

ゲフィチニブ錠 250mg「DSEP」

適正使用ガイド

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

警告、禁忌を含む使用上の注意、効能又は効果、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量、用法及び用量に関連する注意等につきましては最新の電子化された添付文書(電子添文)情報をご参照ください。

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

日本薬局方 ゲフィチニブ錠

ゲフィチニブ錠 250mg「DSEP」

GEFITINIB TABLETS「DSEP」

劇薬／処方箋医薬品^(注)

薬価基準収載

注)注意—医師等の処方箋により使用すること



第一三共エスファ株式会社

適正使用に関するお願い

ゲフィチニブ錠250mg「DSEP」は、上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤であり、「EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」を対象として承認されています。EGFR遺伝子変異検査を実施し、EGFR遺伝子変異が陽性であることが確認された場合に使用することができます。

本剤投与時に注意すべき副作用として、急性肺障害・間質性肺炎があげられ、その他の主な副作用として発疹、肝機能異常、下痢などが報告されております。

また、これらの副作用はEGFR遺伝子変異状況に関わらず発現することが報告されております。

なお、本剤単剤投与による急性肺障害・間質性肺炎発現は、EGFR遺伝子変異状況や化学療法治療歴の有無に関わらず発現し死亡に至る可能性があります。つきましては、EGFR遺伝子変異陽性または化学療法未治療例においても、間質性肺炎などのリスクを鑑みた本剤対象患者の選択、投与方法、投与期間中の注意事項、副作用とその対策について、引き続きご留意いただきますようお願いいたします。

本適正使用ガイドでは、本剤の対象患者の選択、投与方法、投与期間中の注意事項、発現する可能性のある副作用とその対策について紹介しています。

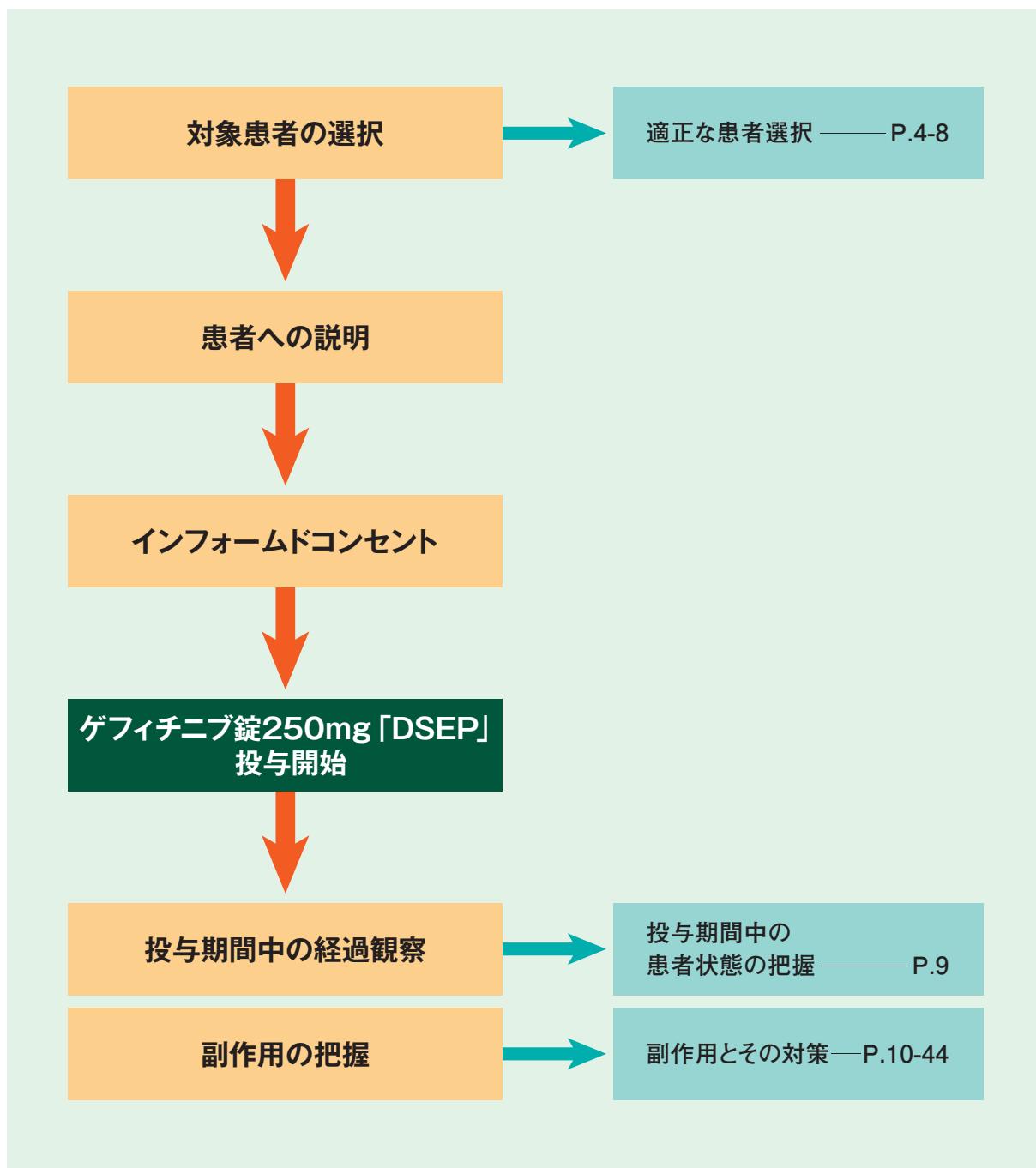
本剤をご使用いただく前に、必ず電子化された最新添付文書(電子添文)・日本肺癌学会「肺癌診療ガイドライン」等の最新情報および本適正使用ガイドを熟読の上、本剤の適正使用をお願いいたします。

本適正使用ガイドは、アストラゼネカ株式会社の許諾を得て作成しました。

CONTENTS

■ ゲフィチニブ錠250mg「DSEP」による治療の流れ	3
■ 投与にあたって	4
投与前の注意事項	4
▶ 適正な患者選択	4
▶ 相互作用	8
投与期間中の注意事項	9
▶ 投与期間中の患者状態の把握	9
■ 副作用とその対策	10
重大な副作用	10
▶ 急性肺障害・間質性肺炎 (ILD : interstitial lung disease)	11
▶ 重度の下痢	30
▶ 脱水	31
▶ 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑	31
▶ 肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全	32
▶ 血尿、出血性膀胱炎	34
▶ 急性膵炎	34
▶ 消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血	35
その他の副作用	36
▶ 皮膚障害	37
■ 参考	
1. 臨床成績	45
2. 副作用発現状況	54

ゲフィチニブ錠250mg「DSEP」による治療の流れ



投与にあたって

警告、禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

投与前の注意事項

▶ 適正な患者選択

● 1. 警告

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

● 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

● 4. 効能又は効果

EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

● 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 EGFR遺伝子変異検査を実施すること。EGFR遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
- 5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

● 6. 用法及び用量

通常、成人にはゲフィチニブとして250mgを1日1回、経口投与する。

● 7. 用法及び用量に関する注意

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

【EGFR遺伝子変異検査とゲフィチニブ製剤ご使用に関して】

- ・EGFR遺伝子変異検査の実施をお願いします。各臨床試験で使用された変異検査法は次のとおりです。
IPASS試験：Scorpion-ARMS法により、EGFR遺伝子エクソン18～21を検索
NEJ002試験：PNA-LNA PCR Clamp法によりEGFR遺伝子エクソン18～21を検索
WJTOG3405試験：Cycleave-PCR法、Direct Sequence法、PNA-LNA PCR Clamp法、PCR Invader法により、EGFR遺伝子エクソン18～21を検索
- ・EGFR遺伝子変異陽性例への本剤投与をお願いします。
EGFR遺伝子変異が陰性の患者には、本剤を使用することはできません。
検体が入手できない等の理由によりEGFR遺伝子変異検査ができない場合や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」等の最新の情報をご参考ください。

【ゲフィチニブ製剤の臨床成績に関して】

■ IPASS試験 (P. 45をご参照ください。)

腺癌および非喫煙者または過去に軽度の喫煙歴のある化学療法歴のない進行・再発非小細胞肺癌患者^{*}を対象に、ゲフィチニブ(250mg/日)単剤投与群とカルボプラチナ(AUC5-6, day1) + パクリタキセル(200mg/m², day1) 3週毎(最大6サイクル)投与群が比較検討され、主要評価項目は無増悪生存期間(PFS)でした。EGFR遺伝子変異有無別にPFSについて解析した結果、変異陽性例におけるPFSはゲフィチニブ群で有意に延長しました。変異陽性例における全生存期間(OS)において有意差は認められませんでした。

*：ゲフィチニブの承認された効能又は効果：EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

■ NEJ002試験 (P. 48をご参照ください。)

化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の進行・再発非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブ(250mg/日)単剤投与群とカルボプラチナ(AUC6, day1) + パクリタキセル(200mg/m², day1) 3週毎(少なくとも3サイクル)投与群が比較検討されました。主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)において、ゲフィチニブ群で有意な延長が示されました。変異陽性例における全生存期間(OS)において有意差は認められませんでした。

■ WJTOG3405試験 (P. 51をご参照ください。)

化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の進行・再発非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブ(250mg/日)単剤投与群とシスプラチナ(80mg/m², day1) + ドセタキセル(60mg/m², day1) 3週毎(3-6サイクル)投与群が比較検討されました。主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)において、ゲフィチニブ群で有意な延長が示されました。変異陽性例における全生存期間(OS)において有意差は認められませんでした。

上記3試験においては、EGFR遺伝子変異状況や化学療法治療歴の有無に関わらず副作用の発現/死亡例が報告されております。

● 警告、禁忌とその設定理由

1. 警告

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

解説 先発品（イレッサ[®]錠250）の市販後使用において、先発品との関連性を否定できない間質性肺炎等の重篤な肺障害が発現し、死亡に至った症例が報告されており、その中には投与開始後早期に症状が発現し、急速に進行する症例が認められています。

ゲフィチニブ投与による急性肺障害・間質性肺炎の早期発見及び診断・治療に有用な情報を得ることを主たる目的として、「ゲフィチニブ（イレッサ[®]錠250）の急性肺障害・間質性肺炎に関する専門家会議」が組織され、詳細情報を入手し得た症例（152例）について審議された結果、特に「特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎」の合併が、ゲフィチニブ投与における急性肺障害・間質性肺炎発症の危険因子である可能性が否定できず、発症後の転帰においては死亡につながる重要な危険因子と考えられる、との結論が出されました。

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

本剤を安全にご使用いただきため、インフォームドコンセントや情報提供の徹底が必要であること、また、より適切な管理の下で使用していただく必要があるため、本項目を設定し、注意喚起を行ふことにしました。

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を行ってください。

本剤の投与に際しては、胸部X線検査等を行うなど患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するとともに適切な処置を行ってください。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ってください。

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になるため、本剤による治療を開始するにあたり、これらの合併の有無を確認し、合併症を有する患者に使用する場合には特に注意してください。

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ますが、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ため、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、十分に注意してください。

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、投与に際して緊急時に十分に措置できる医療機関で行ってください。

「8. 重要な基本的注意」「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項を併せてご参照ください。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

本剤の投与により異常が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

▶ 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導剤 フェニトイント、 カルバマゼピン、 リファンピシン、 バルビツール酸系薬物、 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、 セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等 [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記薬剤のようなCYP3A4誘導剤との併用で、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール等)、 マクロライド系抗生物質 (エリスロマイシン等)、 リトナビル、 ジルチアゼム塩酸塩、 ベラパミル塩酸塩等 グレープフルーツジュース [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記のようなCYP3A4阻害剤等との併用で、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等 H_2 -受容体拮抗剤 ラニチジン塩酸塩等 [9.1.3、16.7.3 参照]	著しい低胃酸状態が持続することにより、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の溶解性がpHに依存することから、胃内pHが持続的に上昇した条件下において、本剤の吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。
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。

投与期間中の注意事項

▶ 投与期間中の患者状態の把握

● 胸部X線検査

1. 警告（一部抜粋）

1.2 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

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るため、**臨床症状（呼吸状態、咳および発熱等の有無）**を十分に観察し、**定期的に胸部X線検査**を行ってください。

また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧 (PaO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO_2)、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ってください。

● 肝機能検査

肝炎、AST、ALT、LDH、 γ -GTP、AI-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**を実施することが望ましく、また、重度の肝機能検査値変動が認められた場合には、投与の中止を考慮してください。

● 心電図検査

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ため、必要に応じて心電図検査を実施してください。

重大な副作用

●急性肺障害、間質性肺炎 (1～10%未満)

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

●重度の下痢 (1%未満)

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

●脱水 (1%未満)

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

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

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

肝炎、AST、ALT、LDH、γ-GTP、Al-P、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全に至った症例も報告されている。重度の肝機能検査値変動が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.3、9.3.1 参照]

●血尿 (1%未満)、出血性膀胱炎 (1%未満)

●急性膀胱炎 (頻度不明)

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

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

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

▶ 急性肺障害・間質性肺炎 (ILD : interstitial lung disease)

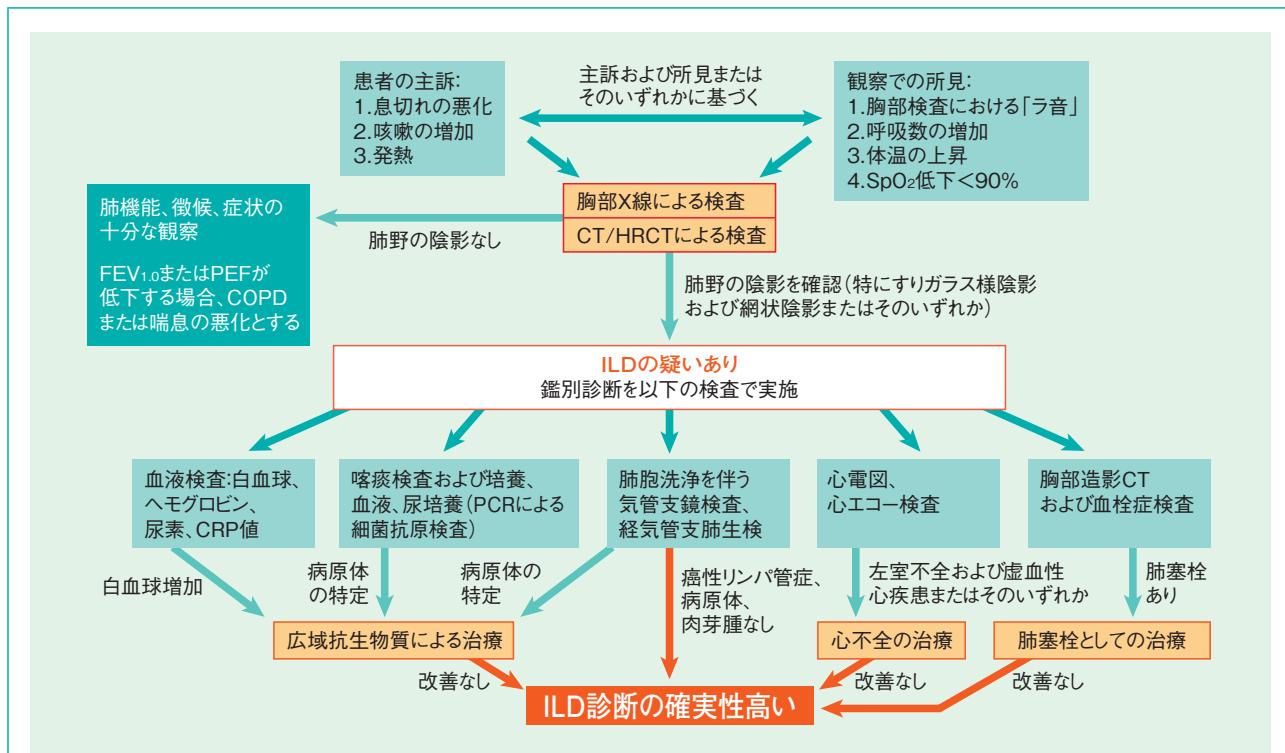
● 急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) 診断アルゴリズム

先発会社が実施した特別調査「イレッサ[®]錠250プロスペクティブ調査」において、急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) は3,322例中193例 (5.8%) に認められました。

ゲフィチニブをより安全に使用するためには、治療関連性ILDの早期発見および診断が重要となります。ILD診断の精度を高め、早期に治療を行うためには、まず非小細胞肺癌患者における呼吸器合併症の初期症状および徵候を察知すること、次にILD以外の感染症や心不全などの他疾患を正確に鑑別することが必要です。

そこで、ゲフィチニブによるILDの早期発見および診断・治療に有用な情報を得ることを目的として開催された「ゲフィチニブ(イレッサ[®]錠250)の急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) に関する専門家会議」(2002年12月～2003年3月、計4回開催)において、ILD診断アルゴリズムの基礎となるILD診断フローチャート案が作成されました。

ILD診断フローチャート案



- あらかじめゲフィチニブをはじめ治療に関連するILDが発症した場合に、出現あるいは増悪する症状（息切れの増悪、乾性咳嗽、発熱など）を医師が説明しておく。
- 主治医はこれらの症状を訴えた患者について、速やかに鑑別診断を行うことが望まれる。鑑別診断においては、以下の徵候を必ずチェックする。
肺底部における吸気終末ラ音の捻髪音 (fine crackles) の有無、呼吸数增加、体温上昇、PaO₂ 60Torr以下ないしSpO₂ 90%未満。
- 正面（および側面）の胸部X線画像を撮り、肺野の陰影が認められない場合は、FEV_{1.0}又はPEFをチェックする。これらの測定値が低下している場合は、慢性閉塞性肺疾患 (COPD : chronic obstructive pulmonary disease) の増悪または気管支喘息に対する治療を開始する。
- 肺野に新たな陰影が認められた患者全員に、可能な限りCTまたはHRCTを施行する。さらに、通常の血液検査以外に以下の検査の実施が推奨される。これによって、肺炎、肺血栓塞栓症、心不全および癌性リンパ管症等を除外する。
 - ① 血液検査：白血球、ヘモグロビン、尿素、CRP値など
 - ② 咳痰及び血液、尿の細菌培養
 - ③ 抗生物質に対する反応性
 - ④ 肺胞洗浄を伴う気管支鏡検査、経気管支肺生検
 - ⑤ 心電図、心エコー検査
 - ⑥ 胸部造影CTおよび血栓症検査
 - ⑦ 血清KL-6またはSP-Dなどの血清マーカーの上昇
- 主治医は、肺炎、肺血栓塞栓症、心不全、癌性リンパ管症等を除外した上で、ILDを診断することが望まれる。

● ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) の画像パターン

「ゲフィチニブ（イレッサ[®]錠250）の急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) に関する専門家会議」において、ILD発症後の胸部CT画像が得られた47例について画像所見が検討されました。

