

App. 9 Detailed data of 189 designated regional hospitals-other hospitals

	総数(最小-最大値)	備考
日本医学放射線学会修練機関	151	いいえ：37, 記載なし：1
日本放射線腫瘍学会認定施設	53	いいえ：125, 記載なし：11
外照射装置(リニアック+マイクロトロン)	196	コバルトのみ：4施設
シミュレータ(X線, 専用CT)	260	X: 147, CT: 113
放射線治療計画装置	219	
遠隔操作小線源治療装置	41	Ir: 21, Co: 20, なし: 189, 記載なし: 59
放射線治療医常勤数	220(2-13名)	0名: 34, 1名: 110施設
日本医学放射線学会専門医数	185	0名: 46, 1名: 106施設
日本放射線腫瘍学会認定医数	84	0名: 113, 1名: 68施設
治療専属診療放射線技師数	250.4(0-6名)	0名: 41, 記載なし: 14
日本放射線腫瘍学会治療認定技師数	66.05(0-4名)	0名: 79, 記載なし: 60
看護師数	155.15	
医学物理士数	19	0名施設: 151, 記載なし: 14
品質管理士数	55	0名施設: 127, 記載なし: 18

App. 10 Detailed treatment data of 189 regional designated hospitals-other hospitals

	総数(最小-最大値)	備考
新患者数	37,852(21-609)	21-99名: 24, 100-199名: 79, 記載なし: 3
治療計画請求件数計	38,835	単純: 21,419, 複雑: 10,736, 特殊: 6,680
腔内照射実人数	574(0-42)	0名: 106, 1-9名: 18, 10-19名: 17

エネルギー発生装置337台などを用いて治療を行った。これは同年のJASTROデータベースの総施設数である712施設のうち37%の施設で、JASTRO認定医400名(重複の有無については不明)のうちの6割が全放射線治療新患者数のちょうど半数(50.0%)を治療したことになる。

5階層別では、施設数は地域拠点・その他が約3/4を占めるが(Tables 2-4, Figs. 3-6)、扱う患者数では地域拠点・その他は半数を超えていない(Fig. 4)。また、年間199名以下の患者数しか治療していない施設が、県拠点・全がん協施設で1、地域拠点・大学病院で4、地域拠点・全がん協で1のほか、地域拠点・その他で103施設存在する。

施設区分別をまとめると、全がん協施設はほとんどが県拠点なし、地域拠点に認可されているが、全施設の4.5%に当たる32施設で19,347名、すなわち全患者の12%を治療しているのが際立っている。1施設当りの平均では604.6名であり、1加速器当りの患者数でも327.9名と多い。腫瘍医の関与に関しても、全体として日本PCS作業部会「がんの集学治療における放射線腫瘍学—医療実態調査研究に基づく放射線治療の品質確保に必要とされる基準構造—」<sup>3)</sup>で指摘する警告値(300名/年)を超えている。一方、大学病院は全体では45,882名を治療しているが<sup>2)</sup>、このうち拠点病院の承認を受けているのは45施設で、20,887名だけである。残りの「拠点病院でない大学病院」が、患者全体の16%を受け持っ

ていることになる(Table 7)。

施設層別に見た加速器数、JASTRO認定医数、およびコメディカル数を示す(Tables 5, 6, Figs. 7, 8)。大学病院、全がん協病院ではおおむね2台平均の加速器を所有しているが、ばらつき(施設間差)も大きい。平均的には、専任医師数では県拠点・大学病院、県拠点・全がん協・他、地域拠点・大学病院、地域拠点・全がん協ともに2.5~1.5名程度が常勤であるが、地域拠点・その他の施設では0.5名以下である(記載のない施設を除き、常勤・非常勤ともに0の施設は存在しない)。また、認定医数では、やや大学病院、全がん協病院へ集中化している。コメディカルでは、技師、看護師の配置は十分とはいえないが、専属技師は前4者施設では3~5名がいるが、地域拠点・その他では1名のみ、看護師はどの施設でも、平均1名であり、医学物理士は、おしなべて非常に少ない。

施設層別の平均患者数を、加速器台数と施設当り、および医師数との関係で見たものを示す(Fig. 7)。前4者では加速器1台にかかる負荷が大きいが、殊に全がん協施設で大きい。認定医当りで見ると、全がん協施設では県、地域とも、いずれも300名/年を超え、これは上述の警告値レベルを平均値で上回っている。地域拠点・その他施設での認定医当り患者数の高値が目立つが、これは極端に少ない常勤医師数で除するため、現実には非常勤体制でカバーして

Table 2 Structures of designated hospitals for cancer control according to institutional classification

	県拠点・ 大学病院	県拠点・ 全がん協, 他	地域拠点・ 大学病院	地域拠点・ 全がん協	地域拠点・ その他
施設数	16	17	29	15	189
日本医学放射線学会修練機関	16	17	27	13	151
日本放射線腫瘍学会認定施設	16	13	24	10	53
外照射装置数(リニアック+マイクロトロン)	32	33	50	26	196
シミュレータ(X線, 専用CT)	30	38	52	23	260
放射線治療計画装置	45	55	63	36	219
遠隔操作小線源治療装置	14	13	24	14	41
放射線治療医常勤数	68	46	100	39	220
日本医学放射線学会専門医数	55	40	69	29	185
日本放射線腫瘍学会認定医数	40	35	52	23	84
治療専属診療放射線技師数	47	88	91	55	250.4
日本放射線腫瘍学会治療認定技師数	19	24	24	16	66.05
看護師数	21	37.3	37.3	19.8	155.15
医学物理士数	5	12	12	4	19
品質管理士数	8	23	23	19	55

Table 3 Treatment data of designated hospitals

	県拠点・ 大学病院	県拠点・ 全がん協・他	地域拠点・ 大学病院	地域拠点・ 全がん協	地域拠点・ その他
新患者数	8,158	11,558	12,729	7,789	37,852
施設当り平均新患者数	509.9	679.9	438.9	519.3	200.3
治療計画請求件数計	7,670	10,635	13,056	6,217	38,835
施設当り平均治療計画	479.4	625.6	450.2	414.5	205.5
腔内照射実人数	312	430	457	249	574
施設当り平均腔内照射	19.5	25.3	15.8	16.6	3.0

Table 4 Distribution of designated hospitals by number of new patients

新患者数	≥1000	500-999	300-499	200-299	0-199
県拠点・大学病院	1	4	10	1	0
県拠点・全がん協, 他	3	9	2	2	1
地域拠点・大学病院	0	12	10	3	4
地域拠点・全がん協	2	3	4	5	1
地域拠点, その他	0	2	28	53	103

データなし: 3施設(いずれも「地域拠点, その他」)

いると考えられる。

そのほか, 各区分別に集計した基礎データを付録として挙げた(Appendices 1-10)。

## 考 察

実は, この結果は著者の判断では県拠点/地域拠点の区別なく, 大学病院(県拠点+地域拠点), 全がん協病院(県拠点+地域拠点), およびその他の3層別が最も理解がしやすいと考える。そして, 結果的には地域拠点・その他に分類

される施設の中に, 認定医が0.5名以下であり, 多くの施設は非常勤に頼っていると判断されるなど, 不十分な施設が多いことが目立つ。

いくつかの理由で, 本調査では施設の区分を5つに分類したが, この結果を見る限り, 大局的には県拠点・大学, 県拠点・全がん協・他, 地域拠点・大学病院, 地域拠点・全がん協の4つを比較して, 構造上に大差はない。拠点病院の承認はその過程での対応もあり, 結果として, 県拠点が既にあるところで大学病院が地域拠点として指定されたり, 逆に大学病院が県拠点に指定されて, 全がん協病院が

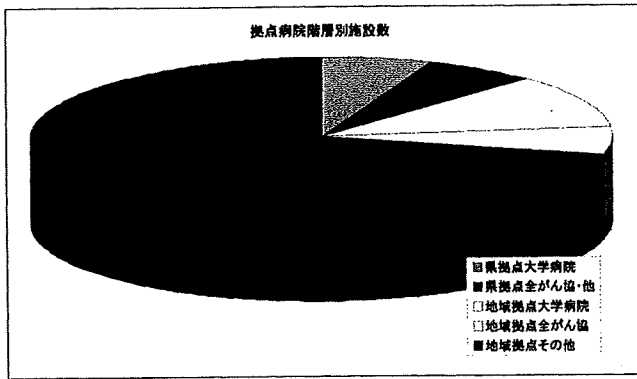


Fig. 3 Number of hospitals by classification of designated hospitals.

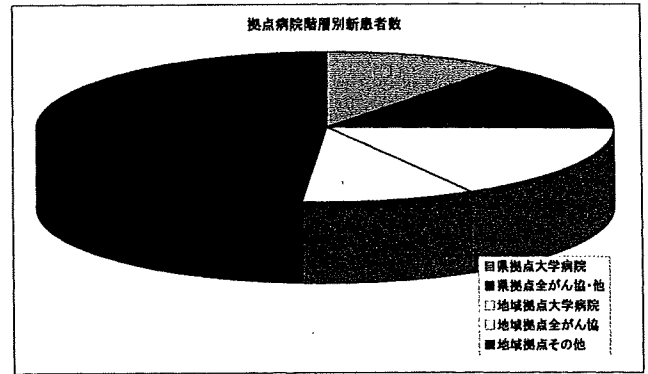


Fig. 4 Total number of new patients by classification of designated hospitals.

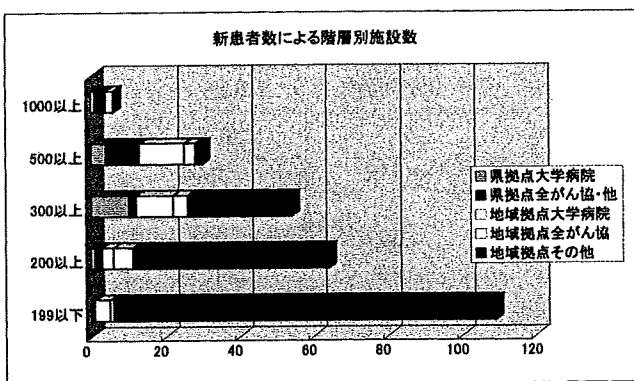


Fig. 5 Distribution of classified designated hospitals by number of new patients.

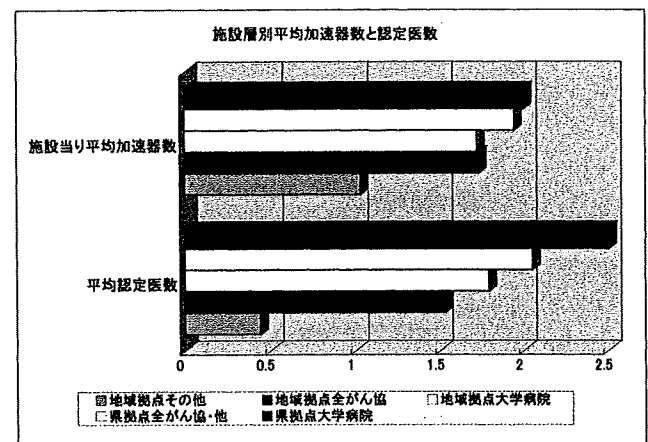


Fig. 6 Average number of accelerators and certified radiation oncologists by designated hospital classification.

