

- ひどい下痢
- ひどい下痢やはき気・嘔吐、または食欲がなくなることによっておこる脱水症状(のどが渇く、体がだるい、尿量が減るなど)
- ひどい皮膚のただれや水疱・全身に広がる丸い紅斑
- 肝機能障害(体がだるい、食欲がないなど)
- 血尿(尿に血がまざる)、血尿をとともなう膀胱炎(排尿時に痛みがあるなど)
- 急性肺炎(食欲がない、はき気がする、胃・おなかの激しい痛み、背中^{せなか}の痛みなど)

イレッサ[®]投与時における、急性肺障害、間質性肺炎の副作用について

これらの副作用については服用をはじめた初期にあらわれ、死亡される例も報告されています(これらの副作用は、イレッサ[®]を服用した患者さんの100人に2人の割合でみられています)。また、イレッサ[®]を服用する前に肺に炎症があったり、肺が線維化している状態は、イレッサ[®]による急性肺障害、間質性肺炎の副作用がおこった場合、死に至る可能性が高いことがわかっています。

そのため、とくに服用をはじめてから4週間、入院またはそれに準ずる管理の下で、重篤な副作用の発現を十分に注意する必要があります。

発売後6ヵ月間で約22,000人の患者さんがイレッサ[®]を服用されました。そのうち重篤な副作用として449人に急性肺障害、間質性肺炎がみられており、そのうち161人が死亡されています。(2003年1月15日市販直後調査報告より)

この副作用のあらわれかたはさまざまです。ある例では、服用をはじめて7日目に38℃の発熱が確認され、次の日に肺での酸素交換が十分できなくなり、治療が開始されましたが4日目に死亡されました。また、症状がないまま服用して4ヵ月目の定期検診時に胸部X線で間質性肺炎が確認されたため、イレッサ[®]の服用を中止して治療をはじめましたが、間質性肺炎がゆっくりと進行して1ヵ月後に死亡された例などもあります。一方、小さな症状の変化や服用中の検診で、間質性肺炎が早期に発見され、早期治療により改善された例もあります。このように経過はさまざまですので、服用中は定期的に検診を受け、また、症状の変化等があらわれた場合は、すみやかに医療機関を受診してください。

- 1日1回1錠を服用したときに認められたその他の副作用を発現頻度ごとに表に示します。主な副作用(10%以上の方に認められたもの)は、発疹、下痢、はき気、かゆみ、皮膚乾燥、にきび様の皮疹でした。これらの副作用の多くは、服用をはじめてから1ヵ月までの間に認められました。これらの症状は、イレッサ[®]の服用を中止したり、他のお薬などで治療すれば回復しました。

副作用がおこる部分	頻度が高いもの(10%以上)	やや頻度が高いもの(1~10%未満)	頻度がわからないもの
消化器	下痢、はき気	嘔吐、食欲がなくなる、口内炎	
皮膚	発疹、かゆみ、皮膚乾燥、にきび様の皮疹	爪の障害	脱毛
眼		結膜炎、眼瞼炎(眼やまぶたの充血・かゆみなど)	角膜びらん(ただれ)
肝臓		肝機能障害(体がだるい、食欲がないなど)	
過敏症			血管浮腫(血管に沿って赤くはれる)、じんましん
その他		無力症(体が異常にだるく疲れやすい)、出血 ^で など	

※副作用発現の結果から心電図異常がおこる可能性が考えられるため、先生の判断により心電図検査を行うことがあります。
注1)血液凝固防止剤のワルファリンと一緒に飲んだときに、おこることがあります。

