

國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所

碩士論文

Graduate Institute of Clinical Pharmacy

College of Medicine

National Taiwan University

Master Thesis

回溯性分析 Erlotinib 的藥物交互作用

A Retrospective Analysis of Drug-drug Interactions of

Erlotinib



廖晨妤

Chen-Yu Liao

指導教授：楊志新 醫學博士

Advisor: Chih-Hsin Yang, MD, PhD.

中華民國 101 年 7 月

July 2012

國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

回溯性分析 Erlotinib 的藥物交互作用

A Retrospective Analysis of Drug-drug Interactions
of Erlotinib

本論文係廖晨妤 (r99451006) 在國立臺灣大學臨床藥學
研究所完成之碩士學位論文，於民國一百零一年七月三十
日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員：

楊志新

(簽名)

(指導教授)

陳璿宇

陳璿宇

施金元

系主任、所長：

林慧玲

(簽名)

致謝

在完成口試論文的當下，沒有疲倦，擁有如拳擊手洛基般的腎上腺素；不敢說自己是大海旁撿拾貝殼的牛頓，但聽聞知識的波濤聲已足以微笑。能讓我這麼靠近知識大海的，有太多太多人要感謝。

謝謝指引我走向海邊的指導教授楊志新醫師，謝謝予以我珍貴資訊的施金元醫師，謝謝口試時給我很多想法的余忠仁醫師，謝謝路途中指點迷津的黃石老人陳璿宇博士，謝謝每個星期看我也看不膩、美色與才氣兼備的白雅瑛助理，謝謝老是容忍我火燒屁股卻還是兩肋插刀的林淑惠助理，謝謝抽空幫忙看 Erlotinib 肺部副作用的廖斌志醫師和陳國興醫師，謝謝施金元醫師的助理楊會誠小天使和許雅捷小天使，謝謝病歷室裡被我訓練得很壯、但還是百般擔心我論文進度的許美雲、王卉如和李婉瑜夥伴，謝謝給予加油打氣的林淑文老師、蕭斐元老師、李翊吟助教，謝謝 SPSS 大神楊顯欽學長，謝謝一路上有淚有笑的林品慧、周丹薇、陳可欣、林欣怡、林婉婷、陳以雯、吳昌學、邵偉城、林銘彥、陳建宏同學，謝謝腫瘤科研究助理室每個都很敬業、很溫馨的開心果，謝謝每個讓我安心抄病歷從病歷室開張到熄燈的未完成病歷室夥伴，最後要謝謝一路挺我挺到底的父親廖宗琦醫師、母親莊淑珍藥師、大哥廖子堯和二哥廖柏鈞。

國中國文課裡有句現在的心情也照：需要感謝的人太多了,所以還是謝天吧！此段話乃摘自「陳之藩(1962)：謝天。載於主編蕭孟龍：在春天裡。台北市：文星書店。」就當作是臨床藥學老師們諄諄教誨兩年的謝禮，揮別六年的您們，真讓人不捨，希望未來的我能夠體現在這裡所學的一切，讓自己成為不負眾望所歸的臨床藥師！

中文摘要

一、背景：

過往研究顯示，發現僅有少數的文獻探討 erlotinib 的藥物交互作用，然而，在非小細胞肺癌的治療上卻愈趨重要。若能區辨藥物種類的影響，則能提升療效與降低副作用。因此，本計畫欲探討藥物交互作用對於 erlotinib 在非小細胞肺癌療效和副作用的影響。

二、研究方法：

進入研究標準為年齡大於 20 歲以上的男性及女性，且於 2006/4/1 到 2011/3/31 之間診斷為非小細胞肺癌、五年內無他種未控制癌症，且使用 erlotinib 的病患。排除 erlotinib 治療前使用 gefitinib、afatinib、cetuximab、同時併用他種化療藥物、開始使用 erlotinib 之後才轉入本院之病患。

藥物種類分析，主要分析「控制組」、「抑制代謝酵素藥物(Inhibitor)組」、「促進代謝酵素(Inducer)或提升胃酸 pH 藥物(PPI[proton pump Inhibitor]/H2 blocker [Type 2 histamine receptor blockers]/Antacid) 組」之差異。再依不同的藥理機轉細分為「Inducer 組」、「PPI 組」、「H2 blocker 組」、「Antacid 組」。

主要研究終點 (primary endpoint)為 progression free survival (PFS)。次要研究終點(secondary endpoint)為 overall survival (OS)、time to treatment-failure (TTF)、overall response rate (ORR)、disease control rate (DCR)、副作用發生率、嚴重副作用發生率。

三、結果：

本試驗共收錄病患 494 人，排除同時併用「可能會使藥物濃度增加及濃度減少的藥物」(51 人)，分成三組：控制組(168 人)、併用「Inhibitor 組」(6 人)及併用「Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid 組」(269 人)。由於「Inhibitor 組」僅有 6 人，避免多組造成型一誤差(Type I error)，統計比較時將「Inhibitor 組」列入次分析。其中，「Inducer 組」27 人、「PPI 組」31 人、「H2 blocker 組」5 人、「Antacid 組」130

人。

「控制組」與「Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid 組」PFS 分別為 2.47、2.27 個月 (p=0.639)。TTF 分別為 2.30、1.84 個月 (p=0.783)。OS 分別為 15.91、8.61 個月 (p=0.002)。ORR 分別為 31.5%、35.4% (p=0.441)。DCR 分別為 47.3%、52.5%(p=0.345)。

安全性方面，「控制組」與「促進代謝酵素或提升胃酸 pH 藥物組」的 skin rash 分別為 70.8%、58.0% (p=0.008)，grade 3-5 skin rash 分別為 7.7%、3.4% (p=0.046)。非 diarrhea 腸胃副作用發生率分別為 47.6%、63.2% (p=0.001)。Diarrhea 發生率分別為 36.3%、37.6% (p=0.839)。ILD 發生率分別為 2.38%、3.35% (p=0.744)。

次分析當中，「Inducer 組」PFS 為 1.84 個月(與 Control 相比，p=0.049)、TTF 為 1.68 個月(p=0.015)。「PPI 組」PFS 為 1.84 個月(p=0.014)、TTF 為 1.81 個月 (p=0.042)。「H2 blocker 組」PFS 為 0.95 個月(p=0.005)、TTF 為 0.95 個月(p=0.020)。

四、結論：

主分析中，未發現「併用 Inducer 或 PPI 或 H2 blocker 或 Antacid」比 Control 組，不顯著縮短主要研究終點 PFS。安全性方面，「併用 Inducer 或 PPI 或 H2 blocker 或 Antacid」可下降 skin rash 發生率，增加非 diarrhea 腸胃副作用發生率，與 diarrhea、ILD 無關。

次分析中，併用 Inducer 或 PPI 或 H2 blocker 可能減少 erlotinib 之 PFS 和 TTF。

關鍵詞：

Erlotinib、非小細胞肺癌、藥物交互作用、CYP450、抑制劑、胃酸

Abstract

Background:

Through literature review, there are only few published studies about drug-drug interactions (DDIs) of erlotinib. However, erlotinib is getting important in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). How to select who is most benefit by erlotinib is getting important. Therefore, the object of our study is to evaluate whether DDI of erlotinib will change the outcomes of NSCLC therapy.

Methods:

This is a retrospective, observational cohort study. Patients, older than 20 years old and received erlotinib between April 2006 and March 2011, were eligible. The ineligible criteria are diagnosis without NSCLC or with other symptomatic carcinomas in recent 5 years. The other exclusion criteria were prior therapy with gefitinib, afatinib or cetuximab, combination with other chemotherapy, or transferred to our study center after erlotinib was prescribed.

Comparison between “Control group”, “With Inducers, PPIs, H2 blockers or Antacids” group and “With Inhibitors” is the main analysis. The subgroup analysis, according to the different pharmacological mechanism, are comparisons between “Control group” and “With Inducers group”, “With Proton Pump Inhibitors (PPIs) group”, “With Type 2 Histamine Receptor Blockers (H2 blockers) group”, “With

Antacids group”, respectively.

The primary endpoint is progression free survival (PFS). The second endpoints are time to treatment failure (TTF), overall survival (OS), overall response rate (ORR), disease control rate (DCR), and the incidence of adverse effects.

Results:

A total 494 patients were enrolled. Exclude 51 patients took erlotinib Inhibitors with both of Inhibitors and one of Inducers, PPIs, H2 blockers or Antacids. The others are separated into three groups, “Control group” (168), “With Inhibitors” group (6) and “With Inducers, PPIs, H2 blockers or Antacids” group (269). To avoid type I error, “With Inhibitors” is not included in the primary statistical analysis.

The median PFS for “Control group” and “With Inducers, PPIs, H2 blockers or Antacids” group was 2.47 and 2.27 months, respectively ($p=0.693$). The median TTF was 2.30 and 1.84 months, respectively ($p=0.783$). OS was 15.91 and 8.61 months, respectively ($p=0.002$). ORR was 31.5 % and 35.4 %, respectively ($p=0.441$). DCR was 47.3 % and 52.5 %, respectively ($p=0.345$).

The incidence of skin rash was 70.8 % and 58.0 % ($p=0.008$), respectively. The incidence of severe skin rash was 7.7 % and 3.4 % ($p=0.046$), respectively. The incidence of non-diarrhea gastrointestinal problems was 47.6 % and 63.2 %, respectively ($p=0.001$). The incidence of diarrhea was 36.3 % and 37.6 %, respectively

($p=0.839$). The incidence of ILD was 2.38 % and 3.35 %, respectively ($p=0.744$).

In subgroup analysis, the median PFS and TTF for “With Inducers group” is 1.84 months (compared to “Control group”, $p=0.049$) and 1.68 months ($p=0.015$), respectively. The median PFS and TTF for “With PPIs group” is 1.84 months ($p=0.014$) and 1.81 months ($p=0.042$), respectively. The median PFS and TTF for “With H2 blockers group” is 0.95 months ($p=0.005$) and 0.95 months ($p=0.020$), respectively.

Conclusion:

In overall, we do not find that drugs which increase metabolism or pH of upper GI significantly affect primary outcome (PFS), with less skin rash but more tolerable non-diarrhea GI problems.

In subgroup analysis, Inducers or PPIs or H2 blockers might reduce PFS and TTF.

Key words :

Erlotinib, non-small cell lung cancer, drug interaction, CYP 450, proton pump Inhibitor, H2 blocker, Antacid

縮寫表

簡寫	全名
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
AUC	Area under the plasma concentration time curve
95% CI	95% confidence interval
Cmax	Maximum concentration
CR	Complete response
Ctrough	Trough concentration
D-bil	Direct bilirubin
EGFR	Epidermal growth factor receptors
GI	Gastrointestinal
H2 blocker	Type 2 histamine receptor blocker
HR	Hazard ratio
ILD	Interstitial lung disease
KRAS	V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene
MgO	Magnesium oxide
NSCLC	Non-small-cell lung cancer
OP	Operation/surgery
OR	Odds ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
PPI	Proton pump Inhibitor
PR	Partial response
PS	Performance status
RR	Response rate
RT	Radiotherapy
SD	Stable disease
T-bil	Total bilirubin
TKI	Tyrosine kinase Inhibitor
TTF	Time to treatment failure

目錄

論文口試委員審定書	1
致謝	2
中文摘要	3
英文摘要	5
縮寫表	8
第 1 章 前言	26
第 2 章 文獻探討	28
2.1 非小細胞肺癌	28
2.1.1 流行病學	28
2.1.2 預後因子	29
2.1.3 治療方式	29
2.2 Erlotinib在NSCLC (Stage IIIb/IV)的治療地位	33
2.2.1 藥理機轉	33
2.2.2 第二線、第三線療法	34
2.2.3 維持療法	36
2.2.4 第一線療法	38
2.2.5 預測因子(Predictive factors)	40
2.2.6 Erlotinib的抗藥性	40
2.2.7 Erlotinib的副作用	40
2.3 Erlotinib劑量與藥物暴露量(exposure)的關係	41
2.4 Erlotinib劑量與療效的關係	42
2.5 Erlotinib藥物暴露量與副作用的關係	42
2.5.1 Rash	42
2.5.2 腹瀉	43

2.5.3	Interstitial lung disease (ILD)	45
2.6	Erlotinib 藥物動力學與藥品交互作用	47
2.6.1	吸收	47
2.6.2	分佈	48
2.6.3	代謝	48
2.6.4	排除	49
第 3 章	研究目的和方法	50
3.1	研究目的	50
3.2	研究方法	50
3.2.1	研究對象	50
3.2.1.1	納入條件：需同時符合以下兩項。	50
3.2.1.2	排除條件：有任一項即排除。	50
3.2.2	資料收集	51
收集研究對象Index date的資訊：開始使用erlotinib的第一天為Index date。		51
Index date到主要研究終點 (primary outcome)期間：		51
3.2.3	分組	53
3.2.3.1	主分析	53
3.2.3.2	次分析	54
3.2.4	研究終點	55
3.2.5	統計方法	56
先將病人特徵轉為類別變項，分法如下述：		56
Index date到主要研究終點(primary outcome)期間之記錄亦轉為類別變項：		56
「EGFR mutation」與「Histology」次分析		57
分布檢定與相關性檢定方法		57

統計軟體	58
第 4 章 研究結果	59
4.1 研究流程	59
4.2 研究時間、地點及病人數	60
4.3 病人基本資料	61
4.4 療效	63
4.4.1 Response	64
「併用 Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」比「Control」	64
「併用 Inducer」比「Control」	64
「併用 PPI/H2 blocker/Antacid」比「Control」	65
「併用 Inhibitor」比「Control」	65
「併用 PPI」比「Control」	68
「併用 Esomeprazole」比「Control」	68
「併用 non-Esomeprazole PPI」比「Control」	68
「併用 Lansoprazole」比「Control」	69
「併用 Pantoprazole」比「Control」	69
「併用 Rabeprazole」比「Control」	69
「併用 Famotidine」比「Control」	73
「併用 Antacid」比「Control」	73
「併用 MgO」比「Control」	73
「併用 Nacid」比「Control」	74
4.4.2 Progression free survival (PFS)	81
「併用 Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」比「Control」	81
「併用 Inducer」比「Control」	83
「併用 PPI/H2 blocker/Antacid」比「Control」	83
「併用 Inhibitor」比「Control」	83

「併用PPI」比「Control」	88
「併用Esomeprazole」比「Control」	88
「併用Non-Esomeprazole PPI」比「Control」	88
「併用Lansoprazole」比「Control」	89
「併用Pantoprazole」比「Control」	89
「併用Rabeprazole」比「Control」	89
「併用Famotidine」比「Control」	97
「併用Antacid」比「Control」	99
「併用MgO」比「Control」	99
「併用Nacid」比「Control」	99
4.4.3 Time to treatment failure (TTF)	108
「併用Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」比「Control」	108
「併用Inducer」比「Control」	110
「併用PPI/H2 blocker/Antacid」比「Control」	110
「併用Inhibitor」比「Control」	110
「併用PPI」比「Control」	115
「併用Esomeprazole」比「Control」	115
「併用Non-Esomeprazole PPI」比「Control」	115
「併用Lansoprazole」比「Control」	116
「併用Pantoprazole」比「Control」	116
「併用Rabeprazole」比「Control」	116
「併用Famotidine」比「Control」	124
「併用Antacid」比「Control」	126
「併用MgO」比「Control」	126
「併用Nacid」比「Control」	126
4.4.4 Overall survival (OS)	135

「併用Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」比「Control」	135
「併用Inducer」比「Control」	137
「併用PPI/H2 blocker/Antacid」比「Control」	137
「併用Inhibitor」比「Control」	137
「併用PPI」比「Control」	142
「併用Esomeprazole」比「Control」	142
「併用Non-Esomeprazole PPI」比「Control」	142
「併用Lansoprazole」比「Control」	143
「併用Pantoprazole」比「Control」	143
「併用Rabeprazole」比「Control」	143
「併用Famotidine」比「Control」	151
「併用Antacid」比「Control」	153
「併用MgO」比「Control」	153
「併用Nacid」比「Control」	153
4.5 安全性資料	162
4.5.1 副作用	162
4.5.2 副作用導致劑量改變或暫停用藥的原因	164
4.5.3 停止用藥的原因	165
第 5 章 討論	166
5.1 研究價值與可信度	166
5.2 藥物交互作用對於Erlotinib療效的影響	168
5.2.1 最佳的Indicator	168
5.2.2 藥物交互作用對於Erlotinib之PFS、ORR或DCR的影響	169
5.2.3 「Inducer」及「抽菸」對於Erlotinib治療效果的影響	171
5.2.4 「PPI」、「H2 blocker」對於Erlotinib治療效果的影響	172
5.3 「EGFR mutation」和「Histology」對於Erlotinib治療效果的影響	173

5.4 「Erlotinib治療期間曾因副作用調整過劑量」對Erlotinib療效的影響.....	174
5.5 「肝功能指數異常」對於Erlotinib治療效果的影響.....	175
5.6 「同時併用放射線治療」對於Erlotinib治療效果的影響.....	176
5.7 藥物交互作用對於Erlotinib副作用的影響.....	177
5.8 研究限制.....	179
第 6 章 結論.....	180
參考資料.....	181



圖目錄

圖 一、99 年主要死因百分率	28
圖 二、99 年主要癌症死亡人數佔率	28
圖 三、「藥品種類」主分析及次分析	54
圖 四、研究流程圖	59
圖 五、PFS (Inducer/PPI/H2 blocker/ Antacid vs. Control)	81
圖 六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之PFS (Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid vs. Control)	82
圖 七、PFS (a) Inducer vs. Control (b) PPI/H2 blocker/Antacid vs. control (c) Inhibitor vs. Control	84
圖 八、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之PFS (Inducer vs. Control)	85
圖 九、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之PFS (PPI/H2 blocker/Antacid vs. control)	86
圖 十、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之PFS (Inhibitor vs. Control)	87
圖 十一、PFS (各類PPI之subgroup分析)	90
圖 十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之PFS (PPI vs. Control)	91
圖 十三、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之PFS (Esomeprazole vs. Control)	92
圖 十四、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之PFS (Non-Esomeprazole PPI vs. Control)	93
圖 十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之PFS (Lansoprazole vs. Control)	94

圖 十六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之PFS (Pantoprazole vs. Control).....	95
圖 十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之PFS (Rabeprazole vs. Control).....	96
圖 十八、PFS (Famotidine vs. Control).....	97
圖 十九、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之PFS (Famotidine vs. Control).....	98
圖 二十、PFS (各類Antacid 之subgroup分析).....	100
圖 二十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之PFS (Antacid vs. Control).....	101
圖 二十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之PFS (MgO vs. Control).....	102
圖 二十三、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之PFS (Nacid vs. Control).....	103
圖 二十四、TTF (Inducer/PPI/H2 blocker/ Antacid vs. Control).....	108
圖 二十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之TTF (Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid vs. Control).....	109
圖 二十六、TTF (a) Inducer vs. Control (b) PPI/H2 blocker/Antacid vs. control (c) Inhibitor vs. Control.....	111
圖 二十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之TTF (Inducer vs. Control).....	112
圖 二十八、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之TTF (PPI/H2 blocker/Antacid vs. control).....	113
圖 二十九、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之TTF (Inhibitor vs. Control).....	114
圖 三十、TTF (各類PPI之subgroup分析).....	117

圖 三十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之TTF (PPI vs. Control)	118
圖 三十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之TTF (Esomeprazole vs. Control)	119
圖 三十三、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之TTF (Non-Esomeprazole PPI vs. Control)	120
圖 三十四、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之TTF (Lansoprazole vs. Control)	121
圖 三十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之TTF (Pantoprazole vs. Control)	122
圖 三十六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之TTF (Rabeprazole vs. Control)	123
圖 三十七、TTF (Famotidine vs. Control)	124
圖 三十八、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之TTF (Famotidine vs. Control)	125
圖 三十九、TTF (各類Antacid 之subgroup分析)	127
圖 四十、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之TTF (Antacid vs. Control)	128
圖 四十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之TTF (MgO vs. Control)	129
圖 四十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之TTF (Nacid vs. Control)	130
圖 四十三、OS (Inducer/PPI/H2 blocker/ Antacid vs. Control)	135
圖 四十四、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之OS (Inducer/PPI/H2 blocker/ Antacid vs. Control)	136

圖 四十五、OS (a) Inducer vs. Control (b) PPI/H2 blocker/Antacid vs. control (c) Inhibitor vs. Control	138
圖 四十六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之OS (Inducer vs. Control)	139
圖 四十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之OS (PPI/H2 blocker/Antacid vs. control)	140
圖 四十八、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之OS (Inhibitor vs. Control)	141
圖 四十九、OS (各類PPI之subgroup分析).....	144
圖 五十、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之OS (PPI vs. Control)	145
圖 五十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之OS (Esomeprazole vs. Control).....	146
圖 五十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之OS (Non-Esomeprazole PPI vs. Control)	147
圖 五十三、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之OS (Lansoprazole vs. Control).....	148
圖 五十四、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之OS (Pantoprazole vs. Control).....	149
圖 五十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之OS (Rabeprazole vs. Control).....	150
圖 五十六、OS (Famotidine vs. Control)	151
圖 五十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之OS (Famotidine vs. Control).....	152
圖 五十八、OS (各類Antacid 之subgroup分析).....	154

圖 五十九、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之OS (Antacid vs. Control)
..... 155

圖 六十、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之OS (MgO vs. Control)
..... 156

圖 六十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之OS (Nacid vs. Control)
..... 157



表目錄

表 一、非小細胞肺癌化療藥物的選擇 ³	32
表 二、Erlotinib重要的臨床試驗 (第二、三線治療)	35
表 三、Erlotinib重要的臨床試驗 (維持療法)	37
表 四、Erlotinib重要的臨床試驗 (第一線治療)	39
表 五、Erlotinib藥物劑量、藥物暴露量與療效的關係	42
表 六、Erlotinib藥物暴露量與Rash和腹瀉的關係	44
表 七、Erlotinib藥物暴露量與Interstitial lung disease (ILD)的關係	46
表 八、Erlotinib的藥物動力學參數 ^{65,66}	47
表 九、可能與erlotinib產生代謝交互作用的藥品 ⁷⁶⁻⁷⁸	52
表 十、可能與erlotinib產生代謝交互作用的藥品 ⁷⁸	52
表 十一、分組方式	53
表 十二、分組病人的基本資料	62
表 十三、次分析ORR (Inducer/PPI/ H2 blocker/Antacid vs. Control ; Inducer vs. Control ; PPI/H2 blocker/Antacid vs. Control ; Inhibitor vs. Control)	66
表 十四、次分析DCR (Inducer/PPI/ H2 blocker/Antacid vs. Control ; Inducer vs. Control ; PPI/H2 blocker/Antacid vs. Control ; Inhibitor vs. Control)	66
表 十五、單變項分析ORR和DCR之Odds ratio (Inducer/PPI/ H2 blocker/Antacid vs. Control ; Inducer vs. Control ; PPI/H2 blocker/Antacid vs. Control ; Inhibitor vs. Control)	67
表 十六、次分析ORR (PPI vs. Control ; Esomeprazole vs. Control ; Non-Esomeprazole vs. Control ; Lansoprazole vs. Control ; Pantoprazole vs. Control ; Rabeprazole vs. Control)	70

表 十七、次分析DCR (PPI vs. Control ; Esomeprazole vs. Control ; Non-Esomeprazole vs. Control ; Lansoprazole vs. Control ; Pantoprazole vs. Control ; Rabeprazole vs. Control).....	70
表 十八、單變項分析ORR和DCR之Odds ratio (PPI vs. Control ; Esomeprazole vs. Control ; Non-Esomeprazole vs. Control ; Lansoprazole vs. Control ; Pantoprazole vs. Control ; Rabeprazole vs. Control).....	71
表 十九、次分析ORR (Famotidine vs. Control ; Antacid vs. Control ; MgO vs. Control ; Nacid vs. Control)	75
表 二十、次分析DCR (Famotidine vs. Control ; Antacid vs. Control ; MgO vs. Control ; Nacid vs. Control)	75
表 二十一、單變項分析ORR和DCR之Odds ratio (Famotidine vs. Control ; Antacid vs. Control ; MgO vs. Control ; Nacid vs. Control)	76
表 二十二、Multivariate analysis for ORR (HR [95% CI])	77
表 二十三、Multivariate analysis for DCR (HR [95% CI])	79
表 二十四、次分析PFS之HR (Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid vs. Control).....	82
表 二十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS之HR (Inducer vs. Control).....	85
表 二十六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS之HR (PPI/H2 blocker/Antacid vs. control)	86
表 二十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS之HR (Inhibitor vs. Control).....	87
表 二十八、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS之HR (PPI vs. Control)	91
表 二十九、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS之HR (Esomeprazole vs. Control).....	92

