

ORIGINAL ARTICLE

進行・再発非小細胞肺癌で gefitinib 投与終了翌日より erlotinib に切り替えた 17 例の検討

森川 慶¹・千場 博¹・藤井慎嗣¹・右山洋平¹・
入来豊久¹・蔵野良一²・杉本幸弘³

Clinical Analysis of 17 Cases Beginning Treatment with Erlotinib the Day After Terminating Gefitinib for Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Kei Morikawa¹; Hiroshi Sembal; Shinji Fujii¹; Yohei Migiyama¹;
Toyohisa Iriki¹; Ryouichi Kurano²; Yukihiro Sugimoto³

¹Division of Respiratory Disease, ²Division of Surgical Pathology, Kumamoto Regional Medical Center, Japan; ³Department of Respiratory Medicine, Iizuka Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Both gefitinib and erlotinib are orally-administered reversible epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) used in the treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Erlotinib has a disease control rate of 30% for NSCLC which acquired resistance to gefitinib. However, it is not known whether erlotinib has any clinical benefit for patients who experienced disease progression with gefitinib. We previously reported the effectiveness of readministration of gefitinib in 24 patients with recurrent NSCLC who had already been treated with gefitinib. We considered that the effectiveness is mainly associated with the regrowth of EGFR-TKI sensitive cells during the TKI-free interval. We retrospectively examined 17 cases beginning treatment with erlotinib the next day after terminating gefitinib. There are no reports concerning only cases with no TKI-free interval. **Materials and Methods.** The study included advanced or recurrent NSCLC patients who had received one or more chemotherapy regimens and subsequent gefitinib monotherapy, or gefitinib as first line treatment. We started treatment with erlotinib the day after terminating gefitinib. We retrospectively examined 17 cases for responses and time to treatment failure. **Results.** Patients characteristics were as follows: female/male: 9/8; median age: 70 years (56-83); smoking status, never/former: 9/8; all cases were adenocarcinoma; positive/negative EGFR mutation was 14/3; stages and recurrence cases were IIIB/IV/recurrent: 2/9/6; the number of prior chemotherapy treatment were 0/1/2/3/4/5: 3/6/5/2/0/1. No patients obtained partial response, stable disease was observed in 9 patients, with improvement of multiple brain metastasis in 4 cases. The median times to treatment failure were 160 days (53-350). On the other hand, 7 of 8 cases having progressive disease with erlotinib had EGFR major mutation (exon 19 deletion or exon 21 L858R), good response with a long duration to prior gefitinib therapy. **Conclusions.** Erlotinib seems to be a potential therapeutic option for advanced NSCLC after gefitinib failure. In particular, a change to erlotinib may be beneficial for patients who do not have good response to gefitinib therapy or have central nerve lesions.

(JJLC. 2012;52:871-877)

KEY WORDS — Gefitinib, Erlotinib, Acquired resistance, Non-small cell lung cancer

Reprints: Kei Morikawa, Division of Respiratory and Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, 2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8511, Japan (e-mail: mokke5454@yahoo.co.jp).

Received January 10, 2012; accepted August 1, 2012.

要旨 — **背景.** 進行再発非小細胞肺癌に対して, gefitinib 耐性後 erlotinib 投与の病勢制御率は 30% 程度と考

えられているが, その適応など一定のコンセンサスは未だ得られていない. 我々は gefitinib の再投与により抗腫

熊本地域医療センター¹呼吸器科, ²病理部; ³飯塚病院呼吸器内科.

別刷請求先: 森川 慶, 聖マリアンナ医科大学呼吸器・感染症

内科, 〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1 (e-mail: mokke5454@yahoo.co.jp).

受付日: 2012 年 1 月 10 日, 採択日: 2012 年 8 月 1 日.