ゲフィチニブによるILD発症後の画像所見は、基本的には従来報告されている薬剤性肺障害の所見と同様でしたが、以下のように4つのパターンに分類されました。また、生命予後との特徴的な関連性が認められ、ILD発症例の生命予後に関わる要因としては、

- ①ILDが牽引性気管支拡張などの構造改変を伴う場合
- ②肺癌や既存肺病変等により健常肺野面積が少ない症例
- ③既存の間質性病変（とくに特発性肺線維症 (IPF : idiopathic pulmonary fibrosis)）の存在が挙げられました。

ゲフィチニブによるILDの画像パターン

パターン1

非特異的な淡い浸潤影 (non-specific faint infiltration)

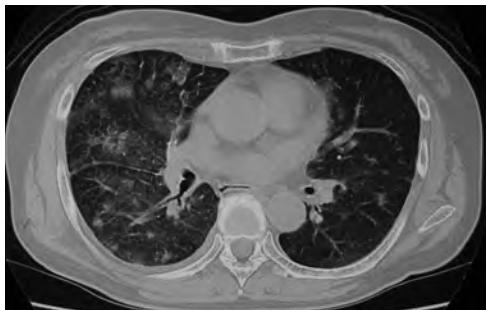
比較的、予後良好なパターンであり、淡いすりガラス様陰影を呈し、肺野の縮みや牽引性気管支拡張の所見を欠く。



パターン2

急性好酸球性肺炎 (acute eosinophilic pneumonia : AEP) 様所見

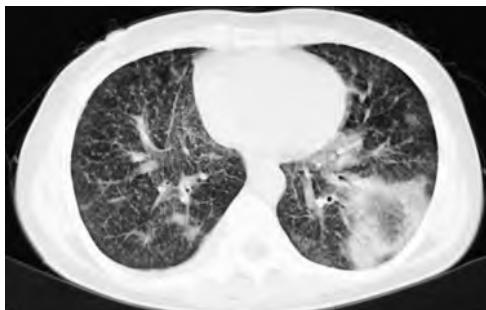
斑状またはびまん性のすりガラス様陰影と浸潤影が混在し、しばしば多小葉性の分布を呈する。小葉間隔壁および気管支血管周囲間質の肥厚を伴い、牽引性気管支拡張などの構造改変に乏しい。



パターン3

器質化肺炎 (COP/BOOP) 様所見

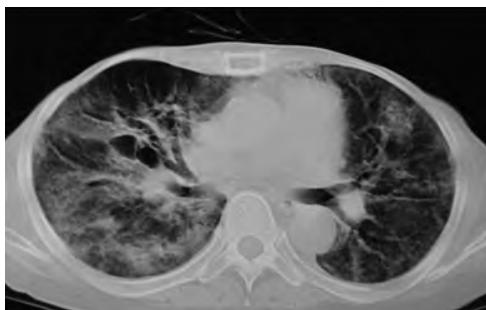
末梢優位の濃い均等影を呈する。



パターン4

急性間質性肺炎 (AIP) 様所見

もっとも予後不良なパターンである。斑状またはびまん性の浸潤影、すりガラス様陰影を呈し、牽引性気管支拡張などの構造改変を伴う。



● 急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) の治療について

急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) の進行およびそれによる死亡を回避するためには、直ちにゲフィチニブの投与を中止すること、また、早急に治療を開始することが不可欠であります。

急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) の治療

- ILDが出現した場合には、直ちにゲフィチニブの投与を中止する。
- 酸素補給を行い、 PaO_2 が60Torrを超えるように [または動脈血酸素飽和度 (SaO_2) を90%以上] 維持する。十分な酸素化が得られない場合には、補助人工呼吸の開始を考慮する。
- 早期に高用量のステロイドパルス療法の施行を考慮する (ステロイドホルモンの投与が禁忌でない場合)。

ステロイドパルス療法

メチルプレドニゾロン 500～1,000mg/日×3日間



プレドニゾロンの経口投与に変更して治療を継続

プレドニゾロン60mgの経口投与に変更する。

その後、用量を2～4週ごとに5～10mg減量して、維持用量レベルにまで漸減するなどの方法も考慮する。
なお、減量方法については、慎重に行うこと。

- ILDの改善が認められない場合には、アルキル化免疫抑制剤 (例えば、シクロホスファミド水和物、アザチオプリン) などによる治療も少數報告されているが、その効果は不明確である。

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

● 急性肺障害・間質性肺炎(ILD)の症例概要[#]

服用後、2週以内に発症し死亡に至った症例

急性肺障害(間質性肺炎)：67歳、男性	Okamoto I, et al. : Lung Cancer 2003; 40 (3) : 339-342
診断：非小細胞肺癌(腺癌)[服用3年11ヵ月前に診断]	
既往歴：高血圧	
アルコール歴：焼酎1合	
喫煙歴：20本/日×40年	
合併症：アルコール性肝硬変、多発性筋炎、肺アスペルギルス症、アレルギー(ミノサイクリン塩酸塩、ブチルスコポラミン臭化物)	
併用薬：センノシド、エチゾラム、アロプリノール、メコバラミン、エスタゾラム、スルファメトキサゾール・トリメトブリム、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、フドステイン、タムスロシン塩酸塩、アルファカルシドール、エバスチン、コデインリン酸塩水和物、クリンダマイシンリン酸エステル、イトラコナゾール、メロペネム水和物、シプロフロキサシン、セフピロム硫酸塩、アムホテリシンB	

■ 前治療歴

服用3年9ヵ月前	シスプラチニ+ドセタキセル水和物 1サイクル施行
服用3年5ヵ月前	右下葉切除術施行 テガフル・ウラシル配合錠+PSK 投与
服用1年前	ゲムシタビン塩酸塩+ビノレルビン酒石酸塩 3サイクル施行
服用8ヵ月前	カルボプラチニ+イリノテカン塩酸塩水和物 4サイクル施行
服用3ヵ月前～29日前	ゲムシタビン塩酸塩+ドセタキセル水和物 4サイクル施行

■ 発現状況、症状および処置等の経過

服用5日前	38℃台の発熱発現、シプロフロキサシン300mg/日の点滴静注開始 CRP:9.72、PaO ₂ :80torr (NC:1.5L)
服用開始前日	解熱傾向にあり、CRP:7.8
服用開始日	本剤服用開始
服用3日目頃	両下肢と背部に円板状の直径5cm×5cm程度の皮疹出現 CRP:9.5、PaO ₂ :72torr (NC:1.5L) クリンダマイシンリン酸エステル600mg/日点滴静注併用開始
服用5日目	CRP:6.7、PaO ₂ :66torr (NC:1.5L)
服用7日目 [急性肺障害(間質性肺炎)診断]	38℃の発熱発現、PaO ₂ :108torr (NC:5L)、CRP:8.73 胸部X線にて左中肺野に均等影出現 [X線写真→P.16] 血中アスペルギルス抗原(+)であり、真菌感染に対しイトラコナゾール200mg/日投与を再開 シプロフロキサシンの投与はセフピロム硫酸塩に変更
服用8日目(服用中止)	酸素化悪化、オキシマイザー10LにてSpO ₂ :90~94% 胸部X線にて左全肺野に淡いシリガラス影が出現 胸部CTにて左全肺野に非区域性的淡いシリガラス影が出現 [CT写真→P.17] 薬剤性間質性肺炎を疑い、メチルプレドニゾロン2g/日パルス開始 真菌に対してはイトラコナゾールの投与を中止し、アムホテリシンB1mg/日より点滴静注開始 本剤服用中止
服用中止翌日	リザーバーカニューレ10L、PaO ₂ :66torr、CRP:14.63、LDH上昇、画像上もさらに悪化
服用中止3日後	ジャクソンリース15LにてSpO ₂ :99% 患者の苦痛が強く、モルヒネ塩酸塩水和物、ハロペリドールによる鎮静開始
服用中止4日後	死亡

監修 (P.14-29) : 公益財団法人結核予防会 理事長 工藤 翔二 先生

■ 臨床検査値の推移

検査項目	施設基準値	服用4ヵ月前	服用開始前日	服用2日目	服用5日目	服用7日目 [急性肺障害 (間質性肺炎)診断]	服用中止翌日	服用中止3日後
白血球数 (/mm ³)	3500~8500	11100	11700	10900	9100	11500	17000	28000
好中球(%)	40.7~74.8	77.9	82.3	—	71.2	—	—	—
好酸球(%)	0~6.6	1.6	0.3	1.0	1.1	3.0	—	—
好塩基球(%)	0~1.5	0.1	0.6	—	0.2	—	—	—
単球(%)	1.0~9.0	3.9	3.8	4.0	10.4	5.0	2.0	4.0
リンパ球(%)	19.0~49.7	16.5	13.0	15.0	17.1	11.0	4.0	2.0
ヘモグロビン(g/dL)	14.0~17.7	9.8	8.0	7.6	8.2	8.6	9.0	9.9
血小板数(×10 ³ /mm ³)	145~325	156	286	280	302	289	281	262
AST(GOT)(IU/L)	13~34	32	18	15	17	19	22	29
ALT(GPT)(IU/L)	7~37	28	7	7	7	2	9	10
LDH(IU/L)	112~213	177	260	268	276	355	512	822
BUN(mg/dL)	8~24	22.3	13.6	16.1	16.3	13.1	19.1	27.7
血清クレアチニン(mg/dL)	0.56~1.18	1.49	1.20	1.29	1.35	1.12	0.94	0.88
Na(mEq/L)	138~146	136	138	139	130	135	134	135
K(mEq/L)	3.5~5.0	4.4	3.3	4.5	4.5	4.5	4.7	4.7
Cl(mEq/L)	99~109	98	—	100	99	101	98	95
CRP(mg/dL)	<0.30	4.05	7.80	9.35	6.70	8.73	14.63	12.73
KL-6		—	—	—	—	—	—	2780

検査項目	服用5日前	服用2日目	服用4日目	服用5日目	服用6日目	服用7日目 [急性肺障害 (間質性肺炎)診断]	服用中止3日後
pH	—	—	7.408	—	7.409	7.387	7.292
PaCO ₂	—	—	45.9	—	41.8	41.3	61.4
PaO ₂	80	72	72	66	66	108	142.3
酸素投与状況	NC:1.5L	—	NC:1.5L	NC:1.5L	NC:1.5L	NC:5L	ジャクソン リース 15L/min

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

■ X線写真

服用開始前日
[急性肺障害(間質性肺炎)診断7日前]

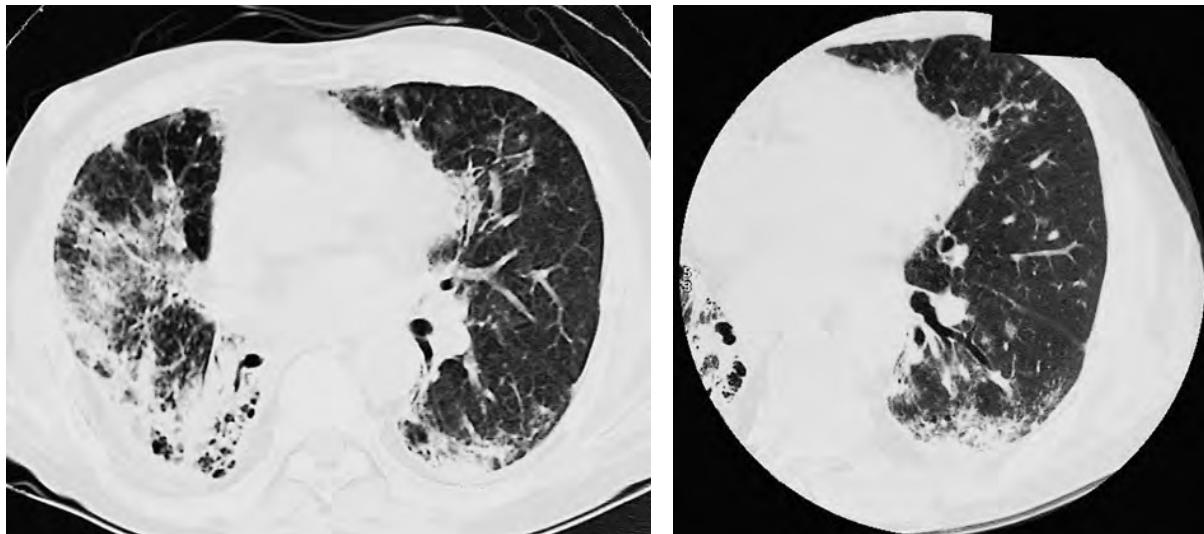


服用7日目
[急性肺障害(間質性肺炎)診断日]

左中肺野に均等影が出現



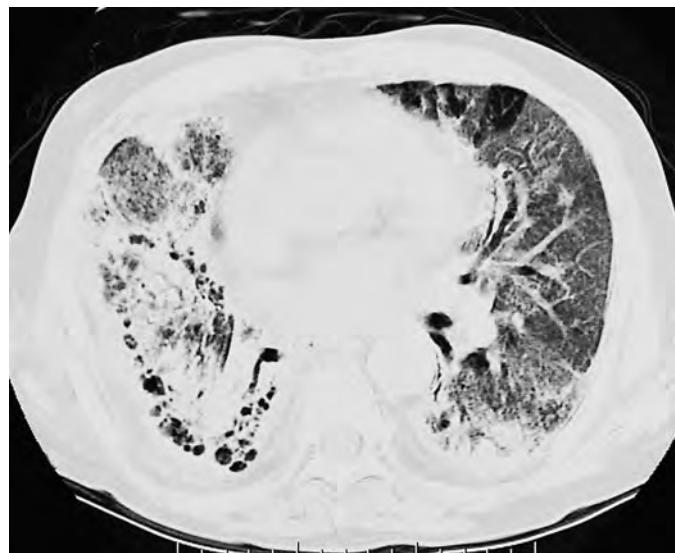
■ CT写真



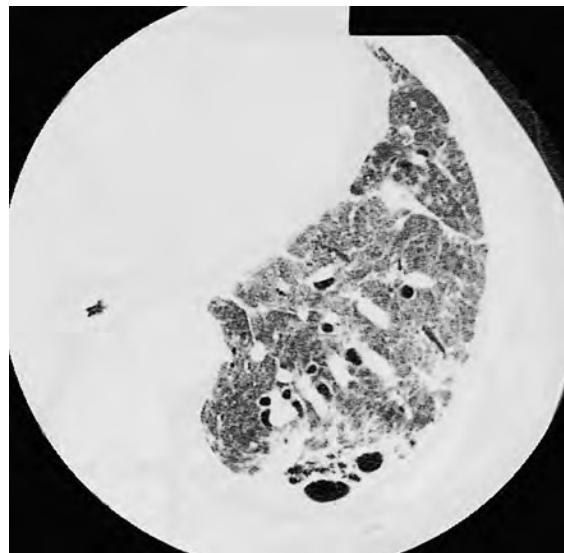
服用開始21日前
[急性肺障害(間質性肺炎)診断27日前]

服用8日目(服用中止)
[急性肺障害(間質性肺炎)診断翌日]

左全肺野に非区域性的
淡いスリガラス影が出現



服用中止2日後
[急性肺障害(間質性肺炎)診断3日後]



紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

服用後、2週以内に発症し死亡に至らなかった症例

間質性肺炎：67歳、男性
診断：非小細胞肺癌 (T4N3M0 StageⅢBの腺癌) [服用1年2ヵ月前に診断]
既往歴：なし
喫煙歴：3~4本/日 × 46年
合併症：アレルギー（造影剤にて小発疹出現）
併用薬：ゾルピデム酒石酸塩、エチゾラム、レボフロキサシン水和物

■ 前治療歴

服用1年1ヵ月前～11ヵ月前	放射線療法（部位：肺、総照射量：76Gy、期間：56日間）施行
服用1年1ヵ月前～8ヵ月前	パクリタキセル+カルボプラチン 5サイクル施行
服用3ヵ月前～3日前	ゲムシタビン塩酸塩+ドセタキセル水和物 5サイクル施行

■ 発現状況、症状および処置等の経過

服用開始日	本剤服用開始
服用7日目（服用中断）	食欲不振など出現 本人の判断により本剤服用中断
服用12日目（服用再開） [間質性肺炎診断]	倦怠感、息苦しさあるも、本人の意志により本剤服用再開 SpO ₂ 93% X線上、右肺野透過性低下あり [X線写真→P.20]
服用19日目（服用中止）	胸部CTにて右肺に淡い浸潤影の出現あり [CT写真→P.21] SpO ₂ 89~90%に低下 本剤服用中止を指示（入院勧めるも帰宅）
服用中止3日後	倦怠感が持続し、来院 SpO ₂ 90~94% 入院の上、プレドニゾロン15mg内服開始
服用中止7日後	症状軽快

■ 臨床検査値の推移

検査項目	服用3日前	服用12日目 (服用再開) [間質性肺炎診断]	服用19日目 (服用中止)	服用中止35日後
白血球数 (/mm ³)	3700	6200	8100	6000
好中球(%)	64	71.6	75.1	77.3
好酸球(%)	4.0	6.8	5.7	1.7
好塩基球(%)	0	0	0	2.5
単球(%)	8	11	9.5	8.6
リンパ球(%)	24	10.6	9.7	9.7
ヘモグロビン (g/dL)	12.3	12.4	12.4	12.3
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	25.8	40.1	43.7	23.1
AST (GOT) (IU/L)	16	15	16	16
ALT (GPT) (IU/L)	10	10	9	12
LDH (IU/L)	396	478	463	316
CRP (mg/dL)	4.6	5.1	2.6	5.6

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

■ X線写真



服用開始31日前
[間質性肺炎診断42日前]



服用12日目(服用再開)
[間質性肺炎診断日]

右肺野透過性低下あり



服用中止42日後
[間質性肺炎診断49日後]

■ CT写真

服用開始14日前
[間質性肺炎診断25日前]



服用19日目(服用中止)
[間質性肺炎診断7日後]

右肺に淡い浸潤影が出現



服用中止66日後
[間質性肺炎診断73日後]



紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

服用後、2週以降に発症し死亡に至った症例

間質性肺炎：79歳、男性
診断：非小細胞肺癌（右上葉部肺腺癌（Stage IV T4N1M1）、同側他肺葉内転移あり）[服用2年2ヵ月前に診断]
既往歴：なし
喫煙歴：20本/日×57年
合併症：なし
併用薬：センノシド、フルニトラゼパム、コデインリン酸塩水和物、ゾピクロン、アドリアマイシン、抗悪性腫瘍溶連菌製剤（ピシバニール）

■ 前治療歴

服用1年11ヵ月前～1年9ヵ月前	ゲムシタビン塩酸塩+ドセタキセル水和物投与（1st line）
服用1年5ヵ月前～1年3ヵ月前	テガフル・ウラシル配合投与（2nd line）
服用1年3ヵ月前～3ヵ月前	ビノレルビン酒石酸塩投与（3rd line）
服用2ヵ月前～服用開始前日	テガフル・ウラシル配合投与（4th line）

