

ゲフィチニブ使用に関するガイドライン

2005. 3. 15

2005. 7. 25

(改訂)

日本肺癌学会

第46 回日本肺癌学会会長 藤澤武彦

「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン作成委員会」

委員長 西條長宏

委員

加藤治文、工藤翔二、多田弘人、田村友秀、
早川和重、福岡正博、光富徹哉、山本信之、根来俊一

ゲフィチニブ（イレッサ®）は、EGFR チロシンキナーゼ阻害作用により抗腫瘍活性を發揮するとされている抗悪性腫瘍剤である。我が国も参加した第Ⅱ相国際共同治験（略称IDEAL-1、文献1）で、プラチナ製剤を含む前化学療法無効ないし再発進行非小細胞肺癌に対して、日本人では27.5%の奏効率が認められ、2002年7月5日世界に先駆けて手術不能又は再発非小細胞肺癌を適応症として厚生労働省（以下厚労省）から承認された。その後、2003年5月5日に米国食品医薬品局（FDA）は、標準的化学療法に不応となった進行非小細胞肺癌に対しゲフィチニブを単独投与で使用することを承認した。現在36の国と地域で承認されている。

我が国では市販後本剤投与が原因と思われる重篤な間質性肺炎/急性肺障害が次々と報告され社会的問題となってきた。2004年12月28日現在、厚労省、医薬品医療機器総合機構（以下機構）に報告されている「ゲフィチニブ使用との関連が疑われている急性肺障害・間質性肺炎等の副作用発現状況」によると、1473例が報告され、うち588人が死亡したとのことである。以下にその経過を記す。

2002年10月15日に厚労省の指示により、本剤による間質性肺炎/急性肺障害についての「緊急安全性情報」が発出された。2002年12月25日に厚労省は「第1回ゲフィチニブ安全性問題検討会」を開催し、翌26日に「検討結果に基づく対応通知」が発出された。同検討会は2003年5月2日にも開催された。アストラゼネカ社（以下ア社）は「ゲフィチニブの急性肺障害・間質性肺炎に関する専門家会議」を組織し、本剤との関連が疑われる急性肺障害・間質性肺炎発症例を解析し、2003年3月26日付で結果を報告した（文献2）。

ア社は2004年8月に「イレッサ®錠250 プロスペクティブ調査（特別調査）に関する結果と考察」を報告した（文献3）。それによると、2003年6月から同12月に登録された症例中、安全性評価対象 3322例について検討が行われ、「市販後調査における急性肺障害・間質性肺炎判定委員会」による評価結果は、「急性肺障害・間質性肺炎の発現率は5.81%（193例/3322例）」、「死亡例の割合は2.3%（75例/3322例）」とされた。急性肺障害・間質性肺炎の発現因子に関する多変量解析結果は、PS>2、有喫煙歴、間質性肺炎合併例、有化学療法歴が有意な因子とされた。急性肺障害・間質性肺炎の予後不良因子（転帰死亡）に関する多変量解析結果は、男性、PS>2 が有意な因子とされた。

日本肺癌学会はゲフィチニブの適正使用に関する見解をまとめることを目的として「ゲフィチニブの適正使用検討委員会」を設け、主として安全性の面から臨床試験及び実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドラインをまとめ、『「ゲフィチニブ」に関する声明』を本学会雑誌「肺癌」（第43巻第6号、2003年10月号）で公表した（文献4）。

2004年春米国から EGFR の遺伝子変異がゲフィチニブの感受性予測因子であることを示唆する報告がなされ注目を集めた（文献5、6）。しかも、EGFR の遺伝子変異を有する症例の背景因子が、臨床的にすでに明らかにされてきていた奏効予測因子、すなわ

ち非喫煙者、腺癌、女性、日本人（東洋人）とも相関する（文献7）ことが示され、本剤の感受性に深く関わりがあるのではないかと考えられている。

2004年12月17日ア社（本社、英国）は、1692例を対象とした生存期間を主要評価項目とする臨床試験（略称 ISEL、日本の施設はこの研究には参加していない）の初回解析結果を公表した。その後、2005年春の第96回米国癌研究会議（AACR）で最新データが報告（文献8）された。それによると、ゲフィチニブによる生存期間延長に関する全症例を対象とした解析では、層調整ログランク検定でハザード比 0.89、 $p=0.087$ 、（補助的に行われた Cox 回帰分析では $p=0.030$ ）、生存期間中央値（MST）はゲフィチニブ群で5.6ヶ月、プラセボ群で5.1ヶ月、1年生存率は前者で27%、後者で21%で、以上から推計学的有意差を認めなかったと報告された。腺癌症例を対象とした解析でもプラセボと比較し生存期間を有意に延長しなかった。ただし、342例の東洋人のサブセット解析では、ゲフィチニブ群で生存期間が改善することが示唆された（MST は前者で9.5ヶ月、後者で5.5ヶ月）。また、375例の非喫煙者を対象としたサブセット解析でも、ゲフィチニブ群で生存期間が改善することが示唆された（MST は前者で8.9ヶ月、後者で6.1ヶ月）。

