2024 年 6 月改訂（第 5 版）

日本標準商品分類番号：874291

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

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
ゲフィチニブ錠

ゲフィチニブ錠 250mg「日医工」
Gefitinib Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中ゲフィチニブ 250mg 含有
一般名	和　名：ゲフィチニブ 洋　名：Gefitinib
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認：2019 年 2 月 15 日 薬価基準収載：2019 年 6 月 14 日 販 売 開 始：2019 年 6 月 14 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/

本 IF は 2024 年 2 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目……1

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……1
6．RMP の概要……1

Ⅱ．名称に関する項目……2

1．販売名……2
2．一般名……2
3．構造式又は示性式……2
4．分子式及び分子量……2
5．化学名（命名法）又は本質……2
6．慣用名、別名、略号、記号番号……2

Ⅲ．有効成分に関する項目……3

1．物理化学的性質……3
2．有効成分の各種条件下における安定性……3
3．有効成分の確認試験法、定量法……3

Ⅳ．製剤に関する項目……4

1．剤形……4
2．製剤の組成……4
3．添付溶解液の組成及び容量……5
4．力価……5
5．混入する可能性のある夾雑物……5
6．製剤の各種条件下における安定性……5
7．調製法及び溶解後の安定性……7
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……7
9．溶出性……7
10．容器・包装……8
11．別途提供される資材類……8
12．その他……8

Ⅴ．治療に関する項目……9

1．効能又は効果……9
2．効能又は効果に関連する注意……9
3．用法及び用量……9
4．用法及び用量に関連する注意……9
5．臨床成績……9

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……14

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……14
2．薬理作用……14

Ⅶ．薬物動態に関する項目……15

1．血中濃度の推移……15
2．薬物速度論的パラメータ……17
3．母集団（ポピュレーション）解析……17
4．吸収……17
5．分布……17
6．代謝……18
7．排泄……18
8．トランスポーターに関する情報……18
9．透析等による除去率……18
10．特定の背景を有する患者……18
11．その他……18

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……19

1．警告内容とその理由……19
2．禁忌内容とその理由……19
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……19
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……19
5．重要な基本的注意とその理由……20
6．特定の背景を有する患者に関する注意……21
7．相互作用……22
8．副作用……24
9．臨床検査結果に及ぼす影響……26
10．過量投与……26
11．適用上の注意……26
12．その他の注意……26

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……29

1．薬理試験……29
2．毒性試験……29

Ⅹ．管理的事項に関する項目……30

1．規制区分……30
2．有効期間……30
3．包装状態での貯法……30
4．取扱い上の注意点……30
5．患者向け資材……30

６．同一成分・同効薬 30
７．国際誕生年月日 30
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 30
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 30
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 30
11．再審査期間 30
12．投薬期間制限に関する情報 30
13．各種コード 30
14．保険給付上の注意 31

ＸＩ．文献 32

１．引用文献 32
２．その他の参考文献 33

ＸⅡ．参考資料 34

１．主な外国での発売状況 34
２．海外における臨床支援情報 35

ＸⅢ．備考 36

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 36
２．その他の関連資料 38

略 語 表

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
RRT	相対保持時間
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
S.D.	標準偏差
EGFR	上皮成長因子受容体

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤は、ゲフィチニブを有効成分とする抗悪性腫瘍剤／上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤である。

「ゲフィチニブ錠 250mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2019 年 2 月 15 日に承認を取得、2019 年 6 月 14 日に販売を開始した。（薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき承認申請）

２．製品の治療学的特性

（１）本剤は、ゲフィチニブを有効成分とする抗悪性腫瘍剤／上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤である。

（２）EGFR チロシンキナーゼを阻害することにより、抗腫瘍活性を示す。（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照）

（３）重大な副作用として、急性肺障害、間質性肺炎、重度の下痢、脱水、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、肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、血尿、出血性膀胱炎、急性膵炎、消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血が報告されている。（「Ⅷ．8．(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

（１）識別性を高めるため、錠剤の両面に成分名、含量、社名をインクジェット印刷した。

（２）PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに成分名、含量を表示した。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

該当しない

（２）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名

ゲフィチニブ錠 250mg「日医工」

（２）洋名

Gefitinib Tablets

（３）名称の由来

一般名より

２．一般名

（１）和名（命名法）

ゲフィチニブ（JAN）

（２）洋名（命名法）

Gefitinib（JAN）

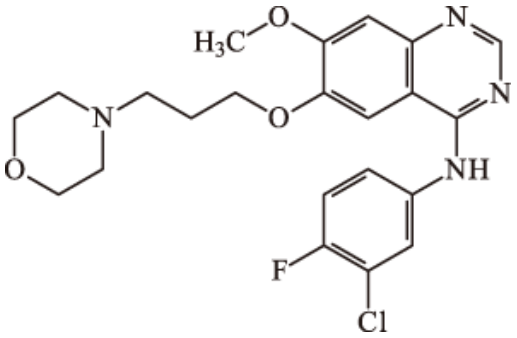
gefitinib（INN）

（３）ステム（stem）

チロシンキナーゼ阻害薬：-tinib

３．構造式又は示性式

化学構造式：



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$

分子量：446.90

５．化学名（命名法）又は本質

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

白色の粉末である。

（２）溶解性

エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

（３）吸湿性

該当資料なし

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

該当資料なし

（７）その他の主な示性値

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、両者のスペクトルを比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

（２）定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：メタノール、リン酸水素二カリウム、水、トリエチルアミン、リン酸混液

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

フィルムコーティング錠

（２）製剤の外観及び性状

販売名		ゲフィチニブ錠 250mg「日医工」
剤形		円形のフィルムコーティング錠
色調		褐色
外形	表面	
	裏面	
	側面	
直径（mm）		11.1
厚さ（mm）		5.5
質量（mg）		515
本体表示		ゲフィチニブ 250 日医工
包装コード		ⓝ211

（３）識別コード

（「Ⅳ．1．（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ゲフィチニブ錠 250mg「日医工」
有効成分	1 錠中 ゲフィチニブ 250mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、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、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、酸化チタン

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当資料なし

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性[1)]

