2023年4月改訂（第6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2013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250mg「JG」

Gefitinib Tablets

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（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中　日局　ゲフィチニブ　250.0mg　含有
一般名	和名：ゲフィチニブ（JAN） 洋名：Gefitinib（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	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 発売年月日：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：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社　お客さま相談室 TEL 0120 - 893 - 170　FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/

本IFは2022年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、(独)医薬品医療機器総合機構(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 にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要　ー日本病院薬剤師会ー

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（ｅ―IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のｅ―IF が提供されることとなった。

最新版のｅ―IF は、(独)医薬品医療機器総合機構(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）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、ｅ―IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてｅ―IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式］

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

［IF の作成］

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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 ホームページ「医薬品に関する情報」で確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

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・製剤学的特性……1

Ⅱ．名称に関する項目……2
1．販売名……2
(1)和名……2
(2)洋名……2
(3)名称の由来……2
2．一般名……2
(1)和名（命名法）……2
(2)洋名（命名法）……2
(3)ステム……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）……2
6．慣用名、別名、略号、記号番号……2
7．CAS 登録番号……2

Ⅲ．有効成分に関する項目……3
1．物理化学的性質……3
(1)外観・性状……3
(2)溶解性……3
(3)吸湿性……3
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点……3
(5)酸塩基解離定数……3
(6)分配係数……3
(7)その他の主な示性値……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……3
4．有効成分の定量法……3

Ⅳ．製剤に関する項目……4
1．剤形……4
(1)剤形の区別、外観及び性状……4
(2)製剤の物性……4
(3)識別コード……4
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等……4
2．製剤の組成……4
(1)有効成分（活性成分）の含量……4
(2)添加物……4
(3)その他……4
3．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……4
4．製剤の各種条件下における安定性……5
5．調製法及び溶解後の安定性……7
6．他剤との配合変化（物理化学的変化）……7
7．溶出性……8
8．生物学的試験法……10
9．製剤中の有効成分の確認試験法……10
10．製剤中の有効成分の定量法……10
11．力価……10
12．混入する可能性のある夾雑物……10
13．注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……10
14．その他……10

Ⅴ．治療に関する項目……11
1．効能又は効果……11
2．用法及び用量……11
3．臨床成績……11
(1)臨床データパッケージ……11
(2)臨床効果……11
(3)臨床薬理試験……12
(4)探索的試験……12
(5)検証的試験……12
1)無作為化並行用量反応試験……12
2)比較試験……13
3)安全性試験……15
4)患者・病態別試験……15
(6)治療的使用……15
1)使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）……15
2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要……15

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……16
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……16
2．薬理作用……16
(1)作用部位・作用機序……16
(2)薬効を裏付ける試験成績……16
(3)作用発現時間・持続時間……16

Ⅶ．薬物動態に関する項目……17
1．血中濃度の推移・測定法……17
(1)治療上有効な血中濃度……17
(2)最高血中濃度到達時間……17
(3)臨床試験で確認された血中濃度……17
(4)中毒域……18
(5)食事・併用薬の影響……18
(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因……18
2．薬物速度論的パラメータ……18
(1)解析方法……18
(2)吸収速度定数……18
(3)バイオアベイラビリティ……18
(4)消失速度定数……18
(5)クリアランス……18
(6)分布容積……19
(7)血漿蛋白結合率……19
3．吸収……19
4．分布……19
(1)血液－脳関門通過性……19
(2)血液－胎盤関門通過性……19
(3)乳汁への移行性……19

(4)髄液への移行性……19
(5)その他の組織への移行性……19
5. 代謝……19
(1)代謝部位及び代謝経路……19
(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種……19
(3)初回通過効果の有無及びその割合……19
(4)代謝物の活性の有無及び比率……19
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ……19
6. 排泄……20
(1)排泄部位及び経路……20
(2)排泄率……20
(3)排泄速度……20
7. トランスポーターに関する情報……20
8. 透析等による除去率……20

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目……21
1. 警告内容とその理由……21
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……21
5. 慎重投与内容とその理由……22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……22
7. 相互作用……22
(1)併用禁忌とその理由……23
(2)併用注意とその理由……23
8. 副作用……23
(1)副作用の概要……23
(2)重大な副作用と初期症状……24
(3)その他の副作用……24
(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧……25
(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度……25
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法……25
9. 高齢者への投与……25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……25
11. 小児等への投与……25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……25
13. 過量投与……26
14. 適用上の注意……26
15. その他の注意……26
16. その他……27