■ 発現状況、症状および処置等の経過

服用開始日	本剤服用開始
服用4日目	胸水が増量し呼吸困難が出現したため、胸水コントロール目的に入院 右胸腔ドレーン挿入し、1800mL 排液あり、挿入直後より空気の流出あり
服用5日目	アドリアマイシン20mg、抗悪性腫瘍溶連菌製剤（ピシバニール）5KEを胸膜瘻着術目的に注入 胸水細胞診はclassV（腺癌）
服用8、10日目	空気の流出が続き胸水も減少しないためアドリアマイシン20mg、抗悪性腫瘍溶連菌製剤（ピシバニール）5KEを再注入
服用16日目（服用中止）	本剤服用中止
服用中止翌日	空気の流出が止まらないため、胸腔鏡下気胸根治術を全身麻酔下で施行 胸膜に4ヶ所のpin holeを認め、接着剤にて閉鎖
服用中止14日後	気胸が軽快したため退院
服用中止16日後	労作時息切れ出現、発熱なし
服用中止17日後 [間質性肺炎診断]	外来受診、著明な低酸素血症、胸部X線で間質性肺炎像が出現し緊急入院 PaO ₂ 48torr (2LPM O ₂ 吸入下)、PaCO ₂ 33torr 胸部X線・CT上、両肺に間質性肺炎像を認めた[X線・CT写真→P.24, 25] 右上葉の原発巣は本剤服用により縮小 ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1g/日×3日） 注射用イミペネム・シラスタチナトリウム（1g/日×9日）
服用中止20日後	プレドニゾロン（60mg/日×6日）
服用中止25日後	パルス療法に反応せず、呼吸不全にて死亡

■ 臨床検査値の推移

検査項目	服用56日前	服用5日目	服用8日目	服用16日目 (服用中止)	服用中止2日後	服用中止3日後
白血球数 (/mm ³)	10870	8280	9420	7370	11480	10640
好中球(%)	—	—	—	—	—	79.1
好酸球(%)	—	—	—	—	—	0.9
好塩基球(%)	—	—	—	—	—	0.5
単球(%)	—	—	—	—	—	6.5
リンパ球(%)	—	—	—	—	—	11.9
ヘモグロビン (g/dL)	11.5	12.1	12.6	12.3	11.1	10.7
血小板数 (×10 ³ /mm ³)	327	289	259	397	392	345
AST (GOT) (IU/L)	14	29	16	25	36	30
ALT (GPT) (IU/L)	8	9	7	18	13	12
LDH (IU/L)	—	307	153	167	185	220
BUN (mg/dL)	12	11	14	11	12	10
血清クレアチニン (mg/dL)	0.83	0.84	0.90	0.92	0.84	0.82
Na (mEq/L)	134	135	134	134	136	131
K (mEq/L)	4.4	4.1	3.9	5.2	4.5	4.3
Cl (mEq/L)	97	101	98	96	97	95
CRP (mg/dL)	211.0	<0.3	3.2	2.7	—	12.0
KL-6	—	—	—	—	—	—

検査項目	服用中止6日後	服用中止8日後	服用中止17日後 [間質性肺炎診断]	服用中止20日後	服用中止23日後
白血球数 (/mm ³)	6680	7660	16510	11000	20500
好中球(%)	—	58.2	86.7	86.3	86.3
好酸球(%)	—	2.7	0.7	0	1.3
好塩基球(%)	—	1.4	0.2	0.1	0.3
単球(%)	—	11.3	4.8	5.4	4.2
リンパ球(%)	—	24.3	6.3	7.3	6.8
ヘモグロビン (g/dL)	10.8	11.4	9.6	9.7	11.4
血小板数 (×10 ³ /mm ³)	443	522	484	241	179
AST (GOT) (IU/L)	32	34	24	14	23
ALT (GPT) (IU/L)	17	18	17	13	9
LDH (IU/L)	—	205	494	389	692
BUN (mg/dL)	9	12	21	32	25
血清クレアチニン (mg/dL)	0.86	0.81	0.70	0.77	0.61
Na (mEq/L)	137	138	139	140	140
K (mEq/L)	4.8	4.4	3.9	4.3	3.9
Cl (mEq/L)	99	103	101	102	101
CRP (mg/dL)	—	6.8	26.7	4.8	5.8
KL-6	—	—	1503	—	—

検査項目	服用中止3日後 (入院14日前)	服用中止17日後 (呼吸不全で入院)	服用中止18日後 (入院翌日)	服用中止25日後 (入院9日目、死亡)
PaO ₂	77.0	48.0	—	—
PaCO ₂	39.9	33.2	—	—
pH	7.432	7.458	—	—
SaO ₂	96%	86%	86% (SpO ₂ *)	80% (SpO ₂ *)
酸素投与状況	Room Air	2L/min カニュラ	12L/min リザーバーマスク	12L/min リザーバーマスク

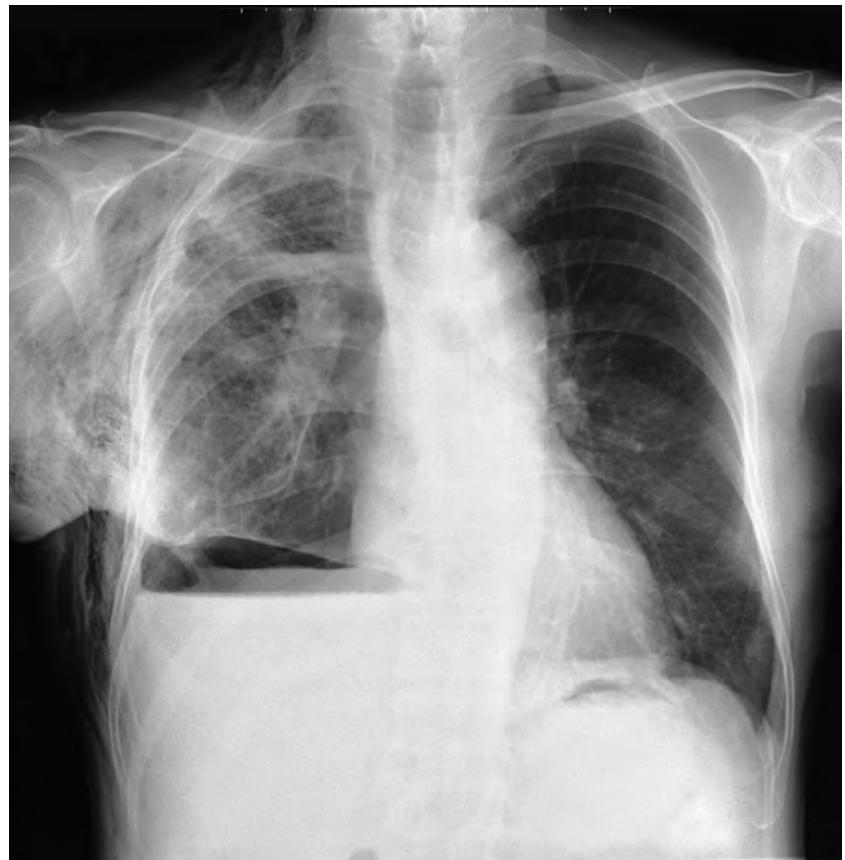
*:非観血的に測定した酸素飽和度の値

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

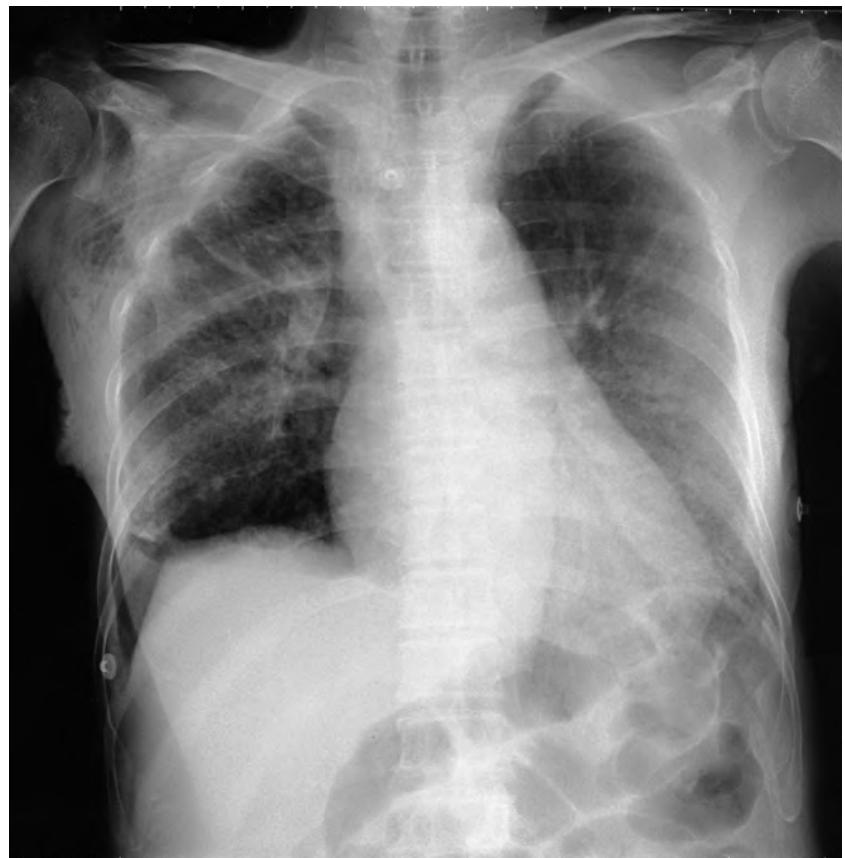
■ X線写真

服用中止13日後
[間質性肺炎診断4日前]

右肺に気胸あり

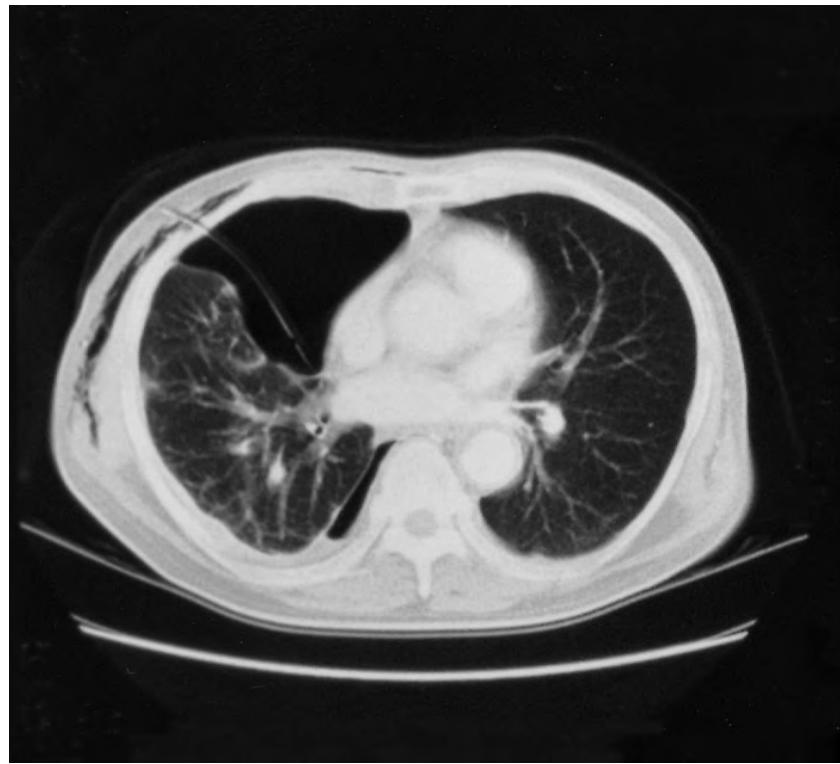


服用中止18日後
[間質性肺炎診断(入院)翌日]



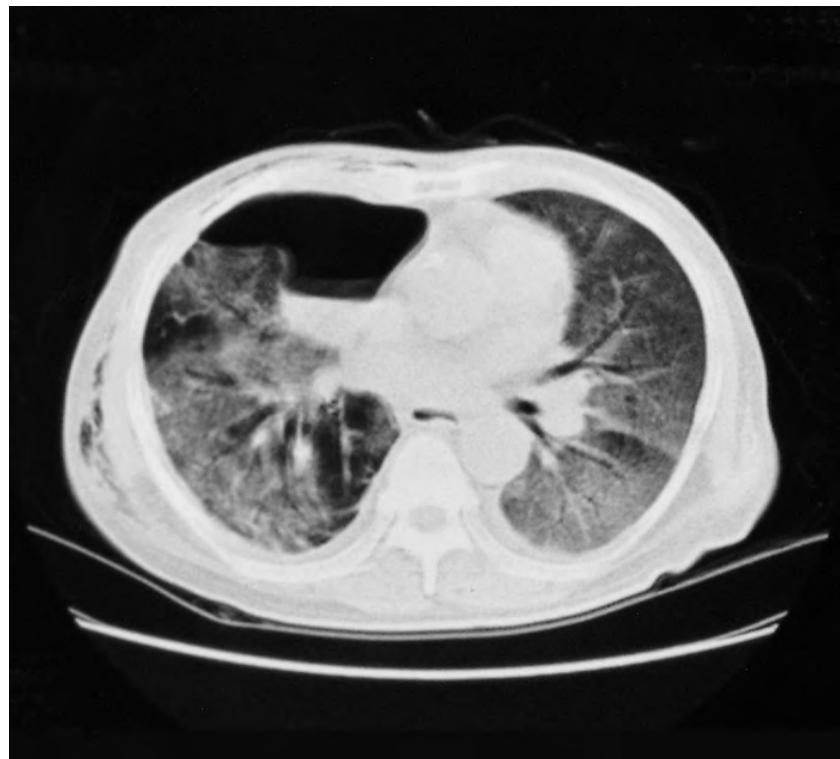
■ CT写真

服用9日目
[間質性肺炎診断24日前]



服用中止17日後
[間質性肺炎診断日]

両肺に間質性肺炎像を確認



紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

服用後、2週以降に発症し死亡に至らなかった症例

間質性肺炎：67歳、女性
診断：非小細胞肺癌（腺癌）[服用2年5ヵ月前に診断]
喫煙歴：20本/日×40年
合併症：高血圧、気管支炎、高脂血症
併用薬：アムロジピンベシル酸塩、アルファカルシドール、ファモチジン、アンブロキソール塩酸塩、総合消化酵素製剤、酸化マグネシウム、ピリドキサールリン酸エステル水和物

■ 前治療歴

服用5ヵ月前～3ヵ月前	カルボプラチナ+パクリタキセル 3サイクル施行
-------------	-------------------------

■ 発現状況、症状および処置等の経過

服用開始日	本剤服用開始 右下葉に原発巣（7cm腺癌）、両肺に多発転移あり
服用15日目	胸部X線上、著明な改善あり、有効と考える 一般臨床検査では異常は認められず、腫瘍縮小、転移巣消失
服用26日目（服用中止）	全身倦怠感および発熱（38.6°C）あり 本人の判断で本剤服用中止
服用中止3日後 [間質性肺炎診断]	発熱（38°C台）が続き、食欲不振、脱水症状にて来院 胸部X線・CT上、両肺に間質影（右肺全体、左上～中肺野に淡いスリガラス影を多数認める）、右胸水を認めた【X線・CT写真→P.28、29】 肝障害も認められ、薬剤性と考え入院 デキサメタゾン静注（4mg/日×4日） 肝機能は改善なし
服用中止7日後	症状軽快、胸部X線上改善あり プレドニゾロン内服（25mg/日×3日） 肝機能は改善なし
服用中止10日後	症状軽快、胸部X線上改善あり プレドニゾロン内服（15mg/日×5日） 肝機能は改善なし
服用中止14日後	胸水消失、間質影改善、腫瘍縮小、転移巣消失
服用中止16日後	セフカペンピボキシル塩酸塩水和物（CFPN-PI）300mg内服開始
服用中止20日後	DLST実施、陰性
服用中止24日後	この頃より、間質性肺炎の悪化傾向がみられる プレドニゾロン内服開始（30mg/日）
服用中止45日後	間質性肺炎は軽快 プレドニゾロン内服継続中 服用中止24日後以降の陰影は、腫瘍によるものと考えられた

■ 臨床検査値の推移

検査項目	施設基準値	服用56日前	服用15日目	服用中止3日後 [間質性肺炎診断]	服用中止10日後	服用中止14日後
白血球数 (/mm ³)	3000~8000	7100	8200	10100	11200	10600
好中球(%)		63.7	64.6	77.6	59.1	61.6
好酸球(%)		1.3	3.8	3.2	6.4	4.5
好塩基球(%)		0.7	1.5	4.4	2.3	2.7
単球(%)		5.8	0.5	0.8	0.4	0.6
リンパ球(%)		26.1	26.2	12.1	27.6	25.3
ヘモグロビン (g/dL)	12.0~15.0	10.2	13.2	13.3	12.6	12.5
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	15.0~40.0	29.3	17.9	11.9	20.3	11.9
AST (GOT) (IU/L)	10~37	—	26	193	135	134
ALT (GPT) (IU/L)	6~36	—	24	374	411	507
LDH (IU/L)	116~233	—	212	491	413	282
BUN (mg/dL)	8~24	—	18	18	21	16
血清クレアチニン (mg/dL)	0.3~1.1	—	0.9	1.3	0.9	0.9
Na (mEq/L)	137~148	—	142	138	141	141
K (mEq/L)	3.6~5.0	—	3.3	3.0	4.0	3.3
Cl (mEq/L)	98~110	—	103	101	102	104
CRP (mg/dL)	0.0~0.5	—	8.2	8.2	0.4	0.2

検査項目	施設基準値	服用中止16日後	服用中止21日後	服用中止24日後	服用中止31日後	服用中止45日後
白血球数 (/mm ³)	3000~8000	7900	5400	6000	11100	11100
好中球(%)		68.1	52.8	45.0	71.0	76.6
好酸球(%)		3.2	4.8	9.4	0.6	1.2
好塩基球(%)		0.8	0.9	0.7	0.4	0.4
単球(%)		4.6	6.4	7.0	5.9	3.7
リンパ球(%)		21.4	30.8	33.2	19.3	16.8
ヘモグロビン (g/dL)	12.0~15.0	13.1	12.5	12.3	13.7	13.9
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	15.0~40.0	18.1	12.9	12.2	27.0	18.1
AST (GOT) (IU/L)	10~37	151	167	137	28	32
ALT (GPT) (IU/L)	6~36	451	359	261	66	38
LDH (IU/L)	116~233	393	357	351	266	285
BUN (mg/dL)	8~24	16	9	10	—	—
血清クレアチニン (mg/dL)	0.3~1.1	1.0	0.9	1.0	—	—
Na (mEq/L)	137~148	139	142	143	—	—
K (mEq/L)	3.6~5.0	3.6	3.4	3.2	—	—
Cl (mEq/L)	98~110	101	104	107	—	—
CRP (mg/dL)	0.0~0.5	0.5	0.3	1.2	0.1	0.1

