

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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 「NK」

Gefitinib Tablets 250mg 「NK」

剤形	錠剤（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 錠中にゲフィチニブ 250.0mg を含有する
一般名	和名：ゲフィチニブ（JAN） 洋名：Gefitinib（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年2月15日 薬価基準収載年月日：2019年6月14日 販売開始年月日：2019年6月14日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2023 年 12 月改訂の電子添文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(<http://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て、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. 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……………2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………4
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………4
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………5
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……………6
6. 製剤の各種条件下における安定性……………7
7. 調製法及び溶解後の安定性……………8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………8
9. 溶出性……………9
10. 容器・包装……………10
11. 別途提供される資材類……………11
12. その他……………11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………12
2. 効能又は効果に関連する注意……………12
3. 用法及び用量……………12
4. 用法及び用量に関連する注意……………12
5. 臨床成績……………12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………17
2. 薬理作用……………17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………18
2. 薬物速度論的パラメータ……………20
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………20
4. 吸収……………21
5. 分布……………21
6. 代謝……………21
7. 排泄……………22
8. トランスポーターに関する情報……………22
9. 透析等による除去率……………22
10. 特定の背景を有する患者……………22
11. その他……………22

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……………23
2. 禁忌内容とその理由……………23
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………23
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………23
5. 重要な基本的注意とその理由……………24
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………24
7. 相互作用……………26
8. 副作用……………28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………29
10. 過量投与……………29
11. 適用上の注意……………30
12. その他の注意……………30

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 32
2. 毒性試験…………… 32

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 33
2. 有効期間…………… 33
3. 包装状態での貯法…………… 33
4. 取扱い上の注意…………… 33
5. 患者向け資材…………… 33
6. 同一成分・同効薬…………… 33
7. 国際誕生年月日…………… 33
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…………… 33
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…………… 33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…………… 33
11. 再審査期間…………… 33
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 34
13. 各種コード…………… 34
14. 保険給付上の注意…………… 34

XI. 文献

1. 引用文献…………… 35
2. その他の参考文献…………… 36

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 37
2. 海外における臨床支援情報…………… 37

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…………… 38
2. その他の関連資料…………… 38

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゲフィチニブは、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤で、EGFR に対して選択的な阻害作用をもち、腫瘍増殖抑制作用を有する化合物として発見された。

ゲフィチニブは本邦において 2002 年 7 月に「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を適応として承認され、その後 2011 年 11 月に「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」で効能・効果の一部変更承認された。

ゲフィチニブ錠 250mg 「NK」は、先発医薬品イレッサ[®]錠 250 の後発医薬品として開発され、同じ効能又は効果、用法及び用量を有する後発医薬品として、2019 年 2 月に承認を取得し、同年 6 月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に適応を有する、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤である。

（「V. 治療に関する項目」の「1. 効能又は効果」及び「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. (1) 作用部位・作用機序」を参照）

(2) 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」があらわれることがある。

主な副作用（10%以上）として、発疹、そう痒症、皮膚乾燥、皮膚亀裂、ざ瘡等の皮膚症状、下痢、肝機能障害（AST 上昇、ALT 上昇等）が報告されている。

（「VIII. 安全性に関する項目」を参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 直径約 9.1mm、厚さ約 5.5mm のフィルムコーティング錠で両面に印字を施している。

（「IV. 製剤に関する項目」の「1. (1) 剤形の区別、外観及び製造」を参照）

(2) PTP シートにピッチコントロール印刷を施し、視認性に配慮している。

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	

(2024 年 4 月時点)

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

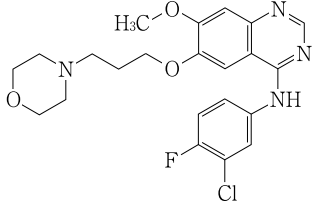
該当しない

I. 概要に関する項目

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 「NK」
(2) 洋名	Gefitinib Tablets 250mg 「NK」
(3) 名称の由来	平成 17 年 9 月 22 日付、薬食審査発第 0922001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」に基づき命名した。
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 (p-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	
4. 分子式及び分子量	$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$: 446.90
5. 化学名 (命名法) 又は本質	<i>N</i> -(3-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-4-amine (JAN)
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

吸湿性を認めない。

(4) 融点 (分解点)、
沸点、凝固点

融点：約 195°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa1 : 6.5、pKa2 : 6.9

(6) 分配係数

5.42 (オクタノール/水) (log P)

