

平成20年8月1日

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

ゲフィチニブに係る国内第Ⅲ相試験等の結果及び
ゲフィチニブの使用等に関する意見

- 平成19年2月1日、本調査会において、企業から提出された「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とドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験」（以下「国内第Ⅲ相試験」という。）の結果について検討を行った。
- 検討の結果、ゲフィチニブの副作用の発現状況については、最新の添付文書等に記載されているものと同程度であることを考慮すると、安全性に関しては、引き続き、少なくとも投与開始後4週間は入院又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など、添付文書に記載されている安全対策を継続しつつ、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師による使用を徹底するなど、現在の安全対策を継続することが適当であるとされた。
- 有効性に関しては、ゲフィチニブの臨床的有用性を評価するためには、投与初期における生存率については、ドセタキセル群がゲフィチニブ群よりも優れていることが示唆されたこと等の結果を確認するとともに、患者背景、後治療の影響、未整理のデータなどについて更に詳細な解析を行い、その結果について検討する必要があるとされた。
- 本日、本調査会において、企業から提出された国内第Ⅲ相試験に係る上記の詳細な解析の結果等について検討を行った。また、企業から提出された「プラチナ製剤を含むレジメンによる治療歴を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブとドセタキセルの多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相試験」（以下「INTEREST試験」という。）の結果についても、併せて検討を行った。
- 国内第Ⅲ相試験及び INTEREST 試験の結果及びゲフィチニブの使用等に関する意見は、次のとおりである。

第1 国内第Ⅲ相試験及び INTEREST 試験の結果について

1 国内第Ⅲ相試験について

- 全生存期間におけるゲフィチニブ群のドセタキセル群に対する非劣性を示すことはできなかった（ハザード比=1.12（95.24%信頼区間 0.89~1.40））。後治療が全生存期間に何らかの影響を与えた可能性が考えられるが、その影響を正確に評価することは困難と考えられた。
- 主要評価項目である全生存期間について、各サブグループにおいて治療群間を比較した場合、ドセタキセルと比較してゲフィチニブの効果がより高いサブグループは明らかにならなかった。また、EGFR遺伝子変異については、死亡例が非常に少ないため、全生存期間に関して評価を行うことは困難であった。
- 以上の結果等を踏まえると、平成19年2月1日の安全対策調査会における検討結果（1又は2レジメンの化学療法歴（少なくとも1レジメンは白金製剤を含む。）を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先してゲフィチニブの投与を積極的に選択する根拠はない）を変更する必要はないと考えられた。

2 INTEREST 試験について

- INTEREST 試験は、アジア地域を含む24カ国（注1）が参加して行われた試験（注2）である。
 - 注1）日本は不参加。アジア地域（中国、香港、インドネシア、マレーシア、フィリピン及びタイ）の登録症例の割合は21%
 - 注2）INTEREST 試験の無作為割付症例数：1,466例、国内第Ⅲ相試験の無作為割付症例数：490例
- 全生存期間におけるゲフィチニブ群のドセタキセル群に対する非劣性が示された（ハザード比=1.020（96%信頼区間 0.905~1.150））。なお、ハザード比は、アジア人（1.04）とアジア人以外（1.01）で類似していた。

第2 ゲフィチニブの使用等について

- 国内第Ⅲ相試験及び INTEREST 試験の結果などを踏まえると、少なくとも投与開始後4週間は入院又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など、現在の安全対策が継続されることにより、本剤は手術不能又は再発非小細胞肺癌の治療において臨床的に有用なものである。

- 上記第1の1の国内第Ⅲ相試験の結果などを踏まえると、平成19年2月1日の安全対策調査会の検討結果のとおり、引き続き、1又は2レジメンの化学療法歴（少なくとも1レジメンは白金製剤を含む。）を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先して本剤の投与を積極的に選択する根拠はない旨について、国内第Ⅲ相試験の結果とともに、患者に十分な説明が行われるよう企業に対し、医薬関係者に情報提供するよう指導することが適当である。
なお、上記の情報提供のため、国内第Ⅲ相試験の結果（概要）については、添付文書の「その他の注意」欄に記載することが適当である。