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目……28
1. 薬理試験……28
(1)薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）……28
(2)副次的薬理試験……28
(3)安全性薬理試験……28
(4)その他の薬理試験……28
2. 毒性試験……28
(1)単回投与毒性試験……28
(2)反復投与毒性試験……28
(3)生殖発生毒性試験……28
(4)その他の特殊毒性……28

Ⅹ. 管理的事項に関する項目……29
1. 規制区分……29
2. 有効期間又は使用期限……29
3. 貯法・保存条件……29
4. 薬剤取扱い上の注意点……29
(1)薬局での取扱い上の留意点について……29
(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）……29
(3)調剤時の留意点について……29
5. 承認条件等……29
6. 包装……29
7. 容器の材質……29
8. 同一成分・同効薬……29
9. 国際誕生年月日……29
10. 製造販売承認年月日及び承認番号……30
11. 薬価基準収載年月日……30
12. 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
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……30
14. 再審査期間……30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……30
16. 各種コード……30
17. 保険給付上の注意……30

ⅩⅠ. 文献……31
1. 引用文献……31
2. その他の参考文献……31

ⅩⅡ. 参考資料……32
1. 主な外国での発売状況……32
2. 海外における臨床支援情報……32

ⅩⅢ. 備考……35
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……35
(1)粉砕……35
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性……35
2. その他の関連資料……36

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゲフィチニブ錠 250mg「JG」はゲフィチニブを含有する抗悪性腫瘍剤／上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤である。

本邦でゲフィチニブ錠は 2002 年に発売されている。

本剤は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成 26 年 11 月 21 日　薬食発 1121 第 2 号）」に基づき、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 月に製造販売承認を得て、2019 年 6 月に販売開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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（全て頻度不明）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゲフィチニブ錠 250mg「JG」

(2) 洋名

Gefitinib Tablets 250mg “JG”

(3) 名称の由来

「一般的名称」＋「剤形」＋「含量」＋「屋号」より命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ゲフィチニブ（JAN）

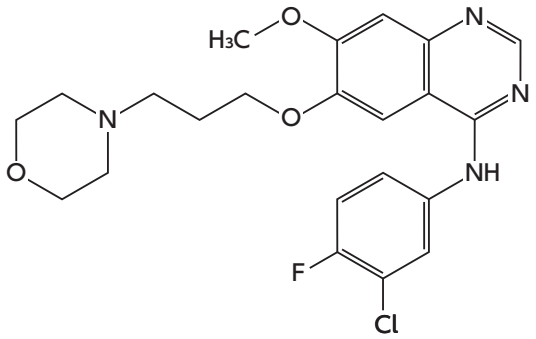
(2) 洋名（命名法）

Gefitinib（JAN、INN、EP）

(3) ステム

チロシンキナーゼ阻害剤：-tinib

3. 構造式又は示性式



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）

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

7. CAS 登録番号

184475-35-2

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

日局「ゲフィチニブ」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法

日局「ゲフィチニブ」の定量法による。

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、外観及び性状

販　売　名	ゲフィチニブ錠 250mg「JG」
色・剤形	褐色フィルムコーティング錠
外　形	
大きさ（mm）	直径：11.1　厚さ：5.5
重　量（mg）	512

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

錠剤本体及び PTP シートに記載：JG G35

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中　日局　ゲフィチニブ　250.0mg　含有

(2) 添加物

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・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、黄色三二酸化鉄

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

◎ 長期保存試験 [1)]

包装形態：PTP/アルミピロー包装

保存条件：25±2℃/60±5%RH

保存期間：36 ヵ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験(%)	定量試験(%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時	適合	適合	適合	85～90	100.3
6 ヵ月後	適合	－	－	85～90	100.1
12 ヵ月後	適合	－	－	84～88	99.6
24 ヵ月後	適合	－	－	84～87	100.0
36 ヵ月後	適合	適合	適合	85～88	100.7

(1) 褐色のフィルムコーティング錠である。

(2) 紫外可視吸光度測定法：波長 250～254nm に吸収の極大を示す。

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(4) 45 分間、70%以上（pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL、パドル法、50rpm）

(5) 表示量の 95.0～105.0%

◎ 加速試験 [2)]