（１）加速試験

試験実施期間：2017/5/16～2018/9/27

◇ゲフィチニブ錠 250mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態：PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状 n=3 ＜褐色の円形のフィルムコーティング錠＞	R00104 R00204 R00304	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法)	R00104 R00204 R00304	適合	―	―	適合
純度試験 n=3 ＜※1＞	R00104 R00204 R00304	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（%）n=3 （質量偏差試験） ＜15.0%以下＞	R00104 R00204 R00304	3.1～3.6 2.2～4.3 2.6～4.6	―	―	2.2～4.1 2.6～2.9 1.9～3.4
溶出性（%）n=18 ＜30 分、70%以上＞	R00104 R00204 R00304	79～95 80～93 80～93	70～89 72～94 76～92	83～89 85～93 79～89	79～90 70～92 82～91
含量（%）※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	R00104 R00204 R00304	99.8～100.8 99.9～101.5 100.4～101.3	99.2～99.5 100.3～100.6 100.4～101.6	99.0～99.4 99.6～100.2 100.8～101.3	98.6～99.1 99.0～99.8 100.0～101.5

※1：RRT 約 0.78 及び約 0.88 の類縁物質：0.15%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.1%以下、総類縁物質：0.5%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

－　：未実施

（2）無包装状態の安定性

試験実施期間：2018/9/3～2019/1/31

◇ゲフィチニブ錠 250mg「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=3 ＜褐色の円形のフィルムコーティング錠＞	S00205	褐色の円形のフィルムコーティング錠	褐色の円形のフィルムコーティング錠	褐色の円形のフィルムコーティング錠	褐色の円形のフィルムコーティング錠
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞	S00205	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜30 分、70%以上＞	S00205	87～94	87～92	91～94	91～94
含量（%）※2　n=1 ＜95.0～105.0%＞	S00205	101.6	98.9	99.1	98.9
（参考値） 硬度（N）n=5	S00205	168.5	170.2	171.1	190.9

※1：RRT 約 0.78 及び約 0.88 の類縁物質：0.15%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.1%以下、総類縁物質：0.5%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

◇ゲフィチニブ錠 250mg「日医工」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状 n=3 ＜褐色の円形のフィルムコーティング錠＞	S00205	褐色の円形のフィルムコーティング錠	褐色の円形のフィルムコーティング錠	褐色の円形のフィルムコーティング錠	褐色の円形のフィルムコーティング錠
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞	S00205	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜30 分、70%以上＞	S00205	87～94	89～92	88～94	90～95
含量（%）※2　n=1 ＜95.0～105.0%＞	S00205	101.6	99.9	98.1	99.0
（参考値） 硬度（N）n=5	S00205	168.5	104.5	111.3	127.5

※1：RRT 約 0.78 及び約 0.88 の類縁物質：0.15%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.1%以下、総類縁物質：0.5%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

◇ゲフィチニブ錠 250mg「日医工」　無包装　25℃・45%RH、曝光［D65 光源（2500Lx）、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx･hr	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状 n=3 ＜褐色の円形のフィルムコーティング錠＞	S00205	褐色の円形のフィルムコーティング錠	褐色の円形のフィルムコーティング錠	褐色の円形のフィルムコーティング錠	褐色の円形のフィルムコーティング錠
純度試験（HPLC）n=1 ＜※1＞	S00205	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）n=6 ＜30 分、70%以上＞	S00205	87～94	88～94	89～93	84～89
含量（%）※2　n=1 ＜95.0～105.0%＞	S00205	101.6	100.8	101.4	98.6
（参考値） 硬度（N）n=5	S00205	168.5	168.3	172.5	165.2

※1：RRT 約 0.78 及び約 0.88 の類縁物質：0.15%以下、左記以外の個々の類縁物質：0.1%以下、総類縁物質：0.5%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

溶出試験[2)]

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）、100rpm（pH5.0）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

・pH5.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

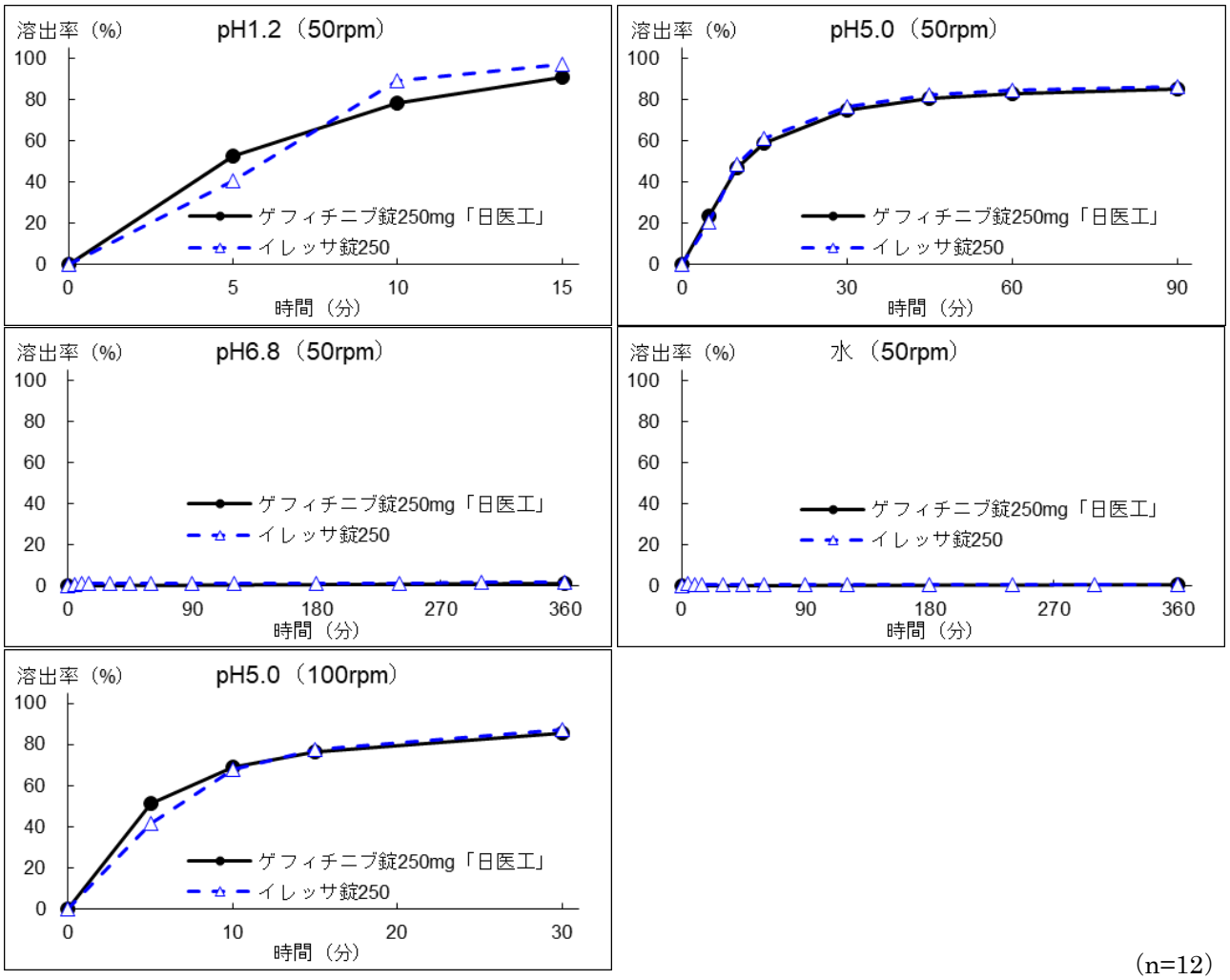
・pH6.8（50rpm）では、360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

