura, Y., et al.:Exp. Eye Res., 72(5), 511, 2001
7) Nakagawa, K., et al.:Ann. Oncol., 14(6), 922, 2003
8) 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)
9) Ranson, M., et al.:J. Clin. Oncol., 20, 2240, 2002
10) 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)
11) 社内資料(体内動態に及ぼす食事及び胃内pHの影響, 2002)
12) 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)
13) 社内資料(血漿蛋白結合率及び結合蛋白の同定, 2002)
14) 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)
15) 社内資料(ラットにおける胆汁中排泄率, 2002)
16) Fukuoka, M., et al.:J. Clin. Oncol., 21, 2237, 2003
17) Kris, M.G., et al.:JAMA, 290(16), 2149, 2003
18) Wakeling, A.E., et al.:Cancer Res., 62, 5749, 2002
19) Ciardiello, F., et al.:Clin. Cancer Res., 6, 2053, 2000
20) Chan, K.C., et al.:Cancer Res., 62, 122, 2002
21) Albanell, J., et al.:J. Clin. Oncol., 20, 110, 2002
22) Ciardiello, F., et al.:Clin. Cancer Res., 7, 1459, 2001
** 23) Lynch, T.J., et al.:N. Engl. J. Med., 350(21), 2129, 2004
** 24) Sordella, R., et al.:Science, 305, 1163, 2004
25) 社内資料(代謝物の薬理作用, 2002)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

☎ 0120-189-115

FAX 06-6453-7376

®: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2002

AstraZeneca 

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



第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ゲフィチニブ

版番号：●

1.9 一般的名称に係る文書

イレッサ[®]錠 250

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.9 一般的名称に係る文書
一般名：ゲフィチニブ

目次	頁
目次.....	1
1.9.1 JAN.....	2
1.9.2 INN.....	2
1.9.3 化学名.....	2

1.9 一般的名称に係る文書
一般名：ゲフィチニブ

1.9.1 JAN

(日本名) ゲフィチニブ、(英名) Gefitinib

1.9.2 INN

gefitinib

1.9.3 化学名

(日本名) N-(3-クロロ-4-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]キノザリン-4-アミン

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



第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ゲフィチニブ

版番号：■

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

イレッサ[®]錠 250

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
一般名：ゲフィチニブ

目次	頁
目次.....	1
1.10.1 現行.....	2
1.10.2 変更.....	3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
 一般名：ゲフィチニブ

1.10.1 現行

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-4-amine (別名：ゲフィチニブ) の製剤					
構造式						
効能・効果	手術不能又は再発非小細胞肺癌					
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。					
劇薬等の指定	劇薬					
市販名及び有効成分・分量	製剤：イレッサ錠250（1錠中、ゲフィチニブとして250mg含有）					
毒性	急性		概略致死量 (mg/kg)			
	動物種	性	経口	静脈内		
	マウス	雄	>2000	>20		
		雌	>2000	>20		
	ラット	雄	>2000	>20		
		雌	2000	>20		
	イヌ	雄	>1000			
	雌	>1000				
	亜急性				主な所見	
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)		
ラット	1カ月	経口	0, 2, 10, 40	10		
					体重増加減少、痂皮形成、ALT/AST値上昇、角膜果粒状変性、腎乳頭壊死、黄体数減少、	
イヌ	1カ月	経口	0, 2, 10, 40	10	体重低下、嘔吐、軟便、角膜半透明化、心電図P-R期延長及び房室ブロック、角膜潰瘍、腎乳頭壊死	
	慢性				主な所見	
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)		
ラット	6カ月	経口	0, 1, 5, 25* *途中で15に減量	1		
					腎肥大、肝腫大、肝細胞壊死	
イヌ	6カ月	経口	0, 1, 5, 25* *途中で15に減量	1	角膜混濁、卵胞嚢	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
 一般名：ゲフィチニブ