地域拠点の指定となるなど、全国的に見ると一定していない。地域拠点の全がん協病院では2施設が1,000名以上の新患を扱っているので、病院の規模や地域での役割からみて、放射線治療の面からは、全がん協病院は県拠点とみなすにふさわしいと判断できる。地域拠点の大学病院も同様である。ちなみに、「拠点病院」にも指定されていない全がん協病院は2施設あり、いずれもがん医療、放射線治療の面からも有力な施設であるが、今回の集計の対象ではない。

また、著者らは、一部には連携拠点病院179施設が認定された時点でのデータりを公表したが、今回のものは、平成18年末に認定された107施設を加えたものである。今回の集計の結果の評価は、基本的には179施設を対象としたものと変わらず、数値のわずかな変化のみと考えられる。

拠点病院全266施設が全放射線治療新患者数のちょうど半数(50.0%)を治療したことに関する評価については、多いと見る見方と、少ないと見る見方との両様があり得であろう。また、中では全がん協病院が施設平均で最も放射線治療の新患者数が多く、将来的に拡充すべきはこの施設単位であろうと考える。

著者らは、拠点病院のあるべき姿に関して「がん診療連携拠点病院ではがん治療の基幹を成す放射線治療(外部照

射)が可能であるべきであり、さらに都道府県拠点病院では、IMRTなど、高度な放射線治療が実施でき、その都道府県でのニーズを満たすべきである」と考える。人員的にも拠点病院にはJASTRO認定医が常勤であるべきである。

この観点から、拠点病院を総体としてみると、地域拠点病院はその半数以上が、現実には人員・装備の不足、施設背景としての学会認定や、さらには経営的に見た放射線治療部門の運営面から、一層の運営に関する努力が必要な施設と考えられる。がん診療に関する地域間での連携体制樹立の面からも、疾患や機能に応じた分担や連携を構築するなど、品質の維持向上になお一層の努力が要求される。県拠点病院を地域拠点と比べた場合は、人員・装備の不足、施設背景としての学会認定などは総体としては充足されているが、それだけ、また要求度合いも高く、「高度な放射線治療でその県でのニーズを満たすべき」とされる要求を満たしてはいない。大学病院は人員の面で、また全がん協病院は人員・装備や機能の面で充足されていない。また、仮に均てん化の観点から「県拠点は地域拠点に対して連携・研修の場を提供すべき」であるとすれば、現在の県拠点、殊に全がん協病院クラスでは、それを受け入れるべき

Table 5 Relationship of equipment, new patients and hospital staff by classified hospitals

	県拠点・ 大学病院	県拠点・ 全がん協, 他	地域拠点・ 大学病院	地域拠点・ 全がん協	地域拠点・ その他
施設数	16	17	29	15	189
加速器数(台)	32	33	50	26	196
1施設当り(名)	2.0	1.94	1.72	1.73	1.03
新患者数	8,158	11,558	12,729	7,789	37,852
1施設当り(名)	509.8	679.9	438.9	519.3	200.3
1加速器当り(名)	254.9	350.2	254.6	299.6	193.1
放射線腫瘍学会認定医数	40	35	52	23	84
1施設当り(名)	2.5	2.05	1.79	1.53	0.44
1腫瘍医当り患者数(名)	203.95	330.2	244.8	338.7	450.6

Table 6 Distribution of co-medical staff by classified hospitals

	県拠点・ 大学病院	県拠点・ 全がん協, 他	地域拠点・ 大学病院	地域拠点・ 全がん協	地域拠点・ その他
専属技師数	47	88	91	55	250.4
1施設当り(名)	2.94	5.18	3.14	3.67	1.32
医学物理士数	5	9	12	4	19
1施設当り(名)	0.31	0.53	0.41	0.27	0.1
看護師数	21	24.7	37.3	19.8	155.15
1施設当り(名)	1.31	1.45	1.29	1.32	0.82

Table 7 Comparison of JASTRO-DB data by classified hospitals

	総数(A)	大学病院 (県拠点・地域拠点・ その他すべて) (Aに対する割合%) (DB資料) <sup>2)</sup>	県拠点・大学以外 (Aに対する割合%)	地域拠点・大学以外 (Aに対する割合%)	拠点病院以外 (Aに対する割合%)
施設数	712	112(16%)	32(4.5%)	189(26.5%)	379(53%)
加速器数	789	191(24)	59(7.4)	196(25)	343(43)
1施設当り	1.11	1.71	1.84	1.04	0.91
新患者数	156,318	45,882(29)	19,347(12)	37,852(24)	53,237(34)
1施設当り	219.5	409.7	604.6	185.5	140.5
1加速器当り	198.1	240.2	327.9	193.1	155.2
放射線腫瘍医数	1,003	153(15)	85(8.5)	220(22)	545(54)
1施設当り	1.41	1.37	2.66	1.16	1.44
1腫瘍医当り患者数	155.9	299.9	227.6	172.1	97.7

人的・機器的、能力的な余力には極めて乏しいと言わざるを得ない。

隣国・韓国での放射線治療の構造調査結果<sup>9)</sup>が報告された。ここでは施設をその装備に応じて区分し、照射装置のみ：レベル0、小線源治療実施(+非常勤の医学物理士)：レベル1、常勤医学物理士がいる：レベル2、特殊照射(IMRT, IORTなどを挙げている)ができる：レベル3として、全国施設61を調査した。結果はTable 8の通りで、全韓国では常勤医学物理士がいるレベル2の施設が72%と大半を占める。一方で、わが国の拠点病院の実状は、小線源、

医学物理士のいずれもが非常に不足しており、そのような環境のもとで特殊照射を実施している、ということが判明する。

## 結 語

2006年2月に改めて指針が出され、同年末までに厚生労働省で承認された「拠点病院」286施設および「みなし拠点病院」2施設、計288施設での放射線治療の実態を日本放射線腫瘍学会データベース委員会の2005年構造調査のデータを

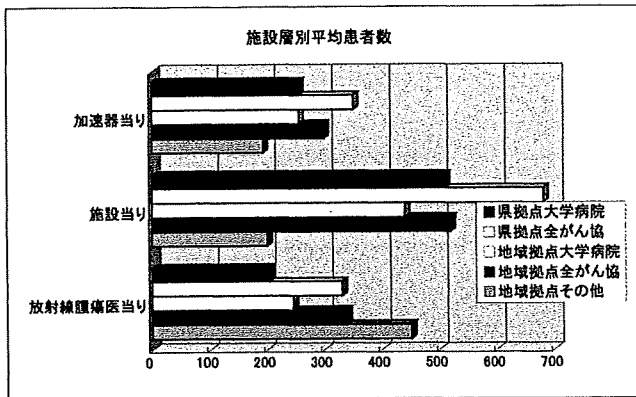


Fig. 7 Average number of new patients by designated hospital classification per accelerator, per hospital and per radiation oncologist.

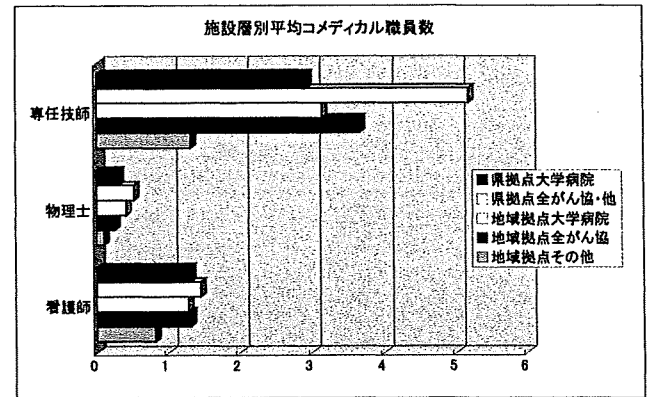


Fig. 8 Average number of co-medical staffs by designated hospital classification.

Table 8 Comparison of designated hospitals in Japan and entire hospitals in Korea by radiotherapy structures

	外照射	小線源	常勤物理士	特殊照射
拠点 266	100%	18.8%	28.6%	45%
全韓国 61	100%	97%	72%	41%

もとに集計し、分析、検討した。内訳は、「県拠点」が16、「地域拠点」が270、「みなし」が2施設である。

拠点病院で放射線治療を実施していない施設が14施設ある。また、外部照射年間新患者数で200名未満の施設は109施設、うち100名未満は25施設である。そのほとんどは地域拠点病院に属する。

全体では266施設(JASTROデータベース総施設数712施設の37%)が78,086名の新患者を治療しており、これは2005年全国放射線治療新患者のちょうど半数に当る。拠点病院全体として、集中的にがん医療に貢献している。一方で、拠点病院に含まれていない大学病院が、拠点病院と同様にがん放射線治療に貢献し、全患者の16%を治療していることもわかる。

放射線治療の面からは、大学病院、全がん協病院をそれぞれ県拠点と地域拠点に分ける必然性はなく、機能や役割からは同等とみなせる。むしろ、大学病院および全がん協病院をそれぞれ県拠点(県単位で2施設の県拠点)にしてもよいかと考える。

謝辞：データ提供に関して、お骨折りいただいたJASTROデータベース委員会、手島昭樹委員長および事務局沼崎穂高氏に謝意を表します。

本研究は厚生労働科学研究費補助金「地域がん診療拠点病院の機能向上に関する研究」(H16-がん臨床-一般-023池田班)、同「がん医療の均てん化に資するがん診療連携拠点病院の機能強化に関する研究」(H19-がん臨床-一般-003加藤班)、および厚生労働省がん研究助成金「がん専門医療施設を活用したがん診療の標

準化に関する共同研究」(18指-2吉田班)により、JASTROデータベース委員会、その他の許可を得て、実施した。

本論文の査読者コメントに基づく修正の段階で、JASTROデータベース委員会から、2005年全国構造調査の報告が第1報および第2報の形で公表された<sup>6)</sup>。第2報では、がん診療連携拠点病院が機能構造として、Table 3でリニアック(dual energy, MLC, およびIMRT装備)およびCTシミュレータに関して全施設と比較され、平均よりもそれぞれ10%程度上回っているとされる。本論文は第2報と基本的には同一データを基にした集計であるので、当然ながら、この部分の結果についても、考察での指摘についても同意見である。

## 文 献

- 1) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室：がん診療連携拠点病院の整備について。 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/02/tp0201-2.html>
- 2) 日本放射線腫瘍学会データベース委員会：全国放射線治療施設の2005年定期構造調査報告(第1報)。日放腫会誌 19：181-192, 2007。
- 3) 厚生省がん研究助成金計画研究14-6日本PCS作業部会報告「がんの集学治療における放射線腫瘍学—医療実態調査研究に基づく放射線治療の品質確保に必要とされる基準構造—」。日本PCS作業部会2007。
- 4) 池田 恢, 西尾正道, 片岡正明, 他：放射線治療からみたがん診療連携拠点病院(抄録)。日本医放会誌 2007：S333。
- 5) Seung, JH, on behalf of KOSTRO: Current status of the infrastructure and characteristics of radiation oncology in Korea. Jpn J Clin Oncol 37(8): 623-627, 2007。
- 6) 日本放射線腫瘍学会データベース委員会：全国放射線治療施設の2005年定期構造調査報告(第2報)。日放腫会誌 19：193-205, 2007。