瘍効果がみられる症例が存在することを報告したが、それらは再投与までにある程度の期間が存在しており、gefitinibの感受性細胞の再増殖がその主因と考えている。当施設においてこれまで gefitinib 投与終了翌日から erlotinib の投与が開始された症例のみを後向きに検討した。EGFR-TKI-free intervalがない症例のみで erlotinib の効果を検討した報告はこれまでない。対象・方法。抗癌化学療法後あるいは初回治療として gefitinib が投与され、投与終了翌日より erlotinib が開始された17例の抗腫瘍効果と効果持続期間を後向きに検討した。結果。女性/男性 9例/8例、56～83歳(中央値70歳)、非喫煙者/喫煙者 9例/8例、すべて腺癌、EGFR 遺伝子変異あり/なし 14例/3例、IIIB/IV期/術後再発 2例/9例/6例、gefitinib 投与前のレジメン数は0/1/2/3/4/5回が3/

6/5/2/0/1例であった。Erlotinib 投与でPRはみられなかったが、17例中9例でSDと判定し、うち4例は脳転移の改善を認め、erlotinib の投与期間中央値は160日(53～350日)であった。一方 erlotinib 投与でPDと判定した8例中7例は exon 19 欠失あるいは exon 21 L858R 点突然変異を有し、gefitinib に対しPR以上の効果を示し長期投与されていたものが多かった。結論。Gefitinib に耐性化後も erlotinib は治療選択肢の1つと考えられ、特に gefitinib が長期投与されていない例、脳転移を有する例で erlotinib への変更は考慮されるべき治療の1つと考えられる。

索引用語 — Gefitinib, Erlotinib, 獲得耐性, 非小細胞肺癌

はじめに

近年、非小細胞肺癌に対する治療として分子標的治療薬が登場し、中でも gefitinib および erlotinib は上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; EGFR-TKI) として本邦でも広く使用されている。しかし BR.21 試験¹ と ISEL 試験² の結果より、この2つの薬剤の抗腫瘍効果に差異があることが議論されてきた。Gefitinib 投与終了後に erlotinib を投与し効果を認めた報告があり、^{3,5} 病勢制御率は30%程度と考えられているが、⁶ 結果のばらつきが大きく、一方で効果をほとんど認めなかった報告^{7,8} も存在する。過去の報告の問題点として、gefitinib 投与終了から erlotinib 投与開始まである程度の期間 (TKI-free interval) が存在している症例が多く、中にはその間に殺細胞性抗癌化学療法が施行された症例を含むもの^{4,8} もある。我々は gefitinib の再投与 (re-challenge) により抗腫瘍効果がみられる症例が存在することを報告し、⁹ それは gefitinib 感受性細胞の再増殖がその主因と考えている。Gefitinib から erlotinib への変更に際しても、TKI-free interval が2nd EGFR-TKIの奏効に関与している可能性が含まれる。これまで当施設において gefitinib 投与終了翌日より erlotinib が投与された症例に対する抗腫瘍効果と効果持続期間を、後向きに検討した。

対象と方法

2001年1月～2011年2月の間に当施設で進行・再発非小細胞肺癌と診断され、殺細胞性抗癌化学療法後あるいは初回治療として gefitinib が投与され(複数回投与症例も含む)、progressive disease (PD) による投与終了後、

翌日より erlotinib の投与が開始された17例につき、抗腫瘍効果および time to treatment failure を後向きに検討した。Erlotinib 投与開始後は3～4週毎に胸部X線写真やCTにて画像評価を行い、治療効果判定は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST version 1.1) ガイドラインを使用した。Complete response (CR)・partial response (PR) の場合は、画像上効果基準を満たしたときから4週間以降の画像でもその基準を満たすことで確定し、stable disease (SD) は少なくとも6週間以降の画像でもその基準を満たすことで確定した。