表 三十、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS之HR (Non-Esomeprazole PPI vs. Control)	93
表 三十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS之HR (Lansoprazole vs. Control).....	94
表 三十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS之HR (Pantoprazole vs. Control).....	95
表 三十三、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS之HR (Rabeprazole vs. Control).....	96
表 三十四、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS之HR (Famotidine vs. Control).....	98
表 三十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS之HR (Antacid vs. Control).....	101
表 三十六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS之HR (MgO vs. Control)	102
表 三十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS之HR (Nacid vs. Control)	103
表 三十八、Multivariate analysis for PFS (HR [95% CI]).....	104
表 三十九、次分析TTF之HR (Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid vs. Control)	109
表 四十、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF之HR (Inducer vs. Control)	112
表 四十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF之HR (PPI/H2 blocker/Antacid vs. control)	113
表 四十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF之HR (Inhibitor vs. Control).....	114
表 四十三、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF之HR (PPI vs. Control)	118

表 四十四、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF之HR (Esomeprazole vs. Control).....	119
表 四十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF之HR (Non-Esomeprazole PPI vs. Control).....	120
表 四十六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF之HR (Lansoprazole vs. Control).....	121
表 四十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF之HR (Pantoprazole vs. Control).....	122
表 四十八、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF之HR (Rabeprazole vs. Control).....	123
表 四十九、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF之HR (Famotidine vs. Control).....	125
表 五十、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF之HR (Antacid vs. Control).....	128
表 五十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF之HR (MgO vs. Control).....	129
表 五十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF之HR (Nacid vs. Control).....	130
表 五十三、Multivariate analysis for TTF (HR [95% CI]).....	131
表 五十四、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS之HR (Inducer/PPI/H2 blocker/ Antacid vs. Control).....	136
表 五十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS之HR (Inducer vs. Control).....	139
表 五十六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS之HR (PPI/H2 blocker/Antacid vs. control).....	140

表 五十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS之HR (Inhibitor vs. Control).....	141
表 五十八、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS之HR (PPI vs. Control).....	145
表 五十九、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS之HR (Esomeprazole vs. Control).....	146
表 六十、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS之HR (Non-Esomeprazole PPI vs. Control).....	147
表 六十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS之HR (Lansoprazole vs. Control).....	148
表 六十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS之HR (Pantoprazole vs. Control).....	149
表 六十三、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS之HR (Rabeprazole vs. Control).....	150
表 六十四、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS之HR (Famotidine vs. Control).....	152
表 六十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS之HR (Antacid vs. Control).....	155
表 六十六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS之HR (MgO vs. Control).....	156
表 六十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS之HR (Nacid vs. Control).....	157
表 六十八、Multivariate analysis for OS (HR [95% CI]).....	158
表 六十九、副作用分組列表 (百分比呈現).....	163
表 七十、副作用導致劑量改變和暫停用藥的原因 (百分比呈現).....	164
表 七十一、停止用藥的原因 (百分比呈現).....	165

表 七十二、第一、二、三線治療	167
表 七十三、藥物交互作用對於Erlotinib之PFS、ORR或DCR的影響	169
表 七十四、次分析藥物交互作用對於Erlotinib之PFS、ORR或DCR的影響 (Adenocarcinoma & EGFR mutation(+))	170
表 七十五、次分析藥物交互作用對於Erlotinib之PFS、ORR或DCR的影響 (Adenocarcinoma & EGFR mutation(-))	170
表 七十六、Smoking history 對於Erlotinib療效的影響 (Non-smoker vs. Current/Former smoker)	171
表 七十七、EGFR mutation對於Erlotinib療效的影響 (有EGFR mutation vs. 無 EGFR mutation)	173
表 七十八、「Erlotinib治療期間曾因副作用調整過劑量」對於Erlotinib療效的影響 (有調整 vs. 無調整)	174
表 七十九、肝功能指數異常對於Erlotinib之療效影響	175
表 八十、肝功能指數異常對於Erlotinib之療效影響 (Adenocarcinoma & EGFR mutation(+))	175
表 八十一、肝功能指數異常對於Erlotinib之療效影響 (Adenocarcinoma & EGFR mutation(-))	175
表 八十二、「同時併用放射線治療」對於Erlotinib治療效果的影響	176
表 八十三、本試驗所有發生ILD或ILD-like的 13 位患者資本資料分析	178
表 八十四、本試驗所有發生ILD或ILD-like的 13 位患者資本資料分析	178

第1章 前言

99 年度衛生署國人主要死因分析，惡性腫瘤位居第一，佔總死亡人率 28.4%，其中 20%為肺癌，肺癌中又有 85-88%為非小細胞肺癌¹。其中 75%的病患發現時已局部轉移(locally advance)或遠處轉移(distant metastases)，這類病患治療以全身性的化學治療為主²。然而，目前化療療效已達到高原期(plateau)，開發新藥成為當務之急。

Erlotinib 為口服、小分子生物藥物，與 adenosine triphosphate (ATP) 競爭 epidermal growth factor receptors (EGFR) tyrosine kinase domain，所以能抑制 tyrosine kinase 磷酸化和癌細胞增生(proliferation)、停止細胞凋亡(anti-apoptosis)、血管增生(angio genesis)和轉移(metastasis)。而非小細胞肺癌有 80-85%的病人會表現 EGFR³，所以學理上 erlotinib 可以發揮作用。

臨床上，NCIC CTG (BR.21)⁴ 試驗證實 erlotinib 在非小細胞肺癌(stage IIIB/IV) 第二、三線的療效。SATURN⁵ 試驗則證實第一線治療後穩定的病人可使用 erlotinib 作為維持治療以延長疾病控制的時間。而 OPTIMAL⁶ 和 EURTAC⁷ 試驗證實 erlotinib 在 EGFR 基因變異之病患有好的療效。第二、三線的使用和維持療法相繼拿到美國、歐洲與台灣藥品食品衛生管理局的適應症，第一線治療 EGFR 基因變異者之適應症僅被歐洲當局認可，然而，目前台灣全民健康保險局僅給付第二、三線的使用。Erlotinib 最常見的副作用為 rash (發生率為 58-76%) 和腹瀉 (25-67%)，罕見但致命的副作用有 interstitial lung disease (ILD) (1-4.5%)。

此外，一系列的藥效-藥動試驗發現 erlotinib 藥品劑量、藥物暴露量與療效有不一致的結果^{8, 9}。與 rash 的發生率與嚴重度有關，但與腹瀉的發生率和嚴重度無關¹⁰⁻¹³。然而，腹瀉卻與劑量有正向趨勢^{10, 14}，而腸道也會表現 EGFR，與血液藥品濃度比較，腸道藥品濃度可能和腸道副作用較有關。此外，高藥物暴露量亦可能與 ILD 相關¹⁵⁻¹⁷。

從藥物動力學的觀點來看，影響 erlotinib 藥物暴露量的主要機轉多源自吸收或

代謝。Erlotinib的溶解度和pH值相關，併用PPI、H2 blockers和制酸劑都可能影響生物可用率(bioavailability)¹⁹。代謝主要經由肝臟和腸道的CYP3A4、CYP3A5 代謝，其次由肝臟的CYP 1A1 和肺臟的CYP 1A2 代謝，因此，可能受到CYP450 Inducers/Inhibitors的影響。

過往研究顯示，發現僅有少數的文獻探討 erlotinib 的藥物交互作用，然而，在非小細胞肺癌的治療上卻愈趨重要。若能區辨藥物種類的影響，則能提升療效與降低副作用。因此，本計畫欲探討藥物交互作用對於 erlotinib 在非小細胞肺癌療效和副作用的影響。

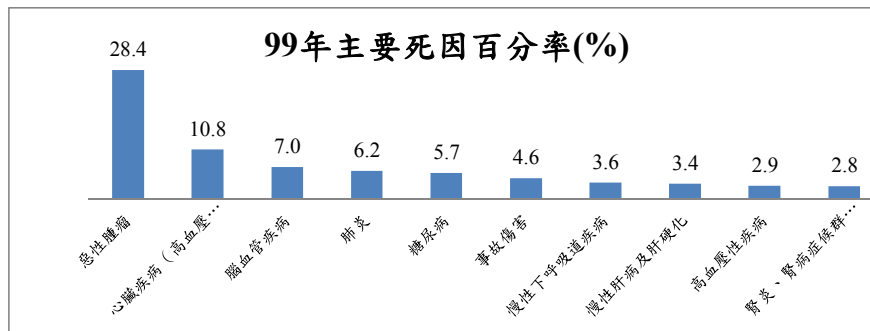


第2章 文獻探討

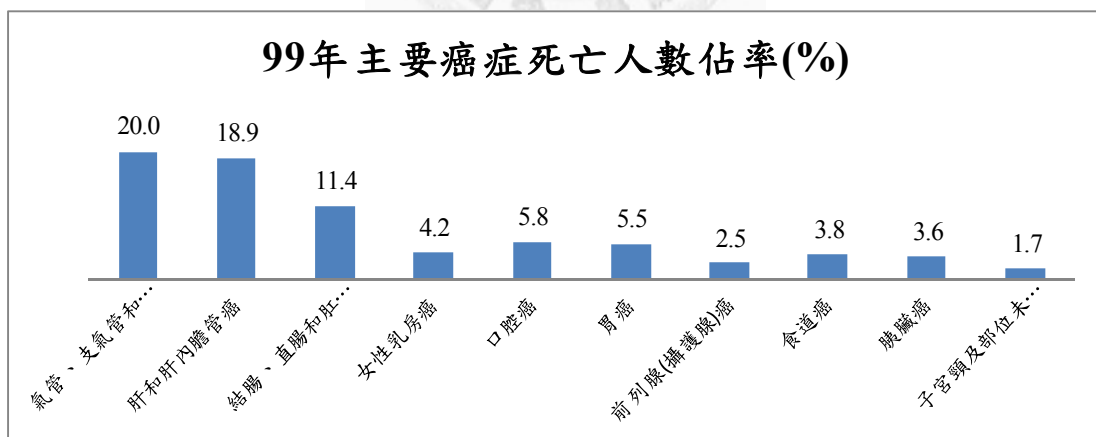
2.1 非小細胞肺癌

2.1.1 流行病學

根據 99 年度衛生署國人主要死因分析，惡性腫瘤位居第一，佔總死亡人數 28.4%，按癌症器官區分，五分之一為肺癌。簡單而言，台灣每 3.5 個死亡人口就有一個死於惡性腫瘤，每五個惡性腫瘤死亡人口便有一個死於肺癌¹。不僅台灣，肺癌在世界上，包括許多歐美先進國家，都是發生率最高、死亡率也最高的疾病²⁰。



圖一、99年主要死因百分率¹



圖二、99年主要癌症死亡人數佔率¹

根據世界組織分類，肺癌分為(1)小細胞癌(Small cell lung cancer)、(2)腺癌

(Adenocarcinoma)、(3)鱗狀細胞癌(Squamous cell carcinoma)及(4)大細胞癌(Large cell carcinoma)四種主要類型。但依照生物特性、治療和預後的不同，則可大致分為小細胞肺癌(small-cell lung cancer)和非小細胞肺癌(non-small-cell lung cancer；NSCLC) (小細胞癌除外的三種主要類型)。在台灣，非小細胞肺癌佔所有肺癌的85-88%^{20, 21}。

2.1.2 預後因子

預後因子(prognostic factors)和預測因子(predictive factors)的定義不同。預後因子乃不受治療影響，本身即可影響病程的因素。測因子則是會影響治療療效的因素。

肺癌的正向預後因子有PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status分類的 0-1 分)、女性、腺癌組織型態、EGFR突變等等；負向預後因子，如現行抽菸或曾抽菸、EGFR overexpression、more EGFR gene copies、KRAS(V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene)等基因變異^{2, 3, 20, 22-26}。

2.1.3 治療方式

此節治療方式，參考美國NCCN非小細胞肺癌治療指引(3.2012 版)³、ASCO非小細胞肺癌治療指引(unresectable, 2004²⁷；I-IIIa期, 2007²⁸；IV期維持療法, 2011²⁹)、歐洲ESMO非小細胞肺癌治療指引(2010 年版)^{21, 30}，以及台灣國家衛生研究院非小細胞肺癌臨床指引(2003 年版)²⁰。

治療非小細胞肺癌主要分為手術、放射治療(放療)及化學治療(化療)，治療方式取決於疾病的分期(stage)，可單獨或合併使用。大體而言，早期發現以手術治療為主，已轉移(stage IIIb-IV)則以全身性化治療為主。由於症狀不明確(如咳、喘、體重減輕、胸痛)，易延誤診治時間，發現時 25%已局部轉移(spread to regional nodes)或 50%已遠處轉移(distant metastases)²。

分期的方式，首先區分是否為原發腫瘤(T)、有無區域淋巴結轉移(N)或遠處轉移的情況(M)給予不同的 TNM 評分，再依據美國肺癌協會(AJCC[American Joint Committee on Cancer]第六版)分級(stage)。

第 I、IIA、II(T1-2, N1)期患者：手術為最佳的根治方法，再以放療或化療作為輔助性療法(adjuvant therapy)。若無法進行手術、年紀太大或拒絕手術者，可選擇放療合併化療治療。

輔助性化學治療(adjuvant chemotherapy)適用於 stage I/II with positive surgical margins 或 stage IIIA with or without surgical margins，通常為 cisplatin-based therapy，只有在病人無法忍受 cisplatin 毒性時才可以 carboplatin 取代。各種 cisplatin-base therapy 皆可延長第二、三 A 期的 OS 和 PFS，但對第一期患者療效有限。輔助性放射治療(adjuvant radiotherapy)，目前在第三期病患仍有爭議，似乎有臨床效果，但沒有大型第三 A 期臨床試驗證實之，不建議常規治療，而第一、二期病患，輔助性放射治療反而會增加死亡率和副作用，不建議使用。

第 IIB(T3, N0)、IIIA 期患者：依據癌症不同的轉移位置，會有不同的選擇，需要進行不同科部間的討論，決定是否要進行手術切除。通常先做放療合併化療縮小腫瘤大小，再施以手術切除病灶，之後續以化療或放療作為輔助性療法。若無法進行手術，則改以放療合併化療治療。若為腦轉移可手術移除，但其餘轉移多半無法手術根治，只能先以放療合併化療縮小腫瘤範圍，之後使用化學治療控制。

第 IIIB、IV 期、局部復發(loco-regional recurrences；stage IV, M1a)或遠處轉移(distant metastases；stage IV, M1b)的患者：若為局部復發，或遠處轉移伴隨局部症狀或腦、骨頭、腎上腺局部轉移，可先以手術或放療清除局部腫瘤且緩解症狀。但主要都以全身性化療為主。

全身性化療依據肺癌組織型態、EGFR 突變狀態決定化療藥物，請參考表一。使用第一線化療藥物期間內或 4-6 個 cycles 後惡化(progression)者，之後改用第二線療法治療。使用第一線化療藥物 4-6 個 cycles 後達到 Complete response (CR)、Partial response (PR)或 Stable disease (SD)的患者，可使用維持療法(maintenance therapy)延長療效，減緩肺癌的惡化。

維持療法的概念源於Hensing et al²⁶，指出高過半數的病患因肺癌迅速惡化，

錯失第二線化療的機會，所以建議第一線化療肺癌情形受到控制(CR、PR、SD)的患者接受維持療法，以減緩惡化，將來如果需要，才有機會接受進一步的治療。2010年Fidias et al³¹ 試圖找出最好的維持療法，分成三組且定義分別如下：(1) Continuation (prolongation of the first-line regimen until disease progression, unacceptable toxicity, or administration of a predefined greater number of treatment cycles)、(2) Switch-maintenance (administration of an active agent immediately after completion of the initial course of chemotherapy)和(3) Continuation-maintenance (ongoing administration of a lower intensity version of the first-line chemotherapy regimen)，發現Switch-maintenance可以延長OS；Continuation-maintenance雖然無法延長OS，但可延長PFS；Continuation不但無法延緩惡化，還導致毒性的增加，所以宜避免傳統第一線化療藥物超過 6 個 cycles，維持療法則選擇以 Switch-maintenance或Continuation-maintenance給予。

療效方面，目前已達到高原期(plateau)：progression free survival (PFS) (4-6 個月)、overall survival (OS) (8-10 個月)、overall response rate (ORR) (25-35%)。惡化後使用的第二線化療，PFS僅剩不到 2-3 個月、OS不到 9 個月、ORR小於 10 %，所以開發新藥成為當務之急^{3,32}。

表一、非小細胞肺癌化療藥物的選擇³

組織學型態	EGFR 突變狀態		第一線化療藥物	第二線化療藥物
腺癌、大細胞癌、其他分化	EGFR 突變(+)	使用 platinum 類前已偵測到突變	Erlotinib Gefitinib	Platinum-based therapy +/- bevacizumab or taxane-based therapy
		使用 platinum 類化學治療中才偵測到突變	Platinum-based therapy +/- bevacizumab or cetuximab† → Switch-maintenance to erlotinib	Taxane-based therapy or erlotinib or gefitinib
	EGFR 突變(-)、ALK 突變(+)		Crizotinib	Platinum-based therapy +/- bevacizumab or taxane-based therapy
	未知		Platinum-based therapy +/- bevacizumab or cetuximab† → Maintenance therapy*	Taxane-based therapy or erlotinib or gefitinib
鱗狀細胞癌	不須檢測		Platinum-based therapy → Maintenance therapy**	Docetaxel-based therapy

†Cetuximab 使用在 EGFR protein expression positive 的病患身上

*Continuation-maintenance: bevacizumab, cetuximab (category I), pemetrexed, gemcitabine. Switch-maintenance: pemetrexed, erlotinib.

**Continuation-maintenance: cetuximab (category I), gemcitabine. Switch-maintenance: docetaxel.

2.2 Erlotinib在NSCLC (Stage IIIb/IV)的治療地位

2.2.1 藥理機轉

Epidermal growth factor receptors (EGFR)為 HER/ErbB family 其中一環，為 transmembrane monomer，與 epidermal growth factors (如 epiregulin 和 transforming growth factor α [TGF- α]) 等受體(ligands)結合後，兩個 EGFR monomers 會靠攏為 dimer，引發 EGFR tyrosine kinase 磷酸化(auto phosphorylation)，導致一系列的細胞訊息傳導。在癌細胞中，可能因為 EGFR 基因突變或基因套數或受體(receptor)表現量異常，使得不需要經過受體即能活化，或產生錯誤的細胞訊息，使得癌細胞停止凋亡(anti-apoptosis)、過度增生(proliferation)、血管新生(angiogenesis)及惡性轉移(metastasis)。

Erlotinib為口服、小分子生物藥物，可與adenosine triphosphate (ATP)競爭EGFR tyrosine kinase domain，所以能抑制EGFR tyrosine kinase磷酸化和之後的反應。而非小細胞肺癌有 80-85%的病人會表現EGFR³，所以學理上erlotinib可以發揮作用。



2.2.2 第二線、第三線療法

NCIC CTG (BR. 21)⁴ 為randomized、placebo-controlled、double-blind第三期的臨床試驗，收錄診斷為非小細胞肺癌(stage IIIB/IV)、至少一個化療療程(chemotherapy regimen)失敗的病患，隨機分派到erlotinib(150 mg per day)或placebo。主要研究終點(primary endpoint)為OS (表二)。

實驗結果顯示 erlotinib 較 placebo 在可以延長非小細胞肺癌(stage IIIB/IV)、至少一個化療療程(chemotherapy regimen)失敗的病患 OS、PFS 和增加 ORR，故美國食品衛生管理局、歐洲藥品管理局及台灣食品衛生管理局皆授予新藥許可證，且為中央全民健康保險局 erlotinib 目前唯一的給付項目。

然而，有 5%使用 erlotinib 的病人因為藥物副作用而停藥，最常見的副作用也與傳統化療不同，主要為 rash(75%)和 diarrhea(54%)，grade 3/4 rash 和 diarrhea 的比例分別為 9%和 6%。

而今年發表的臨床試驗TITAN³³和HORG³⁴更證實erlotinib在化療第二、三線的治療可以媲美傳統鉑類藥物，副作用也更能忍受。TITAN為randomized、open-label、第三期的臨床試驗，收錄診斷為非小細胞肺癌(stage IIIB/IV)、已接受第一線 platinum-doublet chemotherapy (4 cycles) with PD的病人，隨機分派到erlotinib(150 mg per day)或第二線傳統化療藥物(docetaxel或pemetrexed regimen)。主要研究終點為OS。HORG有類似的試驗設計，但主要研究終點為PFS (表二)。

實驗結果顯示erlotinib和傳統二線化療藥物有相似的OS、PFS和ORR。此外，第四期臨床試驗TRUST之次分析「erlotinib作為第二線」³⁵亦發現相似結果。副作用方面，erlotinib有較多的 grade 3/4 rash 和腹瀉；傳統二線化療則有較多的 grade 3/4 neutropenia、grade 3/4 anemia、grade 1/2 掉髮(alopecia)和 grade 1/2 神經毒性。綜合而言，傳統二線化療有較高的嚴重副作用發生率。

未來晚期非小細胞肺癌的治療，不論是 taxane 類或是 erlotinib 都有相似的療效，副作用的容忍度成為選擇的主要依據。

表二、Erlotinib 重要的臨床試驗 (第二、三線治療)

參考資料	收案人數	收案特徵	PFS(月)	TTF(月)	OS(月)	ORR(%)	DCR(%)	Rash*	腹瀉*	ILD*	LFT*
NCIC CTG (BR21.) (Shepherd et al, 2005) ⁴ [phase 3]	Erlotinib 488	PS 0-1 65.6 %	2.2	--	6.7	8.9	72.1	76 (9)	55(6)	3(<1)	--
	Placebo 243	EGFR+ 24%	1.8		4.7	<1	72.0				
		無吸菸+曾吸菸 73.4%	p<0.001		p<0.001	p<0.001	P=NS				
		女性 35.5%									
TITAN (Ciuleanu et al. 2012) ³³ [phase 3]	Erlotinib 203	PS 0-1 81%	1.6	Erlotinib: 23%的病患治療	5.3	7.9	34.5	50(5)	18(3)	0(0)	--
	Docetaxel 或 pemetrexed 211	EGFR+ 70%	2.2	0-30 天、39%治療 31-60	5.5	6.3	43.0				
		EGFR mutation 3%	p=0.09	天、12%治療 61-90 天、26%	p=0.73	p=0.53	p=0.07				
		無吸菸+曾吸菸 92%		的病患使用超過 90							
HORG (Vamvakas et al. 2012) ³⁴ [phase 3]	Erlotinib 161	PS 0-1 81.3%	2.7	--	7.9	8	25.2	--(3.9)	--	--	--
	Pemetrexed 163	女性 17.5%	3.6		8.9	11.8	34.8				
		腺癌 56.6%	p=0.30		p=0.92	p=0.25	p=0.06				
TRUST_subgroup (2 nd line) (Heigener et al.2011) ³⁵ [subgroup]	Erlotinib(single-arm)	PS 0-1 78%	3.4	--	8.6	15	68	2(<1)	<1(<1)	<1(<1)	1(<1)
		無吸菸 32%									
		女性 40%									
(Shao L et al.2011) ³⁶ [retrospective]	Erlotinib	亞裔 100%	3.2	--	10.4	18.2	75	--(4)	--(2)	--	--
	Single-chemo	PS 0-1 77.3%	2.3		8.0	9.4	51.3				
	Doublet-chemo	有吸菸 27.3%	2.4		7.9	2.6	40.6				
		女性 45.5%	p=0.045		p=0.110	p=NS	p=NS				
		腺癌 84.1%									

*皆為百分比；()內表 grade 3-5 副作用。副作用分級乃根據 National cancer institute common toxicity criteria (Version 3.0)。

PFS, progression free survival; OS, overall survival; ORR, overall response; DCR, disease control rate; ILD, interstitial lung disease.

NS, not significant.

