

The 23rd Lung Cancer Workshop

Gefitinib と Erlotinib —どう使い分ける?—

里内美弥子¹

Selective Use of Gefitinib and Erlotinib on Non-small Cell Lung Cancer Patients

Miyako Satouchi¹

¹Department of Thoracic Oncology, Hyogo Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — Gefitinib (Iressa[®]) and Erlotinib (Tarceva[®]) are epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) that deliver antitumor effects on non-small cell lung cancer (NSCLC) when used alone. Gefitinib was approved for clinical use in July 2002, resulting in an accumulation of data on its efficacy and safety. Erlotinib was approved in December 2007, effectively allowing the use of two EGFR-TKIs in Japan. Although the approved dose of Gefitinib was roughly one-third of the maximum tolerated dose (MTD), Erlotinib's approved dose is the same as its MTD. A simple comparison of outcomes from domestic Phase II studies on the two drugs apparently does not indicate any significant differences in response or survival. Moreover, there exists no clear evidence on how these two drugs, which have similar mechanisms of action as well as common elements in terms of predictive factors of efficacy, toxicity, and resistance mechanism, can be selectively used, i.e., 'Are there any clinical differences in the populations that respond to the drugs, the efficacy or toxicity?' and 'Can one of the drugs be effective on patients who fail to respond or develop resistance to the other?'. The aim of this paper is to examine the selective use of Gefitinib and Erlotinib through past findings.

(JLJC. 2009;49:950-956)

KEY WORDS — Gefitinib, Erlotinib, Selective use, Patient selection, Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation

Reprints: Miyako Satouchi, Department of Thoracic Oncology, Hyogo Cancer Center, 13-70 Kitaoji-cho, Akashi, Hyogo 673-8558, Japan (e-mail: satouchi@hp.pref.hyogo.jp).

要旨 — Gefitinib (イレッサ[®]) と Erlotinib (タルセバ[®]) は上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) であり, 非小細胞肺癌に対し単剤で抗腫瘍効果を有する薬剤である。Gefitinib は 2002 年 7 月に臨床導入され, 効果や安全性のデータも蓄積されてきている。一方, Erlotinib が 2007 年 12 月に臨床導入され, 本邦では 2 つの EGFR-TKI が使用可能になった。Gefitinib の承認投与量が最大耐用量の約 1/3 量であるのに対し Erlotinib のそれは最大耐用量と同量で使用されるが, 本邦での第 II 相試験の結果を単純比較すると奏効率や生存率に大差

はなさそうである。同様の作用機序を有し, 効果予測因子や毒性, 耐性機序も共通の部分を持つこの 2 剤において, 「奏効する population や効果・毒性に臨床的違いがあるのか」, 「一方の無効例や耐性化した症例に他方が有効な場合があるのか」, という「使い分け」を示唆する明確なエビデンスはない。本稿では両薬剤についての最近までの知見を述べて, その使い分けを考えたい。

索引用語 — ゲフィチニブ, エルロチニブ, 使い分け, 患者選択, EGFR 遺伝子変異

¹兵庫県立がんセンター呼吸器内科。

別刷請求先: 里内美弥子, 兵庫県立がんセンター呼吸器内科,

〒673-8558 兵庫県明石市北王子町 13-70 (e-mail: satouchi@hp.pref.hyogo.jp)。

はじめに

Gefitinib(イレッサ®)は2002年7月に世界に先駆け日本で承認された上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; EGFR-TKI)である。再発治療でのプラセボとの比較第III相試験¹で survival benefit が示せなかったもののアジア人の subset では有意差をもった survival benefit が示され、実地臨床でしばしば劇的効果を示し、少なくとも特定の population の患者さんには優れた臨床効果をもつことが示されてきており主に非小細胞肺癌の再発治療で使用されている。Erlotinib(タルセバ®)はプラセボと比較した第III相試験²で survival benefit を示したEGFR-TKIであり、欧米ではこちらが承認され再発治療に用いられている。