- 厚生労働省は、引き続き、国内外における本剤の有効性及び安全性に関する情報を収集し、必要な対応を行うことが適当である。

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とドセタキセルの生存期間を比
較する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ
相市販後臨床試験(V-15-32)追加解析

及び

INTEREST試験

結果概要

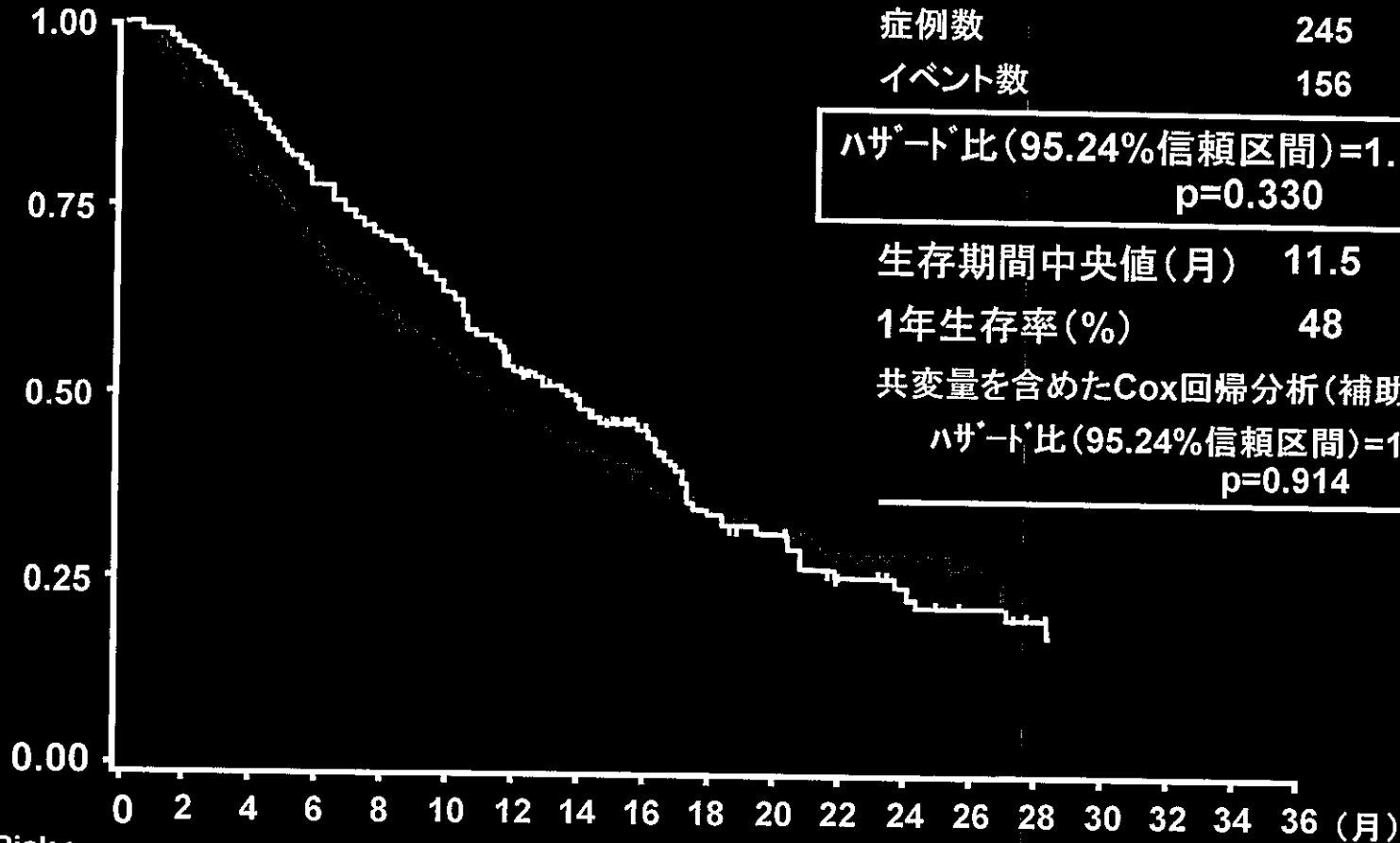
アストラゼネカ株式会社

平成20年8月1日

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

全生存期間 (ITT^a)

