ゲフィチニブの副作用管理における 非連日投与の実施状況調査

中島 誠^{1,2}, 野村美枝¹, 後藤拓也¹, 森 理恵¹, 相澤佑佳¹

熊谷隆浩¹, 三島信行¹, 加藤達雄³, 杉山 正^{*2}

独立行政法人国立病院機構 長良医療センター薬剤科¹, 岐阜薬科大学実践社会薬学²

独立行政法人国立病院機構 長良医療センター呼吸器内科³

A Retrospective Survey of Implementation Status of Non-daily Administration of Gefitinib to Control Associated Adverse Reactions

Makoto Nakashima^{1,2}, Mie Nomura¹, Takuya Goto¹, Rie Mori¹, Yuka Aizawa¹, Takahiro Kumagai¹,

Nobuyuki Mishima¹, Tatsuo Kato³ and Tadashi Sugiyama^{*2}

Department of Pharmacy, Nagara Medical Center¹,

Laboratory of Pharmacy Practice and Social Science, Gifu Pharmaceutical University²,

Department of Respiratory Medicine, Nagara Medical Center³

〔 Received November 5, 2012 〕
〔 Accepted January 28, 2013 〕

Gefitinib is administered daily for the treatment of non-small-cell lung cancer. Gefitinib treatment is often discontinued, however, because of associated adverse reactions such as skin rashes and hepatic disorder. In the present study, we surveyed the implementation status of non-daily administration of gefitinib to control associated adverse reactions particularly at Nagara Medical Center. Of 56 patients treated with gefitinib from March 2005 to May 2011, 21 received non-daily administration of gefitinib. The non-daily administration method used most frequently was once every 2 days. Of the 21 patients who received non-daily administration of gefitinib, 18 could continue treatment because the associated adverse reactions were controlled. The most common reasons for complementation with non-daily administration were hepatic disorder, anorexia, and dermatitis. Of the 6 patients who received non-daily administration of gefitinib because of hepatic disorder, 5 could continue treatment because hepatic disorder was controlled. The levels of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase were significantly lower during non-daily administration than during daily administration of gefitinib. Control of adverse reactions was essential for the continuation of gefitinib treatment over a long period of time. Therefore, non-daily administration of gefitinib is considered a useful treatment option for the control of adverse reactions induced by gefitinib.

Key words — gefitinib, non-small-cell lung cancer, non-daily administration, adverse reaction, hepatic disorder

緒 言

上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブは、日本肺癌学会が作成した2010年版の肺癌診療ガイドライン (<http://www.haigan.gr.jp/>) では、EGFR 遺伝子変異陽性である非小細胞肺癌に対しては、初回治療において使用が推

奨される薬剤の1つとなっている。

ゲフィチニブは皮膚障害、肝機能障害、消化器障害等の副作用が高頻度に発現し、¹⁾ 副作用症状を抑える薬剤の投与のみでは副作用のコントロールに難渋し、治療継続が困難になる場合がある。その場合、ゲフィチニブを非連日的に投与することにより副作用のコントロールが可能になる場合がある。ゲフィチニブは非小細胞肺癌に対する

* 岐阜県岐阜市大学西1-25-4

ほかの標準療法と同様に生存期間を延長させることが明らかになっており、²⁾ ゲフィチニブにより病勢のコントロールが得られている場合、治療の継続は生存期間の延長に繋がるため、副作用をコントロールし、可能な限りゲフィチニブの投与を継続することが望ましい。長良医療センターにおいてもゲフィチニブの効果が得られている症例に対しては、ゲフィチニブの副作用が発現した場合には、副作用に対する薬物治療、非連日投与、あるいは一度ゲフィチニブを休薬し副作用が改善した後に再投与する方法により副作用のコントロールを行い、可能な限り治療を継続している。