Erlotinibも日本において2007年12月に承認され、これら2つのEGFR-TKIが使用できる状況になった。両剤ともにEGFR(上皮成長因子受容体)のATP結合部位において競合的に作用しリン酸化を阻害するという同様の作用機序を有し、EGFRの特定の部位に遺伝子変異を有することや非喫煙者、腺癌という効果予測因子も共通で、皮疹、下痢、肝障害、間質性肺炎という毒性も共通である。¹⁴ また、今までに報告されているT790M遺伝子変異⁵やMET amplification⁶などの耐性機序も共通と考えられている。両薬剤に毒性や効果の差、奏効する population の違いなどがあるのかどうかなどを直接比較できる

ような明確な evidence は存在しない。この2剤について「使い分けは可能なのか」、可能であれば「どう使い分けするのか」は大きな関心事になっている。本稿では両薬剤についての最近までの知見を述べるとともにそこから導き出せる両薬剤の違い、使い分けを述べていきたい。

両薬剤についての概説

それぞれの薬剤についての profile を Table 1 に示す。両者キナゾリン骨格を有する低分子のEGFR-TKIであり、主にCYP3A4で代謝されるがその他異なる代謝酵素も関与している。Erlotinibが最大耐容量(maximum tolerated dose; MTD) dose で用いられるのに対し Gefitinib は MTD の約 1/3 の dose で用いられることより、この dose の違いによる効果や毒性の差があると考えられている。最近38の低分子 multikinase inhibitor の主要 317 kinase への binding profile を図に表した small molecule-kinase interaction map が示されており⁷(Table 1 内 distinct binding profile で各 kinase に binding があれば circle で表し affinity の強さが circle の大きさで示されている)それらを比較すると、やや Erlotinib の方が活性を示す範囲が広い印象がある。これらのデータからは量的にも守備範囲もやや Erlotinib が優位な印象があるが、臨床的に意味のある違いなのかどうかは明らかではない。

現在までの両薬剤の主要な臨床試験を比較して記載する。Gefitinib・Erlotinibともに初回のプラチナ併用療法

Table 1. Profile of Erlotinib and Gefitinib

	Erlotinib	Gefitinib
Function	EGFR-TKI	EGFR-TKI
Molecular weight	429.9	446.9
Metabolic enzyme	CYP3A4, CYP1A2	CYP3A4, CYP2D6
MTD dose	150 mg/day	700 mg/day
Approved dose	150 mg/day	250 mg/day

Distinct binding profile⁶

MTD; maximum tolerated dose, RTK; receptor tyrosine kinase, TK; thymidine kinase, CLK; CDC-like kinase, MAPK; mitogen activated protein kinase, CDK; cyclin-dependent kinase, CAMK; calcium/calmodulin-dependent protein kinase, PKA; protein kinase A, CK; casein kinase, TKL; tyrosine kinase like group, EGFR; epidermal growth factor receptor.

Table 2. Japanese Phase II Study Comparing of Erlotinib and Gefitinib

	Erlotinib [Integrated Analysis ^{9]} (N=108)	Gefitinib [IDEAL1 ^{7,8]} (N=51)
Efficacy		
Response rate (%)	28.3	27.5
Disease control rate (%)	49.1	70.6
TTP (M)	2.5	3.8
MST (M)	13.8	13.8
Toxicity (%)		
		-(IDEAL1)
ILD	4.6% (5/108)	5.8% (PMS) 4.0% (CCS)
Rash	98.1% (106/108)	62.7% (32/51)
Dry skin	71.3% (77/108)	33.3% (17/51)
Diarrhea	72.2% (78/108)	49.0% (25/51)
Pruritus	69.4% (75/108)	49.0% (25/51)
Anorexia	38.0% (41/108)	15.7% (8/51)
Fatigue	37.0% (40/108)	-(IDEAL1) 0.33% (PMS)

TTP; time-to progression, MST; median survival time, ILD; interstitial lung disease, PMS; post marketing survey, CCS; case control study.

