

男性	7	10
非喫煙者	11	9
喫煙者	6	10

[性別] 感度 (奏効例に占める女性の割合) 10/17 (58.8%)
 特異度 (非奏効例に占める男性の割合) 10/19 (52.6%)
 [喫煙歴] 感度 (奏効例に占める非喫煙者の割合) 11/17 (64.7%)
 特異度 (非奏効例に占める喫煙者の割合) 10/19 (52.6%)

Katakami et al

	奏効	非奏効
女性	17	17
男性	10	30

[性別] 感度 (奏効例に占める女性の割合) 17/27 (63.0%)
 特異度 (非奏効例に占める男性の割合) 30/47 (63.8%)

Niho et al

	奏効	非奏効
女性	9	7
男性	3	21
腺癌	11	19
非腺癌	1	9
非喫煙者	6	2
喫煙者	6	26

[性別] 感度 (奏効例に占める女性の割合) 9/12 (75%)
 特異度 (非奏効例に占める男性の割合) 21/28 (75%)
 [組織型] 感度 (奏効例に占める腺癌の割合) 11/12 (91.7%)
 特異度 (非奏効例に占める非腺癌の割合) 9/28 (32.1%)
 [喫煙歴] 感度 (奏効例に占める非喫煙者の割合) 6/12 (50%)
 特異度 (非奏効例に占める喫煙者の割合) 26/28 (92.9%)

Goto et al

	奏効	非奏効
女性	36	45
男性	24	117
腺癌	56	110

非腺癌	4	52
非喫煙者	42	35
喫煙者	18	127

[性別]	感度 (奏効例に占める女性の割合)	36/60 (60%)
	特異度 (非奏効例に占める男性の割合)	117/162 (72.2%)
[組織型]	感度 (奏効例に占める腺癌の割合)	56/60 (93.3%)
	特異度 (非奏効例に占める非腺癌の割合)	52/162 (32.1%)
[喫煙歴]	感度 (奏効例に占める非喫煙者の割合)	42/60 (70%)
	特異度 (非奏効例に占める喫煙者の割合)	127/162 (78.4%)

引用文献

1. Multi-Institutional Randomized Phase II Trial of Gefitinib for Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer
Fukuoka et al, Journal of Clinical Oncology, 21(12), 2237-2246 (2003)
2. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib
Takano et al, Lung Cancer, 45, 93-104, 2004
3. Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer
Kaneda et al, Lung Cancer, 46, 247-254, 2004
4. Effect of gefitinib ('Iressa', ZD1839) on brain metastases in patients with advanced non-small-cell lung cancer
Hotta et al, Lung Cancer, 46, 255-261, 2004
5. Dominant papillary subtype is a significant predictor of the response to Gefitinib in adenocarcinoma of the lung
Kim et al, Clin Cancer Research, 10, 7311-7317, 2004
6. A retrospective analysis of the outcome of patients in advanced recurrent adenocarcinoma of the lung who have received gefitinib after treatment of platinum-based regimen

Katakami et al, ASCO 2003, Abs 2679 + presentation

7. First-line single agent of gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A Phase II study

Niho et al, ASCO 2004, Abs 7059 + presentation

8. Association of multiple pulmonary metastases with response to gefitinib in patients with non-small cell lung cancer

Goto et al, ASCO 2004, Abs 7098 + presentation

《実際の治療方法》 分子標的薬 gefitinib の使い方

中川和彦*

chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Am Soc Clin Oncol* 22: 621s, 2004

21) Iseller SH et al.: A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 343: 1217, 2000

18) Hamada C et al.: Survival benefit of oral UFT for adjuvant chemotherapy after completely resected non-small-cell lung cancer. *Am Soc Clin Oncol* 23: 617s, 2004

19) Winton T et al.: A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR. 10. *Am Soc Clin Oncol* 22: 621s, 2004

20) Strauss G et al.: Randomized clinical trial of adjuvant

要約

- gefitinib の使用方法は現時点では以下のようにとまとめられる。
 - 1) 用法・用量では 250 mg/day を毎朝食後 1 回内服する。連日服与が基本であり、副作用が強いときには一時的に休薬することも可能である。
 - 2) 肺癌疾患は現在のところ進行・再発非小細胞肺癌である。
 - 3) アジア人、女性、肺線維、喫煙歴のない患者に高い有効性を示す。
 - 4) 一般的に副作用の少ない薬物であるが、胸膈性肺炎、皮膚症状、下痢、肝機能障害が出ることがあり、注意を要する。
- gefitinib は、使用において臨床試験による証明がなされておらず、今もつて不明な点が多い。