ゲフィチニブの非連日投与の有効性および安全性に関する報告はこれまでも幾つか見られるが、^{3,9)} そのほとんどが1例あるいは2例に関して詳述された症例報告である。^{6,9)} また、複数例の副作用に対して実施された非連日投与の有用性を報告したものもあるが、対象となった副作用のほとんどは皮膚障害あるいは下痢である。^{4,5)} 本研究ではまず、副作用の管理を目的としたゲフィチニブの非連日投与の当院における実施状況を詳細に調査した。そのうえで、これまでにゲフィチニブより発現した複数例の肝機能障害に対して実施したゲフィチニブの非連日投与の有用性に関する報告は乏しいことから、非連日投与の実施による肝機能値の推移を統計学的に解析した。その結果、有用な知見を得たので報告する。

方 法

1. 対象

当院において、2005年3月～2011年5月にゲフィチニブの投与が開始になり、かつ終了した患者を対象とした。非連日投与の詳細な用法が不明瞭であった患者、非連日投与の用法が2日に1回未満であった患者、副作用以外の理由にて休薬が実施された患者、ゲフィチニブの投薬とともに化学療法が実施された患者、ゲフィチニブの服用開始前1カ月以内に肝機能値および腎機能値が測定されていなかった患者は対象から除外した。本研究は、医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドラインに留意して実施した。

本研究の実施、結果の公表については当院倫理委員会の承認を得た（承認番号 10-7）。

2. 調査項目

患者背景因子として年齢、性別、体重、体表面積、治療開始時の肝機能値および腎機能値、組織型、臨床病期、EGFR 遺伝子変異の有無、併用することでゲフィチニブの濃度－時間曲線下面積（AUC）を増加または低下させることがインタビューフォーム¹⁰⁾に記載されている薬剤の使用の有無を調査した。また、ゲフィチニブによる治療状況として休薬および非連日投与の有無、治療開始から休薬または非連日投与の開始までの期間、休薬および非連日投与を実施する理由となった副作用、休薬および非連日投与による副作用のコントロール状況、非連日投与の用法、治療継続期間、治療を終了した理由を診療録より後方視的に調査した。休薬および非連日投与が実施された期間から実際にゲフィチニブを服薬した日数を算出し、治療継続期間で除することにより服薬日数を算出した。また、副作用に対して非連日投与を実施した症例において、非連日投与により副作用のコントロールが得られた患者数を、非連日投与を実施した患者数で除することにより副作用コントロール率を算出した。なお、休薬とは、副作用のために医師が服薬中止を指示し、副作用症状が落ち着いた後に治療が再開されたもの、非連日投与とは、非連日的な服薬指示により治療を継続したものと定義した。

3. 統計解析

連日投与のみで治療した患者群（連日投与群）と休薬期間あるいは非連日的に投与した期間を有する患者群（非連日投与群）に対象患者を分け、患者背景因子を両群で比較した。連続変数は、すべて Mean $\pm$ SD にて示した。治療継続期間と服薬日数率については、Mean $\pm$ SD とともに範囲も示した。連続変数の比較にはデータの正規性および分散を確認したうえで Student's *t*-test, Mann-Whitney's *U* test を用い、名義変数の比較には Chi-square for independence test を用いた。肝機能値の上昇に対して非連日投与を実施した患者における

非連日投与前と非連日投与中の肝機能値の比較には、paired *t*-test を用いた。統計ソフトは Statcel 2 ((有)オーエムエス出版) を用い、有意水準は $P < 0.05$ とした。

結 果

1. 患者背景

対象期間に当院にてゲフィチニブの投与が開始になり、かつ終了した患者は 69 名であった。そのうち非連日投与の詳細な用法が不明瞭であった患者 3 名、非連日投与の用法が 2 日に 1 回未満であった患者 4 名、副作用以外の理由にて休薬が実施された患者 3 名、ゲフィチニブの投薬とともに

化学療法が実施された患者 1 名、ゲフィチニブの服用開始前 1 カ月以内に肝機能値および腎機能値が測定されていなかった患者 2 名を除外した結果、連日投与群 33 名、非連日投与群 23 名、計 56 名が調査対象となった。患者背景を表 1 に示す。ゲフィチニブの AUC を低下させる併用薬としては、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) またはヒスタミン H_2 受容体拮抗薬 (H_2RA) が全例に使用されていた。両群において患者背景因子に統計学的な有意差は認められなかった。