・水（50rpm）では、360 分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。

・pH5.0（100rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（イレッサ錠 250）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=12）

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

14 錠［14 錠×1；PTP］

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

PTP　：ポリプロピレン、アルミニウム箔

ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネート

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．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

２．効能又は効果に関連する注意

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。

（解説）

5.1 本剤の効能又は効果が EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌であるため、原則として、本剤は EGFR 遺伝子変異陽性の患者に使用すべきであるが、検体採取の問題などにより EGFR 遺伝子変異の測定を行うことができない患者がおり、その中には陽性患者が含まれていることが推測される。特に、二次治療以降の患者にとっては、現在の標準療法により期待される有効性は低いうえ、治療選択肢も限られていることから、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、本剤投与を可能にすべきと考える。また、EGFR 遺伝子変異の測定ができない場合においては、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すべきと考え、本項目を設定した。

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

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。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

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]

（解説）

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、作用が減弱することが示唆された。また、特に日本人高齢者において無酸症が多いとの報告[3)] がある。

以上より、本剤は胃酸分泌が促進される食後投与とすることが望ましいと考え、本項目を設定した。

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

17.1.1 国内第Ⅰ相臨床試験

各種固形癌患者を対象にゲフィチニブ 50～700mg/日[注)] の用量で多施設共同非無作為化非盲検国内第Ⅰ相臨床試験[4)] が行われ、適格例 31 例（非小細胞肺癌は 23 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。5 例の PR はいずれも 225mg/日[注)] よりも上の用量で認められた。

注）本剤の承認用量は 250mg/日である。

17.1.2 国際共同第Ⅱ相臨床試験（IDEAL-1）

ゲフィチニブ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、ゲフィチニブ 250 及び 500mg/日[注)] の有効性及び安全性を検討した無作為化二重盲検並行群間第Ⅱ相国際共同臨床試験[5)、6)] が実施されている。2001 年 5 月時点までの集計（ゲフィチニブ 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[a)] は日本人で平均 105.7 日、外国人で平均 64.9 日であった。

表 1　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[b)]	27.5% （14/51）	9.6% （5/52）	18.4% （19/103）
病勢コントロール率[c)]	70.6% （36/51）	38.5% （20/52）	54.4% （56/103）
症状改善率[d)]	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）

a）治験期間－未服薬日数
b）修正 UICC/WHO 基準による判定（CR+PR）
c）修正 UICC/WHO 基準による判定（CR+PR+SD）
d）肺癌サブスケール（LCS）のベストレスポンス
［LCS≧+2：改善、≦－2：悪化、それ以外：不変］

ゲフィチニブ 250mg/日が投与された 103 例中 88 例（85.4%）において副作用が認められた。主な副作用は、発疹 48 例（46.6%）、下痢 41 例（39.8%）、そう痒症 31 例（30.1%）、皮膚乾燥 28 例（27.2%）、嘔気、ALT 増加、ざ瘡各 13 例（12.6%）等であった。
注）本剤の承認用量は 250mg/日である。

17.1.3 外国第Ⅱ相臨床試験（IDEAL-2）

米国におけるゲフィチニブ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、ゲフィチニブ 250 及び 500mg/日[注)] の有効性及び安全性を検討した無作為化二重盲検並行群間第Ⅱ相臨床試験[7)、8)] の結果、2001 年 8 月時点までの集計において、ゲフィチニブ 250mg/日群の奏効率は 11.8%（12/102）であった。治療期間[a)] は平均 72.6 日であった。

表 2　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

奏効率[b)]	11.8%（12/102）
病勢コントロール率[c)]	42.2%（43/102）
症状改善率[d)]	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）

a）投与開始日～最終投与日までの期間－無治療期間
b）修正 UICC/WHO 基準による判定（CR+PR）
c）修正 UICC/WHO 基準による判定（CR+PR+SD）
d）肺癌サブスケール（LCS）のベストレスポンス
［LCS≧+2：改善、≦－2：悪化、それ以外：不変］

ゲフィチニブ 250mg/日が投与された 102 例中 74 例（72.5%）において副作用が認められた。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、嘔気各 13 例（12.7%）等であった。

注）本剤の承認用量は 250mg/日である。

（２）臨床薬理試験

該当資料なし

（３）用量反応探索試験

該当資料なし

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

17.1.4 アジア国際共同第Ⅲ相臨床試験（IPASS）

日本を含むアジアで実施した無作為化非盲検並行群間比較試験[9)、10)]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 1217 例（うち日本人 233 例）を対象に、ゲフィチニブ（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 3　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）

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 [a)]	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[b)]
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

