

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 「サンド」**
Gefitinib Tablets 250mg [SANDOZ]

| | |
|---------------------------------|---|
| 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 | ゲフィチニブ錠 250mg 「サンド」： 1錠中にゲフィチニブ 250mg を含有する。 |
| 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 |
| 製造販売（輸入）・提携・販売 会社名 | 製造販売元：ダイト株式会社 販売：サンド株式会社 |
| 医薬情報担当者の 連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 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 TEL 0120-982-001 FAX 03-6257-3633 受付時間：9：00～17：00（土・日、祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.sandoz.jp/medical/index.html |

本IFは2024年1月改訂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。

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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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。

(2020年4月改訂)

目 次

| | |
|------------------------------|---|
| I. 概要に関する項目 | 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 9 |
| 1. 開発の経緯…………… 1 | 9. 溶出性…………… 9 |
| 2. 製品の治療学的特性…………… 1 | 10. 容器・包装…………… 11 |
| 3. 製品の製剤学的特性…………… 1 | (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…………… 11 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2 | (2)包装…………… 11 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2 | (3)予備容量…………… 12 |
| (1)承認条件…………… 2 | (4)容器の材質…………… 12 |
| (2)流通・使用上の制限事項…………… 2 | 11. 別途提供される資材類…………… 12 |
| 6. RMPの概要…………… 2 | 12. その他…………… 12 |
| II. 名称に関する項目 | V. 治療に関する項目 |
| 1. 販売名…………… 3 | 1. 効能又は効果…………… 13 |
| (1)和名…………… 3 | 2. 効能又は効果に関連する注意…………… 13 |
| (2)洋名…………… 3 | 3. 用法及び用量…………… 13 |
| (3)名称の由来…………… 3 | (1)用法及び用量の解説…………… 13 |
| 2. 一般名…………… 3 | (2)用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 13 |
| (1)和名(命名法)…………… 3 | 4. 用法及び用量に関連する注意…………… 13 |
| (2)洋名(命名法)…………… 3 | 5. 臨床成績…………… 13 |
| (3)ステム…………… 3 | (1)臨床データパッケージ…………… 13 |
| 3. 構造式又は示性式…………… 3 | (2)臨床薬理試験…………… 13 |
| 4. 分子式及び分子量…………… 3 | (3)用量反応探索試験…………… 13 |
| 5. 化学名(命名法)又は本質…………… 4 | (4)検証的試験…………… 14 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4 | 1)有効性検証試験…………… 14 |
| III. 有効成分に関する項目 | 2)安全性試験…………… 17 |
| 1. 物理化学的性質…………… 5 | (5)患者・病態別試験…………… 17 |
| (1)外観・性状…………… 5 | (6)治療の使用…………… 17 |
| (2)溶解性…………… 5 | 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 |
| (3)吸湿性…………… 5 | 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…………… 17 |
| (4)融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 5 | (7)その他…………… 17 |
| (5)酸塩基解離定数…………… 5 | VI. 薬効薬理に関する項目 |
| (6)分配係数…………… 5 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 18 |
| (7)その他の主な示性値…………… 5 | 2. 薬理作用…………… 18 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5 | (1)作用部位・作用機序…………… 18 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 5 | (2)薬効を裏付ける試験成績…………… 18 |
| IV. 製剤に関する項目 | (3)作用発現時間・持続時間…………… 19 |
| 1. 剤形…………… 6 | VII. 薬物動態に関する項目 |
| (1)剤形の区別…………… 6 | 1. 血中濃度の推移…………… 20 |
| (2)製剤の外観及び性状…………… 6 | (1)治療上有効な血中濃度…………… 20 |
| (3)識別コード…………… 6 | (2)臨床試験で確認された血中濃度…………… 20 |
| (4)製剤の物性…………… 6 | (3)中毒域…………… 21 |
| (5)その他…………… 6 | (4)食事・併用薬の影響…………… 21 |
| 2. 製剤の組成…………… 6 | 2. 薬物速度論的パラメータ…………… 22 |
| (1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 6 | (1)解析方法…………… 22 |
| (2)電解質等の濃度…………… 7 | (2)吸収速度定数…………… 22 |
| (3)熱量…………… 7 | (3)消失速度定数…………… 22 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7 | |
| 4. 力価…………… 7 | |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7 | |
| 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…………… 9 | |

