

日本標準商品分類番号	874291
承認番号	23100AMX00221000
薬価収載	2019年6月
販売開始	2019年6月

貯法：室温保存、気密容器
使用期限：外箱に表示

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)

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「サンド」

Gefitinib Tablets 250mg [SANDOZ]

ゲフィチニブ錠

【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「重大な副作用」の項参照)




【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)

【組成・性状】

販売名	ゲフィチニブ錠250mg「サンド」		
成分・含量 (1錠中)	日局 ゲフィチニブ 250mg		
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(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		
色・剤形 (又は性状)	褐色の円形のフィルムコーティング錠		
外形	表	裏	側面
			
大きさ	直径	11.1mm	
	厚さ	5.5mm	
質量	515mg		

【効能・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。

【用法・用量】

通常、成人にはゲフィチニブとして250mgを1日1回、経口投与する。

〈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)

【使用上の注意】

1. 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、致死的な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[ゲフィチニブ製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、ゲフィチニブの血中濃度の上昇がみられるとの報告がある。]

2. 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(PaO₂)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(AaDO₂)、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カ月に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)他社が実施した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)他社が実施した非臨床試験においてゲフィチニブ製剤による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)

3. 相互作用

他社が実施した*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、本薬は他社が実施した*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(ゲフィチニブ製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)。

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。ゲフィチニブ製剤とリファンピシンを併用したとき、ゲフィチニブ製剤の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、本剤の代謝が進み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。ゲフィチニブ製剤とイトラコナゾールを併用したとき、ゲフィチニブ製剤の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、ゲフィチニブ製剤の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。

4. 副作用

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。

(1)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、AI-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。

(2) その他の副作用

種 類	頻度不明
全 身	無力症、疲労、倦怠感
* 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 (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)

5. 高齢者への投与

他社が実施した臨床試験成績から、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。[妊婦及び授乳婦における使用経験はない。他社が実施した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。[他社が実施した動物実験(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。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

(1) 他社において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、ゲフィチニブ製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、ゲフィチニブ製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) 他社が国内で実施した特別調査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、ゲフィチニブ製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) 他社が国内で実施した「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)において、ゲフィチニブ製剤の急性肺障害・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) 他社が国内で実施した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ゲフィチニブ製剤(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)において、全生存期間の中央値は、ゲフィチニブ製剤群で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ゲフィチニブ製剤のドセタキセルに対する非劣性は示されなかった。

(5) 他社において海外で実施された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)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。

(6) 他社が実施した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。イヌブルキンエ線維を用いた刺激伝達試験(*in vitro*系)において、本薬は濃度依存的に再分極時間を延長させた。またhERG(ヒト電位依存性カリウムチャンネルの α サブユニットをコードする遺伝子)を発現させたヒト胚腎細胞を用いた*in vitro*試験において、本薬は遅延整流性カリウム電流を濃度依存的に阻害し、心筋の再分極阻害を示唆する結果が得られた。さらにイヌのテレメトリー試験では心電図には統計学的に有意な変化は認められなかったが、個別別にQTc

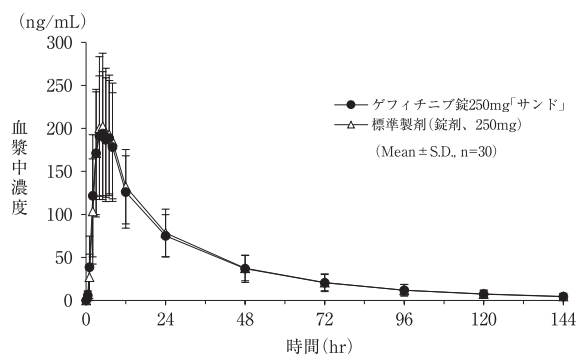
間隔の投与前値と投与後2時間の値を検討した結果、5 mg/kg投与群の6例中1例、50mg/kg投与群の6例中2例に10%を超えるQTc間隔の延長が認められた。

- (7)他社が実施した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)他社が実施したラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、投与量及び投与期間に依存すると考えられる角膜における異常(半透明化、混濁及び角膜上皮の萎縮等)がみられた。これらのうち、角膜混濁はイヌにおいてのみ認められたものの、回復試験終了時においても正常には回復しなかった。また、ラット角膜創傷モデルにおいて、創傷治癒を遅延させるものの、創傷治癒を完全には妨げないという以下の報告もある。[溶媒対照群では創傷誘発後84時間までに完全治癒したのに対し、本薬投与群(40及び80mg/kg/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)他社が実施した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)他社が実施した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。