に同時併用することの追加効果を見る第 III 相試験では survival benefit は示されなかった。再発治療におけるプラセボと比較した第 III 相試験においては Gefitinib (ISEL 試験)¹ では survival benefit は示せず、Erlotinib (BR21 試験)² では有意差をもって survival benefit が示された。ISEL では全体としては survival への追加効果は有意差に至らなかったもののアジア人の subset analysis では有意な生存期間の延長が示されている。そのハザード比は 0.66 (p=0.01) であり BR21 のアジア人 subset のハザード比 (0.61, p=0.06) と差がない。アジア人では Erlotinib, Gefitinib の効果の差は明らかではないようである。この結果をもって欧米では Erlotinib のみが臨床で使用されるようになっており、この 2 剤の使い分けが問題になり検証されるのはアジアのみである。日本における両剤の第 II 相試験での成績を比較する (Table 2) と、奏効率、生存期間中央値など効果に関するデータはすべてほぼ同等であったが、毒性に関しては MTD dose で行われた Erlotinib で発現率が高かった。間質性肺炎の発生率は Gefitinib の第 II 相試験 (IDEAL 1)^{8,9} の論文では明らかな記載はなかったが、その後の市販後調査や case control study の結果と比較すると大差はなさそうである。また、Erlotinib の試験では (integrated analysis¹⁰) Gefitinib ではほとんど問題にならなかった倦怠感や食欲不振も 1/3 以上の症例に認めており、毒性は Erlotinib が強そうである。直接比較ではない

が、両者の患者背景は Erlotinib の第 II 相試験において腺癌が 90% 以上を占めていたこと (IDEAL1 では 75%) 以外は大きな差はないものであり、この結果からは日本人においては全体としての効果に著明な差はなさそうである。

Dose difference に関する知見

上述のとおり、Gefitinib は 1/3 MTD dose, Erlotinib は MTD dose で臨床導入されており、Erlotinib は Gefitinib の 3 倍量ではないかとする論議もある。実際には *in vitro* での cell line への薬剤感受性は濃度に対し指数関数的に増加するので、3 倍量がそのまま 3 倍の効果に結びつくものではない。両薬剤の血中濃度を参考に EGFR-TKI への感受性の異なる各 cell line での IC50 を比較すると効果の期待できる population に少しは差がありそうであり、¹¹ EGFR 遺伝子変異を有さない患者の中に Gefitinib では奏効せず Erlotinib でのみ効果が得られる患者群が存在する可能性が示唆されている。しかし、最近の EGFR 遺伝子変異の状態が異なる cell line (wild-type, Exon19 deletion, L858R, L848R + T790M) に各種 EGFR-TKI を作用させた報告¹² では、Gefitinib の IC50 は Erlotinib より低いことが示されている。また、分布容積の違いにより Gefitinib の方が Erlotinib より腫瘍内濃度が高くなるとも言われており、臨床検体での報告によれば腫瘍内濃度は Gefitinib では血中濃度の 40~60 倍、¹³ Erlotinib では血中濃度の 0.56 倍¹⁴ とされている。採血のタイミングや投与状況が異なる報告を直接比較して論ずることはできないが、血中濃度や MTD dose との比較がそのまま臨床効果にはつながらないものと考えられ、やはり臨床における効果の直接比較のみでしか明確な差は示せないものと考えられる。

IDEAL1⁷ においては Gefitinib の 250 mg/body/day と 500 mg/body/day を用いて比較を行っている。その結果毒性は 500 mg/body/day を用いた群で高頻度であったが、奏効率に差はなく以後 Gefitinib は 250 mg/body/day で用いられるようになった (Erlotinib では投与量を変えて比較した試験は存在しない)。倍量程度の投与量の差では効果に大きな差は生じないものと考えられる一つの論拠である。一方急性骨髄性白血病や gastrointestinal stromal tumor (GIST) の治療に用いられる EGFR-TKI の Imatinib では GIST の治療において 400 mg/day と 800 mg/day の投与量の違う 2 群での比較第 III 相試験が行われており、¹⁴ 奏効率 (400 mg/day 群: response rate (RR) = 50%, stable disease (SD) = 32%, 800 mg/day 群: RR = 54%, SD = 32%) では両者に差は認めなかったが、無増悪生存期間 (progression free survival; PFS) では有意に 800 mg/day 群で延長していたことが報告されている (hazard ratio (HR) = 0.82, p =

0.026). Gefitinib と Erlotinib においても奏効率は変わらなくても、相対的に量が多い Erlotinib で増悪を遅らせるという仮説も成り立つかもしれないが、その実証には head to head の比較臨床試験が必要となるものと考えられる。