(7) その他の主な示性値

旋光性：ゲフィチニブは不斉炭素を持たないので、旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

安定性試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	30°C 75%RH	36 ヶ月	原薬を透明なポリエチレン袋に入れ、さらに黒色のポリエチレン袋に入れ HDPE ドラムに封緘。	規格内
加速試験	40°C 75%RH	6 ヶ月		規格内

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、乾燥減量、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

定量法

液体クロマトグラフィー



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（褐色のフィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

外形 (表・裏)	
外形 (側面)	
直径	約 9.1mm
厚さ	約 5.5mm
質量	約 0.34g
本体表示	ゲフィチニブ NK250

(3) 識別コード

上記「表」参照

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

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 「NK」
有効成分	1錠中 ゲフィチニブ 250.0mg
添加剤	乳糖水和物、セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、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・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、酸化チタン、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成
及び容量

該当しない

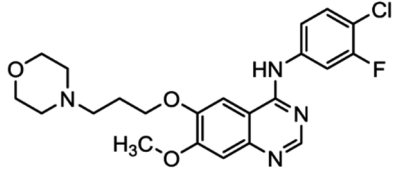
4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

主な類縁物質

化学名	構造式
<p><i>N</i>-(4-Chloro-3-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine</p>	

6. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験を実施した結果、本製剤は長期保存試験 36 ヶ月間、加速試験 6 ヶ月間安定であった¹⁾。

安定性試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	36 ヶ月	PTP 包装 (ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔) ピロー包装 (アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム)	規格内
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヶ月	紙箱 14 錠	規格内

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、溶出性、含量

<参考>

無包装状態における安定性¹⁾

安定性試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験	50℃ なりゆき湿度 暗所	3 ヶ月	無包装/ シャーレ (開放)	初期値に対し、水分、硬度が低下した。他の試験項目には継時的な変化は認められなかった。
	40℃ 75%RH 暗所	3 ヶ月	無包装/ シャーレ (開放)	初期値に対し、平均溶出率は低下し、水分、硬度が増加した。また、崩壊時間は短縮した。他の試験項目には継時的な変化は認められなかった。
	総照度 120 万 lx・ hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	-	無包装/ シャーレに広げて 保存	明確な変化は認められなかった。

測定項目：性状、類縁物質、水分、溶出性、含量、崩壊性、硬度

PTP 包装時の安定性¹⁾

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃ なりゆき湿度 照度 1000lx 以上	3 ヶ月	PTP 包装 (ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔) 14 錠	明確な変化は認められなかった。

測定項目：性状、類縁物質、水分、溶出性、含量、崩壊性、硬度

IV. 製剤に関する項目

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
(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性²⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成9年12月22日、医薬審第487号〔平成24年2月29日、薬食審査発0229第10号により一部改正〕）に従い、試験製剤（ゲフィチニブ錠250mg「NK」）と標準製剤（イレッサ錠250）の溶出挙動の類似性を評価した。その結果、すべての試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合していることを確認した。

〔試験方法〕本品1個をとり、試験液900mLを用いてパドル法により試験を行った。

〔薬 剤〕試験製剤：ゲフィチニブ錠250mg「NK」

標準製剤：イレッサ錠250（錠剤、250mg）

試験製剤及び標準製剤の溶出挙動の類似性の判定基準及び判定結果

試験液	回転数	比較 時点	平均溶出率 (%)		両製剤の 差 (%)	判定 基準*	判定
			標準製剤 (イレッサ 錠250)	試験製剤 (ゲフィチニブ 錠250mg「NK」)			
pH1.2	50 回転	15分	98.4	90.5	-7.9	±15% 以内	類似
pH5.0		15分	63.6	66.2	2.6		類似
		90分	85.1	85.6	0.5		
pH6.8		360分	2.7	2.1	-0.6	±9%	類似
水		360分	3.3	1.8	-1.5	以内	類似
pH5.0	100 回転	15分	80.2	76.6	-3.6	±15%	類似
		45分	85.6	85.0	-0.6	以内	

*判定基準：標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合：試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

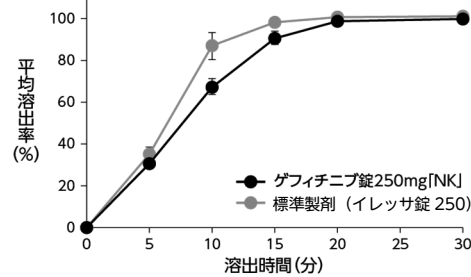
標準製剤が30分以降の規定された試験時間において、平均溶出率が85%以上となる場合：標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。

