

ORIGINAL ARTICLE

## EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌における EGFR-TKI と制酸剤併用の検討

小林 紘<sup>1</sup>・磯部和順<sup>1</sup>・鎗木教平<sup>1</sup>・吉澤孝浩<sup>1</sup>・佐野 剛<sup>1</sup>・杉野圭史<sup>1</sup>・坂本 晋<sup>1</sup>・高井雄二郎<sup>1</sup>・栃木直文<sup>2</sup>・本間 栄<sup>1</sup>

### Effect of Coadministration of Gastric Acid-suppressing Drugs on the Safety and Efficacy of EGFR-TKIs in Patients with EGFR Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer

Hiroshi Kobayashi<sup>1</sup>; Kazutoshi Isobe<sup>1</sup>; Kyohei Kaburaki<sup>1</sup>; Takahiro Yoshizawa<sup>1</sup>; Go Sano<sup>1</sup>; Keishi Sugino<sup>1</sup>; Susumu Sakamoto<sup>1</sup>; Yujiro Takai<sup>1</sup>; Naobumi Tochigi<sup>2</sup>; Sakae Homma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Surgical Pathology, Toho University Omori Medical Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** We investigated the clinical effect of gastric acid-suppressing drugs (ASs) on the efficacy and safety of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR mutations. **Methods.** The clinical characteristics, efficacy, and toxicity of gefitinib and erlotinib were retrospectively evaluated in 98 patients with EGFR mutation-positive adenocarcinoma who had been treated with gefitinib or erlotinib at our center between August 2008 and December 2014. **Results.** Among the 56 patients receiving gefitinib, ASs were coadministered in 25 (44.6%): 17 received a proton pump inhibitor, and 8 received a histamine 2 receptor antagonist. Among the 42 patients receiving erlotinib, ASs were coadministered in 33 (78.6%): 21 received a proton pump inhibitor, and 12 received a histamine 2 receptor antagonist. Among the patients receiving gefitinib and erlotinib, the objective response rate, disease control rate, and median progression-free survival were not significantly different between those who did and did not receive ASs. Regarding toxicity, in the erlotinib group, the incidence of Grade 3/4 AST or ALT elevation was significantly lower among patients receiving ASs than among those not receiving ASs (3% vs. 22%; p=0.023). There were no other significant differences in adverse events among the treatment subgroups. **Conclusions.** These findings suggest that the co-administration of ASs had no effect on the efficacy or toxicity of EGFR-TKIs in patients with EGFR mutation-positive NSCLC.

(JLCC. 2017;57:190-195)

**KEY WORDS** — Non-small cell lung cancer, EGFR mutation, Histamine 2 receptor antagonists, Proton pump inhibitors, EGFR-TKI

Corresponding author: Kazutoshi Isobe.

Received November 25, 2016; accepted April 4, 2017.

**要旨** — **目的.** Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) 治療に制酸剤併用が与える影響を明らかにする. **方法.** 2008年8月から2014年12月に Gefitinib/Erlotinib で加療された EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌 98 例を対象とし, 制酸剤併用群と非併用群への EGFR-TKI の臨床効果を後方視的に検討した. **結果.** Gefitinib 群の制酸剤併用は 25/56 例 (44.6%) で, Erlotinib 群は 33/42 例 (78.6%) であり, Ge-

fitinib 群/Erlotinib 群の奏効率, 病勢制御率, 無増悪生存期間は制酸剤併用の有無で有意差は認めず, Erlotinib 群の Grade 3 以上の肝障害は, 制酸剤併用群が有意に少なかった (3% vs. 22%, p = 0.023). **結論.** 制酸剤併用は EGFR-TKI の治療効果や毒性に大きな影響を与えないことが示唆された.

**索引用語** — 非小細胞肺癌, EGFR 遺伝子変異, H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬, プロトンポンプ阻害剤, EGFR チロシンキナー

東邦大学医学部<sup>1</sup>内科学講座呼吸器内科学分野(大森),<sup>2</sup>病院病理学講座.

論文責任者: 磯部和順.

受付日: 2016年11月25日, 採択日: 2017年4月4日.