2. ゲフィチニブによる治療状況

ゲフィチニブによる治療状況を表 2 に示す。休薬は 10 名に、非連日投与は 21 名に実施されてい

表 1 患者背景

	全対象患者	連日投与群	非連日投与群	<i>P</i> 値
n	56	33	23	—
年齢	66.6 ± 10.2	67.1 ± 9.7	65.9 ± 11.0	0.66 ^{*2}
性別 (男性 / 女性)	19 / 37	12 / 21	7 / 16	0.64 ^{*3}
体重 (kg)	51.2 ± 11.7	50.6 ± 10.3	52.1 ± 13.6	0.87 ^{*4}
体表面積 (m ²)	1.48 ± 0.19	1.47 ± 0.17	1.49 ± 0.22	0.89 ^{*4}
AST (mg/dL)	21.5 ± 9.6	21.8 ± 11.4	21.1 ± 6.2	0.62 ^{*4}
ALT (mg/dL)	19.3 ± 13.4	19.7 ± 15.2	18.6 ± 10.0	0.74 ^{*4}
CRE (mg/dL)	0.64 ± 0.22	0.61 ± 0.20	0.69 ± 0.23	0.21 ^{*2}
ゲフィチニブの AUC を増加させる併用薬の有無 (有り / 無し)	4 / 52	1 / 32	3 / 20	0.15 ^{*3}
ゲフィチニブの AUC を低下させる併用薬の有無 (有り / 無し)	35 / 21	21 / 12	14 / 9	0.83 ^{*3}
組織分類 (ad/sq/ad-sq ^{*1})	51 / 3 / 2	29 / 3 / 1	22 / 0 / 1	0.33 ^{*3}
臨床病期 (IV/IIIB/ オベ後再発 / 不明)	28 / 9 / 18 / 1	18 / 5 / 9 / 1	10 / 4 / 9 / 0	0.64 ^{*3}
EGFR 遺伝子変異 (有り / 無し / 不明)	21 / 5 / 30	11 / 2 / 20	10 / 3 / 10	0.40 ^{*3}

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

CRE: 血清クレアチニン, AUC: 濃度-時間曲線下面積, ad: 腺がん, sq: 扁平上皮がん

EGFR: 上皮成長因子受容体

^{*1} 二重がん

^{*2} Student's *t*-test

^{*3} Chi-square for independence test

^{*4} Mann-Whitney's *U* test

表 2 ゲフィチニブによる治療状況

	全対象患者	連日投与群	非連日投与群
n	56	33	23
休薬期間の有無 (有り / 無し)	10 / 46	—	10 / 13
非連日投与の有無 (有り / 無し)	21 / 35	—	21 / 2
休薬および非連日投与の両方の実施の有無 (有り / 無し)	8 / 48	—	8 / 15
服薬日数率 (範囲)	0.90 ± 0.16 (0.47 - 1.0)	1.0	0.76 ± 0.17 (0.47 - 0.99)
治療継続期間 (日) (範囲)	312.8 ± 337.5 (2 - 1664)	184.4 ± 218.5 (2 - 818)	496.9 ± 394.1 (56 - 1664)
治療終了理由 (増悪 / 副作用 / 他疾患の悪化)	50 / 4 / 2	29 / 2 / 2	21 / 2 / 0

図1 服薬日数率と治療継続期間の関連

た。また、休薬あるいは非連日投与が実施された患者は23名、休薬と非連日投与の両方が実施された患者は8名であった。休薬と非連日投与の両方が実施された患者はすべて、副作用のためにゲフィチニブを休薬した後、再開時に非連日投与が実施されていた。

平均服薬日数率は全対象患者では 0.90 ± 0.16 、非連日投与群では 0.76 ± 0.17 であった。平均治療継続期間は全対象患者では 312.8 ± 337.5 日、連日投与群では 184.4 ± 218.5 日、非連日投与群では 496.9 ± 394.1 日であった。非連日投与群における服薬日数率と治療継続期間の関連を図1に示す。服薬日数率が0.5未満であったのは1名のみであった。