結果

Table 1 に患者背景を示した。17例中9例が女性、8例が男性で、年齢は56～83歳(年齢中央値70歳)、performance status (PS) は全例0～1、非喫煙者は9例、喫煙者8例、組織型は全例腺癌であった。EGFR 遺伝子変異解析は全例で施行され、exon 19 欠失が5例、exon 21 L858R 点突然変異が7例、その他の minor mutation が2例、wild type が3例であった。病期はIIIB期が2例、IV期が9例、術後再発が6例であった。一次治療での gefitinib 投与は3例で、その他は1～5レジメンの殺細胞性抗癌化学療法が施行されていた。初回 gefitinib による抗腫瘍効果はPRが12例、SDが4例、PDが1例であった。Exon 19 欠失および exon 21 L858R 点突然変異である major mutation を有した12例中11例(91.7%)が初回 gefitinib に対しPR以上の効果を示した。17例中6例は gefitinib の再投与が行われており、1回の再投与が5例、2回の再投与が1例であった。Gefitinib の投与期間は29～2264日(中央値531日、再投与症例は2回目あるいは2回目と3回目の投与期間の合計日数)であった。

Table 1. Patient Characteristics (N = 17)

Characteristics	n	Percent
Median age, yr (Range)	70 (56-83)	
Sex		
Male	8	47.1
Female	9	52.9
ECOG performance status		
0 or 1	17	100.0
Smoking history		
Never smoked	9	52.9
Ex-smoker	8	47.1
Histology		
Adenocarcinoma	17	100.0
EGFR mutations in exons 18-21		
Mutation	14	82.4
No mutation	3	17.6
No. of prior chemotherapy, not including gefitinib therapy		
0	3	17.6
1	6	35.3
2	5	29.4
3≤	3	17.6
Best response to gefitinib therapy		
CR	3	17.6
PR	9	52.9
SD	4	23.5
PD	1	5.9
Duration of gefitinib therapy (Day)		
Median (Range)	531 (29-2264)	

Gefitinib 投与終了翌日より erlotinib が 150 mg/day で開始された 17 例中 11 例は副作用のため投与量を減量した。Erlotinib 投与で CR および PR は認めなかったが、17 例中 9 例 (52.9%) で SD と判定した。

Table 2 に SD が得られた 9 例の臨床的特徴および経過を示す。Case 1~5 は EGFR major mutation を有し、gefitinib で PR が得られていた。Case 6~9 は EGFR minor mutation あるいは wild type であり、gefitinib では SD あるいは PD であった。Gefitinib 投与期間の中央値は 315 日であった。Case 1~3, 5 は gefitinib 投与中、脳転移で PD となり erlotinib へ変更したが、投薬 1 カ月後の頭部造影 MRI 画像で病変はほぼ消失した (Figure 1)。Erlotinib 投与前後で腫瘍マーカーが低下あるいは不変だったのは 9 例中 3 例で、その他は漸増していた。9 例の投与期間中央値は 5.3 カ月 (1.8~11.7 カ月) であった。

一方 erlotinib で PD であった 8 例について Table 3 に示す。8 例中 7 例が EGFR major mutation を有し、1 例を除き gefitinib に対し PR 以上の効果を示していた。Gefitinib 投与期間の中央値は 725.5 日と長期を示し、再投与と症例も 5 例含まれていた。8 例中 4 例は死亡し、生存例は現在 docetaxel, pemetrexed などの殺細胞性抗腫瘍薬が投

与されている。

考 察

IPASS 試験¹⁰により、東洋人で非~軽喫煙者の進行肺腺癌に対する一次治療として、platinum-doublet に対し無増悪生存期間 (progression-free survival ; PFS) における gefitinib の優位性が明らかとなり、特に EGFR 遺伝子変異陽性例では著しく優れた結果を示した。またわが国における NEJ002 試験¹¹ および WJTOG3405 試験¹² では EGFR 遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌のみを対象とし、一次治療で gefitinib を使用し、platinum-doublet に対し有意な PFS 延長効果が示された。進行非小細胞肺癌で EGFR 遺伝子変異陽性の場合、今後は一次治療として EGFR-TKI の選択がより一般化することが予想される。そのため非小細胞肺癌の場合、特に本邦における非扁平上皮癌症例では EGFR 遺伝子変異検索は必須であると考えられる。現在のところ一次治療として使用可能なのは gefitinib のみであり、同じ EGFR-TKI でも erlotinib は gefitinib 使用后、あるいは殺細胞性抗腫瘍薬法後など、二次治療以降での使用しか認められておらず、その投与のタイミングや有効性について一定の見解が得