2.2.3 維持療法

如前所述，有半數病人因疾病惡化迅速，未能使用第二線化學療法，於是推出維持療法的概念。SATURN⁵ 為randomized、placebo-controlled、double-blind第三期的臨床試驗，收錄診斷為非小細胞肺癌(stage IIIB/IV)、已接受第一線 platinum-doublet chemotherapy (4 cycles) without PD的病人，隨機分派到 erlotinib(150 mg per day)或placebo。主要研究終點為PFS (表三)。

實驗結果顯示 erlotinib 組有較長的 PFS、OS、TTF 和較好的 ORR。副作用方面，erlotinib 有較多的 grade 3/4 rash 和腹瀉，最常見的嚴重副作用為 pneumonia。SATURN 亞洲人次分析的結果，雖然亞裔收案人數偏低，使得 OS 未達到顯著，但在 PFS 卻可延長 50%，在 EGFR mutation positive 者延長 100%。

SATURN⁵ 證實 erlotinib 在非小細胞肺癌(stage IIIB/IV)、已接受第一線 platinum-doublet chemotherapy (4 cycles) without PD的病人可延長第一線化療療效、減緩惡化。美國食品衛生管理局、歐洲藥品管理局、台灣食品衛生管理局皆授予適應症，然而，中央全民健康保險局目前尚未開放給付。



表 三、Erlotinib 重要的臨床試驗 (維持療法)

參考資料	收案人數	收案特徵	PFS(月)	TTF(月)	OS(月)	ORR(%)	DCR(%)	Rash*	腹瀉*	ILD*	LFT*
SATURN	Platinum-based	PS 0-1 100%	2.8	--	12	40.8	40.8	60(9)	18(2)	--	--
(Cappuzzo et al. 2010)⁵	doublets +erlotinib 438	EGFR+ 70%	2.6		11	27.4	27.4				
[phase 3]	Platinum-based doublets +placebo 451	EGFR mutation 5% 無吸菸+曾吸菸 46% 女性 27% 腺癌 47%	p<0.001		p=0.009	p<0.001	P<0.001				
SATURN_subgroup	Platinum-based	Asian 100%	4.1	--	20.8	23.7	47.5	76	30	<1(<1)	<1(<1)
(Asian)	doublets +erlotinib 438	PS 0-1 100%	2.6		15.2	4.8	34.9				
(Cappuzzo et al. 2010)³⁷	Platinum-based doublets +placebo 451	EGFR+ 67% EGFR mutation 7% 無吸菸+曾吸菸 60% 女性 33% 腺癌 67%	P=0.007		p=0.093	P=0.003	P=NS				
[subgroup]											

*皆為百分比；()內表 grade 3-5 副作用。副作用分級乃根據 National cancer institute common toxicity criteria (Version 3.0)。

PFS, progression free survival; OS, overall survival; ORR, overall response; DCR, disease control rate; ILD, interstitial lung disease.

NS, not significant.

2.2.4 第一線療法

NCCN非小細胞肺癌指引(Version 3.2012)³ 建議非鱗狀細胞型非小細胞肺癌(stage IIIB/IV)的病患，使用化學治療前若檢測出EGFR mutations (+)，可直接使用erlotinib做為第一線化療藥物。但此建議參考gefitinib³⁸的試驗結果。

首先，不建議platinum類藥物加上erlotinib作第一線治療，在TALENT³⁹和TRIBUTE⁴⁰ (表四)兩個第三期臨床試驗中均顯示add-on therapy無法延長PFS、OS或增加ORR。再者，多篇第二期臨床試驗head-to-head比較platinum類藥物和erlotinib，其中EGFR mutations (+)未放入納入條件，最後得到不一致的結果，多數認為platinum類效果較好³⁹⁻⁴¹。

然而，去年新發表兩個臨床試驗的結果均支持NCCN的建議。OPTIMAL⁶為randomized、open-label第三期的臨床試驗，收錄診斷為非小細胞肺癌(stage IIIB/IV)、未曾使用任何化療、有EGFR mutations (exon 19 deletion or exon 21 L858R point mutation) 的病人，隨機分派到erlotinib(150 mg per day)或carboplatin/gemcitabine)。主要研究終點為PFS(表四)。

實驗結果顯示erlotinib有較長的PFS、TTF和較高的ORR。副作用方面，erlotinib組有較多的grade 3/4 rash、grade 3/4腹瀉和增加alanine aminotransferase (ALT)；carboplatin/gemcitabine組則有較多的grade 3/4 neutropenia、grade 3/4 thrombocytopenia。綜合而言，carboplatin/gemcitabine有較高的副作用發生率。

另一篇EURTAC⁷，試驗設計與OPTIMAL雷同，但對照組為cisplatin/docetaxel或cisplatin/gemcitabine。試驗結果亦相似(表四)。

以上兩個試驗證實「化療前檢測EGFR變異」的重要性，若有變異可直接作為第一線療法。然而，值得注意的是目前沒有證據可以延長OS。目前只有歐洲藥品管理局通過此適應症。美國食品衛生管理局、台灣食品衛生管理局則尚未通過。至於無EGFR變異的病患，目前正在進行與鉑類化療藥物併用的試驗。

表 四、Erlotinib 重要的臨床試驗 (第一線治療)

參考資料	收案人數	收案特徵	PFS(月)	TTF(月)	OS(月)	ORR(%)	DCR(%)	Rash*	腹瀉*	ILD*	LFT*
TALENT (Gatzemeier et al. 2007) ³⁹ [phase 3]	Cis/Gem+erlotinib 579	PS 0-1 100%	5.9	--	10.2	31.5	--	(10)	(6)	--(<1)	--
	Cis/Gem+placebo 580	女性 22% 腺癌 38% 亞裔 4%	5.5 p=0.74		9.9 p=0.49	29.9 p=NS					
TRIBUTE (Herbst et al. 2005) ⁴⁰ [phase 3]	Carbo/Pac+erlotinib 526	PS 0-1 100%	5.1	4.6	10.6	21.5	--	62(7)	68(12)	--(1)	--
	Carbo/Pac+placebo 533	無吸菸+曾吸菸 32% 女性 40.3% 腺癌 59.9% 亞裔 3.9%	4.9 p=0.36	5.3 p=NS	10.5 p=0.95	19.3 p=0.36					
OPTIMAL (Zhou et al. 2011) ⁶	Erlotinib 82	EGFR mutation 100%	13.1	12.8	--	83	96	73 (2)	25(1)	0(0)	37(4)
	Carbo+Gem 72	PS 0-1 96% 無吸菸 72% 女性 59% 腺癌 88% 亞裔 14%	4.6 p<0.001	2.4 P<0.001		36 p<0.001	82 p=0.002				
EURTAC (Rosell et al. 2012) (Europe) ⁷	Erlotinib 82	EGFR mutation 100%	9.7	8.2	19.3	58.1	79	80(13)	57(5)	1(1)	--
	Carbo/Cis+Doc/Gem 72	PS 0-1 86% 無吸菸+曾吸菸 92% 女性 67% 腺癌 95%	5.2 p<0.001	2.8 P=NS	19.5 p = 0.87	14.9 p<0.001	65.5 p<0.001				

*皆為百分比；()內表 grade 3-5 副作用。副作用分級乃根據 National cancer institute common toxicity criteria (Version 3.0)。

PFS, progression free survival; OS, overall survival; ORR, overall response; DCR, disease control rate; ILD, interstitial lung disease.

Carbo, carboplatin; Cis, cisplatin; Gem, gemcitabine; Pac, paclitaxel.

NS, not significant.

2.2.5 預測因子(Predictive factors)

如 2.1.2 預後因子小節中定義，預測因子乃會影響治療的療效的因素。針對 erlotinib 藥物，正向預測因子則有 high level of EGFR expression、more EGFR gene copies、EGFR mutation (第七對染色體上的 exon 19 deletion [LREA deletion] or exon 21 L858R mutation)^{23, 25, 42, 43}，以及 EGFR mutations 比例較高的亞洲人(Asian 20-33 % vs. Caucasian 10-15 %)^{2, 3, 32, 43-45}、無抽菸患者(48.4-66.6%)^{24, 31, 32, 37, 43, 45-47}、女性(49.6-69.7%)^{2, 32, 43, 45, 48}、腺癌(45.7-80.9%)^{2, 32, 45, 48}。此外，曾接受過放療⁴⁹或併用放療⁵⁰的病人似乎也有較好的療效。

此外，有研究發現 rash 的發生率^{14, 35, 44, 51, 52}、嚴重程度^{44, 51, 52}和療效呈正相關，paronychia 亦有相似關係⁹。

負向預測因子則為 ALK(anaplastic lymphoma kinase) gene rearrangements^{3, 53}和 KRAS (V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene)的突變³，而此三種基因多半互斥^{32, 45}。其中，KRAS 的突變與 PFS 和 OS 關聯性弱^{32, 54}，但 erlotinib 仍可延長此類病患之 PFS 和 OS，不應限制 erlotinib 的使用，KRAS 的檢測僅代表 EGFR mutation 的可能近乎零^{54, 55}。而有 ALK 變異的病患則選用 crizotinib (ALK Inhibitor 和 MET Inhibitor)。

2.2.6 Erlotinib 的抗藥性

通常持續治療 erlotinib 6-12 個月後疾病會惡化，推測產生後天抗藥性(acquired resistance to erlotinib)。最可能的機轉為 additional EGFR mutations，如 exon 20 T790M 造成 EGFR 構型(conformation)的改變(conformation change)，使 ATP 較 erlotinib 更易與 EGFR ATP pocket 結合，此變異佔後天抗藥性(acquired resistance) 50 %。其次機轉則不需要經過 EGFR signal pathway 也能活化接下來癌細胞的增生和轉移，如 MET oncogene，佔 20%，其他如 overexpression of hepatocyte growth factor 和 insulin-like growth factor 1 receptor signaling。而這些變異可以單獨發生或合併發生^{2, 18, 32, 54, 56, 57}。

2.2.7 Erlotinib 的副作用

Erlotinib 與一般傳統化療副作用不同，沒有骨髓抑制(myelosuppression)、神經病變(neuropathy)、嚴重掉髮(alopecia)和嚴重嘔吐。主要的副作用為 rash(58-76%)和腹瀉(25-67%)。有趣的是，rash 的發生率^{14, 35, 44, 51, 52}和嚴重程度^{44, 51, 52}和療效呈正相關(請看上方 2.2.5 erlotinib 的預測因子)。Rash 多為紅色、斑性丘塊狀，且有毛

孔膿包，分布於臉部、上胸與背部，onset為用藥後 7-10 日，約 2-3 週達最嚴重，不論是否停藥，四週後才會緩慢的消退。若為嚴重rash，可使用局部類固醇或抗生素治療，若仍無法緩解者，需降低劑量 50 mg或暫停治療。腹瀉的onset則為 8-12 天，若為嚴重腹瀉可使用loperamide緩解症狀，並給予hydration。若上述方法仍無法緩解，可選擇調降劑量 50 mg或暫時停藥。若有脫水現象且有腎衰竭風險者，應暫停使用。若症狀緩解後希望繼續用藥，可由每日 100 mg開始^{4,10,58}。

罕見但致命的副作用為interstitial lung disease (ILD) 和ILD-like events (如pneumonitis/ pulmonary infiltrates和pulmonary fibrosis)，發生率為 0.7-4.5%^{58,60}，onset多為用藥後第一個月，症狀可持續九個月。症狀為呼吸困難、咳嗽或發燒，此時應暫時停用erlotinib，等候診斷評估結果。如果確診為ILD，終身禁用tyrosine kinase Inhibitors (TKI)，並視需要採取適當的處置措施，如施打類固醇。

由於erlotinib主要由肝臟代謝，也要留意hepatic impairment患者(Total- bilirubin > ULN或Child Pugh A, B and C)是否有肝指數上升(<1 %)，尤其為Total bilirubin > 3 x ULN)的病患。若發生grade 2 毒性(aspartate aminotransferase [AST]/ALT 2.5-5 x ULN)，須排除是否有肝癌轉移、B肝/C肝爆發、iron overload等等，排除上述，肝指數仍持續異常或上升 (T-bil > 3 x ULN和/或AST/ALT > 5 x ULN或是治療前基準值)，建議調低劑量或進行停藥；若達grade 3 毒性(AST/ALT > 5 x ULN)，應暫時停藥直到症狀緩解。症狀緩解後若繼續使用，可由每日 100 mg開始⁵⁸。

其他少見副作用如感染、腸胃(噁心、嘔吐、腹痛、胃炎、腸胃穿孔、口腔黏膜潰瘍、食慾不振)或急性/惡化眼睛疾病(conjunctivitis、kerat conjunctivitis sicca、corneal ulcer/perforation)，其中急性/惡化眼睛疾病者應暫停使用 erlotinib。

此外，三個大型、第四期臨床試驗TRUST⁶¹、TRUST亞裔subgroup分析⁴⁴和POLARSTAR⁶⁰期中分析顯示：erlotinib相關副作用發生率為 12-82%，相關嚴重副作用發生率為 2-18%。副作用導致劑量下調發生率為 2-17 %，其中 65-71 %來自rash，其餘如腹瀉(1-10%)和肝功能指數上升(1%)。副作用導致停藥比率為 2-14 %，多為嚴重rash (2 %)、嚴重腹瀉(1 %)、infection (<1%)、ILD (1-4 %)。副作用致死率小於 2 %，多半是infection或ILD。

2.3 Erlotinib劑量與藥物暴露量(exposure)的關係

Erlotinib第一期、第二期臨床試驗中，血中濃度暴露量(AUC、C_{trough}、C_{max})

與劑量範圍(每日 50-300 mg)呈正相關^{8, 10, 13, 14, 62}。

2.4 Erlotinib劑量與療效的關係

參考表五，劑量與療效有著不一致的結果，在Hughes et al⁸的試驗中，抽菸患者，探索性存活分析中OS與劑量呈正相關。由藥物動力學觀點來看⁶²，抽菸患者服用erlotinib 300 mg per day的藥物動力學因子AUC和C_{trough}和無抽菸者服用erlotinib 150 mg per day卻相似，理論上，抽菸者的起始劑量提升至 300 mg per day可彌補CYP1A1/1A2 Inducer造成較低的藥品暴露量^{8, 62}。

然而今年才剛發表的Binder D et al⁹卻顯示治療當中劑量調整與PFS、OS未達顯著相關，而且呈現相反的趨勢。在本試驗中，亦予以討論。

值得注意的是，Hughes et al⁸和Binder D et al⁹的試驗樣本數都偏小。此外，Hughes et al⁸試驗中，OS僅屬於探索性分析。

表 五、Erlotinib 藥物劑量、藥物暴露量與療效的關係

參考資料	人	收案特徵	藥物暴露量/ PFS/ OS/ ORR				
Phase 1							
Hughes et al, 2009 ⁸	33	NSCLC (2 nd or 3 rd line) 吸菸患者 100% 女性 54% 腺癌 46% PS 0-1 100%	藥物暴露量和劑量成正比 PFS: -- OS: 150 mg 5.5 月 300 mg 9.6 月 ORR:--				
Retrospective							
Binder D, 2012 ⁹	53	1 st -3 rd line 53 人 無吸菸+曾吸菸 61% 女性 58% 腺癌 77% EGFR+ 36%	Dose reductions for adverse effects (mg/day)	150	100	75/50	p
			PFS(月)	3.1	6.2	18.4	NS
			OS(月)	9.1	13.2	23.9	NS
			ORR(%)	--	--	--	--

NS, non-significant

2.5 Erlotinib藥物暴露量與副作用的關係

2.5.1 Rash

參考表六，rash的發生率和嚴重度與藥物暴露量有關。在第一期臨床試驗中發

現rash的發生率與AUC相關($p=0.02$)¹⁰，於日本執行的試驗也得到相似的結果¹³。而Lu et al¹¹ 分析NCIC CTG (BR. 21)第三期臨床試驗資料，發現rash的嚴重度和AUC(spearman correlation=0.1393, $p=0.01$)和 C_{max} (spearman correlation =0.1273, $p=0.02$)呈正相關，但 95%信賴區間有重疊。另一篇Rudin et al¹² 則發現嚴重度和 C_{trough} ($p=0.04$)有關。

然而，去年一篇第二期臨床試驗卻發現rash嚴重度和藥物暴露量未達顯著上的意義，作者觀察大部分的rash發生在 150 mg，和後來調升的劑量較無相關¹⁴。推測可能和病人本身體質較相關，但可能是取樣人數太少。

2.5.2 腹瀉

參考表六，腹瀉發生率和嚴重度與藥物暴露量無關，如NCIC CTG (BR.21 trial)第三期臨床試驗後分析¹¹ 和Rudin et al¹² 試驗。

然而，第一期臨床試驗中，雖然腹瀉與藥物動力學因子未顯著相關，但隨著劑量增加，腹瀉的發生率也會增加(50 mg、100 mg、150 mg、200 mg的腹瀉發生率分別為 0%、25%、86%、67%)¹⁰。另一篇第二期臨床試驗也得到相似的結果，增加劑量可能增加腹瀉頻率¹⁴。此外，腸道也會表現EGFR，與血液藥品濃度比較，腸道藥品濃度可能和腸道副作用較相關。

表六、Erlotinib 藥物暴露量與 Rash 和腹瀉的關係

參考資料	人數	收案特徵	Rash	腹瀉
Phase 1				
Hidalgo et al, 2001 ¹⁰	39	NSCLC 4 人 T-bil < 1.5 mg/dL AST/ALT < 2 x ULN	發生率與 AUC 有關	無關
Yamamoto et al, 2007 ¹³	15	NSCLC 11 人 T-bil < 1.5 mg/dL AST/ALT < 100 IU/L	發生率與 AUC、C _{max} 有關； 嚴重度則和 C _{max} 有關	--
Phase 2				
Mita et al, 2011 ¹⁴	42	NSCLC as 2 nd or 3 rd line 42 人 T-bil < 1.5 mg/dL AST/ALT < 2 x ULN	嚴重度和藥物暴露量未達顯著上的關係	--
Phase 3				
Lu et al, 2006 ¹¹	339	NSCLC as 2 nd or 3 rd line 339 人 T-bil < 1.5 mg/dL AST/ALT < 2 x ULN	嚴重度與 AUC、C _{max} 有關	無關
Others				
Rudin et al, 2007 ¹²	80	NSCLC 54%	嚴重度與 C _{trough} 有關	無關

2.5.3 Interstitial lung disease (ILD)

目前僅有三個erlotinib-related ILD的case reports有測量血中暴露量(C_{trough})，發現高暴露量或許與ILD的發生相關¹⁵⁻¹⁷ (表七)。

然而，Erlotinib引起ILD的risk factors除了erlotinib血液中高暴露量($C_{trough} > 1.64$ mg/L)外，還涵蓋男性、亞裔、曾抽菸、有肺部疾患(如coexistence of interstitial pneumonia or preexistence of pulmonary fibrosis)，以及最近曾接受過化學治療或放射線治療^{17, 63, 64}。高暴露量為ILD發生的其中一個可能，但無法完全排除他項原因。

在Ter Heine R¹⁶ 案例中，病人出現喘、咳等症狀，疑似pneumonia，乃併用抗生素ciprofloxacin。Ciprofloxacin為CYP 1A2 和CYP 3A4 代謝酵素抑制劑，會增加血中藥品濃度 40-60%。加上erlotinib劑量接近maximum tolerated dose (MTD)，若血中濃度提高，副作用發生率會大幅提升。Simvastatin亦為CYP 3A4/3A5 substrate，亦會與erlotinib競爭抑制酵素，導致erlotinib血中濃度增高。在Tsubata Y¹⁷ 中，Calcium channel blockers亦為CYP 3A4/3A5 substrate。

回顧第一期臨床試驗^{10, 13} 僅一個個案發生ILD (每天服用 100 mg)，但由於取樣人數少，其他服用不同劑量組亦無ILD個案，而且並未檢測血中暴露量，無法提供任何資訊。

總而言之，若僅由表七推斷，erlotinib 血液中高暴露量($C_{trough} > 1.64$ mg/L)可能與ILD相關。

表 七、Erlotinib 藥物暴露量與 Interstitial lung disease (ILD)的關係

參考資料	Age	Sex	Race	Smoking	Co-morbidities	Co-medication	Recent RT	Previous CT	Onset	C _{trough} (mg/L)	ILD outcomes
Togashi Y, 2010 ¹⁵	78	Male	Asian	Yes	--	--	Yes	Carbo/pac	14 days	3.8	Non-fetal
Ter Heine R, 2012 ¹⁶	79	Male	Caucasian	No	No history of pulmonary disease	Amoxicillin/clavunilate <u>Ciprofloxacin</u> Carbasalate calcium Clopidogrel Nadroparin <u>Simvastatin</u>	No	No	1 year	4.6	Fetal
Tsubata Y, 2012 ¹⁷	80	Male	Asian	Yes	No history of pulmonary disease	<u>Calcium channel blockers</u> MgO Polycarbophil calcium Brotizolam	No	Carbo/pac Docetaxel	6 days	3.6	Fetal

Carbo, carboplatin; Cis, cisplatin; Gem, gemcitabine; Pac, paclitaxel.

2.6 Erlotinib 藥物動力學與藥品交互作用

如 2.4 erlotinib 藥物劑量與療效的關係，2.5 erlotinib 藥物暴露量與毒性的關係中回顧，藥物劑量或暴露量可能會影響療效與毒性。而到底有那些因素會影響藥物暴露量，我們從藥品動力學下手。

表 八、Erlotinib的藥物動力學參數^{65,66}

Absorption	Bioavailability: 60~100%
Distribution	Protein binding: 93% Volume distribution: 232 L Half-life: 36.2 hours
Metabolism	Major: CYP 3A4, 3A5 in liver and intestine Minor: CYP 1A2 in liver; CYP 1A1 in lungs
Excretion	Feces: 83%; 1% unchanged form Urine: 8%; 0.3% unchanged form

2.6.1 吸收

Erlotinib為口服吸收藥品，生物可用率(bioavailability)健康人為 60 %⁶⁷、癌症病患為 76 %⁶⁸，若與食物併服可提升至 100 %⁶⁹，但食物影響的變異很大，所以建議空腹服藥。此外，erlotinib的溶解度與pH值相關，pH值越高，溶解度越差。推理與PPI、H2 blocker和制酸劑併用，可能影響生物可用率。

文獻中顯示：併用 esomeprazole，會減低 46% AUC 和 61% Cmax；併用 ranitidine 300 mg once a day，會減低 33%藥物暴露量和 54% Cmax；併用 ranitidine 150 mg twice a day，會減低 15%藥物暴露量和 17% Cmax。

雖然沒有明確藥物動力學試驗，加拿大Credit Valley Hospital藥師們¹⁹運用專業知識評估，建議避免併用任何一種PPI(duration > 24 小時)、ranitidine(間隔較併用好、由低劑量開始)和制酸劑(間隔較併用好)。

值得注意的是erlotinib本身inter-patient吸收的變異度就很大^{65,70}。

2.6.2 分佈

Extensive protein binding (93%)，與血液中 plasma albumin 和 α -1 acid glycoprotein (AAG) 結合，此外還會分布到組織中，所以 volume distribution 大(233 L)、半衰期長(36.2 小時)^{11,65}。

2.6.3 代謝

主要經由肝臟或腸道的 CYP 3A4、CYP 3A5 酵素代謝，其次經由肝臟的 CYP 1A1 或肺臟的 CYP 1A2 酵素代謝^{62,71}，因此，可能受到 CYP 450 Inducers 或 Inhibitors 的影響。如 rifampin (CYP 3A4 Inducer) 會導致 erlotinib 的 AUC 下降 67-80%；ketoconazole (CYP 3A4 Inhibitor) 增加 AUC 86% 和 Cmax 102%；grapefruit juice (CYP 3A4 Inhibitor) 增加 AUC 110%。而 CYP 3A4/3A5 基因多型性與藥物動力學和副作用只有 marginal association¹²。

Smoking (CYP 1A1/1A2 Inducer) 會增加 24% clearance，下降 64% AUC ($P < 0.0001$)、88% Ctrough ($P = 0.0001$) 和 35% Cmax ($P = 0.031$)⁶²。Hughes et al⁸ 的試驗中，吸菸者之 maximum tolerated dose (MTD) 為 300 mg per day，吸菸者服用 300 mg per day 之藥品暴露量 AUC 和 Ctrough 和無抽菸者服用 erlotinib 150 mg per day 相似，Cmax 則會偏高，副作用發生率未達顯著差異，或許未來抽菸者的起始劑量可以提升至 300 mg per day，以克服較低的藥品暴露量^{8,62}，但另外一篇第三期臨床試驗⁴⁷ 中卻顯示吸菸者發生副作用導致停藥的比例較高 (18.8% vs. 5.6% for NCIC CTG trial)，目前仿單仍抱持保留的態度。

此外，在 2011 Mir O et al⁷² 曾報告同時使用 fenofibrate (CYP3A4 Inducer) 可能會造成 erlotinib 藥物暴露量減少，療效降低，導致肺癌的惡化。

雖然在仿單中提到 Child-Pugh score B 的病患藥物暴露量和肝功能適當的病患 (包含原發性肝癌或肝轉移者) 相似，建議初始劑量 150 mg per day，但因為 erlotinib 主要經由肝臟代謝，仍需要留意 hepatic impairment 患者 (Total-bilirubin > ULN 或 Child-Pugh score A, B and C 者，尤其是 Total-bilirubin > 3 x ULN 者) 之肝指數。但在另一篇文獻中提到 hepatic impairment 的病患 (AST \geq 3 x ULN 或 D-bil = 1-7 mg/dL) 會降低 erlotinib 的代謝，增加 bilirubin level，建議起始劑量設為 75 mg per day⁷³。此外，用藥期間若發生 grade 2 毒性 (aspartate aminotransferase [AST]/ alanine aminotransferase [ALT] 2.5-5 x ULN 和/或 T-bil > 2 x ULN)，須排除是否有肝癌轉