副作用	副作用発現率 90.9 % (190/209) *		臨床検査異常変動発現率 95.2 % (199/209) *		
	<u>副作用の種類</u> <u>例数</u> (%)		<u>臨床検査異常変動</u> <u>異常例数/</u> (%)		
	発疹	121	57.9	<u>の種類</u>	<u>検査例数</u>
	下痢	102	48.8	α-1 酸性糖蛋白	147/175 84.0
	そう痒症	69	33.0	ヘモグロビン	116/197 58.9
皮膚乾燥	59	28.2 等	好中球	114/195 58.5 等	
会社	アストラゼネカ株式会社 輸入、製造				

* 試験 1839IL/0016 (ト-5) における 250 mg/日群及び 500 mg/日群の合計

1.10.2 変更

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名		
構造式		
効能・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	
用法・用量		
劇薬等の指定		
市販名及び有効成分・分量		
毒性		
副作用	副作用発現率 88.6 % (臨床検査値異常含む) (538 例/607 例) *	
	<u>副作用の種類</u> <u>例数</u> (%)	
	発疹・ざ瘡	394 64.9
	下痢	254 41.8
	皮膚乾燥	143 23.6
	そう痒症	111 18.3
	口内炎	87 14.3
爪囲炎	76 12.5 等	
会社		

*日本人 114 例を含むアジア国際共同第 III 相臨床試験(IPASS)の結果



第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ゲフィチニブ

版番号：●

1.12 添付資料一覧

イレッサ[®]錠 250

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

添付資料	巻番号
第 5 部（モジュール 5） 臨床試験報告書	
5.1 第 5 部（モジュール 5）目次	2
5.2 全臨床試験一覧表	2
5.3 臨床試験報告書	2
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書	2
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書	2
5.3.5.1.1 試験 D791AC00007 (IPASS) (評価資料) An Open Label, Randomised, Parallel Group, Multicentre, Phase III Study to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of Gefitinib (IRESSA™) (250mg tablet) Versus Carboplatin / Paclitaxel Doublet Chemotherapy as First-Line Treatment in Selected Patients with Advanced (Stage IIIB or IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Asia	2, 3
5.3.5.1.2 試験 D791AL00001 (V-15-32) (評価資料) A multicentre, randomised, open-label, parallel-group, Phase III post-marketing clinical study to compare the overall survival between gefitinib and docetaxel in patients with advanced or metastatic (Stage IIIB/IV), or recurrent non-small cell lung cancer, who have failed one or two chemotherapy regimens	3, 4
5.3.5.1.3 試験 D791GC00001 (INTEREST) (評価資料) A Randomised, Open-label, Parallel-group, International, Multicentre, Phase III Study of Oral ZD1839 (IRESSA®) versus Intravenous Docetaxel (TAXOTERE®) in Patients with Locally Advanced or Metastatic Recurrent Non-small Cell Lung Cancer who have Previously Received Platinum-based Chemotherapy	4, 5
5.3.5.1.4 試験 D7913C00711 (INSTEP) (参考資料) A Phase II Multicentre Randomised, Parallel Group, Double-Blind, Placebo Controlled Study of ZD1839 (Iressa™) (250mg Tablet) Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in Chemotherapy Naïve Patients with Advanced (Stage IIIB	6

	or IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Poor Performance Status INSTEP (Iressa NSCLC Trial Evaluating Poor Performance Patients)	
5.3.5.1.5	試験 D791AC00001 (INVITE) (参考資料)	6, 7
	A randomised, open label, parallel group, multi-centre, phase II study of progression-free survival comparing ZD1839 (IRESSA™) (250 mg tablet) versus vinorelbine (30 mg/m ² infusion) in chemo-naïve, elderly patients with locally advanced (stage IIIB) or metastatic (stage IV) NSCLC	
5.3.5.1.6	試験 D7913C00709 (ISEL) (参考資料)	追加
	A Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre, Randomised, Phase III Survival Study Comparing ZD1839 (IRESSA®) (250 mg Tablet) plus Best Supportive Care versus Placebo plus Best Supportive Care in Patients With Advanced NSCLC who Have Received One or Two Prior Chemotherapy Regimens and are Refractory or Intolerant to Their Most Recent Regimen	
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	7
5.3.6.1	再審査申請資料概要	7
5.3.6.2	Periodic Safety Update Report for IRESSA™ (gefitinib) (06 July 2009 to 05 July 2010)	7
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	7
5.3.7.1	症例一覧表	7
5.3.7.2	有害事象一覧表	7, 8
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	8
5.3.7.4	臨床検査異常値一覧表	8, 9, 10
5.3.7.5	臨床検査値変動図	10
5.4	参考文献	10
5.4.1	引用文献	10