| | | | | |
|-----------------------------|----|--------------------------|--------------------------------------|----|
| (4) クリアランス | 22 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 1. 薬理試験 | 32 |
| (5) 分布容積 | 22 | | (1) 薬効薬理試験 | 32 |
| (6) その他 | 22 | | (2) 安全性薬理試験 | 32 |
| 3. 母集団(ポピュレーション)解析 | 23 | | (3) その他の薬理試験 | 32 |
| (1) 解析方法 | 23 | | 2. 毒性試験 | 32 |
| (2) パラメータ変動要因 | 23 | | (1) 単回投与毒性試験 | 32 |
| 4. 吸収 | 23 | | (2) 反復投与毒性試験 | 32 |
| 5. 分布 | 23 | | (3) 遺伝毒性試験 | 32 |
| (1) 血液-脳関門通過性 | 23 | | (4) がん原性試験 | 32 |
| (2) 血液-胎盤関門通過性 | 23 | | (5) 生殖発生毒性試験 | 32 |
| (3) 乳汁への移行性 | 23 | | (6) 局所刺激性試験 | 32 |
| (4) 髄液への移行性 | 23 | (7) その他の特殊毒性 | 32 | |
| (5) その他の組織への移行性 | 23 | X. 管理的事項に関する項目 | 1. 規制区分 | 33 |
| (6) 血漿蛋白結合率 | 23 | | 2. 有効期間 | 33 |
| 6. 代謝 | 23 | | 3. 包装状態での貯法 | 33 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 23 | | 4. 取扱い上の注意 | 33 |
| (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率 | 24 | | 5. 患者向け資材 | 33 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 24 | | 6. 同一成分・同効薬 | 33 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 | 24 | | 7. 国際誕生年月日 | 33 |
| 7. 排泄 | 24 | | 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 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 24 | | 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 |
| 9. 透析等による除去率 | 24 | | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 33 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 24 | | 11. 再審査期間 | 34 |
| 11. その他 | 24 | | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 34 |
| VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | | | 13. 各種コード | 34 |
| 1. 警告内容とその理由 | 25 | | 14. 保険給付上の注意 | 34 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 25 | XI. 文献 | 1. 引用文献 | 35 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 25 | | 2. その他の参考文献 | 36 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 25 | XII. 参考資料 | 1. 主な外国での発売状況 | 37 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 26 | | 2. 海外における臨床支援情報 | 37 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 26 | 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 |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者 | 26 | | (1) 粉碎 | 38 |
| (2) 腎機能障害患者 | 26 | (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 | 40 | |
| (3) 肝機能障害患者 | 26 | 2. その他の関連資料 | 40 | |
| (4) 生殖能を有する者 | 27 | | | |
| (5) 妊婦 | 27 | | | |
| (6) 授乳婦 | 27 | | | |
| (7) 小児等 | 27 | | | |
| (8) 高齢者 | 27 | | | |
| 7. 相互作用 | 27 | | | |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 27 | | | |
| (2) 併用注意とその理由 | 28 | | | |
| 8. 副作用 | 28 | | | |
| (1) 重大な副作用と初期症状 | 29 | | | |
| (2) その他の副作用 | 29 | | | |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 30 | | | |
| 10. 過量投与 | 30 | | | |
| 11. 適用上の注意 | 30 | | | |
| 12. その他の注意 | 30 | | | |
| (1) 臨床使用に基づく情報 | 30 | | | |
| (2) 非臨床試験に基づく情報 | 31 | | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、がん細胞の増殖に関わる EGFR（上皮増殖因子受容体）というタンパク質の働きを選択的に阻害することによって、癌細胞の増殖を抑える抗悪性腫瘍剤／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「サンド」は、ダイト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し、加速試験、生物学的同等性試験を実施した。2019 年 2 月に製造販売承認を取得し、2019 年 6 月に上市した。

2. 製品の治療学的特性

- ・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¹⁾。また、DNA 断片化²⁾及び組織形態学的観察³⁾、⁴⁾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⁵⁾。

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⁶⁾、アポトーシスを誘導することにより⁷⁾、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。

（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」の項参照）

- ・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。
- ・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. 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」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- ・錠剤には識別性向上のため「成分名」、「含量」、「会社名」を両面に印字している。

（「IV. 製剤に関する項目 1. 剤型（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

- ・PTP シート表面には、薬剤の判別を容易にするため、1 錠単位で「成分名」と「含量」を表記している。
- ・PTP シート裏面には、薬剤の判別を容易にするため、1 錠単位で「販売名」を表記している。