## ゼ阻害剤

## はじめに

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) である Gefitinib や Erlotinib は, *EGFR* 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対して高い有用性が認められ, 初回治療としてプラチナ併用療法と EGFR-TKI を比較した第 III 相試験では, 無増悪生存期間が有意に良好であったことが報告されている.<sup>1-6</sup>

しかし, 消化管潰瘍や脳転移に伴う脳浮腫や癌性疼痛などの non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) やステロイドの投与に際し, proton pump inhibitor (PPI) や H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (histamine 2 receptor antagonist : H<sub>2</sub>RA) を使用せざるを得ない症例も認められる. PPI や H<sub>2</sub>RA の使用により, 胃内 pH が上昇することによって, EGFR-TKI の吸収低下による血中濃度が低下することが報告されており, 添付文書では Gefitinib と Erlotinib の両薬剤ともに, PPI や H<sub>2</sub>RA については併用注意と記載されている.<sup>7,8</sup>

今回, EGFR-TKI と PPI や H<sub>2</sub>RA などの制酸剤の併用が, EGFR-TKI の治療効果や毒性に及ぼす影響を明らかにする目的で検討を行った.

## 方法

対象は 2008 年 8 月上旬から 2014 年 12 月下旬までに, 当院の呼吸器内科で Gefitinib または Erlotinib で加療された *EGFR* 遺伝子変異陽性肺腺癌 98 例を対象とした. 制酸剤 (PPI, H<sub>2</sub>RA) を併用した群を併用群, 併用していない群を非併用群とし, 患者背景および EGFR-TKI

の臨床効果, 副作用を後方視的に検討した. なお, EGFR-TKI の内服時間に関しては, Gefitinib は朝食後, Erlotinib は起床後に内服することを薬剤師が指導している.

98 例の患者背景は男性 58 例, 女性 40 例, 平均年齢は 66 歳 (23~86 歳), performance status (PS) は 0 が 45 例, 1 が 39 例, 2 以上は 14 例であった. 臨床病期 (IIIA/IIIB/IV/再発) は 28/4/54/12, *EGFR* 遺伝子変異は exon 19 deletion が 45 例, L858R が 47 例, L861Q が 3 例, G719X が 3 例であった. EGFR-TKI は Gefitinib が 56 例, Erlotinib が 42 例に投与され, 投与 line は 1st line が 41 例, 2nd line が 39 例, 3rd line が 7 例, 4th line 以上が 11 例であった.

年齢, 性別, PS, 投与 line, *EGFR* 遺伝子変異, PPI・H<sub>2</sub>RA の使用とその種類, PPI・H<sub>2</sub>RA の投与理由について検討した. 治療効果は, 無増悪生存期間 : progression-free survival (PFS)/奏効率 : objective response rate (ORR)/病勢コントロール率 : disease control rate (DCR) を評価した. また, 毒性については皮疹, 下痢, 肝障害, 間質性肺炎を Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (CTCAE v4.0) に基づき評価し, PPI/H<sub>2</sub>RA 併用群, 非併用群で比較検討を行った.

Gefitinib 投与例と Erlotinib 投与例の患者背景の詳細は Table 1 に示す. Gefitinib 投与例と Erlotinib 投与例の制酸剤併用群および非併用群の患者背景に有意差は認められなかった.

統計学的手法では, 2 群間の比較検討には unpaired-t 検定および Fisher 検定, 生存期間の同定には Kaplan-

Table 1. Patients' Characteristics

	Gefitinib (n=56)			Erlotinib (n=42)		
	AS use group (n=25)	AS non-use group (n=31)	p-value	AS use group (n=33)	AS non-use group (n=9)	p-value
Male/Female	19/6	26/5	0.68	11/22	2/7	0.68
Average age, years (range)	67 (45-86)	65 (23-86)	0.34	65 (35-82)	69 (23-78)	0.59
PS (0/1/2/4)	12/10/3	17/8/6	0.84	11/17/5	5/4/0	0.16
Clinical stage (IIIA/IIIB/IV/recurrence)	22/0/0/3	1/0/24/6	0.48	3/3/25/2	2/1/5/1	0.55
Treatment line (1/2/3/>4)	14/11/0/0	20/9/2/0	0.59	5/15/4/9	2/4/1/2	0.94
<i>EGFR</i> mutation type (ex19del/L858R/L861Q/G719X)	8/16/0/1	15/14/2/0	0.65	18/13/0/2	4/4/1/0	0.53
History of pre EGFR-TKI treatment (+/-)	2/23	3/28	0.83	28/5	7/2	0.24

AS: gastric acid-suppressing medication, PS: performance status, *EGFR*: epidermal growth factor receptor, ex19del: exon 19 deletion, L858R: exon 21 L858R, L861Q: exon 21 L861Q, G719X: exon 18 G719X, EGFR-TKI: epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor.