要旨：2006年2月に改めて指針が出され、同年末までに厚生労働省で承認された「拠点病院」286施設および「みなし拠点病院」2施設、計288施設での放射線治療の実態を、日本放射線腫瘍学会データベース委員会の2005年構造調査のデータを基に集計し、分析、検討した。内訳は、「県拠点」が16、「地域拠点」が270、「みなし」が2施設である。

拠点病院で放射線治療を実施していない施設が14施設ある。また、外部照射年間新患者数で200名未満の施設は109施設、うち100名未満は25施設である。そのほとんどは地域拠点病院に属する。

全体では266施設（JASTROデータベースの総施設数である712施設の37%に当る）が78,086名の新患者を治療しており、これは2005年全放射線治療新患者のちょうど半数に当る。拠点病院全体として、集中的にがん医療に貢献している。一方で、拠点病院に含まれていない大学病院が、拠点病院と同様にかん放射線治療に貢献し、全患者の16%を治療していることもわかる。

がん医療に必須であるはずの放射線治療の装置・人員が、県拠点、地域拠点、いずれもで十分とはいえない状態にある。放射線治療の面からは、大学病院、全がん協病院をそれぞれ県拠点と地域拠点に分ける必然性はなく、機能や役割からは同等とみなせる。むしろ、大学病院および全がん協病院をそれぞれ県拠点（県単位で2施設の県拠点）にしてもよいかと考える。

## 放射線治療における医学物理士・放射線治療品質管理士に関する アンケート調査結果報告

西尾 禎治<sup>\*1</sup>, 芦野 靖夫<sup>\*2</sup>, 大西 洋<sup>\*3</sup>, 岡崎 篤<sup>\*4</sup>, 荻野 尚<sup>\*1</sup>, 佐々木 良平<sup>\*5</sup>,  
佐藤 守男<sup>\*6</sup>, 中野 隆史<sup>\*7</sup>, 中村 和正<sup>\*8</sup>, 福田 晴行<sup>\*9</sup>, 永田 靖<sup>\*10</sup>, 手島 昭樹<sup>\*11</sup>  
JASTRO将来計画委員会

### A QUESTIONNAIRE SURVEY OF MEDICAL PHYSICIST AND QUALITY MANAGER FOR RADIATION THERAPY

Teiji NISHIO<sup>\*1</sup>, Yasuo ASHINO<sup>\*2</sup>, Hiroshi ONISHI<sup>\*3</sup>, Atsushi OKAZAKI<sup>\*4</sup>, Takashi OGINO<sup>\*1</sup>,  
Ryohei SASAKI<sup>\*5</sup>, Morio SATO<sup>\*6</sup>, Takashi NAKANO<sup>\*7</sup>, Katsumasa NAKAMURA<sup>\*8</sup>,  
Haruyuki FUKUDA<sup>\*9</sup>, Yasushi NAGATA<sup>\*10</sup>, Teruki TESHIMA<sup>\*11</sup>  
JASTRO Future Planning Committee

(Received 14 September 2007, accepted 26 February 2008)

**Abstract:** A questionnaire survey of medical physicists and quality managers for radiation therapy was performed by the Japanese Society for Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Future Planning Committee. We mailed the questionnaire to 726 radiotherapy facilities with the answers returned from 353 radiotherapy facilities. The result showed 178 facilities were staffed by radiotherapy workers who were licensed medical physicists or quality managers. A staff of 289 was licensed radiotherapy workers. Most of the staff were radiotherapy technologists. Quality control for radiation therapy was rated satisfactory according to each facility's assessment. Radiation therapy of high quality requires continued education of medical physicists and quality managers, in addition to keeping up with times for quality control.

**Key words:** Medical physicist, Quality manager (of radiotherapy), Questionnaire survey, Quality control for radiation therapy

## はじめに

近年、放射線治療の品質管理と関連した医療事故の報告が後を絶たない。各施設で品質管理の実施項目をきちんと取り決め、それを専門に実施する人材がいれば、これらの医療事故を、ある程度は防ぐことが可能であると考えられる。また、昨今の放射線治療技術の進歩は急速で、それに伴って、高精度放射線治療が実現可能となってきている。その一方で、以前にも増して、装置の複雑化、そして管理業務量の増大化が進んでしまい、臨床現場で放射線治療の品質管理を実施する人材の必要性がいられている。

これまで、わが国においては、それらの業務を臨床放射

線技師が、技師業務時間終了後に残って実施してきた経緯がある。現在では、医学物理士<sup>1)</sup>や放射線治療専門認定技師<sup>2)</sup>、そして放射線治療品質管理士<sup>3)</sup>が、これら業務を実施すべき者として認定されている。おのおのの資格認定取得者は数多いが、実際には、専任でそれら業務を実施する者を、各施設で雇用しているところは数少なく、ほとんどの場合は、これまでと変わらずに診療放射線技師が肩代わりして実施している状況と推測される。

今回、JASTRO将来計画委員会では、医学物理士、放射線治療品質管理士の2つの資格に絞って、臨床現場における実態調査を把握する目的で、各施設へのアンケート調査を実施した。

<sup>\*1</sup> 国立がんセンター東病院臨床開発センター粒子線医学開発部(〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1) (Particle Therapy Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East) (6-5-1, Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, JAPAN), <sup>\*2</sup> シー・エム・エス・ジャパン株式会社(CMS Japan, Inc.), <sup>\*3</sup> 山梨大学医学部放射線医学教室(Department of Radiology, University of Yamanashi), <sup>\*4</sup> 虎の門病院放射線科(Department of Radiology, Toranomon Hospital), <sup>\*5</sup> 神戸大学附属病院放射線科(Department of Radiology, Kobe University Hospital), <sup>\*6</sup> 和歌山県立医科大学病院放射線科(Department of Radiology, Wakayama Medical University Hospital), <sup>\*7</sup> 群馬大学医学部付属病院放射線科(Department of Radiology, Gunma University Hospital), <sup>\*8</sup> 福岡大学病院放射線科(Department of Radiology, Fukuoka University Hospital), <sup>\*9</sup> 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター放射線科(Department of Radiology, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases), <sup>\*10</sup> 京都大学大学院医学研究科放射線医学講座放射線腫瘍学・画像応用治療学(Department of Radiation Oncology and Image-applied Therapy, Graduate School of Kyoto University) (JASTRO将来計画委員会副委員長), <sup>\*11</sup> 大阪大学大学院医学系研究科医用物理学講座(Department of Medical Physics and Engineering, Osaka University Graduate School of Medicine) (JASTRO将来計画委員会委員長)

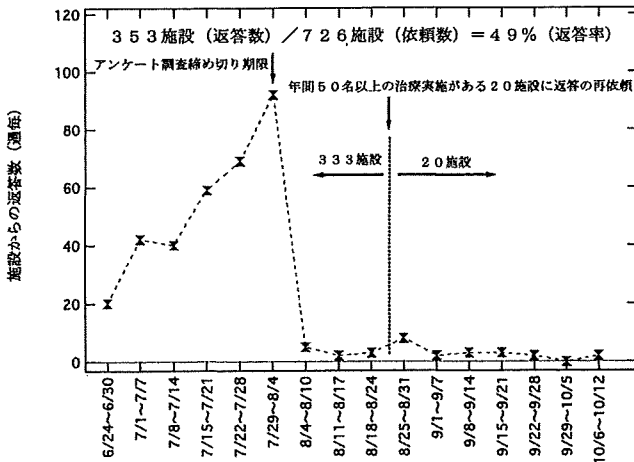


Fig. 1 Weekly collection number of questionnaire surveys.

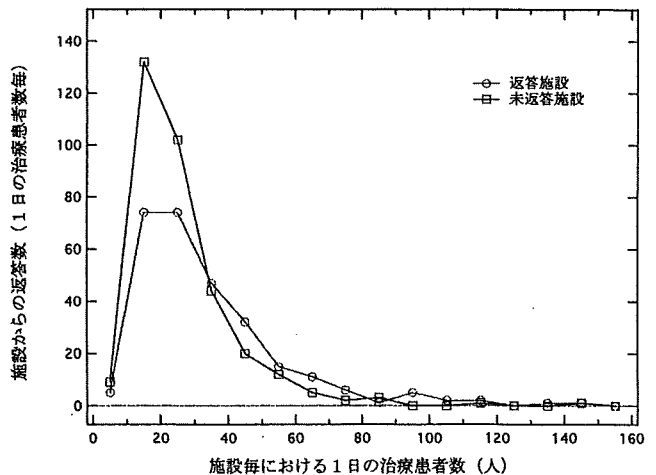


Fig. 2 Frequency of collection number of questionnaires to number of daily treatment patients in each facility.

## 目 的

臨床現場における医学物理士および放射線治療品質管理士の実態をアンケート調査から把握し、今後、高品質の放射線治療を患者へ提供するには、どのようにしていったら良いかの方針を検討する。

## 方 法

JASTROの放射線治療実施の情報<sup>4)</sup>を基に、国内726施設に対してアンケート調査を実施した。アンケート調査は、アンケート項目が記載されたMicrosoft/Excelシートをフロッピーディスクにて郵送し、回収はe-mailを利用して実施した。2006年6月末に各施設にアンケートシートを郵送し、7月末までの約1カ月間を回収期間と定めた。

アンケート調査項目をTable 1に示す。調査項目は大別して、以下の6点である。①各施設における医学物理士、放射線治療品質管理士の有資格者数、②専任業務制、③管理部門の設置、④品質管理実施レベル、⑤品質管理実施項目、⑥各施設で実施している吸収線量校正法及び検証法となっている。品質管理実施レベルの調査においては、実施レベルを4段階：“十分出来ている”“そこそこ出来ている”“ほとんど出来ていない”“全く出来ていない”として、その中から選択する方法を採用した。品質管理実施項目の調査に関しては、各職種における医学物理士、放射線治療品質管理士の資格所有の有無で、放射線治療品質管理業務に参与する割合を6段階に分けて実施した。また、各施設で実施している吸収線量校正法および検証法に関しては、放射線治療の品質管理が正しい手法によって実施されているかの裏付けを調査するため、調査項目の中に吸収線量測定法、算出法の項目を設けた。水中において、照射野10cm、深部10cmおよび照射野5cm、深部5cmの点での吸収線量の測定法、算出法を回答群の中から選択する方法を取った。

## 結 果

### アンケート調査回収数

726施設に対してアンケート調査を実施し、最終的な回収数は353施設で、回収率は49%だった(Fig. 1)。また、アンケート調査返答の期限日である7月31日までの回収数は322施設であった。年間治療患者数が50名を超えている施設(2003年度：池田班調査結果)で、期限日までに返答がなかった20施設に対しては、個別連絡(電話、e-mail)でアンケート調査の協力を再度依頼し、その結果、19施設から返答を得ることが出来た。尚、アンケート調査結果の返答は、最終的に10月中旬まで続いた。