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 |
|--------------------------|----|
| 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

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 (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

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

確認試験法

日本薬局方「ゲフィチニブ」の確認試験法による。

(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)

定量法

日本薬局方「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

ゲフィチニブ錠 250mg 「サンド」：フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | 性状 | 外形 | 直径 (mm) | 厚さ (mm) | 質量 (mg) |
|------------------------|-------------------|--|------------|------------|------------|
| ゲフィチニブ錠 250mg 「サンド」 | 褐色の円形のフィルムコーティング錠 |  | 11.1 | 5.5 | 515 |

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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 | 有効成分（1錠中） | 添加剤 |
|------------------------|-----------------|---|
| ゲフィチニブ錠 250mg 「サンド」 | ゲフィチニブ 250mg | 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

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⁸⁾

最終包装品の安定性試験

(1) 加速試験

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、75%RH、6ヵ月）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推定された。

ゲフィチニブ錠 250mg 「サンド」の加速試験における安定性

保存条件：40±2℃、75±5%RH 保存期間：6ヵ月 保存形態：PTP包装

| 試験項目 | 規格 | 結果 | |
|-------|--|----------------------|---------------------|
| | | イニシャル | 6ヵ月 |
| 性状 | 褐色の円形のフィルムコーティング錠 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 紫外可視吸光度測定法により、両者のスペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性 | 判定値が15.0%を超えない | 適合 | 適合 |
| 溶出性 | 30分間の溶出率は70%以上 | 適合 | 適合 |
| 定量 | 95.0～105.0% | 100.6% ^{**} | 99.6% ^{**} |

※：3ロットの平均値

(2) 長期保存試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、60%RH、36 ヶ月）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。

ゲフィチニブ錠 250mg「サンド」長期保存試験における安定性

保存条件：25±2℃、60±5%RH 保存期間：36 ヶ月 保存形態：PTP 包装

| 試験項目 | 規格 | 結果 | | | |
|-------|--------------------------|--------|---------|--------|---------|
| | | イニシャル | 12ヵ月 | 24ヵ月 | 36ヵ月 |
| 性状 | 褐色の円形のフィルムコーティング錠 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験 | 紫外吸収スペクトル | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験 | RRT約0.78のピーク： 0.15%以下 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| | RRT約0.88のピーク： 0.15%以下 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| | その他個々：0.1%以下 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| | 合計：0.5%以下 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 製剤均一性 | 判定値：15.0%を超えない | 適合 | — | — | 適合 |
| 溶出性 | 溶出率： 30分間 70%以上 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 定量 | 95.0～105.0% | 99.5%※ | 100.0%※ | 99.6%※ | 100.8%※ |

※：3ロットの平均値

<参考>

無包装状態での安定性⁹⁾

| | 保存条件 | 保存形態 | 試験項目 | 結果 |
|----|-----------------------------------|----------|--------------------------------|---|
| 温度 | 40℃/なりゆき 3ヵ月 | 気密 遮光 | 性状 純度試験 溶出性 定量法 硬度 | いずれの項目ともほとんど変化は認められなかった。 |
| 湿度 | 25℃/75%RH 3ヵ月 | 開放 遮光 | | 硬度以外の項目は、ほとんど変化は認められなかった。 硬度：168.5N→127.5N に低下 |
| 光 | 2500lx、25℃、45% RH 120万lx・hr | 開放 室温 | | いずれの項目ともほとんど変化は認められなかった。 |

PTP 包装（ピロー包装なし）での安定性¹⁰⁾

| 保存条件 | 保存形態 | 試験項目 | 結果 |
|-----------------|------|--------------------------------|--------------------------|
| 25°C/60%RH 6 ヶ月 | 遮光 | 性状 純度試験 溶出性 定量法 硬度 | いずれの項目ともほとんど変化は認められなかった。 |

RH：相対湿度

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）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出挙動における同等性¹¹⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 24 年 2 月 29 日改正 薬食審査発 0229 第 10 号」

試験方法：日本薬局方 一般試験法溶出試験法第 2 法（パドル法）

試験薬剤：試験製剤 ゲフィチニブ錠 250mg 「サンド」

標準製剤 錠剤 250mg

判定基準

A：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。

B：10 分時点及び 60 分時点での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、又は溶出率比較時点を 15 分、30 分、45 分、60 分時点としたときの f2 関数の値が 42 以上である。