a）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。

b）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。

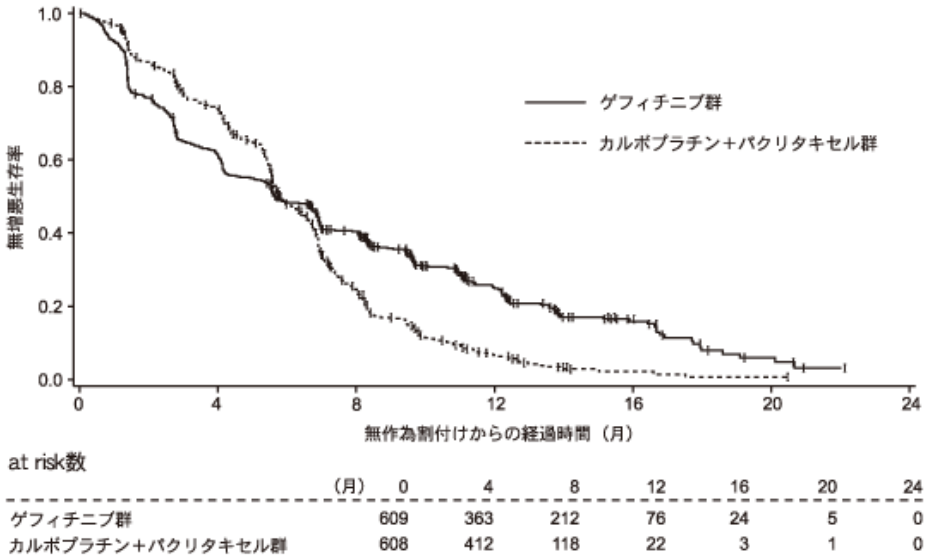


図 1 全集団における主要評価項目（無増悪生存期間）の Kaplan-Meier 曲線

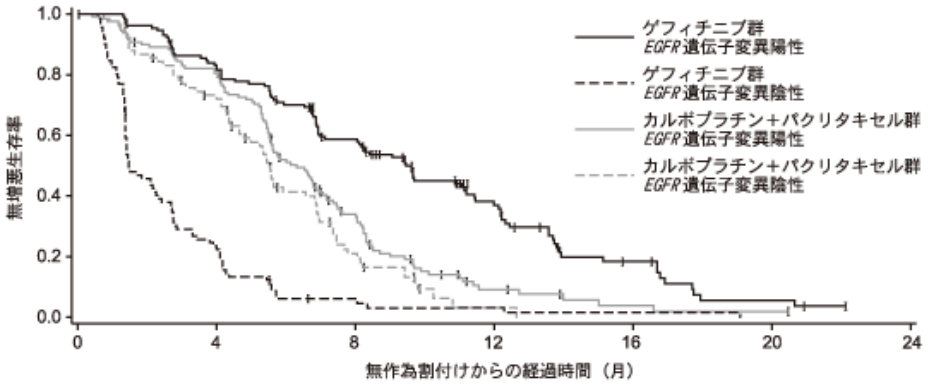
ゲフィチニブ投与群で安全性評価対象症例 607 例中 538 例（88.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡 394 例（64.9%）、下痢 254 例（41.8%）、皮膚乾燥 143 例（23.6%）等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は 8 例（1.3%）で、そのうち死亡例は 3 例であった。（効能・効果の一部変更承認時）

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 4　*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 a)	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

a）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。



at risk数

（投与群・*EGFR* 遺伝子変異）　（月）	0	4	8	12	16	20	24
ゲフィチニブ群　陽性	132	108	71	31	11	3	0
ゲフィチニブ群　陰性	91	21	4	2	1	0	0
カルボプラチン＋パクリタキセル群　陽性	129	103	37	7	2	1	0
カルボプラチン＋パクリタキセル群　陰性	85	58	14	1	0	0	0

図 2 *EGFR* 遺伝子変異別の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

２）安全性試験

該当資料なし

（５）患者・病態別試験

該当資料なし

（６）治療的使用

１）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

17.2 製造販売後調査等

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」[11] 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、ゲフィチニブ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。

安全性評価対象症例 3,322 例中 1,867 例（56.2%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹 568 例（17.1%）、肝機能異常 369 例（11.1%）、下痢 367 例（11.1%）、急性肺障害・間質性肺炎は 193 例（5.8%）等であった。急性肺障害・間質性肺炎 193 例のうち、75 例が死亡し、安全性評価対象症例数 3,322 例中の死亡率は 2.3%、急性肺障害・間質性肺炎発現症例数 193 例中の死亡率は 38.9% であった。（2004 年 8 月報告時）［1.3、1.4、9.1.1、9.1.2 参照］

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

（７）その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

抗悪性腫瘍剤、チロシンキナーゼ阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

（１）作用部位・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、腫瘍細胞の増殖能を低下させる [12]。また、DNA 断片化 [13] 及び組織形態学的観察 [14]、[15] 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 [16]。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 [17]、アポトーシスを誘導することにより [18]、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。

（２）薬効を裏付ける試験成績

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *in vitro* 試験

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（IC_{50} : 0.054μmol/L）[12]。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 IC_{50} 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 [12]。

また、DNA 断片化 [13] 及び組織形態学的観察 [14]、[15] 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 [16]。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 [17]、アポトーシスを誘導することにより [18]、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。

18.2.2 *in vivo* 試験

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 [12]。

18.3 代謝物

ヒトの主代謝物 *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 [19]。

（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

（１）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（２）臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回及び反復経口投与時の血中濃度

日本人固形癌患者（n=6）にゲフィチニブ 225mg [注)] を単回経口投与したとき、ゲフィチニブの吸収は緩徐で、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。

ゲフィチニブ 225mg [注)] を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[4)、20)]。

表１　薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差、n=6）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a)] (hr)	$AUC_{0\to\infty}$ (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

a）中央値（範囲）

16.1.2 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）にゲフィチニブ 225mg [注)] 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[4)]。

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ゲフィチニブ 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[21)]。

16.1.3 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[4)] 及び欧米人[22)] 固形癌患者にゲフィチニブを 50～700mg [注)] 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[21)]。

注）本剤の承認用量は 250mg/日である。

16.1.4 生物学的同等性試験

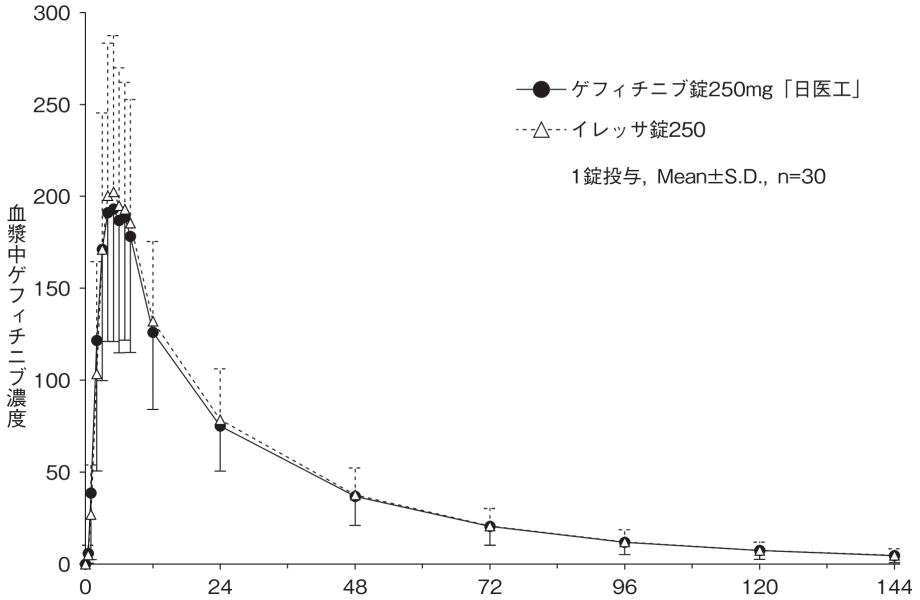
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