- 5.4.1.1 臨床に関する概括評価での引用文献 10
- 1) Cortes-Funes H, Gomez C, Rosell R, Valero P, Garcia-Giron C, Velasco A, et al. Epidermal growth factor receptor activating mutations in Spanish gefitinib-treated -non-small-cell lung cancer patients. *Annals Oncol* 2005;16:1081-86. 10
 - 2) Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on evaluation of anticancer medicinal products in man. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Evaluation of Medicines for Human Use):2003. Report: CPMP/EWP/205/95 Revision 2 - corr. 10
 - 3) Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on evaluation of anticancer medicinal products in man. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Evaluation of Medicines for Human Use):2005. Report: CPMP/EWP/205/95, Revision 3 - corr. 10
 - 4) Crino L, Cappuzzo F, Zatloukal P, Reck M, Pesek M, Thompson JC, et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naive elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): A randomized, Phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:4253-4260. 10
 - 5) Dodd LE, Korn EL, Freidlin B, Jaffe CC, Rubinstein LV, Dancey J, et al. Blinded independent central review of progression-free survival in phase III clinical trials: important design element or unnecessary expense? *J Clin Oncol*. 2008;26:3791-6. 10
 - 6) Douillard J-Y, Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski M, Gervais R, et al. Gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer pre-treated with platinum-based chemotherapy: a randomized, open-label Phase III study (INTEREST). *J Thorac Oncol* 2007; 2(8) Suppl 4: S305-S306. 10
 - 7) Esteban E, Casillas M, Cassinello A. Pemetrexed in first-line treatment of non-small cell lung cancer. In press. *Cancer Treat Rev* (2009), doi:10.1016/j.ctrv.2009.02.002 10
 - 8) Forsythe B, Faulkner K. Overview of the tolerability of Gefitinib (IRESSA) Monotherapy. *Drug Safety* 2004;27(14):1081-92 10
 - 9) Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounava V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, Phase III Study 10

- of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016-3024
- 10) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomised phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2237-46. 10
- 11) Fukuoka M, Wu Y, Thongprasert S, Yang C, Chu D, Saijo N, et al. Biomarker analyses from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib (G) versus carboplatin/paclitaxel (C/P) in clinically selected patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2009; 27:15s, (suppl; abstr 8006) 10
- 12) Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins, 2001. p. 925-83. 10
- 13) Goss G, Ferry D, Laurie S, Wierzbicki R, Thompson J, Biesma B, et al. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group, Phase II study of gefitinib (IRESSA) plus best supportive care (BSC) vs placebo plus BSC in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status (INSTEP). *J Thorac Oncol* 2007; 2(8) Suppl 4: S340. 10
- 14) Hotta K, Matsuo K, Ueoka, H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Role of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: Reappraisal With a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3860-3867. 10
- 15) IRESSA EU SmPC 10
IRESSA EU Summary of product characteristics. Available online.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/iressa/iressa.htm>.
- 16) Kelly K, Crowley J, Bunn P, Presant C, Grevstad P, Moinpour C, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin in the Treatment of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210-3218. 10

- 17) Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. 10
Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-1818.
- 18) Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, 10
et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2149-58.
- 19) Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y, 10
et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1348–57.
- 20) Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. *Cancer Statistics* 10
1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49:8
- 21) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, 10
Brannigan BW et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350:2129-39
- 22) Maemondo, M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, 10
isobe H, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR (NEJ002) *N. Engl. Med* 2010; 362(25): 2380 - 2388
- 23) Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, 10
Nakagawa K, et al. Phase III Study, V-15-32, of Gefitinib Versus Docetaxel in Previously Treated Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(26):4244-52
- 24) Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, Horio Y, Hida T, Mori S, et al. 10
Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2513-20.
- 25) Mitsudomi, T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, 10
Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405) : an open label, randomised phase 3 trial *Lancet Oncology* 2010; 11: 121 – 128