患者選択に関する知見

両薬剤ともに奏効に関する予測因子は同様で、アジア人、女性、非喫煙者、腺癌、EGFR 遺伝子変異陽性例での奏効率が高いことが知られている。しかし延命に関する予測因子に関しては両者同様ではない。ISEL, BR21 の両試験での生存期間に関する subset analysis においては非喫煙者では有意差をもって生存期間が延長し (ISEL: HR=0.67, BR21: HR=0.47)、喫煙者では延長しない (ISEL: HR=0.93, BR21: HR=0.87) など同様の傾向が示されている。ただし、組織型に関しては ISEL 試験では腺癌において有意差に達しないものの生存期間の延長の傾向が示され、腺癌とそれ以外の組織型での差が示唆されたが、BR21 では腺癌 (HR=0.71) だけでなく扁平上皮癌 (HR=0.67) の subset においても有意な生存期間の延長が示されており、より広い患者群で生存期間の延長が得られる可能性が示唆されている。2008 年の American Society of Clinical Oncology (ASCO) で西日本がん研究機構 (WJOG) から IIIB・IV 期の非小細胞肺癌に対して標準的治療と標準的治療に逐次的に Gefitinib を追加することを比較する第 III 相試験 (WJTOG0203) の結果が報告された。¹⁵ その中で腺癌の subset analysis では逐次的 Gefitinib が有意な生存期間の延長をもたらしたが、非腺癌の subset analysis では逆に逐次的 Gefitinib 追加で生存が短くなる可能性が示唆された。この結果からは Gefitinib については非腺癌症例ではもはや使用すべきではないと考えられる。扁平上皮癌症例に EGFR-TKI 投与を考慮する際には選択肢は Erlotinib になるだろうが、日本人における第 II 相試験では腺癌例がほとんどだったことより日本人・非腺癌でのデータが不足していることには注意が必要である。日本人では EGFR-TKI で約 5% に間質性肺炎が生じるが、¹⁶ 同じアジア人である韓国などでも頻度は高くなく日本人特有の副作用である。Gefitinib に関する retrospective study で男性・喫煙者・非腺癌で間質性肺炎が多く認められることより、¹⁶ 扁平上皮癌症例ではリスクが高くなる可能性がある。WJTOG0203 では腺癌症例のさらなる subset analysis で腺癌かつ喫煙者である症例において逐次的 Gefitinib の生存期間延長効果が最も顕著に示されていた。Subset analysis であるが、腺癌であれば喫煙者であっても Gefitinib で生存期間延長効果が期待できることを示す初めてのデータである。この population でど

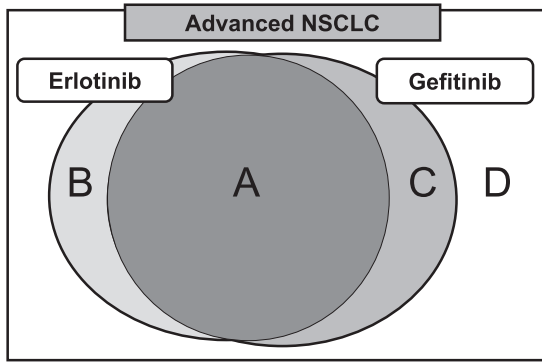
ちらの EGFR-TKI の効果が優れるかを示すデータは今のところ存在しない。

喫煙に関しては喫煙により Erlotinib の代謝酵素である CYP1A4 が誘導されることが知られており、current smoker では非喫煙者ほど血中濃度が上がらないことが報告されている。¹⁷ 同様の血中濃度を得るには 150 mg/day では不足であると考えられ、至適投与量につき検証中である。Gefitinib では代謝に CYP1A4 が関与せず喫煙の影響は受けない。禁煙不可能な症例に Erlotinib を投与するのには注意が必要である。

日本を含むアジアにおいて非喫煙者もしくは軽喫煙者の腺癌患者を対象に初回治療における Carboplatin, Paclitaxel 併用療法と Gefitinib 療法を比較する第 III 相試験 (IPASS) が行われ、Gefitinib は標準治療である Carboplatin, Paclitaxel 併用療法と比較した PFS において primary endpoint であった非劣性だけでなく優越性が示されたことが報告された。¹⁸ WJTOG0203 では非喫煙者の腺癌症例では標準的治療群でも増悪時に Gefitinib が多くの症例で処方され、逐次治療群で median survival time (MST) 21.7 か月、標準治療群で MST 23.5 か月と非常に良好な治療成績であった。非喫煙者・腺癌という population では Gefitinib でも Erlotinib でもよい治療効果が期待できる。