ゲフィチニブ錠 250mg「日医工」及びイレッサ錠 250 を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ゲフィチニブとして 250mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中ゲフィチニブ濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[23)]。

表 2　薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to144}$ (ng･hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ゲフィチニブ錠 250mg「日医工」	5784.1±2011.6	216.88±75.58	4.8±1.4	32.6±7.6
イレッサ錠 250	5943.7±2101.1	220.10±79.35	5.4±1.6	34.1±5.9

（1 錠投与，Mean±S.D., n＝30）



血漿中薬物濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

（3）中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

1）食事の影響

16.2.2 食事の影響

欧米人健康志願者（n=25）において、ゲフィチニブを食後投与したとき AUC 及び C_{max} 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[24)]。

2）併用薬の影響

16.7.1 リファンピシン

ゲフィチニブ 500mg[注)] を強力な CYP3A4 の誘導剤であるリファンピシン 600mg/日と併用投与したとき、ゲフィチニブの AUC が 17%に減少した[25)]（外国人データ）。［10.2 参照］

注）本剤の承認用量は 250mg/日である。

16.7.2 イトラコナゾール

ゲフィチニブ 250mg を強力な CYP3A4 の阻害剤であるイトラコナゾール 200mg/日と併用投与したとき、ゲフィチニブの AUC が 78%増加した[26)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 ラニチジン

ラニチジン 450mg の 2 回投与及び炭酸水素ナトリウムの追加投与により胃内 pH を 5 以上に約 6～7 時間維持した条件下で、ゲフィチニブ 250mg を単回経口投与したところ、ゲフィチニブの AUC が 47%減少した[24)]（外国人データ）。［9.1.3、10.2 参照］

２．薬物速度論的パラメータ

（１）解析方法

該当資料なし

（２）吸収速度定数

該当資料なし

（３）消失速度定数

該当資料なし

（４）クリアランス

該当資料なし

（５）分布容積

欧米人固形癌患者（n=19）にゲフィチニブ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[27]。

（６）その他

16.2.1 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[27]。

３．母集団（ポピュレーション）解析

（１）解析方法

該当資料なし

（２）パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

該当資料なし

５．分布

（１）血液-脳関門通過性

該当資料なし

（２）血液-胎盤関門通過性

（「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照）

（３）乳汁への移行性

（「Ⅷ．6.（6）授乳婦」の項参照）

（４）髄液への移行性

該当資料なし

（５）その他の組織への移行性

該当資料なし

（６）血漿蛋白結合率

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α_1-酸性糖蛋白へ結合する[28]（*in vitro*）。

６．代謝

（１）代謝部位及び代謝経路

ヒト血漿中には、ゲフィチニブの *O*-脱メチル体、*O,N*-脱アルキル体、酸化脱フッ素体及びその他 5 種の代謝物が認められた。血漿中の主代謝物は *O*-脱メチル体であり、その濃度には大きな個体間変動がみられたが、未変化体と同程度の血漿中濃度を示した。*O,N*-脱アルキル体及び酸化脱フッ素体の血漿中濃度は未変化体の約 3%以下であった。その他の代謝物はほとんど定量できなかった[29)]。

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

未変化体から *O*-脱メチル体への代謝には CYP2D6 が関与し、その他の代謝経路では主に CYP3A4 が関与する。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[29)、30)]。

以上のことから、肝臓がゲフィチニブ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。

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。［10.2、16.4、16.7.1、16.7.2 参照］

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）。

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

欧米人固形癌患者（n=19）にゲフィチニブ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[27)]。

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[31)]。

胆管カニューレを施したラットの試験から ^{14}C 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[32)]。

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10．特定の背景を有する患者

該当資料なし

11．その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由

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）

本剤の市販後使用において、本剤との関連性を否定できない間質性肺炎など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る。また、本剤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組織化された「ゲフィチニブの急性肺障害・間質性肺炎に関する専門家会議」では、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、本剤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、との結論が出された。

本剤を安全にご使用いただくため、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、本項目を設定した。

2．禁忌内容とその理由

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

3．効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

4．用法及び用量に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

５．重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

8.1 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（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行うこと。［1.2、9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 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。［1.1 参照］

8.3 AST、ALT 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。［9.3.1、11.1.5 参照］

8.4 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。

8.5 臨床試験において無力症が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。

8.6 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。［15.2.1 参照］

（解説）

8.1 本剤の市販後使用において、本剤との関連性を否定できない重篤な急性肺障害、間質性肺炎等が発現し、死亡に至った症例が報告されている。これらの副作用を早期発見するためには、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）の十分な観察や定期的な胸部X線検査の実施が必要と考え、本項目を設定した。

8.2 本剤の市販後使用において、本剤との関連性を否定できない重篤な急性肺障害、間質性肺炎等が発現し、死亡に至った症例が報告されている。これらの副作用を早期発見するためには、患者が「息切れ、呼吸困難、咳及び発熱等」の症状を自覚した場合に、速やかに医療機関を受診することが重要である。このことを患者に十分説明していただく必要があると考え、本項目を設定した。

8.3 国際共同第 II 相臨床試験（IDEAL-1）及び外国第 II 相臨床試験（IDEAL-2）（いずれも本剤 250mg/日投与群）において、AST（5.9%）、ALT（6.8%）等の肝機能検査値上昇がみられた。そのうち大半は、軽度から中等度の無症候性の肝機能検査値上昇であり、自覚症状を伴わず肝機能検査値が上昇しているおそれがあるため、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と考え、本項目を設定した。また、重度の肝機能検査値がみられた場合には、投与の中止を考慮すること

8.4 国際共同第 II 相臨床試験（IDEAL-1）及び外国第 II 相臨床試験（IDEAL-2）（いずれも本剤 250mg/日投与群）において、高頻度で認められた副作用は、発疹（44.9%）、そう痒症（19.0%）、皮膚乾燥（20.0%）、ざ瘡（18.5%）等の皮膚症状であった。そのうち大半は軽度から中等度の症状であり、本剤の継続投与中、又は休薬により回復している。

