

設定根拠：

- (1) 1) 臨床試験において重度の下痢又は脱水を伴った下痢が報告されていることから設定した。
 - 2) 拡大治験プログラムにおいて中毒性表皮壊死融解症及び多形紅斑が各 1 例ずつ報告されたことから設定した。
 - 3) 臨床試験において AST(GOT)、ALT(GPT)等の肝機能検査値の上昇が報告されていることから設定した。
 - 4) 本剤と間質性肺炎の関連性は確立されていないが、臨床試験において間質性肺炎が報告されていることから設定した。
- (2) 日本及び外国で実施された臨床試験成績及び CCDS を参考に設定した。なお、発現頻度は第 II 相国際共同臨床試験及び米国の第 II 相臨床試験における 250 mg (臨床推奨用量) 群での発現率あるいは CCDS を参考にした。

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。

設定根拠：

日本及び外国における第 I 相試験、第 I/II 相試験及び第 II 相臨床試験について、65 歳未満と 65 歳以上とで層別し検討したところ、副作用発現率はほぼ同程度であった。また、第 II 相国際共同臨床試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス (PPK) 解析の結果、年齢と薬物動態との間に相関はみられなかった。しかしながら、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いと考えられることから、注意喚起のため設定した。

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。

設定根拠：

動物実験結果及び CCDS を参考に設定した。

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)。

設定根拠：

小児における使用経験がないことから設定した。

8. 適用上の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

設定根拠：

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に基づき設定した。

9. その他の注意

- (1) 非臨床の一般薬理試験において、本薬が心電図検査で QT 間隔の延長を示す可能性のあることが以下のように示唆されている。イヌプルキンエ線維を用いた刺激伝達試験 (*in vitro* 系)において、本薬は濃度依存的に再分極時間を延長させた。また hERG (ヒト電位依存性カリウムチャンネルの α サブユニットをコードする遺伝子) を発現させたヒト胚腎細胞を用いた *in vitro* 試験において、本薬は遅延整流性カリウム電流を濃度依存的に阻害し、心筋の再分極阻害を示唆する結果が得られた。さらにイヌのテレメトリー試験では心電図には統計学的に有意な変化は認められなかったが、個別別に QTc 間隔の投与前値と投与後 2 時間の値を検討した結果、5 mg/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。
- (2) イヌを用いた反復投与毒性試験の心電図検査では、回復性のある PR 間隔の延長及び II 度の房室ブロックが単発的かつ少数例に認められた。
- (3) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、投与量及び投与期間に依存すると考えられる角膜における異常(半透明化、混濁及び角膜上皮の萎縮等)がみられた。これらのうち、角膜混濁はイヌにおいてのみ認められたものの、回復試験終了時においても正常には回復しなかった。また、ラット角膜創傷モデルにおいて、創傷治癒を遅延させるものの、創傷治癒を完全には妨げないという以下の報告もある。[溶媒対照群では創傷誘発後 84 時間までに完全治癒したのに対し、本薬投与群(40 及び 80mg/kg/day)では、創傷誘発後 108 または 136 時間後に治癒したが、創傷誘発後 84 時間以降は、溶媒対照群及び本薬投与群において、角膜上皮の損傷面積に統計学的な有意差は認められなかった。]
- (4) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、皮膚(痂皮形成等)、腎臓(腎乳頭壊死等)及び卵巣(黄体数減少等)における所見が認められた。これらの所見は、本薬の EGFR チロシンキナーゼ阻害作用に起因した所見と考えられる。

設定根拠：

- (1)~(4) *in vitro* 試験結果、動物実験結果等を参考に設定した。