服用する場合、注意しなければならないこと

- このお薬を服用中にかぜの様な症状：息切れ、呼吸がしにくい、咳および発熱等の症状があらわれたときは、急性肺障害、間質性肺炎の可能性があるので、すみやかに医療機関を受診してください。
- 他にも気になる症状があらわれたときには、すみやかに医師または薬剤師に相談してください。
- このお薬を飲んでいる間は、定期的に肺の変化をみるために胸部X線検査やCT検査および肝臓の働きを調べる血液検査などをする必要があります。
- このお薬は、体重や年齢に関係なく、1日1回250mg1錠を服用します。
- このお薬は、他のお薬と一緒に飲むと効果が弱くなったり、望ましくない作用がおこったりすることがあります。このお薬を他のお薬と一緒に飲むときは、医師または薬剤師に相談してください。
- 健康食品として売られている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)含有食品と一緒に飲むと、このお薬の作用が弱くなりますので、医師または薬剤師に相談してください。
- グレープフルーツジュースは、このお薬の作用を強くして副作用をおこすことがありますので、服用期間中はグレープフルーツジュースを飲まないでください。
- このお薬を飲んでいる婦人は、妊娠をさけてください。

医療機関名

医師名

イレッサ®患者用指導箋(薬袋用)

抗悪性腫瘍剤/上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤

イレッサ®錠250

IRESSA[®] (商品名) (一般名: ゲフィチニブ) 錠剤/指定薬品/要指示薬品*

※医薬品

※1日1回、1錠を飲む。必ず指示書に従ってください。

【警告】

- 1 本剤による治験を開始するに当たり、患者に本剤の有効性・安全性、副作用等の副作用の頻度、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる副作用があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること
- 2 本剤の投与により急性肺炎、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、急性肺炎や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致死的な経過をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後2週間以内またはそれに相当する経理の下で、間質性肺炎等の重要な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。
- 3 肺炎、急性肺炎、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肝障害、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原因因子である。このため、本剤による治療を開始するに当たり、肺炎、急性肺炎、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投与する場合には特に注意すること。
- 4 本剤は、肺がん治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。

【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

その他の使用上の注意等につきましては添付文書をご参照ください。

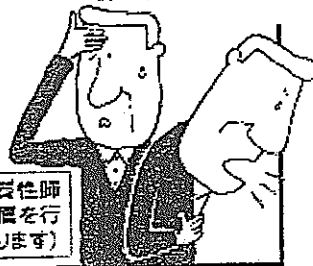


イレッサ[®]を飲んでいるときには 以下のことに注意しましょう

気になる症状があらわれたときは、すみやかに医療機関を受診してください

- **かぜの様な症状:**
息切れ、呼吸がしにくい、
咳および発熱等の症状が
あらわれたとき

(かぜの様な症状である急性肺炎や慢性肺炎
という副作用は、早く見つけて、早く処置を行
わないと、致死的な経過をたどる場合があります)



- ひどい皮膚のただれや、水疱・
全身に広がる丸い紅斑
- ひどい下痢
- のどが渾く、尿量が減っている
- 肝機能障害(体がだるい、食欲
がないなど)
- 血尿(尿に血がまざる)がでたとき
- 食欲がない、ほき気がする
- 胃・おなかの激しい痛み、背中
の痛み
- 眼に症状がでたとき

など、他にも気になる症状があらわれたとき

生活上の注意点

- このお薬を飲んでいる婦人は、妊娠をさけてください
- このお薬を飲んでいる間は、定期的に肺の変化をみるために胸部X線
検査やCT検査および肝臓の働きを調べる血液検査などをする必要が
あります
- 健康食品として売られているセイヨウトキリソウ(S. griseus)のジュース
(アムール)含有食品と一緒に飲むと、このお薬の作用が弱くなりますので
さけてください
- グレープフルーツジュースは、このお薬の作用を強くして副作用をおこ
すことがありますので、服用期間中はグレープフルーツジュースを飲ま
ないでください
- このお薬を他のお薬と一緒に飲むときは、医師または薬剤師にご相談
ください

何かわからないことがありましたら、
医師または薬剤師にご相談ください

INNOVATIVE
PHARMACEUTICALS

急性肺障害、間質性肺炎の副作用について



- このお薬を服用中にかぜの様な症状・息切れ、呼吸がしにくい、咳および発熱等の症状があらわれたときは、急性肺障害、間質性肺炎の可能性があるので、すみやかに医療機関を受診してください。
- これらの副作用については服用をはじめた初期にあらわれ、死亡される例も報告されています(これらの副作用は、イレッサを服用した患者さんの100人に2人の割合でみられています)。また、イレッサを服用する前に肺に炎症があったり、肺が線維化している状態は、イレッサによる急性肺障害、間質性肺炎の副作用がおこった場合、死に至る可能性が高いことがわかっています。そのため、とくに服用をはじめてから4週間、入院またはそれに準ずる管理の下で、重篤な副作用の発現を十分に注意する必要があります。