はじめに

imatinib, trastuzumab, gefitinib といった分子標的治療薬の登場を契機として「抗がん剤治療も新しい時代を迎えた」と身の引き締まる思いに駆られているのは私だけのことであろうか。悪性腫瘍の治療、とくに進行した固形腫瘍の薬物療法に関しては、副作用の強さに比して効果の少ない治療法に大きなむなしさを感じていた。血液疾患において輝かしい成功を治めてきた大衆多剤併用療法と同じ方向上には解決を見出すことは不可能であることを誰もが予想していた。

gefitinib の臨床開発が開始された 1998 年ごろ、epidermal growth factor receptor (EGFR) のチロシンキナーゼ活性を抑制する薬物が腫瘍の治療に有効性を示すであろうと期待していた臨床研究者は少なかつた。しかし、従来の抗がん剤では固形腫瘍の重

* K. Nakagawa (所属): 近畿大学附属内科。

Photo Report 原稿募集

臨床に、貴重な写真や図表を募集いたします。
胸部 X 線、CT、エコー、心電図、そのほか、患者の顔貌、皮膚等の肉眼所見まで、「目でみるページ」として取り上げられるものは何でも受け付けます。
1 枚でも、貴重なものであれば採用いたしますので、奮ってご応募ください。

- ・ 頻 度：写真 1~2 枚 解説 400 字以内
- ・ 郵 箱 号：随時(増大号をのぞく)、受付順
- ・ 採 否：「内科」編集部委員会にて決定します。
- ・ 応募要領：写真は紙焼きにてお送りください(カラーも可)。
- ・ 原稿は、写真も含め、正副 2 通をお送りください。

表紙掲載
表題、執筆者名(3 名まで)、所属、住所(大学病院以外の場合)

本文
可能な限り、フロッピーをお付けください。
外国語はできるかぎり和訳し、外国人名、また、和訳しえない外国語のみ欧文表記としてください。

写真
写真中に必要な文字、矢印などはトレージングペーパーに記入してください。

文献
記載順序は出題順とし、1)、2)、3) 式としてください(3 個以内)。

掲載
筆頭執筆者に本誌 1 部および別刷り 30 部を贈ります。
本誌に掲載される著作物の複製権・翻訳権・上巻権・著述権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は、株式会社南江堂が保有いたします。

原稿送付先
〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目 42 番 6 号
(株)南江堂 「内科」編集部



Table 1. 日本人における gefitinib の臨床効果 (IDEAL1)

サブグループ (患者数)	性別	年齢 (平均)	1年生存率 (%)	1年生存率 (95%CI)	TTP (day) (95%CI)
250 mg (n=51)	女性 (n=16)	68.0	37.5	550 (266~ND)	68.0
	男性 (n=35)	51.6	22.9	371 (219~ND)	51.6
	腺癌 (n=38)	64.8	34.2	505 (266~ND)	64.8
	その他 (n=13)	30.8	7.7	243 (103~453)	30.8
小計		57.0	27.5	414 (261~ND)	114 (86~128)
Overall (n=102)	女性 (n=38)	63.8	39.5	414 (331~534)	63.8
	男性 (n=64)	40.4	20.3	309 (243~385)	40.4
	腺癌 (n=78)	53.6	33.3	406 (323~505)	53.6
	その他 (n=24)	35.7	8.3	275 (187~385)	35.7
計		49.5	27.5	361 (303~414)	115 (86~142)

ND: not determined. [文献より引用]

を認めるとともに、乳癌、大腸癌、腎癌、頭頸部癌でも高い過剰発現率を示す。また、これらの過剰発現は臨床病理学的検討の結果、さまざまな固形癌において予後因子、癌の進展に寄与する因子として報告されている (Table 1)。このことは、EGFR が基礎的研究においてさまざまな癌細胞の生物学的特徴の決定因子として作用していることを、さらには治療上の有力な標的分子となりうることを示唆している。

gefitinib は EGFR チロシナーゼの ATP 結合部位における ATP との競合作用を有し、チロシナーゼの自己リン酸化を抑制することによりチロシナーゼ活性を抑制する。その結果、理論的には EGFR の増殖、浸潤、分化、転移に閉鎖するシグナル伝達経路を遮断することにより抗癌作用を発現するものと考えられている。