**Table 2.** Trends in the Use of PPI/H<sub>2</sub>RA and Reasons

	Gefitinib group (n = 25)	Erlotinib group (n = 33)
PPI		
Lansoprazole	13	12
Rabeprazole	3	6
Omeprazole	1	2
Esomeprazole	0	1
H <sub>2</sub> RA		
Famotidine	8	12
Reason for PPI/H <sub>2</sub> RA treatment		
Prevention of gastrointestinal ulceration	17	30
GERD/chronic gastritis	8	3

PPI: proton pump inhibitor, H<sub>2</sub>RA: histamine 2 receptor antagonist, GERD: gastroesophageal reflux disorder.

**Table 3.** Efficacy of EGFR-TKI Between the AS and Non-AS Groups

Gefitinib	AS group (n = 25)	non-AS group (n = 31)	p-value
ORR (%)	72.0	61.3	0.40
DCR (%)	92.0	93.5	0.82
Erlotinib	AS group (n = 33)	non-AS group (n = 9)	p-value
ORR (%)	12.1	33.3	0.10
DCR (%)	45.4	44.4	0.70

AS: gastric acid-suppressing medication, EGFR-TKI: epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, ORR: objective response rate, DCR: disease control rate.

Meier 法を用いた。危険率 5% 未満を統計上有意差ありとした。

## 結果

Gefitinib が投与された 56 例中、制酸剤併用群は 25 例 (44.6%) で PPI は 17 例、H<sub>2</sub>RA が 8 例に使用されていた。また、Erlotinib が投与された 42 例中、制酸剤併用群は 33 例 (78.6%) で PPI は 21 例、H<sub>2</sub>RA が 12 例に使用されていた。

Gefitinib 群の PPI の内訳はランソプラゾール 13 例、ラベプラゾール 3 例、オメプラゾール 1 例であった。一方、Erlotinib 群の PPI の内訳はランソプラゾール 12 例、ラベプラゾール 6 例、オメプラゾール 2 例、エソメプラゾール 1 例であった。H<sub>2</sub>RA は全症例でファモチジンが使用されていた。

制酸剤の併用理由としては、ステロイドや NSAIDs の使用による消化管潰瘍予防が 47 例 (Gefitinib 投与例: 17 例, Erlotinib 投与例: 30 例) で、慢性胃炎・逆流性食道炎の治療のために 11 例 (Gefitinib 投与例: 8 例,

Erlotinib 投与例: 3 例) であった。PPI は、EGFR-TKI の全治療期間で併用されていた (Table 2)。

PPI/H<sub>2</sub>RA と EGFR-TKI との併用の時間帯では、Gefitinib 投与例では朝食後に同時併用している症例が 53 例 (94.6%)、PPI を夕食後に内服している症例が 3 例 (5.4%) であった。Erlotinib 投与例では朝食後に PPI や H<sub>2</sub>RA を内服している患者が 41 症例 (97.6%) で、夕食後に PPI を内服している患者が 1 例 (2.4%) であった。

臨床効果では、ORR は PPI/H<sub>2</sub>RA 併用群において有意差は認めなかった (Gefitinib 投与例: 72.0% vs 61.3%;  $p=0.40$ , Erlotinib 投与例: 12.1% vs 33.3%;  $p=0.10$ )。また、DCR も PPI/H<sub>2</sub>RA 併用群では有意差は認めなかった (Gefitinib 投与例: 92.0% vs 93.5%;  $p=0.82$ , Erlotinib 投与例: 45.4% vs 44.4%;  $p=0.70$ ) (Table 3)。

さらに、PFS は PPI/H<sub>2</sub>RA 併用群で、それぞれに有意差は認めなかった (Gefitinib 投与例: 中央値 280 日 vs 409 日;  $p=0.067$ , Erlotinib 投与例: 中央値 56 日 vs 129 日;  $p=0.14$ ) (Figure 1)。Erlotinib 投与例の 42 例中 35 例は EGFR-TKI 既治療例であった。

