

剤250mgを投与したときの定常状態時のトランプ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⁷⁾。

表 日本人固形癌患者における本剤225mg経口投与時のトランプ血漿中未変化体濃度(ng/mL)の推移(平均値±標準偏差, n=6)

3日目	7日目	10日目	14日目
102±29.1	165±73.2	185±72.6	201±93.9

注1) 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⁶⁾及び欧米人⁹⁾固形癌患者に本剤を50~700mg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⁷⁾。

(4) 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⁹⁾。

(5) 食事の影響

欧米人健康志願者(n=25)において、本剤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¹⁰⁾。

* (6) 肝機能障害の影響(外国人データ)

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、本剤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¹¹⁾。

2. 分布

欧米人固形癌患者(n=19)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⁹⁾。

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α₁-酸性糖蛋白へ結合する¹²⁾。(in vitro)

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

未変化体からO-脱メチル体への代謝にはCYP2D6が関与し、遺伝学的にCYP2D6活性が欠損した健康被験者(Poor metabolizer, n=15)では血漿中にO-脱メチル体は検出されなかった。また、その他の代謝経路では主にCYP3A4が関与し、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、肝臓が本薬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。

4. 排泄

欧米人固形癌患者(n=19)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⁹⁾。

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¹³⁾。

胆管カニューレを施したラットの試験から¹⁴⁾C標識ゲフィチニブを経口投与したとき、吸収量の約80%に相当する放射能が胆汁中に排泄されることが示された¹⁴⁾。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験⁶⁾

各種固形癌患者を対象に本剤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. 国際共同臨床試験¹⁵⁾

本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(本剤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¹⁶⁾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 ¹²⁾	27.5%(14/51)	9.6%(5/52)	18.4%(19/103)
病勢コントロール率 ¹³⁾	70.6%(36/51)	38.5%(20/52)	54.4%(56/103)
症状改善率 ¹⁴⁾	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) 治療期間-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. 外国臨床試験¹⁶⁾

米国における本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、本剤250mg/日群の奏効率は11.8%(12/102)であった。治療期間¹⁷⁾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 ¹²⁾	11.8%(12/102)
病勢コントロール率 ¹³⁾	42.2%(43/102)
症状改善率 ¹⁴⁾	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]

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

in vitro系において、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(IC₅₀:0.054μmol/L)¹⁷⁾。

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¹⁷⁾。

2. 作用機序

ゲフィチニブは上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼを選択的に阻害し(EGFRチロシンキナーゼに対するIC₅₀は0.027μmol/Lであり、ErbB2、KDR、Flt-1、Raf、MEK-1及びERK-2に対する阻害作用はその100分の1以下)、腫瘍細胞の増殖能を低下させる¹⁷⁾。

また、DNA断片化¹⁸⁾及び組織形態学的観察¹⁹⁾²⁰⁾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²¹⁾。

ゲフィチニブはこれらの作用に基づき悪性腫瘍の増殖抑制あるいは退縮を引き起こすものと考えられるが、腫瘍退縮の作用機序の詳細は不明である。

3. 代謝物²²⁾

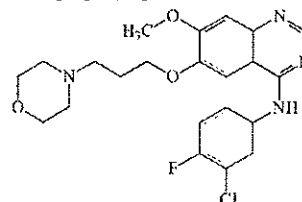
ヒトの主代謝物O-脱メチル体のEGF刺激下での細胞増殖に対する阻害作用はゲフィチニブの約14分の1であり、本代謝物の臨床効果への寄与は小さいと思われる。

【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
 融点 : 約195℃
 分配係数: 14000 (1-オクタノール/pH9緩衝液)
 性状 : 白色の粉末である。酢酸 (100)、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、ピリジンにやや溶けやすく、テトラヒドロフランにやや溶けにくく、メタノール、エタノール (99.5)、酢酸エチル、2-プロパノール、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。ゲフィチニブの溶解度はpHに依存する。低pH域ではやや溶けにくく、pH4~6の間で溶解度は大きく低下し、pH6以上においてはほとんど溶けない。
 製剤 (イレッサ錠250) の各pHにおける溶出率は上記のゲフィチニブの溶解度に関する知見と一致しており、pH5.0以下では15分以内に85%以上の溶出がみられたが、pHが増加するにつれて溶出率が次第に低下した。