検査項目	服用中止3日後 [間質性肺炎診断]	服用中止6日後	服用中止14日後	服用中止21日後	服用中止24日後	服用中止31日後
PaO ₂	60.4	77.7	—	—	—	—
PaCO ₂	32.5	37.8	—	—	—	—
pH	7.488	7.478	—	—	—	—
SpO ₂	91.1	95.5	95	94	94	94
酸素投与状況	Room Air	Room Air	Room Air	Room Air	—	—

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

■ X線写真



服用開始28日前
[間質性肺炎診断56日前]



服用中止3日後
[間質性肺炎診断日]



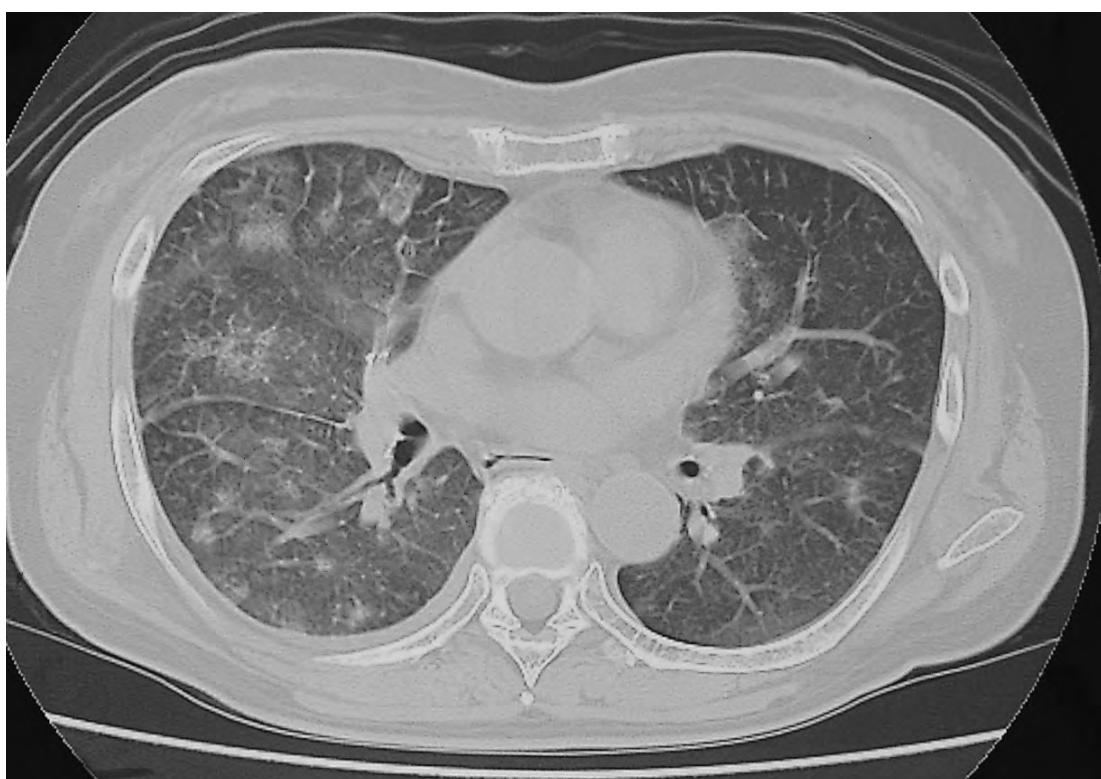
服用中止56日後
[間質性肺炎診断53日後]

両肺に間質影（右肺全体、左上～中肺野に淡いスリガラス影を多数認める）、右胸水を確認

■ CT写真



服用開始72日前
[間質性肺炎診断100日前]



服用中止3日後
[間質性肺炎診断日]

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

服用後、2週以降に発症し死亡に至った症例

間質性肺炎：68歳、男性

非小細胞肺癌患者。服用6ヵ月前に内視鏡にて右B3入り口部の腺癌と診断される。右肺門の腫瘍が増大、他画像上転移なし。右肺門部、右下葉無気肺、心嚢水貯留あり。大量の右胸水あり。

服用3ヵ月後、右胸水やや減少、心嚢水減少。本剤効果はPR。

服用4ヵ月後、定期受診時に胸部X線上、右肺野での間質性変化を認めた。CT上も同様の変化であったが、症状およびPaO₂の低下は認めず。服用を中止。入院を勧めたが、本人の希望で2日後入院となった。

入院時（服用中止3日後）の胸部X線では陰影の変化はなかったが、PaO₂の低下（72.2mmHg）を認めた。間質性肺炎の確定診断のため、気管支鏡下の肺生検と気管支肺胞洗浄を施行し、洗浄液中に好酸球とリンパ球を多数確認したため、本剤による間質性肺炎と診断し、直ちにステロイドパルス療法を開始。

その後、計2回のステロイドパルス療法を実施したが、間質性肺炎の進行により服用中止28日後に死亡。

服用後、2週以降に発症し死亡に至らなかった症例

間質性肺炎：65歳、男性

肺癌術後再発の患者で多発性肺転移が認められていた。服用6ヵ月前にシスプラチン+ゲムシタビン塩酸塩+ビノレルビン酒石酸塩を2サイクル施行後、服用開始。

服用約2ヵ月半後発熱発現。他症状はなかったが、発熱持続しておりX線上で浸潤影を認め、翌日から服用中止。

服用中止4日後胸部X線、CTにて間質影増強。呼吸苦も認められるため入院。メチルプレドニゾロン1g/日を4日間投与。その後、内服によるステロイドを開始し、症状、炎症所見ともに改善傾向が認められた。

肺線維症合併患者での発症例

間質性肺炎：76歳、男性

肺線維症を合併する肺扁平上皮癌患者。服用22日後呼吸困難が出現し、胸部X線およびCTにて両側下肺野中心にスリガラス影の増悪が認められ、またCRPの上昇が認められたため、急性間質性肺炎の疑いで入院となった。

服用中止し、メチルプレドニゾロン250mg/日を3日間投与。

服用中止3日後、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム6mg/日を投与したが、呼吸状態は急激に増悪。

服用中止5日後、O₂ 15L吸入下でSpO₂ 90%前後となったため、シクロホスファミド水和物50mg/日内服も併用。

服用中止6日後、胸部X線で両肺のスリガラス陰影増悪を認めた。

服用中止7日後、次第に呼吸困難が増悪し、食事摂取も困難となり、内服すべて中止。

服用中止10日後、モルヒネ塩酸塩水和物10mg/日の持続静注開始。

服用中止11日後、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム4mgに減量。

服用中止12日後、呼吸困難の増悪により死亡。

▶ 重度の下痢

重度の下痢：61歳、女性

服用5日目頃より数十分に1回の激しい下痢が発現。

6日目、救急受診し、ロペラミド塩酸塩1mg頓用、ビフィズス菌製剤3g/日、天然ケイ酸アルミニウム9g/日、テプレノン150mg/日の処方を受ける。本人の判断により服用を中断。

8日目（服用中断2日後）、下痢止めの効果なく救急受診。本剤の休薬を指示。ロペラミド塩酸塩3mg/日、天然ケイ酸アルミニウム3g/日、ビフィズス菌製剤3g/日の投与開始。

服用中断3日後、下痢は軽快し、服用中断7日後に消失。

脱水を伴う下痢：85歳、男性

服用3日目の朝より水様性下痢を認める。

4日目、本人の判断により服用中止。

服用中止翌日、下痢が持続するため緊急外来受診し、入院となる。入院後、下痢による脱水のため点滴治療を行う。

服用中止4日後に下痢は消失し、体調も改善。

服用中止6日後、退院。

▶ 脱水

食欲不振に伴う脱水：57歳、女性

服用11日目、クレアチニン1.82mg/dL、顔に発疹がみられ、食欲不振あり。
14日目、発疹が増悪、食欲なし。点滴（グルコース+塩化ナトリウム500mL）、メトクロラミド1A、ラニチジン塩酸塩1A投与。
19日目、クレアチニン3.16mg/dLに上昇。食欲および味覚なし、脱水発現。本剤服用中止。
服用中止翌日、入院。点滴（グルコース+塩化ナトリウム500mL×2回）開始。
服用中止2日後には食欲不振軽快。
服用中止6日後には脱水軽快。

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

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) : 68歳、男性(外国人)

服用27日目に顔面、胸部および体躯に発疹(Grade2)が発現。ジフェンヒドラミン塩酸塩、カラミンにて治療を開始する。
28日目、症状が悪化(Grade3)。
33日目には中毒性表皮壊死融解症(Grade4)に進展したため、ヒドロコルチゾンクリームで治療を継続したが、さらに水疱、潰瘍形成がみられ、スルファジアジン銀クリームに治療を変更。
35日目にはメチルプレドニゾロンクリームを追加した。
36日目には潰瘍形成、剥脱性皮膚炎、水疱および疼痛と滲出液を伴う開口した潰瘍のため入院。全体表面積の5%に紅斑性発疹が発現。全身管理、ステロイド投与を含めた集中的治療を行った。
40日目には服用を中止。
服用中止2日後、肺癌及び中毒性表皮壊死融解症のため死亡。

GradeはCTCAEに基づき評価

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) : 80歳代、女性

服用152日目、蜂巣炎のためアンピシリンナトリウム・クロキサシンナトリウム水和物(2g/日)治療開始。
157日目に顔、体に発疹出現。口唇浸軟、痂皮の付着、顔面を含む体幹四肢に痒みのないtarget型の紅斑が多数出現。薬疹疑いでアンピシリンナトリウム・クロキサシンナトリウム水和物中止。
159日目にプレドニゾロン(50mg/日)内服開始。発熱と球結膜充血もみられ、発疹も水疱びらんを生じ、Stevens-Johnson症候群と診断。
160日目に服用中止。
服用中止1日後、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1g×3日、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1000mg/日×3日間)開始。全身処置はジメチルイソプロピルアズレン軟膏使用。セファゾリンナトリウム水和物(2g/日)使用。
服用中止4日後、アルブミン低下、びらん面積が全体の30%を超えるライエル症候群と診断。ステロイド中止。γグロブリン、アルブミン投与。セファゾリンナトリウム水和物をメロペネムに変更。
服用中止6日後、血小板数低下。ガベキサートメシル酸塩(1000mg/日)投与。
服用中止11日後、γグロブリン中止。
服用中止14日後、ガベキサートメシル酸塩からダルテバリンナトリウム(2500単位/日)に変更。内科に転棟。
服用中止16日後、胸部X線でも胸水貯留。利尿剤その他治療を行うも、突然呼吸不全となり死亡。

多形紅斑 : 56歳、男性(外国人)

服用36日目に発疹が発現。43日目に病勢進展のため服用中止。
服用中止翌日に多形紅斑が確認されたため、トリアムシノロンおよびクロベタゾールプロピオン酸エステルによる治療を開始。
服用中止12日後に多形紅斑は回復。

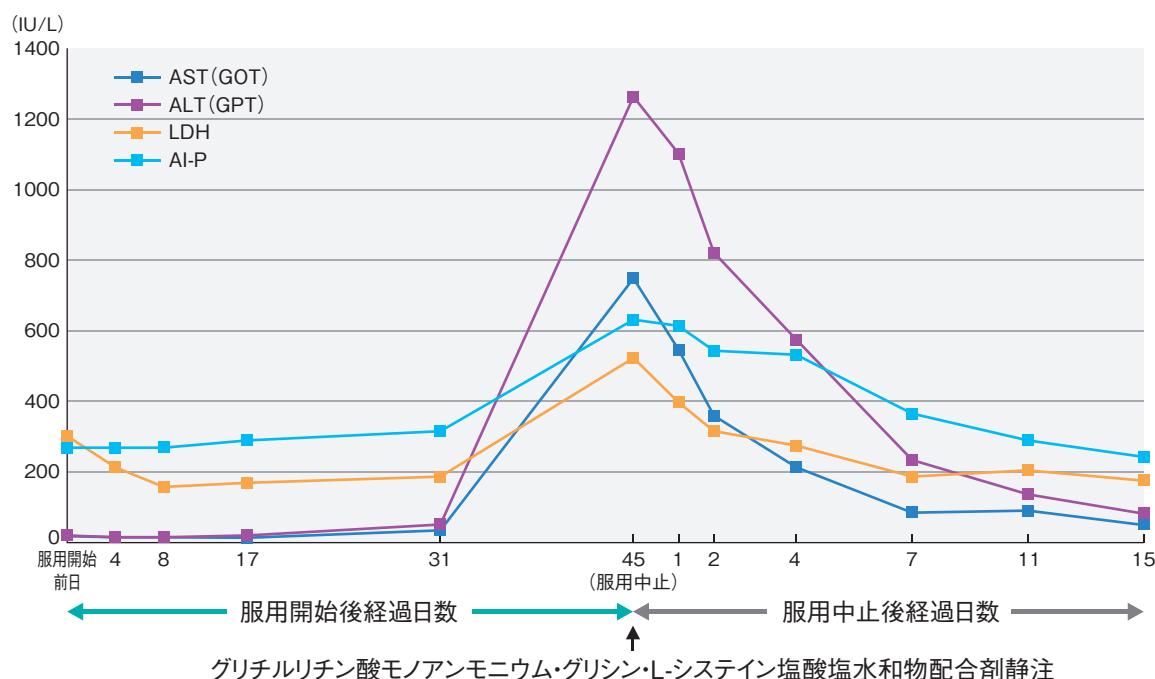
紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

▶ 肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全

肝機能障害：60歳、男性

服用45日目に肝機能障害を認め入院。服用を中止し、グリチルリチン酸モノアンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩水和物配合剤静注。服用中止15日後、肝機能検査値は改善し、服用中止16日後、退院。

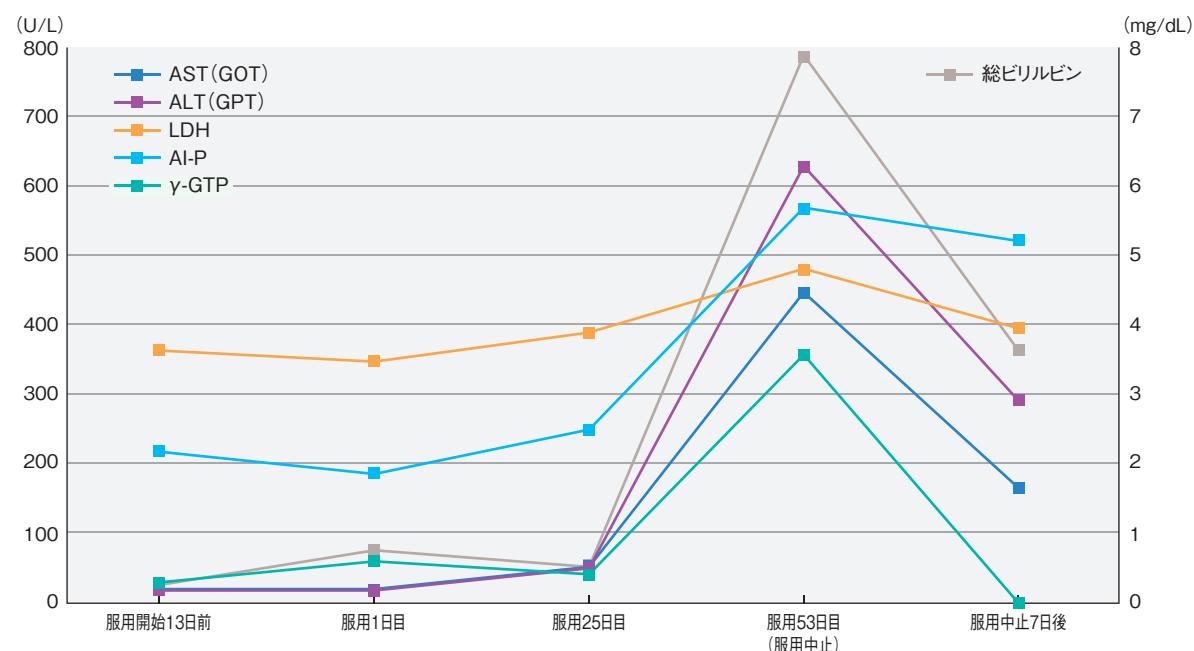
■ 肝機能検査値の推移



黄疸：50歳代、男性

服用53日目にむかつき、頻尿、食欲低下出現。黄疸を認めたため服用中止。
服用中止5日後、黄疸改善傾向。服用中止7日後、食欲改善。採血結果改善。(転帰：軽快)

■ 肝機能検査値の推移



肝不全：80歳代、男性

服用3日目に消化管症状（食欲低下、下痢）発現。

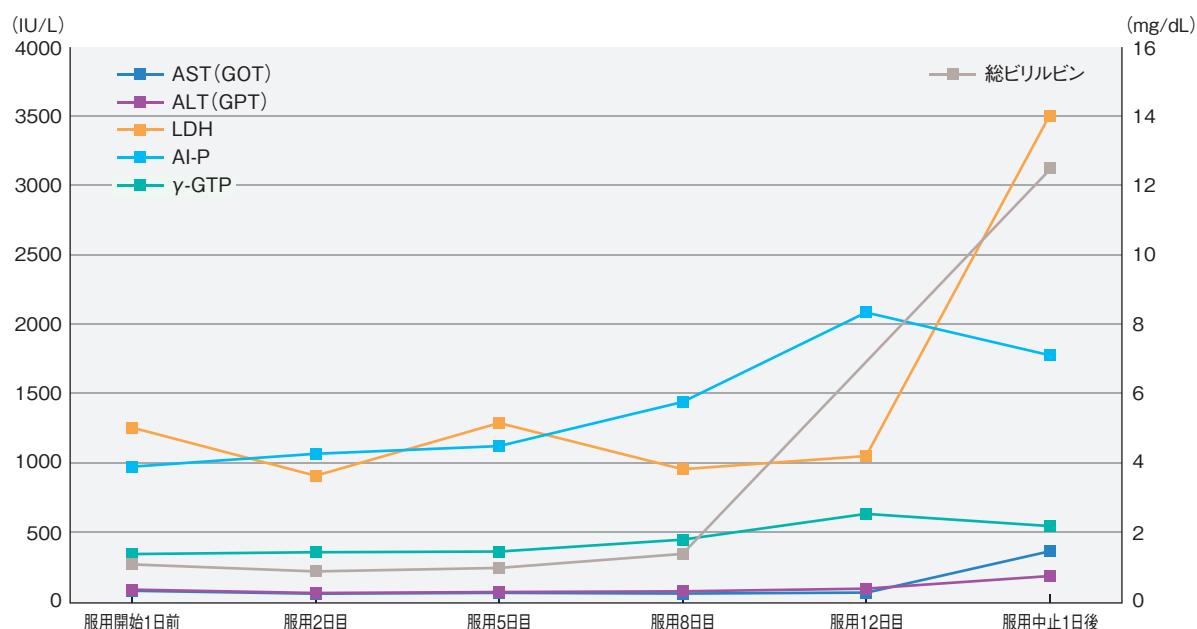
12日目、食欲不振悪化のため補液開始。

13日目に肝不全発現。全身倦怠感、苦痛のためステロイド点滴、本剤服用中止。

服用中止1日後、意識障害、肝不全、多臓器不全。ウリナスタチン、ガベキサートメシル酸塩、ステロイド、血小板輸血施行。

服用中止2日後に死亡。（死因：急性肝不全を疑う。剖検なし。）

肝機能検査値の推移



紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

▶ 血尿、出血性膀胱炎

血尿：74歳、男性

服用44日目、排尿時に凝血塊出現。50日目に膀胱鏡で薬剤性膀胱炎と診断。セフカベンピボキシル塩酸塩水和物300mgおよび排尿時痛のためジクロフェナクナトリウム50mg投与開始。
55日目、血尿変わらず。セフカベンピボキシル塩酸塩水和物のみ継続投与し、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物90mg追加投与。
65日目に肉眼的血尿は改善したが尿潜血陽性(+)のため、セフカベンピボキシル塩酸塩水和物投与継続し、プレドニゾロン5mg投与開始。
85日目に血尿は軽快。96日目、尿潜血(±)。