生存確率



	ゲフィチニブ 割付群	ドセタキセル 割付群
症例数	245	244
イベント数	156	150

ハザード比 (95.24%信頼区間) = 1.12 (0.89, 1.40)
p=0.330

生存期間中央値 (月)	11.5	14.0
1年生存率 (%)	48	54

共変量を含めたCox回帰分析 (補助解析)
ハザード比 (95.24%信頼区間) = 1.01 (0.80, 1.28)
p=0.914

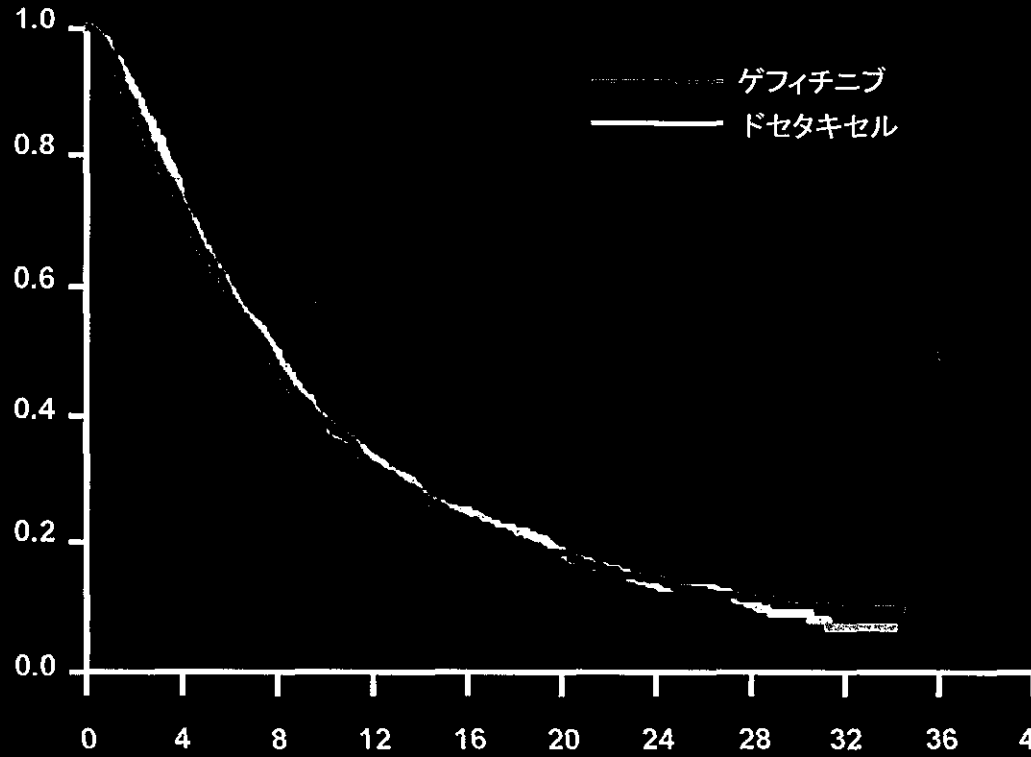
At Risk :

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36 (月)
ゲフィチニブ	245	226	197	169	148	127	98	77	63	47	35	29	25	18	9	5	4	1	0
ドセタキセル	244	233	214	189	173	140	105	87	69	44	35	25	18	14	10	7	6	3	0

^a Intention-To-Treat: 無作為割付された全ての患者のうちGCP違反の1例を除く

全体における全生存期間 (PP)

生存確率



At risk :

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40 (月)
ゲフィチニブ	723	518	336	225	131	83	50	31	14	0	0
ドセタキセル	710	503	339	228	139	89	46	24	7	0	0

	ゲフィチニブ割付群	ドセタキセル割付群
症例数	723	710
イベント数	593 (82.0%)	576 (81.1%)