移、B肝/C肝爆發、iron overload等等，排除上述，肝指數仍持續異常或上升 (AST/ALT > 5 x ULN和/或T-bil > 3 x ULN或是治療前基準值)，建議調低劑量或進行停藥；若達grade 3 毒性(AST/ALT > 5 x ULN)，應暫時停藥直到症狀緩解。症狀緩解後若繼續使用，可由每日 100 mg開始⁵⁸。

腎臟代謝和排除比例均低(<9%)，renal impairment⁷³ 和洗腎病患⁷⁴ 不影響藥物的暴露量。

2.6.4 排除

Erlotinib的排除由糞便 83%(劑量的 1%為parent form)和尿液 8%(劑量的 0.3%為parent form)⁷⁵，主要為metabolite form，不需格外擔心。



第3章 研究目的和方法

3.1 研究目的

過往研究顯示，發現僅有少數的文獻探討 erlotinib 的藥物交互作用，然而，在非小細胞肺癌的治療上卻愈趨重要。若能區辨藥物種類的影響，則能提升療效與降低副作用。因此，本計畫欲探討藥物交互作用對於 erlotinib 在非小細胞肺癌療效和副作用的影響。

3.2 研究方法

3.2.1 研究對象

收錄對象為 2006/4/1-2011/3/31 之間診斷為非小細胞肺癌且使用 erlotinib 的成年病者，納入條件及排除條件如以下敘述。預計追蹤一年，至 2012/3/31。

3.2.1.1 納入條件：需同時符合以下兩項。

- (1) 年齡大於等於 20 歲的男性及女性患者。
- (2) 2006/4/1 到 2011/3/31 曾使用 erlotinib 的病患。

3.2.1.2 排除條件：有任一項即排除。

- (1) 沒有非小細胞肺癌診斷的患者。
- (2) 五年內併發有它種癌症未達控制的患者。
- (3) Erlotinib 治療前曾使用 TKI 或 EGFR Inhibitor 的化療藥物。
- (4) Erlotinib 治療期間同時併用它種化療藥物。
- (5) 已經在他院開始 erlotinib 治療後再轉介至本院的病患。
- (6) 病歷缺失的病患。

3.2.2 資料收集

收集研究對象Index date的資訊：開始使用erlotinib的第一天為Index date。

年齡、性別、ECOG PS (依據 Eastern Cooperative Oncology Group performance status)、非小細胞肺癌分期(依據 American Joint committee on cancer 第六版分級)、是否有腦轉移、五年內是否有癌細胞的轉移、肺癌組織型態、erlotinib 為第幾線治療、是否有合併手術治療、是否有合併放射線治療、抽菸史(非吸菸者：目前無吸菸者但曾抽過 100 根以下的香菸、曾吸菸者：目前已戒菸者但曾抽過大於 100 根的香菸、抽菸者：目前仍在抽菸當中)、EGFR mutation 狀態(利用 direct sequencing method)、alanine aminotransferase (ALT)、aspartate aminotransferase (AST)、total bilirubin(T-bil)、direct bilirubin (D-bil)。

Index date到主要研究終點 (primary outcome)期間：

是否有劑量改變、劑量改變原因、是否有停藥、停藥日期、停止使用 erlotinib 的原因、副作用的發生與否與嚴重程度(依據 CTCAE version 3.0 進行分級)。此外，追蹤影像變化(依據 RECIST version 1.0：Complete response (CR)：腫瘤完全消失；Partial response (PR)：腫瘤最大徑總和減少 30%；Progression disease (PD)：腫瘤最大徑總和增加 20%或出現新的病灶；Stable disease (SD)：非 CR、PR 和 PD)，這裡特別註明，本研究僅採計最佳反應(overall best response)。實驗值變化(ALT、AST、T-bil、D-bil)。以及併用藥物名單。

併用藥物收集：收集從 Index date 到 Primary endpoint 期間併用之所有藥物名單。並依據(1)、(2)訂定出可能與 erlotinib 產生藥物交互作用之名單。

- (1) 參考自Indiana University 的CYP450 drug interaction table⁷⁶ 和美國食品衛生管理局藥物發展藥品交互作用表⁷⁷, Inhibitors部分僅列入strong Inhibitors(> 5-fold increase in the plasma AUC values or more than 80% decrease in clearance)和 moderate Inhibitors(> 2-fold increase in the plasma AUC values or 50-80% decrease in clearance)。並參考台大醫院藥劑部處方集的藥品名單⁷⁸，定義出可能與erlotinib產生交互作用的藥品 (表九)。
- (2) 目前臺大醫院藥劑部處方集內有的PPI、H2 blocker和制酸劑⁷⁸ (表十)。

表 九、可能與erlotinib產生代謝交互作用的藥品⁷⁶⁻⁷⁸

	Inhibitors	Inducers
CYP 3A4/3A5	itraconazole 、 ketoconazole 、 voriconazole 、 fluconazole 、 clarithromycin 、 erythromycin 、 atazanavir 、 ritonavir 、 verapamil 、 diltiazem 、 ciprofloxacin	rifampin 、 rifabutin 、 carbamazepine 、 phenytoin 、 phenobarbital 、 efavirenz 、 nevirapine 、 etravirine 、 pioglitazone 、 esomeprazole (同時可提升胃酸造成吸收減少)
CYP 1A1/1A2	ciprofloxacin	insulin

表 十、可能與erlotinib產生代謝交互作用的藥品⁷⁸

PPI	H2 blocker	Antacid
esomeprazole 、 lansoprazole 、 pantoprazole 、 rabeprazole	famotidine 、 ranitidine	aluminum hydroxide (Ulcerin-P) 、 hydrotalcite (Nacid) 、 magnesium oxide 、 sodium bicarbonate 、 “alginate acid, aluminum hydroxide dried gel and magnesium carbonate” (Topaal)

3.2.3 分組

收集資料後，依病人使用 erlotinib 期間找出併用藥物(過程中只要使用任何一劑併用藥物即算是有併用藥物)，進行分組，分組方式如 3.2.3.1 主分析和 3.2.3.2 次分析中所述。若病人發生 PD，則取開始用藥至 PD 期間。

總收錄人數以文字呈現於「第 4 章 研究結果」內文中，併與相關文獻做比較。分組資料主要探討併用藥物對於 erlotinib 療效與副作用的差異。

表 十一、分組方式

控制組 Control	促進代謝酵素 Inducer	提升胃酸 pH PPI/ H2 blocker/ Antacid	抑制代謝酵素 Inhibitor
未併用 右欄任 一藥物 者	併用 rifampin、 rifabutin、 carbamazepine、 phenytoin、 phenobarbital、 efavirenz、 nevirapine、 etravirine、 pioglitazone、insulin 者	併用 lansoprazole、 pantoprazole、 rabeprazole、famotidine、 ranitidine、aluminum hydroxide (Ulcerin-P)、 hydrotalcite (Nacid)、 magnesium oxide、sodium bicarbonate、“alginic acid, aluminum hydroxide dried gel and magnesium carbonate” (Topaal)者	併用 itraconazole、 ketoconazole、 voriconazole、 fluconazole、 clarithromycin、 erythromycin、 atazanavir、ritonavir、 verapamil、diltiazem、 ciprofloxacin 者
	Esomeprazole		



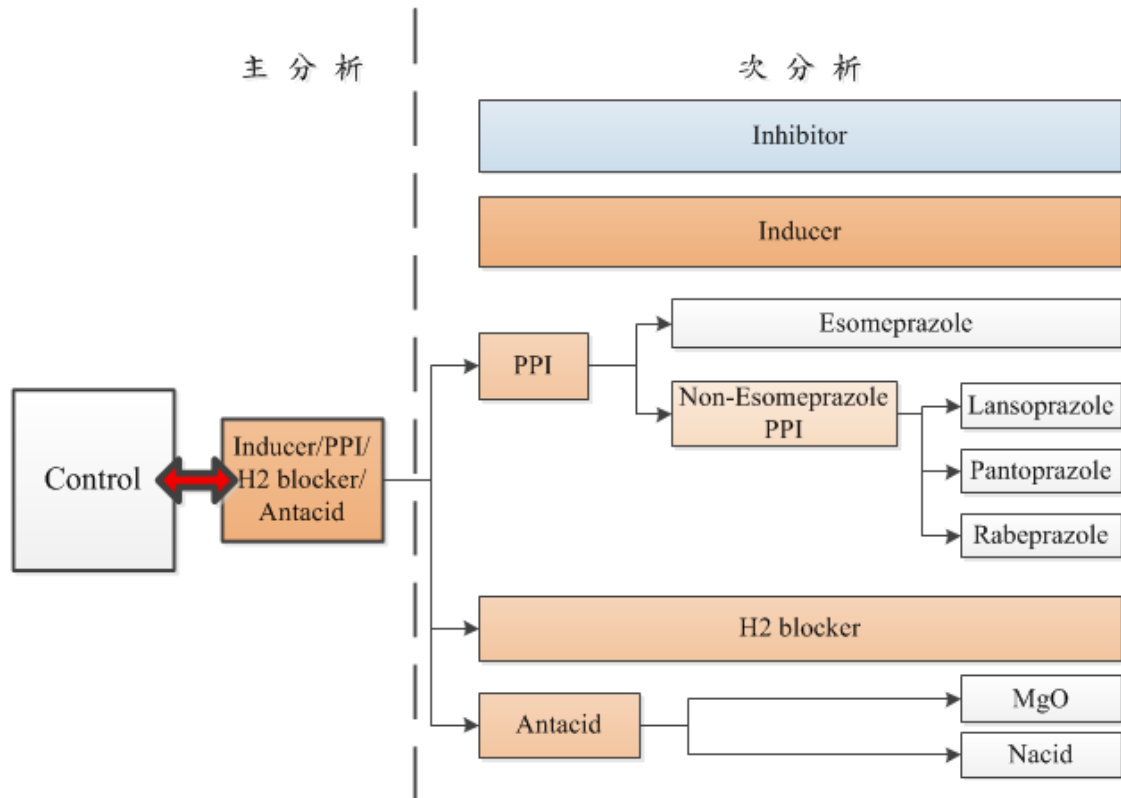
Primary Analysis Group
(主要藥物分析)

3.2.3.1 主分析

依影響血液藥品濃度高低分成控制組(Control)、血液藥品濃度降低組(併用 Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid)、血液藥品濃度升高組(併用 Inhibitor)(表十一)。然而，「Inhibitor」僅有 6 人，避免多組比較造成型一誤差(Type I error)，統計比較時將「Inhibitor」列入次分析。

3.2.3.2 次分析

分別依照不同的影響機轉分為「Inhibitor(減少代謝)」、「Inducer(增加代謝)」及「PPI/ H2 blocker/ Antacid (減少吸收)組」。「PPI/ H2 blocker/ Antacid (減少吸收)組」再依據藥理機轉分為「PPI」、「H2 blocker」、「Antacid」。「PPI」再細分為「Esomeprazole (同時為促進代謝藥物及減少吸收藥物)」、「Non-Esomeprazole PPI」，「Non-Esomeprazole PPI」再細分為「Lansoprazole」、「Pantoprazole」、「Rabeprazole」。「Antacid」再細分為「Magnesium oxide (MgO) (常作為瀉劑)」、「Hydrotalcite (Nacid) (使用最頻繁非瀉藥的 Antacid)」(圖三)。



圖三、「藥品種類」主分析及次分析

3.2.4 研究終點

主要研究終點(primary endpoint)為 progression free survival (PFS)。

次要研究終點(secondary endpoint)為 overall survival (OS)、time to treatment-failure (TTF)、overall response rate (ORR)、disease control rate (DCR)、副作用發生率、嚴重副作用發生率、劑量改變或暫停使用 erlotinib 發生率及原因以及停止使用 erlotinib 發生率及原因。

並進行單變項與多變項分析。單變項分析僅分析「併用藥物變項」對 outcomes 的影響。多變項分析項目涵蓋各項病患基本特徵、「併用藥物變項」、「erlotinib 劑量改變或暫停使用類別變項」、「rash 類別變項」、「用藥後 ALT 異常」、「用藥後 AST 異常」、「用藥後 T-bil 異常」以及「用藥後 D-bil 異常」。

PFS 定義為「開始使用 erlotinib 到肺癌進展或不論任何原因非肺癌進展的死亡」之期間。TTF 定義為「開始使用 erlotinib 到肺癌進展或不論任何原因非肺癌進展的死亡或嚴重副作用導致停藥」之期間。OS 定義為「開始使用 erlotinib 到不論任何原因的死亡」之期間。Response 取 erlotinib 用藥過程中最好的反應(overall best response)。ORR 定義為「CR 或 PR 的總和」;DCR 定義為「CR、PR 或 SD 的總和」。其中，ORR 與 DCR 為類別變項，PFS、TTF、OS 為 time to event data。

3.2.5 統計方法

先將病人特徵轉為類別變項，分法如下述：

年齡(以歲為單位)、性別(女、男)、ECOG PS (0-1、2-3)、非小細胞肺癌分期(1-3a、3b-4、無資料)、是否有腦轉移、五年內是否有癌細胞的轉移、erlotinib 為第幾線治療、是否有合併手術治療、是否有合併放射線治療、抽菸史(非吸菸者、曾吸菸或現行抽菸者、無資料)、肺癌組織型態(腺癌、鱗狀細胞癌、其他、無資料)、EGFR mutation (有 exon 19 deletion 或 exon 21 L858R mutation、無 exon 19 deletion 和 exon 21 L858R mutation、無資料)、ALT(≤ 41 、 > 41)、AST(≤ 31 、 > 31)、T-bil(≤ 1 、 > 1)、D-bil(≤ 0.4 、 > 0.4)。

其中，「EGFR mutation(+)」僅計算有 exon 19 deletion 或 exon 21 L858R mutation 者，「EGFR mutation(-)」僅計算 wild type，他種罕見 mutation、resistance mutation、或無 EGFR mutation 檢驗者皆列為「無資料」。

Index date到主要研究終點(primary outcome)期間之記錄亦轉為類別變項：

是否有劑量改變(是、否)、劑量改變原因(副作用[rash、diarrhea、非腹瀉相關的腸胃問題、肝指數上升、眼球疾患、ILD]、是否有停藥(是、否)、停止使用 erlotinib 的原因(PD、副作用、經濟因素、lost to follow up 或轉院治療、肺部手術、其他原因、尚未停藥)、副作用的發生與否(Weight loss、Dermatology[rash、dry skin、paronychia、pruritus]、Gastrointestinal[diarrhea、non-diarrhwa 【anorexia、gastritis、mucositis、nausea、GI ulcer、vomiting】]、Hepatobiliary[cholecystitis、liver dysfunction]、Metabolic/laboratory[ALT、AST、T-bil、D-bil]、Ocular/visual[dry eye、ocular surface disease、blurred vision]、Pulmonary[pneumonitis]、副作用的嚴重程度([1] 0 vs. all grades、[2] 0 vs. grade 3-5)、追蹤影像變化(CR、PR、SD、PD、未知)。

「Erlotinib 劑量改變或暫停使用類別變項」，區分是否因為 erlotinib 劑量改變或暫停使用，導致療效或是副作用的不同。

「Rash類別變項」僅納入OS 28 天以上發生skin rash的病患，主要原因來自rash 的發生時間為用藥後 7-10 日，達到最嚴重約為 2-3 周，Bret Wacker et al⁵² 等研究闡述使用erlotinib四周內死亡發生rash的比例 $< 20\%$ ，存活超過四周發生rash的比例 $> 70\%$ 。故 28 天之內死亡的病患不列入「rash類別變項」。

「EGFR mutation」與「Histology」次分析

由於「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」為重要預測因子(predictive factor)，分為四個 subgroups，分別為「EGFR mutation(+)且 adenocarcinoma」、「EGFR mutation(+)且 squamous carcinoma」、「EGFR mutation(-)且 adenocarcinoma」、「EGFR mutation(-)且 squamous carcinoma」，可分辨「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」外的重要因子。

分布檢定與相關性檢定方法

在本研究中，利用 Fisher's exact test 探討類別變項的相關性並用 Logistic regression 測量效應的強度，Kaplan-Meier survival analysis 分析 time to event data (如 PFS、TTF 與 OS)，log-rank test 檢驗存活曲線的差異，並用 Cox proportional hazard regression 測量效應的強度。Kaplan-Meier survival analysis 中，若病人未發生 endpoint (PFS 為 PD 或不論任何原因非肺癌進展的死亡、TTF 為 PD 或不論任何原因非肺癌進展的死亡導致停藥或發生嚴重副作用而導致停藥、OS 為不論任何原因的死亡)，依 censor 處理。

在單變項分析中，僅分析「併用藥物變項」對 outcomes 的影響。ORR 和 DCR 採 univariate Logistic regression analysis，time to event data (如 PFS、TTF 與 OS) 利用 univariate Cox proportional hazard regression analysis，two-sided p-value < 0.05 判定因子是否有顯著影響。

在多變項分析中，分析各項因素如病患基本特徵、「併用藥物變項」、「erlotinib 劑量改變或暫停使用類別變項」、「rash 類別變項」、「用藥後 ALT 異常」、「用藥後 AST 異常」、「用藥後 T-bil 異常」以及「用藥後 D-bil 異常」。ORR 和 DCR 採 multivariate Logistic regression analysis，time to event data 利用 multivariate Cox proportional hazard regression analysis。各變項進入 model 層需要 $p \leq 0.25$ ，留在 model 需要 $p \leq 0.15$ ，由 Wald test 評估因子強度，最終以 two-sided p-value < 0.05 判定因子是否顯著。在此特別註明：(一)、第四章、研究結果僅會顯示 $p < 0.05$ 之變項。(二)、第四章、研究結果 Multivariate analysis 變項中，(a : b) 中 b 為 reference，a 為之前文獻或假設之正項因子。

統計軟體

SPSS software (Version 20.0.0.1; SPSS Incorporation, Chicago, IL).



第4章 研究結果

4.1 研究流程

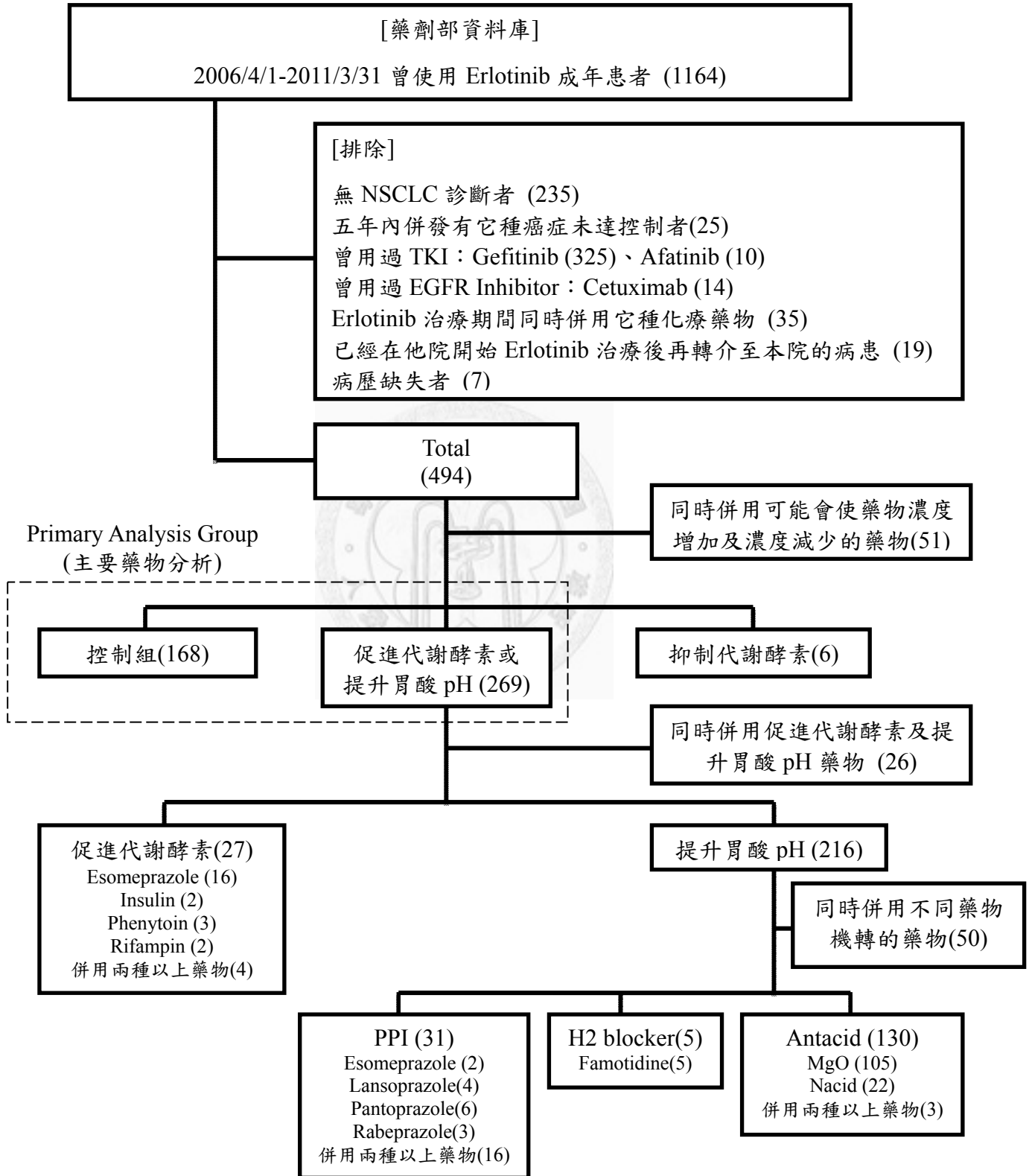


圖 四、研究流程圖

4.2 研究時間、地點及病人數

從 2006/4/1 至 2011/3/31 共收錄 494 人，資料停止收集於 2012/7/5。所有的收案對象皆至少使用過一劑 erlotinib。依據 3.2.4 分組，排除同時併用「可能會使藥物濃度增加及濃度減少的藥物」51 人，控制組有 168 人，併用「抑制代謝酵素藥物」6 人，併用「促進代謝酵素或提升胃酸 pH 藥物」269 人。由於「抑制代謝酵素藥物」僅有 6 人，避免多組造成型一誤差(Type I error)，統計比較時將「抑制代謝酵素藥物組」列入次分析。

當試驗預計收案結束時間 2012/3/31 時，共有 95 個病人沒有發生 PD：其中有 3 個病人繼續使用 erlotinib，另外 92 個病人停止 erlotinib (原因為嚴重副作用導致停藥 [46 人]、失去追蹤[32 人]、經濟因素[9 人]、手術[4 人]以及其他非 erlotinib 相關事件[1 人])。平均 follow up 約為 19.9 個月 (range: 0.0-62.1 個月)。



4.3 病人基本資料

所有收錄 494 人進行人口基本資料分析。平均年齡 65.6 歲，女性佔 21.1 %。PS 0-1 佔 63.6 %，無腦轉移佔 63.4 %，無非腦部轉移佔 23.9 %、無任何轉移 16.0 %，腺癌佔 70.9 %。Erlotinib 作為第一、第二、第三線分別佔 36.8 %、30.0 %、33.2 %，合併放射線治療、手術治療各佔 22.1 %和 1 %。無抽菸者佔 43.5 %。252 人有進行 EGFR mutation test，排除 uncommon mutation 12 人、resistance mutation 5 人，另外 86 人有 exon 19 deletion 或 exon 21 L858R mutation，149 人無 exon 19 deletion 或 exon 21 L858R mutation。肝功能異常：初始值 ALT、AST、T-bil、D-bil 異常分別佔 11.5 %、21.3 %、12.3 %、5.1 %。

Inhibitor 組 6 人中，平均年齡 60.5 歲，皆為男性。PS 0-1 3 人，stage 0-3a 1 人，無腦轉移 4 人，無非腦部轉移 3 人、無任何轉移 1 人，腺癌 5 人。Erlotinib 作為第一、第二、第三線分別佔 4 人、0 人、2 人，合併放射線治療 1 人。無抽菸者 4 人。3 人無 EGFR mutation 資料，另外三個人，1 人有 exon 19 deletion 或 exon 21 L858R mutation、2 人無 exon 19 deletion 和 exon 21 L858R mutation。肝功能異常：初始值 ALT、AST、T-bil、D-bil 異常分別佔 1 人、1 人、2 人、0 人。

Control 組和 Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid 組於「PS、腦轉移、肺癌組織型態、erlotinib 用藥期間併用放射治療、抽菸史、ALT 初始值異常」比例達統計顯著差異 (表十一)。