- 26) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009; 361. Epub ahead of print, Published Online August 19, 2009 (DOI: 10.1056/NEJMoa0810699) 10
- 27) Mountain CF. The international system for staging lung cancer. *Seminars in Surgical Oncology*. 2000;18:106-115. 10
- 28) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909. 10
- 29) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al For the FACS Cooperative Group. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Annals of Oncology* 2007;18:317-23. 10
- 30) Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500 10
- 31) Parkin DM, Bray F, Ferlay J and Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108 10
- 32) Pemetrexed EU SmPC. Available on-line at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/alimta/H-564-PI-en.pdf> 10
- 33) Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R et al on behalf of the FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525-31 10
- 34) Ranson M, Hammond LA, Ferry D, Kris M, Tullo A, Murray PI, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a Phase I trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2240-50. 10
- 35) Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C et 10

- al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *New Engl J Med* 2009;361:958-967
- 36) Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-50. 10
- 37) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8 10
- 38) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103. 10
- 39) Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32. 10
- 40) Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 339-46. 10
- 41) Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *BMJ* 1998;317:771-5. 10
- 42) Thatcher N, Chang A, Parikh P, Pereira JR, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicenter study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527-37. 10
- 43) Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, Shigematsu H, Tomii K, Aoe M et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. *Clinical Cancer Research* 2005;11;1167-1173. 10
- 44) Weinstein IB, Joe A. Oncogene Addiction. *Cancer Res* 2008;68(9):3077-80 10

- 45) Yoshida S. The results of gefitinib prospective investigation. Med Drug J 2005; 41: 772-789 10
- 46) Yoshida K, Yatabe Y, Park JY, Shimizu J, Horio Y, Matsuo K. Prospective validation for prediction of gefitinib sensitivity by epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2007;2(1); 22-28. 10
- 5.4.1.2 臨床概要での引用文献 10
- 1) Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM, Harris PL, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. J Clin Oncol 2005;23:8081-92. 10
- 2) Buyse ME, Squifflet P, Laporte S, Fossella FV, Georgoulas V, Pujol J, et al. Prediction of survival benefits from progression-free survival in patients with advanced non small cell lung cancer: Evidence from a pooled analysis of 2,838 patients randomized in 7 trials. Journal of Clinical Oncology 2008;26(15S):8019. 10
- 3) Chang GC, Chen KC, Yang TY, Yin MC, Lin CP, Kuo BIT, et al. Activity of gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer with very poor PS. Investigational New Drugs 2005;23(1):73-7. 10
- 4) Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on evaluation of anticancer medicinal products in man. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Evaluation of Medicines for Human Use):2005. Report: CPMP/EWP/205/95, Revision 3 - corr. 10
- 5) Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on evaluation of anticancer medicinal products in man. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Evaluation of Medicines for Human Use):2003. Report: CPMP/EWP/205/95 Revision 2 - corr. 10
- 6) Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to Consider on Switching Between Superiority and Non-inferiority. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Evaluation of Medicines for Human Use): 2000. 10

Report: CPMP/EWP/482/99

- 7) Crino L, Cappuzzo F, Zatloukal P, Reck M, Pesek M, Thompson JC, et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naive elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): A randomized, Phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:4253-4260. 10
- 8) Dodd LE, Korn EL, Freidlin B, Jaffe CC, Rubinstein LV, Dancey J, et al. Blinded independent central review of progression-free survival in phase III clinical trials: important design element or unnecessary expense? *J Clin Oncol.* 2008;26:3791-6. 10
- 9) Douillard J-Y, Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski M, Gervais R, et al. Gefitinib (IRESSA) vs docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer pre-treated with platinum-based chemotherapy: a randomized, open-label Phase III study (INTEREST). *J Thorac Oncol* 2007a;2(8) Suppl. 4:S305-S306. 10
- 10) Douillard J-Y, Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski M, Gervais R, et al. Phase III, randomized, open-label, parallel-group study of oral gefitinib (IRESSA) vs intravenous docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer who have previously received platinum-based chemotherapy (INTEREST). *Eur J Cancer Suppl.* 2007b;5(6):2 Abstract 2LB. 10
- 11) Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounava V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, Phase III Study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016-3024 10
- 12) Fukuoka M, Wu Y, Thongprasert S, Yang C, Chu D, Saijo N, et al. Biomarker analyses from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib (G) versus carboplatin/paclitaxel (C/P) in clinically selected patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2009; 27:15s, (suppl; abstr 8006) 10
- 13) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard J-Y, et al. Multi-institutional randomised phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2237-46. 10
- 14) Goss G, Ferry D, Laurie S, Wierzbicki R, Thompson J, Biesma B, et al. A Randomized, double-blind, multicenter, parallel-group, 10