包装形態：PTP/アルミピロー包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヵ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	溶出試験(%)	定量試験(%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時	適合	適合	適合	87	100.3
1 ヵ月後	適合	－	－	89	99.9
3 ヵ月後	適合	－	－	88	100.0
6 ヵ月後	適合	適合	適合	87	99.7

(1) 褐色のフィルムコーティング錠である。

(2) 紫外可視吸光度測定法：波長 250～254nm に吸収の極大を示す。

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(4) 45 分間、70%以上（pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL、パドル法、50rpm）

(5) 表示量の 95.0～105.0%

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヵ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◎ アルミピロー開封後の安定性試験 [3)]

包装形態：PTP シート

試験条件：

①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヵ月（遮光）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヵ月（遮光）

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃（4000lx/hr）

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	溶出試験（%）	定量試験（%）	硬度（N）
規格		(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時		適合	84	97.6	154
①温度	3 ヵ月後	適合	85	98.5	138
②湿度	3 ヵ月後	適合	84	98.2	153
③光	120 万 lx・hr	適合	82	98.3	151

(1) 褐色のフィルムコーティング錠である。

(2) 45 分間、70%以上（pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL、パドル法、50rpm）

(3) 表示量の 95.0～105.0%

(4) 参考値

◎ 無包装状態での安定性試験 [4)]

試験条件：

①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヵ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヵ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃（4000lx/hr・ガラスシャーレ＋ラップ（フタ））

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	溶出試験（%）	定量試験（%）	硬度（N）
規格		(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時		適合	84	97.6	154
①温度	3 ヵ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
②湿度	3 ヵ月後	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
③光	120 万 lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

(1) 褐色のフィルムコーティング錠である。

(2) 45 分間、70%以上（pH5.0 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL、パドル法、50rpm）

(3) 表示量の 95.0～105.0%

(4) 参考値

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

【溶出挙動の類似性】[5)]

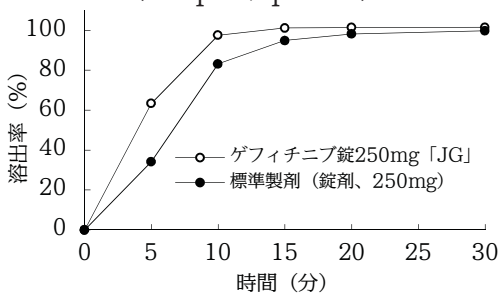
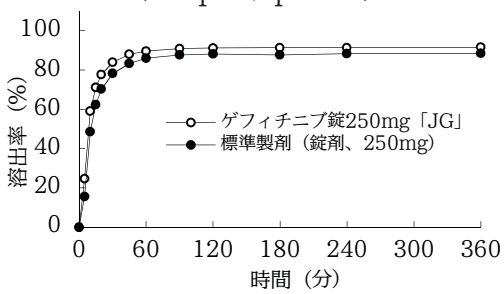
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

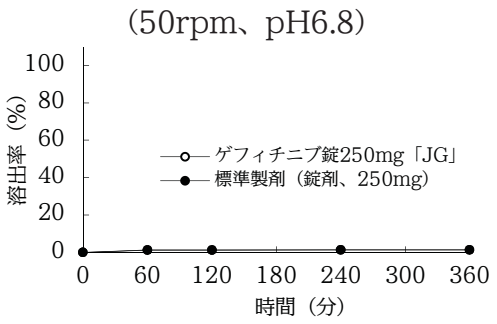
<table>
<tr><td>試験方法</td><td colspan="4">日本薬局方　一般試験法溶出試験法（パドル法）</td></tr>
<tr><td rowspan="6">試験条件</td><td rowspan="5">回転数/試験液</td><td rowspan="4">50rpm</td><td>pH1.2</td><td>日本薬局方　溶出試験第 1 液</td></tr>
<tr><td>pH5.0</td><td>薄めた McIlvaine の緩衝液</td></tr>
<tr><td>pH6.8</td><td>日本薬局方　溶出試験第 2 液</td></tr>
<tr><td>水</td><td>日本薬局方　精製水</td></tr>
<tr><td>100rpm</td><td>pH5.0</td><td>薄めた McIlvaine の緩衝液</td></tr>
<tr><td colspan="4">試験液量：900mL　　試験回数：12 ベッセル</td></tr>
<tr><td>分析法</td><td colspan="4">液体クロマトグラフィー</td></tr>
</table>