プロトコールで規定された主解析:
共変量なしのCox回帰分析

ハザード比(96%信頼区間)=1.020 (0.905, 1.150)

全体のPP解析対象集団において、
非劣性が証明された

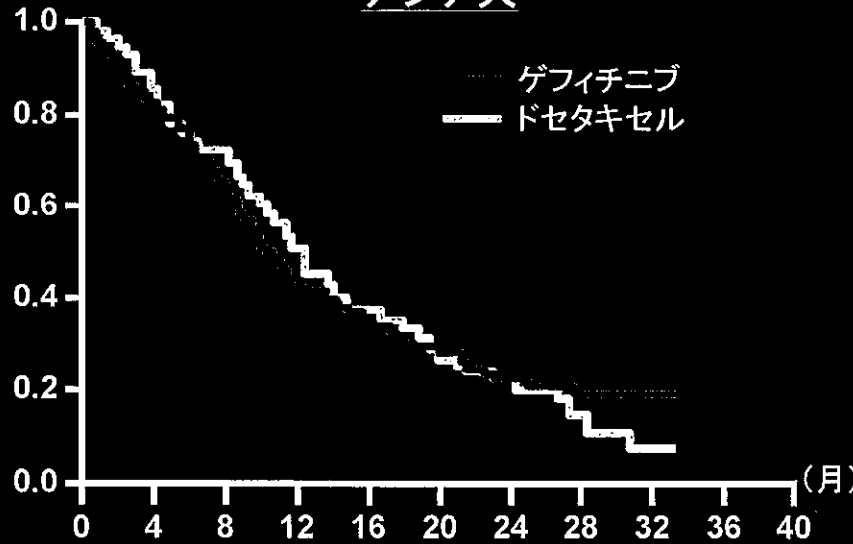
中央値(月)	7.6	8.0
1年生存率	32%	34%

- プロトコールで規定された非劣性を示すためのハザード比の上限(ドセタキセルの効果の50%以上をゲフィチニブが有することに相当する[Rothmann,2003]) = 1.154
- この結果は、過去のTAX317試験で得られたBSCに対するドセタキセルの優越性の96%をゲフィチニブが有することに相当する(96%信頼区間 52%-129%)。
ゲフィチニブとBSCの間接的な比較: ハザード比(96%信頼区間)=0.63 (0.42, 0.92), p=0.0137

人種ごとの全生存期間

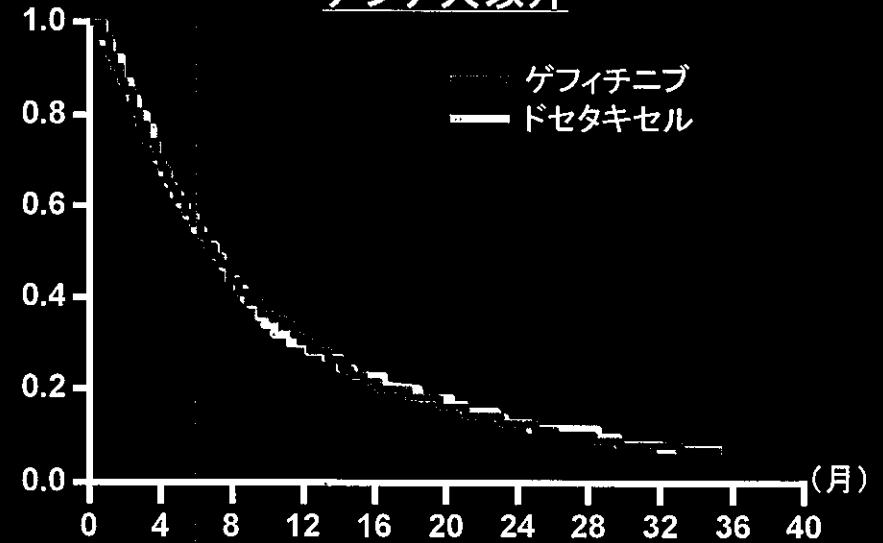
生存確率

アジア人



生存確率

アジア人以外



At risk:

ゲフィチニブ	154	127	96	62	39	26	18	13	5	0	0
ドセタキセル	160	133	110	77	45	27	16	7	1	0	0

ゲフィチニブ	569	391	240	163	92	57	32	18	9	0	0
ドセタキセル	550	370	229	151	94	62	30	17	6	0	0

	ドセタキセル割付群	
症例数	154	160
イベント数	112	117
ハザード比((95%信頼区間)=1.04 (0.80, 1.35), p=0.7711)		
中央値(月)	10.4	12.2

	ドセタキセル割付群	
症例数	569	550
イベント数	481	459
ハザード比((95%信頼区間)=1.01 (0.89, 1.14), p=0.9259)		
中央値(月)	6.9	6.9

サブグループと割付群間の交互作用検定 p=0.9566

薬食安発第 0808001 号
平成 20 年 8 月 8 日

アストラゼネカ株式会社
代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

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
安全対策調査会における検討結果に基づく対応について

ゲフィチニブ（販売名：イレッサ錠 250）の使用等については、平成 20 年 8 月 1 日に開催された標記安全対策調査会において、別添のとおり意見が取りまとめられたことから、「使用上の注意」の改訂及び医薬関係者に対し、引き続き情報提供を行う必要があると判断しました。

つきましては、貴社におかれては、速やかに下記の措置を講じるとともに、その結果について取りまとめの上、当職に回答願います。

記

1. 以下のように使用上の注意を改めること。

[その他の注意] の項に

「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（Ⅲ B 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/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において、全生存期間の中央値は、イレッサ群で 11.5 カ月、ドセタキセル群で 14.0 カ月であり（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。」

を追記する。

2. 1 又は 2 レジメンの化学療法歴（少なくとも 1 レジメンは白金製剤を含む。）を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先して本剤の投与を積極的に選択する根拠はない旨について、国内第Ⅲ相試験の結果とともに、患者に十分な説明が行われるよう、医薬関係者に情報提供すること。

**2008年8月改訂(第18版)
*2006年10月改訂

日本標準商品分類番号
874291

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

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品：
注意—医師等の処方せんにより使用すること

イレッサ錠250

ゲフィチニブ錠
IRESSA[®] Tablets 250

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

承認番号	21400AMY00188
薬価取裁	2002年8月
販売開始	2002年7月
国際誕生	2002年7月

【警告】

- 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。
- 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致命的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。
- 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には特に注意すること。(「慎重投与」の項参照)
- 急性肺障害、間質性肺炎による致命的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。(「慎重投与」の項参照)
- 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】

1. 組成

販売名	イレッサ錠250
成分・含量(1錠中)	ゲフィチニブ250mg
** 添加物	乳糖水和物、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、ヒプロメロース、マクロゴール300、酸化チタン、三酸化鉄

2. 性状

販売名	イレッサ錠250
剤形	褐色のフィルムコート錠
外形 表面	
外形 裏面	
外形 側面	

販売名	イレッサ錠250
直径	約11mm
厚さ	約5.4mm
重量	約0.5g
識別コード	IRESSA 250

【効能・効果】

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>

- 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- 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。

【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】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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、致命的となる症例が報告されている。]
 - 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。]
 - 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(「薬物動態」の項参照)。]
- 重要な基本的注意
 - 本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
 - 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。
 - 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。
 - 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か月に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。
 - 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。

- (6) 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」及び「有効成分に関する理化学的知見」の項参照)
- (7) 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) 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)

3. 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)。

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 トロマイシン等)、 リトナビル、 硫酸インジナビルエタノール 付加物、 塩酸シルチアゼム、 塩酸ペラパミル等 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 塩酸ラニチジン等	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。

4. 副作用

第II相国際共同臨床試験(本剤250mg/日投与群)において、日本人副作用評価対象例51例中50例(98.0%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹32例(62.7%)、下痢25例(49.0%)、そう痒症25例(49.0%)、皮膚乾燥17例(33.3%)等であった。

また、本試験における外国人副作用評価対象例52例中38例(73.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹16例(30.8%)、下痢16例(30.8%)、皮膚乾燥11例(21.2%)、ざ瘡9例(17.3%)等であった。