3. 非連日投与による副作用のコントロール状況

実施された非連日的な投与方法を表3に示す。最も多かった投与方法は2日に1回の服用であり、19名に実施されていた。

各副作用に対する休薬または非連日投与の実施状況を表4に示す。休薬はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) およびアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇に対して最も

多く実施されていた。非連日投与はASTおよびALT上昇、食欲不振、皮疹に対して多く実施されていた。肝機能障害が発現した全患者において、AST上昇とALT上昇は併発していた。肝機能値の上昇に対する休薬の平均開始日は 142.0 ± 125.3 日、非連日投与の平均開始日は 136.0 ± 131.5 日であった。食欲不振に対する非連日投与の平均開始日は 143.3 ± 127.3 日、皮疹に対しては 136.0 ± 109.4 日であった。副作用コントロール率は、肝機能値上昇に対しては0.83、食欲不振に対しては0.67、皮疹と掻痒に対しては1.0であった。非連日投与にて副作用がコントロールできなかった患者は3名であり、副作用の内訳は食欲不振2名、肝機能障害1名であった。21名中18名の副作用が非連日投与によりコントロールされた。

肝機能値の上昇に対して非連日投与を実施した6名におけるASTおよびALTの最高値を、非連日投与前と非連日投与中にて比較した結果を図2に示す。ASTの平均値は非連日投与前が 109.0 ± 45.7 IU/L、非連日投与中が 62.5 ± 32.6 IU/L であり、非連日投与により有意に低下した ($P = 0.048$)。ALTの平均値は非連日投与前が 168.3 ± 56.2 IU/L、非連日投与中が 104.5 ± 51.2 IU/L であり、非連日投与により有意に低下した ($P = 0.019$)。肝機能値の上昇によりゲフィチニブが中止された1例は、肝機能値上昇後の休薬にて肝機能値の軽快が認められたものの、非連日的に再投与を開始した後に肝機能値の再上昇が認められたために治療継続困難と判定され、治療終了となった。

表3 非連日投与方法の内訳

服用回数	実施患者数
2日に1回	19
1週間に4回	2
1週間に5回	1
3日に2回	1

表4 各副作用に対するゲフィチニブの休薬および非連日投与の実施状況

a. 休薬に関して

副作用	休薬実施患者数	開始日 ^{*1}
AST 上昇	5	142.0 ± 125.3 ^{*2}
ALT 上昇	5	142.0 ± 125.3 ^{*2}
皮疹	2	202, 98
悪心	1	55
呼吸困難	1	17
白血球減少	1	587
掻痒	1	286
食欲不振	1	45

b. 非連日投与に関して

副作用	非連日投与実施患者数	副作用軽快患者数	副作用コントロール率	開始日 ^{*1}
AST 上昇	6	5	0.83	136.0 ± 131.5 ^{*2}
ALT 上昇	6	5	0.83	136.0 ± 131.5 ^{*2}
食欲不振	6	4	0.67	143.3 ± 127.3 ^{*2}
皮疹	6	6	1.0	136.0 ± 109.4 ^{*2}
掻痒	3	3	1.0	239.3 ± 148.8 ^{*2}
爪囲炎	1	1	1.0	129
倦怠感	1	1	1.0	115
呼吸困難	1	1	1.0	158
舌痛	1	1	1.0	158
皮膚剥離	1	1	1.0	39
不安 ^{*3}	1	—	—	1
不明	1	—	—	252

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

^{*1} 治療開始から休薬または非連日投与開始までの経過日数

同一の副作用に対して複数回の休薬または非連日投与が実施された場合は，初回までの経過日数

^{*2} Mean ± SD^{*3} 治療前から副作用に対する患者の不安が強かったため，非連日投与にて治療開始

図2 ASTおよびALT最高値の非連日投与前と非連日投与中の比較 (n = 6)

A：AST最高値の比較，B：ALT最高値の比較

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

考 察

ゲフィチニブは皮膚障害、肝機能障害、消化器症状等が高頻度に発現する薬剤であり、副作用をコントロールするためには減量を必要とする場合がある。当院では、ゲフィチニブの半錠分割投与は行われていない。本研究では、ゲフィチニブの副作用管理を目的に実施した休薬並びに非連日投与の実施状況を詳細に調査し、有用性の検討を行った。