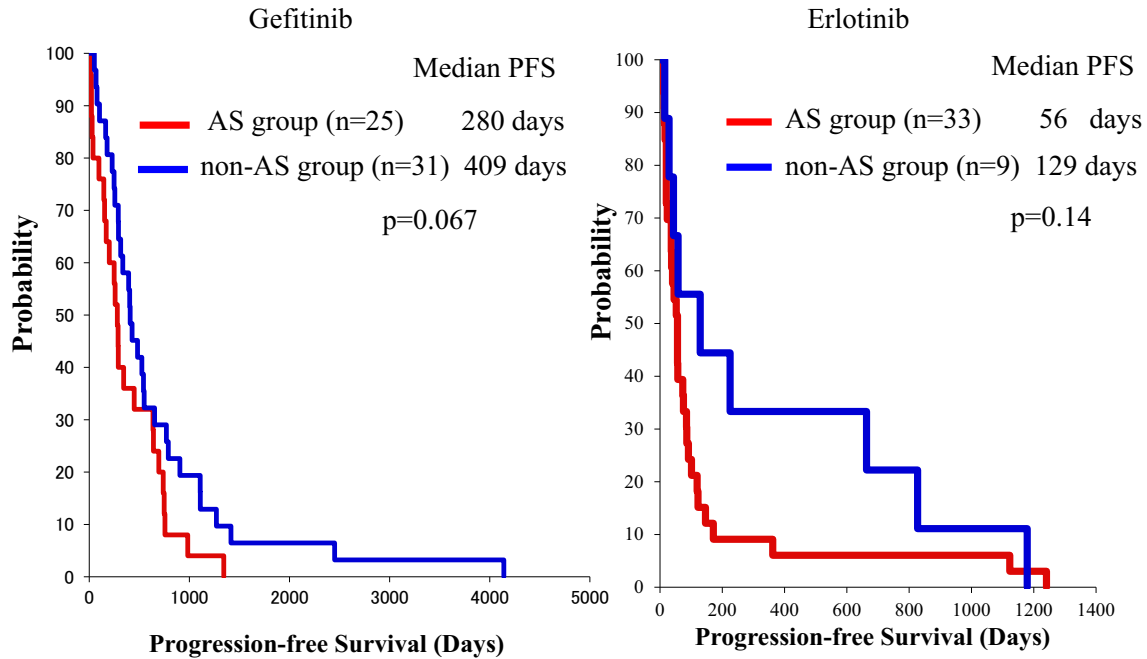


Figure 1. Progression-free survival associated with EGFR-TKI between the AS and non-AS groups.

Table 4. Adverse Events Associated with EGFR-TKI Between the AS and Non-AS Groups

Grade	Gefitinib					Erlotinib				
	AS group (n=25)		non-AS group (n=31)		p-value	AS group (n=33)		non-AS group (n=9)		p-value
	All (%)	>G3 (%)	All (%)	>G3 (%)	>G3 (%)	All (%)	>G3 (%)	All (%)	>G3 (%)	>G3 (%)
Rash	15 (56)	0 (0)	19 (61)	1 (3.2)	0.36	21 (63)	0 (0)	8 (88)	0 (0)	-
Diarrhea	13 (52)	1 (4)	9 (29)	1 (3.2)	0.87	13 (39)	0 (0)	4 (44)	0 (0)	-
AST/ALT elevation	5 (20)	0 (0)	10 (32)	2 (6.4)	0.17	16 (48)	1 (3)	2 (22)	2 (22)	0.023
Interstitial pneumonia	1 (4)	1 (4)	2 (6.4)	2 (6.4)	0.68	2 (6)	2 (6)	0 (0)	0 (0)	0.44

EGFR-TKI: epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, AS: gastric acid-suppressing medication, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase.

毒性では、皮疹、下痢、肝障害、間質性肺炎について検討を行った。Grade 3以上の皮疹、下痢、間質性肺炎では、Gefitinib群とErlotinib群において、PPI/H<sub>2</sub>RA併用群と非併用群との間に有意差を認めなかった (Table 4)。しかし、Grade 3以上の肝障害はGefitinib投与例でPPI/H<sub>2</sub>RA併用群および非併用群で有意差を認めなかったが、Erlotinib投与例では併用群が非併用群に対し有意に高い傾向であった (0% vs 6.4% ; p=0.17, 3% vs 22% ; p=0.023) (Table 4)。Gefitinib群では隔日投与は3例、中止は4例であった。Erlotinib群では100 mgに減量した症例は3例で、中止は3例であった。

