

新しい抗癌剤 分子標的治療

武田晃司¹

要旨 非小細胞肺癌に対する分子標的薬として、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)であるゲフィチニブ(イレッサ[®])とエルロチニブ(タルセバ[®])が臨床応用され、いくつかの臨床試験の結果より、重要な知見が明らかにされつつある。ゲフィチニブは我が国で世界に先駆けて2002年7月に承認され、すでに多くの患者に投与されているが、急性肺障害による死亡例が相次ぎ、社会的問題にまで発展した。一方、エルロチニブはセカンドライン以降の進行非小細胞肺癌患者を対象にしたプラセボとの比較試験(BR21)で、エルロチニブ群が統計学的に有意に生存期間の延長をもたらした。EGFR-TKIの奏効を予測する因子として今までに行われた臨床試験などの検討より、女性、腺癌、非喫煙、日本人等が挙げられていたが、EGFRの遺伝子変異がEGFR-TKIの感受性に関与しているとの報告がなされ、個別化治療へ繋がるものと期待される。最近の癌分子標的治療に関する分野の基礎および臨床研究の進展にはめざましいものがあり、さらに多くの知見が積み重ねられている。最も我々を驚かせたことは、BR21と同じ試験デザインで行われたゲフィチニブとプラセボの比較試験(ISEL)の結果が、ゲフィチニブの有意な生存期間延長を証明できなかったことである。また、EGFRの遺伝子変異については多くの研究がなされ、EGFR-TKIの効果予測因子として臨床に応用できることが示唆された。(肺癌. 2005;45:793-799)

索引用語 エルロチニブ, ゲフィチニブ, 上皮成長因子受容体, 非小細胞肺癌, 分子標的治療

New Chemotherapeutic Agents Molecular Targeted Therapy for NSCLC

Koji Takeda¹

ABSTRACT Gefitinib (Iressa[®]) and erlotinib (Tarceva[®]) which are epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), have been used in treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Several clinical trials have revealed important findings in the clinical therapeutic mechanism of EGFR-TKI. In Japan, gefitinib was approved by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, for the first time in the world, in July 2002. A large number of patients with NSCLC have received gefitinib. High incidence and mortality due to interstitial lung disease (ILD) induced by gefitinib gave rise to public criticism of the early approval. A randomized phase III trial (BR21) of erlotinib compared with placebo in NSCLC patients with previous chemotherapy showed that erlotinib had a significant survival advantage. Various predictive factors of EGFR-TKIs were revealed by several clinical trials such as female gender, adenocarcinoma, non-smoker, Japanese ethnicity. It is very exciting that EGFR gene mutations are related with response to EGFR-TKIs. This finding is expected to open the door to individualized treatment. Preclinical and clinical studies of molecular targeted therapy are making rapid progress. Recently, a randomized controlled trial of gefitinib compared with placebo in second-line treatment for NSCLC failed to show a significant survival advantage of ge-

¹大阪市立総合医療センター臨床腫瘍科.
別刷請求先: 武田晃司, 大阪市立総合医療センター臨床腫瘍科,
〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22.

¹Department of Clinical Oncology, Osaka City General Hospital,
Japan.

Reprints: Koji Takeda, Department of Clinical Oncology, Osaka
City General Hospital, 2-13-22 Miyakojimahondohri, Miyakojima-ku,
Osaka 534-0021, Japan.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

fitinib. EGFR mutations were indicated to be reliable predictive factors of response and survival in patients with NSCLC (*JJLC*. 2005;45:793-799)

KEY WORDS Erlotinib, Gefitinib, Epidermal growth factor receptor (EGFR), Non-small cell lung cancer (NSCLC) Molecular targeted therapy

はじめに

上皮成長因子のリン酸化部位を特異的に阻害する分子標的治療薬としてゲフィチニブ、エルロチニブという2つの薬剤が開発されている。早期の臨床開発段階でこれらの上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) は非小細胞肺癌、特に腺癌に感受性が高いことが判り、以後の臨床開発は非小細胞肺癌を対象に進められた。