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】
 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。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
 〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号
 ☎ 0120-189-115
 FAX 06-6453-7376
 WEB SITE: <http://www.iressa.com>

表 イレッサ錠250の溶出率 (%)

試験液	15分	30分	45分
pH1.2	101	102	—
pH3.0	90	96	—
pH4.0	89	94	96
pH5.0	87	96	96
pH6.8	<10	<10	<10
水	<10	<10	<10

【承認条件】

1. 手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。
2. 本薬の作用機序の更なる明確化を目的とした検討を行うとともに、本薬の薬理作用と臨床での有効性及び安全性との関連性について検討すること。また、これらの検討結果について、再審査申請時に報告すること。

【包装】

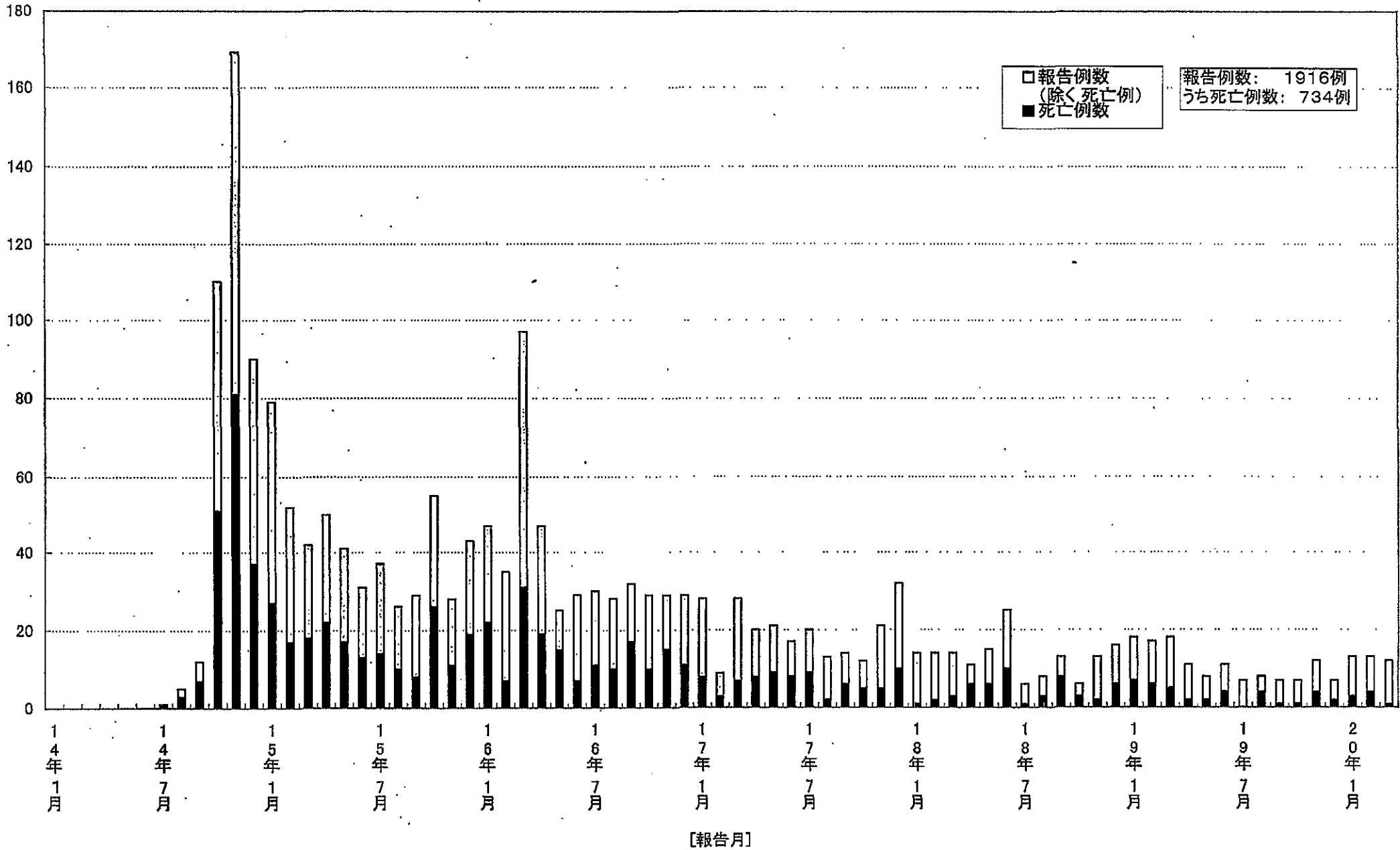
イレッサ錠250: [PTP]14錠

【主要文献】

- 1) 吉田茂: 医薬ジャーナル, 41(2), 772, 2005
- ** 2) Kudoh, S., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 177(12), 1348, 2008
- ** 3) 社内資料 (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)
- 4) Thatcher, N., et al.: Lancet, 366, 1527, 2005
- 5) Nakamura, Y., et al.: Exp. Eye Res., 72(5), 511, 2001