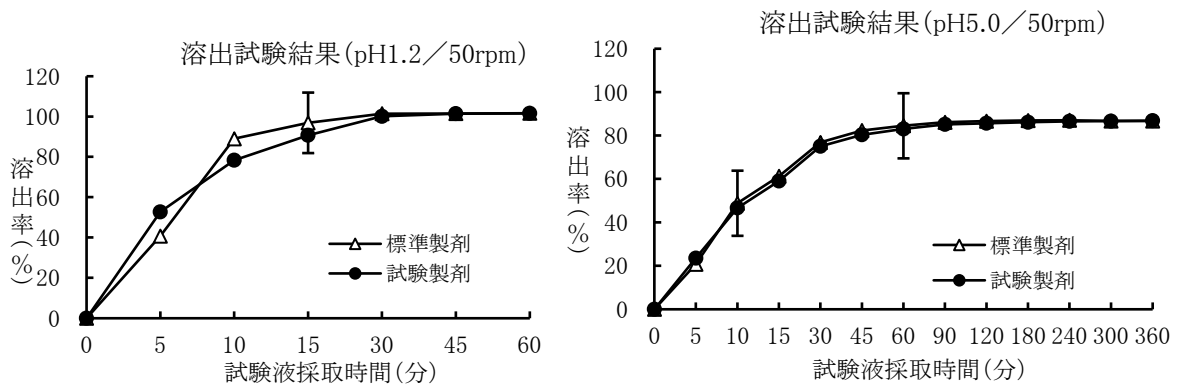
C：360 分時点での試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

D：10 分時点及び 30 分時点での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、又は溶出率比較時点を 15 分、30 分、45 分時点としたときの f2 関数の値が 42 以上である。

溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

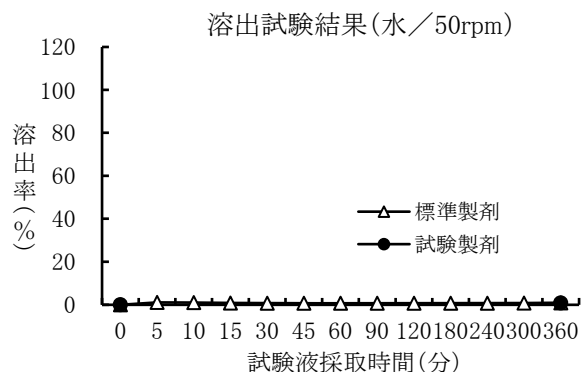
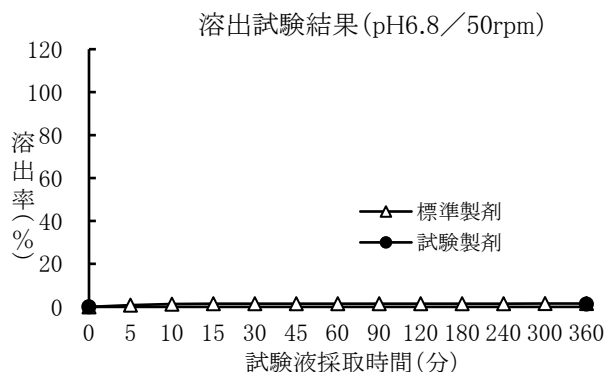
| 回転数 (回転/分) | 試験液 | 判定 時間 (分) | 平均溶出率 (%) | | | f2 値 | 判定 基準 | 判定 |
|---------------|-------|-----------------|-----------------------|--------------------|------|------|----------|----|
| | | | ゲフィチニブ錠 250mg「サンド」 | 標準製剤 (錠剤、250mg) | 差 | | | |
| 50 | pH1.2 | 15 | 90.7 | 96.9 | -6.2 | — | A | 適合 |
| | pH5.0 | 10 | 46.6 | 48.8 | -2.2 | 83.4 | B | 適合 |
| | | 60 | 83.0 | 84.5 | -1.5 | | | |
| | pH6.8 | 360 | 1.3 | 1.6 | -0.3 | — | C | 適合 |
| 水 | 360 | 0.8 | 0.9 | -0.1 | — | C | 適合 | |
| 100 | pH5.0 | 10 | 68.9 | 68.1 | 0.8 | 85.6 | D | 適合 |
| | | 30 | 85.3 | 87.2 | -1.9 | | | |