8.5 国際共同第 II 相臨床試験（IDEAL-1）及び外国第 II 相臨床試験（IDEAL-2）（いずれも本剤 250mg/日投与群）において無力症（6.8%）が報告されていることから、注意が必要であると考え、本項目を設定した。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。［1.3、17.2 参照］

9.1.2 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。［1.4、17.2 参照］

9.1.3 無酸症など著しい低胃酸状態が持続している患者

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。［7.1、10.2、16.7.3 参照］

（解説）

9.1.1 本剤の市販後使用において、本剤との関連性を否定できない重篤な急性肺障害、間質性肺炎等が発現し、死亡に至った症例が報告されている。特に急性肺障害、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への投与は、本剤投与中に発現した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と考えられることから、注意喚起のため、本項目を設定した。

（２）腎機能障害患者

設定されていない

（３）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。また、本剤の血中濃度の上昇がみられるとの報告がある。［8.3、11.1.5 参照］

（解説）

国際共同第 II 相臨床試験（IDEAL-1）及び外国第 II 相臨床試験（IDEAL-2）（いずれも本剤 250mg/日投与群）において、AST（5.9%）、ALT（6.8%）等の肝機能検査値上昇がみられた。また、海外における肝機能障害患者による薬物動態試験結果において、本剤の未変化体の AUC の上昇が認められたことから、注意喚起のため本項目を設定した。

（４）生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

本剤投与中の女性には妊娠を避けるよう指導すること。［9.5 参照］

（解説）

ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験において、黄体数、着床数並びに生存胎児数の減少が認められた。また、ラット及びウサギにおいて、本剤の胎盤移行性が認められていることから本項目を設定した。

（５）妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

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。［9.4 参照］

（解説）

器官形成期投与試験では、ラット及びウサギのいずれにも催奇形性を示唆する所見は認められなかったが、ウサギにおいて胎児体重減少が認められた。また、ラットにおける器官形成期、周産期及び授乳期投与試験では、生存出生児数の減少、20mg/kg/day（母動物の毒性用量）投与群において出生後間もない新生児の生存率が顕著に低下し、5mg/kg/day 群でも、弱いながら同様の結果が得られたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

（６）授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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。

（７）小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（８）高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

なお、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。

（解説）

日本及び外国における第 I 相試験、第 I/II 相試験及び国際共同第 II 相臨床試験（IDEAL-1）及び米国第 II 相臨床試験（IDEAL-2）について、65 歳以上と 65 歳未満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、国際共同第 II 相臨床試験に（IDEAL-1）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認められなかった。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、注意喚起のため本項目を設定した。

７．相互作用

10.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。［10.2、16.4、16.7.1、16.7.2 参照］

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）。

（１）併用禁忌とその理由

設定されていない

（２）併用注意とその理由

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、 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。

（解説）

・CYP3A4 誘導剤

本剤と CYP3A4 の誘導剤であるリファンピシンを併用した際、本剤の AUC が単独投与時の約 17%に減少した[33)]。

なお、本項目では該当薬剤として、比較的強い CYP3A4 誘導作用を示す薬物として知られており、臨床現場で併用される可能性が高いフェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、バルビツール酸系薬物を、また、健康食品等に含まれることが多い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）を例としてあげている。

・CYP3A4 阻害剤

本剤と CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールを併用したとき、本剤の AUC が単独投与時に比べ約 80%増加した[33)]。

なお、本項目では該当薬剤として、比較的強い CYP3A4 阻害作用を示す薬物として知られており、臨床現場で併用される可能性が高いアゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質、リトナビル、ジルチアゼム塩酸塩、ベラパミル塩酸塩を、また CYP3A4 を阻害することが一般に知られている飲食物であるグレープフルーツジュースを例としてあげている。

・プロトンポンプ阻害剤、H_2-受容体拮抗剤

本項目では胃内 pH を持続的に上昇させるおそれのある薬剤として、プロトンポンプ阻害剤及び H_2-受容体拮抗剤を例としてあげている。

８．副作用

11.副作用

次の副作用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。

（１）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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］

11.1.2 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。

11.1.3 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。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。

11.1.4 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）

11.1.5 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］

11.1.6 血尿（1%未満）**、出血性膀胱炎**（1%未満）

11.1.7 急性膵炎（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。

11.1.8 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。

（解説）

11.1.1 本剤との関連性を否定できない重篤な急性肺障害、間質性肺炎などが報告されているため、注意喚起ため本項目を設定した。

11.1.2 重度の下痢が報告されているため、注意喚起のため本項目を設定した。
初期症状：水性便、さしこむような激しい腹痛、頻回の下痢 など

11.1.3 下痢、嘔気、嘔吐、食欲不振に伴う脱水、及び脱水から腎不全に至った症例が報告されているため、注意喚起のため本項目を設定した。
初期症状：過呼吸、意識障害、口渇・口唇の乾燥、尿量の減少 など

11.1.4 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、多形紅斑、及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の水疱性皮膚障害がみられたため、注意喚起のため本項目を設定した。
初期症状：発熱、全身の赤い斑点とやぶれやすい水疱、まぶたや眼の充血、排泄痛、口内炎 など

11.1.5 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、及び肝不全に至った症例が報告されているため、注意喚起のため本項目を設定した。
初期症状：全身倦怠感、嘔吐、食欲不振、白目が黄色くなる 羽ばたき振戦 など

11.1.6 国内で血尿及び出血性膀胱炎が報告されているため、注意喚起の必要があると判断し、本項目を設定した。
初期症状：血の混じった尿、下腹部の痛み、頻尿、残尿感 など

11.1.7 急性膵炎が報告されているため、注意喚起の必要があると判断し、本項目を設定した。
初期症状：腹痛、発熱、吐き気 など

11.1.8 国内で消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血が報告されているため、注意喚起のため本項目を設定した。
初期症状：激しい腹痛、吐き気、便が黒くなる など

（２）その他の副作用

11.2 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）			

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
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）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。［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」[11)] 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。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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）[34)] 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。

15.1.3 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 490 例を対象に本剤（250mg/日投与）とドセタキセル（60mg/m^2 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）[35)] 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。本剤投与群で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。

15.1.4 海外で実施された1～2レジメンの化学療法歴のある再発又は進行非小細胞肺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検第III相比較臨床試験（ISEL）[36]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。

（解説）

15.1.1 2001年後半より開始された海外での2つの臨床試験（化学療法歴のない進行非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブとビノレルビン併用）において、重症の好中球減少症や発熱性好中球減少がみられたため、臨床試験が中断された。また本邦においても、市販後の重篤な好中球減少症、白血球減少、血小板減少が報告されているため本項目を設定した。