Table 2. Characteristics of Patients Benefiting from a Second EGFR-TKI

Case	Age	Sex	Smoking (B.I.)	EGFR mutation	No. of prior CT regimens	Response to gefitinib	Duration of gefitinib therapy (d)	Response to erlotinib	SD duration (d)	Outcome
1	74	M	Ex (560)	Ex.21 L858R	0	PR	408	SD	350 [†]	AWD [‡]
2	62	M	never	Ex.21 L858R	0	PR	315	SD	210	AWD
3	57	F	never	Ex.21 L858R	1	PR	531	SD	160	AWD
4	57	M	Ex (440)	Ex.21 L858R	1	PR	158	SD	328	AWD
5	67	F	never	Ex.19 del.	0	PR	315	SD	110	AWD
6	64	M	Ex (900)	Ex.19 K745K	3	PD	29	SD	113	DOD [§]
7	70	F	never	wild type	1	SD	241	SD	256	AWD
8	79	M	Ex (600)	Ex.18 G719S	2	SD	59	SD	53	DOD
9	83	F	never	wild type	2	SD	2264 [*]	SD	153	AWD

*Treated twice with gefitinib, [†]During therapy with erlotinib, [‡]AWD, alive with disease, [§]DOD, died of disease.

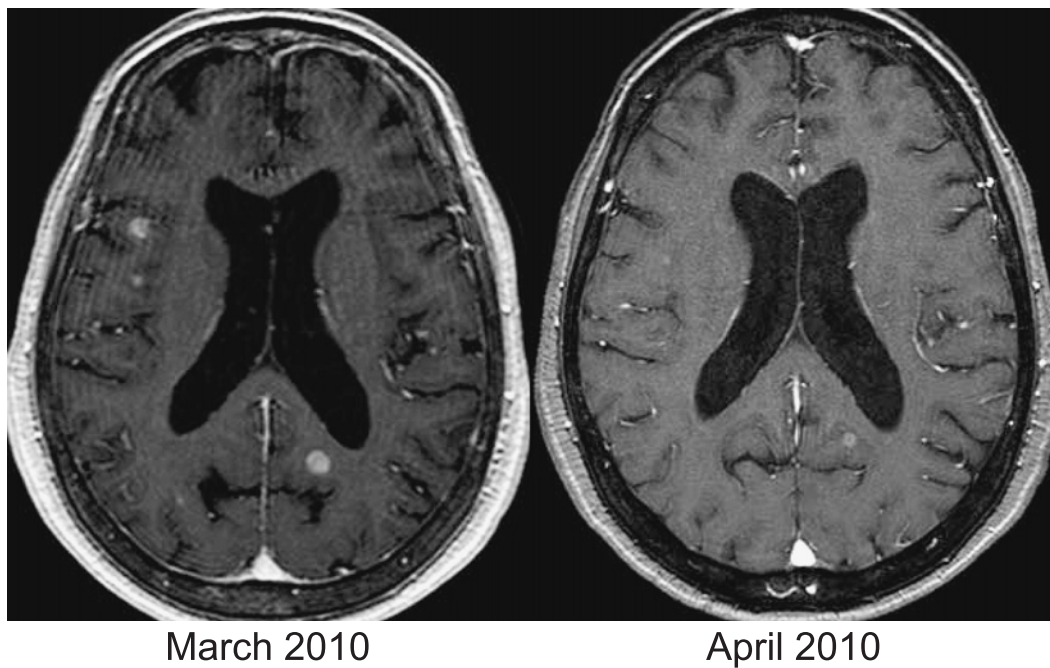


Figure 1. Cranial MRI of case 5 shows an improvement of multiple brain metastasis one month after taking erlotinib.