出血性膀胱炎：69歳、男性

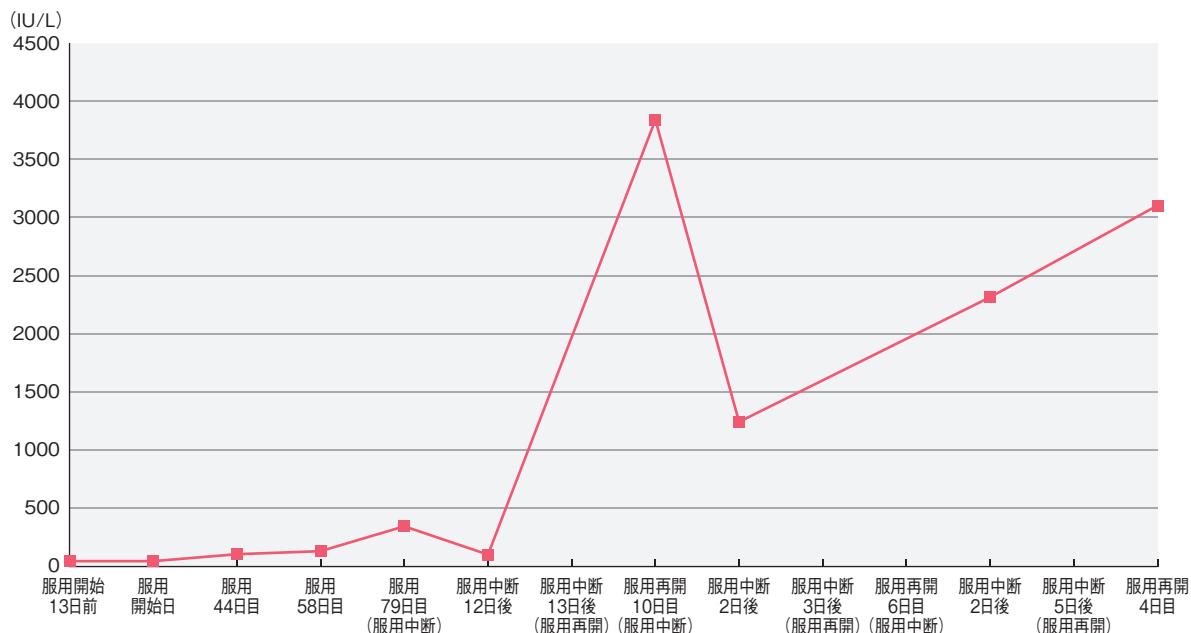
服用43日目に排尿痛、肉眼的血尿出現。
50日目に著明な膀胱炎により入院。プレドニゾロン30mg投与開始。服用は中止。
服用中止4日後にはプレドニゾロンの投与量を20mg、服用中止10日後には10mgに減量。
服用中止15日後、出血性膀胱炎は軽快。

▶ 急性膵炎

急性膵炎：65歳、男性

飲酒歴のある肺腺癌患者。服用開始約1週間で肝転移による肝機能異常、CRP上昇、腫瘍熱、全身倦怠などの自覚症状は改善。服用2週間後には画像的にも著明に縮小。4週間後にはPR。
服用73日目、経口摂取後、嘔吐、微熱、腹部膨満感が出現。
79日目来院。来院までの間、排便なし。イレウスを疑い入院。本剤を含む経口薬の服用中断。アミラーゼ353 IU/L、リパーゼ131 IU/L(基準値：9~55 IU/L)、エラスター γ -1 1343ng/dL(基準値：72~432ng/dL)と上昇。絶食持続点滴、ガベキサートメシル酸塩600mg/日にて腹痛改善。嘔気も改善し、排ガスもみられた。
服用中断4日後、膵臓食にて経口摂取再開。
服用中断12日後、アミラーゼ95 IU/Lと正常化。翌日服用再開。
服用再開10日目、再び嘔吐が出現したため本剤を含む経口薬の服用を中断。アミラーゼ3845 IU/L。
服用中断2日後、アミラーゼ1233 IU/L。翌日、本人の希望強く、本剤のみ服用再開。
服用再開5日目、経口摂取量増加せず、高カロリー輸液施行。
服用再開6日目、服用中断。服用中断2日後、アミラーゼ2313 IU/L。
服用中断5日後、本人の希望強く、本剤服用再開。その後も麻痺性イレウスが一進一退。
服用再開9日目、胆汁様嘔吐出現。翌日、急に呼吸が微弱、血圧低下となり、死亡。

■ 血清アミラーゼ値の推移



► 消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血

消化管穿孔：70歳代、女性

服用7日目、下痢気味、センノシド併用していたため中止を指示。下痢が軽快しないときにビフィズス菌整腸剤を内服するよう指示。

10日に水様性下痢、38℃発熱出現。自己判断にて本剤服用中止。

服用中止5日後、下痢が続き食事がとれず力が入らない。服用中止6日後の0時頃まで意識状態に問題はなかったと家族談。4時頃より手足の冷汗著明となる。9時に同居中の家族が患者の反応が鈍いことに気付き、救急車で来院。9時10分頃に意識障害、血圧低下、低酸素血症あり即時入院。12時に腹部CTにて腸管穿孔判明。14時45分より手術施行。横行～下行結腸切除、人工肛門造設。下行結腸に穿孔あり。腹腔内膿性滲出液貯留。術中～術後ショック状態で経過。

術後、人工呼吸管理の上、全身管理を継続し状態改善。手術創の感染をきたし、開放創となっているものの人工呼吸管理から離脱。リハビリを実施。

服用中止約3ヵ月後、穿孔性腸膜炎は軽快。

消化管穿孔：70歳代、女性

服用4日目、嘔吐、下痢が出現し、患者は自己判断にて本剤服用中止。

14日の再診時、本剤服用中止。対症療法行うも症状あまり改善せず。

服用中止13日後、食欲なく入院。茶色水様便が頻回にあり、腹部圧痛(2+)。

服用中止16日後の夜より腹痛が出現。

服用中止17日後に腹痛増強。筋性防衛も出現。X線にて腹腔内の遊離ガス(+)。胃カメラでは異常なし。患者本人は手術を希望せず、抗生素にて保存的に治療。

服用中止18日後、症状はゆっくりと軽快。

服用中止25日後、症状はほぼ消失するも血便(+)。(転帰：不明)

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

その他の副作用

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

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

注2)：症状は可逆的である。異所性睫毛に伴い起こる場合もある。

注3)：他の乾燥症状(主に皮膚症状)に関連して起こる場合もある。

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

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

▶ 皮膚障害[#]

● 皮膚障害の種類および発現時期

ゲフィチニブによる皮膚障害の管理を検討するため、8施設より26例、62件の皮膚障害についての情報が先発会社により収集された。

皮膚障害の重症度はCTCAE Grade*で3以下であり、多くはCTCAE Grade1または2であった。

各皮膚障害の発現時期について、ざ瘡様皮疹は比較的早く発現し、爪団炎は遅れて発現する傾向がみられた。

ただし、ざ瘡様皮疹の発現は、最短では翌日から最長では165日後、また、爪団炎の発現は、最短では14日後から最長では548日後と発現時期は症例(病変)によって多彩であった。さらに、これらの皮膚障害は様々な組み合わせで出没するが、そのパターンに特定の傾向は認められなかった。

■ 皮膚障害の内訳

	件数	男性	女性	CTCAE Grade*				発現時期	
				1	2	3	4	中央値(日)	最短-最長(日)
ざ瘡様皮疹	19	8	11	2	14	3	0	17	1-165
脂漏性皮膚炎	6	1	5	2	4	0	0	54	2-95
乾皮症	14	5	9	4	10	0	0	28	7-77
爪団炎	12	4	8	2	8	2	0	52	14-548
その他	11	0	11	8	3	0	0	100	5-278

* : CTCAE v3.0 日本語訳JCOP/JSCO版

■ 症例提供施設

施設名	症例数	施設名	症例数
岡山大学	3	下関厚生病院	5
奈良県立医科大学	4	獨協医科大学	2
大手前病院	3	秋田大学	3
長崎原爆病院	2	徳山中央病院	4

■ 主な皮膚障害の種類

ざ瘡様皮疹	顔面、前胸部などの毛孔に一致した紅色の丘疹、膿疱が出現する。通常のざ瘡と異なり、自覚症状(そう痒、疼痛)を伴うもある。
脂漏性皮膚炎	顔面(とくに鼻翼の外側から頬部)、前胸部といった脂漏部位に光沢を有する紅斑が出現する。ゲフィチニブに伴う場合は、ざ瘡様皮疹と合併することが多い。
乾皮症 (皮膚乾燥症・皮脂欠乏症)	細かい膜状の鱗屑 ^{りんせつ} が全身の皮膚に出現し、粉がふいたような外観になる。進行すると点状、さざ波様の亀裂を伴い魚鱗癬様(サメ肌様)になる。手指に亀裂を伴うこともある。
爪団炎	指趾の爪甲周囲に紅斑が出現し、疼痛を伴う。場合によっては腫脹や肉芽を伴う。通常の陥入爪(巻き爪)と異なり母趾以外にも出現し、爪甲が薄くなり軟化していることが多い。

監修(P.37-44)： 岡山大学医学部・歯学部附属病院 皮膚科
下関厚生病院 皮膚科
奈良県立医科大学附属病院 皮膚科
大手前病院 皮膚科
金沢大学医学部 呼吸器内科
岡山大学医学部・歯学部附属病院 血液・腫瘍・呼吸器内科

松浦浩徳先生
進洋子先生
古林郁乃先生
甲斐裕美子先生
笠原寿郎先生
田端雅弘先生

(所属は2006年12月時点)

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

● 皮膚障害の種類別症例呈示

ざ瘡様皮疹/脂漏性皮膚炎

症例1 ざ瘡様皮疹

年齢・性別	67歳・女性
発現時期	ゲフィチニブ投与開始77日後
皮膚科への紹介	投与開始32日後(他の皮膚病変を皮膚科で治療中に発現)
発現部位 および症状	顔面に痒みを伴うざ瘡様皮疹(CTCAE Grade2)が発現した。
治療法 および経過	イブプロフェンピコノールクリーム、クロラムフェニコール軟膏、二硫化セレンにより30日後に軽快した。ゲフィチニブの投与は継続可能であった。



症例2 ざ瘡様皮疹／脂漏性皮膚炎

年齢・性別	58歳・女性
発現時期	ゲフィチニブ投与開始91日後
皮膚科への紹介	投与開始99日後(発現8日後)
発現部位 および症状	顔面に脂漏性皮膚炎(CTCAE Grade2)が発現した。
治療法 および経過	ケトコナゾールクリームおよびヒドロコルチゾン酪酸エステルクリームの外用、ピリドキサールリン酸エステル水和物(30mg/日)およびフラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムの内服(30mg/日)により28日後に軽快した。ゲフィチニブの投与は継続可能であった。



症例3 ざ瘡様皮疹¹⁾

年齢・性別	47歳・男性
発現時期	ゲフィチニブ投与開始5日後
皮膚科への紹介	投与開始12日後(発現7日後)
発現部位 および症状	鼻周囲、下顎部、前胸部(写真)、背部に自覚症状のない毛孔一致性粟粒大の紅色小丘疹、小膿疱(CTCAE Grade2)が多數発現した。
治療法 および経過	ナジフロキサシンクリーム外用で、明らかな改善はみられなかったが、ゲフィチニブは、肺癌の増悪を認めるまで約2ヵ月間継続投与が可能であった。ゲフィチニブの投与中止後、皮疹は徐々に軽快した。



乾皮症(皮膚乾燥症・皮脂欠乏症)

症例1 乾皮症²⁾

年齢・性別	69歳・男性
発現時期	ゲフィチニブ投与開始約14日後
皮膚科への紹介	投与開始17日後(発現約3日後)
発現部位および症状	全身が著明に乾燥(CTCAE Grade2)し、鱗屑が付着していた。また、全身に痒みを伴っていた。
治療法および経過	ヘパリン類似物質の外用で徐々に軽快した。ゲフィチニブの投与は継続していたが、胸部CTで腫瘍の縮小を認めず、投与開始約4ヵ月後に中止した。中止1ヵ月後に乾燥による症状は消失した。



症例2 乾皮症³⁾

年齢・性別	69歳・男性
発現時期	ゲフィチニブ投与開始28日後
皮膚科への紹介	投与開始28日後(発現日当日)
発現部位および症状	下腿に痒みを伴う皮脂欠乏性湿疹(CTCAE Grade2)が発現した。
治療法および経過	尿素、ヘパリン類似物質による治療では効果が低かったため、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏、ヘパリン類似物質、セチリジン塩酸塩内服(10mg/日)による治療に変更したところ、5日後に軽快した。ゲフィチニブの投与は継続可能であった。



症例3 乾皮症／皮膚の亀裂³⁾

年齢・性別	79歳・女性
発現時期	ゲフィチニブ投与開始41日後
皮膚科への紹介	投与開始45日後(発現4日後)
発現部位および症状	指腹の皮膚乾燥、亀裂(CTCAE Grade2)を認め、痛みにより指を伸ばすことができない状態であった。
治療法および経過	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏、ヘパリン類似物質で7日後に軽快した。ゲフィチニブの投与は継続可能であった。



紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

爪囲炎

症例1 爪囲炎／化膿性肉芽腫²⁾

年齢・性別	69歳・男性
発現時期	ゲフィチニブ投与開始約1ヵ月後
皮膚科への紹介	投与開始47日後(発現約20日後)
発現部位 および症状	右第1趾爪周囲に毛細血管拡張性肉芽腫を伴う発赤、腫脹(CTCAE Grade2)を認めた。強い疼痛を伴っていた。
治療法 および経過	セフカペンピボキシル塩酸塩水和物錠(300mg/日)、ミノサイクリン塩酸塩錠(200mg/日)を内服、フジシン酸ナトリウム軟膏およびオキシテトラサイクリン塩酸塩・ヒドロコルチゾン配合剤を外用し、硝酸銀で肉芽腫を処置したが、効果は認められなかった。ゲフィチニブの投与は継続したが、胸部CTで腫瘍の縮小を認めなかつたため、投与開始4ヵ月後に中止したところ、それから1ヵ月後に爪囲炎の症状は消失した。



症例2 爪囲炎

年齢・性別	67歳・女性
発現時期	ゲフィチニブ投与開始27日後
皮膚科への紹介	投与開始32日後(発現5日後)
発現部位 および症状	手指に疼痛を伴う爪囲炎(CTCAE Grade2)が発現した。
治療法 および経過	クロラムフェニコール軟膏の外用により10日後に軽快したが、その後も出没を繰り返した。右の写真は、投与開始後172日目のものである。なお、ゲフィチニブの投与は継続可能であった。



症例3 爪囲炎

年齢・性別	51歳・男性
発現時期	ゲフィチニブ投与開始24日後
皮膚科への紹介	投与開始29日後(発現5日後)
発現部位 および症状	手指に圧痛を伴う爪囲炎(CTCAE Grade2)が発現した。
治療法 および経過	ジフルプレドナート軟膏1日2回の外用により6週間後に軽快した。なお、ゲフィチニブの投与は継続可能であった。



その他

症例1 紅斑³⁾

年齢・性別	56歳・女性
発現時期	ゲフィチニブ投与開始15日後
皮膚科への紹介	投与開始28日後(発現13日後)
発現部位および症状	顔面、胸部、上肢にざ瘡様皮疹(CTCAE Grade2)が発現した。両腕の前腕の紅斑(写真):毛孔一致性的丘疹とそれを中心とする紅暈の拡大で、一見、多形紅斑様であった。そう痒はなかった。
治療法および経過	ピリドキサールリン酸エステル水和物錠(10mg×3錠)、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム錠(10mg×3錠)、イブプロフェンピコノールクリームに続々ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩配合剤のローションにより28日後に軽快した。なお、ゲフィチニブの投与は継続可能であった。



症例2 膿疱／紫斑(アナフィラクトイド紫斑様皮疹)

年齢・性別	72歳・女性
発現時期	ゲフィチニブ投与開始283日後
皮膚科への紹介	投与開始8日後(他の皮膚病変を皮膚科で治療中に発現)
発現部位および症状	下肢にびりびりするような痛みを伴う紫斑(CTCAE Grade1)が発現し、紫斑に混在する形で膿疱も散見された。
治療法および経過	副腎皮質ステロイド剤の内服(20mg/日)により症状は軽減したが、消失しなかったため、ゲフィチニブを短期休薬したところ皮疹は消失し、以後連日投与で内服を再開したが、皮疹の再燃は認められていない。



紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

症例3 紫斑(アナフィラクトイド紫斑様皮疹)

年齢・性別	58歳・女性
発現時期	ゲフィチニブ投与開始18日後
皮膚科への紹介	投与開始18日後(発現日当日)
発現部位 および症状	下肢から臀部にアナフィラクトイド紫斑様皮疹(CTCAE Grade1)が発現した。とくに自覚する症状はなかった。
治療法 および経過	ビタミンC剤、アドレノクロムモノアミノグアニジンメシル酸塩水和物錠(3錠)、セファランチン(15mg)により10日後に消失した。なお、ゲフィチニブの投与は継続可能であった。