・判定基準

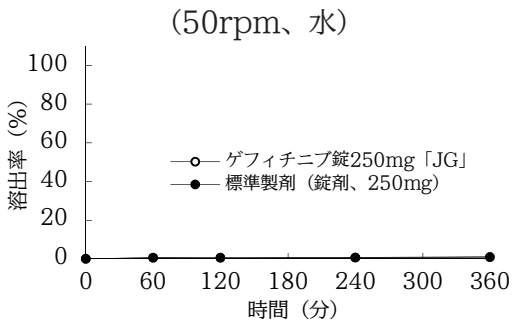
<table>
<tr><th>回転数
(rpm)</th><th>試験液</th><th>判定基準</th></tr>
<tr><td rowspan="4">50</td><td>pH1.2</td><td>試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。</td></tr>
<tr><td>pH5.0</td><td>標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。</td></tr>
<tr><td>pH6.8</td><td rowspan="2">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。</td></tr>
<tr><td>水</td></tr>
<tr><td>100</td><td>pH5.0</td><td>標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 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 関数の値が 42 以上である。</td></tr>
</table>

・試験結果

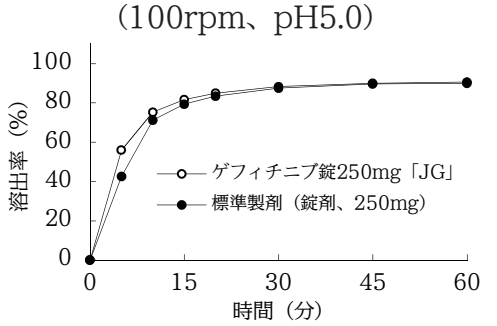
<table>
<tr><td>（50rpm、pH1.2）
 
</td><td>（50rpm、pH5.0）
 
</td></tr>
<tr><td>判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。</td><td>判定時点である 10 分及び 60 分において、試験製剤の平均溶出率が±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</td></tr>
</table>



判定時点である 360 分において、試験製剤の平均溶出率が±9%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。



判定時点である 360 分において、試験製剤の平均溶出率が±9%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。



判定時点である 10 分及び 20 分において、試験製剤の平均溶出率が±15%の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。

・溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

回転数（rpm）	試験液	判定時点（min）	平均溶出率（%）		判定
			標準製剤（錠剤、250mg）	試験製剤（ゲフィチニブ錠 250mg「JG」）	
50	pH1.2	15	94.9	101.2	適合
	pH5.0	10	48.6	59.1	適合
		60	86.1	89.7	
	pH6.8	360	1.3	1.3	適合
	水	360	0.8	1.0	適合
100	pH5.0	10	71.2	75.3	適合
		20	83.4	85.0	

・結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても「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ていた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(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。

(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。

(3)「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。

2. 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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。(「**重要な基本的注意**」の項参照)

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

1) 国内臨床試験 [6)]

各種固形癌患者を対象にゲフィチニブ製剤 50～700mg/日の用量で国内第 I 相臨床試験が行われ、適格例 31 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。

2) 国際共同第 II 相臨床試験（IDEAL-1）[7)]

ゲフィチニブ製剤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）を対象とした第Ⅱ相国際共同臨床試験が実施されている。2001 年 5 月時点までの集計（ゲフィチニブ製剤 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[注 1)] は日本人で平均 105.7 日、外国人で平均 64.9 日であった。

表　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[注2)]	27.5%（14/51）	9.6%（5/52）	18.4%（19/103）
病勢コントロール率[注3)]	70.6%（36/51）	38.5%（20/52）	54.4%（56/103）
症状改善率[注4)]	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）

注 1）治験期間－未服薬日数
注 2）修正 UICC/WHO 基準による判定（CR+PR）
注 3）修正 UICC/WHO 基準による判定（CR+PR+SD）
注 4）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］

3）**外国第Ⅱ相臨床試験（IDEAL-2）**[8)]

米国におけるゲフィチニブ製剤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）を対象とした第Ⅱ相臨床試験の結果、2001 年 8 月時点までの集計において、ゲフィチニブ製剤 250mg/日群の奏効率は 11.8%（12/102）であった。治療期間[注1)]は平均 72.6 日であった。

表　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[注2)]	11.8%（12/102）
病勢コントロール率[注3)]	42.2%（43/102）
症状改善率[注4)]	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）