我が国においては、ゲフィチニブは世界に先駆けて2002年7月に承認され、既に2年間の臨床使用経験を持つ。世界的にも多くの地域で臨床導入がなされているが、臨床におけるゲフィチニブの位置付けはまだ確立されていない。エルロチニブは我が国においては、まだ第II相試験が進行中の段階である。2004年の米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO) では進行非小細胞肺癌のセカンドラインで、プラセボとの比較においてエルロチニブ単剤治療が有意に生存期間を延長するとの報告¹がなされた。

さらに2004年4月、上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子に変異を有する腫瘍がEGFR-TKIに感受性を示すことが報告され、世界中の注目を集めた^{2,3}。このことは

EGFR-TKIが真の意味での分子標的治療薬であり、オーダーメイド治療に繋がる可能性を示唆している。

我が国で行われたゲフィチニブの臨床第I相試験

ゲフィチニブおよびエルロチニブは両剤ともキナゾリン骨格を持った分子量450程度の小分子化合物である。経口投与可能で、EGFRチロシンキナーゼに選択的に結合し、ATPの結合を競合的に阻害する。その結果、上皮成長因子のシグナル伝達がブロックされ、腫瘍細胞の増殖が抑制されると言われている⁴。

ゲフィチニブの臨床開発は日米欧の三極を中心に世界同時に進められた。我が国ではゲフィチニブを14日間連続経口投与、14日間休薬の間の投与のスケジュールが検討された⁵。ゲフィチニブの用量は50 mg/日から700 mg/日まで増量され、用量規制毒性は下痢と肝機能障害であった。また、米国と欧州では28日間連続投与のスケジュールも検討され、600 mg/日を超える用量を投与した場合には毒性発現のために投与中断や減量を要したが、毒性プロファイルは非常に好ましいものであった⁶⁻⁸。薬物体内動態は用量相関を認め、試験間に差は見られなかった。これらの第I相試験には、その大半が強力な治療歴のある非小細胞肺癌患者が組み入れられていたが、150

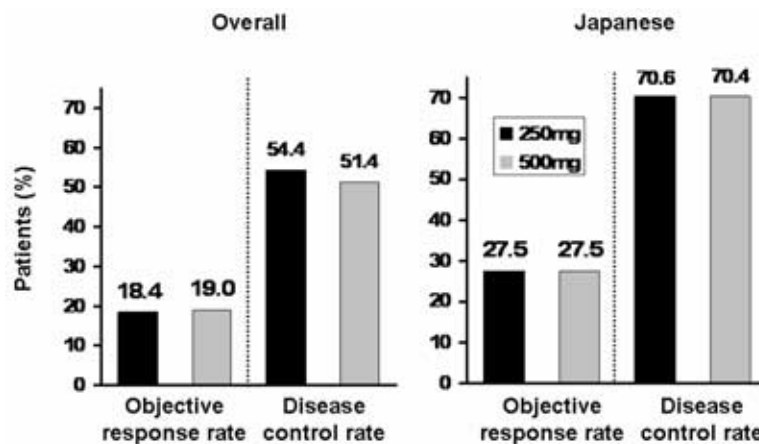


Figure 1. Objective response rate and disease control rate in IDEAL-1.

There were no significant differences in objective response rate and disease control rate between patients treated with 250 mg and 500 mg. Both objective response rate and disease control rate in Japanese were higher than non-Japanese patients.

Table 1. Exploratory Analysis of Prognostic Factors in IDEAL-1 (Multivariate analysis)

Variable	Logistic regression analysis (response)		Cox regression analysis (MST)	
	Odds ratio (p value)		Hazard ratio (p value)	
PS	0-1/2	6.26 (0.081)	3.54 (< 0.0001)	6.17 (< 0.0001)
Other treatment *	Yes/No	6.01 (0.011)	0.87 (0.684)	0.91 (0.787)
Histology	Ad/Others	3.45 (0.021)	1.66 (0.006)	1.56 (0.039)
Gender	F/M	2.65 (0.017)	1.32 (0.158)	0.99 (0.954)
Ethnicity	Japanese/Non-Japanese	1.64 (0.253)	2.54 (< 0.0001)	1.82 (0.007)
Smoking history †	Non-smoker/Smoker			1.90 (0.017)