この結果に対して、FDA は市場からのイレッサ回収の可能性をも含めた妥当な規制措置を決める予定との声明を出した。そして、FDA は2005年3月4日に「Oncologic Drugs Advisory Committee」（略称 ODAC）と称する公聴会において ISEL 試験結果を討議した。一方、ア社は欧州医薬品審査庁（EMA）への承認申請を取り下げると発表した。

わが国では、厚労省が2005年1月20日、同年3月10日、同月17日及び同月24日の4回にわたり「ゲフィチニブ検討会」を開催した。同会での検討結果を「ゲフィチニブ ISEL 試験の評価とゲフィチニブ使用に関する当面の対応についての意見」として公表（文献9）した。この文書は、「1 ISEL 試験結果について」、「2 EGFR 遺伝子変異の臨床応用について」および「3 ゲフィチニブ使用に関する当面の対応について」の3項目からなる。詳細は原文（文献9）を参照されたい。「3 ゲフィチニブ使用に関する当面の対応について」の第1項で、「国は、……、本ガイドラインの医薬関係者及び患者に対する周知を図ること。」をもとめ、「企業に対し、……、本ガイドラインを参考とする旨を添付文書に記載すること……」をもとめた。なお、この文書中の「本ガイドライン」とは、後述する日本肺癌学会作成の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」（2005年3月15日版）（文献10）のことである。この勧告を受けて本剤の添付文書が改訂（2005年3月改訂第11版）された。

このような背景の中で、2005年2月に厚労省医薬食品局安全対策課から日本肺癌学会に対して、最近の知見を踏まえて実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドラインの改訂が依頼された。これを受けて日本肺癌学会は2005年2月17日「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン作成委員会」（以下作成委員会と略す）を組織した。作成委員会は、2003年10月に本学会が公表した『「ゲフィチニブ」に関する声明』をもとにその後の知見を踏まえて、ゲフィチニブから利益を得られる可能性の高い集団を明らかにし、

本剤の実地医療におけるベネフィット/リスク比を高める観点から「実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドライン」を作成し2005年3月15日付けで公表した(文献10)。

2005年5月に行われた第41回米国臨床腫瘍学会(ASCO)において、手術不能局所進行非小細胞肺癌(病期Ⅲ)に対する化学放射線療法とそれに引き続く3サイクルのドセタキセルによる地固め化学療法後にゲフィチニブを維持療法として投与することの意義を問う無作為化第Ⅲ相試験で、ゲフィチニブ投与により生存期間の向上が示されなかっただけでなく、むしろ同試験ではゲフィチニブの生存に対する否定的な影響を除外し得ないと報告された(文献11)。これを受けて、当学会も本ガイドラインを修正した。

なお、本ガイドラインは刻々変化するゲフィチニブに関する世界情勢により、今後も適時改訂されることに留意されたい。

実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドライン

●適応

1. 本剤添付文書の「効能・効果」に記載されている適応症である「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を厳守すること。
2. 本剤添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載されているように、「1. 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、2. 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」ため、これらの症例に対しては実地医療としては本剤を使用すべきではない。

＜注釈＞第1項に関しては、本邦で少なくとも3つの臨床第Ⅱ相試験が公表（文献12-14）されており、その奏効率は約30%で、生存期間中央値（MST）が明らかにされている2試験では、11ヶ月と10ヶ月であった。一方、1試験では10%の急性肺障害による死亡が報告された。以上から、添付文書の「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」という記載を覆すにいたる医学的根拠には現時点では乏しいといえる。

3. 実地医療においては化学放射線療法後に本剤を維持療法として投与すべきでない。
＜注釈＞手術不能局所進行非小細胞肺癌（病期Ⅲ）に対する化学放射線療法とそれに引き続く3サイクルのドセタキセルによる地固め化学療法後にゲフィチニブを維持療法として投与することの意義を問う無作為化第Ⅲ試験で、ゲフィチニブの生存に対する否定的な影響を除外し得ないと報告された（文献11）ために設定した。以上から、この研究結果を覆す医学的根拠が示されるまでは、化学放射線療法後に本剤を維持療法として投与すべきでないとした。
4. ゲフィチニブ投与により利益（延命、症状改善、腫瘍縮小効果）が得られる可能性の高い患者群が明らかにされてきた。すなわち、腺癌、女性、非喫煙者、日本人（東洋人）、EGFR の遺伝子変異を示す症例である。今後本剤投与にあたっては、本剤から利益を得られやすいこれら患者群に投与することが推奨される。