注 1）投与開始日～最終投与日までの期間－無治療期間
注 2）修正 UICC/WHO 基準による判定（CR+PR）
注 3）修正 UICC/WHO 基準による判定（CR+PR+SD）
注 4）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］

（3）臨床薬理試験

該当資料なし

（4）探索的試験

該当資料なし

（5）検証的試験

1）無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

アジア国際共同第Ⅲ相臨床試験（IPASS）[9)]

日本を含むアジアで実施した試験では、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を対象に、ゲフィチニブ製剤（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。

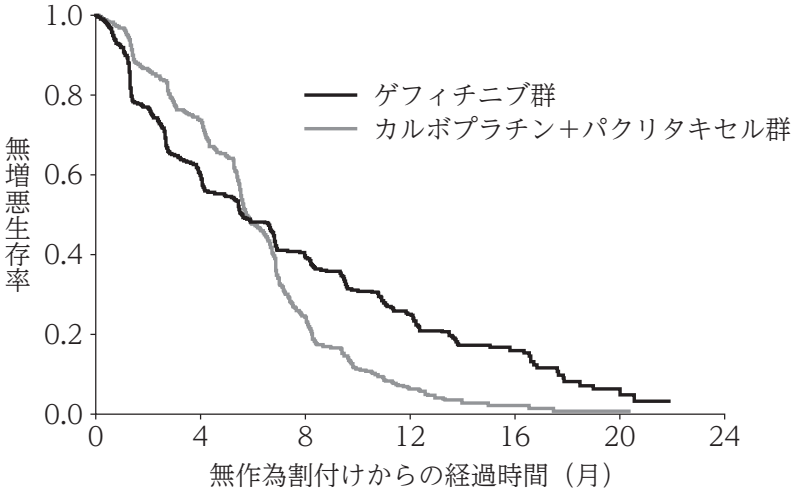
表　全集団における主要評価項目（無増悪生存期間）及び副次評価項目（全生存期間）（ITT）

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[注1)]	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[注2)]
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

注 1) 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。

注 2) 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　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



at risk数

投与群＼月	0	4	8	12	16	20	24
ゲフィチニブ群	609	363	212	76	24	5	0
カルボプラチン＋パクリタキセル群	608	412	118	22	3	1	0

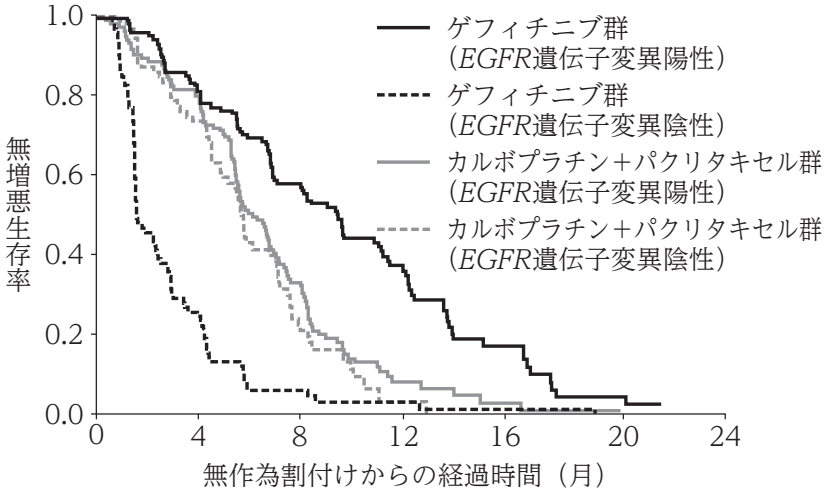
また、*EGFR* 遺伝子変異（Exon18～21 の変異が検討された）の有無による部分集団解析の結果は、下表及び下図の通りである。

表　*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[注)]	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

注）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。

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



at risk数

投与群[注)] ＼ 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

注）陽性、陰性：*EGFR*遺伝子変異別

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

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

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（エルロチニブ塩酸塩、オシメルチニブメシル酸塩　等）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼを選択的かつ強力に阻害し（EGFR チロシンキナーゼに対する IC50 は 0.027 μmol/L であり、ErbB2、KDR、Flt-1、Raf、MEK-1 及び ERK-2 への阻害作用はその 100 分の 1 以下)、腫瘍細胞の増殖能を低下させる。また、DNA 断片化作用を示し、この作用は組織形態学的観察によりアポトーシス誘導によるとの報告がある。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。本薬は野生型 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、アポトーシスを誘導することにより、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。[10)]