すべての溶出試験条件において、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの溶出挙動の判定基準に適合しており、ゲフィチニブ錠 250mg「サンド」と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。



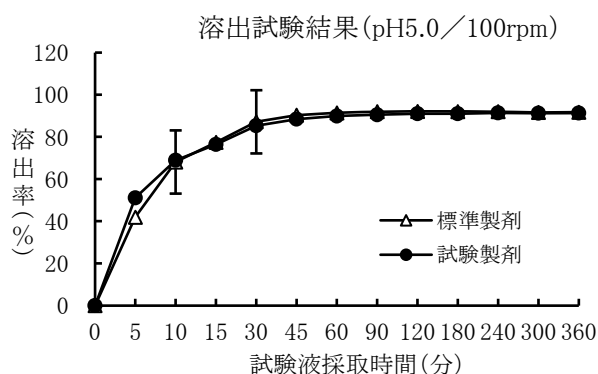
| | | | | | |
|-------|-------|-------|------|------|-------|
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 |
| 試験製剤 | 0.0 | 52.7 | 78.3 | 90.7 | 100.1 |
| 標準製剤 | 0.0 | 40.7 | 89.0 | 96.9 | 101.4 |
| 時間(分) | 45 | 60 | | | |
| 試験製剤 | 101.4 | 101.6 | | | |
| 標準製剤 | 101.5 | 101.7 | | | |

| | | | | | | | |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| 試験製剤 | 0.0 | 23.5 | 46.6 | 59.0 | 75.0 | 80.3 | 83.0 |
| 標準製剤 | 0.0 | 20.7 | 48.8 | 61.2 | 76.8 | 82.3 | 84.5 |
| 時間(分) | 90 | 120 | 180 | 240 | 300 | 360 | |
| 試験製剤 | 85.1 | 85.6 | 86.1 | 86.5 | 86.6 | 86.8 | |
| 標準製剤 | 86.1 | 86.6 | 86.9 | 87.0 | 86.7 | 86.7 | |



| | | | | | | | |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| 試験製剤 | 0.0 | | | | | | |
| 標準製剤 | 0.0 | 0.8 | 1.3 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 時間(分) | 90 | 120 | 180 | 240 | 300 | 360 | |
| 試験製剤 | | | | | | 1.3 | |
| 標準製剤 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.6 | 1.6 | |

| | | | | | | | |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| 試験製剤 | 0.0 | | | | | | |
| 標準製剤 | 0.0 | 1.1 | 1.0 | 0.8 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| 時間(分) | 90 | 120 | 180 | 240 | 300 | 360 | |
| 試験製剤 | | | | | | 0.8 | |
| 標準製剤 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8 | 0.9 | |



| | | | | | | | |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
| 試験製剤 | 0.0 | 51.1 | 68.9 | 76.4 | 85.3 | 88.4 | 89.9 |
| 標準製剤 | 0.0 | 41.9 | 68.1 | 77.4 | 87.2 | 90.3 | 91.4 |
| 時間(分) | 90 | 120 | 180 | 240 | 300 | 360 | |
| 試験製剤 | 90.5 | 91.0 | 91.0 | 91.4 | 91.2 | 91.3 | |
| 標準製剤 | 92.0 | 92.1 | 92.0 | 92.0 | 91.6 | 91.7 | |

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

< ゲフィチニブ錠 250mg 「サンド」 >

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：ポリプロピレン、アルミニウム箔（PTP シート）、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム（ピロー袋）、紙（個装箱）

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

該当しない

(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

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¹²⁾ 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¹²⁾。

注) 本剤の承認用量は 250mg/日である。

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^{13), 14)} 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 \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¹⁴⁾。

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^{15), 16)} 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。

注) 本剤の承認用量は 250mg/日である。

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 \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¹⁶⁾。

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^{17),18)}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 ヶ月(中央値) (n=609) | 5.8 ヶ月(中央値) (n=608) | 0.741 | 0.651-0.845 ^{b)} |
| 全生存期間 | 18.8 ヶ月(中央値) (n=609) | 17.4 ヶ月(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。