米国の第II相臨床試験において、本剤250mg/日を投与した副作用評価対象例102例中74例(72.5%)に副作用がみられた。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13例(12.7%)等であった。(承認時)

特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」¹⁾において、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・間質性肺炎発症症例数193例中の死亡率は38.9%であった。(2004年8月報告時)

(1) 重大な副作用

- 急性肺障害、間質性肺炎(1~10%未満):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。
- 重度の下痢(1%未満):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。
- 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。
- 中毒性表皮壊死融解症(1%未満)、多形紅斑(1%未満):中毒性表皮壊死融解症及び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。
- 肝炎(1%未満)、肝機能障害(10%以上)、黄疸(1%未満):肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、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るので、本剤投与中は1~2か月に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)
- 血尿(1%未満)、出血性膀胱炎(1%未満):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。
- 急性膵炎(1%未満):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。

(2) その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満
全身			無力症、疲労、倦怠感
皮膚	発疹、そう痒症、皮膚乾燥、ざ瘡等の皮膚症状	爪の障害	脱毛
眼 ^{注1)}			結膜炎、眼瞼炎、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)

発現頻度は特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」¹⁾から算出した。なお、本調査で認められなかった副作用については1%未満に記載した。

5. 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。

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。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。

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) 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、本剤とビノレルピンとの併用により、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、本剤とビノレルピ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」¹⁾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」²⁾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/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³⁾。

- (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⁴⁾。
- (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、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⁵⁾。[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】

1. 血中濃度

- (1) 日本人固形癌患者における本剤225mg^{注1)}単回及び反復経口投与時の血中濃度⁶⁾

日本人固形癌患者(n=6)に本剤225mgを単回経口投与したとき、本薬の吸収は緩徐で、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。

本剤225mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び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。

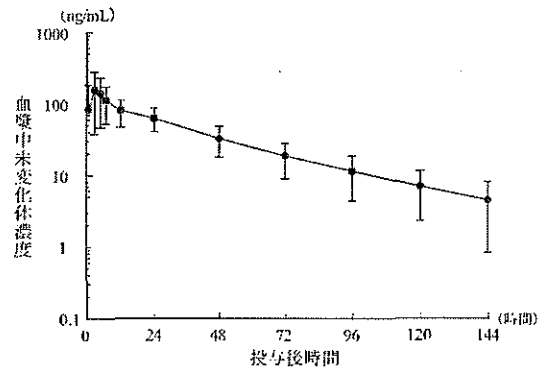


図 日本人固形癌患者における本剤225mg経口投与時の血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準偏差, n=6, 片対数表示)

表 日本人固形癌患者における本剤225mg経口投与時の薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差, n=6)

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^(注2) (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

注1) 本剤の承認用量は250mg/日である。

注2) 中央値(範囲)

(2) 反復経口投与におけるトラップ濃度

日本人固形癌患者(n=6)に本剤225mg^{注1)}を1日1回14日間反復経口投与したとき、投与後7～10日目で定常状態に達した。投与第3、7、10及び14日目の投与前の血漿中未変化体濃度(トラップ濃度)を以下に示す。反復投与によりAUC_{0-∞}は約2～5倍増加した⁶⁾。

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本

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¹⁵⁾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 ¹⁵⁾	27.5%(14/51)	9.6%(5/52)	18.4%(19/103)
病勢コントロール率 ¹⁵⁾	70.6%(36/51)	38.5%(20/52)	54.4%(56/103)
症状改善率 ¹⁵⁾	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¹⁶⁾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 ¹⁶⁾	11.8%(12/102)
病勢コントロール率 ¹⁶⁾	42.2%(43/102)
症状改善率 ¹⁶⁾	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⁾

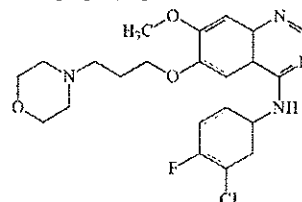
ヒトの主代謝物O-脱メチル体のEGF刺激下での細胞増殖に対する阻害作用はゲフィチニブの約14分の1であり、本代謝物の臨床効果への寄与は小さいと思われる。