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人男子

薬剤名	投与量	投与方法	Tmax (hr)
ゲフィチニブ錠 250mg「JG」	1錠 (ゲフィチニブとして250mg)	絶食単回 経口投与	5.1±1.5

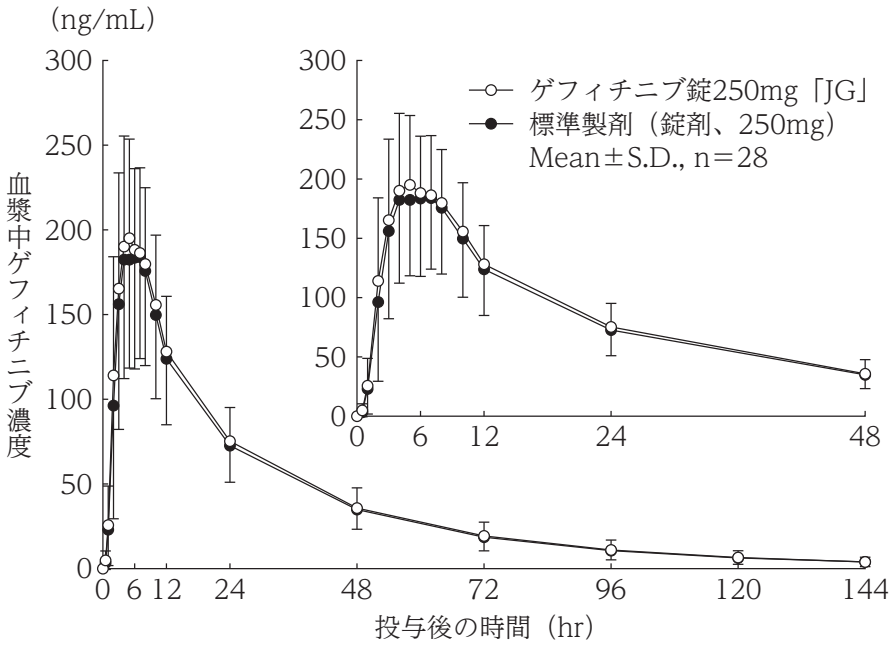
(Mean±S.D.,n=28)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

【生物学的同等性試験】[11)]

「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)」に従う。

ゲフィチニブ錠250mg「JG」と標準製剤を、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)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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。



＜薬物動態パラメータ＞

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}144}$ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ゲフィチニブ錠 250mg「JG」	5682.9±1501.0	209.17±59.96	5.1±1.5	31.0±5.7
標準製剤 (錠剤、250mg)	5478.3±1638.6	205.58±67.14	5.4±1.7	30.5±5.4

(Mean±S.D.,n=28)

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。

＜同等性の判定結果＞

	$AUC_{0\text{-}144}$	Cmax
2製剤の平均値の差	log（1.0513）	log（1.0444）
90%信頼区間	log(0.9806)～log(1.1271)	log(0.9427)～log(1.1570)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

固型癌患者（欧米人）における絶対バイオアベイラビリティは59%であった。[10)]

(4) 消失速度定数

健康成人男子

薬剤名	投与量	投与方法	kel（hr^{-1}）
ゲフィチニブ錠 250mg「JG」	1錠 （ゲフィチニブとして250mg）	絶食単回 経口投与	0.0230±0.0039

(Mean±S.D.,n=28)

(5) クリアランス

固型癌患者（欧米人）に本薬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。[10)]

(6) 分布容積

固型癌患者（欧米人）に本薬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。[10)]

(7) 血漿蛋白結合率

ヒトにおける血漿タンパク結合率は約 90%であり、血清アルブミン及び α_1-酸性糖タンパク質に結合する。[10)]

3. 吸収

該当資料なし

4. 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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

ヒト血漿中には、ゲフィチニブの O-脱メチル体、N,O-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、未変化体と同程度の血漿中濃度を示した。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。[10)]

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

健常者（欧米人）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4%未満であった。[10)]

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

【警告】

(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。

(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。

(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。（「**慎重投与**」の項参照）

(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。（「**慎重投与**」の項参照）

(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。（「**慎重投与**」、「**重要な基本的注意**」及び「**副作用（1）重大な副作用**」の項参照）