休薬または非連日投与は全対象患者 56 名中 23 名 (41.1%)、非連日投与は 21 名 (37.5%) に実施されており、約半数の患者において連日投与では忍容不良の副作用が発現していると考えられた。日本病院薬剤師会学術第 2 小委員会 (第 2 小委員会) が多施設共同で行った調査では、対象患者の 19.4%¹¹⁾あるいは 20.6% (政 賢悟, 肺がん患者を対象としたゲフィチニブの投与量に関する実態調査, 医療薬学フォーラム 2012 講演要旨集, 福岡, 2012 年 7 月 14-15 日, p.231) に休薬や非連日投与を含むゲフィチニブの減量投与が行われ、減量理由としては皮膚障害が最も多かった (政ら) と報告している。Sato³⁾らは非連日投与の実施に至った理由の内訳は示していないが、46.5%の患者に 2 日の 1 回の投与が実施されたと報告している。³⁾ 本村らは 54%の患者が副作用のため連日投与の継続が困難であり、その理由としては肝機能障害が最も多かったと報告している (本村泰雄, EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者における Gefitinib 連日投与による副作用の検討, 日本呼吸器学会雑誌, 2008, 46 (suppl.1), p.132)。非連日投与の実施状況は報告によって異なるが、本研究から得られたデータでは、Sato³⁾らの報告と非連日投与の実施率が近かった。また、第 2 小委員会では、治療期間に非連日投与や休薬期間を含む場合の投与量を連日投与量に換算した結果、平均 225.7 mg であったと報告しており、¹¹⁾ 本研究結果の 225 mg (全対象患者における平均服薬日数率 0.90×250 mg) と同等であった。政らおよび本村らは、体表面積が低値であることが副作用のために連日投与が困難になる有意な危険因子となること、さらに政らは高齢であることも有意な危険因

子であることを報告しているが、本研究においては連日投与群と非連日投与群の患者背景因子に有意差は認められなかった。非連日投与の服薬方法としての指示は多岐に及んだが、反復投与時のゲフィチニブの半減期は 41.3 時間であること¹⁰⁾から、非連日投与の方法が 2 日に 1 回以上の患者と血中濃度が著しく低下する 2 日に 1 回未満の患者の副作用に対する非連日投与の有用性を同等に評価することは適切ではないと考えたため、本研究では 2 日に 1 回未満の投与方法により治療が継続された患者は対象から除外した。

本研究の対象患者の 62.5% (35 名) がゲフィチニブの AUC を低下させる薬剤を併用しており、その全例で H₂RA または PPI を服用していた。田中らは、H₂RA の併用はゲフィチニブ治療による無増悪生存期間および全生存期間に影響を及ぼさず、PPI の併用は無増悪生存期間には影響を及ぼさないが、ゲフィチニブと PPI を同時刻に服用することにより全生存期間は有意に短縮する可能性がある¹²⁾と報告している。PPI の併用患者に対してゲフィチニブの非連日投与を行う際は、治療強度のさらなる低下を回避するために、ゲフィチニブと PPI の服用間隔をあける必要があると考えられた。

非連日投与により 21 名中 18 名の副作用が軽快し、治療を継続することが可能であった。ただし本研究は後方視的な調査であるため、食欲不振や皮疹については重篤度を明確に判定することができず、診療録に記載された軽快という語句や治療継続という結果により非連日投与が有効であったと判断した。そこで、客観的に非連日投与の有用性を評価するために、検査値による判定が可能である肝機能障害について、より詳細な調査を行った。その結果、非連日投与中の肝機能値の最高値は非連日投与前と比較して有意に低下していることが明らかとなった。ゲフィチニブが奏効しているにもかかわらず肝機能障害にて連日投与の継続が困難になった場合、非連日投与により治療を継続できる可能性が考えられた。