15.1.3 「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」（2008年8月1日開催）における検討結果に基づき、進行/再発非小細胞肺癌治療についての重要な情報である国内第III相製造販売後臨床試験の結果について情報提供するため、本項目を設定した。

参考資料：厚生労働省ホームページ

医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料

（http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/08/s0801-4.html）

医薬品等安全対策部会安全対策調査会結果「ゲフィチニブに係る国内第III相試験等の結果及びゲフィチニブの使用等に関する意見」

（http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/08/s0801-5.html）

（２）非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。［8.6 参照］

15.2.2 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。

15.2.3 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[37]。（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。）

15.2.4 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。

15.2.5 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。

（解説）

15.2.1 *in vitro* 試験で、本薬が臨床上において QTc 間隔延長作用を有する可能性が示唆されたため、注意喚起のために設定した。なお、*in vitro* 試験結果とヒトでの QTc 間隔延長作用との間には相関関係は確立されておらず、現在までに本剤単独投与群において QTc 間隔延長の報告はない。

15.2.2 イヌを用いた 1 ヵ月間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験において、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、本薬が房室伝導障害を引き起こす可能性を示唆する結果が得られた。この房室伝導障害は、本薬の EGFR 阻害作用に起因した所見と考えられる。なお、現在のところヒト心臓での EGFR 発現の報告はない。

15.2.3 創傷治癒には EGF の他に KGF（ケラチノサイト成長因子）、HGF（肝細胞成長因子）等が関与しているが、KGF 及び HGF は EGFR と結合しないため、本薬の EGFR 阻害作用の影響を受けない。

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

（１）薬効薬理試験

（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照）

（２）安全性薬理試験

該当資料なし

（３）その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験

該当資料なし

（２）反復投与毒性試験

該当資料なし

（３）遺伝毒性試験

該当資料なし

（４）がん原性試験

該当資料なし

（５）生殖発生毒性試験

該当資料なし

（６）局所刺激性試験

該当資料なし

（７）その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　剤	ゲフィチニブ錠 250mg「日医工」	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	ゲフィチニブ	劇薬

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有
くすりのしおり：有
その他の患者向け資材：有（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分：イレッサ錠 250

７．国際誕生年月日

不明

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ゲフィチニブ錠 250mg「日医工」	2019 年 2 月 15 日	23100AMX00222000	2019 年 6 月 14 日	2019 年 6 月 14 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11．再審査期間

該当しない

12．投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13．各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ゲフィチニブ錠 250mg「日医工」	4291013F1086	4291013F1086	126744001	622674401

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

１）社内資料：安定性試験
２）社内資料：溶出試験
３）Morihara,M., et al.：Biol.Pharm.Bull. 2001, 24(3), 313-315（PMID：11256493）
４）Nakagawa K., et al.：Ann. Oncol. 2003；14（6）：922-930（PMID：12796031）
５）Fukuoka M., et al.：J. Clin. Oncol. 2003；21（12）：2237-2246（PMID：12748244）
６）第Ⅱ相試験（イレッサ錠 250：2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ト.1.5）
７）Kris M. G., et al.：JAMA. 2003；290（16）：2149-2158（PMID：14570950）
８）単独療法試験（イレッサ錠 250：2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ト.1.6）
９）Mok T. S., et al.：N. Engl. J. Med. 2009；361（10）：947-957（PMID：19692680）
10）国際共同第Ⅲ相臨床試験（イレッサ錠 250：2011 年 11 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
11）吉田茂：医薬ジャーナル. 2005；41（2）：772-789
12）Wakeling A. E., et al.：Cancer Res. 2002；62（20）：5749-5754（PMID：12384534）
13）Ciardiello F., et al.：Clin. Cancer Res. 2000；6（5）：2053-2063（PMID：10815932）
14）Chan K. C., et al.：Cancer Res. 2002；62（1）：122-128（PMID：11782368）
15）Albanell J., et al.：J. Clin. Oncol. 2002；20（1）：110-124（PMID：11773160）
16）Ciardiello F., et al.：Clin. Cancer Res. 2001；7（5）：1459-1465（PMID：11350918）
17）Lynch T. J., et al.：N. Engl. J. Med. 2004；350（21）：2129-2139（PMID：15118073）
18）Sordella R., et al.：Science. 2004；305（5687）：1163-1167（PMID：15284455）
19）代謝物の薬理作用（イレッサ錠 250：2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要ホ.1.3）
20）日本人固形癌患者にゲフィチニブを単回及び 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの薬物動態（イレッサ錠 250：2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ.3.2.2）
21）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（イレッサ錠 250：2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ.3.2.3）
22）Ranson M., et al.：J. Clin. Oncol. 2002；20（9）：2240-2250（PMID：11980995）
23）社内資料：生物学的同等性試験
24）体内動態に及ぼす食事及び胃内 pH の影響（イレッサ錠 250：2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ.3.5）
25）リファンピシンとの併用（イレッサ錠 250：2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ.3.7.2）
26）イトラコナゾールとの併用（イレッサ錠 250：2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ.3.7.1）
27）250mg 単回経口投与時の薬物動態・バイオアベイラビリティ（イレッサ錠 250：2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ.3.4）
28）血漿蛋白結合率及び結合蛋白の同定（イレッサ錠 250：2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ.2.2.3.1）
29）代謝（イレッサ錠 250：2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要 へ.2.3）
30）第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021；C1945-C1951
31）欧米人健康志願者に ^{14}C-ゲフィチニブを投与したときの体内動態（イレッサ錠 250：2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ.3.6）
32）ラットにおける胆汁中排泄率（イレッサ錠 250：2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ.2.4.2）
33）Swaisland HC., et al.：Clin Pharmacokinet. 2005, 44(10), 1067-1081（PMID：16176119）
34）Kudoh S., et al.：Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008；177（12）：1348-1357（PMID：18337594）
35）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
36）Thatcher N., et al.：Lancet. 2005；366（9496）：1527-1537（PMID：16257339）
37）Nakamura Y., et al.：Exp. Eye Res. 2001；72（5）：511-517（PMID：11311043）

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌	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。

＜DailyMed（USA）、2024 年 5 月検索＞

国　名	米国
会社名	Apotex Corp.
販売名	GEFITINIB tablet
剤形・規格	250mg

INDICATIONS AND USAGE

Gefitinib tablets are indicated for the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations as detected by an FDA-approved test.