Fig. 2は、各施設における、1日の治療患者数に対するアンケート調査の返答施設数の傾向を示す。医学物理士および放射線治療品質管理士に対する関心度を探るために、各施設で実施している治療患者数に応じて、施設からの返答数に傾向が見られるかを示したグラフである。1日の治療患者数が40名を超えるような施設では、アンケート調査の回収率が若干だが、高めであるようにも見える。尚、治療患者数が100名近く、更には品質管理室などを設置している施設から、回収期限日(7月31日)までの返答が少ない傾向にあった。これらの施設は上記のように、個別連絡を別途実施したことにより、返答を得ることが出来た。

### 有資格者の傾向

Fig. 3は、アンケート調査の返答があった353施設中、医学物理士または放射線治療品質管理士の有資格者が施設にどうかの調査結果である。約半数の178施設で、どちらかの資格を有した人が在籍する状況であった。

アンケート調査の結果から、“理工系”“技師系”“医師系”に分類して、各分類別の医学物理士及び放射線治療品質管理士の資格所有傾向をまとめた結果がFig. 4である。両方の資格のいずれかを取得している人は289名である。医学





医学物理士・品質管理士の何れかの有資格者がいる施設数  
:353施設中

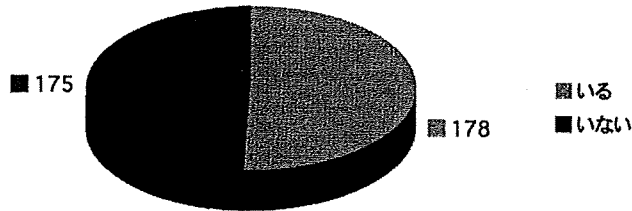


Fig. 3 The number of facility where medical physicist or quality manager is register.

物理士および放射線治療品質管理士の両方の有資格者は84名おり、理工系が11名、技師系が66名、医師系が7名であり、80%近くが技師系であった。医学物理士だけの有資格者は34名であり、理工系が9名、技師系が21名、医師系が4名であった。放射線治療品質管理士だけの有資格者は171名おり、1名以外(放射線治療品質管理士になるための制度上、この理工系1名は入力ミスだと推測される)は技師系の人であった。

現在、医療現場で働く医学物理士および放射線治療品質管理士の有資格者は、そのほとんどが技師系(実際には、現場で毎日、技師業務を実施している技師)であった。医療現場で働いている資格を有した理工系の人数は、同じく

資格を有した医師系の人数と同程度であった。尚、11名の理工系の有資格者の中で、8名が粒子線治療施設に所属していた。

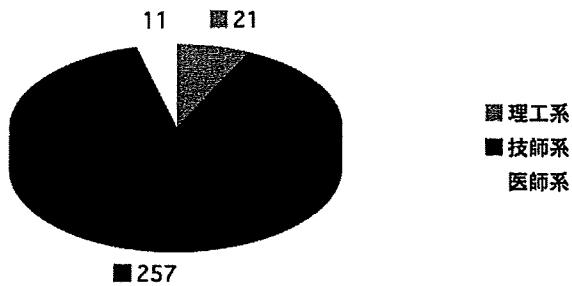
放射線治療品質管理への体制

Fig. 5は各施設において、放射線治療の品質管理業務を専任で実施している人数及び品質管理室などを設置している施設数の結果である。専任者は17名のみで、有資格者数289名の6%であった。17名の専任者は、それぞれ別の施設に所属した方々であったので、353施設中で17施設に専任者がいることになり、それは全施設の5%に過ぎなかった。更に、品質管理室などを施設内で設けている施設は353施設中で1%程度の5施設のみであった。尚、その5施設中で4施設においては、放射線治療の品質管理を専任とする人が在籍する施設であった。

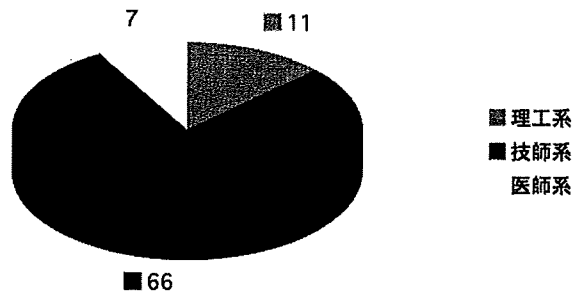
放射線治療品質管理の状況

Fig. 6に各施設における放射線治療の品質管理状況の調査結果を示す。353施設中340施設からの回答があった。施設判断ではあるが、85%程の施設が“十分な管理”または“そこそこの管理”との回答で、多くの施設である程度の管理体制が出来ているとの結果であった。“全く出来ていない”と回答した施設は6施設のみで、340施設の2%程であった。

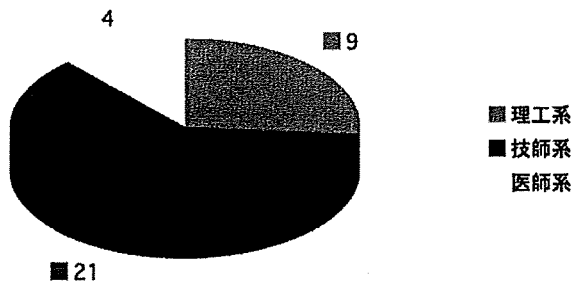
医学物理士・品質管理士の何れかの有資格者数:289名中



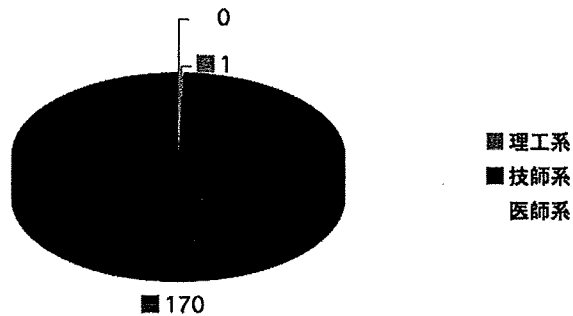
医学物理士・品質管理士の両方の有資格者数:84名中



医学物理士だけの有資格者数:34名中



品質管理士だけの有資格者数:171名中



a	b
c	d

Fig. 4 The number of radiotherapy staff who is (a) either licensed medical physicist or quality manager, (b) both medical physicist and quality manager, (c) only medical physicist, and (d) only quality manager.

放射線治療品質管理業務の専任者数:17名中

放射線治療品質管理室などの有設置数:352施設中

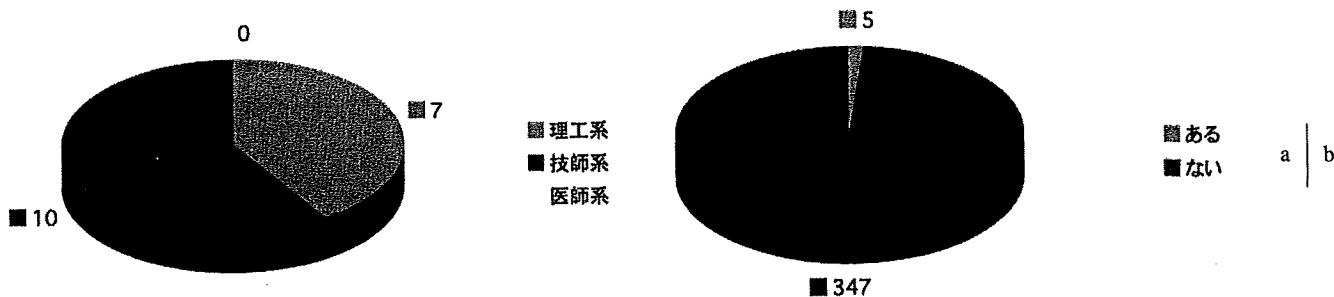


Fig. 5 Number of full-time radiotherapy staff (a) and section (b) for quality control of radiation therapy.

施設における放射線治療品質管理状況:340施設中

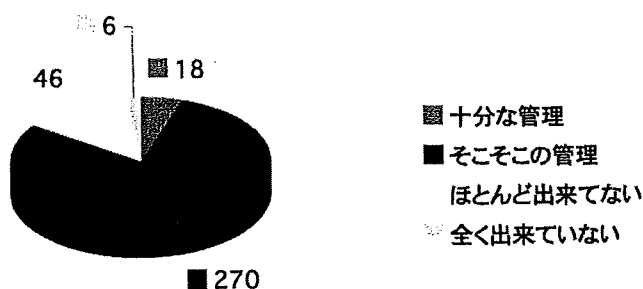


Fig. 6 Condition of quality control of radiation therapy.

吸収線量測定法・算出法の調査結果

照射野10cm, 深部10cmおよび照射野 5cm, 深部 5cmの点での吸収線量測定法に対する回答は, Fig. 7 のようになった。照射野10cm, 深部10cmでの線量検証では, 標準測定法01<sup>9)</sup>およびそこに記載された各種係数を利用することが基準となるので, Table 1 中に示す, 今回のアンケート調査での設問 6-A においては, “1”がその方法となる。照

射野10cm, 深部10cmの照射条件においては, 78%の施設で標準測定法01<sup>9)</sup>に準拠した正しい手法で線量検証を実施していると思われた。それに対し, 照射野 5cm, 深部 5cmの照射条件での線量検証では, 方法にばらつきがあり, アンケート調査での設問 6-B において, 最も多い回答が“2”の方法であり, 46%の施設で実施していた。照射野10cm, 深部10cmの線量検証法と同様, 幾何学中心に線量計を設置し, その読み値と標準測定法01に記載された各種係数を利用する方法である。続いて“7”の方法の回答数が多く, 17%の施設で実施していた。治療計画装置内でも扱われている, 全散乱係数:Scpおよび組織ファントム線量比:TPRを用いる方法である。

Table 2 に, 医学物理士または放射線治療品質管理士の有資格者が施設にいるかどうかによる, 吸収線量検証法の回答の傾向を示した。

考 察

今回のアンケート形式による, 医学物理士, 放射線治療

照射野10cm, 深部10cmにおける線量検証法

照射野5cm, 深部5cmにおける線量検証法

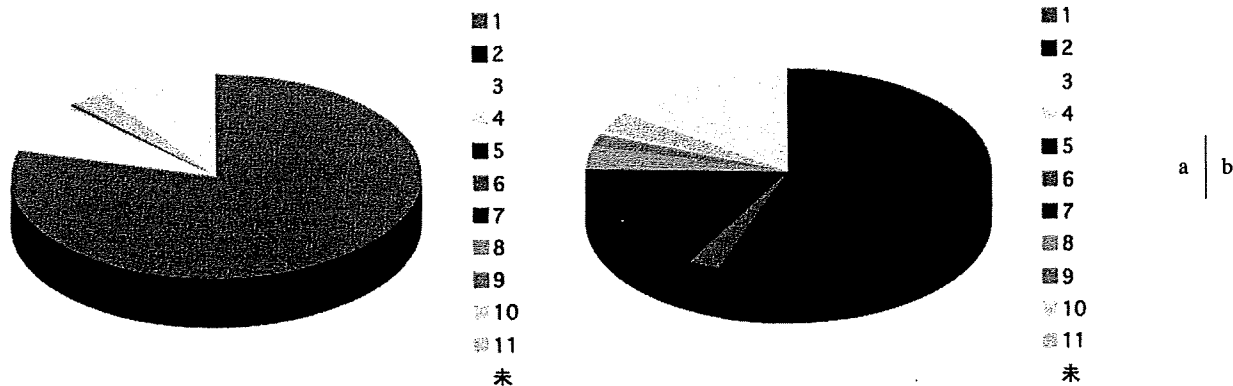


Fig. 7 Frequency of answer for verification method of absolute dose at (a) 10-cm field size and 10-cm depth, (b) 5-cm field size and 5-cm depth in this questionnaire.