Table 3. Characteristics of Patients Having Progressive Disease with Erlotinib

Case	Age	Sex	Smoking (B.I.)	EGFR mutation	No. of prior CT regimens	Response to gefitinib	Duration of gefitinib therapy (d)
1	70	F	never	Ex.19 del.	3	PR	1174 [*]
2	76	F	Ex (400)	Ex.19 del.	1	PR	1464
3	56	M	Ex (360)	Ex.19 del.	5	PR	543 [*]
4	76	F	never	Ex.19 del.	2	PR	1764
5	71	F	never	Ex.21 L858R	2	SD	556 [†]
6	61	M	Ex (400)	Ex.21 L858R	2	PR	215 [*]
7	83	F	never	wild type	1	PR	686 [*]
8	59	M	Ex (200)	Ex.21 L858R	1	PR	765

*Treated twice with gefitinib, [†]Treated three times with gefitinib.

られていないのが現状である。

Leeら⁷は23例を対象としているが、disease control rate (DCR)が8.7%と低いことが特徴であり、gefitinib耐性化後にerlotinibが投与できる症例は前治療のgefitinibが奏効した症例に限定されるとした。一方Choら³は21例を対象とし、DCRは28.6%、病勢制御期間の中央値は125日であった。EGFR遺伝子変異が陰性で、gefitinibに対しSDであった症例に対してerlotinibが効果を示したとしている。Vasileら⁶は、gefitinib耐性化後にerlotinibを投与した過去の報告を集積し、138例中44例(31.9%)で病勢制御可能、さらにgefitinibで病勢制御を得ていた104例中42例(40.4%)がerlotinibでも病勢制御可能であったとしている。新しい知見としてはHorikeら¹³が50例を対象とした同様の研究で、DCR70.8%、治療期間中央値100日、生存期間中央値342日と良好な成績を示した。今回我々はgefitinib投与終了翌日からerlotinibが投与された17症例を後向きに検討し、9例にSDを認め、病勢制御率は52.9%であった。その9例については、4例がEGFR minor mutationやwild typeを有しgefitinibが奏効しなかったもの、あるいはEGFR major mutationを有するがgefitinibに対しPR以上を示さず、gefitinibの投与期間が比較的短期間であったものが多かった。EGFR wild typeながら一次治療でgefitinibを投与した3例は、いずれも高齢で喫煙歴がない女性という臨床背景であった。一方erlotinibが奏効しなかった8例のうち7例がEGFR major mutationを有し、多くはgefitinibが長期に奏効していた。Gefitinibが再投与されている症例が多いが、単回投与の症例でも投与期間は非常に長期であった。

EGFR-TKI感受性細胞の再増殖の可能性が臨床的に考えにくい状況でも、一定の病勢制御期間を得ることが可能であった。このような結果が得られた理由として、gefitinibとerlotinibの最大耐用量に対する投与量の違い、あるいは薬剤の違いそのものが挙げられる。IDEAL試験¹⁴では、gefitinibを250 mgあるいは500 mgを投与した場合の奏効率、PFS、OSに有意差を認めなかったが、erlotinib 150 mgはgefitinib 700 mgに相当する高い力価を有するため、¹⁵ gefitinibに対し中間的な感受性を持つ癌細胞にはerlotinibが抗腫瘍効果を発揮した可能性がある。言い換えればgefitinibが著効しないがerlotinibで病勢制御可能な癌細胞であり、これは以下のように大きく3パターンに分けられるであろう。①EGFR遺伝子変異陰性細胞、②exon 20 L747Sなどの点突然変異を有する弱い耐性獲得細胞、¹⁶ また症例数は少ないが、本研究より③EGFR minor mutationを有する細胞である。①についてはYoshiokaら¹⁷がEGFR遺伝子変異陰性非小細胞肺癌に対するerlotinibの効果を観察し、奏効率は