標準製剤が30分以降の規定された試験時間において、平均溶出率が50%に達しない場合：標準製剤の平均溶出率が50%及び試験終了時の2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値は53以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

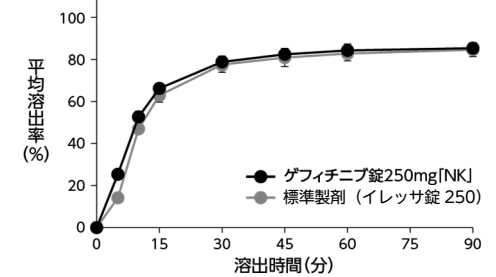
IV. 製剤に関する項目

●平均溶出曲線の比較

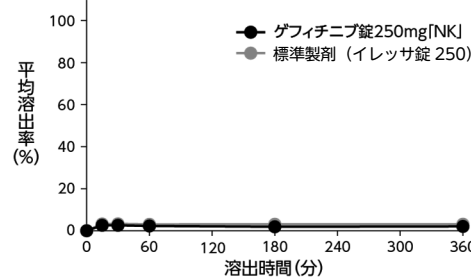
pH1.2 (50回転)



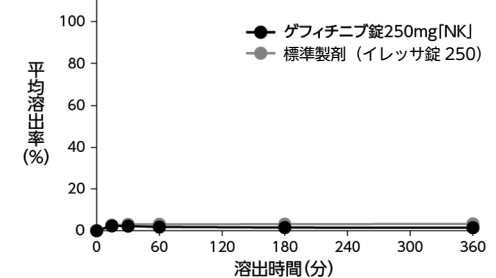
pH5.0 (50回転)



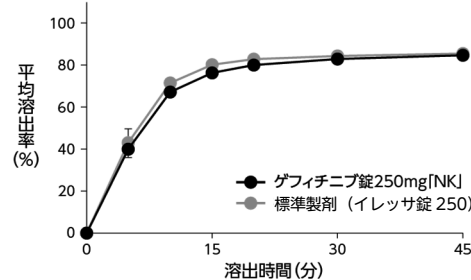
pH6.8 (50回転)



水 (50回転)



pH5.0 (100回転)



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 (PTP) ×1]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔
ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類 該当資料なし

12. その他 該当資料なし

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。

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]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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³⁾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。

(3) 用量反応探索試験

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^{註)}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⁴⁾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。

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 \geq +2：改善、 \leq -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。

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^{註)}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⁵⁾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。

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)

V. 治療に関する項目

- 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 \geq +2 : 改善、 \leq -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。

(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)

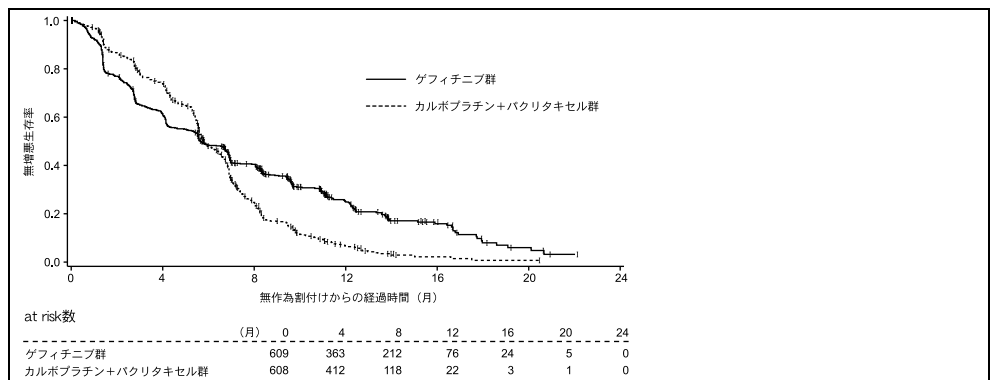
日本を含むアジアで実施した無作為化非盲検並行群間比較試験⁶⁾では、軽度の喫煙歴を有する又は非喫煙であり、かつ組織型が腺癌である、化学療法未治療の進行・再発非小細胞肺癌患者 1217 例 (うち日本人 233 例) を対象に、ゲフィチニブ (250mg/日) と、カルボプラチンとパクリタキセルの併用化学療法が比較された。主要評価項目である無増悪生存期間及び副次評価項目である全生存期間の結果は下表及び下図の通りである。