考 察

H<sub>2</sub>RAとGefitinibの併用の報告は、健康成人25例を

対象に胃内pHを5以上に維持した状態でGefitinib (250 mg/日) に塩酸ラニチジン (900 mg/日) を併用したクロスオーバー試験が報告されている。<sup>7</sup> その結果、Gefitinibの最高血中濃度 (C<sub>max</sub> : concentration max) と血中濃度曲線下面積 (AUC : area under the curve) はラニチジン併用によりそれぞれ71%, 47%の減少を認めている。<sup>7</sup> また、Erlotinibについては塩酸ラニチジンとの海外臨床薬理試験の報告では、塩酸ラニチジン (300 mg/日) とErlotinib (150 mg/日) の併用でC<sub>max</sub> 54%の減少、AUC 33%の減少を認めた。<sup>8</sup> しかし、同論文で塩酸ラニチジン投与2時間前もしくは、10時間後にErlotinib投与を行うことでC<sub>max</sub> とAUCの減少は少ないことも報告されている。いずれもC<sub>max</sub> とAUCの減少の機序としては、EGFR-TKIの吸収は胃内pHに依存していることが考え

られている。

一方、PPI 併用における薬物動態を調査した報告も散見される。Erlotinib と PPI の併用の報告では、健康成人を対象としたオメプラゾール併用のクロスオーバー試験があり、Erlotinib の Cmax と AUC は併用によりそれぞれ 61% と 46% と、減少する結果であった。<sup>8</sup> PPI と EGFR-TKI の併用における Cmax と AUC 減少の機序に関しても、H<sub>2</sub>RA 併用と同様に、胃内 pH の上昇による薬剤の吸収低下が関連しているものと考えられる。

次に制酸剤と EGFR-TKI の併用の有無における EGFR-TKI の臨床効果や副作用を比較した報告も散見される。田中ら<sup>9</sup>は、制酸剤併用群 83 例 (PPI : 20 例, H<sub>2</sub>RA : 63 例), 非併用群 57 例を比較検討し、Gefitinib の ORR (14.5% vs 19.3%), DCR (85.5% vs 80.7%) に有意差は認められなかったことを報告している。毒性に関しても、皮疹、爪周囲炎、下痢、間質性肺炎、肝機能障害に有意差は認めなかった。一方、下川ら<sup>10</sup>は、非小細胞癌症例 33 例で PPI および H<sub>2</sub>RA の Gefitinib への影響を検討し報告した。ORR は全体 26.3% で、非併用群 36.4%、併用群 9.1% で有意に非併用群が優れていた結果であった。

Erlotinib と制酸剤の臨床効果については、BR21 試験を後方視的に解析した報告がある。<sup>11</sup> 非併用群 295 例と併用群 190 例の比較で、一部の症例での Erlotinib の血中濃度は非併用群と併用群で有意差はなく、治療効果の評価では PFS および overall survival (OS) で有意差は認めなかった。上記 2 つの報告はいずれも EGFR 変異不明症例を対象とした検討であり、現在の実地臨床に参考にするには情報不足である。

EGFR 遺伝子変異患者を対象とした報告では、Zenke ら<sup>12</sup>は 130 例の EGFR 変異陽性非小細胞肺癌で Gefitinib もしくは Erlotinib で治療を行った症例を対象として、制酸剤併用群 47 例と非併用群 83 例とを比較し報告している。ORR は制酸剤併用群が 64% で非併用群が 63% であり有意差を認めなかった ( $p=0.92$ )。また、PFS は併用群、非併用群の中央値はそれぞれ 8.7 ヶ月、10.7 ヶ月 ( $p=0.13$ )、OS の中央値は 20.1 ヶ月、24.3 ヶ月 ( $p=0.07$ ) であり、いずれも有意差は認めなかった。さらに、毒性では皮疹、下痢、肝機能障害、間質性肺炎の項目で All grade および Grade 3 以上で有意差は認めなかった。いずれの報告も、制酸剤と EGFR-TKI の併用の有無における EGFR-TKI の臨床効果や副作用に差がないことを示唆している。本検討においても、ORR、DCR、PFS は両群で有意差を認めず、既報告と類似する結果であった。

制酸剤の併用が、Gefitinib や Erlotinib の薬物血中濃度が低下すると予測される条件下でも臨床効果に差がない理由としては、血中濃度の低下した条件下においても、