＜注釈1＞本剤の本邦における第Ⅰ相試験（文献15）段階で、各種悪性腫瘍31例中PR5例は全例非小細胞肺癌で、組織型は全例腺癌で、4例が女性であったことが報告されていた。IDEAL-1 の日本人サブセット解析（文献16）では、女性対男性のMSTは414日対309日、腺癌対非腺癌のMSTは406日対275日で統計学的有意差は明示されていないが、生存曲線はいずれも両群間で大きな開きがみられた。実地医療においても同様の結果（文献17-19）が示された。これらのことが根拠としてあげられる。

＜注釈2＞EGFR の遺伝子変異がゲフィチニブの感受性予測因子であることを示唆する米国からの初期の報告（文献5、6、20）から、ゲフィチニブ投与条件とし

て EGFR の遺伝子変異例に限定するという考え方を主張する学者もいる。しかし、① EGFR の遺伝子変異をみる標準的な測定・評価方法が確立されておらず、方法・手技により検出率が異なる可能性があること、また切除不能肺癌においては正常細胞の混入の少ない検体を得ることが困難なことがしばしばあること、②測定に数週間要する場合があること、③解析可能な研究施設が限定されておりルーチン化は現時点では困難なこと、④ EGFR-TK ドメインをコードするエクソン以外に、遺伝子変異が存在する可能性もあること、⑤またゲフィチニブの感受性を高める EGFR 遺伝子変異の他に抵抗性をもたらす遺伝子変異も発見されたこと（文献21、22）、⑥ EGFR 遺伝子以外にも感受性に関与している遺伝子の存在の可能性もあること、⑦最近 EGFR 遺伝子変異よりもむしろ遺伝子増幅の方がゲフィチニブの感受性予測により有用であることを示唆する報告もあること（文献23）、⑧確かに EGFR の遺伝子変異と本剤の臨床的効果との相関性は高く、EGFR の遺伝子変異が重要なゲフィチニブの感受性予測因子であることは間違いない。しかし、遺伝子変異と感受性とが完全には一致しないことが本邦の研究（文献24-28）で示されている。このことから、本剤投与例全例に予め EGFR 遺伝子変異の有無を測定し、本剤投与の適応を決定するほどの確実性・現実性は現時点ではないと判断するのが妥当である。

5. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線治療との同時併用における有効性と安全性は証明されていないので、実地医療としては本剤を単剤で投与すること。

＜注釈＞未治療進行非小細胞肺癌を対象とした標準的化学療法にゲフィチニブを追加することの意義を問う2つの第Ⅲ相試験（INTACT、文献29、30、日本の施設はこの研究に参加していない）で本剤の追加効果が示されなかった。ビノレルビンとの併用で重篤な骨髄抑制が出現したことが報告された（文献31、32）。

6. ゲフィチニブ投与症例の選択基準として、本邦も参加した本剤の国際共同第Ⅱ相試験（文献1）の症例選択・除外基準（付1）を参考とすること。その他本邦で安全に実施された医師主導の臨床試験の症例選択・除外基準も参考とすること。これら以外の症例への投与は安全性の検討が行われていないことから、現時点では臨床試験以外では原則的に投与すべきではない。

7. 本剤の急性肺障害・間質性肺炎発症のリスクファクターとされている PS2 以上の全身状態不良例、喫煙歴を有する者、間質性肺炎（特発性肺線維症、放射線肺炎、薬剤性肺炎など）合併症例、男性、低酸素血症を有する者、塵肺、扁平上皮癌などに対する本剤投与は、当該患者が本剤から得られる利益が本剤投与による危険性を上回ると判断される場合に限定すること。

＜注釈＞急性肺障害・間質性肺炎発症のリスクファクターおよび発症後の予後不良因子については、文献2、3、17 に詳しく記載されており参照すること。

8. 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ができる医療機関で行うこと。なお、間質性肺炎の専門医の助言を適宜得られる環境下での使用が望ましい。

9. 患者に本剤投与の目的、投与方法、予想される効果（ISEL 試験結果も含む）と副作用（重篤な間質性肺炎/急性肺障害の発生と死亡例がみられていること含む）、代替治療法の有無と当該治療法の利害得失などを十分に説明した後に、患者の自由意思による同意を文書で得ておくこと。
10. 以上の条件を全て満たした場合に、本剤の投与を行うべきである。