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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（「**妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目 - 1．効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ．治療に関する項目 - 2．用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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］

(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］

(3) 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（「**副作用**」の項参照）。また、本剤の血中濃度の上昇がみられるとの報告がある］

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

(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（$AaDO_2$）、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うこと。

(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。

(3) **AST（GOT）、ALT（GPT）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。また、重度の肝機能検査値変動がみられた場合には投与の中止を考慮すること。

(4) **下痢**及び**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。

(5) 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。（「**相互作用**」の項参照）

(6) 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。

(7) 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。（「**その他の注意**」の項参照）

7. 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。

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

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。本剤とリファンピシンを併用したとき、本剤の AUC が単独投与時の約 17%に減少した。	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 インジナビル硫酸塩エタノール付加物 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	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。本剤とイトラコナゾールを併用したとき、本剤の AUC が約 80%増加した。	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	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。制酸剤を用いて約 6～7 時間にわたり胃内 pH を 5 以上で維持したところ、本剤の AUC が約 50%減少した。	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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（以下、全て頻度不明）

1) **急性肺障害、間質性肺炎**
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。

2) **重度の下痢**
重度の下痢があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。

3) **脱水**
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ので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。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。

4) **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、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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。

5) **肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全**
肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、γ-GTP、ALP、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など観察を十分に行い、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。（「**重要な基本的注意**」の項参照）

6) **血尿、出血性膀胱炎**
血尿、出血性膀胱炎があらわれることがあるので、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。

7) **急性膵炎**
急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

8) **消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血**
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ので、観察を十分に行い、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。

(3) その他の副作用

	頻　度　不　明
全　身	無力症、疲労、倦怠感
皮　膚	発疹、瘙痒症、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

	頻　度　不　明
肝　　臓	肝機能障害（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇等）
過　敏　症	血管浮腫、蕁麻疹
そ　の　他	鼻出血、INR 上昇[注4)]、出血[注4)]、クレアチニン上昇、蛋白尿、発熱

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。（「**相互作用**」の項参照）

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）、- 8. (2) 重大な副作用、(3) その他の副作用の「過敏症」」の項参照

9. 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。

10. 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。

11. 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）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

薬剤交付時：
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、更には穿孔をお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）

15. その他の注意

(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。

(2) 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」[12] 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、本剤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。

(3) 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）[13] 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。

(4) 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）[14] 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。

(5) 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）[15] 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 vs5.1 ヵ月）、腺癌患者群（HR=0.84、p=0.09、中央値 6.3 ヵ月 vs5.4 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。

(6) 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。

(7) 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。

(8) 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[16)]。［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］

(9) 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。

(10) 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。

16. その他

該当しない

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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) 生殖発生毒性試験

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(4) 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「JG」	劇薬、処方箋医薬品※
有 効 成 分	ゲフィチニブ	劇薬

※注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存、気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

焼却により分解する。[17)]

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 14. 適用上の注意」の項参照

・患者向医薬品ガイド：有り
・くすりのしおり：有り
・患者様用指導箋：有り

https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/materials/GEFIT_GUIDE.pdf

(3) 調剤時の留意点について

抗がん薬の取扱い基準：危険度Ⅱ[17)]

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP：14 錠

7. 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニル/ポリエチレン/ポリ塩化ビニリデン複合シート・アルミニウム箔（PTP）、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム（ピロー）、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分：イレッサ錠 250
同 効 薬：エルロチニブ塩酸塩、オシメルチニブメシル酸塩　等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ゲフィチニブ錠 250mg「JG」	2019 年 2 月 15 日	23100AMX00235000

11. 薬価基準収載年月日

2019 年 6 月 14 日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ゲフィチニブ錠 250mg「JG」	126845401	4291013F1043	622684501