Table 2 Summary table of frequency of answer for verification method of absolute dose

	資格者なし	資格者あり
施設数	175	178
照射野10cm, 深部10cm		
幾何学“1”	127	148
実行“3”	11	14
その他	37	16
照射野5cm, 深部5cm		
幾何学“2”	79	85
実行“5”	11	13
TMR式“7”	26	33
その他	59	47

品質管理士の実態調査によって、多くの施設に資格を持った人がいるが、依然として、診療放射線技師が本来の技師業務との兼任によって対応していることが改めてわかった。業務者個人に負担が掛かる現在のシステムは、早急に改善すべきであり、そのためには、まず、放射線治療の品質管理業務を専任で実施する人と時間の確保を、今後、どのように改善すべきかが鍵となる。

アンケート調査の実施前は、施設での治療患者数が多いほど、アンケート返答率は高いと想像していたが、実際はそうでもなく、逆に、治療患者数の少ない施設からの返答が早く、そして返答数が多い印象を受けた。治療患者数が少ない施設は、医学物理士や放射線治療品質管理士の資格を持った人がいない場合が多く、そのため、日々、不安感のある中で臨床業務を実施し、どこに頼ったら良いかわからないと悩んでいる表れではないかと思われる。治療人数の多い施設からの返答が遅く、返答率が悪かった点については、日々の臨床業務が忙しく、アンケート調査に答える時間を割くことが困難なためであったとも推測出来る。

医学物理士または放射線治療品質管理士の有資格者は、アンケート調査の返答があった353施設の約半分の施設に在籍するとの結果であったことから、放射線治療を実施している全国約700施設の半分の施設に、いずれかの有資格者がいると思われる。また、有資格者がいる場合、1施設当たり2名程度、在籍する計算となる。これらの現状から、医療現場で働いている有資格者の数は、放射線治療を実施している施設数とほぼ同じであることがわかる。これらの数については、まだまだ不足している感が否めないが、1施設当たり、ないし装置1台当たりに必要な人数および専任か、兼任か等の総合的な判断が必要であろう。

放射線治療の品質管理状況については、あくまで施設側担当者の自己判断ではあるが、85%の施設で管理が出来るとの判断をしており、品質管理に対する重要性を各施設で認識していることがうかがえる。その一方で、各施設で実施している放射線治療に関する管理業務の項目を列挙

し、どの程度の実施をしているかの設問を設けたが、各施設からの回答を見ると、業務ごとにはかなりの管理不足の傾向が懸念された。大半の施設から“十分な管理”または“そこそこの管理”は出来ているとの回答に対して、医療現場における放射線治療の品質管理状況は、実際にはそれほどよくないと予想される。

それは、吸収線量の検証法を各施設で、どのように実施しているかの返答結果を見ても、予想出来る。基準の照射条件、照射野10cm、深部10cmにおける線量検証法を行う際、標準測定法01<sup>5)</sup>に従って実施していない施設が多数あった。中には、旧来の標準測定法86<sup>6)</sup>に従って実施している施設もあった。約20%が標準測定法01<sup>5)</sup>に準じていない実態があると言える。更に、照射野5cm、深部5cmの線量検証法においては、その返答に広い幅があり、各施設で実施方法に相違があることがうかがえた。

標準測定法01<sup>5)</sup>、また、更にはそのベースとなっているIAEA/TRS-398<sup>7)</sup>においても、照射野10cm、深部10cmの基準照射条件以外に対する線量検証法は記載されていない。標準測定法01<sup>5)</sup>に記載されている係数は、基準照射条件以外は使用するべきでないことを意味しているが、約半数の施設で、これらの係数を利用していると言える。ただし、この方法と治療計画装置内で扱われる方法との検証結果の差は小さく、臨床においては問題がない。この差を理解して、線量検証を実施することが大切だが、今の日本の管理体制の現状を考えると、そうではない可能性が高いと推測出来る。

そのためにも、医学物理士、放射線治療品質管理士の有資格者の知識や能力向上のため、有資格者の教育に関しても力を注ぐ必要が多分にある。管理業を実施する専任がおり、更には品質管理室が設けられている施設でも、かなり疑問の残る回答があった点からも、品質管理を実施するための知識や能力の不足がうかがえた。これは、現在の資格制度、試験内容や資格更新内容の問題、また、きちんとした教育制度の不足を裏付けていると思われる。尚、本年度から文科省の「がんプロフェッショナル養成プラン」が走り出し、その中で医学物理士、放射線治療品質管理士の人材育成を挙げている大学は数多い。国と大学がタイアップした、この人材育成プログラムへの期待は非常に大きい。その際には、現場での品質管理業務の実習(On the Job Training: OJT)が不可欠であり、人材育成を実施する大学の教室と病院との強い連携が要求される。その一方で、放射線治療の品質管理業務の内容が明確になっていないことが問題の1つにある。また、人材を育成する側の教官の不足もある。必要とされる品質管理業務を医療現場側から吸い上げ、学会レベル、更には国レベルで、業務内容の確立を目指す必要がある。人材育成を行う環境整備に関しても、短期間、教官を海外から招聘、または海外施設への留学制度を支援するなど、国際的な取り組みを大学および学会ベースで実施する必要があると思われる。

想定される放射線治療の品質管理の業務量から考えて、

国内の各放射線治療施設に専任の医学物理士や放射線治療品質管理士が複数名在籍することが望ましい。そのためには、品質管理業務が診療報酬に反映された形でないと、各施設での人材の雇用は難しいと思われる。診療報酬に反映させるためには、学会等からの国の行政への働きかけが重要である。

以上より、各大学からOJTを主軸とした教育を受けた人材が毎年数名ずつ輩出されるシステムの構築、それら育成された人材を受け入れる施設側の整備体制を確立することが重要である。また、今後、ますます発展し、新しい技術が投入された高精度放射線治療が普及していくことを考えれば、これまでの体幹部定位放射線治療(SBRT)や強度変調放射線治療(IMRT)の実施の施設条件以上に、高精度放射線治療の実施においては、専任の医学物理士または放射線治療品質管理士が在籍することを最低条件とし、その品質管理料を診療報酬に加算させることが必要であろう。

今後、放射線治療の品質管理が十分に実施されている、手本になる施設をきちんと作っていくことは非常に重要であり、そのためには、現状の問題点等々を各施設の現場から生の声で聞く必要がある。現在、放射線治療の品質管理業務として、何を実施して、施設内でどのような貢献をしているか、また、問題点はあるか、どうしたら良いか、などの情報交換が出来る機会を設け、多くの方がそれらの理解を共有することが、放射線治療の品質向上にとって重要な一歩であると考えている。

## 結 語

今回、726施設に対して実施された、医学物理士および放射線治療品質管理士に関するアンケート調査の回収率は49%であった。いずれかの有資格者は、約半数の施設に平均2名ずつ在籍していた。医療現場での有資格者不足は解決した状況にあると言っても過言ではない。しかしながら、放射線治療の品質管理業務を専任に実施する人がいる

施設は5%、品質管理室などを設置する施設はわずか1%であり、業務体制としてはまだまだ不十分である。また、一部の施設には、有資格者の放射線治療の品質管理に対する理解不足もあった。今後、高品質の放射線治療を患者に提供するには、放射線治療品質管理担当専任者の確保と教育の見直しが必要であろう。

謝辞：本稿の執筆にあたり、国立がんセンター中央病院放射線治療部部長の池田恢先生には、厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)地域がん診療拠点病院の機能向上に関する研究：池田班の実績を基に、多くの情報提供および助言をいただき、また、国立がんセンター東病院臨床開発センター粒子線医学開発部秘書の市川悦子氏には、アンケート調査の施設への郵送業務から、返答結果のデータのまとめに至るまでを作業していただき、深く感謝致します。

## 文 献

- 1) 医学物理士会ホームページ <http://www.geocities.co.jp/Technopolis/5207/>
- 2) 日本放射線治療専門技師認定機構ホームページ [http://www.jart.jp/radiotherapy\\_org/](http://www.jart.jp/radiotherapy_org/)
- 3) 放射線治療品質管理機構ホームページ <http://www.ics-inc.co.jp/qcrt/>
- 4) 日本放射線腫瘍学会データベース委員会：全国放射線治療施設の2003年定期構造調査報告。日放腫会誌 17:115-121, 2005.
- 5) 日本医学物理学会編：放射線治療における高エネルギーX線及び電子線の吸収線量の標準測定法。通商産業研究社、東京、2002.
- 6) 日本医学物理学会編：放射線治療における高エネルギーX線及び電子線の吸収線量の標準測定法。通商産業研究社、東京、1986.
- 7) IAEA: Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: an international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water. TRS 398, IAEA, Vienna, 2001.

要旨：近年、放射線治療の品質管理と関連した医療事故の報告が後を絶たない。また、昨今の放射線治療技術の進歩により、高精度放射線治療が実現可能となってきたが、そのためには、以前にも増した品質管理の重要性がある。臨床現場で放射線治療の品質管理を実施する者として、医学物理士や放射線治療専門認定技師、そして放射線治療品質管理士が認定され、有資格者が増えてはいるが、実際には、専任でそれら業務を実施する人を、各施設で雇用しているところは、数少ない。そのため、ほとんどの場合は、これまでと変わらずに診療放射線技師が肩代わりして管理業務を実施している状況と推測される。今回、JASTRO将来計画委員会では、医学物理士、放射線治療品質管理士の2つの資格に絞って、臨床現場における実態調査を把握する目的で、726施設へのアンケート調査を実施した。調査を行った施設の約半数である353施設から返答があった。アンケート調査の結果では、返答のあった約半数の178施設で、1人は資格を持った人が在籍している結果となった。有資格者のほとんどは診療放射線技師であった。また、施設判断での放射線治療の品質管理に関する実施度については、大半の施設が、ある程度の管理を実施しているとの回答であった。これからは、放射線治療の管理業務を確実に実行するための人材育成や業務時間の確保が重要であると言える。

## 肺癌薬物療法の進歩

小野 哲 山本 信之\*

[*Jpn J Cancer Chemother* 35 (9): 1475-1481, September, 2008]

Advances in Chemotherapy for Lung Cancer: Akira Ono and Nobuyuki Yamamoto (Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center)