* Other treatments include picibanil, investigational drugs, minomycin, marimastat and tamoxifen

† Based on FACT-L questionnaire at baseline

mg/日から 800 mg/日の用量で腫瘍縮小効果または症状改善が認められた。これらのデータに基づき、ゲフィチニブは 1 日 1 回連日経口投与が適当であり、第 II 相における試験用量として 250 mg/日と 500 mg/日の 2 種類の用量が選択された。

ゲフィチニブの臨床第 II 相試験

再発非小細胞肺癌を対象として、2 つの第 II 相多施設二重盲検並行群間比較試験 (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer: IDEAL-1⁹ および IDEAL-2¹⁰) が施行された。我が国は IDEAL-1 に参加し、210 例中 102 例の日本人患者が登録された。IDEAL-1 の抗腫瘍効果と病勢コントロール率を Figure 1 に示す。抗腫瘍効果および病勢コントロール率について 250 mg/日投与と 500 mg/日投与との間に有意差はなかった。奏効率は既治療例に対する成績としては非常に有望であった。さらに、生存期間中央値は IDEAL-1 で 7.6 ヶ月 (250 mg/日) および 7.9 ヶ月 (500 mg/日)、IDEAL-2 では 6.5 ヶ月 (250 mg/日) および 5.9 ヶ月 (500 mg/日) であった。250 mg/日群と 500 mg/日投与群では奏効率に違いはなく、500 mg/日投与群に毒性の頻度がやや高い傾向にあり、250 mg 連日投与が適切な投与量と結論された。

IDEAL-1 では日本人においてより奏効率が高いことが観察されたが、それは日本人の患者背景がよいことに起因すると言われた。しかし、予後因子に関する多変量解析を行ったところ、PS は当然ながら、腺癌であることとともに日本人であることが独立した予後因子とされ、さらに非喫煙者であることも予後因子として挙げられた (Table 1)。¹¹

未治療非小細胞肺癌に対する プラチナ併用化学療法への EGFR-TKI の追加効果

非小細胞肺癌に対するファーストライン治療として既存の化学療法とゲフィチニブの併用療法が検討された。

前臨床試験で、ゲフィチニブは、プラチナ製剤、ゲムシタピン、およびタキサン系抗癌剤などの様々な化学療法剤の細胞傷害活性を増強することが観察された。^{12,13} Iressa Non-Small Cell Lung Cancer Trial Assessing Combination Treatment (INTACT) 試験では、化学療法治療歴のない進行非小細胞肺癌患者を対象に標準的化学療法にゲフィチニブを併用して治療成績が向上するかどうかを検討された。^{14,15} INTACT-1 では、シスプラチン+ゲムシタピン併用療法とこれにゲフィチニブを併用した治療法が比較され、INTACT-2 ではカルボプラチン+パクリタキセルにゲフィチニブを併用した場合としない場合が比較された。両試験とも 1000 例を超す症例登録による大規模な臨床試験であった。標準的化学療法とゲフィチニブとの併用は大いに期待されていたが、その期待に反して標準的化学療法に対するゲフィチニブの上乗せ効果は全く認められないというものであった。また、ゲフィチニブと同じ EGFR-TKI であるエルロチニブと標準化学療法の併用を検証する比較試験である TALENT¹⁶ と TRINITE¹⁷ においてもエルロチニブの上乗せ効果は認められなかった (Table 2)。

理由として元来化学療法に対する感受性の低い非小細胞肺癌において、化学療法に感受性のある細胞群とゲフィチニブに感受性のある群にオーバーラップがあるのではないかと、化学療法との併用によりゲフィチニブの薬効をマスクしてしまうのではないかなど、色々指摘されている。

ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎

我が国での承認までの臨床試験でのゲフィチニブの毒性には皮疹、下痢、肝障害があるものの従来の抗癌剤に比較して副作用が軽微であると考えられていた。しかし、市販後に重篤な急性肺障害・間質性肺炎の報告¹⁸ が相次ぎ、大きな社会問題にまで発展した。

ゲフィチニブ(イレッサ®)の発売元であるアストラゼ

Table 2. Randomized Phase III Trials of Platinum-containing Chemotherapy With or Without EGFR-TKI in Patients With Previously Untreated Non-small Cell Lung Cancer