発売後6か月間で約22,000人の患者さんがイレッサを服用されました。そのうち重篤な副作用として449人に急性肺障害、間質性肺炎がみられており、そのうち161人が死亡されています。

(2003年1月15日市販後調査報告より)

この副作用のあらわれかたはさまざまです。ある例では、服用をはじめて7日目に38℃の発熱が確認され、次の日に肺での酸素交換が十分できなくなり、治療が開始されましたが4日目に死亡されました。また、症状がないまま服用して4ヵ月目の定期検診時に胸部X線で間質性肺炎が確認されたため、イレッサの服用を中止して治療をはじめましたが、間質性肺炎がゆっくりと進行して1ヵ月後に死亡された例などもあります。一方、小さな症状の変化や服用中の検診で、間質性肺炎が早期に見えられ、早期治療により改善された例もあります。

このように経過はさまざまですので、服用中は定期的に検診を受け、また、症状の変化等があらわれた場合は、すみやかに医療機関を受診してください。

イレッサ[®]錠250

市販直後調査終了後の副作用モニタリングに関するご協力のお願い

謹啓 時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、弊社のイレッサ[®]錠 250 は、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を適応として、2002年7月5日に新医療用医薬品として承認されました。2001年10月1日以降承認の新医療用医薬品については、「市販直後調査」を行うことが義務付けられており、本剤につきましても販売開始後6ヶ月間（平成14年7月16日～平成15年1月15日）市販直後調査を実施してまいりました。その結果、副作用の情報を多数ご報告いただき、緊急安全性情報の発出や使用上の注意改訂等の安全対策として結実致しましたことに感謝申し上げます。

本剤の市販直後調査は1月15日をもって終了致しますが、これまでの副作用報告状況から医療機関に対し更に適正使用に関するご理解を重ねてお願いするとともに、安全対策を確実なものとする必要があると考えております。つきましては、市販直後調査終了から6ヶ月間、自主的に納入施設に対し概ね月1回の副作用モニタリングを行なうことと致しました。

何卒、本剤の安全性確保のため、趣旨をご理解の上、ご協力賜りますようお願い申し上げます。

謹白

アストラゼネカ株式会社

記

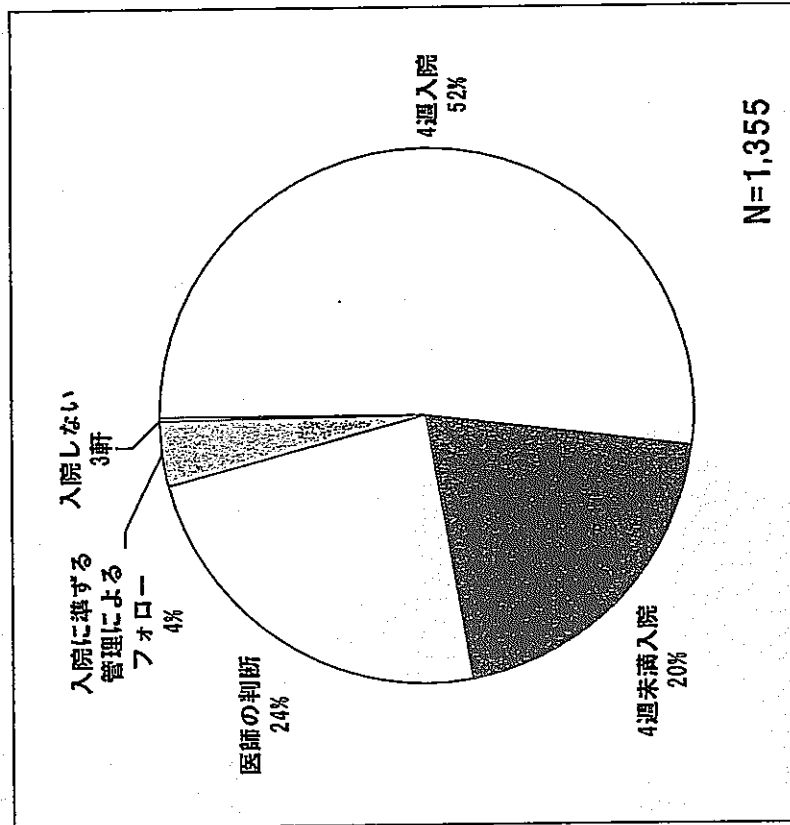
1. 調査対象医薬品名：イレッサ[®]錠 250
2. 効能又は効果：手術不能又は再発非小細胞肺癌
3. 調査の目的：