【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】

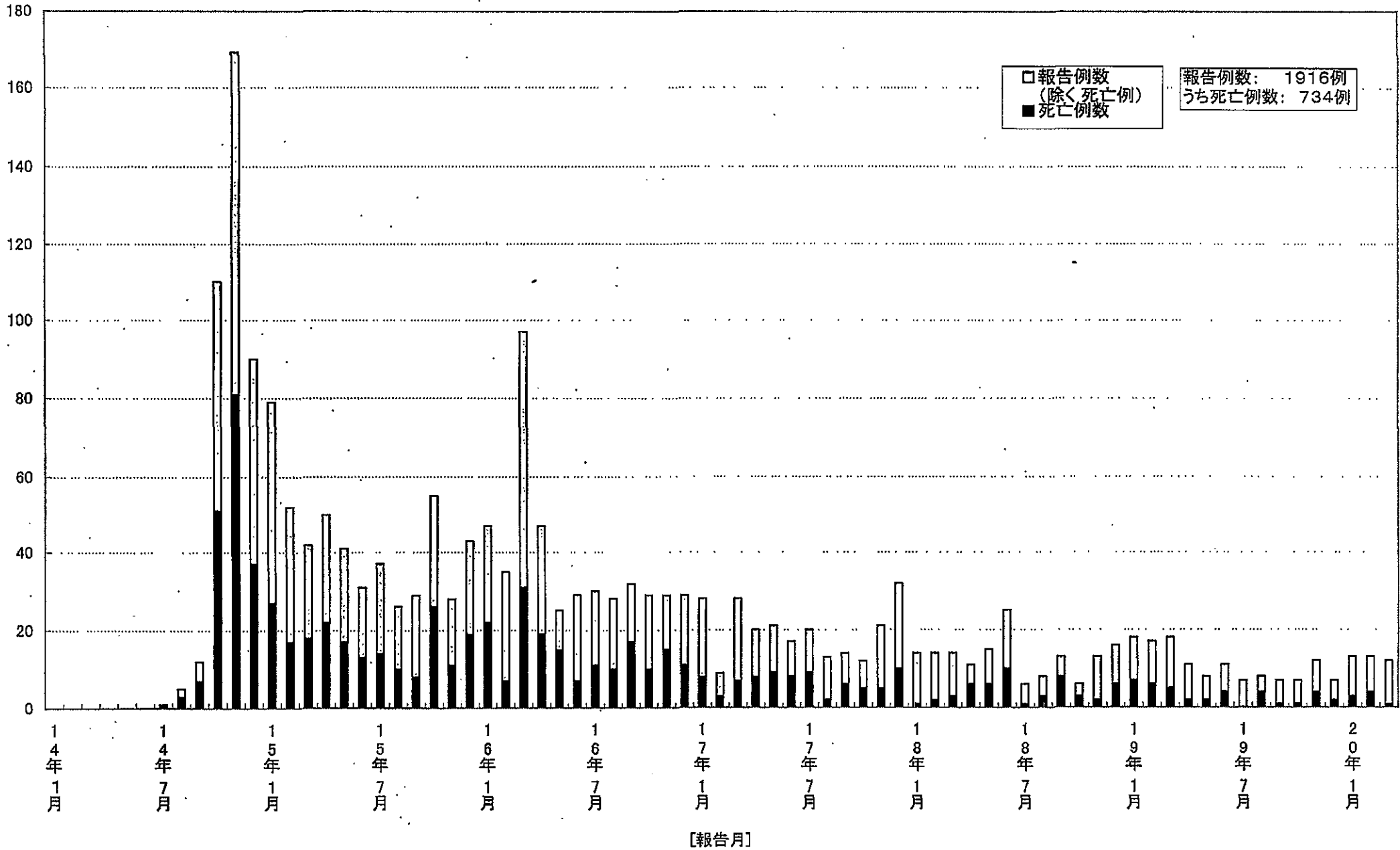
イレッサ錠250: [PTP]14錠

【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。