	Chemo-therapy	EGFR-TKI	n	MST (months)	1-year survival rate (%)
INTACT-1 ⁹	CDDP GEM	Gefitinib (500 mg)	365	9.9	43
		Gefitinib (250 mg)	365	9.9	41
		Placebo	363	11.1	45
INTACT-2 ¹⁰	CBDCA PTX	Gefitinib (500 mg)	347	8.7	37
		Gefitinib (250 mg)	345	9.8	41
		Placebo	345	9.9	42
TALENT ¹⁶	CDDP GEM	Erlotinib (150 mg)	1172	9.9	41
		Placebo		10.2	42
TRIBUTE ¹⁷	CBDCA PTX	Erlotinib (150 mg)	539	10.6	47
		Placebo	540	10.5	44

Table 3. Epidemiologic Surveys on the Incidence and Mortality Rate of Interstitial Lung Disease Induced by Gefitinib

	WJTOG ²⁰	Okayama ²¹	AstraZeneca ²²
Period	Aug.2002-Dec.2002	Nov.2002-Oct.2003	Jun. 2003-Dec.2003
Number of Patients	1976	321	3354
Incident rate (%)	3.5	4.4	5.81
Mortality rate (%)	1.6	2.2	
Risk factors	Smoker, Male, Hypoxia	Poor PS, IPF	Poor PS, Smoker, IPF, Prior Cx

PS: performance status, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, Cx: chemotherapy

ネカ社の調査¹⁹によれば、ゲフィチニブは2002年7月5日に承認され、2002年12月までに約19000人以上に投与され、同年12月13日時点で358例(約1.9%)に急性肺障害・間質性肺炎が発症し、うち114人(約0.6%)が死亡したと報告されている。この報告はゲフィチニブ投与症例数が販売上からの推計であること、急性肺障害・間質性肺炎発症例が副作用自発報告によるものであることより、真の発症率を示しているのか疑わしい。そこで、西日本胸部腫瘍臨床研究機構(West Japan Thoracic Oncology Group: WJTOG)では参加86施設の協力を得て、2002年8月31日から同年12月31日までにゲフィチニブの投与を開始した約1900名の患者のレトロスペクティブな調査結果を報告した²⁰。ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎は3.2%(95%信頼区間: 2.5~4.1%)の頻度で発生し、1.3%(95%信頼区間: 0.8~1.9%)の死亡率があることが推定された。

さらに岡山のグループ²¹は同様のレトロスペクティブな調査を行い、アストラゼネカ社はプロスペクティブ調査(特別調査)²²を実施した。これらの3つの報告よりゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎を引き起こす

危険因子として、喫煙者、男性、既存の間質性肺炎・肺線維症、PS不良、等が判明した(Table 3)。臨床でゲフィチニブを投与するにあたり、そのリスクとベネフィットを慎重に勘案し、これらのデータを患者へのインフォームド・コンセントに生かすことが必要である。

再発非小細胞肺癌に対するエルロチニブとプラセボの第III相比較試験

2004年のASCOでセカンドラインの非小細胞肺癌患者に対してエルロチニブがプラセボに比較して有意に生存を延長するとの報告¹があった。

2001年8月~2003年1月の期間に、1~2レジメンの化学療法(70歳未満では少なくとも1レジメンの併用化学療法)を施行したstage IIIB/IV、PS 0~3のNSCLC患者731例が登録され、2:1の割合でエルロチニブ(150mg/日)群とプラセボ群とに無作為割付された。登録された患者群の年齢中央値は61歳、男性が64%、PS 1以下が67%を占め、50%が腺癌であった。また、50%が2レジメンの前治療歴があり、そのうち93%はプラチナ製剤、37%がタキサン系薬剤の治療歴を有していた。

Table 4. Results of BR21

	Erlotinib		Placebo		Hazard Ratio	P value
	N	MST (mo)	N	MST (mo)		
All patients	488	6.7	243	4.7	0.72	0.001
SD/PD/NE	449	5.7	241	4.7	0.86	0.073
SD/PD	367	7.4	204	6.7	0.82	0.037

その結果、プライマリーエンドポイントである全生存期間について、プラセボ群の生存期間中央値 (MST), 1 年生存率はそれぞれ 4.7 ヶ月, 22% であるのに対し, エルロチニブ群ではそれぞれ 6.7 ヶ月, 31% であり, エルロチニブ群が統計学的有意に優れていた ($p < 0.0001$, ハザード比: 0.71). セカンダリーエンドポイントである無増悪生存期間も, プラセボ群の 1.8 ヶ月に対し, エルロチニブ群は 2.2 ヶ月と優れていた ($p < 0.0001$, ハザード比: 0.61).