休薬および非連日投与により副作用の改善が得られる一方、治療強度の低下により奏効期間が短縮する可能性が考えられる。ゲフィチニブの第 I

相試験においては腫瘍縮小効果に関して明らかな用量依存性が認められず,¹³⁾ ある用量以上では抗腫瘍効果がプラトーになる可能性があること,⁴⁾ 反復投与時のゲフィチニブの半減期は41.3時間であること¹⁰⁾ から2日に1回の投与であれば治療効果が得られる可能性があること、ゲフィチニブの奏効後の再発に関しては耐性遺伝子の関連が明らかになっているため,¹⁴⁾ 奏効期間は治療強度以外の影響を受けている可能性があること、SatoHらが他施設共同の第III相無作為化比較試験であるNEJ002試験²⁾ の層別解析を行った結果、副作用により2日に1回の服用にゲフィチニブを減量した患者群の治療効果は、連日投与のみを実施した患者群に劣らなかったことを報告している等,³⁾ 非連日投与による治療効果を支持する判断材料もあるが、本研究はゲフィチニブの副作用に対する非連日投与の有用性を検証することを目的としたものであるため、非連日投与の治療強度への影響について結論を出すことはできない。非連日投与による治療効果を評価するためには、連日投与群と患者背景因子を同等にした大規模な前向き比較試験の実施が必要であると考え、本研究において連日投与群と比較して非連日投与群の治療継続期間が長期である傾向が認められたが、この理由としては、休薬および非連日投与の開始日に着目したい。肝機能障害、食欲不振、皮疹に対しては、治療開始から約130日を経過した後に休薬あるいは非連日投与の実施が必要とされていた。ゲフィチニブによる副作用に対しては、長期に渡り治療を継続する中で非連日投与を必要とする場合もあり、治療継続期間が短期であった症例は、副作用の管理を必要とする前のがん病変の増悪のために治療が終了となったために、連日投与群に振り分けられたのではないかと考えられた。

ゲフィチニブによる副作用に対する非連日投与の有用性を示した報告はこれまでも見られる。藤田らは12名に対してゲフィチニブの非連日投与を実施し、全例で副作用が軽減したことを報告しているが、対象となった副作用は皮疹や下痢が多く、肝障害は1名のみであり重篤度については詳述していない。⁴⁾ 梶山らは8例に対してゲフィチニブの非連日投与を実施し、そのうち2例は

grade2 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) の肝機能値異常であったと報告しているが、非連日投与による転帰については詳述していない。⁵⁾ また、Chenらは、ゲフィチニブにより92名中6名に肝機能障害が発現したが、減量が必要とされたのは重篤度がgrade2であった1名のみであり、残り5名はgrade1であったため減量を必要としなかったと報告している。¹⁵⁾ これらの報告から、ゲフィチニブによる副作用に対して非連日投与が有用であることは明らかになっているが、複数例の肝機能障害に対して実施された非連日投与の有用性を詳細に検討した報告はこれまでに見られない。本研究では、56名中6名に肝機能値上昇が発現し、そのうち5名は非連日投与によりゲフィチニブの治療継続が可能であったことを示した。また、肝機能値上昇が認められた6名における非連日投与前と非連日投与中の肝機能値の最高値を比較した結果、非連日投与により肝機能値の上昇が有意に抑制できたことを示した。これらは、既報にはない新たな知見であると考えられた。

本研究の限界として単施設における調査であること、各副作用に対する症例数が少数であること、非連日投与の開始基準が定められておらず、主治医の判断で開始されたことが挙げられる。本研究結果より肝機能障害を含む各副作用に対して非連日投与が有用であることが示唆されたが、今後は、副作用の重篤度等による非連日投与の開始基準と非連日的な投与方法の基準に関するプロトコルを作成し、多施設共同によりプロスペクティブに症例を蓄積する必要があると考える。

以上、ゲフィチニブにより発現する肝機能障害、食欲不振、皮疹等に対しては、非連日投与の実施により治療を継続できる可能性が高いと考えられた。EGFR遺伝子変異陽性例に対する有用性²⁾ が報告されて以来、非小細胞肺癌治療におけるゲフィチニブの存在価値は高まってきている。ゲフィチニブが奏効し病勢の進行が抑制されている患者に対しては、副作用による治療終了を回避し、がん病変が増悪するまで治療を継続することで、無増悪生存期間を延長できる可能性が考えられる。長期に渡りゲフィチニブによる治療を継続す