症例4 膿疱／ざ瘡様皮疹²⁾

年齢・性別	67歳・女性
発現時期	ゲフィチニブ投与開始約165日後
皮膚科への紹介	投与開始186日後(発現約21日後)
発現部位 および症状	頭頂部に膿疱(CTCAE Grade3)が多発し、全体に厚い黄色の痂皮 ^{かび} が付着していた。
治療法 および経過	ミノサイクリン塩酸塩錠(50mg×2錠 分2)の内服、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏およびフシジン酸ナトリウム軟膏の外用で改善した。その後も、1~2ヶ月ごとに膿疱の再燃を認めたが、1~2週間のミノサイクリン塩酸塩錠の内服により改善し、ゲフィチニブの投与も継続可能であった。

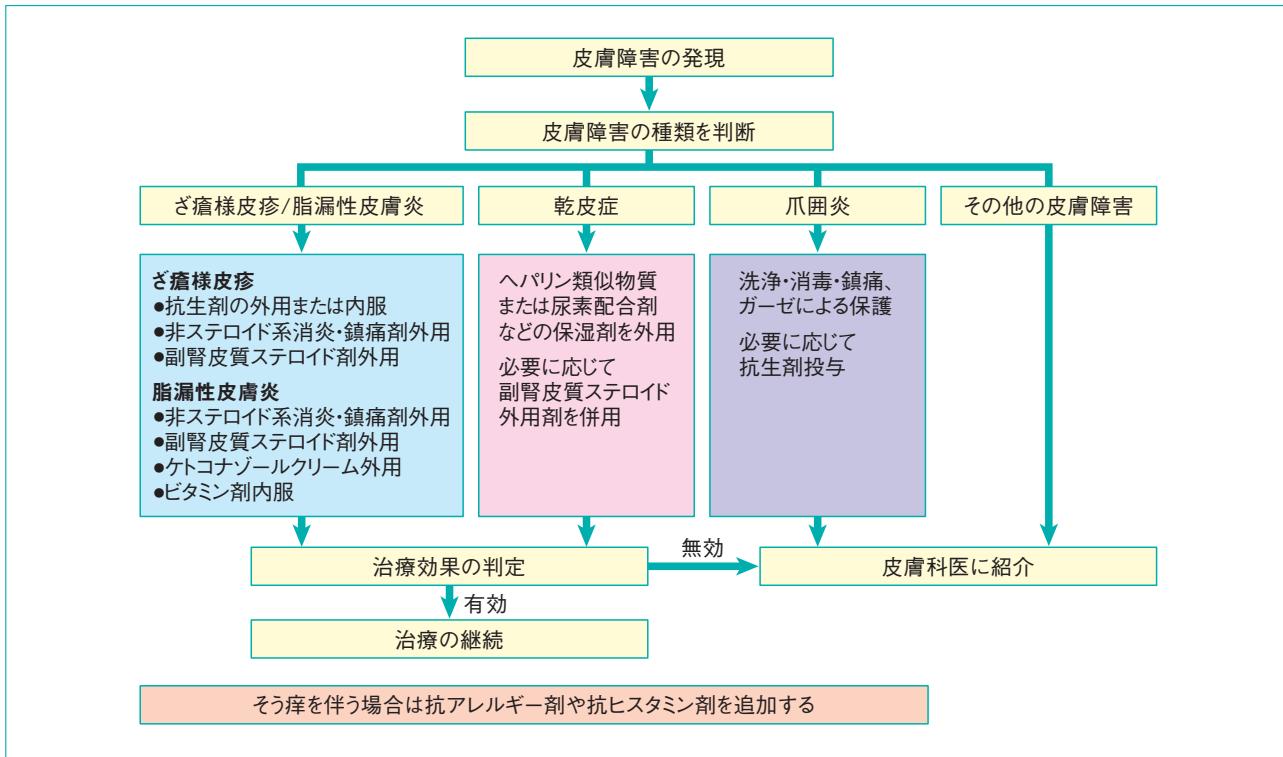


引用文献 1)鈴木弘美ほか:西日皮膚, 2004; 66(6): 599-601
2)甲斐裕美子ほか:皮膚の科学, 2004; 3(2): 170-174
3)進 洋子ほか:日皮会誌, 2004; 114(14): 2311-2317

● ゲフィチニブによる皮膚障害の治療方針

ゲフィチニブによる皮膚障害が発現した場合、以下の治療方針に照らし、まず皮膚障害の種類がどれに相当するかを判断する。その上で、種類別の治療方針に従い治療を行う。治療への反応が悪い場合や爪団炎の場合は、必要に応じて適切な処置を行い、皮膚科医に紹介する。

ゲフィチニブによる皮膚障害の種類別治療方針



ざ瘡様皮疹に対する治療

- 抗生素内服（ミノサイクリン塩酸塩など）や抗生素外用（クリンダマイシンリン酸エステル）の使用など、ざ瘡に準じた治療をまず試みてよい。ただし、通常のざ瘡に有効なこれらの薬剤が無効な場合がある。
- 非ステロイド系消炎・鎮痛剤の外用は有効と考えられるが、接触皮膚炎（かぶれ）に注意して使用する。
- 副腎皮質ステロイド剤の外用も有効であるが、原則medium classのもの（ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏など）を長期外用による局所の副作用に注意しながら使用する。

* : ミノサイクリン塩酸塩の重大な副作用として、「呼吸困難、間質性肺炎、PIE症候群（いずれも頻度不明）」が報告されている

脂漏性皮膚炎に対する治療

- ざ瘡様皮疹に対する治療と同様に非ステロイド系消炎・鎮痛剤の外用は有効と考えられる。また、副腎皮質ステロイド剤の外用も有効である。
- ケトコナゾールクリーム*も有効な場合がある。
- ビタミン剤（内服）を併用してもよい。

* : ケトコナゾール（CYP3A4阻害剤）はゲフィチニブの血中濃度を増加させる可能性があるので注意すること

乾皮症（皮膚乾燥症・皮脂欠乏症）に対する治療

- 保湿剤として、ヘパリン類似物質や尿素配合剤を使用する。
- 保湿剤単独で不十分な場合には、副腎皮質ステロイド外用剤を併用する。
- そう痒を伴う場合には、抗アレルギー剤や抗ヒスタミン剤を併用する。

爪団炎に対する治療

- 爪団炎は、日常生活に支障をきたすことが多いため、症状がひどくなる前に皮膚科医に紹介し、適切な局所処置をしてもらうことが望ましい。
- 滲出液などが目立つ場合には、洗浄・消毒・ガーゼ保護を実施する。
- 細菌感染を合併することがあり、その際には抗生素（セフェム系、ニューキノロン系など）を短期間内服させる。

● 皮膚科医へ紹介するタイミング

- ざ瘡様皮疹・脂漏性皮膚炎・乾皮症に相当するが、P.38-43に掲載の治療や通常行われている治療が有効でない場合。
- 爪閥炎が発現した場合(爪閥炎は、とくに患者さんの苦痛を伴い、日常生活に支障をきたすことが多いため、早期から皮膚科医に適切な処置を依頼すべきである)。
- 「その他」に分類される、膿疱、紫斑、紅斑などの皮膚障害が発現した場合(これらの皮膚障害は重症化することがある)。
- P.37-43にない特殊な皮膚障害が発現した場合。

● 皮膚障害とゲフィチニブ錠250mg「DSEP」の休薬・中止の判断について

- ゲフィチニブによる皮膚障害は一般的に軽度であり、ゲフィチニブの投与を継続していても無治療で軽快する場合がある。また多くの場合、対症療法により投与継続は可能である。
- 皮膚障害によりゲフィチニブを休薬した後、その改善を待ってから、ゲフィチニブの投与を再開することは可能である(再投与後の皮疹の大きさと程度の両方あるいはそのいずれかが軽くなったとの報告もある)。
- ざ瘡様皮疹・脂漏性皮膚炎・乾皮症でも、患者さんの症状・苦痛が強く、対症療法が奏効しない場合には、ゲフィチニブの休薬・中止を考慮する。
- 重篤な皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑など)が発現した場合には、ゲフィチニブの投与を中止し適切な処置を行う。

● 皮膚科医からのお願い

- 患者さんにはゲフィチニブの投与開始前に、皮膚障害の発現に関して、十分に説明を行ってください(頭皮や爪閥の異常がゲフィチニブによる皮膚障害であることを本人が気づかずに放置することで、治療が困難となることもある)。
- ゲフィチニブ投与開始後、診察時には皮膚障害の発現がないかどうか、全身(頭皮や爪閥を含めて)をしっかりとチェックしてください(早期発見により重症化を防ぐことができる)。
- 副腎皮質ステロイドを長期にわたり外用するような場合には、速やかに皮膚科医に紹介してください(長期にわたらる副腎皮質ステロイドや、strong class以上の副腎皮質ステロイドの使用例は、その後の治療が困難となることもある)。
- 患者の紹介を受ける際に皮膚科医が知りたい情報
 - ・ゲフィチニブの投与開始時期と投与方法*
 - ・ゲフィチニブの肺癌に対するコントロール状況および今後の治療方針(休薬が可能かどうか、可能ならどの程度の期間可能か、中止してもよいのかなど)
 - ・これまでに皮膚障害に対して実施した治療の内容について

* : ゲフィチニブ錠250mg「DSEP」の承認された用法及び用量：通常、成人にはゲフィチニブとして250mgを1日1回、経口投与する。

4. 効能又は効果

EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関する注意

5.1 EGFR遺伝子変異検査を実施すること。EGFR遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

参考 1. 臨床成績

アジア国際共同第Ⅲ相臨床試験(IPASS)〈非劣性及び優越性試験〉

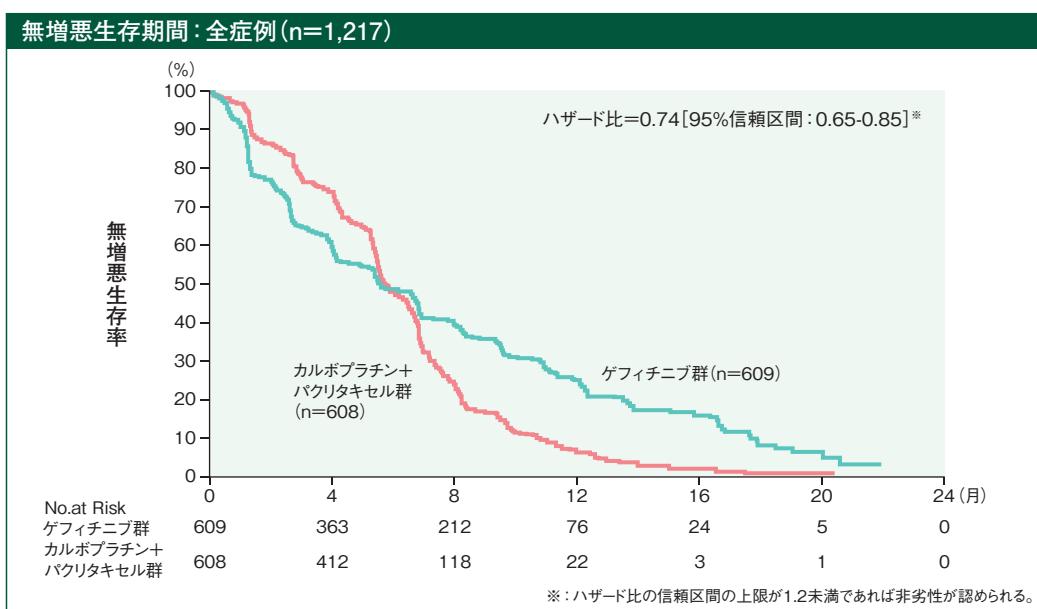
Mok TS, et al.: N. Engl. J. Med. 2009; 361 (10) : 947-957
本研究はアストラゼネカ株式会社の支援により行われた

本剤は効能又は効果の一部変更承認時に本試験を含む臨床試験について審査・評価されました。
一部、国内の承認内容と異なる成績が含まれています。

目的：カルボプラチニン、パクリタキセル併用療法を対照としてゲフィチニブの有効性および安全性について検討
試験デザイン：多施設共同第Ⅲ相無作為化比較試験
参加国・施設数：日本を含むアジア9ヵ国の87施設
対象：腺癌/非喫煙または過去に軽度の喫煙歴あり/化学療法治療歴なし/進行・再発(Ⅲ期/Ⅳ期) 非小細胞肺癌
1,217例
投与方法：対象患者を1対1に無作為割付し、病勢進行または副作用により投与不可となるまでゲフィチニブ(250mg/日)を1日1回、またはカルボプラチニン(AUC5.6, day1) + パクリタキセル(200mg/m², day1)を3週毎(最大6サイクル)投与
EGFR遺伝子変異検査：Scorpion-ARMS法により、EGFR遺伝子エクソン18~21を検索
実施期間：2006年3月～2008年4月
評価項目：[主要評価項目] 無増悪生存期間
[副次評価項目] 全生存期間、奏効率(RECIST ver. 1.0)、QOL(FACT-L, TOIおよびLCS)、安全性(CTCAE ver. 3.0)など
[探索的評価項目] ベースライン時におけるEGFR遺伝子変異タイプによる各評価項目についての検討
探索的評価項目については効能又は効果の一部変更承認申請時に評価された
解析計画：主要評価項目である無増悪生存期間について、カルボプラチニン、パクリタキセル併用療法に対するゲフィチニブの非劣性を検証し、非劣性が検証された場合、優越性を検討
ベースライン時におけるEGFR遺伝子変異タイプによるサブグループ解析を実施

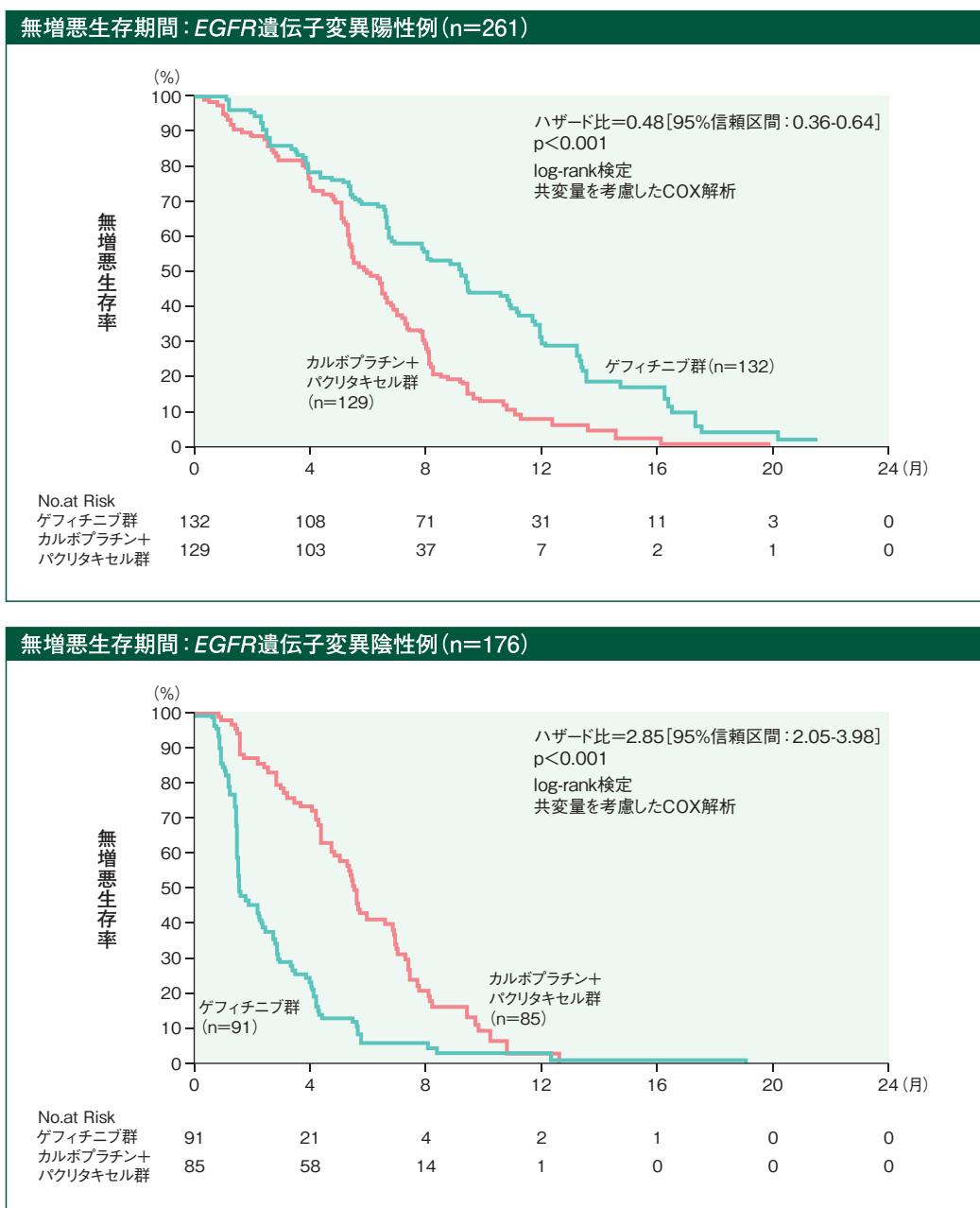
(1) 主要評価項目：無増悪生存期間 (PFS : Progression-free survival) ; 全症例

無増悪生存期間中央値はゲフィチニブ群5.7ヵ月、カルボプラチニン+パクリタキセル群5.8ヵ月でした。無増悪生存期間においてゲフィチニブ群のカルボプラチニン+パクリタキセル群に対する非劣性が認められました(ハザード比=0.74 [95%信頼区間: 0.65-0.85])。また、治療開始から約6ヵ月の時点でゲフィチニブ群とカルボプラチニン+パクリタキセル群のカプランマイヤー曲線が交差しており、ハザード比は試験期間を通じて一定ではなかったことも示しました。



(2) 探索的評価項目：無増悪生存期間 (PFS : Progression-free survival) ; EGFR遺伝子変異陽性例および陰性例 (サブグループ解析)

EGFR遺伝子変異の有無別に無増悪生存期間について解析した結果、EGFR遺伝子変異陽性例における無増悪生存期間中央値はゲフィチニブ群9.5ヵ月、カルボプラチナ+パクリタキセル群6.3ヵ月であり、ゲフィチニブ群はカルボプラチナ+パクリタキセル群に比較して有意な延長を示しました(ハザード比=0.48 [95%信頼区間: 0.36-0.64]、p<0.001)。一方、EGFR遺伝子変異陰性例における無増悪生存期間中央値はゲフィチニブ群1.5ヵ月、カルボプラチナ+パクリタキセル群5.5ヵ月であり、両群間に有意差が認められました(ハザード比=2.85 [95%信頼区間: 2.05-3.98]、p<0.001)。