今回の報告は, 経口 EGFR-TKI であるエルロチニブが, 既治療 NSCLC においてプラセボを対照に生存期間および無増悪生存期間の延長と自覚症状および QOL の改善を示した初めての比較試験であり, 非常に重要な意義を持つものである。しかし, エルロチニブの奏効率はわずかに 9% であり, 生存期間の延長については, 奏効だけでなく SD (stable disease) も寄与している可能性があると思われる (Table 4)。

腫瘍の EGFR 遺伝子変異と EGFR-TKIs に対する奏効の関連

NSCLC に対する EGFR-TKIs の治療では, 劇的な効果を長期に持続する症例がある。臨床上的効果予測因子として, 腺癌, 女性, 非喫煙者, 日本人などが挙げられているが, これまで, 分子レベルでの効果予測因子は同定されていなかった。Paez ら²³ と Lynch ら³ の 2 つのグループでは, EGFR のチロシンキナーゼ部位における遺伝子変異がゲフィチニブ感受性に関与していることを示した。

2004 年の ASCO でも特別のセッションが設けられ, 両グループから報告がなされた。Lynch らの報告²⁴ によると, 化学療法歴のある進行 NSCLC 患者 275 例にゲフィチニブ単剤治療が行われ, 25 例 (9%) が奏効した。奏効例のうち, 腫瘍サンプルの解析が可能であった 9 例について EGFR 遺伝子の解析を行い, 8 例に EGFR 遺伝子変異を認めしたが, 非奏効例 7 例の解析では EGFR 遺伝子変異は認められなかった。EGFR 遺伝子変異のある症例の生存期間中央値は 20 ヶ月を超えていた。また, ゲフィチニブの治療を行っていない NSCLC 患者 25 例の解析で

は, 2 例 (8%) に同様の EGFR 遺伝子変異が認められた。検出された遺伝子変異を導入した各細胞株では, 野生株 (wild type) と比べ, EGFR がより強く活性化され, ゲフィチニブによって EGFR 活性が強く抑制されることが示された。これらの結果から, EGFR 遺伝子変異のある症例では, より低用量でゲフィチニブが奏効する可能性が示唆され, 反対に, EGFR 遺伝子変異のない症例では, 高用量によって治療効果を改善できる可能性が考えられた。

Janne ら²⁵ は NSCLC 患者 242 例 (米国から 184 例, 日本から 58 例) の腫瘍細胞について EGFR チロシンキナーゼ部位の遺伝子解析を行った。EGFR 遺伝子変異は, 腺癌, 女性, 日本人, 非喫煙者で有意に多く認められ, その割合は, これまでに報告されている奏効率の値に近似していた。

また, 進行 NSCLC に対するファーストライン標準化学療法にエルロチニブを加える意義があるかどうかを検討した TRIBUTE 試験¹⁷ に登録された 1079 症例のうち, 腫瘍サンプルの解析が可能であった 228 例について EGFR チロシンキナーゼ部位のエクソン 18-21 を解析したところ, 29 例 (12.7%) で変異が認められた。変異のある症例では, 化学療法単独群よりもエルロチニブ併用群で有意に奏効率が高く, エルロチニブ併用群での比較では, wild type よりも変異のある症例で有意に奏効率が高かった。変異のある症例での time to progression (TTP) や生存期間については, エルロチニブ併用の有無で有意差は認められなかったが, 治療内容にかかわらず, 変異のある症例で生存期間中央値が有意に長かった (Figure 2)。これらの結果から, EGFR 遺伝子変異は, 効果予測因子であると同時に, 予後因子でもあると考えられた。