EGFR-TKI は一定の効果が得られるということが挙げられる。Gefitinib においては NEJ002 試験のサブグループ解析で、連日投与群 61 例と副作用によって減量を行った隔日投与群 53 例との比較検討を行っている。その結果、PFS 中央値 (連日投与群/隔日投与群) は 9.9 ヶ月/11.8 ヶ月であり、両群で有意差は認めなかった。<sup>13</sup> また、Erlotinib は、国内第 I 相試験において 100 mg/日投与群の 5 例に、部分奏効を 2 例に認めた。<sup>14</sup> さらに、Erlotinib 50 mg/日の低用量治療についての検討では ORR 54.5%、DCR 84.8%、PFS 中央値 9.5 ヶ月と一定の効果が得られることが報告されている。<sup>15</sup>

PPI 併用による血中濃度低下の対策として、コーラを使用した前向き研究が報告されている。<sup>16</sup> エソメプラゾールを併用している Erlotinib 投与症例に対してコーラで薬剤内服することによって、AUC<sub>0-12h</sub> が平均で 39% 上昇することを報告しており、PPI 併用に伴う Erlotinib の血中濃度低下を予防する 1 つのユニークな方法と考えられる。

毒性について、本検討では Erlotinib 投与例において PPI 非併用群が Grade 3 の肝障害が有意に多いという結果であった。本検討は症例数も少なく、偶発的な結果が最も考えられる。しかし、Gefitinib と Erlotinib は共通して CYP3A4 酵素で代謝されるが、Erlotinib は CYP1A2 酵素も代謝に関与している。CYP1A2 酵素はオメプラゾール、ランソプラゾールで酵素誘導されるため、<sup>17</sup> Erlotinib の血中の濃度が低下したことが肝障害軽減につながった可能性も否定できない。今後のさらなる検討が必要である。

以上、制酸剤は EGFR-TKI の治療効果や毒性に大きな影響を来さないことが示唆された。しかし、本検討の limitation は単施設の少数例の後方視的な検討であり、統計学的に有意差が検出できなかった可能性がある。また、EGFR-TKI の血中濃度測定を行っていないことや、内服・食事の時間などが考慮されていない点などもあり、今後これらを考慮した前向き研究や、Afatinib や Osimertinib など次世代の EGFR-TKI での検討が必要であると考える。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
2. 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 har-

- bouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:121-128.
3. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-246.
  4. 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.
  5. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327-3334.
  6. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:213-222.
  7. アストラゼネカ. イレッサ錠 250 インタビューフォーム (2016年11月改訂第19版).
  8. 中外製薬. タルセバ錠 25mg, 100mg, 150mg インタビューフォーム (2015年7月改訂第11版).
  9. 田中康平, 菱沼 滋, 三田充男, 深谷 寛, 佐川賢一, 兼村俊範. 非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブの抗腫瘍効果に制酸薬が与える影響. *医療薬学.* 2010;36:832-839.
  10. 下川福子, 川崎英二, 門池香織, 村岡 勝, 後藤浩之, 韓秀妃. 非小細胞癌に対するゲフィチニブの有効性と併用薬の影響. *日本薬学会.* 2005;161:abstract W45-3.
  11. Hilton JF, Tu D, Seymour L, Shepherd FA, Bradbury PA. An evaluation of the possible interaction of gastric acid suppressing medication and the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Lung Cancer.* 2013;82:136-142.
  12. Zenke Y, Yoh K, Matsumoto S, Umemura S, Niho S, Ohmatsu H, et al. Clinical impact of gastric acid-suppressing medication use on the efficacy of erlotinib and gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Clin Lung Cancer.* 2016;17:412-418.
  13. Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Oizumi S, Isoke H, et al. Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1413-1417.
  14. 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 Ro 50-8231 (erlotinib) in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;61:489-496.
  15. Yamada K, Aono H, Hosomi Y, Okamoto H, Kato T, Komase Y, et al. A prospective, multicentre phase II trial of low-dose erlotinib in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations pretreated with chemotherapy: Thoracic Oncology Research Group 0911. *Eur J Cancer.* 2015;51:1904-1910.
  16. van Leeuwen RW, Peric R, Huisaerts KG, Kienhuis E, IJzerman NS, de Bruijn P, et al. Influence of the acidic beverage Cola on the absorption of Erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:1309-1314.
  17. 平田純正. 相互作用により薬が効かなくなった～酵素誘導について知ろう～. *薬局.* 2005;56:99-109.