Gefitinib の臨床試験

1. 臨床第 I 相試験

gefitinib は経口投与可能な薬剤であり、その臨床第 I 相試験は 1 日 1 回、14 日間投与 14 日間休薬のスケジュール、または 28 日間連続投与スケジュールで実施された。日本で実施された臨床第 I 相試験を含めて世界で 4 つの第 I 相試験が実施されており、254 例の癌患者に gefitinib が投与された結果、既治療非小細胞肺癌 100 症例中 10 例において明らかな腫瘍縮小効果 (partial response: PR) を認めた。

投与承認因子は下痢、肝機能障害であり、もっとも頻発する副作用は脂漏性皮膚疹であった。これらの副作用は投与依存性を示したが、ほとんどの症例で血液毒性は認められず、従来の抗癌薬とまったく異なる副作用プロファイルを示した。本薬剤は約 60% が吸収され、ほとんどは肝臓にて CYP3A4 により代謝され、ほとんどは排泄される。日本で実施された臨床第 I 相試験では 23 例の非小細胞肺癌中 5 例で部分寛解 (PR) を認め、そのうち 3 例については 1 年半を超え長期持続的効果が発現された。しかしながら、副作用の投

特集 肺癌—内科医に必要な最新基礎知識

Gefitinib とは

EGFR は細胞膜を貫通する受容体型チロシナーゼであり、erbB-1 によりコードされる 170 kDa の糖タンパクである。通常、二量体として機能体を形成している。リガンドとしては、EGF、TGF- α 、amphiregulin、heparin binding EGF、 β -cellulin、epiregulin が報告されており、これらリガンドとの結合部位、膜貫通部位、チロシナーゼ部位から構成されている。リガンドとの結合による立体構造の変化に伴い、チロシナーゼによる立体構造の変化に伴い、チロシナーゼ部位における ATP との結合が促進されることによりチロシナーゼ活性が付加される。

EGFR のチロシナーゼにより直接リン酸化を受けると、Ras、Raf-1、MAPK のリン酸化カスケードの基点となる。Shc、Akt の活性化を誘導する PI3K など知られており、種々のシグナル伝達系を活性化することにより、細胞の増殖、分化、アポトーシスの誘導、癌細胞の転移能などを促進する。EGFR の活性化により、EGFR の過剰発現により促進されるが、それは別に EGFR の過剰発現あるいは自己リン酸化の亢進によりその膜能の活性化が促進される。EGFR の遺伝子変異、多くに受容体部分の deletion が認められており、リガンドとの結合なしにそのチロシナーゼ活性が恒常的に亢進されているとの報告があるが、詳細は不明である。EGF レセプター (Her1) と相同性を有するいくつかの受容体型チロシナーゼが存在する。乳癌で過剰発現することが知られる Her2/Neu もその一つであり、erbB-2 によりコードされる。その他、Her3、Her4 の存在も明らかになっており、これらの erbB ファミリーは単独での二量体の形成のみならず、クロストークを形成していることが知られている。クロストークの生理的役割については詳細は不明である。

種々の癌種において EGFR の過剰発現が報告されている。非小細胞肺癌で 40~80% の過剰発現

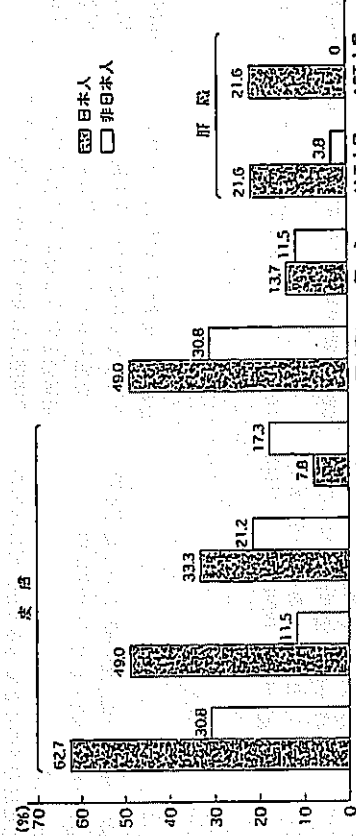


Fig. 1. 日本人と非日本人における副作用の出現頻度比較 (IDEAL1 のサブセット解析より)