- Phase II study of gefitinib (IRESSA) plus best supportive care (BSC) vs placebo plus BSC in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status (INSTEP). *J Thorac Oncol* 2007; 2(8) Suppl 4: S340.
- 15) Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22:785-94. 10
- 16) Kasahara K, Kimura H, Yoshimoto A, Sone T, Shibata K, Ishiura Y, et al. A phase II study of gefitinib monotherapy for chemotherapy-naïve patients with non-small cell lung cancer. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol*. 2005; Abstract No: 7074. 10
- 17) Kelly K, Crowley J, Bunn P, Presant C, Grevstad P, Moinpour C, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin in the Treatment of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210-3218. 10
- 18) Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-1818. 10
- 19) Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomised trial. *JAMA* 2003;290:2149-58. 10
- 20) Kubota K, Nishiwaki Y, Ohashi N, Saijo N, Ohe Y, Tamura T, et al. The four-arm cooperative study (FACS) for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 2004; Abstract No: 7006. 10
- 21) Lee DH, Han JY, Lee HG, Lee JJ, Lee EK, Kim HY, et al. Gefitinib as a first-line therapy of advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung in never-smokers. *Clin Cancer Res* 2005;11(8):3032-3037. 10
- 22) Maemondo, M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, isobe H, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR (NEJ002) *N. Engl. Med* 2010; 362(25): 2380 - 2388 10

- 23) Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Phase III Study, V-15-32, of Gefitinib Versus Docetaxel in Previously Treated Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(26):4244-52 10
- 24) Mitsudomi, T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405) : an open label, randomised phase 3 trial *Lancet Oncology* 2010; 11: 121 – 128 10
- 25) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361 Epub ahead of print, Published Online August 19, 2009 (DOI: 10.1056/NEJMoa0810699) 10
- 26) Morikawa T, Yoshida M. A useful testing strategy in Phase III trials: Combined test of superiority and test of equivalence. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 1995;5(3):297-306. 10
- 27) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909. 10
- 28) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317–23. 10
- 29) Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22(2):330-53. 10
- 30) Pham D, Kris MG, McDonough T, Riely GJ, Venkatraman ES, Pao W, et al. Estimation of the likelihood of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations based on cigarette smoking history in patients with adenocarcinoma of the lung. *ASCO 2005 Abstract* 7069. 10
- 31) Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, 10

- Ramlau R et al on behalf of the FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525–31
- 32) Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-50. 10
- 33) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8. 10
- 34) Smith IE, O'Brien MER, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1336-43. 10
- 35) Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1335-43. 10
- 36) Sugio K, Uramoto H, Morita M, Oyama T, Hanagiri T, Yoshimatsu T, et al. Mutations in the EGFR gene demonstrating a close association with gefitinib-sensitivity specifically occur in lung adenocarcinoma patients with a low exposure of tobacco smoking. *J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings* 2005;23(16S):Abstract 9520. 10
- 37) Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366(9496):1527-1537. 10
- 38) Westfall PH, Young SS. Resampling-based multiple testing: Examples and methods for p-value adjustment. Canada: Wiley-Interscience 1993. p.156-77. 10
- 39) Wolf M, Swaisland H, Averbuch S. Development of the novel biologically targeted anticancer agent gefitinib: determining the optimum dose for clinical efficacy. *Clin Cancer Res* 10

2004;10:4607-13.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.5.2 非対照試験報告書

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書