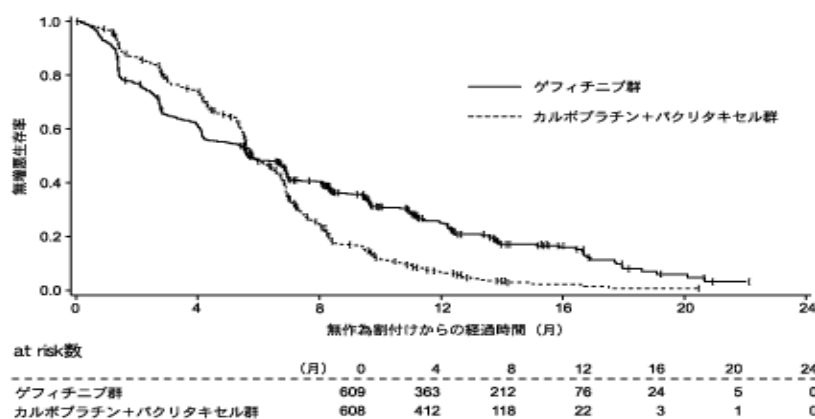


図2 全集団における主要評価項目(無増悪生存期間)の Kaplan-Meier 曲線

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・ご瘡 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 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。

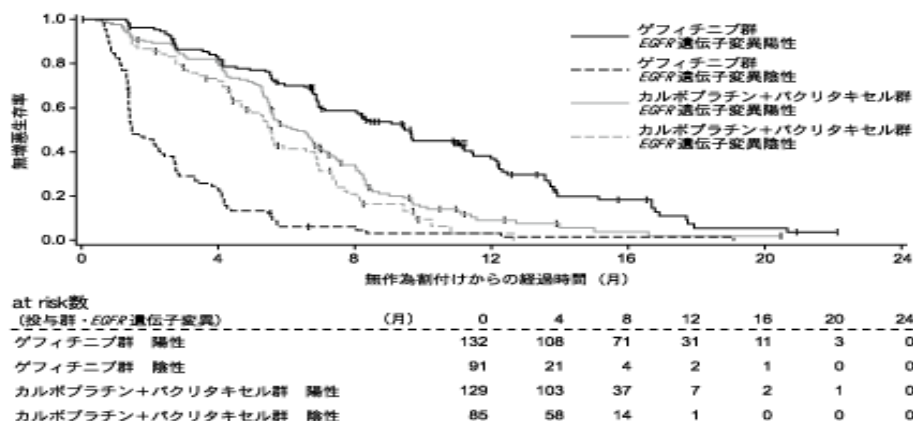


図3 EGFR 遺伝子変異別の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

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

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」¹⁹⁾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）

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

該当資料なし

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、ラパチニブトシル酸塩水和物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、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

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¹⁾。また、DNA 断片化²⁾ 及び組織形態学的観察³⁾、⁴⁾ 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⁵⁾。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⁶⁾、アポトーシスを誘導することにより⁷⁾、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

1) 抗腫瘍効果

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 μmol/L)¹⁾。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 μmol/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¹⁾。

また、DNA 断片化²⁾ 及び組織形態学的観察³⁾、⁴⁾ 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⁵⁾。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⁶⁾、アポトーシスを誘導することにより⁷⁾、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 *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¹⁾。

2) 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²⁰⁾。

(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

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^{12),21)}。

注) 本剤の承認用量は 250mg/日である。

表 1 薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差、n=6)

| | Cmax (ng/mL) | Tmax ^{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)

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 日目まで定常状態に達した¹²⁾。

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²²⁾。

注) 本剤の承認用量は 250mg/日である。

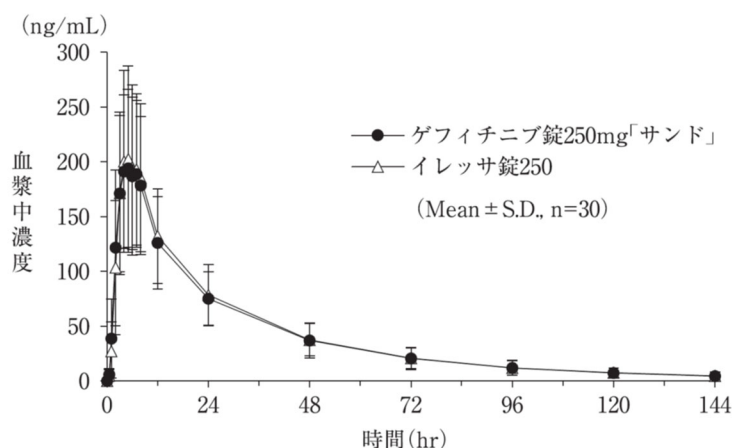
3) 日本人及び欧米人患者の薬物動態

第 I 相臨床試験において日本人¹²⁾ 及び欧米人²³⁾ 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²²⁾。