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。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 カ月 (中央値) (n=609)	5.8 カ月 (中央値) (n=608)	0.741	0.651-0.845 ^{b)}
全生存期間	18.8 カ月 (中央値) (n=609)	17.4 カ月 (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。



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

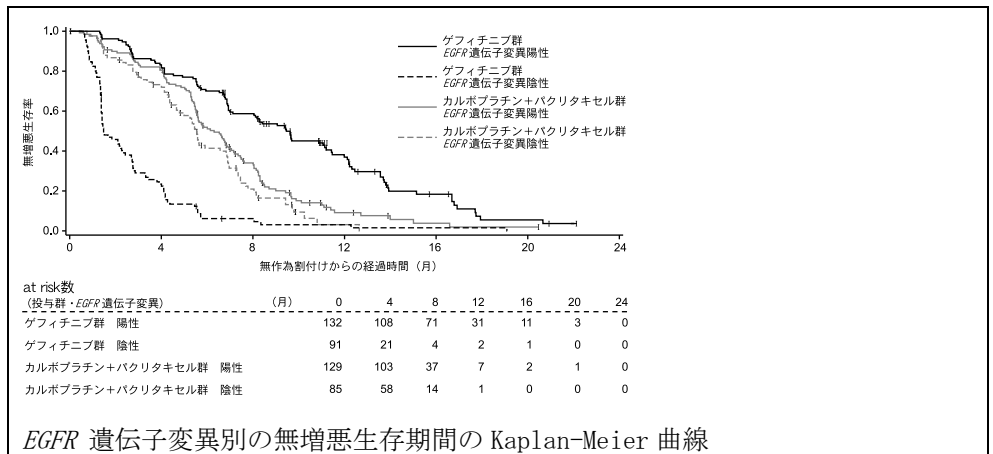
ゲフィチニブ投与群で安全性評価対象症例 607 例中 538 例 (88.6%) に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡 394 例 (64.9%)、下痢 254 例 (41.8%)、皮膚乾燥 143 例 (23.6%) 等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は 8 例 (1.3%) で、そのうち死亡例は 3 例であった。(効能・効果の一部変更承認時) また、EGFR 遺伝子変異 (Exon18~21 の変異が検討された) の有無による部分集団解析の結果は、下表及び下図の通りである。

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 カ月 (中央値) (n=132)	6.3 カ月 (中央値) (n=129)	0.482	0.362-0.642
無増悪生存期間 (陰性)	1.5 カ月 (中央値) (n=91)	5.5 カ月 (中央値) (n=85)	2.853	2.048-3.975
全生存期間 (陽性)	21.6 カ月 (中央値) (n=132)	21.9 カ月 (中央値) (n=129)	1.002	0.756-1.328
全生存期間 (陰性)	11.2 カ月 (中央値) (n=91)	12.7 カ月 (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。

V. 治療に関する項目



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

該当資料なし

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」⁷⁾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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩、オシメルチニブメシル酸塩、ダコミチニブ水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 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⁸⁾。また、DNA 断片化⁹⁾ 及び組織形態学的観察^{10), 11)} 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¹²⁾。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¹³⁾、アポトーシスを誘導することにより¹⁴⁾、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¹⁵⁾。

(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 (IC₅₀: 0.054 μ mol/L)⁸⁾。ゲフィチニブは EGFR チロシンキナーゼを選択的に阻害し (EGFR チロシンキナーゼに対する IC₅₀ は 0.027 μ mol/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⁹⁾。

また、DNA 断片化⁹⁾ 及び組織形態学的観察^{10), 11)} 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¹²⁾。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¹³⁾、アポトーシスを誘導することにより¹⁴⁾、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¹⁵⁾。

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⁸⁾。

(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 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^{3), 16)}。

薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	AUC _{0→∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
単回	188±120	4.0 (3.0~12.0)	4968±2125	30.1±4.6
反復	384±194	5.0 (3.0~7.0)	16660±10630	41.3±9.9

a) 中央値 (範囲)

(Mean±S. D., n=6)

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³⁾。

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 (Mean±S. D.) ng/mL であった¹⁷⁾。

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³⁾ 及び欧米人¹⁸⁾ 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¹⁹⁾。