市販直後調査終了後も、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関するご理解をお願いするとともに、特に重篤な副作用及び感染症（以下、「副作用等」という。）の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施することにより、副作用等の被害を最小限にすることを目的とします。
4. 調査の方法：
 - (1) 本剤の納入前及び納入後に、本剤の適正使用に関する情報を提供致します。
 - (2) 納入後概ね1ヵ月に1回の頻度で、弊社医薬情報担当者が本剤による副作用等発現の有無についてお伺い致します。
 - (3) 本剤によると疑われる副作用等が発現した場合には、弊社医薬情報担当者にご連絡いただき、その内容についてお知らせ下さい。また内容によっては詳細調査をお願いする場合がありますのでご協力をお願い致します。
5. 調査期間：平成15年1月16日～平成15年7月15日

弊社医薬情報担当者： 第 営業部 課 (担当者名)

連絡先：(電話番号) (FAX番号)

投与初期の入院、同意取得の状況



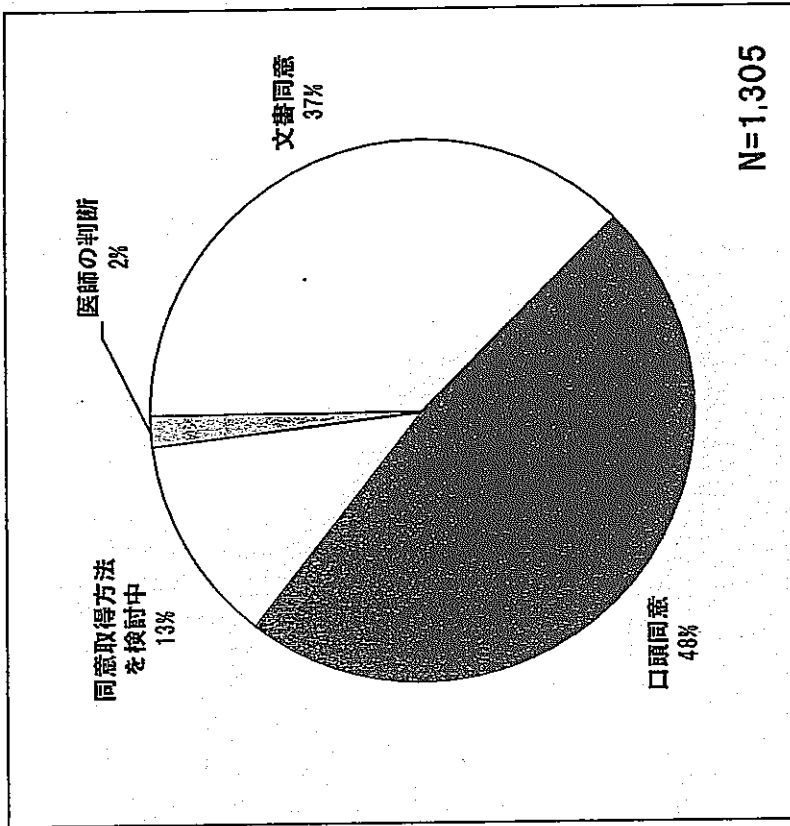
4週入院: 病院の統一見解として原則4週入院を行なうこととした施設

4週未満入院: 病院の統一見解として原則入院としたが、4週間は入院できていない施設

医師の判断: 病院の統一見解はなく、医師の判断によって入院日数や入院有無がばらばらの施設

入院に準ずる管理: 入院しないが、準ずる管理でフォローしている施設

入院しない: 入院及び準ずる管理もしない施設



文書同意: 必ず文書にて同意取得

口頭同意: 必ず口頭にて同意取得

検討中: 同意は取るが、施設内で同意取得方法検討中

医師の判断: 病院の統一見解はなく、医師の判断によって同意取得方法がばらばらの施設

2003年4月25日時点 MRによる報告

イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査（特別調査）実施計画

1. 調査の目的

ゲフィチニブの副作用発現頻度及び危険因子（発生危険因子、予後因子）をできるだけ速やかに明らかにする。

具体的には：

- ・ 日本人治療抵抗性非小細胞肺癌患者のイレッサ投与例における治療関連性急性肺障害・間質性肺炎の発現危険因子及び患者背景を調査する。
- ・ 日本人治療抵抗性非小細胞肺癌患者のイレッサ投与例における治療関連性急性肺障害・間質性肺炎の発現率を調査する。
- ・ 皮膚障害（光線過敏症を含む）、肝障害、下痢等の消化器障害等の副作用発現例についても、その発現率を調査する。

2. 調査を予定する症例数

調査予定症例数：3000 例

3. 調査の対象となる患者

手術不能又は再発非小細胞肺癌患者で、本剤が初めて使用された症例。