## Summary

Combination therapy with platinum preparations still occupies a central position in chemotherapy for lung cancer. Third-generation regimens that combine an anticancer drug and a platinum preparation that were published in the 1990s remain standard therapy for untreated non-small-cell lung cancer today. Cisplatin or carboplatin is used as the platinum preparation, but combination therapy with cisplatin has been found to have a greater antitumor effect than combination therapy with carboplatin. However, there is very little difference between them, and on balance, when adverse reactions, etc. are taken into consideration, we do not think that it makes much difference which one of them is used. Clinical studies of combinations between platinum preparations and pemetrexed and S-1, which have been developed since 2000, have been conducted recently. Docetaxel has been established as standard therapy for recurrent cases, but based on the results of recent comparative studies, a survival-prolonging effect has been shown for pemetrexed and for EGFR tyrosine kinase inhibitors (gefitinib, erlotinib), which are molecularly targeted drugs, and it has now become possible to select treatment methods by choosing from a number of anticancer drugs. EGFR tyrosine kinase inhibitors have been demonstrated to have a very high cytoreductive effect on lung cancers that have EGFR gene mutations. The frequency of EGFR gene mutations is high in East Asia, including Japan, whereas it is very low in Western countries. Thus, the future course of development of chemotherapy for non-small-cell lung cancer may differ in Western countries and Asia, and the method of using EGFR tyrosine kinase inhibitors is expected to have great implications in Asia. Key words: Lung cancer, Chemotherapy, Corresponding author: Akira Ono, Division of Thoracic Oncology, Shizuoka Cancer Center, 1007 Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8777, Japan

要旨 肺癌の薬物療法はプラチナ製剤との併用療法が現在でも中心を占めている。未治療非小細胞肺癌に対しては、1990年代に保険適要・市販された抗癌剤とプラチナ製剤との併用の第三世代レジメンが現在の標準的治療である。プラチナ製剤としては cisplatin もしくは carboplatin が使用され、carboplatin と比較して cisplatin 併用療法のほうが抗腫瘍効果が高いことが知られているが、その差はわずかであり、副作用などとのバランスを考えるとどちらを使用しても大きな差がないと考えている。最近では、2000年以降に開発された、pemetrexed や S-1 などとプラチナ製剤との併用療法の臨床試験が行われている。再発症例に対しては docetaxel が標準的治療として確立されていたが、最近の比較試験の結果により、pemetrexed や分子標的治療薬である EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤 (gefitinib, erlotinib) についても延命効果があることが示されており、複数の抗癌剤のなかから治療方法を選択することが可能となった。EGFR-チロシンキナーゼ阻害剤は、EGFR 遺伝子変異を有する肺癌に非常に高い腫瘍縮小効果を示すことが示されている。また、EGFR 遺伝子変異の頻度は日本を含む東アジアでは高頻度であるのに対し欧米では非常に頻度が少ない。そのため、今後の非小細胞肺癌に対する薬物療法の開発方針は、欧米とアジアでは異なってくる可能性があり、アジアにおいては EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の使用方法が大きな意味をもつことになると予想される。

## はじめに

肺癌に対する薬物療法は抗悪性腫瘍薬（抗癌剤）によ

り癌細胞の増殖・進展を抑制することを目的とし、小細胞肺癌、進行非小細胞肺癌、局所進行非小細胞肺癌に対する放射線療法との併用、術後補助化学療法に対して使

\* 静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科

表 1 進行非小細胞肺癌に対する第三世代レジメン間の第Ⅲ相試験

	レジメン	症例数	奏効率 (%)	MST (月)	1年生存率 (%)	p 値
FACS <sup>3)</sup>	CDDP+CPT-11	145	31	14.2	59	NS
	CDDP+GEM	146	30	14.8	60	
	CDDP+VNR	145	33	11.4	48	
	CBDCA+PTX	145	32	12.3	51	
ECOG 1594 <sup>4)</sup>	CDDP+PTX	303	21	7.8	31	NS
	CDDP+GEM	301	22	8.1	36	
	CDDP+DOC	304	17	7.4	31	
	CBDCA+PTX	299	17	8.1	34	
TAX 326 <sup>5)</sup>	CDDP+DOC	408	32	11.3	46	0.044*
	CDDP+VNR	404	25	10.1	41	
	CBDCA+DOC	406	24	9.4	38	

CDDP: cisplatin, CBDCA: carboplatin, CPT-11: irinotecan, GEM: gemcitabine, VNR: vinorelbine, PTX: paclitaxel, DOC: docetaxel, MST: 生存期間中央値, NS: 有意差なし

\*: CDDP+DOC vs CDDP+VNR

用されている。抗悪性腫瘍薬は開発の経緯の違いにより殺細胞性抗悪性腫瘍薬, 分子標的治療薬に分けられ, 前者は細胞毒による抗腫瘍効果に基づいた開発がなされ, 作用機序により分類されている。後者は分子生物学の発展に伴い, 癌の増殖・進展に関与する分子標的の同定がなされ, その標的に対して薬剤が開発されている。従来までは, 殺細胞性抗悪性腫瘍薬を用いた治療法の検討により肺癌治療の進歩が認められたが, 現在ではさらなる進歩を期待して分子標的薬を取り入れた治療法の検討がなされている。

今回は, 肺癌薬物療法の進歩の中心を担っている非小細胞肺癌の薬物療法について, これまでのレビューと最近の進歩について述べることにする。

## I. 殺細胞性抗悪性腫瘍薬

### 1. First-line

1995年のmeta-analysisで切除不能進行非小細胞肺癌に対するcisplatin (CDDP)と, 1980年代に開発されたvindesineなどの併用療法(第二世代レジメン)がbest supportive care (BSC)と比較して生存率改善につながる事が示された<sup>1)</sup>。paclitaxel (PTX), docetaxel (DOC), gemcitabine (GEM), irinotecan (CPT-11), vinorelbine (VNR)が1990年代に臨床導入され, これらの抗癌剤とCDDPもしくはCDDPより腎毒性の少ないプラチナ製剤であるcarboplatin (CBDCA)との併用療法は第三世代レジメンと呼ばれ, 第二世代レジメンより生存期間が有意に延長することがmeta-analysisにて確認されている<sup>2)</sup>。1990年代後半になり, 第三世代レジメン間の比較をする検討が日本・欧米でなされた。わが国で行われたFACS (Four-Arm Cooperative Study: CDDP+CPT-11を対照群にしたCDDP+PTX, CDDP

+GEM, CDDP+VNRの比較第Ⅲ相非劣性試験<sup>3)</sup>ではCDDP+CPT-11に対する非劣性は証明されなかったが, 毒性の発現形式は群間で異なっていた。欧米ではECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)にてCDDP+PTXを対照群としてCDDP+GEM, CDDP+DOC, CBDCA+PTXの4群の比較第Ⅲ相試験<sup>4)</sup>が施行され, 生存期間では各群間に有意な差は認められなかったが, 毒性発現率ではCBDCA+PTXが他群と比較して低く, ECOGの標準治療としてはCBDCA+PTXが選ばれた。また, TAX 326 study groupではCDDP+VNRを対照群としてCDDP+DOCおよびCBDCA+DOCを比較する第Ⅲ相試験<sup>5)</sup>が施行され, CBDCA+DOCとCDDP+VNRではRR (response rate), 生存期間において有意な差は認めなかったが, CDDP+DOCとCDDP+VNRの比較ではRR (31.6 vs 24.5%,  $p=0.029$ ), 生存期間 (median survival time (MST) 11.3 vs 10.1か月,  $p=0.044$ )と有意な差を認めた(表1)。

CDDP, CBDCA併用療法を直接比較した第Ⅲ相試験もいくつか報告されており, それらの比較試験のindividual dataをまとめたmeta-analysis<sup>6)</sup>で, CDDP群とCBDCA群の生存期間には有意な差は認められなかった(CDDP vs CBDCA: MST 9.1 vs 8.4か月,  $p=0.101$ )<sup>6)</sup>が, 第三世代レジメンに絞るとCBDCA併用療法での死亡率が有意に高い(HR: hazard ratio=1.11, 95% CI 1.01-1.21)傾向にあった。毒性は血小板減少がCBDCA併用療法で多く( $p<0.001$ ), 嘔気・嘔吐, 腎障害はCDDP併用療法で多かった( $p<0.001$ ,  $p=0.018$ )。CDDPとCBDCAはサブセット解析により差がでる程度であり, 根治をめざすことの困難な進行非小細胞肺癌に対しては毒性が軽く, より利便性の高いCBDCAを用いることは十分に許容されると考える。

2000 年以降には pemetrexed, TS-1 (S-1) などが臨床導入された。2007 年に CDDP+pemetrexed と CDDP+GEM との第Ⅲ相試験結果が発表され、生存期間、無増悪生存期間はほぼ同等 (有意差なし) で、血液毒性 (好中球減少, 血小板減少, 貧血), 嘔気, 脱毛は CDDP+pemetrexed 群でより軽微であった。組織型毎のサブセット解析では, CDDP+pemetrexed 群は非扁平上皮癌群で CDDP+GEM と比較して有意に生存期間を延長するものの, 扁平上皮癌では有意に劣るとの結果であった<sup>7)</sup>。pemetrexed については他の比較試験でも非扁平上皮癌では優れているが扁平上皮癌で劣るとの結果が報告されており, 今後, 非扁平上皮癌に対する治療薬としての開発が進められると思われる。S-1 は進行非小細胞肺癌 59 例に対する第Ⅱ相試験<sup>8)</sup>において RR 22% と GEM, PTX, DOC などの単剤療法と比較しても同等の結果であり, grade 3/4 以上の毒性は好中球減少 6.8%, 血小板減少 1.7%, 下痢 8.5% であり忍容性があつた。現在, わが国では, 未治療ⅢB/Ⅳ期 NSCLC に対して 2 種類の第Ⅲ相試験 (CDDP+S-1 vs CDDP+DOC, CBDCA+S-1 vs CBDCA+PTX) が進行中であり, その結果が待たれる。

プラチナ製剤を用いない併用療法 (ノンプラチナムレジメン) の検討も多数報告され, プラチナ併用療法との比較試験の meta-analysis では, ノンプラチナムレジメンより第三世代レジメン (プラチナ併用) のほうが 1 年生存率で優れている傾向にあるものの有意差はなく, 死亡関連死や発熱性好中球減少には両群で差はないが, 血液毒性, 消化器毒性はプラチナ併用療法で有意に高頻度に出現することが報告されている<sup>9)</sup>。プラチナ製剤による毒性が許容可能であれば依然としてプラチナ併用療法が標準的治療であるが, 何らかの理由でプラチナ製剤の毒性が許容できないと考えられる場合にはノンプラチナレジメンの選択が考えられる。