Limitation of Use: Safety and efficacy of gefitinib tablets have not been established in patients with metastatic NSCLC whose tumors have EGFR mutations other than exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for the first-line treatment of metastatic NSCLC with gefitinib tablets based on the presence of EGFR exon 19 deletions or exon 21 L858R mutations in their tumor or plasma specimens. If these mutations are not detected in a plasma specimen, test tumor tissue if feasible.

Information on FDA-approved tests for the detection of EGFR mutations in NSCLC is available at: HTTP://WWW.FDA.GOV/COMPANIONDIAGNOSTICS.

2.2 Recommended Dose

The recommended dose of gefitinib tablets is 250 mg orally once daily with or without food until disease progression or unacceptable toxicity.

Do not take a missed dose within 12 hours of the next dose.

2.3 Administration to Patients Who Have Difficulty Swallowing Solids

Immerse gefitinib tablets in 4 to 8 ounces of water by dropping the tablet in water, and stir for approximately 15 minutes. Immediately drink the liquid or administer through a naso-gastric tube. Rinse the container with 4 to 8 ounces of water and immediately drink or administer through the naso-gastric tube.

2.4 Dose Modification

Dose Modifications for Adverse Drug Reactions

Withhold gefitinib tablets (for up to 14 days) for any of the following:

・Acute onset or worsening of pulmonary symptoms (dyspnea, cough, fever)
・NCI CTCAE Grade 2 or higher in ALT and/or AST elevations
・NCI CTCAE Grade 3 or higher diarrhea

·Signs and symptoms of severe or worsening ocular disorders including keratitis
·NCI CTCAE Grade 3 or higher skin reactions

Resume treatment with gefitinib tablets when the adverse reaction fully resolves or improves to NCI CTCAE Grade 1.

Permanently discontinue gefitinib tablets for:

·Confirmed interstitial lung disease (ILD)
·Severe hepatic impairment
·Gastrointestinal perforation
·Persistent ulcerative keratitis

Dose Modifications for Drug Interactions

Strong CYP3A4 Inducers

Increase gefitinib tablets to 500 mg daily in the absence of severe adverse drug reaction, and resume gefitinib tablets at 250 mg seven days after discontinuation of the strong CYP3A4 inducer.

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。
（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	gefitinib	C

（2021 年 4 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category C：

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

ⅩⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。
試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。
医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（１）粉砕

粉砕物の安定性試験

粉砕物の安定性を 40℃及び 120 万 Lx･hr の保存条件で検討した結果、性状は褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。
25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は開始時褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末であり、3 ヵ月後褐色のフィルムコーティング片を含む微黄白色の粉末であった。純度及び含量は規格内であった。

検体作成方法：試験製剤をミキサーミルで粉砕した。
試験実施期間：2018/9/3～2019/1/31

● 粉砕物　40℃［遮光、気密容器］

測定項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間				
		開始時	7 日	14 日	30 日	3 ヵ月
性状　n=1	S00205	褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末
純度試験（HPLC）　n=1 ＜※1＞	S00205	適合	適合	適合	適合	適合
含量（%）※2　n=1 ＜95.0～105.0%＞	S00205	100.1	99.5	98.9	98.2	99.4

※1：RRT 約 0.78 及び約 0.88 の類縁物質；0.15%以下、左記以外の個々の類縁物質；0.1%以下、総類縁物質；0.5%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光、開放］

測定項目 ＜規格＞	ロット番号	保存期間				
		開始時	7 日	14 日	30 日	3 ヵ月
性状　n=1	S00205	褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	褐色のフィルムコーティング片を含む微黄白色の粉末
純度試験（HPLC）　n=1 ＜※1＞	S00205	適合	適合	適合	適合	適合
含量（%）※2　n=1 ＜95.0～105.0%＞	S00205	100.1	100.1	98.8	99.2	97.7

※1：RRT 約 0.78 及び約 0.88 の類縁物質；0.15%以下、左記以外の個々の類縁物質；0.1%以下、総類縁物質；0.5%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

● 粉砕物　25℃・45%RH　曝光量 120 万 Lx･hr［D65 光源（約 2500Lx）、開放］

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx･hr	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状　n=1	S00205	褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末
純度試験（HPLC）　n=1 ＜※1＞	S00205	適合	適合	適合	適合
含量（%）※2　n=1 ＜95.0～105.0%＞	S00205	100.1	98.4	99.2	99.3

※1：RRT 約 0.78 及び約 0.88 の類縁物質；0.15%以下、左記以外の個々の類縁物質；0.1%以下、総類縁物質；0.5%以下
※2：表示量に対する含有率（%）

【注意】
本剤の有効成分は、曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。粉砕を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施日：2018/10/30
ロット番号：S00205

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ゲフィチニブ錠 250mg「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

【注意】
本剤の有効成分は曝露によって健康への有害な影響をもたらす恐れがあります。崩壊・懸濁あるいは粉砕を行う場合は、手袋やガウンといった個人防護具を用いるなど、曝露対策を行うことを推奨します。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

２．その他の関連資料

患者向け指導箋

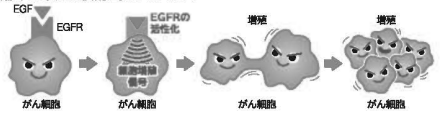
ゲフィチニブ錠 250mg「日医工」を服用される方とご家族の方へ

ゲフィチニブ錠250mg「日医工」を服用される方とご家族の方へ

このお薬は、上皮成長因子受容体（*EGFR*）遺伝子変異が陽性の非小細胞肺がんで、手術ができない場合や再発したときに使用するお薬です。がん細胞の増殖に必要なEGFRというタンパク質の働きを妨げることでがん細胞の増殖を抑えます。

EGFRとは

非小細胞肺がんの細胞の表面に発現する上皮成長因子受容体（EGFR）は、上皮成長因子（EGF）と結合することで活性化し、がん細胞が増殖するのに必要な信号を細胞内に伝える役割を担っています。



*EGFR*遺伝子変異について

*EGFR*遺伝子に変異があるとEGFとの結合がなくてもがん細胞が増殖するのに必要な信号が伝わります。日本人の場合、非小細胞肺がんの患者さん全体の30～40%に*EGFR*遺伝子の変異が認められます。ゲフィチニブというお薬は、がん細胞を直接攻撃するのではなく、EGFRに作用することでがん細胞の増殖を抑えますが、この遺伝子変異があるとその治療効果が高いことが知られています。

*EGFR*遺伝子変異検査について

気管支鏡や痰の検査で採取した組織や細胞を用いて*EGFR*遺伝子に変異が認められるかどうかを調べます。この*EGFR*遺伝子変異検査は保険で認められています。