- 6) Nakagawa, K., et al.: Ann. Oncol., 14(6), 922, 2003
- 7) 社内資料 (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)
- 8) Ranson, M., et al.: J. Clin. Oncol., 20, 2240, 2002
- 9) 社内資料 (250mg単回経口投与時の薬物動態・バイオアベイラビリティ, 2002)
- 10) 社内資料 (体内動態に及ぼす食事及び胃内pHの影響, 2002)
- * 11) 社内資料 (非担癌、肝硬変による肝障害患者におけるイレッサ250mg単回投与の薬物動態データ, 2006)
- 12) 社内資料 (血漿蛋白結合率及び結合蛋白の同定, 2002)
- 13) 社内資料 (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, 2002)
- 14) 社内資料 (ラットにおける胆汁中排泄率, 2002)
- 15) Fukuoka, M., et al.: J. Clin. Oncol., 21, 2237, 2003
- 16) Kris, M.G., et al.: JAMA, 290(16), 2149, 2003
- 17) Wakeling, A.E., et al.: Cancer Res., 62, 5749, 2002
- 18) Ciardiello, F., et al.: Clin. Cancer Res., 6, 2053, 2000
- 19) Chan, K.C., et al.: Cancer Res., 62, 122, 2002
- 20) Albanell, J., et al.: J. Clin. Oncol., 20, 110, 2002
- 21) Ciardiello, F., et al.: Clin. Cancer Res., 7, 1459, 2001
- 22) 社内資料 (代謝物の薬理作用, 2002)

[件数]

ゲフィチニブ服用後の急性肺障害・間質性肺炎等に係る副作用報告の
報告例数及び死亡例数(平成20年3月31日現在)(報告月別集計)