与えられ、オーストラリアのインターナショナルグループとして既治療非小細胞肺癌を対象とした gefitinib 単剤による連日投与による臨床第 II 相試験 (tressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer: IDEAL1) が実施された。その結果、全例として約 20% の有効率が 200 症例を超える登録症例数をもって再現された (Table 1)。

また、本試験では 250 mg/day と 500 mg/day の 2 つの投与量での無作為比較試験として実施された結果、両群間に有効性の差は認められず、明らかに副作用は高投与群で多く認められた。

分子標的薬 gefitinib の使い方

Table 3. Gefitinib に対する推定有効率と EGFR mutations の発生頻度

患者対象	北産有効率	EGFR mutations 発生率
非日本人非小細胞肺癌	10%	2%
日本人非小細胞肺癌	28%	26%
日本人肺癌	35%	32%
日本人女性肺癌	50%	57%

では何が gefitinib の抗腫瘍効果を規定しているのだろうか、この疑問に回答を与える重要な研究結果が報告された⁴⁷⁾。発見された EGFR mutations は EGFR のチロシンキナーゼドメインの ATP 結合部位(エクソン 19-21 の領域)に位置する missense mutations または deletion mutations であり、アミノ酸の置換や一部欠損をもたらす。系統的な総論の結果をふまえると、ATP 結合部位の構造変化により ATP および gefitinib との結合親和性を増強させる。つまり、生理的狀態ではこれら EGFR mutations は恒常的なチロシンキナーゼ活性を増強をもたらす activating mutations であり、EGFR を介するシグナルが異常に亢進し、癌細胞の増殖やその他の悪性化に大きな影響を及ぼしているものと推測される。幸運にもこれら mutations は ATP との親和性に比して gefitinib との結合親和性を高度に増強されていると考えられるため、gefitinib 治療による圧倒的な感受性をもたらすものと推測される。

Table 2. 腫瘍縮小効果および生存に関する多変量解析

因子	変数	腫瘍縮小効果オッズ比	p 値	生存期間ハザード比	p 値
PS	0-1 vs 2	6.26	0.081	6.17	<0.0001
組織型	腺癌 vs 非腺癌	3.45	0.021	1.56	0.039
性別	女性 vs 男性	2.65	0.017	0.99	0.954
人種	日本人 vs 非日本人	1.64	0.253	1.82	0.007
喫煙歴	なし vs あり	—	—	1.90	0.017

の試験では合わせて 2,000 例を超える患者が治療を受けており、今後の gefitinib の治療法に与える影響は非常に大きいと思われる。
現在、NPO-WJTOG では 3 コースのプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法と gefitinib による治療に切り替える治療法とプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法を 6 コースまで繰り返す治療法とのあいだで臨床第 III 相比較試験を実施している。いずれにしても gefitinib の進行非小細胞肺癌に対する延命効果が明確に証明される必要がある。おそらく、もっとも重要な臨床試験結果は日本から排出される可能性が高いと信じて疑わない。

め、今後の推奨投与量としては 250 mg/day を用いることとなった。250 mg/day での服用群における副作用を示す(図 1)。主な副作用は皮膚毒性、消化器毒性、および肺障害であり、grade 4 の毒性は認められなかった。いずれの毒性についても日本人で発生頻度が高い傾向にあり、注意を要する。
また、進行非小細胞肺癌のサードラインまたはそれ以降の治療として gefitinib 250 mg 投与群と 500 mg 投与群とを比較する臨床第 II 相試験 (IDEAL2) が実施された⁴⁹⁾。この比較試験では、腫瘍縮小効果と症状改善率、QOL 改善率をプラチナ-エンドポイントとして実施され、2002 年の米国臨床腫瘍学会においてその臨床成績が発表された。約 10% の腫瘍縮小効果と 40% の症状改善率、約 20% の QOL 改善率を認め、IDEAL1 と同様に副作用の点から 250 mg/day が推奨投与量と結論づけられた。

3. 臨床第 III 相試験
これら臨床第 II 相試験が実施されている同じ時期に、生存期間をエンドポイントとした臨床第 III 相試験がアメリカとヨーロッパにおいて来治療非小細胞肺癌を対象として実施された。INTACT1 では標準的治療法として cisplatin + gemcitabine が、INTACT2 では carboplatin + paclitaxel が用いられ、gefitinib は 250 mg/day および 500 mg/day が同時併用で用いられ、標準的治療群(プラチナ)群と比較された⁴⁹⁾。2002 年 10 月に開かれた ESMO にて公表されたが、結果はいずれも gefitinib による延命効果は認められなかった。これら