3.3%と低かったが、病勢制御率は60.0%で特に非喫煙者のPFS、OSは良好な成績を示し、EGFR遺伝子変異陰性例に対してもerlotinibは治療選択肢の1つと位置付けられている。LynchらはEGFR遺伝子変異陰性の場合、gefitinib 250 mg/day投与では腫瘍増殖抑制に必要な血中濃度が得られないとしている。¹⁸ ①～③のすべての場合、すなわちEGFR-TKIに対し高度耐性を獲得していないすべての非小細胞肺癌がerlotinibの治療対象になり得る可能性がある。

日本肺癌学会の治療ガイドラインでは一次治療のgefitinibで再発・再燃した場合の二次治療はEGFR遺伝子変異陰性の一次治療に準じ、殺細胞性抗癌薬の投与が推奨されている。一次治療でgefitinibが投与された17例中3例は脳転移でPDとなった症例である。Erlotinibの投与はガイドラインの推奨治療に含まれていないが、後述するように脳転移に対するerlotinibの効果は優れており、本研究でも全例で脳病変の改善を認めた。脳脊髄転移に対する治療について、今後前向き検討が必要であると考えられる。

また化学療法歴を有するgefitinib耐性後の治療法は特に推奨されているものはなくerlotinibの投与は許容されるが、当施設においてgefitinib耐性獲得後に全例erlotinibを試みているわけではない。胸水の出現や原発巣の軽度な増大など、比較的緩徐な病勢進行に対しては、短期間に効果判定ができるerlotinibをまず試み、PDであれば速やかに殺細胞性抗癌薬の使用へ移行した。このselection biasがerlotinibの病勢制御率や投与期間に影響を及ぼしていることは否定できない。

また現時点では耐性遺伝子の検索が困難な状況であり、本研究においても耐性遺伝子発現の検索は行っていない。今後は再度の生検を行わず低侵襲的な検出法の開発や、2回目の遺伝子変異解析の保険適応追加が望まれる。以上は本研究が実地臨床での後向き検討であることの限界点である。

EGFR-TKIの脳脊髄病変に対する効果については以前からよく知られているが、gefitinib投与中、脳脊髄病変によりPDとなり、erlotinibに変更し著効した例が相次いで報告されている。¹⁹⁻²¹ 本研究でもerlotinib投与1カ月後に、脳転移がほぼ消失したものを4例に認めた。Gefitinibとerlotinibは脳脊髄移行に差があり、erlotinib 150 mg/dayの投与による髄液中のerlotinib濃度は 54 ± 30 ng/mlで、wild type EGFR mutationの腫瘍細胞のIC₅₀値(7.9 ng/ml)を上回るとの報告がある。²² 髄液中のerlotinibが高濃度である理由は2つあり、①gefitinibと比べMTD(maximum tolerated dose)に対する投与量が多い、②血液脳関門(blood-brain barrier; BBB)での薬剤通過率がgefitinib 1%未満に対しerlotinib 5%と

高値で、BBBを構成するP-glycoproteinとの薬剤親和性の違いが原因である可能性が示唆されている。²² Katsuyamaらはこれに加え、gefitinibで治療された場合の中枢神経腫瘍細胞は十分な薬剤曝露を受けておらず耐性遺伝子を獲得していない可能性を説明している。²¹ いずれにせよ、gefitinib治療中の脳脊髄病変の出現は全身性の病態増悪とは考えず、²³ erlotinibへの変更が考慮されてもよい。本研究において多発脳転移が著効したcase 5はその後、骨転移などでPDとなったが、erlotinib投与は継続したまま殺細胞性抗癌化学療法を行っている。多発脳転移を制御しているのはerlotinibであり、中止は困難であると考えたからである。