表 十二、分組病人的基本資料

Characteristics	Inducer/PPI/H				p
	Control (n=168)	2 blocker/Antaci d (n=269)			
Age (yr. \pm SD.)	64.9 \pm 12.7	66.2 \pm 12.7			0.301
Gender					
Females	42	25.0%	52	19.3%	0.188
Males	126	75.0%	217	80.7%	
ECOG PS					
0-1	125	74.4%	157	58.4%	0.001
2-4	43	25.6%	112	41.6%	
Stage					
1-3a	22	13.3%	38	14.3%	0.886
3b-4	143	86.7%	227	85.7%	
No metastasis	33	19.6%	34	12.6%	1.000
Brain metastasis	46	27.4%	105	39.0%	0.013
Other metastasis	126	75.0%	211	78.4%	0.408
Histology					
Adenocarcinoma	123	77.8%	192	74.4%	0.035
Squamous	22	13.9%	56	21.7%	
Other	13	8.2%	10	3.9%	
Treatment as					
1st line	55	32.7%	98	36.4%	0.369
2nd line	50	29.8%	88	32.7%	
3rd – line	63	37.5%	83	30.9%	
Treatment with RT	28	16.7%	71	26.4%	0.019
Treatment with OP	0	0.0%	4	1.5%	0.303
Smoking history					
None	83	50.9%	103	38.7%	0.016
Current or former	80	49.1%	163	61.3%	
EGFR mutation					
L585R or exon 19 deletion	49	62.8%	78	60.5%	0.770
Wild	29	37.2%	51	39.5%	
Abnormal initial AST	14	9.3%	31	12.6%	0.333
Abnormal initial ALT	24	16.9%	62	26.2%	0.043
Abnormal initial T-bil	20	16.5%	33	14.9%	0.755
Abnormal initial D-bil	8	11.1%	14	11.4%	1.000

4.4 療效

療效分為 Response、PFS、TTF、OS 四大 outcomes 討論。併用藥物組間是否有 outcome 分布差異，若為類別變項採 Fisher's exact test 檢定，若為時間變項採 Kaplan-meire log-rank test 檢定。而併用藥物是否會提高風險，若為類別變項採 Logistic regression method 之 wald test 檢定，若為時間變項採 Cox proportional hazard regression method 之 wald test 檢定。

併用藥物先依照不同的影響機轉分為「Inhibitor(減少代謝)」、「Inducer(增加代謝)」及「PPI/ H2 blocker/ Antacid (減少吸收)組」。「PPI/ H2 blocker/ Antacid (減少吸收)組」再依據藥理機轉分為「PPI」、「H2 blocker」、「Antacid」。「PPI」再細分為「Esomeprazole (同時為促進代謝藥物及減少吸收藥物)」、「Non-Esomeprazole PPI」，「Non-Esomeprazole PPI」再細分為「Lansoprazole」、「Pantoprazole」、「Rabeprazole」。「Antacid」再細分為「Magnesium oxide (MgO) (常作為瀉劑)」、「Hydrotalcite (Nacid) (使用最頻繁非瀉藥的 Antacid)」。

然後再依「EGFR mutation」及「Histology」的狀態細分為「EGFR mutation(+)
且 adenocarcinoma」、「EGFR mutation(+)
且 squamous carcinoma」、「EGFR mutation(-)
且 adenocarcinoma」、「EGFR mutation(-)
且 squamous carcinoma」四小組。

4.4.1 Response

總收錄人數 494 中，有 55 個人無 response 資料 (原因為 34 個人因為嚴重副作用提早停藥、17 個人失去追蹤、2 個人因為經濟因素、1 個觀察結束前持續使用 erlotinib 但尚無 response data、1 個人因為非 erlotinib 相關事件)，餘 439 人。Overall response rate (ORR) 為 33.3 %，disease control rate (DCR) 為 49.9%。

再排除「同時併用藥物濃度增加及濃度減少的藥物」47 人，餘 392 人，分別為 control 組 146 人、Inhibitor 6 人、Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid 240 人。

「併用 Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」比「Control」(表十三、表十四、表十五、表二十二)

在 Control 組(n=146)內，ORR 為 31.5%，DCR 為 47.3%。在 Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid 組(n=240)內，ORR 為 35.4%，DCR 為 52.5%。兩組 ORR 和 DCR 的分布比例未達顯著差異。單變項分析及多變項分析中，「併用 Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」均不影響 ORR 或 DCR 之 Odds ratio。

次分析「EGFR mutation」及「Histology」，「併用 Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」不顯著影響 ORR 和 DCR 的分布比例。單變項分析中，亦不影響 ORR 或 DCR 的 OR。多變項分析中，Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid 比 control 組，顯著減少「EGFR mutation(-)且 Adenocarcinoma」DCR 之 Odds ratio。

「併用 Inducer」比「Control」(表十三、表十四、表十五、表二十二)

在 Control 組(n=146)內，ORR 為 31.5%，DCR 為 47.3%。在 Inducer 組內(n=24)，ORR 為 25.0%，DCR 為 41.7%。「併用 Inducer」不顯著影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析中，亦不影響 ORR 或 DCR 的 OR。多變項分析中，「併用 Inducer」卻減少 ORR 之 OR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」，「併用 Inducer」不影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析及多變項分析中，均不影響 ORR 或 DCR 之 OR。

「併用PPI/H2 blocker/Antacid」比「Control」(表十三、表十四、表十五、表二十二)

Control 組(n=146)，ORR 為 31.5%，DCR 為 47.3%。PPI/H2 blocker/Antacid 組(n=196)，ORR 為 36.7%，DCR 為 55.1%。「併用 PPI/H2 blocker/Antacid」不顯著影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析及多變項分析中，「併用 PPI/H2 blocker/Antacid」均不影響 ORR 或 DCR 之 OR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」，在「EGFR mutation(+)且 adenocarcinoma」，「併用 PPI/H2 blocker/Antacid」顯著增加 DCR。單變項分析中，「併用 PPI/H2 blocker/Antacid」將增加「EGFR mutation(+)且 Adenocarcinoma」DCR 之 OR。多變項分析中，卻不顯著影響 ORR 或 DCR 之 OR。

「併用Inhibitor」比「Control」(表十三、表十四、表十五、表二十二)

Control 組(n=146)，ORR 為 31.5%，DCR 為 47.3%。Inhibitor 組(n=6)，ORR 為 33.3%，DCR 為 50.0%。「併用 Inhibitor」不顯著影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析及多變項分析中，「併用 Inhibitor」均不影響 ORR 或 DCR 之 OR。

次分析「EGFR mutation」及「Histology」。單變項分析及多變項分析中，「併用 Inhibitor」均不影響 ORR 或 DCR 之 OR。

表 十三、次分析 ORR (Inducer/PPI/ H2 blocker/Antacid vs. Control ; Inducer vs. Control ; PPI/H2 blocker/Antacid vs. Control ; Inhibitor vs. Control)

Group	Control	Inducer/PPI/ H2 blocker/Antacid	p	Inducer	p	PPI/H2 blocker/Antacid	P	Inhibitor	p
Total	31.5% (146)	35.4% (240)	0.441	25.0%(24)	0.636	36.7 % (196)	0.358	33.3% (6)	1.000
EGFR (+)	66.7% (27)	70.2% (47)	0.798	40.0% (5)	0.338	76.9% (39)	0.408	50.0% (2)	1.000
Adenocarcinoma	68.0% (25)	69.8% (43)	1.000	40.0% (5)	0.327	77.1% (35)	0.556	50.0% (0)	1.000
Squamous carcinoma	. (0)	100.0% (3)	.	. (0)	.	100% (3)	.	.(0)	.
EGFR(-)	22.2% (45)	20.8% (72)	1.000	20.0% (5)	1.000	17.2% (58)	0.618	0.0% (1)	1.000
Adenocarcinoma	18.9% (37)	21.6% (51)	0.796	25.0% (4)	1.000	17.5% (40)	1.000	0.0% (1)	1.000
Squamous carcinoma	66.7% (3)	22.2% (18)	0.184	0.0% (1)	1.000	18.8% (16)	0.155	.(0)	.

() 人數。

表 十四、次分析 DCR (Inducer/PPI/ H2 blocker/Antacid vs. Control ; Inducer vs. Control ; PPI/H2 blocker/Antacid vs. Control ; Inhibitor vs. Control)

Group	Control	Inducer/PPI/ H2 blocker/Antacid	p	Inducer	p	PPI/H2 blocker/Antacid	p	Inhibitor	p
Total	47.3%(146)	52.5% (240)	0.345	41.7%(24)	0.664	55.1 % (196)	0.157	50.0% (6)	1.000
EGFR (+)	70.4% (27)	85.1% (47)	0.145	60.0% (5)	0.637	92.3% (39)	0.040	50.0% (2)	0.532
Adenocarcinoma	72.0% (25)	86.0% (43)	0.204	60.0% (5)	0.622	94.3%(33)	0.027	50.0% (2)	0.513
Squamous carcinoma	. (0)	100.0% (3)	.	. (0)	.	100% (3)	.	.(0)	.
EGFR(-)	46.7% (45)	36.1% (72)	0.333	20.0% (5)	0.368	34.5% (58)	0.229	100.0 % (1)	0.478
Adenocarcinoma	43.2% (37)	35.3% (51)	0.509	25.0% (4)	0.629	32.5% (40)	0.356	100.0 % (1)	0.477
Squamous	100.0% (3)	44.4% (18)	0.214	0.0% (1)	0.250	43.8 (16)	0.211	.(0)	.

() 人數。

表 十五、單變項分析 ORR 和 DCR 之 Odds ratio (Inducer/PPI/ H2 blocker/Antacid vs. Control ; Inducer vs. Control ; PPI/H2 blocker/Antacid vs. Control ; Inhibitor vs. Control)

Response	Groups	OR	95% CI		P
			Upper	Lower	
Inducer/ PPI/ H2 blocker/Antacid					
ORR	Total	1.192	0.769	1.847	0.432
	EGFR (+)	1.179	0.427	3.253	0.751
	Adenocarcinoma	1.086	0.375	3.144	0.879
	EGFR (-)	0.921	0.373	2.275	0.859
	Adenocarcinoma	1.179	0.409	3.399	0.761
	Squamous carcinoma	0.143	0.010	2.012	0.149
DCR	Total	1.233	0.817	1.862	0.318
	EGFR (+)	2.406	0.760	7.614	0.135
	Adenocarcinoma	2.398	0.703	8.182	0.162
	EGFR (-)	0.646	0.303	1.378	0.258
	Adenocarcinoma	0.716	0.301	1.705	0.450
	Squamous carcinoma	0.000	0.000		0.999
Inducer					
ORR	Total	0.725	0.270	1.946	0.523
	EGFR (+)	0.333	0.047	2.366	0.272
	Adenocarcinoma	0.314	0.043	2.265	0.250
	EGFR (-)	0.875	0.088	8.738	0.909
	Adenocarcinoma	1.429	0.129	15.875	0.772
	Squamous carcinoma	0.000	0.000		1.000
DCR	Total	0.797	0.333	1.910	0.611
	EGFR (+)	0.632	0.088	4.532	0.648
	Adenocarcinoma	0.583	0.080	4.271	0.596
	EGFR (-)	0.286	0.030	2.761	0.279
	Adenocarcinoma	0.438	0.042	4.609	0.491
PPI/ H2 blocker/Antacid					
ORR	Total	1.262	0.802	1.988	0.315
	EGFR (+)	1.667	0.559	4.973	0.360
	Adenocarcinoma	1.588	0.502	5.029	0.431
	EGFR (-)	0.729	0.274	1.941	0.527
	Adenocarcinoma	0.909	0.285	2.895	0.872
	Squamous carcinoma	0.115	0.008	1.732	0.118
DCR	Total	1.370	0.891	2.105	0.152
	EGFR (+)	5.053	1.199	21.296	0.027
	Adenocarcinoma	6.417	1.204	34.193	0.029
	EGFR (-)	0.602	0.271	1.335	0.212
	Adenocarcinoma	0.632	0.250	1.598	0.332
	Squamous carcinoma	0.000	0.000		0.999
Inhibitor					
ORR	Total	1.087	0.192	6.149	0.925
	EGFR (+)	0.500	0.028	8.952	0.638
	Adenocarcinoma	0.471	0.026	8.522	0.610
	EGFR (-)	0.000	0.000		1.000
	Adenocarcinoma	0.000	0.000		1.000
	Squamous carcinoma	2.000			0.571
DCR	Total	1.116	0.218	5.712	0.895
	EGFR (+)	0.421	0.023	7.593	0.558
	Adenocarcinoma	0.389	0.021	7.111	0.524
	EGFR (-)	1846256963.258	0.000		1.000
	Adenocarcinoma	2120310731.242	0.000		1.000

「併用PPI」比「Control」(表十六、表十七、表十八、表二十二)

在 Control 組(n=146)內，ORR 為 31.5%，DCR 為 47.3%。在 PPI 組內(n=30)，ORR 為 23.3%，DCR 為 43.4%。「併用 PPI」不顯著影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析中，亦不影響 ORR 或 DCR 的 OR。多變項分析中，「併用 PPI」卻減少 ORR 之 OR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」，「併用 PPI」不影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析及多變項分析中，均不影響 ORR 或 DCR 之 OR。

「併用Esomeprazole」比「Control」(表十六、表十七、表十八、表二十二)

在 Control 組(n=146)內，ORR 為 31.5%，DCR 為 47.3%。在 Esomeprazole 組內(n=17)，ORR 為 29.4%，DCR 為 52.9%。「併用 Esomeprazole」不顯著影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析及多變項分析中，均不影響 ORR 或 DCR 的 OR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」，「併用 Esomeprazole」不影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析及多變項分析中，均不影響 ORR 或 DCR 之 OR。

「併用non-Esomeprazole PPI」比「Control」(表十六、表十七、表十八、表二十二)

在 Control 組(n=146)內，ORR 為 31.5%，DCR 為 47.3%。在 non-Esomeprazole PPI 組內(n=13)，ORR 為 15.4%，DCR 為 30.8%。「併用 non-Esomeprazole PPI」不顯著影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析及多變項分析中，均不影響 ORR 或 DCR 的 OR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」，「併用 non-Esomeprazole PPI」不影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析及多變項分析中，均不影響 ORR 或 DCR 之 OR。

「併用Lansoprazole」比「Control」(表十六、表十七、表十八、表二十二)

在 Control 組(n=146)內，ORR 為 31.5%，DCR 為 47.3%。在 Lansoprazole 組內(n=4)，ORR 為 0.0%，DCR 為 0.0%。「併用 Lansoprazole」不顯著影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析及多變項分析中，均不影響 ORR 或 DCR 的 OR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」，「併用 Lansoprazole」不顯著影響 ORR 或 DCR 的分布比例。然而，單變項分析中，「併用 Lansoprazole」顯著下降「EGFR mutation(-)且 adenocarcinoma」ORR 之 OR，顯著下降「EGFR mutation(+)且 adenocarcinoma」DCR 之 OR。多變項分析中，不影響 ORR 或 DCR 之 OR。

「併用Pantoprazole」比「Control」(表十六、表十七、表十八、表二十二)

在 Control 組(n=146)內，ORR 為 31.5%，DCR 為 47.3%。在 Pantoprazole 組內(n=6)，ORR 為 16.7%，DCR 為 50.0%。「併用 Pantoprazole」不顯著影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析及多變項分析中，均不影響 ORR 或 DCR 的 OR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」，「併用 Pantoprazole」不影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析及多變項分析中，均不影響 ORR 或 DCR 的 OR。

「併用Rabeprazole」比「Control」(表十六、表十七、表十八、表二十二)

在 Control 組(n=146)內，ORR 為 31.5%，DCR 為 47.3%。在 Rabeprazole 組內(n=3)，ORR 為 33.3%，DCR 為 33.3%。「併用 Rabeprazole」不顯著影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析及多變項分析中，均不影響 ORR 或 DCR 的 OR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」，「併用 Rabeprazole」不影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析中，「併用 Rabeprazole」顯著下降「EGFR mutation(-)且 adenocarcinoma」ORR 之 OR。多變項分析中，不影響 ORR 或 DCR 之 OR。

表 十六、次分析 ORR (PPI vs. Control; Esomeprazole vs. Control; Non-Esomeprazole vs. Control; Lansoprazole vs. Control; Pantoprazole vs. Control; Rabeprazole vs. Control)

Group	Control	PPI	p	Esomeprazole	p	Non-Esomeprazole PPI	p	Lansoprazole	p	Pantoprazole	p	Rabeprazole	p
Total	31.5% (146)	23.3% (30)	0.513	29.4% (17)	1.000	15.4% (13)	0.347	0.0% (4)	0.313	16.7% (6)	0.667	33.3% (3)	1.000
EGFR (+)	66.7% (27)	50.0% (6)	0.643	50.0% (4)	0.601	50.0% (2)	1.000	. (0)	.	0.0% (1)	0.357	100.0% (1)	1.000.
Adeno	68.0% (25)	50.0% (6)	0.638	50.0% (4)	0.592	50.0% (2)	1.000	. (0)	.	0.0% (1)	0.346	100.0% (1)	.1.000
Squamous	. (0)	. (0)	.	. (0)	.	. (0)	.	. (0)	.	. (0)	.	. (0)	.
EGFR(-)	22.2% (45)	10% (10)	0.667	16.7% (6)	1.000	0.0% (4)	0.569	0.0% (1)	1.000	0.0% (3)	1.000	. (0)	.
Adeno	18.9% (37)	14.3% (7)	1.000	25.0% (4)	1.000	0.0% (3)	1.000	. (0)	.	0.0% (3)	1.000	. (0)	.
Squamous	66.7% (3)	. (0)	0.400	0.0% (2)	0.400	0.0% (1)	1.000	0.0% (1)	1.000	. (0)	.	. (0)	.

() 人數。

Adeno: Adenocarcinoma。

表 十七、次分析 DCR (PPI vs. Control; Esomeprazole vs. Control; Non-Esomeprazole vs. Control; Lansoprazole vs. Control; Pantoprazole vs. Control; Rabeprazole vs. Control)

Group	Control	PPI	p	Esomeprazole	p	Non-Esomeprazole PPI	p	Lansoprazole	p	Pantoprazole	p	Rabeprazole	p
Total	47.3% (146)	43.3% (30)	0.841	52.9% (17)	0.799	30.8% (13)	0.385	0.0% (4)	0.125	50.0%(6)	1.000	33.3% (3)	1.000
EGFR (+)	70.4% (27)	83.3% (6)	1.000	75.0% (4)	1.000	100.0% (2)	1.000	. (0)	.	100% (1)	1.000	100.0% (1)	.1.000
Adeno	72.0% (25)	83.3% (6)	1.000	75.0 (4)	1.000	100.0% (2)	1.000	. (0)	.	100% (1)	1.000	100.0% (1)	.1.000
Squamous	. (0)	. (0)	.	. (0)	.	. (0)	.	. (0)	.	. (0)	.	. (0)	.
EGFR(-)	46.7% (45)	20.0% (10)	0.166	33.3% (6)	0.678	0.0% (4)	0.125	0.0% (1)	1.000	0.0% (3)	0.246	. (0)	.
Adeno	43.2% (37)	28.6% (7)	0.682	50.0% (4)	1.000	0.0% (3)	0.262	. (0)	.	0.0% (3)	0.262	. (0)	.
Squamous	100.0% (3)	0.0% (3)	0.100	0.0% (2)	0.100	0.0% (1)	0.250	0.0% (1)	0.250	. (0)	.	. (0)	.

() 人數。

Adeno: Adenocarcinoma。

表 十八、單變項分析 ORR 和 DCR 之 Odds ratio (PPI vs. Control ; Esomeprazole vs. Control ; Non-Esomeprazole vs. Control ; Lansoprazole vs. Control ; Pantoprazole vs. Control ; Rabeprazole vs. Control)

Response	Groups	OR	95% CI		P
			Upper	Lower	
PPI					
ORR	Total	0.662	0.265	1.652	0.376
	EGFR (+)	0.500	0.084	2.992	0.448
	Adenocarcinoma	0.471	0.077	2.868	0.414
	EGFR (-)	0.389	0.044	3.448	0.396
	Adenocarcinoma	0.714	0.074	6.922	0.772
	Squamous carcinoma	0.000	0.000		0.999
DCR	Total	0.853	0.387	1.884	0.695
	EGFR (+)	2.105	0.211	21.008	0.526
	Adenocarcinoma	1.944	0.192	19.741	0.574
	EGFR (-)	0.286	0.055	1.497	0.138
	Adenocarcinoma	0.525	0.090	3.064	0.474
Esomeprazole					
ORR	Total	0.906	0.301	2.722	0.860
	EGFR (+)	0.500	0.060	4.153	0.521
	Adenocarcinoma	0.471	0.056	3.970	0.488
	EGFR (-)	0.700	0.073	6.702	0.757
	Adenocarcinoma	1.429	0.129	15.875	0.772
	Squamous carcinoma	0.000	0.000		0.999
DCR	Total	1.255	0.459	3.434	0.658
	EGFR (+)	1.263	0.114	14.053	0.849
	Adenocarcinoma	1.167	0.103	13.195	0.901
	EGFR (-)	0.571	0.095	3.442	0.541
	Adenocarcinoma	1.313	0.166	10.350	0.796
Non-Esomeprazole PPI					
ORR	Total	0.395	0.084	1.856	0.239
	EGFR (+)	0.500	0.028	8.952	0.638
	Adenocarcinoma	0.471	0.026	8.522	0.610
	EGFR (-)	0.000	0.000		0.999
	Adenocarcinoma	0.000	0.000		0.999
	Squamous carcinoma	0.000	0.000		1.000
DCR	Total	0.496	0.146	1.683	0.261
	EGFR (+)	628240216.664	0.000		0.999
	Adenocarcinoma	628240216.664	0.000		0.999
	EGFR (-)	0.000	0.000		0.999
	Adenocarcinoma	0.000	0.000		0.999

Response	Groups	OR	95% CI		p
			Lower	Upper	
Lansoprazole					
ORR	Total	0.000	0.000		0.999
	EGFR (+)	2.000			0.090
	Adenocarcinoma	2.125			0.079
	EGFR (-)	0.000	0.000		1.000
	Adenocarcinoma	0.233			0.001
DCR	Squamous carcinoma	0.000	0.000		1.000
	Total	0.000	0.000		0.999
	EGFR (+)	2.375			0.040
	Adenocarcinoma	2.571			0.034
	EGFR (-)	0.000	0.000		1.000
Adenocarcinoma	0.762			0.413	
Pantoprazole					
ORR	Total	0.435	0.049	3.828	0.453
	EGFR (+)	0.000	0.000		1.000
	Adenocarcinoma	0.000	0.000		1.000
	EGFR (-)	0.000	0.000		0.999
	Adenocarcinoma	0.000	0.000		0.999
DCR	Squamous carcinoma	2.000			0.571
	Total	1.116	0.218	5.712	0.895
	EGFR (+)	680199933.832	0.000		1.000
	Adenocarcinoma	628240216.664	0.000		1.000
	EGFR (-)	0.000	0.000		0.999
Adenocarcinoma	0.000	0.000		0.999	
Rabeprazole					
ORR	Total	1.087	0.096	12.294	0.946
	EGFR (+)	807737421.426	0.000		1.000
	Adenocarcinoma	760223455.459	0.000		1.000
	EGFR (-)	0.286			0.000
	Adenocarcinoma	0.233			0.001
DCR	Squamous carcinoma	2.000			0.571
	Total	0.558	0.049	6.290	0.637
	EGFR (+)	680199933.832	0.000		1.000
	Adenocarcinoma	628240216.664	0.000		1.000
	EGFR (-)	0.875			0.655
Adenocarcinoma	0.762			0.413	

「併用Famotidine」比「Control」(表十九、表二十、表二十一、表二十二)

在 Control 組(n=146)內，ORR 為 31.5%，DCR 為 47.3%。在 Famotidine 組內(n=5)，ORR 為 0.0%，DCR 為 20.0%。「併用 Famotidine」不顯著影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析及多變項分析中，均不影響 ORR 或 DCR 的 OR。次分析「EGFR mutation」與「Histology」，「併用 Famotidine」不影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析中，「併用 Famotidine」顯著增加「EGFR mutation(+)且 adenocarcinoma」DCR 之 OR。多變項分析中，不影響 ORR 或 DCR 之 OR。

「併用Antacid」比「Control」(表十九、表二十、表二十一、表二十二)

在 Control 組(n=146)內，ORR 為 31.5%，DCR 為 47.3%。在 Antacid 組內(n=114)，ORR 為 42.1%，DCR 為 58.8%。「併用 Antacid」不顯著影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析及多變項分析中，均不影響 ORR 或 DCR 的 OR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」，「併用 Antacid」增加「EGFR mutation(+)且 adenocarcinoma」之 ORR 比例。單變項分析中，「併用 Antacid」顯著增加「EGFR mutation(-)且 adenocarcinoma」ORR 之 OR。多變項分析中，不影響 ORR 或 DCR 之 OR。

「併用MgO」比「Control」(表十九、表二十、表二十一、表二十二)

在 Control 組(n=146)內，ORR 為 31.5%，DCR 為 47.3%。在 MgO 組內(n=92)，ORR 為 37.0%，DCR 為 45.7%。「併用 MgO」不顯著影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析及多變項分析中，均不影響 ORR 或 DCR 的 OR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」，「併用 MgO」不影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析及多變項分析中，均不影響 ORR 或 DCR 的 OR。