2004 年に EGFR 遺伝子変異が報告され、¹⁹ 以後多くの retrospective および prospective な研究が報告され、特に Exon19 の欠失変異や Exon21 での point mutation (L858R) の 2 つの EGFR 遺伝子変異陽性は最も promising な EGFR-TKI の効果予測因子である。²⁰ 日本で行われたこれら 2 種類の遺伝子変異陽性症例における Gefitinib 治療の前向き試験の統合解析結果が報告され、²¹ 148 例の EGFR 遺伝子変異陽性患者において Gefitinib 投与で RR=76.4%, PFS=9.7 か月、MST=24.3 か月、1 年生存率 76.7% と非常に良好な結果であった。また、スペインから 2312 例をスクリーニングして上記 Exon19, 21 における EGFR 遺伝子変異陽性症例において Erlotinib を投与した第 II 相試験の結果が報告されたが、²² 同様に良好な結果であった (Exon19: RR=67.5%, time to progression (TTP)=13 M, MST=27 M, Exon21: RR=53.6%, TTP=10 M, MST=16 M)。

EGFR-TKI 耐性化症例の約 1/3 にみられるとされる T790M の遺伝子変異を有する症例や K-RAS 遺伝子変異を有する症例では Erlotinib にも Gefitinib にも感受性はない。Gefitinib 治療で奏効後耐性化してから Erlotinib に感受性を示した症例報告では、²³ 耐性となった時点でもともと有していた L858R の変異に加え L747S という新しい遺伝子変異が生じていた。この secondary mutation が導入されると *in vivo* でも *in vitro* でも Gefitinib に



- A: patients sensitive to erlotinib & gefitinib
patients harboring sensitizing EGFR mutation (Exon 19 deletion, L858R)
never-smokers, adenocarcinoma
smokers, adenocarcinoma
- B: patients sensitive to only erlotinib
patients harboring L858R+L747S
squamous cell carcinoma
- C: patients sensitive to only gefitinib
patients harboring L858R+E884K
- D: patients resistant to erlotinib & gefitinib
patients harboring K-RAS mutation or resistant EGFR mutation (T790M)
- NSCLC; non-small cell lung cancer.

Figure 1. Erlotinib and gefitinib sensitivity populations.

耐性, Erlotinib に感受性であったと報告された. Erlotinib にて耐性化後 Gefitinib に感受性を示した症例報告²⁴もありこちらは L858R に加え E884K 遺伝子変異が加わっており, この変異を導入した細胞株では Erlotinib に耐性で Gefitinib に感受性であった. このように minor な遺伝子変異の状況により, 両薬剤への感受性が異なることがある. しかし, これらの差が生じるとされる遺伝子変異の頻度は低く, それぞれの変異の臨床的意義は大きくはなさそうである.

非小細胞肺癌患者を Gefitinib, Erlotinib で clinical benefit が期待できるか否かで分類し, 集合図にした概念図を Figure 1 に示す. これまでの知見で振り分けてみると, 両薬剤で最も効果が期待できるのが sensitizing EGFR mutation 陽性症例 (Exon19 の 15 base deletion と Exon21 の L858R) である (Figure 1A). IPASS を含め種々の報告で奏効率, 生存率が良好な非喫煙者の腺癌症例もここに該当する. WJTOG0203 で Gefitinib での survival benefit が示唆され, BR21 でも survival benefit が示唆される喫煙者の腺癌症例も両薬剤で奏効が期待されるが, 腺癌全体において奏効率・生存期間, 治療成功期間に差があるのかどうか, 腺癌の中で効果の異なる subset が含まれるか否かは現在のところ不明である. 両者の奏効が期待される場合には毒性の軽い Gefitinib を使うという考え方がある. 毒性が強ければ治療成功期間が短くなるという仮説も成り立つが, Imatinib の倍量投与が GIST 症例で PFS を伸ばしたように, より効果が強ければ PFS が伸びるとする仮説もあり, 生存期間を

endpoint とした直接比較試験を行わなければ明確な答えは出ない. EGFR-TKI 耐性と考えられる K-RAS mutation や耐性の遺伝子変異とされる T790M を有する症例は両薬剤ともに選択肢とならない (Figure 1D).