●投与中の注意点

1. 急性肺障害・間質性肺炎の症状は、発熱、乾性咳嗽、息切れ、呼吸困難等であり、これら症状の全てに注意すること。間質性肺炎の診断には注意深い聴診が重要である。また、経皮的酸素飽和度（SpO₂）の測定、胸部X線写真の撮影を適宜行うこと。
＜注釈＞文献2に詳しく記載してある。
2. 患者に予め上記自覚症状の意味を説明し、もしそれらを自覚した場合は、直ちに担当医師（医療機関）を受診するよう指導しておくこと。
＜注釈＞これら自覚症状に最も早く気づくのはいうまでもなく患者本人であるから、急性肺障害・間質性肺炎の早期発見のためには、患者と医師をはじめ医療関係者との共同作業が重要であることを再確認する必要がある。
3. 医療機関側は、上記自覚症状を訴えた患者が常時受診可能な体制を整備しておくこと。
4. 本剤添付文書「警告」欄の第2項に「・・・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」とされており、投与にあたってはこの「警告」を遵守すること。
＜注釈＞文献3を参照。なお、本剤投与開始1～2週間以内の急性肺障害・間質性肺炎の発症は死亡率が高いとの報告（文献17）もあることから、特に投与開始後2週間は入院による厳重な観察を行うことを強く推奨する。
5. 上記自覚症状を認めた場合、直ちに胸部単純X線写真撮影、胸部CT（可及的にHRCT）、動脈血ガス分析（特にAaDO₂開大に注意）、DLco測定等を行い、急性肺障害・間質性肺炎発症の有無を鑑別すること。鑑別には投与前との比較が重要であり、投与前にもこれら検査を行っておくことが望ましい。
6. 本剤の治療効果は投与後早期に認められることが多いので、開始後1ヶ月以上経過しても肺癌に伴う自覚症状の改善がみられないか、画像上の腫瘍縮小効果が全く認められない場合、本剤の投与継続については、再度当該患者の全身状態、患

者希望、急性肺障害・間質性肺炎のリスクファクターの有無等を総合的に判断して慎重に決定すること。

●急性肺障害・間質性肺炎出現時の対応

1. 急性肺障害・間質性肺炎出現時は、直ちに本剤の投与を中止する。
2. ステロイドホルモンの投与が、一部の急性肺障害・間質性肺炎に効果があるとの報告が散見される。ステロイドホルモンの投与が禁忌でなければ、メチルプレドニゾン500～1000 mg を3日間投与するパルス療法を考慮すること。なお、ステロイド剤の継続投与で効果がみられた症例では、その漸減は慎重に行うこと。
3. 免疫抑制剤の効果は不明確である。

付) ゲフィチニブの効果因子やILDの発症因子などの新知見により本ガイドラインはその都度改訂される。

付1 (参考)

「1～2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)を有する進行非小細胞肺癌を対象としたZD1839(IRESSATM)250mg/日及び500mg/日の有効性を検討する無作為化二重盲検並行群間第Ⅱ相多施設共同臨床試験」における症例選択基準及び除外基準

選択基準

1. 局所進行(もしくは転移性)で手術または放射線療法で治癒可能でないⅢ期、または、Ⅳ期のNSCLC患者。組織学的又は細胞学的にNSCLCと確認されている患者。
2. 1～2レジメンによる化学療法(少なくとも1レジメンは白金製剤を含む)を受け再発もしくは抵抗性を示した患者。
3. 病巣周辺が明瞭な二方向測定可能病変が1つ以上ある患者。あるいは、病巣周辺が明瞭でないが、X線で評価可能な病変が1つ以上ある患者。
4. WHO Performance Status (PS) が0～2の患者。
5. 12週以上の生存が予測される患者。
6. 18歳以上の患者。
7. 治験に参加することについて文書で同意が得られている患者。