ゲフィチニブとエルロチニブに奏効した患者に関して, 前述の 2 グループの報告に Pao ら²⁶ の報告を加え, EGFR 遺伝子変異を検出される割合をまとめた (Table 5)。全体では 37 例中 32 例 (87%) で認められたことから, 奏効例の多くが EGFR 遺伝子変異を有したことから, 13% は EGFR 遺伝子変異が陰性であることから, まだ解明されていないメカニズムが存在する可能性もあり, 遺伝子変異がない症例において EGFR チロシ

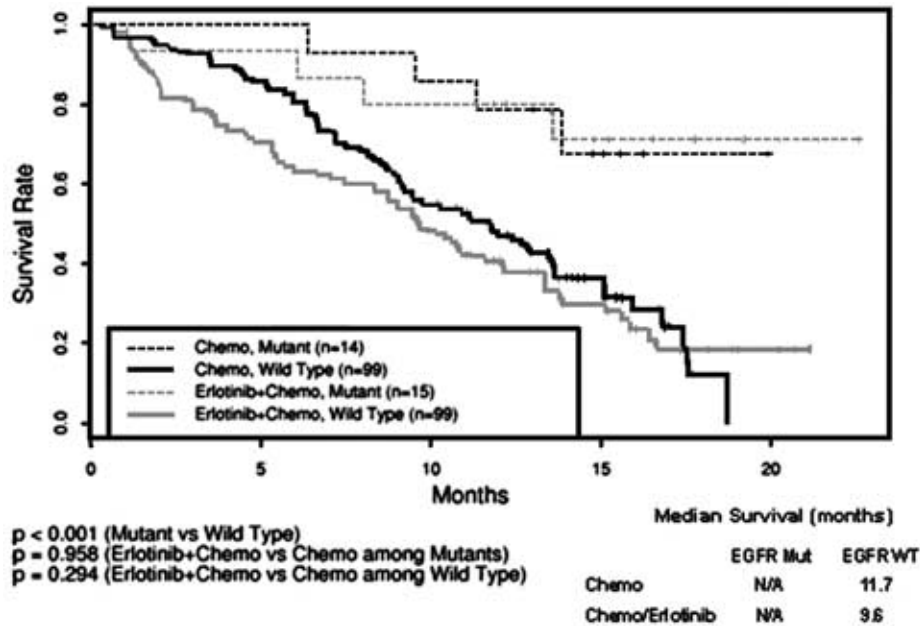


Figure 2. Survival by treatment received and EGFR mutation status in TRIBUTE²⁶.

There were no significant differences in survival time between erlotinib plus chemotherapy and chemotherapy alone among patients with both mutant and wild type EGFR. EGFR mutation status was considered to be not only a predictive factor for response and survival but also a prognostic factor in patients with NSCLC.

Table 5. Incidence of EGFR Mutation in Patients Responding to EGFR-TKIs

	EGFR mutation	agent
Paez, Janne	7/7	gefitinib
Lynch	8/9	gefitinib
Pao	7/7	gefitinib
Pao	7/9	erlotinib
Janne	3/5	erlotinib
Total	32/37 (87%)	

ンキナーゼ阻害剤を用いるべきでないと結論することはできない。

その後の非小細胞肺癌に対する分子標的治療の動向

ここまで、2004年10月時点でのNSCLCに対するEGFR-TKIの研究状況を示した。その後、NSCLCのセカンドライン治療でエルロチニブの有意な生存延長を証明したBR21と同じ対象、同じ試験デザインで行われたゲフィチニブとプラセボの比較試験(Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer: ISEL)の結果が報告された²⁷しかし、ISEL試験は期待に反してゲフィチニブ治療による有意な生存期間の延長を証明できなかった。サブセット解析で非喫煙者と東洋人に関してはゲフィチニブによる生

存の延長を認めたと、東洋人の中には日本人が含まれておらず、我が国におけるゲフィチニブの実地臨床での使用に関しても大いに議論された。日本肺癌学会ではゲフィチニブ使用に関するガイドライン²⁸を改定し、実地臨床におけるゲフィチニブの適正使用を推進している。