「併用Nacid」比「Control」

在 Control 組(n=146)內，ORR 為 31.5%，DCR 為 47.3%。在 Nacid 組內(n=19)，ORR 為 63.2%，DCR 為 73.7%。「併用 Nacid」顯著增加 ORR(p=0.010)和 DCR(p=0.049)。單變項分析中，亦增加 ORR 或 DCR 的 OR。多變項分析中，「併用 Nacid」卻不影響 ORR 或 DCR 之 OR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」，「併用 Nacid」不影響 ORR 或 DCR 的分布比例。單變項分析中，「併用 Nacid」顯著增加「EGFR mutation(-)且 adenocarcinoma」ORR 之 OR。多變項分析中，不影響 ORR 或 DCR 之 OR。



表 十九、次分析 ORR (Famotidine vs. Control ; Antacid vs. Control ; MgO vs. Control ; Nacid vs. Control)

Group	Control	Famotidine	p	Antacid	p	MgO	p	Nacid	p
Total	31.5% (146)	0.0% (5)	0.324	42.1% (114)	0.091	37.0% (92)	0.401	63.2% (19)	0.010
EGFR (+)	66.7% (27)	. (0)	.	81.5% (27)	0.352	78.9% (19)	0.510	85.7% (7)	0.644
Adenocarcinoma	68.0% (25)	. (0)	.	83.3% (24)	0.321	81.2% (16)	0.478	85.7% (7)	0.640
Squamous carcinoma	. (0)	. (0)	.	. (0)	.	. (0)	.	. (0)	.
EGFR(-)	22.2% (45)	0.0% (2)	1.000	21.9% (32)	1.000	14.8% (27)	0.547	60.0% (5)	0.103
Adenocarcinoma	18.9% (37)	0.0% (2)	1.000	19.0% (21)	1.000	10.5% (19)	0.703	100.0% (2)	0.049
Squamous	66.7% (3)	. (0)	.	20.0% (10)	0.510	28.6% (7)	0.500	33.3% (3)	1.000

() 人數。

表 二十、次分析 DCR (Famotidine vs. Control ; Antacid vs. Control ; MgO vs. Control ; Nacid vs. Control)

Group	Control	Famotidine	p	Antacid	p	MgO	p	Nacid	p
Total	47.3%(146)	20.0% (5)	0.373	58.8% (114)	0.080	45.7% (92)	0.351	73.7% (19)	0.049
EGFR (+)	70.4% (27)	. (0)	.	92.6% (27)	0.076	89.5% (19)	0.160	100.0% (7)	0.160
Adenocarcinoma	72.0% (25)	. (0)	.	95.8% (24)	0.049	93.8% (16)	0.120	100.0% (7)	0.300
Squamous carcinoma	. (0)	. (0)	.	. (0)	.	. (0)	.	. (0)	.
EGFR(-)	46.7% (45)	0.0% (2)	0.495	40.6% (32)	0.647	37.0% (27)	0.469	60.0% (5)	0.661
Adenocarcinoma	43.2% (37)	0.0% (2)	0.503	33.3% (21)	0.579	26.3% (19)	0.256	100.0% (2)	0.206
Squamous	100.0% (3)	. (0)	.	60.0% (10)	0.497	71.4% (7)	1.000	33.3% (3)	0.400

() 人數。

表 二十一、單變項分析 ORR 和 DCR 之 Odds ratio (Famotidine vs. Control ; Antacid vs. Control ; MgO vs. Control ; Nacid vs. Control)

Response	Groups	OR	95% CI		P
			Upper	Lower	
Famotidine					
ORR	Total	0.000	0.000		0.999
	EGFR (+)	2.000			0.090
	Adenocarcinoma	2.125			0.079
	EGFR (-)	0.000	0.000		0.999
	Adenocarcinoma	0.000	0.000		0.999
	Squamous carcinoma	2.000			0.571
DCR	Total	0.279	0.030	2.557	0.259
	EGFR (+)	2.375			0.040
	Adenocarcinoma	2.571			0.034
	EGFR (-)	0.000	0.000		0.999
	Adenocarcinoma	0.000	0.000		0.999
	Squamous carcinoma	0.279	0.030	2.557	0.259
Antacid					
ORR	Total	1.581	0.949	2.633	0.078
	EGFR (+)	2.200	0.625	7.742	0.219
	Adenocarcinoma	2.353	0.602	9.198	0.219
	EGFR (-)	0.980	0.328	2.926	0.971
	Adenocarcinoma	1.008	0.258	3.949	0.990
	Squamous carcinoma	0.214	0.014	3.370	0.273
DCR	Total	1.591	0.970	2.609	0.066
	EGFR (+)	5.263	1.000	27.690	0.050
	Adenocarcinoma	8.944	1.007	79.457	0.049
	EGFR (-)	0.782	0.313	1.956	0.599
	Adenocarcinoma	0.656	0.215	2.004	0.460
	Squamous carcinoma	0.000	0.000		0.999
MgO					
ORR	Total	1.274	0.736	2.206	0.387
	EGFR (+)	1.875	0.480	7.324	0.366
	Adenocarcinoma	2.039	0.450	9.237	0.355
	EGFR (-)	0.609	0.170	2.175	0.445
	Adenocarcinoma	0.504	0.094	2.706	0.424
	Squamous carcinoma	0.200	0.011	3.661	0.278
DCR	Total	1.329	0.787	2.242	0.287
	EGFR (+)	3.579	0.666	19.241	0.137
	Adenocarcinoma	5.833	0.643	52.883	0.117
	EGFR (-)	5.833	0.643	52.883	0.117
	Adenocarcinoma	0.469	0.140	1.573	0.220
	Squamous carcinoma	0.000	0.000		0.999
Nacid					
ORR	Total	3.727	1.377	10.084	0.010
	EGFR (+)	3.000	0.312	28.841	0.341
	Adenocarcinoma	2.824	0.289	27.541	0.372
	EGFR (-)	5.250	0.768	35.891	0.091
	Adenocarcinoma	6923463612.219	0.000		0.999
	Squamous carcinoma	0.250	0.008	7.452	0.423
DCR	Total	3.125	1.070	9.124	0.037
	EGFR (+)	680199933.832	0.000		0.999
	Adenocarcinoma	628240216.664	0.000		0.999
	EGFR (-)	1.714	0.261	11.264	0.575
	Adenocarcinoma	2120310731.242	0.000		0.999
	Squamous carcinoma	0.000	0.000		0.999

表 二十二、Multivariate analysis for ORR (HR [95% CI])

Group	Variables	OR	95% CI		Sig
			Lower	Upper	
Control 與併用 Inducer/ PPI/ H2 blocker/Antacid 的病人					
All	RT (with : without)	0.081	0.016	0.413	0.003
	EGFR mutation (+ : -)	11.299	2.998	42.576	0.000
	AST elevating (without : with)	43.109	2.054	904.652	0.015
	Skin rash (with : without)	12.356	2.229	68.478	0.004
	Constant	0.002			0.005
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Brain meta (without : with)	0.056	0.004	0.777	0.032
	RT (with : without)	0.076	0.007	0.813	0.033
	Dose adjustment (without : with)	0.053	0.004	0.685	0.024
	Constant	281.906			0.012
Control 與併用 Inducer 的病人					
All	EGFR mutation (+ : -)	17.392	2.482	121.867	0.004
	DDI (Control : Inducers)	18.418	1.401	242.199	0.027
	Dose adjustment (without : with)	0.112	0.014	0.894	0.039
EGFR(+) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	8.500	1.131	63.870	0.038
Control 與併用 PPI/ H2 blocker/Antacid 的病人					
All	Brain meta (without : with)	0.322	0.105	0.983	0.047
	RT (with : without)	0.111	0.028	0.444	0.002
	EGFR mutation (+ : -)	5.360	1.803	15.940	0.003
	Skin rash (with : without)	8.100	1.976	33.205	0.004
	Dose adjustment (without : with)	0.255	0.073	0.884	0.031
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Brain meta (without : with)	0.049	0.003	0.749	0.030
	RT (with : without)	0.030	0.002	0.416	0.009
Control 與併用 Inhibitor 的病人					
All	EGFR mutation (+ : -)	15.178	1.514	152.166	0.021
EGFR(+) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	34.000	2.436	474.549	0.009
Control 與併用 PPI 的病人					
All	EGFR mutation (+ : -)	28.101	3.832	206.093	0.001
	DDI (Control : PPI)	33.226	2.259	488.681	0.011
Control 與併用 Esomeprazole 的病人					
All	EGFR mutation (+ : -)	23.699	3.070	182.969	0.002
	Dose adjustment (without : with)	0.090	0.010	0.781	0.029
EGFR(+) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	11.333	1.395	92.056	0.023
Control 與併用 non-Esomeprazole PPI 的病人					
All	EGFR mutation (+ : -)	13.018	1.384	122.436	0.025
	Skin rash (with : without)	20.986	1.704	258.451	0.017
	Dose adjustment (without : with)	0.081	0.007	0.926	0.043
Control 與併用 Lansoprazole 的病人					
All	EGFR mutation (+ : -)	15.178	1.514	152.166	0.021
EGFR(+) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	24.000	1.615	356.635	0.021
Control 與併用 Pantoprazole 的病人					
All	EGFR mutation (+ : -)	13.018	1.384	122.436	0.025
	Skin rash (with : without)	20.986	1.704	258.451	0.017
	Dose adjustment (without : with)	0.081	0.007	0.926	0.043
EGFR(+) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	16.000	1.216	210.587	0.035
Control 與併用 Rabeprazole 的病人					
All	EGFR mutation (+ : -)	15.178	1.514	152.166	0.021
EGFR(+) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	25.500	1.721	377.934	0.019

Variables 中，後項為前項之 reference。

Group	Variables	OR	95% CI		Sig
			Lower	Upper	
Control 與併用 Famotidine 的病人					
All	EGFR mutation (+ : -)	24.263	3.478	169.241	0.001
	Dose adjustment (without : with)	0.067	0.005	0.839	0.036
EGFR(+) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	24.000	1.615	356.635	0.021
Control 與併用 Antacids 的病人					
All	EGFR mutation (+ : -)	20.952	4.707	93.276	0.000
	Dose adjustment (without : with)	0.100	0.015	0.685	0.019
Control 與併用 MgO 的病人					
All	Gender (female : male)	0.027	0.001	0.542	0.018
	EGFR mutation (+ : -)	41.993	4.719	373.650	0.001
	Dose adjustment (without : with)	0.026	0.002	0.310	0.004
	Constant	44656.046			0.019
Control 與併用 Nacid 的病人					
All	EGFR mutation (+ : -)	15.669	1.773	138.475	0.013
	Skin rash (with : without)	15.340	1.248	188.506	0.033

Variables 中，後項為前項之 reference。



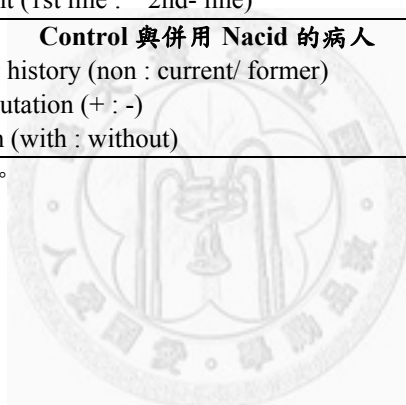
表二十三、Multivariate analysis for DCR (HR [95% CI])

Group	Variables	OR	95% CI		Sig
			Lower	Upper	
Control 與併用 Inducer/ PPI/ H2 blocker/Antacid 的病人					
All	RT (with : without)	0.036	0.004	0.289	0.002
	EGFR mutation (+ : -)	19.134	3.905	93.747	0.000
	ALT elevating (without : with)	16.610	1.048	263.162	0.046
	AST elevating (without : with)	23.355	1.227	444.621	0.036
	Skin rash (with : without)	8.105	1.827	35.961	0.006
	Constant	0.011			0.019
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Brain meta (without : with)	0.034	0.002	0.709	0.029
	RT (with : without)	0.003	0.000	0.184	0.006
	Smoking history (non : current/ former)	0.011	0.000	0.336	0.010
	DDI (Control : Inducer/ PPI /H2 blocker/Antacid)	25.386	1.591	405.174	0.022
Control 與併用 Inducer 的病人					
All	EGFR mutation (+ : -)	5.694	1.069	30.324	0.042
	Skin rash (with : without)	7.378	1.351	40.292	0.021
	Constant	0.033			0.034
EGFR(+) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	12.000	1.482	97.179	0.020
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Treatment (1st line : 2nd- line)	15.000	1.215	185.198	0.035
Control 與併用 PPI/ H2 blocker/Antacid 的病人					
All	RT (with : without)	0.088	0.019	0.398	0.002
	EGFR mutation (+ : -)	8.530	2.506	29.034	0.001
	AST elevating (without : with)	15.706	1.288	191.484	0.031
	Skin rash (with : without)	6.010	1.793	20.147	0.004
	Dose adjustment (without : with)	0.273	0.076	0.985	0.047
Control 與併用 Inhibitor 的病人					
All	Smoking history (non : current/ former)	0.006	0.000	0.877	0.044
	Skin rash (with : without)	112.526	1.445	8762.074	0.034
EGFR(+) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	34.000	2.436	474.549	0.009
Control 與併用 PPI 的病人					
All	Smoking history (non : current/ former)	0.093	0.011	0.817	0.032
	EGFR mutation (+ : -)	52.176	3.948	689.620	0.003
	Skin rash (with : without)	14.208	1.921	105.105	0.009
EGFR(+) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	20.000	2.140	186.874	0.009
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Treatment (1st line : 2nd- line)	16.667	1.361	204.033	0.028
Control 與併用 Esomeprazole 的病人					
All	EGFR mutation (+ : -)	8.420	1.350	52.506	0.023
	Skin rash (with : without)	6.722	1.374	32.883	0.019
EGFR(+) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	18.000	1.917	168.991	0.011
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Treatment (1st line : 2nd- line)	15.000	1.215	185.198	0.035
Control 與併用 non-Esomeprazole PPI 的病人					
All	Smoking history (non : current/ former)	0.006	0.000	0.844	0.043
	Skin rash (with : without)	114.192	1.499	8698.028	0.032
	Constant	#####			0.047
EGFR(+) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	27.000	1.826	399.235	0.016
Control 與併用 Lansoprazole 的病人					
All	Smoking history (non : current/ former)	0.006	0.000	0.877	0.044
	Skin rash (with : without)	112.526	1.445	8762.074	0.034
EGFR(+) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	24.000	1.615	356.635	0.021
Control 與併用 Pantoprazole 的病人					
All	Smoking history (non : current/ former)	0.006	0.000	0.844	0.043
	Skin rash (with : without)	114.192	1.499	8698.028	0.032
	Constant	#####			0.047
EGFR(+) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	25.500	1.721	377.934	0.019

Variables 中，後項為前項之 reference。

Group	Variable	OR	95% CI		Sig
			Lower	Upper	
Control 與併用 Rabeprazole 的病人					
All	Smoking history (non : current/ former)	0.006	0.000	0.877	0.044
	Skin rash (with : without)	112.526	1.445	8762.074	0.034
EGFR(+) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	25.500	1.721	377.934	0.019
Control 與併用 Famotidine 的病人					
All	RT (with : without)	0.026	0.001	0.959	0.047
	Smoking history (non : current/ former)	0.050	0.004	0.685	0.025
	Skin rash (with : without)	22.604	1.675	305.053	0.019
EGFR(+) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	24.000	1.615	356.635	0.021
Control 與併用 Antacids 的病人					
All	Treatment (1st line : 2nd- line)	18.063	1.932	168.914	0.011
	EGFR mutation (+ : -)	20.881	3.101	140.622	0.002
	Skin rash (with : without)	11.058	1.495	81.803	0.019
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Treatment (1st line : 2nd- line)	28.000	2.399	326.735	0.008
Control 與併用 MgO 的病人					
All	Treatment (1st line : 2nd- line)	15.493	1.655	145.048	0.016
	EGFR mutation (+ : -)	18.176	2.711	121.852	0.003
	Skin rash (with : without)	9.426	1.265	70.250	0.029
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Treatment (1st line : 2nd- line)	28.000	2.399	326.735	0.008
Control 與併用 Nacid 的病人					
All	Smoking history (non : current/ former)	0.086	0.009	0.854	0.036
	EGFR mutation (+ : -)	23.480	1.998	275.956	0.012
	Skin rash (with : without)	19.391	2.272	165.496	0.007

Variables 中，後項為前項之 reference。



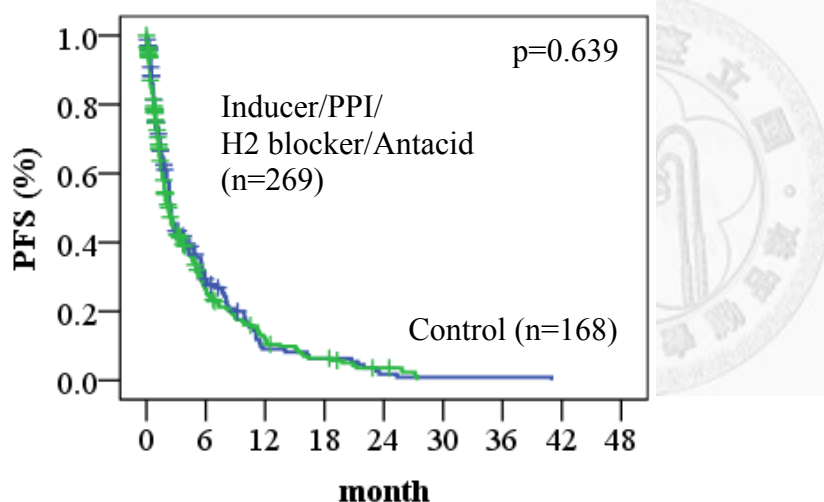
4.4.2 Progression free survival (PFS)

排除「同時併用藥物濃度增加及濃度減少的藥物」51人，餘443人，平均PFS為2.30個月(95% CI 1.99-2.61)，HR為1.01(95% CI 0.97-1.04， $p=0.682$)。

「併用Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」比「Control」(圖五、圖六、表二十四、表三十八)

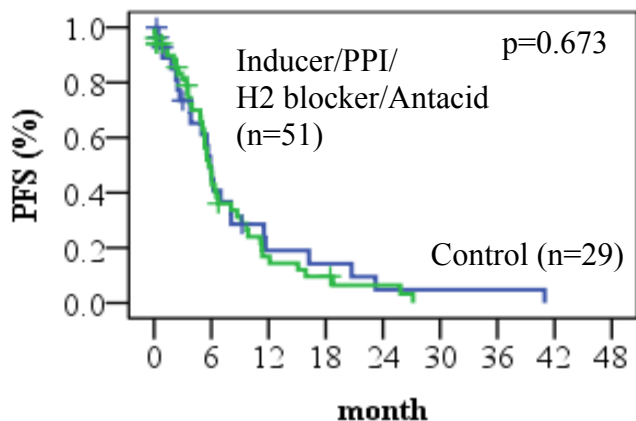
Control組PFS為2.47個月(95% CI 2.07-2.87)，Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid組PFS為2.27個月(95% CI 1.81-2.73)，比較control組與Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid之PFS，未達顯著差異($p=0.639$)。單變項分析中，PFS之HR為1.053(95% CI 0.849-1.306， $p=0.641$)。多變項分析中，「併用Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」不顯著影響PFS。

次分析「EGFR mutation」及「Histology」，「併用Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」仍不顯著影響PFS。單變項分析中，亦不顯著增加PFS的HR。多變項分析中，「併用Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」顯著增加「EGFR mutation(+)且adenocarcinoma」的PD風險。

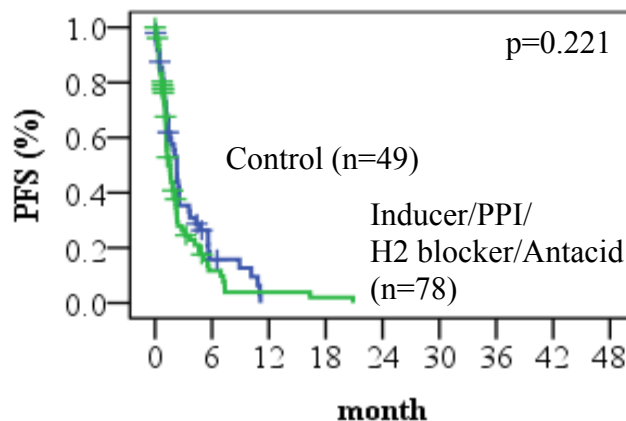


圖五、PFS (Inducer/PPI/H2 blocker/ Antacid vs. Control)

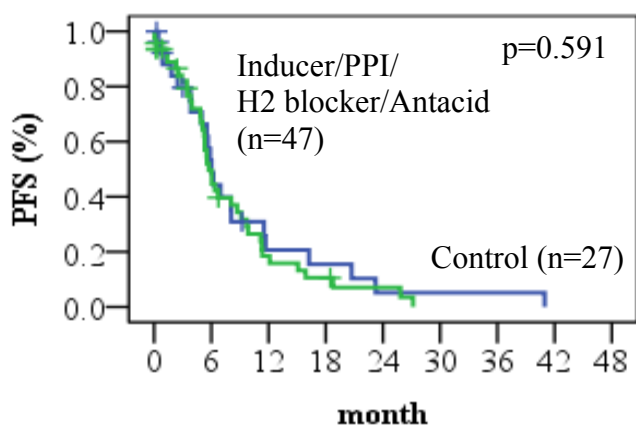
(a) EGFR (+)



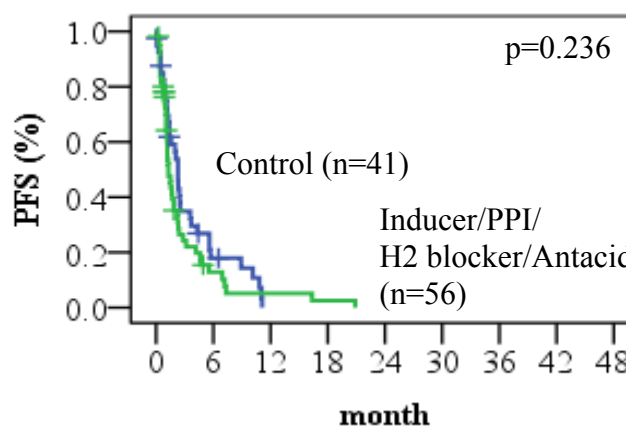
(b) EGFR (-)



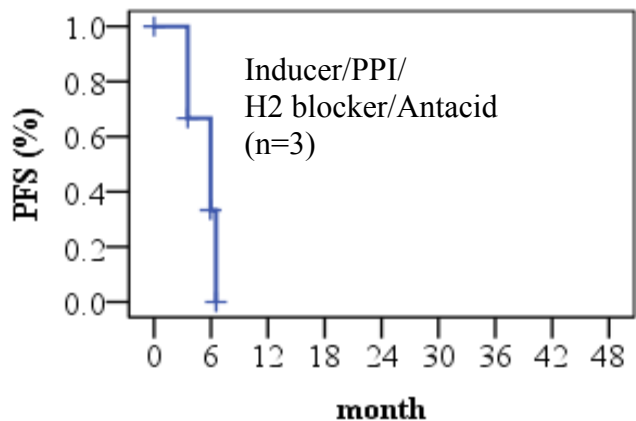
(c) EGFR (+) and adenocarcinoma



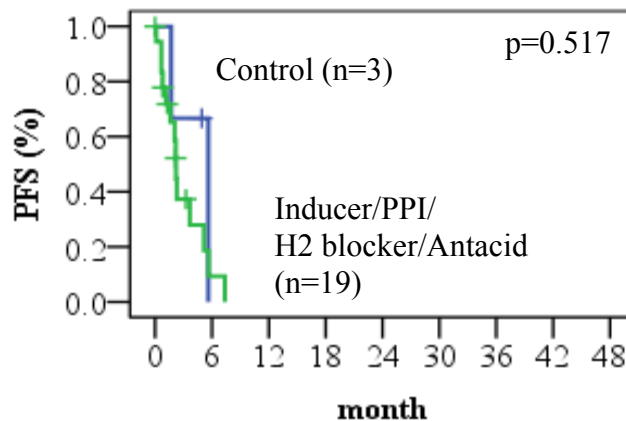
(d) EGFR (-) and adenocarcinoma



(e) EGFR (+) and squamous carcinoma



(f) EGFR (-) and squamous carcinoma



圖六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 PFS (Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid vs. Control)

表二十四、次分析 PFS 之 HR (Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.053	0.849	1.306	0.641
EGFR(+)	1.116	0.670	1.856	0.674
Adenocarcinoma	1.157	0.679	1.972	0.592
EGFR(-)	1.274	0.861	1.885	0.226
Adenocarcinoma	1.302	0.838	2.023	0.241
Squamous carcinoma	1.637	0.362	7.407	0.522

「併用Inducer」比「Control」(圖七、圖八、表二十五、表三十八)