るためには副作用のコントロールが不可欠であり、非連日投与は有効な手段の1つになると考えられた。

引用文献

- 1) 吉田 茂, ゲフィチニブプロスペクティブ調査 (特別調査) 結果報告, 医薬ジャーナル, 2005, **41**, 772-789.
- 2) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T, Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR, *N Engl J Med*, 2010, **362**, 2380-2388.
- 3) Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Yoshizawa H, Hagiwara K, Nukiwa T, Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations, *J Thorac Oncol*, 2011, **6**, 1413-1417.
- 4) 藤田琢也, 寺本晃治, 尾崎良智, 手塚則明, 澤井聡, 藤田美奈子, 藤野昇三, ゲフィチニブ隔日投与症例の検討, *Jpn J of Lung Cancer*, 2007, **47**, 9-12.
- 5) 梶山智子, 北里裕彦, 池田二郎, 阿部一朗, 末友仁, 佐藤留美, 松永和子, 合原るみ, 大久保洋, 末安禎子, 星野友昭, 高田昇平, 岡林 寛, 川崎雅之, 岩永知秋, 相澤久道, 80歳以上の高齢者非小細胞肺癌へのゲフィチニブ (イレッサ®) 投与に関する臨床的検討, 呼吸と循環, 2008, **56**, 527-532.
- 6) 藤本勝洋, 赤木隆紀, 白石素公, 久良木隆繁, 渡辺憲太郎, Gefitinibの隔日投与が奏効した肺腺癌の1例, 肺癌, 2005, **45**, 833-837.
- 7) 平野 聡, 佐野和美, 森井 栄, 森田あかね, 竹田雄一郎, 宇留賀公紀, 杉山温人, 小林信之, 工藤宏一郎, Gefitinibの再増量により抗腫瘍効果が再度確認された肺腺癌の1例, 癌と化学療法, 2009, **36**, 1333-1336.
- 8) 富崎真一, 竹中朋祐, 森園剛樹, 田中達也, 桃崎宣明, 井上文夫, 肺癌脳転移に対してガンマナイフ療法 化学療法後Gefitinib隔日投与が有効であった1例, 癌と化学療法, 2009, **36**, 2607-2610.
- 9) 古林郁乃, 勝見祥子, 浅田秀夫, 宮川幸子, 福岡和也, 木村 弘, ゲフィチニブ (イレッサ®) による皮膚症状, 日本皮膚科学会雑誌, 2004, **114**, 1107-1113.
- 10) イレッサ®錠インタビューフォーム 第18版, アストラゼネカ株式会社, 2012年5月改訂.
- 11) 近藤元三, 合澤啓二, 宇都直哉, 大坪泰昭, 北岡朋子, 齋藤秀之, 寺田智祐, 濱田哲暢, 政 賢悟, 松永 尚, 平成22年度学術委員会学術第2小委員会報告 経口がん分子標的治療薬の投与量並びに適正使用に関する実態調査, 日本病院薬剤師会雑誌, 2011, **47**, 942-945.
- 12) 田中康平, 菱沼 滋, 三田充男, 深谷 寛, 佐川賢一, 兼村俊範, 庄司 優, 非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブの抗腫瘍効果に制酸薬が与える影響, 医療薬学, 2010, **36**, 832-839.
- 13) Herbst RS, Kies MS, ZD1839 (Iressa™) in Non-Small Cell Lung Cancer, *The Oncologist*, 2002, **7**, 9-15.
- 14) Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, Johnson BE, Eck MJ, Tenen DG, Halmos B, EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib, *N Engl J Med*, 2005, **352**, 786-792.
- 15) Chen J, Gu R, Wang Q, Dassarat M, Yin Z, Yang K, Wu G, Gefitinib-induced hepatotoxicity in patients treated for non-small cell lung cancer, *Onkologie*, 2012, **35**, 509-513.