【薬物動態】

生物学的同等性試験¹⁾

ゲフィチニブ錠250mg「サンド」と標準製剤をクロスオーバー法により、日本人健康成人男性30名にそれぞれ1錠(ゲフィチニブとして250mg)を絶食時単回経口投与して血漿中ゲフィチニブ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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ゲフィチニブ錠 250mg「サンド」	5784.1 ± 2011.6	216.88 ± 75.58	4.8 ± 1.4	32.6 ± 7.6
標準製剤 (錠剤, 250mg)	5943.7 ± 2101.1	220.10 ± 79.35	5.4 ± 1.6	34.1 ± 5.9

(Mean ± S.D., n=30)

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。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

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。
(イレッサ®錠250の添付文書による)

2. 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (IDEAL-1)

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。
(イレッサ®錠250の添付文書による)

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)

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。
(イレッサ®錠250の添付文書による)

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 \geq +2 : 改善, \leq -2 : 悪化, それ以外 : 不変]

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定を主要目的として実施された。

(イレッサ[®]錠250の添付文書による)

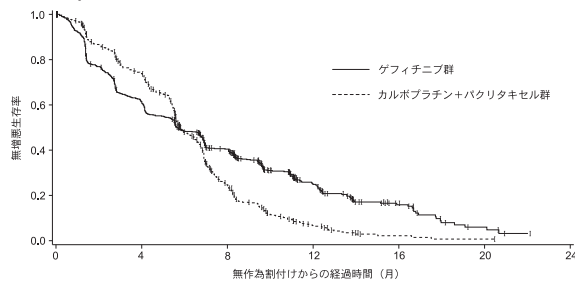
表 全集団における主要評価項目 (無増悪生存期間) 及び副次評価項目

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	(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。

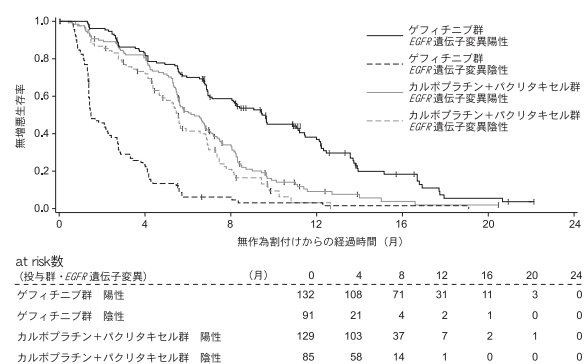
表 EGFR遺伝子変異別の無増悪生存期間及び全生存期間 (ITT)

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

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
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



* * * 【薬効薬理】

ゲフィチニブはEGFRチロシンキナーゼを選択的かつ強力に阻害し、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、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。

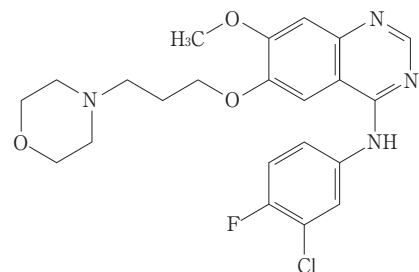
ゲフィチニブは野生型EGFRよりも変異型EGFRに対してより低濃度で阻害作用を示し、アポトーシスを誘導することにより、悪性腫瘍の増殖抑制あるいは退縮を引き起こすことが報告されている。²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ゲフィチニブ (Gefitinib) (JAN)

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

構造式：



分子式：C₂₂H₂₄ClFN₄O₃

分子量：446.90

* * * 性状：白色の粉末である。

エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

**安定性試験³⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃・60%RH、3年間)の結果、ゲフィチニブ錠250mg「サンド」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

【包 装】

ゲフィチニブ錠250mg「サンド」：14錠(PTP)

【主要文献】

- 1) ダイト株式会社 社内資料(生物学的同等性試験)
- **2) 第十八日本薬局方解説書(廣川書店)C-1945(2021)
- 3) ダイト株式会社 社内資料(安定性試験)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

サンド株式会社 カスタマーケアグループ

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

☎ 0120-982-001

FAX:03-6257-3633

販 売

サンド株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:<https://www.sandoz.jp/>

製造販売元

ダイト株式会社

富山県富山市八日町326番地

U00230