ここで驚かされるのは、EGFR mutations の発生頻度と臨床的抗腫瘍効果の相関性である。これまで報告されている臨床試験の結果 (IDEAL1 および IDEAL2) および近畿大学腫瘍内科が関与した日本国内での臨床試験 154 例の検討から推測される奏効率を今回発表された mutation の頻度と比べてみた (Table 3)。おそらく、今回発見された EGFR mutations が gefitinib の有効性を規定している大きな因子であることは間違いないであろう。このことが今後の gefitinib の使用方法に大きな影響を及ぼすことは疑い余地がない。また、それにも増して重要なことは、gefitinib が EGFR を標的分子として機能していることが直接的に証明されたことである。病特異的に存在する遺伝子変異そのものが創薬の標的になりうることも重要な視点として留意する必要がある。

4. トランスレーショナルスタディ
gefitinib をより有効に臨床的に使用するために解決しなければならぬ疑問点が多く存在する。第一の課題は gefitinib の奏効する患者集団を特定することである。IDEAL1 のデータより日本人、女性、肺腺癌、PS 良好、喫煙歴のない患者に高い有効性が確認されている (Table 2)。ちなみに肺腺癌の日本人女性では有効率は 50% を超える。これはどのような生物学的な特異性に基づいているのであろうか。この疑問を解決するために gefitinib の抗腫瘍効果の発現メカニズムを明らかにする必要がある。しかしながら、臨床的には EGFR のタンパク発現は臨床的抗腫瘍効果と相関しないとされている (IDEAL1, IDEAL2)。また、他の報告では EGFR の自己リン酸化も臨床的抗腫瘍効果と相関しないとの報告がなされている。

2. 適応疾患
適応疾患は現在のところ進行・再発非小細胞肺癌である。このことは、日常診療においては術後の補助化学療法として用いることはできないことを意味する。もちろん、薬物性間質性肺炎の報道以降、gefitinib を術後に内服させようという勇敢なもしくは無知な外科医はいないものと思われる。また、原則的には、何らかの従来の抗腫瘍薬による化学療法を実施した後の再発非小細胞肺癌症例を対象として本剤を用いるべきである。国立がんセンター東病棟から公表された来治療非小細胞

Gefitinib の使用方法

さてここで、gefitinib の使用方法を具体的に述べておこう。多くは臨床試験による証明がなされ

特集 肺癌——内科医に必要な最新基礎知識

肺癌患者に対する臨床第II相試験の成績をみて、初回治療として gefitinib を用いた場合に患者予後を延ばす可能性を期待させるようなものではない。むしろ、間質性肺炎による死亡例が複数報告されており臨床試験による検証が必要であり、日常診療での安易な使用は避けるべきである。病気が進行して通常の抗腫瘍薬が有効にならない患者と選別することが多くある。このような患者にとって、gefitinib の使用は最後の選択であり、その運命を一概に握ることはできない。もちろんその使用に際しては十分に患者、およびその家族と話し合っただけで決断するべきであることはいままでもない。

3. 患者対象

gefitinib の効きやすい対象患者は、アジア人、女性、肺腺癌、喫煙経験のない患者であることが知られている。そしてこれらの患者において EGFR mutations が高頻度に認められており、EGFR mutations を有する非小細胞肺癌患者において高い gefitinib の有効性が示されている。それでは、喫煙歴を有する扁平上皮癌の男性には gefitinib を使用するとは是非論理的ということの意味するだろうか。現時点においては、進行・再発非小細胞肺癌を有するすべての患者で使用することができる。喫煙歴を有する扁平上皮癌の男性の中にも、EGFR mutations をもたない扁平上皮癌の中にも頻度としては低いながらも有効性を示す患者が存在するのである。また、1つまたは2つの前治療を有する進行非小細胞肺癌患者を対象として、カナダで実施された臨床第III相比較試験 (Br. 21) では、同じく EGFR のチロシinkinase 阻害薬である erlotinib が無治療プラセボ群と比較して有意に生存期間を延長することが証明された。有効率が10%以下と低いのに生存延長を認められたことから、erlotinib による SD (stable disease) にも薬効が示されているとの見方が有力である。このことから、現段階では、super responder と呼ばれる高感受性を有する集団や肺腺癌の女性で喫煙歴のない患者といった狭い範囲に治療対象を絞