## 2. Second-line 以降

一次治療としてプラチナ併用療法施行後に無効あるいは増悪した非小細胞肺癌症例に対して DOC 単剤療法 (75 mg/m<sup>2</sup> 3 週毎, 100 mg/m<sup>2</sup> 3 週毎) と BSC を比較した第Ⅲ相試験<sup>10)</sup>が施行され, 75 mg/m<sup>2</sup>群と BSC では生存期間に有意な差 (MST: 7.0 vs 4.6 か月, p=0.04) を認めしたが, 100 mg/m<sup>2</sup>群と BSC では有意な差は認められなかった。また, コントロール群として VNR または ifosfamide (IFM) を選択し, DOC (75 mg/m<sup>2</sup> 3 週毎), DOC (100 mg/m<sup>2</sup> 3 週毎) の 3 群を比較する第Ⅲ相試験<sup>11)</sup>も施行され, 生存期間全体では有意な差は認められなかったが, 1 年生存率は DOC (75 mg/m<sup>2</sup> 3 週毎) がコントロール群と比較して有意に優れていた (32 vs 19%,

p=0.025)。この試験においても DOC (100 mg/m<sup>2</sup> 3 週毎) は DOC (75 mg/m<sup>2</sup> 3 週毎) と比較して生存期間で劣り毒性も強かった。以上の結果より, 非小細胞肺癌の second-line の標準的治療は DOC (75 mg/m<sup>2</sup> 3 週毎, 日本の承認用量は 60 mg/m<sup>2</sup>) となった。その後, DOC をリファレンスアームとして種々の比較試験が行われたが, DOC (75 mg/m<sup>2</sup>, 3 週毎投与) を対照群とした pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>, 3 週毎投与) との第Ⅲ相試験<sup>12)</sup>では, RR (DOC: 8.8%, pemetrexed: 9.1%), 生存期間 (MST: DOC 7.9 か月, pemetrexed: 8.3 か月, p=0.226) とともに DOC と pemetrexed で有意差は認めなかったが, 毒性においては grade 3, 4 の好中球減少 (DOC: 40.2%, pemetrexed: 5.3%), 発熱性好中球減少 (DOC: 12.7%, pemetrexed: 1.9%) とともに pemetrexed で有意に軽減され (p<0.001), 欧米では非小細胞肺癌の second-line の選択肢の一つとして認められている (表 2)。pemetrexed についてはわが国では第Ⅱ相試験が終了し, 承認待ちの状況である。

## II. 分子標的治療薬

現在, わが国で肺癌に対して承認されている分子標的薬剤は, 細胞内ドメインの上皮成長因子受容体 (EGFR: epidermal growth factor receptor) のチロシンキナーゼに選択的, 可逆的に ATP と競合して結合する小分子化合物 (EGFR-TKI) である gefitinib, erlotinib のみである。

### 1. Gefitinib

第Ⅰ相試験における最大耐用量 (MTD) は 700 mg/day であり, 用量規定毒性 (DLT) は下痢, 肝機能障害であった<sup>13)</sup>。第Ⅱ相試験は既治療進行 NSCLC を対象に 250, 500 mg/day の 2 種類の用量の比較試験が 2 種類実施され (IDEAL 1<sup>14)</sup>, IDEAL 2<sup>15)</sup>), 生存期間・奏効率などについては 2 用量間で差はなく, grade 3 以上の毒性の頻度は 250 mg/day より 500 mg/day で高い傾向であることが報告された。そのため gefitinib の推奨投与量は MTD の 1/3 の 250 mg/day とされている。次に再発非小細胞肺癌に対する gefitinib 群とプラセボ群の第Ⅲ相試験が施行されたが, gefitinib 群とプラセボ群で生存期間に有意差は認められなかった (MST: 5.6 vs 5.1 か月, p=0.087)<sup>16)</sup>。その後, わが国 (V-15-32)<sup>17)</sup>および海外 (INTEREST)<sup>18)</sup>で行われた再発非小細胞肺癌に対する gefitinib と DOC の第Ⅲ相試験の結果が発表され, わが国の試験では DOC に対する非劣勢が証明されなかったものの, より大規模は臨床試験である INTEREST では生存期間に対する非劣勢が証明された (MST: 7.6 vs 8.0 か月 (HR: 1.020 96% CI 0.905-1.150) (表 2)。



表 2 再発非小細胞肺癌に対する主な第Ⅲ相試験

	レジメン	症例数	MST (月)	p 値
<b>殺細胞性抗癌剤</b>				
Shepherd <sup>10)</sup>	DOC (75 mg/m <sup>2</sup> )	55	7.5	0.010
	BSC	49	4.6	
Fossella <sup>11)</sup>	DOC (75 mg/m <sup>2</sup> )	125	5.7	0.025
	VNR or IFO	123	5.6	
Hanna <sup>12)</sup>	DOC (75 mg/m <sup>2</sup> )	276	7.9	0.226
	Pemetrexed	265	8.3	
<b>分子標的治療薬</b>				
Shepherd <sup>45)</sup>	Erlotinib	488	6.7	<0.001
	BSC	243	4.7	
Niho <sup>17)</sup>	Gefitinib	245	11.5	0.330
	DOC (60 mg/m <sup>2</sup> )	244	14.0	
Douillard <sup>18)</sup>	Gefitinib	723	7.6	*
	DOC (75 mg/m <sup>2</sup> )	710	8.0	

DOC: docetaxel, VNR: vinorelbine, IFO: ifosfamide, BSC: best supportive care, MST: 生存期間中央値

\*: ハザード比: 1.020 (96% CI 0.905-1.150)

初回治療においては、第Ⅲ世代レジメンと gefitinib とを同時併用することで生存期間の延長が得られるかどうかを検証する第Ⅲ相試験が施行された。第Ⅲ世代レジメンとして CDDP+GEM を用いた INTACT-1<sup>19)</sup>, CBDCA+PTX を用いた INTACT-2<sup>20)</sup> が施行されたが、結果は RR, PFS, 生存期間いずれにおいても gefitinib 併用群と gefitinib 非併用群との間で有意な差は認められなかった。

これまで蓄積された gefitinib の臨床試験の解析の結果、 gefitinib は非喫煙者・腺癌・東アジア人に一貫して効果が高い (腫瘍縮小率が高い) ことが知られている。2004 年の EGFR のチロシンキナーゼドメインにおける後天的癌特異的変異 (mutation) の発見を契機に EGFR mutation に関する検討が開始された<sup>21,22)</sup>。NSCLC における EGFR の過剰発現は 40~80% と報告され<sup>23-25)</sup>、日本人の NSCLC 患者における EGFR mutation の頻度としては 30~40% と報告されている<sup>26,27)</sup>。注目すべきは、他の予後因子 (女性, 喫煙歴なし, 腺癌, 日本人) とともによい相関が示されていることである<sup>21,22,26,27)</sup>。肺癌での EGFR mutation の頻度としては exon 19 のインフレームの欠失 (deletion) が 45%, exon 21 のコドン 858 (L858R) の点突然変異 (point mutation) が 40~45% を占め<sup>28)</sup>、このような遺伝子変異のある細胞ではリガンド非依存的な細胞内ドメインの相同な受容体分子との会合 (二量体化) に引き続く下流へのシグナル伝達がより恒常的に活性化していると考えられている<sup>29)</sup>。EGFR mutation のある NSCLC 初回治療例に対して gefitinib を用いたプロスペクティブな第Ⅱ相試験がいくつか報告され、RR: 65~81% と良好な結果となっている<sup>30-33)</sup>。また、

exon 19 deletion と exon 21 L858R point mutation との比較では exon 19 deletion により MST の延長が認められた<sup>34,35)</sup>。このように EGFR mutation が gefitinib の効果予測因子であることが示唆され、現在、EGFR 遺伝子変異 (exon 19 deletion または exon 21 L858R point mutation) をもつⅢ/Ⅳ期非小細胞肺癌に対する gefitinib 単剤療法と標準化学療法: CDDP+DOC の比較第Ⅲ相試験が進行中である (WJOG 3405)。また、EGFR mutation によるセレクションではないが、EGFR mutation rich な患者集団 (腺癌 & non-smoker or light smoker) に対する一次治療としての gefitinib vs CBDCA+PTX の第Ⅲ相試験が日本を含めた東アジア地区で実施され、2008 年 8 月ごろにはその結果が明らかとなる予定である。

gefitinib による重篤な有害事象としては interstitial lung disease (ILD) がよく知られているが、その発症頻度は 3~4%, 死亡率は 1~2% であり、他の抗癌剤より数倍高いことが報告されている。ILD 発症に関する危険因子としては、喫煙歴、間質性肺炎の既往ありなどであり、2 週間以内に発症する場合には死亡率が高くなる<sup>36)</sup>。これらの因子を有する患者に gefitinib を投与する場合には、最低限 2~4 週間は ILD 発症に関する厳密な注意が必要である。

EGFR 阻害剤の耐性機序に関し、EGFR からの下流シグナル (RAS-MAPK 経路) の KRAS mutation は一次耐性 (primary mutation) であり、負の予後因子であると報告されている<sup>37,38)</sup>。二次耐性 (secondary mutation) としては exon 20 の一塩基対の変異による 790 番目のスレオニンからメチオニンへのアミノ酸置換 (T790M) が

報告され<sup>39)</sup>, メチオニン側鎖により, EGFR-TKIのATP結合部位への結合を立体的に阻害することにより薬剤耐性をもたらす<sup>40)</sup>. gefitinib投与にて増悪中止後4か月以内の進行NSCLC 21例に対してerlotinibを投与する第II相試験が報告され, 少数例ではあるが gefitinibの反応(SD: stable disease or non-SD)によりTTPに有意な差が認められ(SD vs non-SD: 140 vs 37 days,  $p=0.005$ ), これは gefitinib奏効後の二次耐性の影響であることも考えられる<sup>41)</sup>. 二次耐性獲得克服の可能性として可逆的なEGFR-TKIs(gefitinib, erlotinib)とは異なる, 非可逆的なEGFR-TKIであるBIBW 2992(IC<sub>50</sub> [50% inhibitory concentration values]: 0.5 nmol/L)の本邦における第I相試験が現在進行中である。

また, 別経路の二次耐性としては腫瘍の増殖・浸潤・転移に関与しているc-Metの増幅がEGFR-TKI耐性に関与することが示され<sup>42)</sup>, c-Met阻害剤であるARQ 197も現在本邦における第I相試験が進行中である。

## 2. Erlotinib

第I相試験においてMTDは150 mg/dayと決定され, gefitinibとは異なりMTDである150 mg/dayが推奨投与量として以後の臨床試験で使用されている<sup>43)</sup>. 本邦では既治療(プラチナ併用療法)NSCLC, 術後再発NSCLCに対する二つの第II相試験が行われ, それらをまとめた結果が報告された。108例に対してRR 28.3%, MST 13.8か月, 1年生存率57%であり, 毒性に関しては皮疹98%, 下痢72%, gefitinibと同様に間質性肺炎は5例に認められ2例の死亡例を認めた<sup>44)</sup>. 海外では, 既治療NSCLCに対するerlotinibとプラセボの第III相試験(BR 21)が施行され, erlotinib群で生存期間の有意な延長が認められた(MST: 6.7 vs 4.7か月, 1年生存率31 vs 22%,  $p<0.001$ )<sup>45)</sup>. またこの試験における発疹の発現gradeと治療効果を解析した結果, 発疹のgradeとMSTの間に(grade 0: MST 3.3か月, grade 1: MST 7.1か月, grade 2: MST 11.1か月)有意な相関関係を認めている<sup>46)</sup>. BR 21のサブセット解析で, 奏効率に関しては女性/男性14.4 vs 6.0% ( $p=0.006$ ), 非喫煙者/喫煙者24.7 vs 3.9% ( $p<0.001$ ), 腺癌/非腺癌13.9 vs 4.1% ( $p<0.001$ ), アジア人/非アジア人18.9 vs 7.5% ( $p=0.02$ )であり, 生存に関しても腺癌, 非喫煙者, アジア人において有意な効果が認められ, gefitinibと同様な効果予測因子であった。一方, IHCによるEGFR発現が評価可能で喫煙歴のある311例についてのサブセット解析ではHRが非喫煙者/喫煙者0.42/0.87, EGFR陽性/EGFR陰性0.65/0.83であり, 男性・喫煙歴あり・扁平上皮癌症例でもプラセボ群と比較して有意に生存が延長する(HR: 0.66, 95% CI 0.47-0.92,  $p=$