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¹⁷⁾。

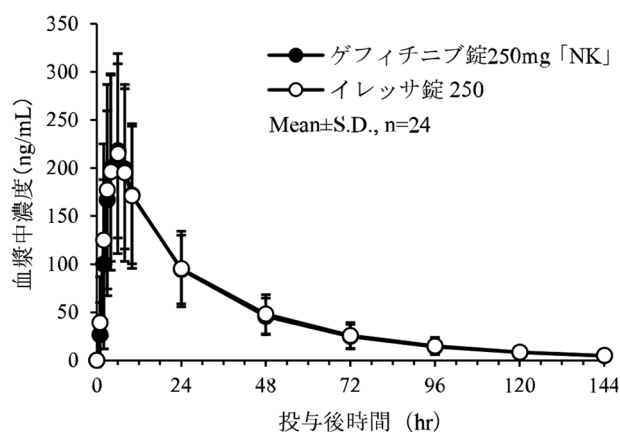
16.1.4 生物学的同等性試験

ゲフィチニブ錠 250mg 「NK」とイレッサ錠 250 を、クロスオーバー試験法によりそれぞれ 1 錠 (ゲフィチニブとして 250mg) 健康成人男性に空腹時単回経口投与した。得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) につい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²⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ゲフィチニブ錠 250mg 「NK」	6880±2740	231±92.0	6.92±5.43	29.9±6.31
イレッサ錠 250	7030±2980	227±105	7.75±9.51	28.9±6.14

(Mean±S. D., n=24)



血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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

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²¹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

16.7 薬物相互作用

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²²⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

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²³⁾ (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²¹⁾ (外国人データ)。[9.1.3、10.2 参照]

注) 本剤の承認用量は 250mg/日である。

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

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

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

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²⁴⁾。

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

該当資料なし

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (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

16.3 分布

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²⁴⁾。

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²⁵⁾ (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

ヒト血漿中には、ゲフィチニブの *O*-脱メチル体、*O*, *N*-脱アルキル体、酸化脱フッ素体等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²⁶⁾。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において *O*-脱メチル体の生成量は僅かであり、CYP3A4 阻害剤の共存下で *O*-脱メチル体を除く代謝物の生成量は明らかに減少した。

以上のことから、肝臓が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²⁷⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	該当資料なし
(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	<p>18.3 代謝物</p> <p>ヒトの主代謝物 <i>O</i>-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²⁸⁾。</p>
7. 排泄	<p>16.5 排泄</p> <p>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²⁴⁾。</p> <p>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²⁹⁾。</p> <p>胆管カニューレを施したラットの試験から ¹⁴C 標識ゲフィチニブを経口投与したとき、吸収量の約 80%に相当する放射能が胆汁中に排泄されることが示された³⁰⁾。</p>
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	<p>16.6.1 肝機能障害患者</p> <p>Child-Pugh 分類による軽度、中等度及び重度の肝硬変による肝機能障害患者 (非担癌患者) に、ゲフィチニブ 250mg を単回経口投与したとき、中等度及び重度の肝機能障害患者では未変化体の AUC の平均は健康被験者の 3.1 倍を示した³¹⁾ (外国人データ)。[9.3.1 参照]</p>
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、致命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命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. 治療に関する項目」の「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. 治療に関する項目」の「4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 ）、肺泡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 ヶ月に 1 回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましい。[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]

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]

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 肝機能障害患者	<p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 肝機能障害のある患者</p> <p>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、16.6.1 参照]</p>
(4) 生殖能を有する者	<p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>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]</p>
(5) 妊婦	<p>9.5 妊婦</p> <p>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。</p> <p>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]</p>
(6) 授乳婦	<p>9.6 授乳婦</p> <p>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。</p>
(7) 小児等	<p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
(8) 高齢者	<p>9.8 高齢者</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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)			
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」⁷⁾ 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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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)³²⁾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/m²投与)の生存期間を比較する第Ⅲ相製造販売後臨床試験(V-15-32)³³⁾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)³⁴⁾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。

(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³⁵⁾。(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。

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」を参照すること。

(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

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦」の項参照

(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 「NK」 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	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	
5. 患者向け資材	患者向け医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり その他の患者向け資材：あり
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：イレッサ錠®250 同 効 薬：エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩、等
7. 国際誕生年月日	該当しない
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	<製造販売承認年月日> 2019年2月15日 <承認番号> ゲフィチニブ錠 250mg 「NK」：23100AMX00220 <薬価基準収載年月日> 2019年6月14日 <販売開始年月日> 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

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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 コード
ゲフィチニブ錠 250mg「NK」	4291013F1051	4291013F1051	126723501	622672301