EGFR遺伝子変異とEGFR-TKIsに対する奏効や生存期間の延長に関しては、検査法の確立がなされていないことにも大きな原因がありそうだが、一定の見解を得るには至っていない。EGFR遺伝子増幅数あるいは腫瘍細胞表面へのEGFR蛋白の発現量がEGFR-TKIsに対する奏効や生存期間の延長をもたらすとの報告もあるが、更なる研究の成果が出ることを期待したい。

まとめ

肺癌に対して初めて有効性を示した分子標的薬剤であるEGFR-TKIについて我々はそれほど多くのことを未だ理解できていない。しかし、EGFR-TKIの効果予測因子が臨床的には非喫煙、腺癌、女性、東洋人などであり、さらにEGFR遺伝子変異や遺伝子増幅数といった因子もあることが判明してきた。EGFR-TKIが有効である患者群を選別できる可能性が示されたことは個別化治療への第一歩であると考えられる。

本論文の要旨は第45回日本肺癌学会総会(10月、横浜)に

において発表した。

REFERENCES

- 1 . Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC)following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group(NCIC CTG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;23:619. abstract
- 2 . Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304:1497-1500.
- 3 . Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Eng J Med.* 2004;350:2129-2139.
- 4 . Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, et al. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signaling. *Exp Cell Res.* 2003;284:31-53.
- 5 . Nakagawa K, Tamura T, Negoro S, et al. Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1839) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Ann of Oncol.* 2003;14:922-930.
- 6 . Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg ML, et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:3815-3825.
- 7 . Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol.* 2002;20:4292-4302.
- 8 . Ranson M, Hammond LA, Ferry D, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:2240-2250.
- 9 . Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:2237-2246.
- 10 . Kris M, Natale R, Herbst R, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. *JAMA.* 2003;290:2149-2158.
- 11 . 西脇 裕, 矢野清二, 田村友秀, 他 . 非小細胞肺癌患者に対する Gefitinib IDEAL 1 試験の日本人サブセット解析 . 癌と化学療法 . 2004;31:567-573.
- 12 . Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, et al. Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD-1839 (Iressa), an epidermal growth factor receptor-selective tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res.* 2000;6:2053-2063.
- 13 . Sirotnak FM, Zakowski MF, Miller VA, et al. Efficacy of cytotoxic agents against human tumor xenografts is markedly enhanced by coadministration of ZD1839 (Iressa) an inhibitor of EGFR tyrosine kinase. *Clin Cancer Res.* 2000;6:4885-4892.
- 14 . Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol.* 2004;22:777-784.
- 15 . Herbst R, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol.* 2004;22:785-794.
- 16 . Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna a, et al. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;23:617. abstract
- 17 . Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE : a phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;23:617. abstract
- 18 . Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet.* 2003;361:137-139
- 19 . ゲフィチニブ (イレッサ[®]錠 250) の急性肺障害・間質性肺炎(ILD)に関する専門家会議最終報告 . 2003年3月26日 .
- 20 . Takeda K, Yamamoto N. An epidemiological survey for interstitial lung disease induced by Gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2003;41:S250. abstract
- 21 . Hotta K, Harita S, Bessho A, et al. Interstitial lung disease (ILD) during gefitinib treatment in Japanese patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) Okayama Lung Cancer Study Group. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;23:629. abstract
- 22 . 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.
- 23 . Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304:1497-1500.
- 24 . Lynch TJ. Presented at the 40th Annual Meeting of ASCO, New Orleans, Louisiana, USA, 5-8 June 2004.
- 25 . Janne PA. Presented at the 40th Annual Meeting of ASCO, New Orleans, Louisiana, USA, 5-8 June 2004.
- 26 . Pao W, Zakowski M, Cordon-Cardo C, et al. Molecular characteristics of non-small cell lung cancer(NSCLC)patients sensitive to gefitinib. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;23:619. abstract
- 27 . Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Results of a Phase III placebo-controlled study(ISEL)of gefitinib(IRESSA) plus best supportive care(BSC)in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who had received 1 or 2 prior chemotherapy regimens. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2005;46:abs LB-6
- 28 . 日本肺癌学会 .ゲフィチニブ使用に関するガイドライン . 2005年3月15日 .
<http://www.haigan.gr.jp/gefiti-gaid.pdf>