4. 効能又は効果

EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関する注意

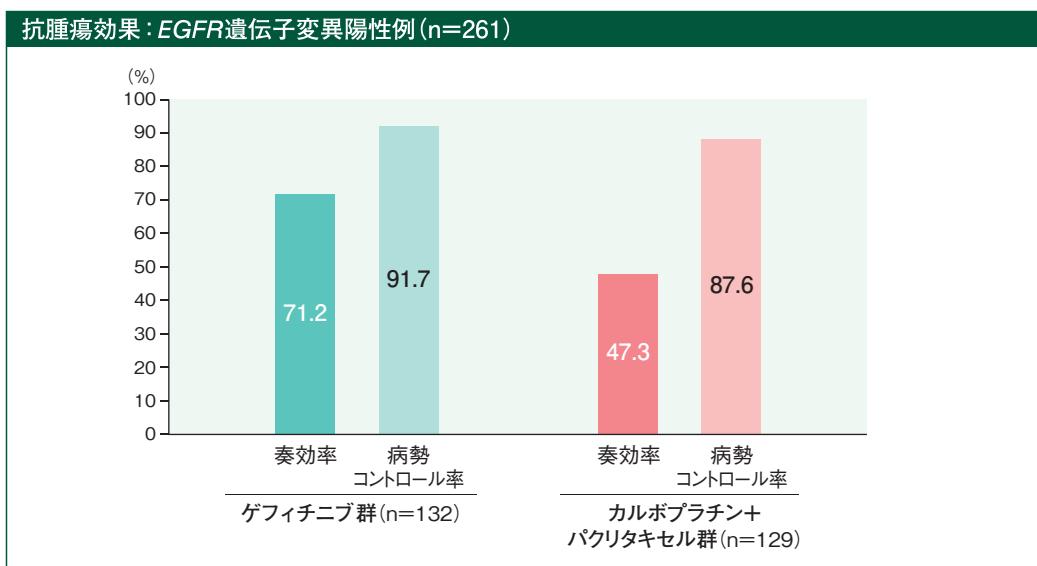
5.1 EGFR遺伝子変異検査を実施すること。EGFR遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

(3) 探索的評価項目：抗腫瘍効果；EGFR遺伝子変異陽性例（サブグループ解析）

主治医判定の結果、奏効(CR+PR)率はゲフィチニブ群71.2%、カルボプラチナ+パクリタキセル群47.3%でした。また、病勢コントロール率(CR+PR+SD)はゲフィチニブ群91.7%、カルボプラチナ+パクリタキセル群87.6%でした。



(4) 副次評価項目：全生存期間(OS: Overall survival)

全生存期間において、カルボプラチナ+パクリタキセル群に対するゲフィチニブ群の優越性は示されませんでした。

全生存期間(中央値)(n=1,217)

	ゲフィチニブ群 (例数)	カルボプラチナ+ パクリタキセル群 (例数)	ハザード比	95%信頼区間
全症例	18.8ヶ月 (n=609)	17.4ヶ月 (n=608)	0.901	0.793-1.023

(5) 探索的評価項目：全生存期間(OS: Overall survival)；EGFR遺伝子変異陽性例及び陰性例（サブグループ解析）

EGFR遺伝子変異の有無別に全生存期間について解析した結果、EGFR遺伝子変異陽性例における生存期間中央値(MST)はゲフィチニブ群21.6ヶ月、カルボプラチナ+パクリタキセル群21.9ヶ月でした。

全生存期間(中央値)：EGFR遺伝子変異陽性例(n=261)および陰性例(n=176)

	ゲフィチニブ群 (例数)	カルボプラチナ+ パクリタキセル群 (例数)	ハザード比	95%信頼区間
EGFR遺伝子変異陽性例	21.6ヶ月 (n=132)	21.9ヶ月 (n=129)	1.002	0.756-1.328
EGFR遺伝子変異陰性例	11.2ヶ月 (n=91)	12.7ヶ月 (n=85)	1.181	0.857-1.628

(6) 副次評価項目：有害事象発現頻度

ゲフィチニブ群607例における主な有害事象は、発疹またはざ瘡402例(66.2%)、下痢283例(46.6%)、皮膚乾燥145例(23.9%)でした。死亡に至った有害事象は3.8%、死亡を含む重篤な有害事象は16.3%、投与中止に至った有害事象は6.9%に認められました。なお、間質性肺疾患様事象は16例(2.6%)に認められ、3例の死亡が報告されています。

カルボプラチナ+パクリタキセル群589例における主な有害事象は、神経毒性412例(69.9%)、脱毛症344例(58.4%)、悪心261例(44.3%)でした。死亡に至った有害事象は2.7%、死亡を含む重篤な有害事象は15.6%、投与中止に至った有害事象は13.6%に認められました。なお、間質性肺疾患様事象は8例(1.4%)に認められ、1例の死亡が報告されています。

国内第Ⅲ相臨床試験(NEJ002)〈医師主導型臨床研究〉

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

Inoue A, et al.: Ann. Oncol. 2013; 24 (1) : 54-59 著者にアストラゼネカ株式会社から研究費などを受領している者が含まれる

目的：カルボプラチニン、パクリタキセル併用療法を対照としてゲフィチニブの有効性、安全性を検討
試験デザイン：多施設共同第Ⅲ相無作為化比較試験

実施施設数：43施設

対象：化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の進行・再発(ⅢB期/Ⅳ期)非小細胞肺癌患者230例

投与方法：対象患者を1対1に無作為割付し、病勢進行または副作用により投与不可となるまでゲフィチニブ(250mg/日)を1日1回、またはカルボプラチニン(AUC6, day1) + パクリタキセル(200mg/m², day1)を3週毎(少なくとも3サイクル)投与

投与期間中央値(範囲)：ゲフィチニブ群：308日(14-1219日)

カルボプラチニン+パクリタキセル群：4サイクル(1-7サイクル)

EGFR遺伝子変異検査：PNA-LNA PCR Clamp法によりEGFR遺伝子エクソン18~21を検索

実施期間：2006年3月～2010年12月

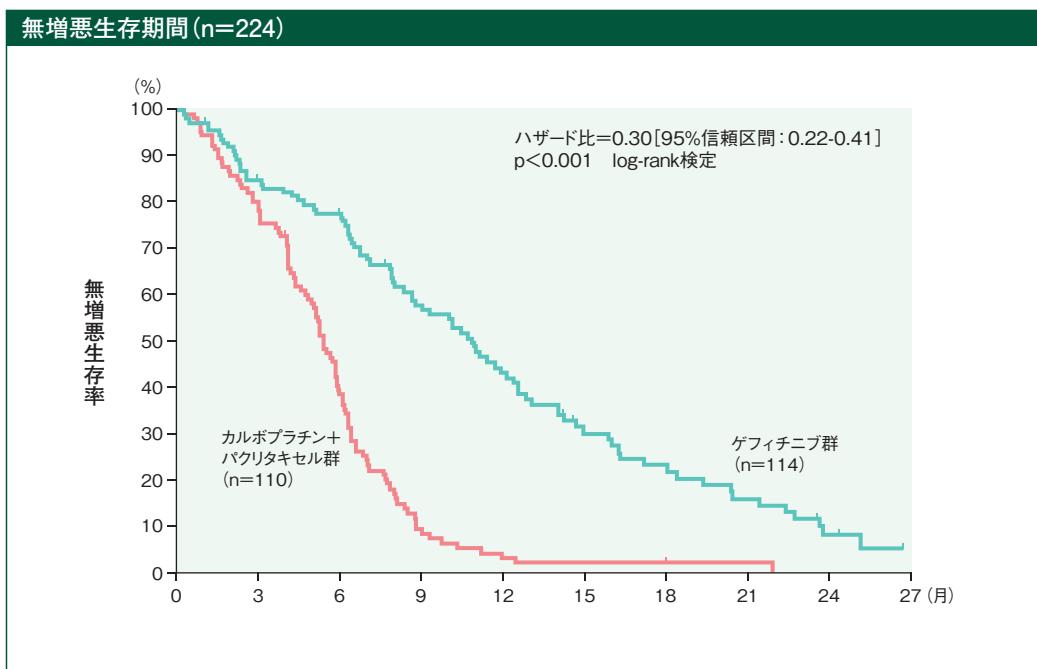
評価項目：[主要評価項目] 無増悪生存期間

[副次評価項目] 全生存期間、奏効率(RECIST ver. 1.0)、安全性(CTCAE ver. 3.0)など

解析計画：主要評価項目である無増悪生存期間について、カルボプラチニン、パクリタキセル併用療法に対するゲフィチニブの優越性を検討

(1) 主要評価項目：無増悪生存期間(PFS: Progression-free survival)

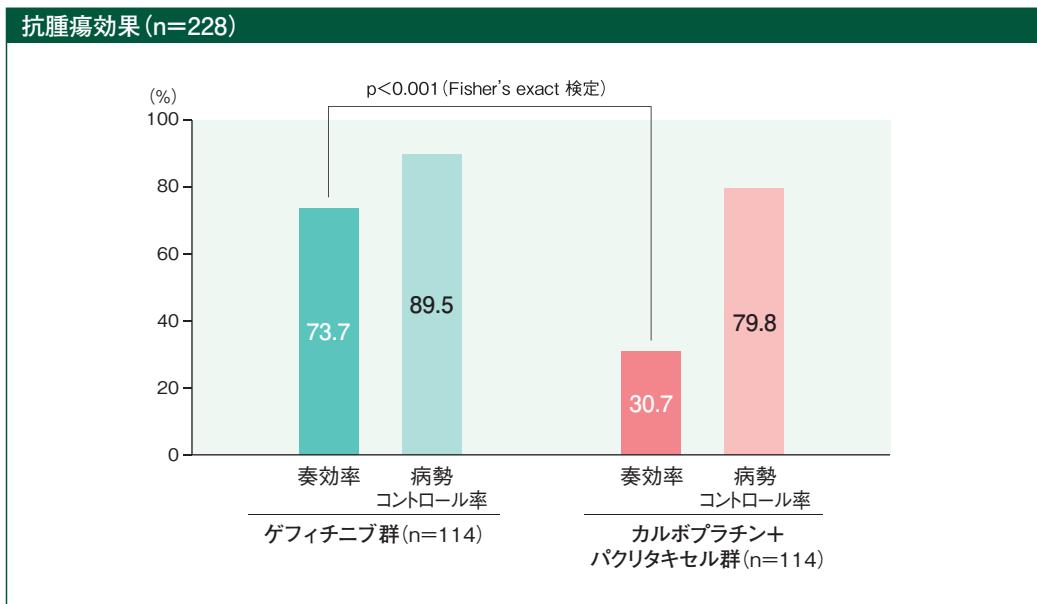
無増悪生存期間中央値はゲフィチニブ群10.8ヵ月、カルボプラチニン+パクリタキセル群5.4ヵ月であり、ゲフィチニブ群はカルボプラチニン+パクリタキセル群に比較して有意な延長を示しました(ハザード比=0.30 [95%信頼区間: 0.22-0.41], p<0.001, log-rank検定)。



(2) 副次評価項目：抗腫瘍効果

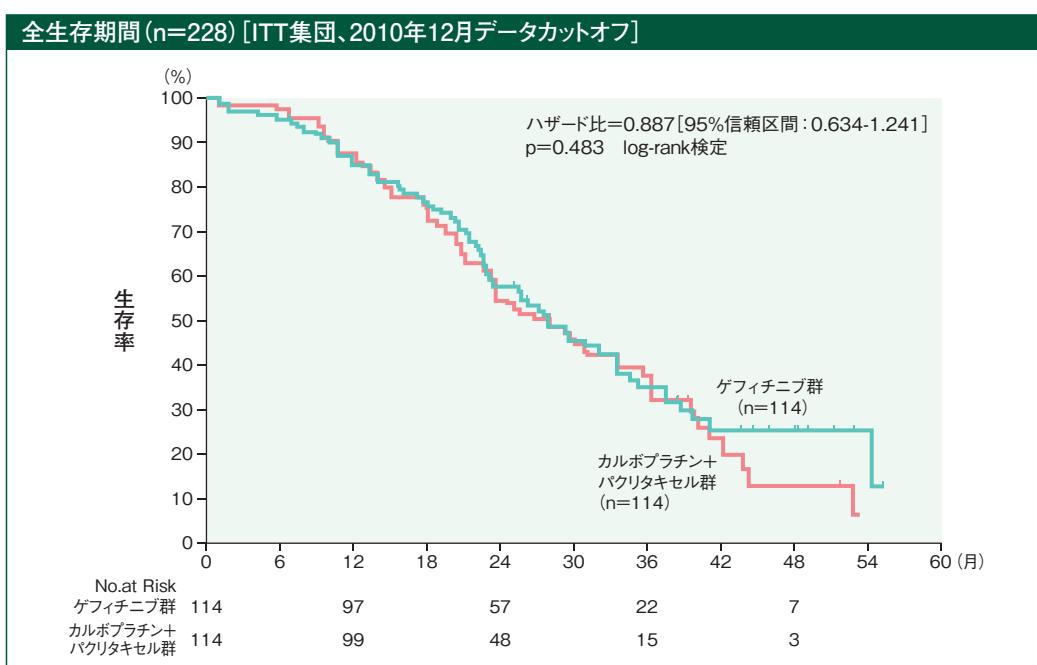
主治医判定の結果、奏効(CR+PR)率はゲフィチニブ群73.7%、カルボプラチナ+パクリタキセル群30.7%であり、ゲフィチニブ群はカルボプラチナ+パクリタキセル群に比較して有意に高い結果を示しました($p<0.001$ 、Fisher's exact 検定)。

また、病勢コントロール率(CR+PR+SD)はゲフィチニブ群89.5%、カルボプラチナ+パクリタキセル群79.8%でした。



(3) 副次評価項目：全生存期間(OS: Overall survival)

生存期間中央値(MST)はゲフィチニブ群27.7ヵ月、カルボプラチナ+パクリタキセル群26.6ヵ月であり、カルボプラチナ+パクリタキセル群に対するゲフィチニブ群の優越性は示されませんでした(ハザード比=0.887[95%信頼区間:0.634-1.241]、 $p=0.483$ 、log-rank検定)。



(4) 副次評価項目：有害事象発現頻度

ゲフィチニブ群114例中108例(94.7%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、皮疹81例(71.1%)、AST/ALT上昇63例(55.3%)、主なGrade3*以上の有害事象は、AST/ALT上昇30例(26.3%)、食欲不振および皮疹各6例(5.3%)でした。なお、肺臓炎は6例(5.3%)に認められ、1例の死亡が報告されています。

カルボプラチナ+パクリタキセル群113例中110例(97.3%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、好中球減少症87例(77.0%)、白血球減少症85例(75.2%)、貧血73例(64.6%)、主なGrade3*以上の有害事象は、好中球減少症74例(65.5%)、白血球減少症31例(27.4%)でした。なお、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

* : GradeはCTCAE ver. 3.0に基づき評価

国内第Ⅲ相臨床試験(WJTOG3405)〈医師主導型臨床研究〉

Mitsudomi T, et al. : Lancet Oncol. 2010; 11 (2) : 121-128
著者にアストラゼネカ株式会社から研究費などを受領している者が含まれる

目的：シスプラチニン、ドセタキセル併用療法を対照としてゲフィチニブの有効性を検討

試験デザイン：多施設共同第Ⅲ相無作為化比較試験

実施施設数：36施設

対象：化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の進行・再発(ⅢB期/Ⅳ期)非小細胞肺癌患者177例

投与方法：対象患者を1対1に無作為割付し、病勢進行または副作用により投与不可となるまでゲフィチニブ(250mg/日)を1日1回、またはシスプラチニン(80mg/m², day1) + ドセタキセル(60mg/m², day1)を3週毎(3-6サイクル)投与

投与期間中央値(範囲)：ゲフィチニブ群：165日(22-1100日)

シスプラチニン+ドセタキセル群：4サイクル(1-6サイクル)

EGFR遺伝子変異検査：Cyclease-PCR法、Direct Sequence法、PNA-LNA PCR Clamp法、PCR Invader法により、EGFR遺伝子エクソン18~21を検索

実施期間：2006年3月～2009年6月

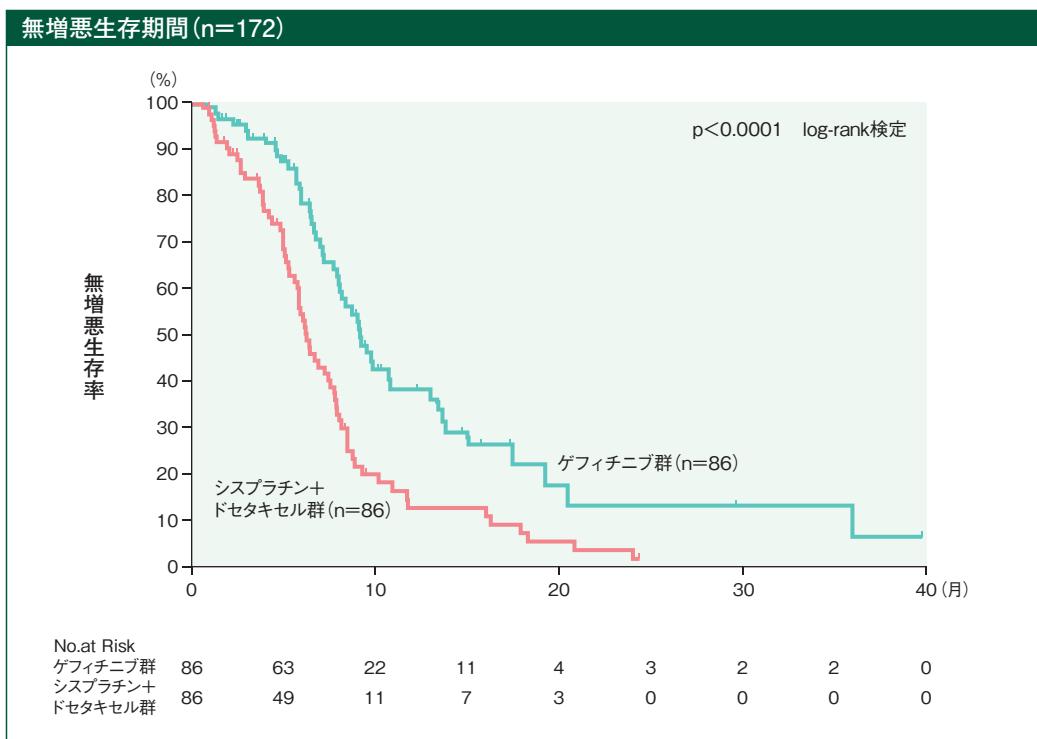
評価項目：[主要評価項目] 無増悪生存期間

[副次評価項目] 全生存期間、奏効率および病勢コントロール率(RECIST)、安全性(CTCAE ver. 3.0)など

解析計画：主要評価項目である無増悪生存期間について、シスプラチニン、ドセタキセル併用療法に対するゲフィチニブの優越性を検討

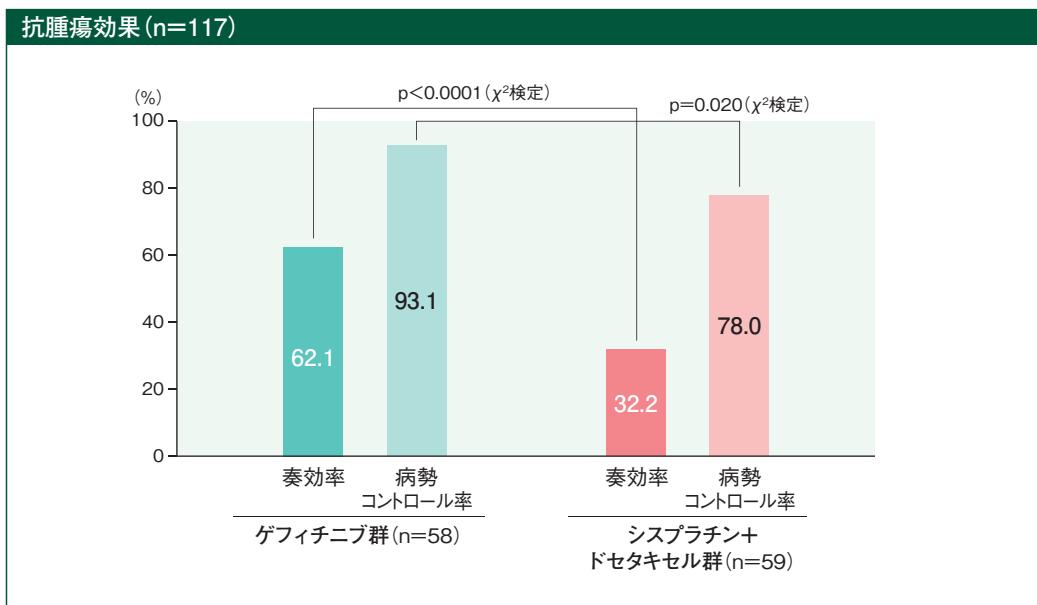
(1) 主要評価項目：無増悪生存期間 (PFS : Progression-free survival)