4) 生物学的同等性試験

ゲフィチニブ錠 250mg 「サンド」

健康成人男子にゲフィチニブ錠 250mg 「サンド」とイレッサ錠 250 のそれぞれ 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（クロスオーバー法）²⁴⁾。



| | 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 |
| イレッサ錠 250 | 5943.7±2101.1 | 220.10±79.35 | 5.4±1.6 | 34.1±5.9 |

平均±標準偏差 (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。

(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

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 Cmax 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²⁵⁾。

2) 併用薬の影響

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²⁶⁾ (外国人データ)

注) 本剤の承認用量は 250mg/日である。

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²⁷⁾ (外国人データ)

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²⁵⁾ (外国人データ)。

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

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²⁸⁾。

(4) 消失速度定数

日本人健康成人男性

| | |
|-------------------------|---------------|
| 投与量 | 250mg (n=30) |
| Kel (hr ⁻¹) | 0.0224±0.0052 |

(Mean±S.D.)

(5) クリアランス

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²⁸⁾。

(6) 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²⁸⁾。

(7) 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

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. 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

「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

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²⁹⁾ (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³⁰⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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³¹⁾。

(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³²⁾。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³³⁾。

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。

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

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。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

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. 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（PaO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、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

(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]

(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]

(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]

(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。

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 H₂-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。 |

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。

(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]

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/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）³⁵⁾において、全生存期間の中央値は、イレッサ群で 11.5 ヶ月、ドセタキセル群で 14.0 ヶ月であり（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 ヶ月 vs 5.1 ヶ月)、腺癌患者群 (HR=0.84, p=0.09, 中央値 6.3 ヶ月 vs 5.4 ヶ月) 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、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。

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

「VIII-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「サンド」 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

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

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：イレッサ錠 250（アストラゼネカ株式会社）

同 効 薬：エルロチニブ塩酸塩、アフア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、ラパチニブトシル酸塩水和物

7. 国際誕生年月日

2002年7月5日

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「サンド」 | 2019年2月15日 | 23100AMX00221000 | 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、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

| 販売名 | 包装単位 | HOT 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「サンド」 | 14錠（PTP） | 1268263010101 | 4291013F1078 | 622682601 |

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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Wakeling AE. et al., *Cancer Res.* 2002; 62 (20) : 5749-5754.
- 2) Cardiello F. et al., *Clin Cancer Res.* 2000; 6 (5) : 2053- 2063
- 3) Chan KC. Et al., *Cancer Res.* 2002; 62 (1) : 122-128
- 4) Albanell J .et al., *J Clin Oncol.* 2002; 20 (1) : 110-124
- 5) Ciardiello F. et al., *Clin Cancer Res.* 2001; 7 (5) : 1459- 1465
- 6) Lynch TJ. et al., *N Engl J Med.* 2004; 350 (21) : 2129- 2139
- 7) Sordella R. et al. *Science.* 2004; 305 (5687) : 1163-1167
- 8) 社内資料：安定性試験（ゲフィチニブ錠 250mg 「サンド」）
- 9) 社内資料：無包装状態の安定性試験（ゲフィチニブ錠 250mg 「サンド」）
- 10) 社内資料：分割錠の安定性試験（ゲフィチニブ錠 250mg 「サンド」）
- 11) 社内資料：溶出試験（ゲフィチニブ錠 250mg 「サンド」）
- 12) Nakagawa K, et al. *Ann Oncol.* 2003 ; 14(6) : 922-930.
- 13) Fukuoka M, et al. *J Clin Oncol.* 2003 ; 21(12) ; 2237- 2246.
- 14) 第II相試験-試験 1839IL（イレッサ錠：2002年7月5日承認、申請資料概要ト.1.5）
- 15) Kris MG, et al. *JAMA.* 2003 ; 290(16) : 2149-2158.
- 16) 単独療法試験（イレッサ錠：2002年7月5日承認、申請資料概要ト.1.6）
- 17) Mok TS, et al. *N Engl J Med.* 2009 ; 361(10) : 947-957.
- 18) 国際共同第III相臨床試験（イレッサ錠：2011年11月25日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 19) 吉田茂. *医薬ジャーナル.* 2005 ; 41(2) : 772-789.
- 20) 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）
- 21) 日本人固形がん患者における薬物動態（イレッサ錠：2002年7月5日承認、申請資料概要へ.3.2.2）
- 22) 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, 2002（イレッサ錠：2002年7月5日承認、申請資料概要へ 3.2.3）
- 23) Ranson M, et al. *J Clin Oncol.* 2002 ; 20(9) : 2240-2250.
- 24) 社内資料：生物学的同等性試験（ゲフィチニブ錠 250mg 「サンド」）
- 25) 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）
- 26) 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）
- 27) 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）
- 28) 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：2002年7月5日承認、申請資料概要へ 3.4）
- 29) 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）
- 30) 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）
- 31) ゲフィチニブの代謝に関するヒト 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)