るべきではないと考える。

4. 副作用

gefitinib は一般的な副作用の少ない薬剤である。しかし、ときとして以下にあげるような副作用により治療を続けるべきか判断に迷うときがある。現在、十分な根拠をわれわれは持ち合わせているわけではないので、ここでは私の判断基準を示すことにより参考にしていただくこととする。

1) 間質性肺炎: 間質性肺炎は NPO-WJTOG の報告によると 3.5% の患者で発症し、1.3% の患者がこれにより死亡するとされている。gefitinib による副作用の中でもっとも注意を要するものである。その発症時期は治療開始1ヵ月以内に生じることが多いとされ、この治療期間は治療効果と副作用や胸部X線写真、間診などにより頻回にチェックする必要がある。もし、その疑いがある場合には胸部 CT スキャン (HRCT が望ましい) を撮影して、さらに疑わしい場合には BALF による診断を実施する。ステロイド投与に至った場合には、その後の gefitinib 投与は中止とする。

2) 皮膚症状: gefitinib 投与により発現する副作用の中でもっとも頻度が高いのが皮膚症状である。ニキビ様の皮膚炎が顔面を中心に現れる。ときに体幹部に広がる場合もあり、頻度はごくまれではあるが入院して全体的ステロイド治療が必要とされる場合もあり、NCI-CTC grade 3 を待たずに grade 2 でも重症化しそうな場合には早めに gefitinib の投与を休止して皮膚炎の治まるのを待つ。grade 1 に収束すれば(投薬の必要がない程度)、gefitinib を再開する。多くの場合、慣れの現象が認められる時期が過ぎれば副作用の程度は軽減される。

3) 下痢: 下痢も皮膚症状ほどではないものがある一定の頻度で発症する。grade 3 の下痢(日常生活に影響を及ぼす程度)の下痢: これを判断するのは困難ではあるが)を認めれば gefitinib の投与を一時中止する。下痢も皮膚症状と同じように慣れの現象がみられる。投与を中止を繰り返すことにより最終的には連続投与が可能となる場合が多い

ので、基本的には連続投与を試みる。

4) 肝機能障害: 肝機能障害は 20% の患者に認められる。その中に grade 3 以上に肝機能のマーカ一が上昇する場合は、2週間投与を2週間休薬か、隔日投与に切り替えて肝機能を悪化させないで効果を維持できるかを検討する。

おわりに

非小細胞肺癌における gefitinib の登場は、非小細胞肺癌の生物学の進歩が治療成績の改善に結びつくことを確信させる大きな出来事であった。この薬剤による治療成績の改善度は非小細胞肺癌の全体からすればごくわずかであるかもしれない。しかし、もっとも予後の悪い非小細胞肺癌においてさえ、好中球減少を含む骨髄抑制や強い嘔気・嘔吐を伴わず薬明な腫瘍縮小を短期間のうちにもたらすことのできる治療法の存在は、いずれこの病別の完全制覇も夢ではないことを私たちに示している。そして、肺癌に存在する遺伝子変異はわれわれに新たな治療法に導く道しるべであることを肝に銘じるべきである。

文献

1) Nakagawa K et al: Phase I pharmacokinetic trial of the selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib ('Iressa', ZD1875) in Japanese patients with solid malignant tumors. Ann Oncol 14: 922, 2003
2) Fukuoka M et al: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 21: 2237, 2003
3) Kris MG et al: Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA 299: 2149, 2003
4) Hirsh RS 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 22: 785, 2004
5) Giaccone G 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 22: 777, 2004
6) Lynch TJ et al: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 350: 2129, 2004
7) Paez JG et al: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 304: 1497, 2005

臨床研修救急一直線
救急の研修の現場では高度な実践指導が求められている。本書では「一次救急から三次救急」というのが個々の研修システムと役割を解説し、現場で必要とされる対応法を一次、二次、三次救急に分けてまとめた。心臓蘇生法、基本処置、重症への対応、研修管理、外出処置、管理から、中絶、処死まで紹介。学生、研修医の学習、教育に役立つだけでなく、研修受け入れ先の病院の医師にも頼りになる一冊。
■B5判/270頁 定価5,985円(本体5,700円+税5%) 2003.5
南江堂