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療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) Nakagawa, K, et al.: Ann Oncol. 2003; 14: 922-930 (PMID: 12796031)
- 4) Fukuoka M, et al.: J Clin Oncol. 2003; 21: 2237-2246 (PMID: 12748244)
- 5) Kris MG, et al.: JAMA. 2003; 290: 2149-2158 (PMID: 14570950)
- 6) Mok TS, et al.: N Engl J Med. 2009; 361: 947-957 (PMID: 19692680)
- 7) 吉田茂: 医薬ジャーナル. 2005; 41: 772-789
- 8) Wakeling AE, et al.: Cancer Res. 2002; 62: 5749-5754 (PMID: 12384534)
- 9) Ciardiello F, et al.: Clin Cancer Res. 2000; 6: 2053-2063 (PMID: 10815932)
- 10) Chan KC, et al.: Cancer Res. 2002; 62: 122-128 (PMID: 11782368)
- 11) Albaneli J, et al.: J Clin Oncol. 2002; 20: 110-124 (PMID: 11773160)
- 12) Ciardiello F, et al.: Clin Cancer Res. 2001; 7: 1459-1465 (PMID: 11350918)
- 13) Lynch TJ, et al.: N Engl J Med. 2004; 350: 2129-2139 (PMID: 15118073)
- 14) Sordella R, et al.: Science. 2004; 305: 1163-1167 (PMID: 15284455)
- 15) 作用機序のまとめ (イレッサ錠:2002年7月5日承認、申請資料概要ホ1.2.10.)
- 16) 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日間反復経口投与したときの薬物動態 (イレッサ錠:2002年7月5日承認、申請資料概要へ3.2.2.)
- 17) 日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者にゲフィチニブを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:2002年7月5日承認、申請資料概要へ3.2.3.)
- 18) Ranson M, et al.: J Clin Oncol 2002; 20: 2240-2250 (PMID: 11980995)
- 19) 日本人固形癌患者及び欧米人固形癌患者間での薬物動態の比較 (イレッサ錠:2002年7月5日承認、申請資料概要へ3.3.1.)
- 20) 社内資料:生物学的同等性試験
- 21) ゲフィチニブの体内動態に及ぼす食事及び胃内 pH の影響 (イレッサ錠:2002年7月5日承認、申請資料概要へ3.5.)
- 22) リファンピシンとの併用 (イレッサ錠:2002年7月5日承認、申請資料概要へ3.7.2.)
- 23) イトラコナゾールとの併用 (イレッサ錠:2002年7月5日承認、申請資料概要へ3.7.1.)
- 24) 絶対バイオアベイラビリティ (イレッサ錠:2002年7月5日承認、申請資料概要へ3.4.)
- 25) 血漿蛋白結合率及び結合蛋白の同定 (イレッサ錠:2002年7月5日承認、申請資料概要へ2.2.3.1.)
- 26) 血漿中代謝物 (イレッサ錠:2002年7月5日承認、申請資料概要へ2.3.3.1.)
- 27) ゲフィチニブの代謝に関与するヒト P-450 アイソザイムの同定 (イレッサ錠:2002年7月5日承認、申請資料概要へ2.3.2.3.)
- 28) 代謝物の薬理作用 (イレッサ錠:2002年7月5日承認、申請資料概要ホ1.3.)

- 29) 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:2002年7月5日承認、申請資料概要へ3.6.)
- 30) 胆汁への排泄及び腸肝循環 (イレッサ錠:2002年7月5日承認、申請資料概要へ2.4.2.)
- 31) Horak J, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2011; 68:1485-1495 (PMID: 21487718)
- 32) Kudoh S, et al.: Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177:1348-1357 (PMID: 18337594)
- 33) 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
- 34) Thatcher N, et al.: Lancet. 2005; 366: 1527-1537 (PMID: 16257339)
- 35) Nakamura Y, et al.: Exp Eye Res. 2001; 72: 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 | 該当資料なし |
| 2. 海外における臨床
支援情報 | 該当資料なし |

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 | |
| (1) 粉碎 | 個別に照会すること
照会先：問い合わせ窓口参照（表紙） |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 | 個別に照会すること
照会先：問い合わせ窓口参照（表紙） |
| 2. その他の関連資料 | 該当資料なし |

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ[®]」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



(01)14987170020270

「添文ナビ[®]」の使い方は下記のページをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



文献請求 No. | GEF-10-D

2024 年 4 月作成