また、薬物血中濃度測定症例については、測定への協力が得られた施設において、かつ「日常診療下で検査のために採血される血液の一部を本剤の薬物血中濃度測定のために利用すること」について同意が得られた症例のみを対象とする。

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。

4. 調査を予定する施設数

約 800 施設

5. 調査の方法概略

医薬情報担当者（以下 MR という）が対象施設の調査担当医師に対して、本調査の目的、調査対象、調査方法を説明し、施設長（院長等）に対して文書で依頼を行う。また、調査開始前には必ず文書により契約を締結する。なお、調査方法は中央登録方式とし、契約締結後、MR が症例登録票、調査票を調査担当医師に配布する。

6. 調査の実施予定期間

登録期間は、2003 年 6 月から開始し、2003 年 11 月までとする。

調査期間は、2003 年 6 月より 2004 年 3 月とする。

7. 調査を行う事項等

1) 調査を行う事項

(1) 患者背景

生年月日、入院・外来の区分、性別、身長、体重、職業、本剤の使用理由、診断確定日、原発巣の部位、組織型、投与開始時の病期、PS、合併症（肝機能障害、腎機能障害、肺合併症、その他の合併症の有無、疾患名等）、既往歴、アレルギー、非小細胞肺癌に関する既治療、喫煙歴

(2) 本剤の投与状況

投与開始日、最終服薬日、継続／中止、中止の場合その理由、死因（中止理由が死亡の場合）、休薬期間、休薬理由

(3) 併用薬剤の投与状況

本剤投与期間中の併用薬剤の有無、併用薬剤名、投与経路、1日投与量、投与開始日、継続予定／投与終了日及び使用理由

(4) 併用療法

本剤投与期間中の併用療法の有無、併用療法名、実施日、継続予定、終了日、治療目的

(5) 肺疾患に関連する所見・検査

X-線所見、CT所見、マーカー、肺機能検査、動脈血ガス分析

(6) 肝機能検査値

(7) 腎機能検査値

(8) 薬物血中濃度の測定用採血の状況

(9) 効果判定

病巣部位別効果判定

(10) 有害事象

本剤投与中・後に発現したすべての有害事象 [あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、または病気] 名、発現日、転帰、転帰日、本剤との因果関係／本剤以外の要因、重篤性

(11) 有害事象に関連する臨床検査値

検査項目、検査日及び検査値等

8. 解析を行う項目及び方法

1) 解析項目

(1) 症例構成に関する項目

登録症例数、調査票回収症例数、安全性評価対象症例数、有効性評価対象症例数、調査対象除外症例数及びその理由

(2) 安全性に関する項目

① 急性肺障害・間質性肺炎の発現又は発症後の予後に影響を与えると考えられる要因の検討を下記の項目等について行う。