これまでの報告からは EGFR 遺伝子変異の status で L858R+L747S ならば Erlotinib が (Figure 1B), L858R+E884K ならば Gefitinib (Figure 1C) が勧められるがこれらは minor population と考えられる. このような Gefitinib か Erlotinib のいずれか一方のみを明確に勧められる population は今のところ極めて少ない. これらどちらかのみが勧められる population が多くなっていくことで使い分けが進むことになるものとする. 扁平上皮癌の症例で EGFR-TKI の投与を考える場合には Erlotinib が選択されるであろうが日本人におけるその安全性や有効性についてはこれからさらに検証する必要がある. 今のところは積極的に勧められるものではない.

Erlotinib・Gefitinib いずれか一方が耐性化もしくは無効であった場合の治療戦略

韓国から小規模な第 II 相試験であるが Gefitinib で failure となった症例に Erlotinib 治療を行った前向き試験の結果が報告されている.²⁵ 21 例中 Gefitinib での最良効果が SD であった 4 症例では 2 例に partial response (PR), 1 例に 90 日以上 SD が得られたが, Gefitinib で PR 後の二次無効の 6 症例では 4 例で progressive disease (PD), 2 例で SD, Gefitinib が無効であった 11 症例では 10 例が PD, 1 例で SD の結果であった. その後いくつか Gefitinib 治療後の Erlotinib の報告がなされ, Gefitinib で PR や PD であった症例でも Erlotinib の奏効例があることなども示されているが, 今までの数報告をまとめた報告²⁶ では Erlotinib に変更して benefit が得られた 16 症例中の Gefitinib 治療時の最良効果は SD が 9 例, PR が 4 例, PD が 3 例であった. 変更が無効であった 22 例では Gefitinib 治療時の最良効果は SD が 1 例, PR が 9 例, PD が 12 例となっており, やはり Gefitinib 治療で SD であった症例で Erlotinib での再治療の効果が高そうである. Erlotinib で failure 後の Gefitinib 治療の第 II 相試験も 1 報あり, 12 例中 6 例の SD (うち 3 例は 6 か月以上の TTP) が得られている. この報告では Erlotinib で何らかの臨床効果があった症例でのみ Gefitinib 治療で効果が得られると結論されている. 2008 年の ASCO で EGFR 遺伝子変異のある 18 症例で Gefitinib に failure 後の Erlotinib の効果をみた報告があった.²⁷ Gefitinib 治療では 14 例 (78%) に PR が得られたが Gefitinib に resistant となった後の Erlotinib で PR が得られたのは 1 例, SD が 3 例のみであった. 再度 EGFR 遺伝子変異が検索できた 7 例中 6 例に T790M の遺伝子

変異が加わっており、耐性化に T790M が関与することにより別の EGFR-TKI に変更しても効果を得られない原因になることが示唆された。共通の耐性化因子である T790M や MET amplification がある症例では別の EGFR-TKI への変更では臨床効果は得られないものと考えられる。T790M に対しては irreversible EGFR-TKI など second generation EGFR-TKI の効果が期待されている。

Gefitinib に関しては二次無効後の再投与の報告が複数あり、^{28,29} 良好な効果が得られた症例では再投与で再度 benefit が得られる可能性がある。より長い奏効が得られていた症例や長期間の休薬期間がある症例、何らかの cytotoxic chemotherapy を再投与前に行うことなどが奏効因子として議論されているが結論は得られていない。

EGFR-TKI の奏効例においては EGFR-TKI 無効となった後であっても EGFR-TKI 中止後に急激な悪化がみられることも報告され、³⁰ 中止せず別の抗癌剤を追加することも検討されている。再投与がよいのか他方の EGFR-TKI への変更がよいのか、他剤の追加がよいのかについても今のところは不明である。

おわりに

今までの知見を述べてきたが、明確な使い分けは示せないのが現状である。両薬剤を用いた前向き試験が必要であると考えられるが、現在 WJOG で再発腺癌に対する Erlotinib と Gefitinib の head to head の第 III 相試験が行われており、この試験が今後治療に大きな影響をもつ evidence をもたらしてくれることを期待している。