0.016)との報告もある<sup>47)</sup>. このようにerlotinibは第III相試験での有意な結果を得, gefitinibにおいて確認されている予後良好因子とは異なった因子でも生存に寄与することが示されている。これはerlotinib 150 mg/dayがMTDであるのに対して, gefitinib 250 mg/dayはMTDの1/2以下であること, IC<sub>50</sub> (50% inhibitory concentration values): gefitinib 5 nmol/L, erlotinib 2 nmol/Lの違いによるEGFRへの親和性の差による抗腫瘍効果に対する影響, また試験間での前治療奏効症例割合の違い, 選択基準(早期再発症例組み込み)の違いなどが影響しているとされている<sup>28, 48)</sup>.

gefitinibと同様に初回治療として第III世代レジメンにerlotinibを併用することで生存期間の延長が得られるかどうかを検証する第III相試験が施行された。CBDCA+PTXとの併用ありなし(TRIBUTE trial) CDDP+GEMとの併用ありなし(TALENT trial)とも, erlotinib併用により有意な生存期間の延長は認めなかった<sup>49, 50)</sup>.

erlotinibに関してもEGFR mutationの検討がされ<sup>51)</sup>, BR.21におけるEGFR遺伝子変異とEGFR遺伝子増幅(FISH: fluorescence *in situ* hybridization)と治療効果との関係が報告されている。exon 19 deletionまたはexon 21 point mutationが確認できたのは34例(17%), FISHにて遺伝子増幅が認められたのは61例(38%)であった。RRに関してはEGFR mutation/non mutation: 27 vs 7% ( $p=0.03$ ), FISH増幅/非増幅: 21 vs 5% ( $p=0.02$ )であり, 生存期間に対するHRはEGFR mutation/non mutation: 0.55 ( $p=0.12$ ) vs 0.74 ( $p=0.09$ ), FISH増幅/非増幅: 0.43 ( $p=0.004$ ) vs 0.80 ( $p=0.35$ )であり, 奏効に関してはEGFR mutationとEGFR遺伝子増幅が, 生存に関してはFISHによるEGFR遺伝子増幅が予後因子であった<sup>52)</sup>.

EGFR遺伝子変異(exon 19, exon 21)のある未治療進行NSCLCに対してerlotinib単剤療法とCDDP併用療法との第III相試験(GECP 06/01)が欧米で進行中である。

## III. 今後の方向性

非小細胞肺癌に対しては, 上記のEGFR-TKI以外にVEGF抗体(bevacizumab)やEGFR抗体(cetuximab)の第III相試験が行われ, それぞれ第III世代レジメンに対する追加効果を認めるもののその上積みはわずかであり, 他の癌腫(大腸癌・腎癌・肝細胞癌など)のように, 分子標的薬剤の登場により劇的に治療成績が改善しているわけではない。今回は述べなかったが, 小細胞肺癌については第II相試験レベルで有効性を示すような分子標的薬自体が皆無であるのが現状である。

EGFR-TKIの効果にEGFR mutationが関与するのはほぼ確実であり、またEGFR mutationの頻度には日本を含む東アジア地区と欧米とでは大きな差がある。そのため、今後の非小細胞肺癌の治療体系は東アジアと欧米とで異なってくる可能性があり、われわれの治療方法を考える際に、これまで以上にアジア地区での臨床試験結果が重要視されるようになる。今後の非小細胞肺癌の治療体系は、肺癌の化学療法が非小細胞肺癌と小細胞肺癌に分類されたように、EGFR mutation (+) 非小細胞肺癌とEGFR mutation (-) 非小細胞肺癌に分けてレジメンが決定されるようになると予想される。

#### 文 献

- 1) Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 311: 899-909, 1995.
- 2) Yana T, Takada M, Origasa H, et al: New chemotherapy agent plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Proc ASCO* 21: (abstr 1309), 2002.
- 3) Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al: Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small cell lung cancer: For-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 18 (2): 317-323, 2007.
- 4) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 92-98, 2002.
- 5) Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al: Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 21 (16): 3016-3024, 2003.
- 6) Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al: Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 99 (11): 847-857, 2007.
- 7) Scagliotti G, Purvish P, Pawel J, et al: Phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in chemo-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Proceedings from the International Association for the Study of Lung Cancer meeting. abstr #PRS-03, 2007.
- 8) Kawahara M, Furuse K, Segawa Y, et al: Phase II study of S-1, a novel oral fluorouracil, in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 85: 939-943, 2001.
- 9) D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, et al: Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 23 (13): 2926-2936, 2005.
- 10) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al: Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 18: 2095-2103, 2000.
- 11) Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al: Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 18: 2354-2362, 2000.
- 12) Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22: 1589-1597, 2004.
- 13) Nakagawa K, Tamura K, 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 Oncol* 14: 922-930, 2003.
- 14) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al: A multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 21: 2237-2246, 2003.
- 15) Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al: A phase II trial of ZD1839 ('Iressa') in advanced non-small cell lung cancer patients who had failed Platinum- and docetaxel-based regimens (IDEAL 2) [abstract]. *Proc ASCO* 21: 292a, 2002.
- 16) Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al: Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small cell lung cancer: results from a randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 366: 1527-1537, 2005.
- 17) Niho Y, Ichinose T, Tamura N, et al: Results of a randomized phase III study to compare the overall survival of gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in Japanese patients with non-small cell lung cancer who failed one or two chemotherapy regimens. *J Clin Oncol* (Meeting Abstr) 25: LBA7509, 2007.
- 18) Douillard JY, Kim E, Hirsh V, et al: Gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer pretreated with platinum-based chemotherapy: a randomized, open-label, phase III study (INTEREST). World Conference on Lung Cancer 2007.
- 19) 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* 22: 777-784, 2004.
- 20) Herbst RS, 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* 22: 785-794, 2004.
- 21) Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al: EGFR mutations in lung cancer, correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304: 1497-1500, 2004.
- 22) 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* 350: 2129-2139, 2004.
- 23) Salmon D, Brandt R, Ciardiello F, et al: Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 19: 183-232, 1995.
- 24) Rusch V, Baselga J, Cordon-Cardo, et al: Differential expression of the epidermal growth factor receptor and its ligands in primary non-small cell lung cancers and adjacent benign lung. *Cancer Res* 53: 2379-2385, 1993.
- 25) Fujino S, Enokibori, Tezuka N, et al: A comparison of epidermal growth factor receptor levels and other prognostic parameters in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 32A: 2070-2074, 1996.
- 26) 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* 64 (24):

- 8919-8923, 2004.
- 27) 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* 11(3): 1167-1173, 2005.
  - 28) Sharma SV, Bell DW, Settleman J, *et al*: Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 7: 169-181, 2007.
  - 29) Irmer D, Funk JO and Blaukat A: EGFR kinase domain mutations-functional impact and relevance for lung cancer therapy. *Oncogene* 26: 5693-5701, 2007.
  - 30) Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T, *et al*: Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 24: 3340-3346, 2006.
  - 31) Asahina H, Yamazaki K, Kinoshita I, *et al*: A phase II trial gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. *Br J Cancer* 95(8): 998-1004, 2006.
  - 32) Morikawa N, Inoue A, Suzuki T, *et al*: Prospective analysis of the epidermal growth factor receptor gene mutations in non-small cell lung cancer in Japan. *Proc Am J Clin Oncol* 24: 18S (abstr 7077), 2006.
  - 33) Sutani A, Nagai Y, Udagawa K, *et al*: Phase II study of gefitinib for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations detected by PNA-LNA PCR clamp. *Proc ASCO* 24: 18S (abstr 7076), 2006.
  - 34) Riely GJ, Pao W, Pham D, *et al*: Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 12: 839-844, 2006.
  - 35) Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, *et al*: Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 12(13): 3908-3914, 2006.
  - 36) Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, *et al*: Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 24: 2549-2556, 2006.
  - 37) Miller VA, Zakowski M, Riely GJ, *et al*: EGFR mutation and copy number, EGFR protein expression and KRAS mutation as predictors of outcome with erlotinib in bronchioloalveolar cell carcinoma (BAC): Results of a prospective phase II trial. *Proc ASCO* 24: 18S (abstr 7003), 2006.
  - 38) Jackman D, Lindeman NI, Luca J, *et al*: Phase II study of erlotinib in chemo-naïve women with advanced pulmonary adenocarcinoma. *Proc ASCO* 25: 18S (abstr 7591), 2007.
  - 39) 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* 64(24): 8919-8923, 2004.
  - 40) Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, *et al*: EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 352: 786-792, 2005.
  - 41) Cho BC, Im CK, Park MS, *et al*: Phase II study of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer after failure of gefitinib. *J Clin Oncol* 25: 2528-2532, 2007.
  - 42) Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, *et al*: MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 316: 1039-1043, 2007.
  - 43) Yamamoto N, Horiike A, Hujisaka Y, *et al*: Phase I dose-finding and pharmacokinetic study of the oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor Ro 50-8231 (erlotinib) in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* online first.
  - 44) Tamura T, Nishiwaki Y, Watanabe K, *et al*: Evaluation of efficacy and safety of erlotinib as monotherapy for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC); integrated analysis of two Japanese phase II studies. World Conference on Lung Cancer 2007.
  - 45) Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, *et al*: Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 353: 123-132, 2005.
  - 46) Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, *et al*: Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* 13: 3913-3921, 2007.
  - 47) Clark GM, Zborowski DM, Santabarbara P, *et al*: Smoking history and epidermal growth factor receptor expression as predictors of survival benefit from erlotinib for patients with non-small cell lung cancer in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR. 21. *Clin Lung Cancer* 7(6): 389-394, 2006.
  - 48) Blackhall F, Ranson M and Thatcher N: Where next for gefitinib in patients with lung cancer? *Lancet Oncol* 7: 499-507, 2006.
  - 49) Herbst RS, Prager D, Hermann R, *et al*: TRIBUTE; a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23: 5892-5899, 2005.
  - 50) Gatzmeier U, Pluzanska A, Szczesna A, *et al*: Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer: The Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 25: 1545-1552, 2007.
  - 51) Pao W, Miller V, Zakowski MF, *et al*: EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and correlate with sensitivity of tumors to gefitinib (Iressa) and erlotinib (Tarceva). *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 13306-13311, 2004.
  - 52) Shepherd FA, Ding K, Sakurada A, *et al*: Updated molecular analysis of exon 19 and 21 of the epidermal growth factor (EGFR) gene and codons 12 and 13 of the KRAS gene in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Cancer. *Proc ASCO* 25: 18S (abstr 7571), 2007.