除外基準

1. 過去に3レジメン以上の化学療法を受けた患者。
2. 治療1日目の前21日以内に抗癌剤の全身投与の最終投与を受けた患者。

3. 以前に抗癌療法を受けてから CTC グレード2 を超える慢性毒性が消失していない患者（脱毛症を除く）。
4. 治療1日目の前14日以内に放射線療法が施行された患者。
5. 以前の腫瘍手術又はその他の大手術からの回復が不十分である患者。
6. 上大静脈症候群を合併する患者。
7. 新たに脳内転移が診断された患者。なお、以前に脳内転移と診断され、治療された患者については、治療1日目の2ヵ月前以上、臨床的及び放射線学的に状態が安定している場合は、組み入れ可とする。
8. 脊髄圧迫を伴う神経学的症状の徴候を有する患者。
9. 治験責任医師等の判断により、重度又はコントロールされていない全身疾患があり、その結果 PS が2を超えている患者。
10. 当該治験に参加することが望ましくないと考えられる著しい臨床症状又は臨床検査値の異常を有する患者。
11. 好中球が $1500/\text{mm}^3$ 未満又は血小板が $7万5千/\text{mm}^3$ 未満の患者。
12. 血清ビリルビンが基準値上限の1.25倍を超える患者。
13. 肝転移が認められない場合、ALT 又は AST が基準値上限の2.5倍を超える患者。あるいは、肝転移がある場合、基準値上限の5倍を超える患者。
14. 血清クレアチニンが基準値上限の1.5倍を超える患者。
15. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）又は B 型肝炎を、血液や他の体液から感染させる危険性があると治験責任医師等が判断した患者。
16. 妊娠中又は授乳中の患者。

文献

1. 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
2. ゲフィチニブ（イレッサR 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、アストラゼネカ、2003
3. イレッサR 錠250 プロスペクティブ調査（特別調査）に関する結果と考察、アストラゼネカ、2004
4. 日本肺癌学会ゲフィチニブの適正使用検討委員会. 「ゲフィチニブ」に関する声明. *肺癌* 2003 ; 43 : 780-784
5. 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
6. 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 Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139
7. 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: 623s (abstract)
8. 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 Amer Assoc Cancer Res* 2005; 46: (abstract #LB-6)
9. ゲフィチニブ検討会. ゲフィチニブISEL試験結果の評価とゲフィチニブ使用に関する当面の対応についての意見. 厚生労働省ホームページ
<<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/s0324-12.html>>
10. 日本肺癌学会ゲフィチニブ使用に関するガイドライン作成委員会. ゲフィチニブ使用に関するガイドライン. 日本肺癌学会ホームページ
<<http://www.haigan.gr.jp/gefiti-gaid.pdf>>
11. Kelly K, Gaspar LE, Chansky K, et al. Low incidence of pneumonitis on SWOG0023: A preliminary analysis of an ongoing phase III trial of concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel and Iressa/ placebo maintenance in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 (abstract #7058)
12. Niho S, Kubota K, Goto K, et al. First-line single agent of gefitinib in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase II

- study. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 631s (abstract)
13. Kasahara K, Kimura H, Yoshimoto A, et al. A phase II study of gefitinib monotherapy for chemotherapy-naive patients with non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2005 (abstract #7074)
 14. Suzuki R, Hasegawa Y, Baba K, et al. A phase II study of first-line single agent of gefitinib in patients (pts) with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 2005 (abstract #7082)
 15. Negoro S, Nakagawa K, Fukuoka M, et al. Final results of a phase I intermittent dose-escalation trial of ZD1839 ('Iressa') in Japanese patients with various solid tumors. Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 324a (abstract)
 16. 西脇裕、矢野聖二、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
 17. Seto T, Yamamoto N. Interstitial lung disease induced by gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: Results of a West Japan Thoracic Oncology Group epidemiological survey. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 629 (abstract)
 18. Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, et al. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. Lung Cancer 2004; 45: 93-104
 19. Kaneda H, Tamura k, Kurata T, et al. Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2004; 46: 247-254
 20. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGFR receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. PNAS 2004; 101: 13306-13311
 21. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2005; 352: 786-792
 22. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. PLoS Medicine 2005;2: 0001-0011
 23. Cappuzzo F, Hirsch F, Rossi E, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 643-655
 24. 小山信之、神靖人、吉澤正文、他. 非小細胞肺癌症例におけるgefitinib のEGFR 変異の検討. 肺癌 2004; 44: 355 (抄録)

25. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004; 64: 8919-8923
26. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in the patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2513-2520
27. 高部和彦、梅本由起子、石川昌英、他. PCR-SSCP 法による epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異のスクリーニングの検討. *肺癌* 2004; 44:356 (抄録)
28. Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 11167-1173
29. Giaccone G, Herbst R, 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
30. 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
31. Scagliotti GV, Novello S, Rossi A, et al. Gefitinib ('Iressa') combined with gemcitabine or vinorelbine as first-line therapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 633 (abstract)
32. Yosimura M, Imamura F, Ueno K, et al: Severe myelotoxicity in a combination of gefitinib and vinorelbine. *Lung Cancer* 2004; 45: 121-123