- 32) 欧米人健康志願者に 14C-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)
- 33) ラットにおける胆汁中排泄率（イレッサ錠：2002 年 7 月 5 日承認、申請資料概要へ 2.4.2)
- 34) Kudoh S, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 ; 177(12) : 1348-1357.
- 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.
- 37) Nakamura Y, et al. *Exp Eye Res.* 2001 ; 72(5) : 511-517.

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 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

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

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。

掲載根拠：「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する Q&A について(その3)」
(令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉砕

保存条件：40℃、75%RH（褐色ガラス瓶密栓） 保存期間：90日

| 試験項目 | 規格 | 結果 | | | | |
|--------|-------------------------|-------|------|------|------|------|
| | | 開始時 | 7日 | 14日 | 30日 | 90日 |
| 性状 | 褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験 | RRT 約 0.78 のピーク：0.15%以下 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | RRT 約 0.88 のピーク：0.15%以下 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | その他個々：0.1%以下 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | 合計：0.5%以下 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| 定量 (%) | 95.0～105.0 | 100.1 | 99.5 | 98.9 | 98.2 | 99.4 |

保存条件：25℃、75%RH（シャーレ開放） 保存期間：90日

| 試験項目 | 規格 | 結果 | | | | |
|--------|-------------------------|-------|-------|------|------|--------------------------|
| | | 開始時 | 7日 | 14日 | 30日 | 90日 |
| 性状 | 褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 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 | RRT 約 0.78 のピーク：0.15%以下 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | RRT 約 0.88 のピーク：0.15%以下 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | その他個々：0.1%以下 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | 合計：0.5%以下 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| 定量 (%) | 95.0~105.0 | 100.1 | 100.1 | 98.8 | 99.2 | 97.7 |

保存条件：D65-2500lx、25℃、45%RH（シャーレ開放）

| 試験項目 | 規格 | 結果 | | | |
|--------|-------------------------|-------|-----------|-----------|------------|
| | | 開始時 | 30万 lx・hr | 60万 lx・hr | 120万 lx・hr |
| 性状 | 褐色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 純度試験 | RRT 約 0.78 のピーク：0.15%以下 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | RRT 約 0.88 のピーク：0.15%以下 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | その他個々：0.1%以下 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| | 合計：0.5%以下 | 規格内 | 規格内 | 規格内 | 規格内 |
| 定量 (%) | 95.0~105.0 | 100.1 | 98.4 | 99.2 | 99.3 |

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

① 崩壊懸濁試験

20mL カテーテルチップシリンジの外筒に試料 1 錠を入れ、水（約 55℃）20mL を吸い上げた。5 分間放置後、シリンジの筒先を持ち、90 度 15 横転させ、崩壊・懸濁の状況を観察した。

② 通過性試験

①で得られた懸濁液を経管栄養用カテーテル（8Fr.チューブ）の注入端より、約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッドの上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットした。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残留物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

| 試験 | | 結果 |
|--------|----------|------------------------------|
| 崩壊懸濁試験 | 5 分後 | 完全に崩壊・懸濁した。 |
| 通過性試験 | 8Fr.チューブ | 通過性に問題はなかった。 通過後の残存はなかった。 |

2. その他の関連資料

(1) 患者向け説明用資材

ゲフィチニブ錠 250mg 「サンド」を服用される患者さんにご家族の方へ

(2) GS1 コード

| 販売名 | 包装 | GS1 コード | |
|------------------------|------------|---------------------|---------------------|
| | | 調剤包装単位コード | 販売包装単位コード |
| ゲフィチニブ錠 250mg 「サンド」 | 14 錠 (PTP) | (01) 04987614423769 | (01) 14987614423704 |

販売

サンド株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

製造販売元

ダイト株式会社

富山県富山市八日町326番地