無増悪生存期間中央値はゲフィチニブ群9.2ヵ月、シスプラチニン+ドセタキセル群6.3ヵ月であり、ゲフィチニブ群はシスプラチニン+ドセタキセル群に比較して有意な延長を示しました(ハザード比=0.489 [95%信頼区間：0.336-0.710]、p<0.0001、log-rank検定)。



(2) 副次評価項目：抗腫瘍効果

主治医判定の結果、奏効(CR+PR)率はゲフィチニブ群62.1%、シスプラチナ+ドセタキセル群32.2%であり、ゲフィチニブ群はシスプラチナ+ドセタキセル群に比較して有意に高い結果を示しました($p<0.0001$ 、 χ^2 検定)。また、病勢コントロール率(CR+PR+SD)はゲフィチニブ群93.1%、シスプラチナ+ドセタキセル群78.0%であり、ゲフィチニブ群はシスプラチナ+ドセタキセル群に比較して有意に高い結果を示しました($p=0.020$ 、 χ^2 検定)。



(3) 副次評価項目：全生存期間 (OS : Overall survival)

全生存期間において、シスプラチナ+ドセタキセル群に対するゲフィチニブ群の優越性は示されませんでした。

全生存期間(中央値)(n=172) [ITT集団、2009年6月データカットオフ]

	ゲフィチニブ群 (n=86)	シスプラチナ+ ドセタキセル群 (n=86)	ハザード比	95%信頼区間	p値 (log-rank検定)
全生存期間中央値(月)	30.9	NR	1.638	0.749-3.582	0.211

NR: not reached

(4) 副次評価項目：有害事象発現頻度

ゲフィチニブ群に発現した主な有害事象は、皮疹74例(85.1%)、AST上昇およびALT上昇各61例(70.1%)、皮膚乾燥および下痢各47例(54.0%)でした。肺臓炎は2例(2.3%)に認められ、1例の死亡が報告されています。

シスプラチナ+ドセタキセル群に発現した主な有害事象は、悪心83例(94.3%)、白血球減少82例(93.2%)、好中球減少81例(92.0%)でした。なお、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

	ゲフィチニブ群(n=87)		シスプラチナ+ドセタキセル群(n=88)	
	全Grade	Grade ≥ 3	全Grade	Grade ≥ 3
非血液毒性				
皮疹	74	2	7	0
AST上昇	61	14	17	1
ALT上昇	61	24	35	2
皮膚乾燥	47	0	3	0
下痢	47	1	35	0
疲労	34	2	73	2
爪固炎	28	1	1	0
口内炎	19	0	13	0
悪心	15	1	83	3
便秘	14	0	39	0
脱毛	8	0	67	0
神経障害	7	1	23	0
血液毒性				
白血球減少	13	0	82	43
血小板減少	12	0	29	0
好中球減少	7	0	81	74
貧血	33	0	79	15

いずれかの群において発現率が10%以上であった有害事象を示した。
GradeはCTCAE ver. 3.0に基づき評価。

(例数)

参考 2. 副作用発現状況

先発会社が実施したイレッサ[®]錠250プロスペクティブ調査(特別調査)に関する結果

吉田茂：医薬ジャーナル 2005; 45 (2) : 772-789 著者にアストラゼネカ株式会社の社員が含まれる

ゲフィチニブの副作用発現頻度及び危険因子（発現因子、予後不良因子）をできるだけ速やかに明らかにする目的で、特別調査「イレッサ[®]錠250プロスペクティブ調査」が実施されました。

調査期間：平成15年6月～平成16年3月（観察期間8週間）、登録施設数：615施設（722診療科）、登録症例数：3,354例

▶ 副作用発現状況

安全性評価対象症例3,322例のうち、1,867例（3,194件）に副作用が認められ、副作用発現率は56.2%でした。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%）等でした。また、死亡に至った副作用が90例（99件）に認められました。死亡に至った主な副作用は急性肺障害・間質性肺炎が83例であり、その他の7例は急性心筋梗塞、心不全、腎機能不全等でした。

副作用発現状況一覧表

安全性評価対象症例	3,322例
副作用発現症例数（件数）	1,867例（3,194件）
副作用発現率	56.20%

副作用の種類別発現件数（発現率%）
感染症および寄生虫症 115例（3.46）
クロストリジウム性大腸炎 2（0.06）
胃腸炎 1（0.03）
咽頭炎 1（0.03）
外耳炎 2（0.06）
感染性腸炎 1（0.03）
気管支炎 2（0.06）
気管支肺炎 1（0.03）
急性気管支炎 1（0.03）
急性腎孟腎炎 1（0.03）
口腔カンジダ症 1（0.03）
細菌性肺炎 1（0.03）
帶状疱疹 2（0.06）
単純ヘルペス 2（0.06）
中耳炎 2（0.06）
爪園炎 48（1.44）
尿路感染 4（0.12）
膿瘍疹 1（0.03）
膿瘍性皮疹 2（0.06）
敗血症 2（0.06）
肺炎 20（0.60）
白癬 2（0.06）
鼻咽頭炎 3（0.09）
鼻炎 2（0.06）
鼻前庭炎 1（0.03）
蜂巣炎 1（0.03）
毛包炎 14（0.42）
肛門周囲膿瘍 1（0.03）
膀胱炎 1（0.03）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） 1例（0.03）
脂漏性角化症 1（0.03）
血液およびリンパ系障害 5例（0.15）
血小板減少症 1（0.03）
好酸球増加症 2（0.06）
白血球減少症 1（0.03）
汎血球減少症 1（0.03）
貧血 1（0.03）
代謝および栄養障害 87例（2.62）
高カリウム血症 3（0.09）
高尿酸血症 3（0.09）
食欲減退 27（0.81）

副作用の種類別発現件数（発現率%）
食欲不振 48（1.44）
脱水 7（0.21）
低カリウム血症 1（0.03）
低ナトリウム血症 3（0.09）
精神障害 7例（0.21）
うつ病 1（0.03）
食事量の著減 1（0.03）
不安 1（0.03）
不眠症 4（0.12）
神経系障害 25例（0.75）
ジスキネジー 1（0.03）
意識レベルの低下 1（0.03）
感覚減退 4（0.12）
顔面麻痺 1（0.03）
錯覚 1（0.03）
小脳梗塞 1（0.03）
大脳動脈塞栓症 1（0.03）
知覚過敏 1（0.03）
痴呆 1（0.03）
頭痛 3（0.09）
脳梗塞 1（0.03）
脳出血 1（0.03）
浮動性めまい 4（0.12）
味覚異常 3（0.09）
両麻痺 1（0.03）
眼障害 29例（0.87）
アレルギー性結膜炎 1（0.03）
角膜びらん 1（0.03）
角膜炎 3（0.09）
乾性角結膜炎 3（0.09）
眼そう痒症 2（0.06）
眼脂 1（0.03）
眼瞼そう痒症 1（0.03）
眼瞼びらん 1（0.03）
眼瞼炎 5（0.15）
結膜炎 10（0.30）
結膜充血 1（0.03）
斜視 1（0.03）
耳および迷路障害 2例（0.06）
耳鳴 1（0.03）
前庭神経炎 1（0.03）
心臓障害 12例（0.36）

副作用の種類別発現件数（発現率%）
うっ血性心不全 1（0.03）
急性心筋梗塞 3（0.09）
急性心不全 1（0.03）
心筋梗塞 1（0.03）
心不全 3（0.09）
心房細動 3（0.09）
不安定狭心症 1（0.03）
血管障害 4例（0.12）
出血 1（0.03）
潮紅 3（0.09）
呼吸器、胸郭および縦隔障害 231例（6.95）
アレルギー性鼻炎 2（0.06）
咽喉頭疼痛 1（0.03）
咽頭不快感 1（0.03）
咳嗽 5（0.15）
間質性肺疾患 148（4.46）
気胸 2（0.06）
急性呼吸不全 2（0.06）
胸水 5（0.15）
呼吸困難 5（0.15）
呼吸不全 1（0.03）
好酸球性肺炎 1（0.03）
上気道の炎症 1（0.03）
低酸素症 3（0.09）
肺障害 38（1.14）
肺水腫 1（0.03）
肺臓炎 2（0.06）
肺胞出血 1（0.03）
鼻出血 6（0.18）
鼻漏 1（0.03）
閉塞性気道障害 1（0.03）
胞隔炎 1（0.03）
慢性閉塞性気道疾患増悪 1（0.03）
労作性呼吸困難 1（0.03）
喀血 4（0.12）
喘息 3（0.09）
嘔声 1（0.03）
痰貯留 1（0.03）
胃腸障害 568例（17.10）
イレウス 1（0.03）
メレナ 2（0.06）
悪心 70（2.11）

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

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

※ [] は副作用発現例数

▶ 急性肺障害・間質性肺炎(ILD)の発現因子および予後不良因子

本調査における多変量解析の結果、以下の因子が確認されました。

ILDの発現因子	ILDの予後不良因子(転帰死亡)
<ul style="list-style-type: none"> ● 全身状態の悪い(PS2以上)症例 ● 喫煙歴有 	<ul style="list-style-type: none"> ● 本剤投与時に間質性肺疾患の合併有 ● 化学療法歴有
	<ul style="list-style-type: none"> ● 全身状態の悪い(PS2以上)症例 ● 男性

国内第Ⅲ相臨床試験(V-15-32)における有害事象

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

本研究はアストラゼネカ株式会社の支援により行われた

実施施設数：50施設

対 象：1回または2回の化学療法治療(白金製剤を含む)歴を有する、進行/転移性(ⅢB期/Ⅳ期)または術後再発の非小細胞肺癌患者490例(適格例489例)

投与方法：対象患者を1対1に無作為割付し、病勢進行または副作用により投与不可となるまでゲフィチニブ錠250mg「DSEP」/日またはドセタキセル60mg/m²/3週を投与

ゲフィチニブ群244例中242例(99.2%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、発疹またはざ瘡186例(76.2%)、下痢126例(51.6%)、皮膚乾燥90例(36.9%)でした。死亡に至った有害事象は4例(1.6%)に認められ、間質性肺疾患様事象3例、肺炎1例でした。投与中止に至った有害事象は33例(13.5%)、重篤な有害事象は42例(17.2%)に認められました。なお、間質性肺疾患様事象は14例(5.7%)に認められ、3例の死亡が報告されています。

ドセタキセル群239例中236例(98.7%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、好中球減少症190例(79.5%)、脱毛症142例(59.4%)、白血球減少症136例(56.9%)でした。投与中止に至った有害事象は42例(17.6%)、重篤な有害事象は34例(14.2%)に認められ、死亡に至った有害事象は認められませんでした。なお、間質性肺疾患様事象は7例(2.9%)に認められました。

4. 効能又は効果

EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関する注意

5.1 EGFR遺伝子変異検査を実施すること。EGFR遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与および非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスクおよび危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディに関する結果

Kudoh S, et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177 (12) : 1348-1357

本研究はアストラゼネカ株式会社の支援により行われた

目的

主要目的

- 進行/再発非小細胞肺癌(NSCLC)患者のゲフィチニブ投与例における急性肺障害・間質性肺炎(ILD)発症を化学療法剤投与例との比較から相対リスクを推定し、治療中の進行/再発NSCLC患者におけるILD発症に対する危険因子を検討する。
- 治療中の進行/再発NSCLC患者におけるILD発症率を推定する。

副次的目的

- 進行/再発NSCLC患者のゲフィチニブ投与例において、本薬投与時の薬物動態学的特性を評価し、ILD発症との関連性を検討する。

探索的目的

- 進行/再発NSCLC患者のゲフィチニブ投与例において、ILD発症例・非発症例における一塩基多型(SNP)の違いを特定し、ILD発症リスクの定量化システムを構築する。そのために、化学療法剤投与例においてもILD発症例・非発症例におけるSNPの違いを特定し、ゲフィチニブ投与例と比較する。
- 進行/再発NSCLC患者のゲフィチニブ投与例において、ILDを発症しやすくすると考えられる蛋白発現パターンを同定する。

試験デザイン

事前に規定された進行/再発NSCLC患者のコホートにおけるILD発症例(ケース)およびコホートより無作為抽出したILD非発症例(コントロール)を対象とした観察研究(コホート内ケースコントロールスタディ)

対象

本試験に参加した51の医療機関において1レジメン以上の化学療法歴を有し、ゲフィチニブあるいは化学療法を受ける予定の進行/再発NSCLC患者

治療および観察期間

- 主治医と患者の判断で、患者に適した治療が自由に選択でき、観察期間は治療開始より最長12週間、または中止基準(患者の意思、死亡、暫定ケースと判断された場合、新たな治療の開始、その他)に合致するまでとした。
- 追跡期間中または終了後、新たな抗癌剤による治療レジメンが始まった場合、再登録となる。
- コホート登録期間中にILDを発症した場合は、コホートから無作為にコントロールが選ばれ、ILD発症例およびILD非発症例として詳細なデータを収集した。

統計解析手法

- データ解析には、集計表およびロジスティックモデル解析などを用いた。
- 探索的な手法によりILDの危険因子の探索およびモデル構築を行った。
- 独立した疫学諮問委員会が適宜試験デザインおよび解析の品質評価を行った。
- ケースコントロールのデータからロジスティックモデル解析によりオッズ比と95%信頼区間を算出した。
- ILDの粗発症率および粗累積発症率の計算にはコホートのデータを用いた。
- ILDによる死亡率の計算にはケースのデータを用いた。

結論

- 本試験は2003年11月から2006年2月に実施され、4473件の登録で終了した。
- この間155件のILDが主治医から報告され、独立判定委員会で確定されたILD発症件数が122件であった。
- コホートの目標数は6000件であったが、本試験の主要目的であるILD発症の相対リスク推定に必要なILD発症件数が120件以上を集積できたため終了した。

主要評価項目

- 進行/再発NSCLC患者におけるILD発症のリスクが化学療法に比べゲフィチニブで高いことが示された。
- 投薬開始後12週間以内のゲフィチニブによるILD発症のリスクは、治療法間の患者背景の偏りを調整した上で（調整オッズ比）、化学療法の約3.2倍（95%信頼区間：1.9-5.4）であった。
- 化学療法と比較してゲフィチニブによるILD発症のリスクは、とくに治療開始後4週間以内で高かった。
 - ・治療開始後4週以内における調整オッズ比：3.8（95%信頼区間：1.9-7.7）
 - ・治療開始第4週から第12週までを統合した調整オッズ比：2.5（95%信頼区間：1.1-5.8）
- ゲフィチニブ、化学療法剤投与に関わらず以下の因子がILD発症の危険因子と特定された。
 - ・喫煙歴有
 - ・既存の間質性肺炎
 - ・NSCLCの初回診断からILD発症までの期間が短い（6ヵ月未満）
 - ・WHO Performance Status (PS) 不良（ ≥ 2 ）
 - ・正常肺占有率（CT画像による）が低いこと（ $\leq 50\%$ ）
 - ・年齢（ ≥ 55 歳）
 - ・心血管系の合併症を有していること
- コホートに初回登録された全症例でのILD粗累積発症率は2.98%（94/3159例）であった。
 - ・ゲフィチニブ投与例：4.0%（59/1482例）
 - ・化学療法剤投与例：2.1%（35/1677例）

（ただし治療法間の背景因子の偏りを考慮していない）

付随結果

- 本試験に登録した患者のプロファイルから、ゲフィチニブによる治療は、女性、非喫煙者、腺癌、既存の間質性肺炎を有しない、CT画像で認められる他の肺疾患（肺気腫など）を有しない患者に対してより多く行われていた。
- 実地臨床では既にILD発症リスクの低い患者に選択的にゲフィチニブによる治療が行われていることが示唆された。
- ゲフィチニブ、化学療法剤投与に関わらず、ILD発症のリスク増加に関与する重要な危険因子が示された（例：PS0と比較したPS2-3[オッズ比：4.0]）。
- 治療特有のILD発症リスクは見つからなかった。
- ILD発症例のうち、ILDによる死亡例はゲフィチニブ投与例で25/79例（31.6%）、化学療法剤投与例で12/43例（27.9%）であった。

おわりに

- 本試験の結果より、進行/再発NSCLC治療におけるILD発症に関するリスクについての重要な情報が得られた。
- 治療開始前に種々のILDの危険因子を有する患者には、十分な注意が必要であり、個々の患者でのベネフィットとリスクを考慮して治療の選択をすべきである。

memo

memo

☆詳細は電子化された添付文書(電子添文)をご参照いただきますようお願い申し上げます。

最新の電子添文は以下のホームページに掲載しております。

・PMDAホームページ「医薬品に関する情報」:

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

・弊社ホームページ:

<https://www.daiichisankyo-ep.co.jp/>

また、専用アプリ「添文ナビ」より、GS1データバーを読み取ることでも電子添文等をご参照いただけます。

ゲフィチニブ錠250mg「DSEP」



(01)14987081188007

[お問い合わせ先及び文献請求先]

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 ☎ 0120-100-601 受付時間: 平日9:00~17:30 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

製造販売元

第一三共エスファ株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売提携

第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1



EPGEF1P02901-1
2026年2月作成