Control 組 PFS 為 2.47 個月 (95% CI 2.07-2.87)，Inducer 組 PFS 為 1.84 個月(95% CI 0.00-3.68)，比較 control 組與 Inducer 之 PFS，達統計差異($p=0.049$)。單變項分析中，PFS 之 HR 為 1.592 (95% CI 0.995-2.549, $p=0.053$)。多變項分析中，「併用 Inducer」不顯著影響 PFS。

次分析「EGFR mutation」及「Histology」，發現在「EGFR mutation(+)且 adenocarcinoma」，「併用 Inducer」將降低 PFS (Inducer 5.29 個月 vs. control 6.02 個月, $p=0.041$)。單變項分析中，不顯著增加「EGFR mutation(+)且 adenocarcinoma」的 HR ($p=0.051$)。多變項分析中，增加「EGFR mutation(-)且 adenocarcinoma」的 PD 風險。

「併用PPI/H2 blocker/Antacid」比「Control」(圖七、圖九、表二十六、表三十八)

Control 組 PFS 為 2.47 個月 (95% CI 2.07-2.87)，PPI/H2 blocker/Antacid 組 PFS 為 2.30 個月(95% CI 1.82-2.78)，比較 control 組與 PPI/H2 blocker/Antacid 之 PFS，未達顯著差異($p=0.816$)。單變項分析中，PFS 之 HR 為 0.980 (95% CI 0.783-1.228, $p=0.862$)。多變項分析中，「併用 PPI/H2 blocker/Antacid」不顯著影響 HR。

次分析「EGFR mutation」及「Histology」，發現「併用 PPI/H2 blocker/Antacid」不顯著影響 PFS。單變項分析中，不顯著增加 PFS 的 HR。多變項分析中，「併用 PPI/H2 blocker/Antacid」不顯著影響 HR。

「併用Inhibitor」比「Control」(圖七、圖十、表二十七、表三十八)

Control 組 PFS 為 2.47 個月 (95% CI 2.07-2.87)，Inhibitor 組 PFS 為 1.64 個月(95% CI 1.38-1.90)，比較 control 組與 Inhibitor 之 PFS，未達統計差異($p=0.671$)。單變項分析中，無法求得 HR，因共變數為零。多變項分析中，「併用 Inhibitor」不顯著影響風險。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 Inhibitor」不顯著影響 PFS。單變項分析中，亦不顯著增加 PD 風險。多變項分析中，「併用 Inhibitor」不顯著影響風險。

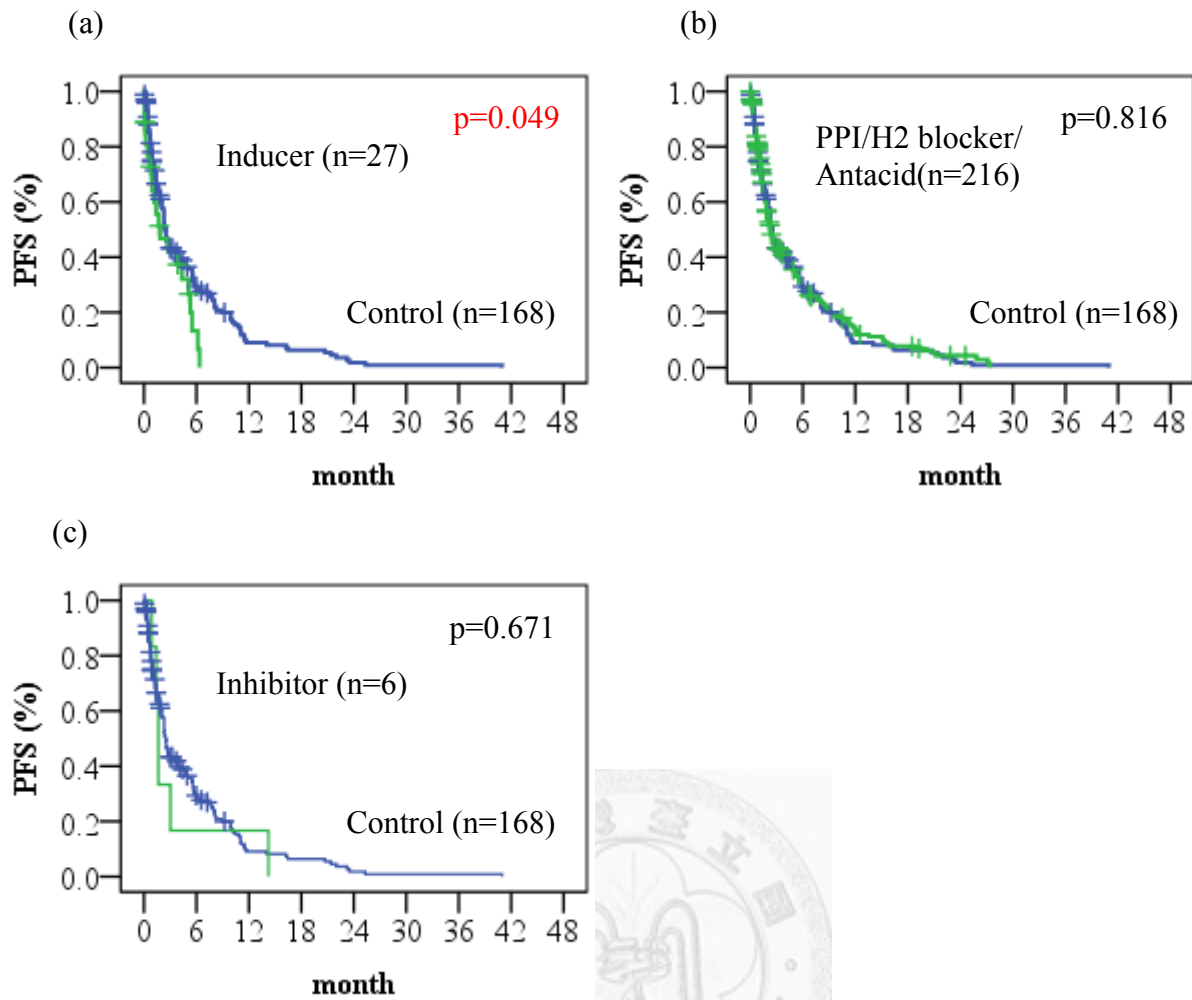


圖 七、PFS (a) Inducer vs. Control (b) PPI/H2 blocker/Antacid vs. control (c) Inhibitor vs. Control

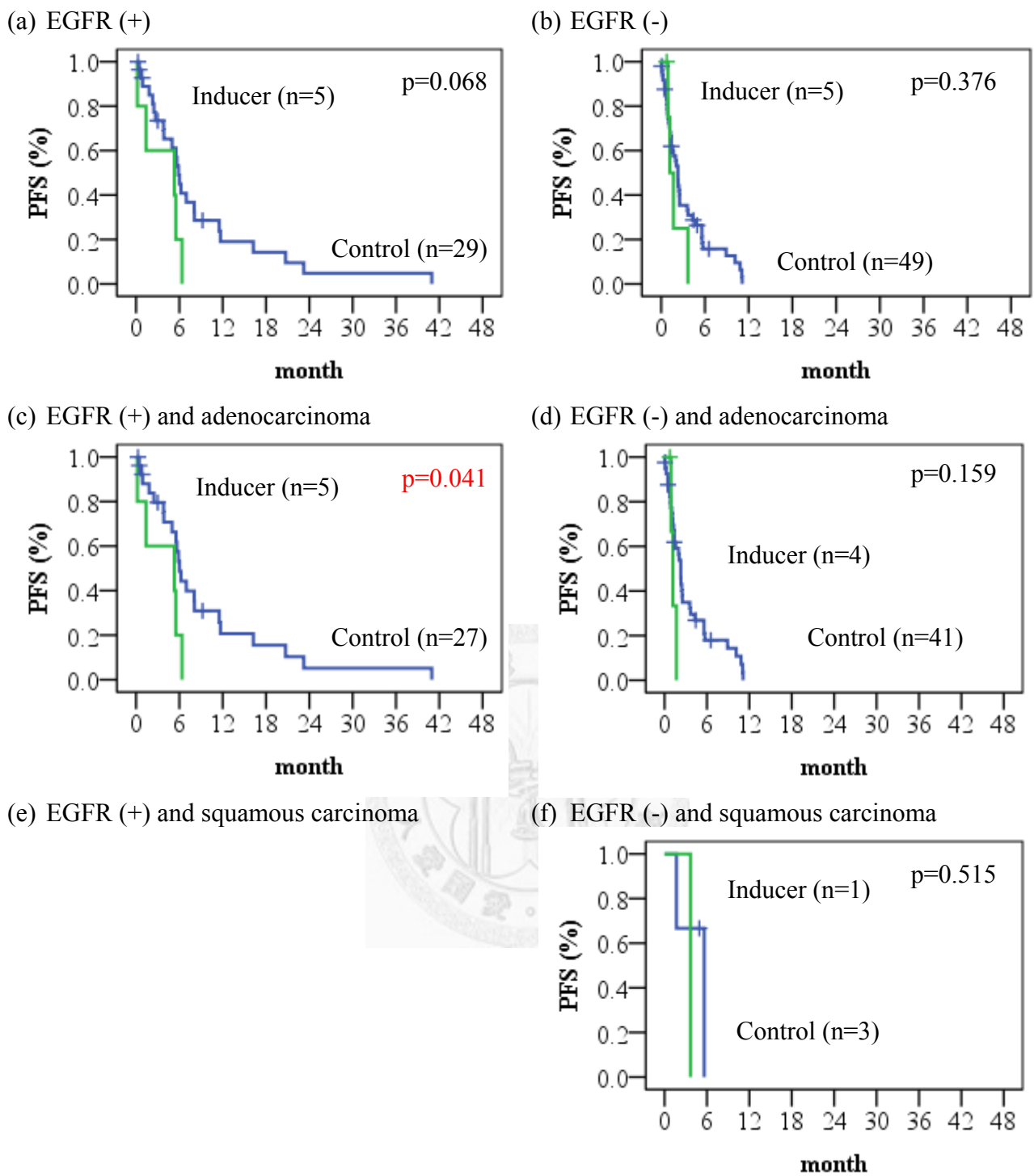


圖 八、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 PFS (Inducer vs. Control)

表 二十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS 之 HR (Inducer vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.592	0.995	2.549	0.053
EGFR(+)	2.506	0.902	6.959	0.078
Adenocarcinoma	2.829	0.996	8.035	0.051
EGFR(-)	1.590	0.559	4.522	0.385
Adenocarcinoma	2.373	0.684	8.234	0.173
Squamous carcinoma	2.449	0.151	39.723	0.529

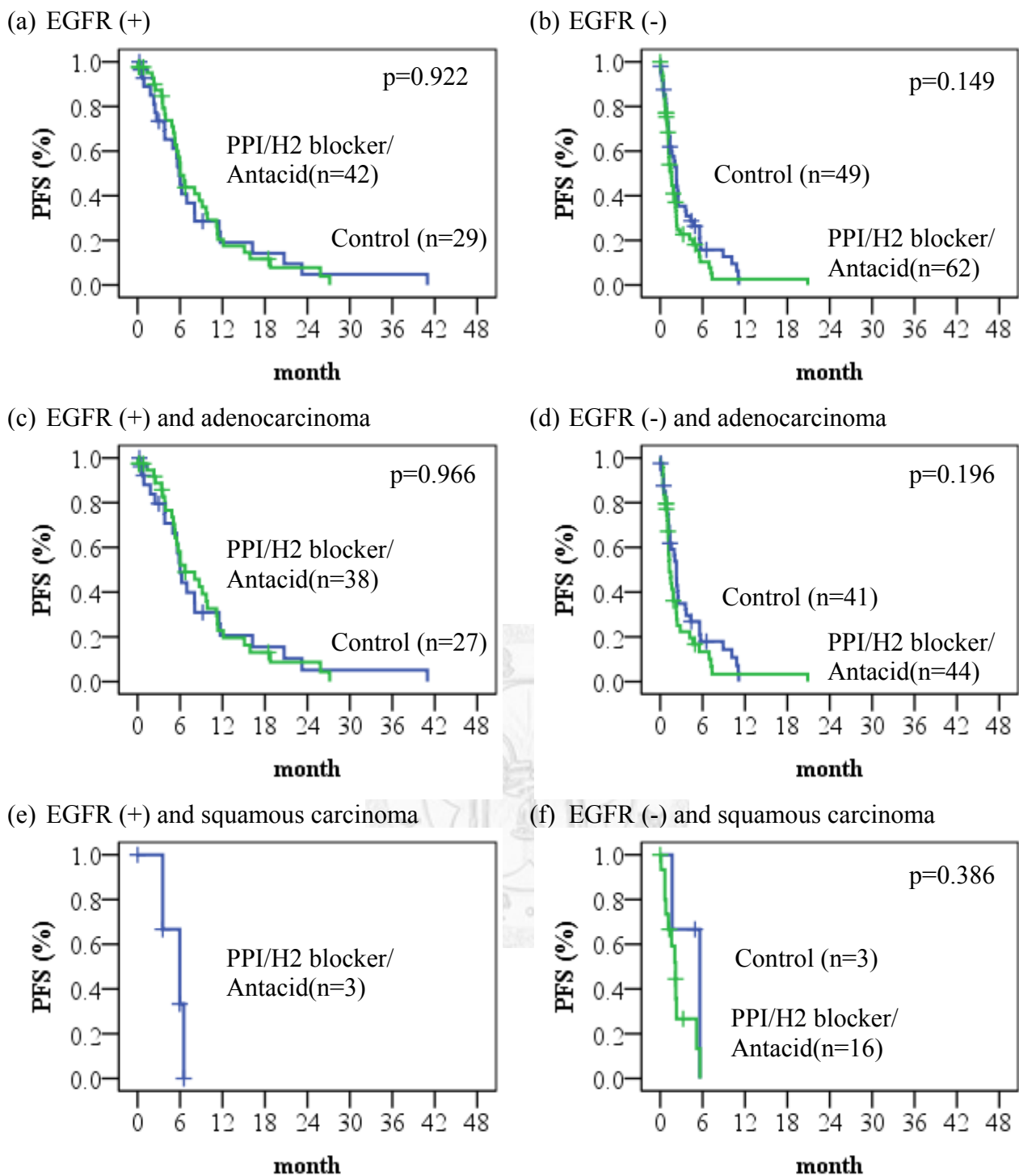


圖 九、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 PFS (PPI/H2 blocker/Antacid vs. control)

表 二十六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS 之 HR (PPI/H2 blocker/Antacid vs. control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	0.980	0.783	1.228	0.862
EGFR(+)	0.974	0.574	1.652	0.922
Adenocarcinoma	0.988	0.566	1.724	0.966
EGFR(-)	1.351	0.894	2.040	0.153
Adenocarcinoma	1.353	0.849	2.155	0.203
Squamous carcinoma	1.942	0.420	8.983	0.396

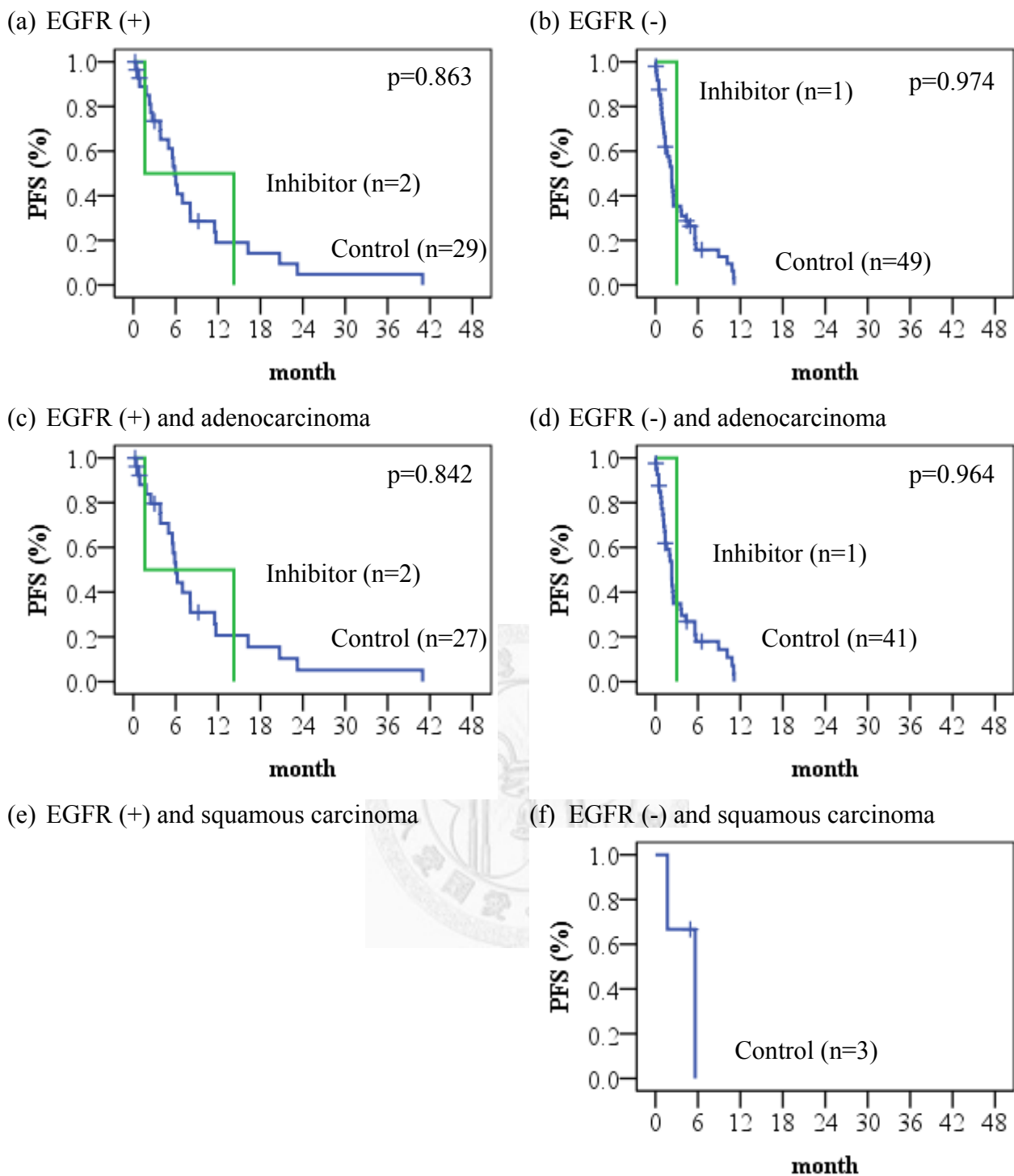


圖 十、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 PFS (Inhibitor vs. Control)

表 二十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS 之 HR (Inhibitor vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
EGFR(+)	1.116	0.257	4.857	0.883
Adenocarcinoma	1.161	0.265	5.086	0.843
EGFR(-)	0.968	0.132	7.122	0.974
Adenocarcinoma	0.955	0.129	7.080	0.964

「併用PPI」比「Control」(圖十一、圖十二、表二十八、表三十八)

Control 組 PFS 為 2.47 個月 (95% CI 2.07-2.87), PPI 組 PFS 為 1.84 個月(95% CI 1.06-2.62),「併用 PPI」較 control 組有較短之 PFS ($p=0.014$)。單變項分析中,HR 為 1.686 (95% CI 1.102-2.578, $p=0.016$)。多變項分析中,「併用 PPI」不顯著增加 PD 風險。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中,發現「併用 PPI」皆不顯著影響 PFS。單變量分析中,亦不顯著增加 PD 風險。多變項分析中,「併用 PPI」增加「EGFR mutation(-)且 Adenocarcinoma」之風險。

「併用Esomeprazole」比「Control」(圖十一、圖十三、表二十九、表三十八)

Control 組 PFS 為 2.47 個月 (95% CI 2.07-2.87),Esomeprazole 組 PFS 為 3.68 個月(95% CI 0.00-7.50),比較 control 組與 Esomeprazole 之 PFS,未達統計差異($p=0.223$)。單變項分析中,HR 為 1.40 (95% CI 0.811-2.398, $p=0.229$)。多變項分析中,「併用 Esomeprazole」不顯著增加 PD 風險。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中,發現「併用 Esomeprazole」皆不顯著影響 PFS。單變項分析中,亦不顯著增加 PD 風險。多變項分析中,「併用 Esomeprazole」增加「EGFR mutation(-)且 Adenocarcinoma」之風險。

「併用Non-Esomeprazole PPI」比「Control」(圖十一、圖十四、表三十、表三十八)

Control 組 PFS 為 2.47 個月 (95% CI 2.07-2.87), Non-Esomeprazole PPI 組 PFS 為 1.80 個月(95% CI 1.23-2.39),比較 control 組與 Non-Esomeprazole PPI 之 PFS,達統計差異($p=0.007$),HR 為 2.26 (95% CI 1.23-4.14, $p=0.009$)。多變項分析中,「併用 Non-Esomeprazole PPI」增加 PFS 風險。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中,「併用 Non-Esomeprazole PPI」在「EGFR mutation(-)且 adenocarcinoma」中顯著下降 PFS。在單變項分析中,亦顯著增加 PD 風險。多變項分析中,「併用 Non-Esomeprazole PPI」增加「EGFR mutation(-)且 Adenocarcinoma」之風險。

「併用Lansoprazole」比「Control」(圖十一、圖十五、表三十一、表三十八)

Control 組 PFS 為 2.47 個月 (95% CI 2.07-2.87), Lansoprazole 組 PFS 為 1.48 個月(95% CI 0.00-3.41), 比較 control 組與 Lansoprazole 之 PFS, 未達統計差異($p=0.052$)。單變項分析中, HR 為 2.606 (95% CI 0.949-7.516, $p=0.063$)。多變項分析中, 「併用 Lansoprazole」不顯著增加 PD 風險。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中, 發現「併用 Lansoprazole」皆不顯著影響 PFS。單變項分析中, 亦不顯著增加 PD 風險。多變項分析中, 「併用 Lansoprazole」不顯著增加 PD 風險。

「併用Pantoprazole」比「Control」(圖十一、圖十六、表三十二、表三十八)

Control 組 PFS 為 2.47 個月 (95% CI 2.07-2.87), Pantoprazole 組 PFS 為 1.81 個月(95% CI 0.59-3.03), 比較 control 組與 Pantoprazole 之 PFS, 未達統計差異($p=0.091$)。單變項分析中, HR 為 1.395 (95% CI 0.811-2.398, $p=0.229$)。多變項分析中, 「併用 Pantoprazole」增加 PD 風險。

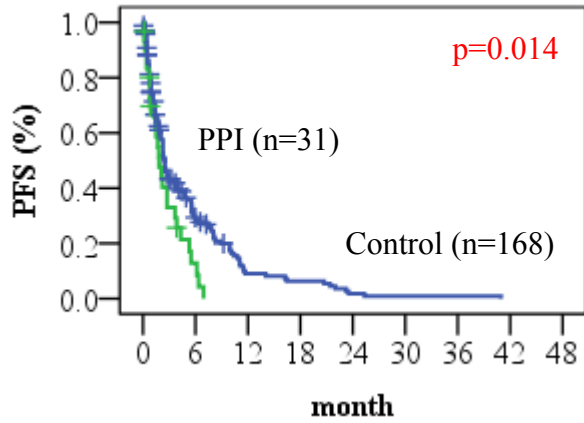
次分析「EGFR mutation」與「Histology」中, 「併用 Pantoprazole」會縮短「EGFR mutation(-) 且 Adenocarcinoma」之 PFS。單變項及多變項分析中, 「併用 Pantoprazole」增加「EGFR mutation(-) 且 Adenocarcinoma」之風險。

「併用Rabeprazole」比「Control」(圖十一、圖十七、表三十三、表三十八)

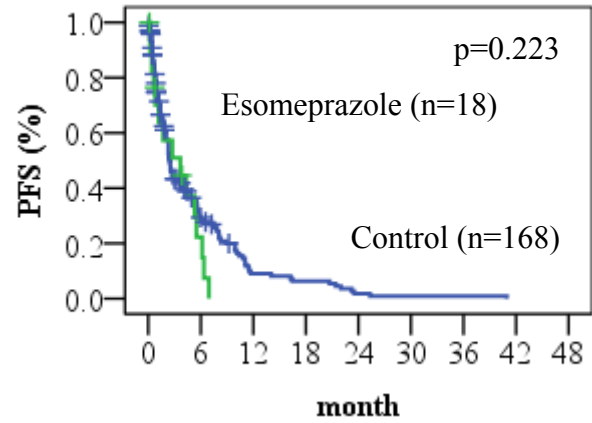
Control 組 PFS 為 2.47 個月 (95% CI 2.07-2.87), Rabeprazole 組 PFS 為 1.45 個月, 比較 control 組與 Rabeprazole 組之 PFS, 未達統計差異($p=0.224$)。單變項分析中, HR 為 2.232 (95% CI 0.566-9.602, $p=0.241$)。多變項分析中, 「併用 Rabeprazole」不顯著增加 PD 風險。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中, 發現「併用 Rabeprazole」皆不顯著影響 PFS。單變項分析中, 亦不顯著增加 PD 風險。多變項分析中, 「併用 Rabeprazole」不顯著增加 PD 風險。