REFERENCES

1. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*. 2005;366:1527-1537.
2. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:123-132.
3. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:13306-13311.
4. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2005;352:786-792.
5. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*. 2007;316:1039-1043.
6. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, Gallant P, Atteridge CE, Campbell BT, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol*. 2008;26:127-132.
7. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. 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*. 2003;21:2237-2246.
8. 西脇 裕, 矢野聖二, 田村友秀, 中川和彦, 工藤新三, 宝来 威, 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.
9. Tamura T, Nishiwaki Y, Watanabe K, Nakagawa K, Matsui K, Takahashi T, 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. *J Thorac Oncol*. 2007;2:S742-S743.
10. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:169-181.
11. Varkondi E, Pinter F, Robert K, Schwab R, Breza N, Orfi L, et al. Biochemical assay-based selectivity profiling of clinically relevant kinase inhibitors on mutant forms of EGF receptor. *J Recept Signal Transduct Res*. 2008;28:295-306.
12. McKillop D, Partridge EA, Kemp JV, Spence MP, Kendrew J, Barnett S, et al. Tumor penetration of gefitinib (Iressa), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Mol Cancer Ther*. 2005;4:641-649.
13. Petty WJ, Dragnev KH, Memoli VA, Ma Y, Desai NB, Biddle A, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition represses cyclin D1 in aerodigestive tract cancers. *Clin Cancer Res*. 2004;10:7547-7554.
14. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004;364:1127-1134.
15. Hida T, Okamoto I, Kashii T, Satouchi M, Ichinose Y, Katakami N, et al. Randomized phase III study of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib versus continued platinum-doublet chemotherapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG). *J Clin Oncol*. 2008;26(Suppl):S427.
16. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, 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*. 2006;24:2549-2556.
17. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, Beard SE, Clark GM, Witt K, et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clin Cancer Res*. 2006;12:2166-2171.

18. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947-957.
19. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, 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.
20. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, Horio Y, Hida T, Mori S, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol.* 2005;23:2513-2520.
21. Morita S, Hirashima T, Hagiwara K, Hida T, Sunaga N, Sugio K, et al. Gefitinib combined survival analysis of the mutation positives from the prospective phase II trials (I-CAMP). *J Clin Oncol.* 2008;26(Suppl):S449.
22. Porta C, Cardenal F, Mayo C, Provencio M, Camps C, Isla D, et al. Erlotinib customization based on epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) patient (p). *J Clin Oncol.* 2008;26(Suppl):S433.
23. Costa DB, Schumer ST, Tenen DG, Kobayashi S. Differential responses to erlotinib in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated lung cancers with acquired resistance to gefitinib carrying the L747S or T790M secondary mutations. *J Clin Oncol.* 2008;26:1182-1186.
24. Choong NW, Dietrich S, Seiwert TY, Tretiakova MS, Nallasura V, Davies GC, et al. Gefitinib response of erlotinib-refractory lung cancer involving meninges—role of EGFR mutation. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3:50-57.
25. Cho BC, Im CK, Park MS, Kim SK, Chang J, Park JP, et al. Phase II study of erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer after failure of gefitinib. *J Clin Oncol.* 2007;25:2528-2533.
26. Cho BC, Kim JH. In Reply (correspondence). *J Clin Oncol.* 2008;26:1184-1186.
27. Costa DB, Cho BC, Sequist LV, Riely GJ, Halmos B, Kim J, et al. Lack of efficacy of erlotinib in most EGFR mutated non-small cell lung cancers (NSCLCs) with acquired resistance to gefitinib. *J Clin Oncol.* 2008;26(Suppl):S450.
28. Yokouchi H, Yamazaki K, Kinoshita I, Konishi J, Asahina H, Sukoh N, et al. Clinical benefit of readministration of gefitinib for initial gefitinib-responders with non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2007;7:51.
29. 草間由紀子, 小泉知展, 伊東理子, 神田慎太郎, 山本 洋, 久保恵嗣, 他. 非小細胞肺癌患者に対する gefitinib 再投与例の臨床的検討. *肺癌.* 2007;47:689-694.
30. Riely GJ, Kris MG, Zhao B, Akhurst T, Milton DT, Moore E, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res.* 2007;13:5150-5155.