17. 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) 日本ジェネリック株式会社　社内資料；
ゲフィチニブ錠 250mg「JG」の長期保存試験
2) 日本ジェネリック株式会社　社内資料；
ゲフィチニブ錠 250mg「JG」の加速試験
3) 日本ジェネリック株式会社　社内資料；
ゲフィチニブ錠 250mg「JG」のアルミピロー開封後の安定性試験
4) 日本ジェネリック株式会社　社内資料；
ゲフィチニブ錠 250mg「JG」の無包装状態の安定性試験
5) 日本ジェネリック株式会社　社内資料；
ゲフィチニブ錠 250mg「JG」の溶出試験
6) Nakagawa, K., et al. : Ann. Oncol., 14（6）, 922, 2003
7) Fukuoka, M., et al. : J. Clin. Oncol., 21, 2237, 2003
8) Kris, M.G., et al. : JAMA, 290（16）, 2149, 2003
9) Mok, T.S., et al. : N. Engl. J. Med., 361（10）, 947, 2009
10) 第十八改正日本薬局方解説書　C-1945（2021）、廣川書店
11) 日本ジェネリック株式会社　社内資料；
ゲフィチニブ錠 250mg「JG」の生物学的同等性試験（2019）
12) 吉田茂：医薬ジャーナル, 41（2）, 772, 2005
13) Kudoh, S., et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med., 177（12）, 1348, 2008
14) 国内第Ⅲ相試験（イレッサ錠、承認年月日：2011.11.25、審査報告（1）Ⅱ.2.（ｉ）（1））
15) Thatcher, N., et al. : Lancet, 366, 1527, 2005
16) Nakamura, Y., et al. : Exp. Eye Res., 72（5）, 511, 2001
17) 日本病院薬剤師会監修：抗悪性腫瘍剤の院内取り扱い指針 抗がん薬調製マニュアル（第 4 版）、352、397（2019）、じほう

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2018年8月）※1	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on its mechanism of action and animal data, IRESSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproductive studies, oral administration of gefitinib from organogenesis through weaning resulted in fetotoxicity and neonatal death at doses below the recommended human dose *(see Animal Data)*. Advise pregnant women of the potential hazard to a fetus or potential risk for loss of the pregnancy. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown; however, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4% and miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies.

出典	記載内容
米国の添付文書 （2018 年 8 月）※1	Data *Animal Data* A single dose study in rats showed that gefitinib crosses the placenta after an oral dose of 5 mg/kg (30 mg/m^{2}2, about 0.2 times the recommended human dose on a mg/m^2 basis). When pregnant rats were treated with 5 mg/kg from the beginning of organogenesis to the end of weaning there was a reduction in the number of offspring born alive. This effect was more severe at 20 mg/kg (approximate the human clinical dose on a mg/m^{2}basis) and was accompanied by high neonatal mortality soon after parturition. In rabbits, a dose of 20 mg/kg/day (240 mg/m^2, about twice the recommended dose in humans on a mg/m^{2}basis) caused reduced fetal weight.

※1：＜ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206995s003lbl.pdf ＞（2019/03/29 アクセス）

《オーストラリア分類》

	分類
ADEC：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C

参考：分類の概要

ADEC：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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.
＜ https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database ＞
(2019/03/29 アクセス)

(2) 小児に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載、米国の添付文書及び英国の SmPC は次の通りである。

【使用上の注意】「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）。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2018 年 8 月）※1	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.4 Pediatric Use** The safety and effectiveness of IRESSA in pediatric patients have not been established.

※1：＜ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206995s003lbl.pdf ＞（2019/03/29 アクセス）

出典	記載内容
英国の SmPC （2018 年 5 月）※2	**4. Clinical particulars** **4.2 Posology and method of administration** *Paediatric population* The safety and efficacy of IRESSA in children and adolescents aged less than 18 years have not been established. There is no relevant use of gefitinib in the paediatric population in the indication of NSCLC.

※2：＜https://www.medicines.org.uk/emc/product/6602＞（2019/03/29 アクセス）

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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後同様の操作を行う。

10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、錠剤破壊器を使い錠剤に亀裂をいれて、上記と同様の操作を行う。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より 2～3mL/秒の速度で注入し、チューブの通過性を確認する。チューブサイズは 8Fr.、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr. と通過するまで変更する。

2. 試験結果

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
ゲフィチニブ錠 250mg「JG」	10 分で崩壊懸濁した。

通過性試験結果

品目名	通過性
ゲフィチニブ錠 250mg「JG」	8Fr.チューブを通過した。

8Fr.：8 フレンチ　約 2.7mm ＜外径＞

3. 備考

抗がん薬の取扱い基準：危険度Ⅱ

「X. 管理的事項に関する項目 - 4. 取扱い上の注意」の項参照

2. その他の関連資料

該当資料なし

Memo

Memo

日本ジェネリック株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目９番１号