

2002年7月作成（第1版）

劇薬、指定医薬品、
要指示医薬品：注意－医師等の処方せん・
指示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

イレッサ錠250

ゲフィチニブ錠

IRESSA[®] Tablets 250

日本標準商品分類番号

874291

承認番号	21400ANIY00188
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	2002年7月
国際誕生	2002年7月

貯法	室温保存
有効期間	12ヵ月（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

【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250 mg
添加物	乳糖、セルロース、クロスCMC-Na、ポビドン、ラウリル硫酸Na、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、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	
直径	約11 mm
厚さ	約5.4 mm
重量	約0.5 g
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）
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、代謝及び排泄機能が低下しているため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。〕
- 重要な基本的注意
(1) 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。
- 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）
- 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。
- 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(1)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。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（エリスロマイシン等）、リトナビル、硫酸インジナビルエタノール付加物、塩酸ジルチアゼム、塩酸ペラバミル等	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、左記薬剤のようなCYP3A4阻害剤との併用で、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時間にわたる胃内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250 mg/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%）、さ瘡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250 mg/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%）、さ瘡25例（24.5%）、皮膚乾燥13例（12.7%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) 重度の下痢（1%未満）、脱水を伴う下痢（1～10%未満）：重度の下痢又は脱水を伴う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。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑（頻度不明^{注1)}）：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。
- 3) 肝機能障害（1～10%未満）：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害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（1）参照）
- 4) 間質性肺炎（頻度不明^{注1)}）：間質性肺炎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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

発現部位	10%以上	1～10%未満	頻度不明 ^{注1)}
全身		無力症	
皮膚	発疹、そう痒症、皮膚乾燥、さ瘡等の皮膚症状	爪の障害	
眼 ^{注2)}		結膜炎、眼瞼炎	角膜びらん ^{注4)}
消化器	下痢、嘔気	嘔吐、食欲不振、口内炎	
肝臓		肝機能障害 (AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等)	
その他			INR上昇 ^{注3)} 、 出血 ^{注4)}

注1) 第II相国際共同臨床試験及び米国第II相臨床試験（いずれも本剤250mg/日投与群）以外でのみ認められた副作用は頻度不明とした。

注2) 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3) 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

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) 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 vivo*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、個体別に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。
- (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。
- (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、創傷治癒を完全に妨げないという以下の報告もある¹⁾。[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/day）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。]
- (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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 日本人固形癌患者における本剤225 mg^{注1)}単回及び反復経口投与時の血中濃度²⁾

日本人固形癌患者（n=6）に本剤225 mg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225 mg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。

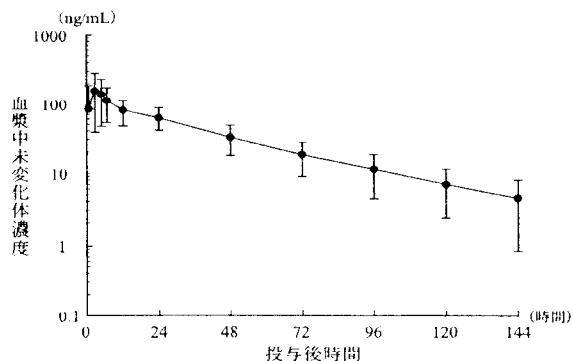


図 日本人固形癌患者における本剤225 mg経口投与時の血漿中未変化体濃度推移（平均値±標準偏差、n=6、片対数表示）

表 日本人固形癌患者における本剤225 mg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1) (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フ濃度

日本人固形癌患者 (n=6) に本剤225 mg^(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 (トラフ濃度) を以下に示す。反復投与によりAUC_{0-∞}は約2.5倍増加した。⁽²⁾

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フ血漿中未変化体濃度は264±5.8(平均±標準偏差)ng/mLであった。⁽³⁾

表 日本人固形癌患者における本剤225 mg経口投与時のトラフ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1相臨床試験において日本人⁽²⁾及び欧米人⁽⁴⁾固形癌患者に本剤を50~700 mg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、有意な種差は認められなかった。⁽⁵⁾

(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。⁽⁵⁾

(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。⁽⁶⁾

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1400 Lであった。⁽⁵⁾

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。(in vitro)⁽⁷⁾

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2種の代謝物が認められた。主代謝物はO-脱メチル体であり、その血漿中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。本薬の代謝には主にCYP3A4が関与していることから、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500 mL/分であった。⁽⁵⁾

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。⁽⁸⁾

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。⁽⁹⁾

【臨床成績】

1. 国内臨床試験⁽²⁾

各種固形癌患者を対象に本剤50~700 mg/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⁽¹⁰⁾

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250 mg/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。

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⁽¹¹⁾

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250 mg/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。

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 ≥ +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: 0.054 μmol/L)。⁽¹²⁾

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。⁽¹³⁾

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0.027 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。⁽¹⁴⁾

また、DNA断片化⁽¹⁵⁾及び組織形態学的観察⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾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。⁽¹⁸⁾

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¹⁹⁾

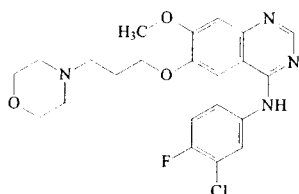
ヒトの主要代謝物O-脱メチル体のEGF刺激下での細胞増殖に対する阻害作用はゲフィチニブの約14分の1であり、本代謝物の臨床効果への寄与は小さいと思われる。

【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 : C₂₃H₂₁ClFN₄O₃

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、pH 4~6の間で溶解度は大きく低下し、pH 6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 (下表) 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、pH 5.0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。

表 イレッサ錠 250 の溶出率

試験液	溶出率 (%)		
	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) Nakamura, Y., et al. : Experimental Eye Research, 72 (5), 511, 2001
- 2) 社内資料
- 3) 社内資料
- 4) Ranson, M., et al. : J. Clin. Oncol., 20, 2240, 2002
- 5) 社内資料
- 6) 社内資料
- 7) 社内資料
- 8) 社内資料
- 9) 社内資料
- 10) 社内資料
- 11) 社内資料
- 12) 社内資料
- 13) Woodburn, JR., et al. : Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 38, 633 Abs4251, 1997
- 14) 社内資料
- 15) Ciardiello, F., et al. : Clin. Cancer Res., 6, 2053, 2000
- 16) Chan, K. C., et al. : Cancer Res., 62, 122, 2002
- 17) Albanell, J., et al. : J. Clin. Oncol., 20, 110, 2002
- 18) Ciardiello, F., et al. : Clin. Cancer Res., 7, 1459, 2001
- 19) 社内資料

【文献請求先】

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

®: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2002

AstraZeneca

製造・販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号