ゲフィチニブ服用後の急性肺障害・間質性肺炎等に係る副作用報告の報告例数及び死亡例数

平成20年3月31日現在

報告年月	報告例数	うち死亡例数
平成14年01月		
平成14年02月		
平成14年03月		
平成14年04月		
平成14年05月		
平成14年06月		
平成14年07月 (販売開始)	1	1
平成14年08月	5	3
平成14年09月	12	7
平成14年10月	110	51
平成14年11月	169	81
平成14年12月	90	37
平成15年01月	79	27
平成15年02月	52	17
平成15年03月	42	18
平成15年04月	50	22
平成15年05月	41	17
平成15年06月	31	13
平成15年07月	37	14
平成15年08月	26	10
平成15年09月	29	8
平成15年10月	55	26
平成15年11月	28	11
平成15年12月	43	19
平成16年01月	47	22
平成16年02月	35	7
平成16年03月	97	31
平成16年04月	47	19
平成16年05月	25	15
平成16年06月	29	7
平成16年07月	30	11
平成16年08月	28	10
平成16年09月	32	17
平成16年10月	29	10
平成16年11月	29	15
平成16年12月	29	11
平成17年01月	28	8
平成17年02月	9	3
平成17年03月	28	7
平成17年04月	20	8
平成17年05月	21	9
平成17年06月	17	8
平成17年07月	20	9
平成17年08月	13	2
平成17年09月	14	6
平成17年10月	12	6
平成17年11月	21	5
平成17年12月	32	10
平成18年01月	14	1
平成18年02月	14	2
平成18年03月	14	3
平成18年04月	11	6
平成18年05月	15	6
平成18年06月	25	10
平成18年07月	6	1
平成18年08月	8	3
平成18年09月	13	8
平成18年10月	6	3
平成18年11月	13	2
平成18年12月	16	6
平成19年01月	18	7
平成19年02月	17	6
平成19年03月	18	5
平成19年04月	11	2
平成19年05月	8	2
平成19年06月	11	4
平成19年07月	7	
平成19年08月	8	4
平成19年09月	7	1
平成19年10月	7	1
平成19年11月	12	4
平成19年12月	7	2
平成20年01月	13	3
平成20年02月	13	4
平成20年03月	12	1
総数	1916	734

ゲフィチニブに係る新規処方患者数及び継続投与患者数等

表1 2007年3月末時点で集計した新規処方患者数及び継続投与患者数並びに施設数

	合計	がん専門病院 ^{*1}	がん専門病院以外・ 学会会員所属 ^{*2}	がん専門病院以外・ 学会会員所属せず
2007年1-3月の新規処方患者数	1,952	1075	833	44
施設数 ^{*3}	1,755	358	1052	345
2007年3月末の継続投与患者数	6,575	3485	2900	190
施設数 ^{*3}	1,756	358	1053	345

表2 2007年6月末時点で集計した新規処方患者数及び継続投与患者数並びに施設数

	合計	がん専門病院 ^{*1}	がん専門病院以外・ 学会会員所属 ^{*2}	がん専門病院以外・ 学会会員所属せず
2007年4-6月の新規処方患者数	2,189	1194	941	54
施設数 ^{*3}	1,763	360	1049	354
2007年6月末の継続投与患者数	6,810	3706	2866	238
施設数 ^{*3}	1,763	360	1049	354

表3 2007年9月末時点で集計した新規処方患者数及び継続投与患者数並びに施設数

	合計	がん専門病院 ^{*1}	がん専門病院以外・ 学会会員所属 ^{*2}	がん専門病院以外・ 学会会員所属せず
2007年7-9月の新規処方患者数	2,041	1114	871	56
施設数 ^{*3}	1,787	360	1064	363
2007年9月末の継続投与患者数	6,562	3580	2774	208
施設数 ^{*3}	1,788	361	1064	363

表4 2007年12月末時点で集計した新規処方患者数及び継続投与患者数並びに施設数

	合計	がん専門病院 ^{*1}	がん専門病院以外・ 学会会員所属 ^{*2}	がん専門病院以外・ 学会会員所属せず
2007年10-12月の新規処方患者数	2,329	1220	1037	72
施設数 ^{*3}	1,769	363	1062	344
2007年12月末の継続投与患者数	7,095	3838	3008	249
施設数 ^{*3}	1,771	364	1063	344

表5 2008年3月末時点で集計した新規処方患者数及び継続投与患者数並びに施設数

	合計	がん専門病院 ^{*1}	がん専門病院以外・ 学会会員所属 ^{*2}	がん専門病院以外・ 学会会員所属せず
2008年1-3月の新規処方患者数	2,019	1080	891	48
施設数 ^{*3}	1,753	356	1059	338
2008年3月末の継続投与患者数	6,415	3538	2673	204
施設数 ^{*3}	1,754	357	1059	338

*1: 国立・国立病院機構・公立等のがんセンター、特定機能病院、がん診療連携拠点病院（2007年7月現在）

*2: 日本肺癌学会員又は日本癌治療学会員（2007年7月現在）

*3: 調査患者数の把握できた施設数。全納入施設数は、2007年1-3月: 1,761、2007年4-6月: 1,767、2007年7-9月: 1,793、2007年10-12月: 1,775、2008年1-3月: 1,760。