本邦では現在2種のEGFR-TKIが使用可能であるが、保険適応によりerlotinibが使用できる機会はgefitinibと比べ少ないのが現状である。耐性遺伝子獲得後、あるいは全身性の病態増悪後など、他の抗癌薬でも制御困難な状態において、経口薬である負担の少なさからerlotinibが選択されているケースも多く存在する。EGFR major mutationを持つ場合での一次治療におけるerlotinibとplatinum-doubletとの比較第III相試験であるヨーロッパでのEURTAC試験²⁴や、中国でのOPTIMAL試験²⁵では、ともにPFSにおいてはgefitinibと同様、erlotinibのplatinum-doubletに対する優位性が示された。また、本邦におけるerlotinibの一次治療の第II相試験の結果も近く報告される。近い将来erlotinibの一次治療での適応が承認された場合、gefitinibとerlotinibをいかに使い分けるか不明な点も多く、今後さらなる症例の蓄積により解明すべき課題であると考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Wong AS, Soong R, Seah SB, Lim SW, Chuah KL, Nga ME, et al. Evidence for disease control with erlotinib after gefitinib failure in typical gefitinib-sensitive Asian patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3:400-404.
5. Vasile E, Tibaldi C, Chella A, Falcone A. Erlotinib after failure of gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer previously responding to gefitinib. *J Thorac Oncol*. 2008;3:912-914.
6. Vasile E, Tibaldi C, Falcone A. Is erlotinib really active after failure of gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer patients? *Ann Oncol*. 2009;20:790-791.
7. Lee DH, Kim SW, Suh C, Yoon DH, Yi EJ, Lee JS. Phase II study of erlotinib as a salvage treatment for non-small-cell lung cancer patients after failure of gefitinib treatment. *Ann Oncol*. 2008;19:2039-2042.
8. Costa DB, Nguyen KS, Cho BC, Sequist LV, Jackman DM, Riely GJ, et al. Effects of erlotinib in EGFR mutated non-small cell lung cancers with resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res*. 2008;14:7060-7067.
9. 杉本幸弘, 千場 博, 藤井慎嗣, 田中智樹, 佐藤絵梨, 蔵野良一. 再発非小細胞肺癌に対する Gefitinib を 2 回以上投与した 24 例の解析. *肺癌*. 2009;49:831-835.
10. 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.
11. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Hoshi H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
12. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:121-128.
13. Horiike A, Yamamoto N, Tanaka H, Yanagitani N, Kudo K, Ohyanagi F, et al. Phase II study of erlotinib for acquired resistance to gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(Suppl):7573.
14. 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.
15. Yamamoto N, Horiike A, Fujisaka Y, Murakami H, Shimoyama T, Yamada Y, et al. Phase I dose-finding and pharmacokinetic study of the oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor Ro50-8231 (erlotinib) in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;61:489-496.
16. 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.
17. Yoshioka H, Hotta K, Kiura K, Takigawa N, Hayashi H, Harita S, et al. A phase II trial of erlotinib monotherapy in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer who do not possess active EGFR mutations:

- Okayama Lung Cancer Study Group trial 0705. *J Thorac Oncol.* 2010;5:99-104.
18. 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.
 19. Gridelli C, Maione P, Galetta D, Colantuoni G, Del Gaizo F, Ferrara C, et al. Three cases of long-lasting tumor control with erlotinib after progression with gefitinib in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2:758-761.
 20. Yi HG, Kim HJ, Kim YJ, Han SW, Oh DY, Lee SH, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutation or other predictive factors of good response for EGFR TKI. *Lung Cancer.* 2009;65:80-84.
 21. Katayama T, Shimizu J, Suda K, Onozato R, Fukui T, Ito S, et al. Efficacy of erlotinib for brain and leptomeningeal metastases in patients with lung adenocarcinoma who showed initial good response to gefitinib. *J Thorac Oncol.* 2009;4:1415-1419.
 22. Togashi Y, Masago K, Fukudo M, Terada T, Fujita S, Irisa K, et al. Cerebrospinal fluid concentration of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with central nervous system metastases of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5:950-955.
 23. 佐藤輝幸, 井上 彰, 福原達朗, 榊原智博, 太田洋充, 海老名雅仁, 他. EGFR 遺伝子活性型変異陽性の非小細胞肺癌患者においてゲフィチニブ治療中に認められた耐性形式の検討. *肺癌.* 2009;49:257-261.
 24. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Cardenal F, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(Suppl):7503.
 25. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12:735-742.