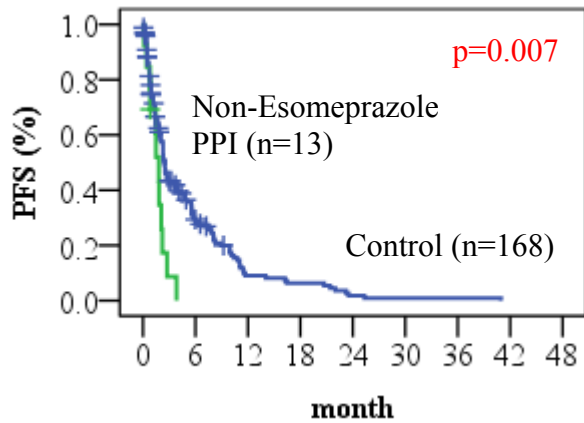
(a) PPI vs. Control



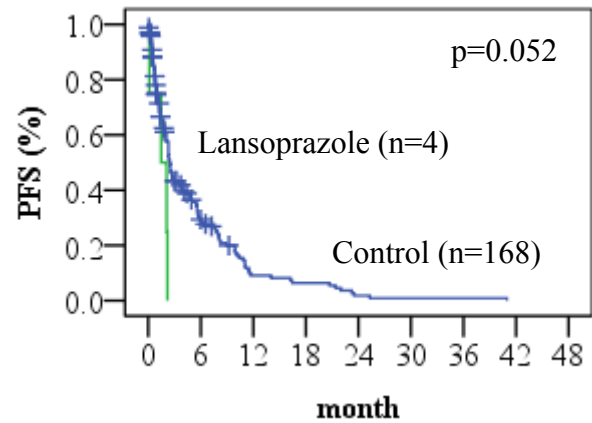
(b) Esomeprazole vs. Control



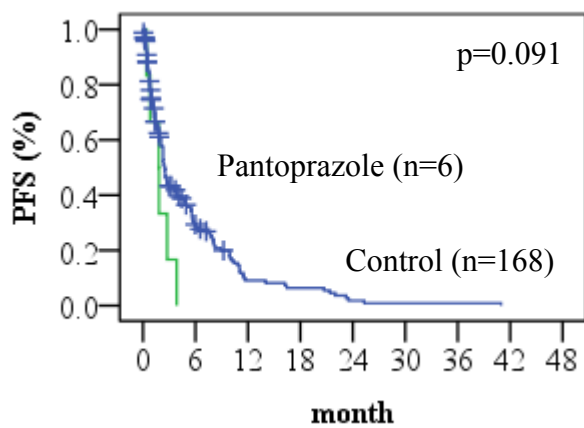
(c) Non-Esomeprazole PPI vs. Control



(d) Lansoprazole vs. Control



(e) Pantoprazole vs. Control



(f) Rabeprazole vs. Control

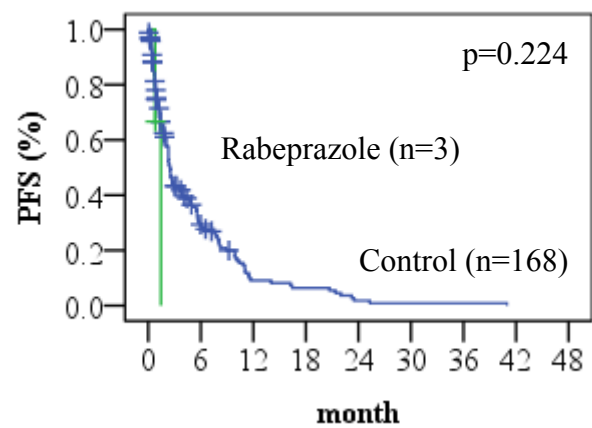


圖 十一、PFS (各類 PPI 之 subgroup 分析)

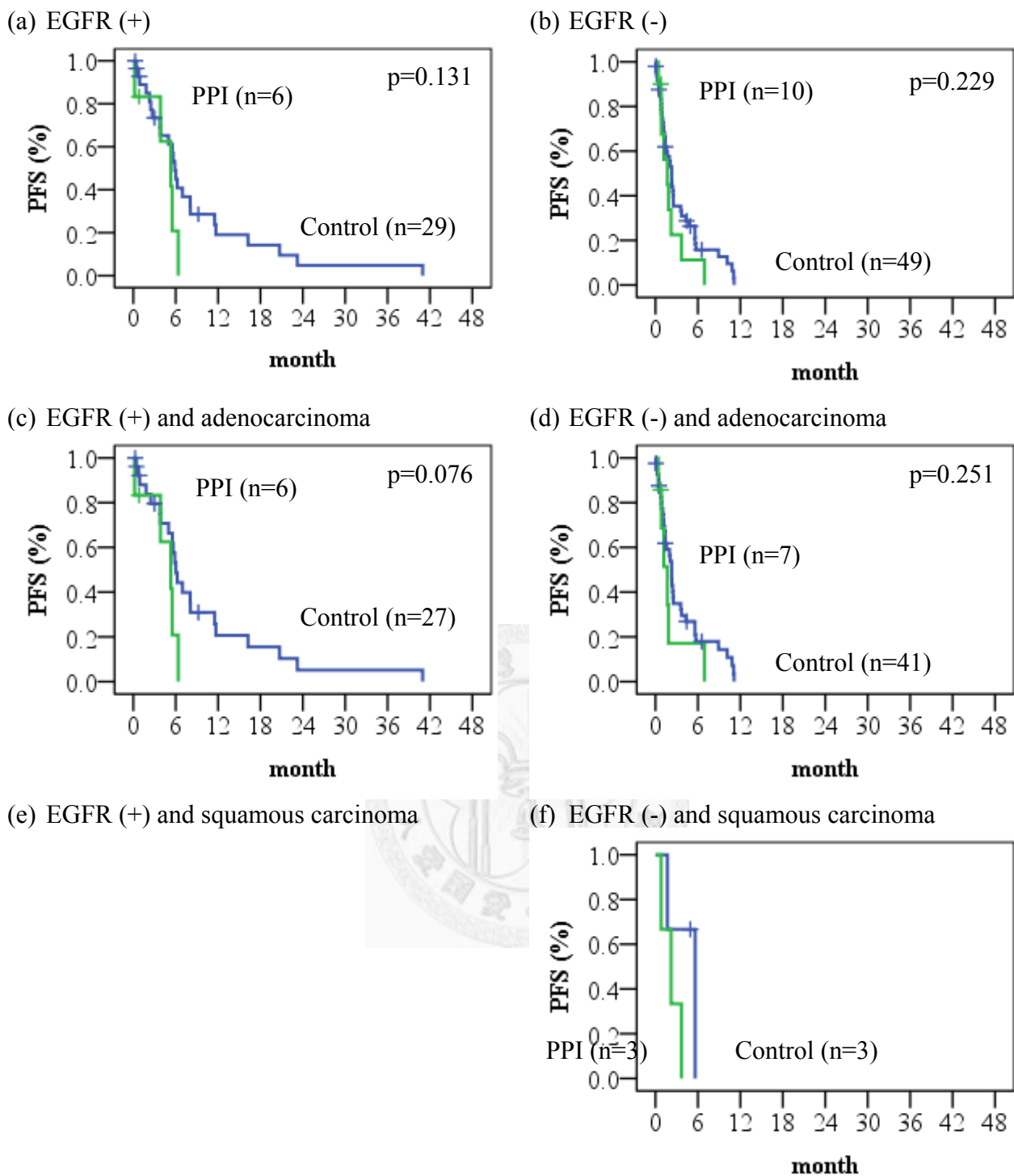


圖 十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 PFS (PPI vs. Control)

表 二十八、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS 之 HR (PPI vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.686	1.102	2.578	0.016
EGFR(+)	2.159	0.774	6.023	0.141
Adenocarcinoma	2.495	0.874	7.125	0.088
EGFR(-)	1.555	0.748	3.233	0.237
Adenocarcinoma	1.661	0.686	4.021	0.260
Squamous carcinoma	4.033	0.412	39.509	0.231

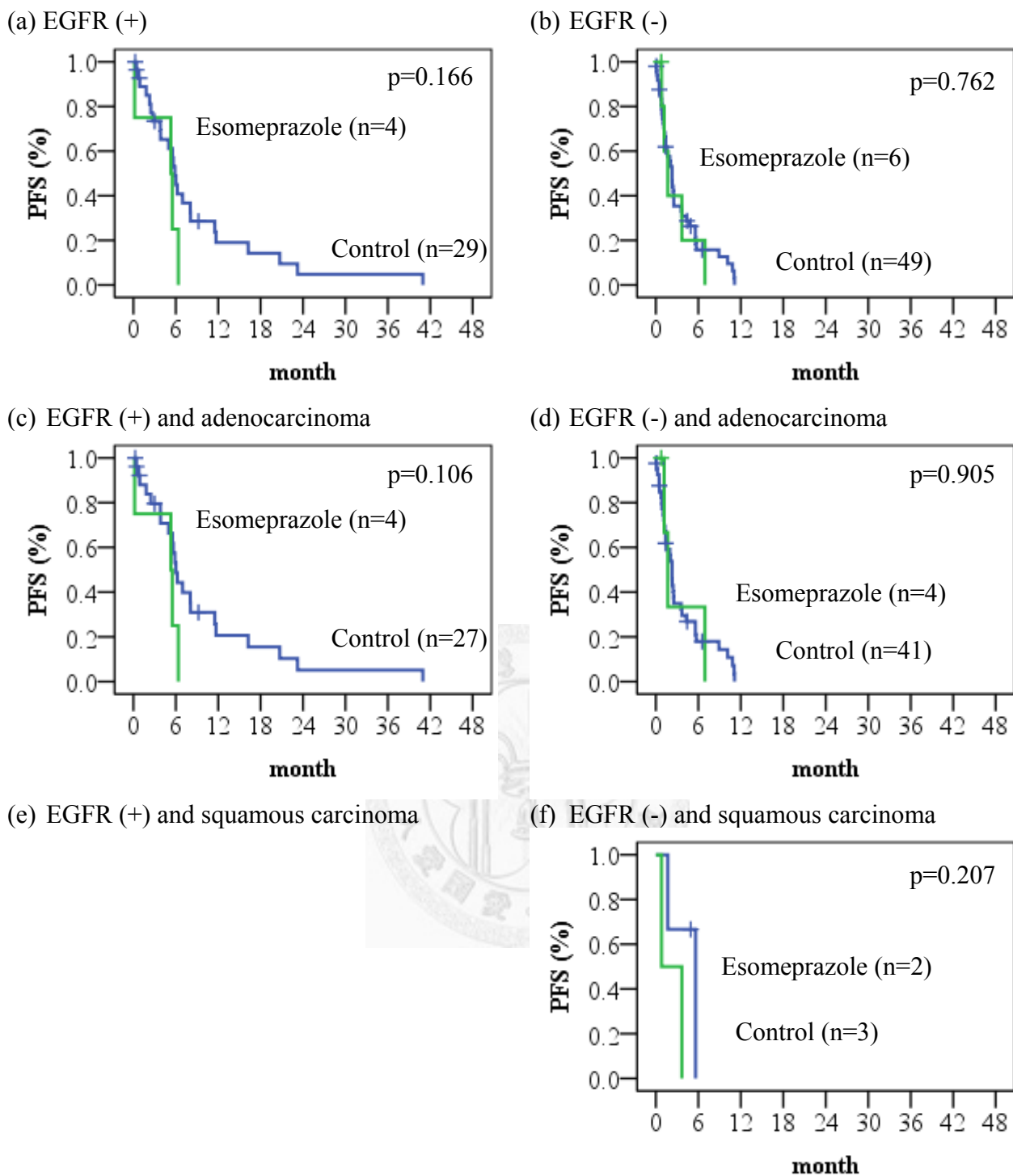


圖 十三、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 PFS (Esomeprazole vs. Control)

表 二十九、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS 之 HR (Esomeprazole vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.395	0.811	2.398	0.229
EGFR(+)	2.154	0.709	6.548	0.176
Adenocarcinoma	2.468	0.796	7.651	0.117
EGFR(-)	1.161	0.456	2.955	0.755
Adenocarcinoma	1.074	0.327	3.532	0.906
Squamous carcinoma	4.215	0.374	47.514	0.244

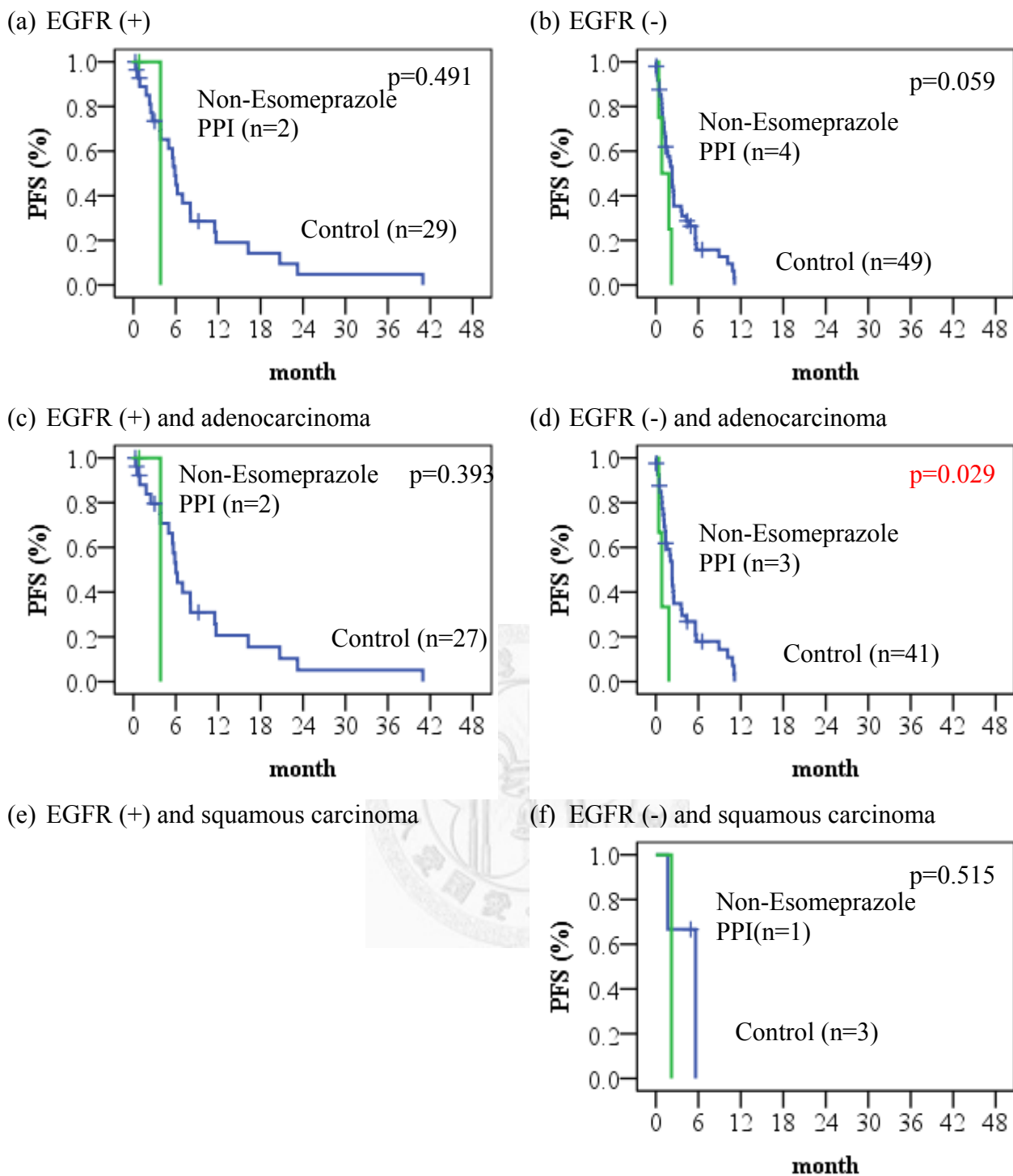


圖 十四、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 PFS (Non-Esomeprazole PPI vs. Control)

表 三十、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS 之 HR (Non-Esomeprazole PPI vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	2.256	1.229	4.142	0.009
EGFR(+)	2.029	0.256	16.080	0.503
Adenocarcinoma	2.412	0.295	19.706	0.411
EGFR(-)	2.685	0.922	7.816	0.070
Adenocarcinoma	3.612	1.044	12.492	0.043
Squamous carcinoma	4.215	0.374	47.514	0.244

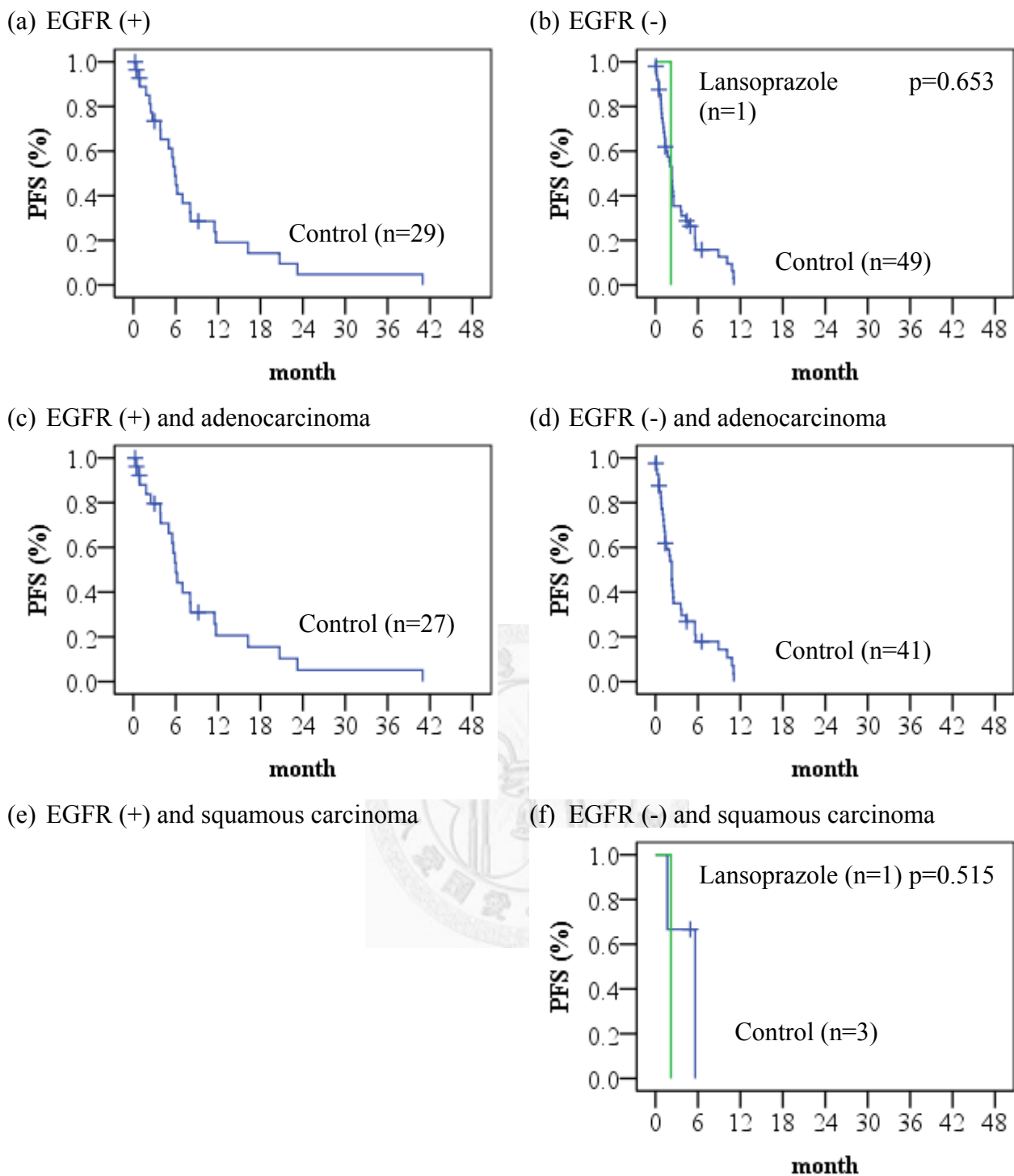


圖 十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 PFS (Lansoprazole vs. Control)

表 三十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS 之 HR (Lansoprazole vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	2.606	0.949	7.156	0.063
EGFR(-)	1.577	0.212	11.723	0.656
Squamous carcinoma	2.449	0.151	39.723	0.529

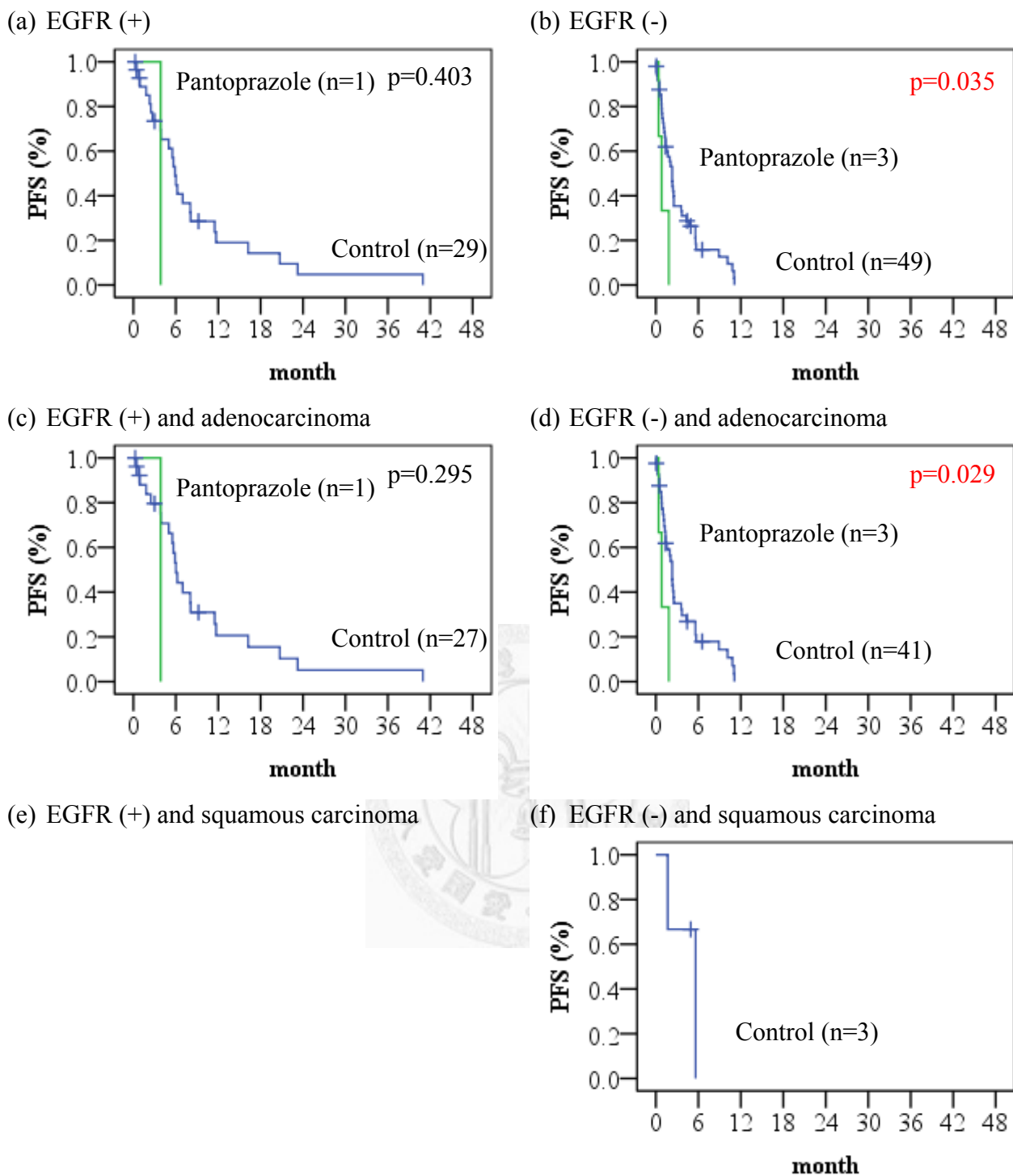


圖 十六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 PFS (Pantoprazole vs. Control)

表 三十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS 之 HR (Pantoprazole vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.142	0.657	1.984	0.638
EGFR(+)	0.652	0.152	2.792	0.565
Adenocarcinoma	0.709	0.164	3.053	0.644
EGFR(-)	2.561	1.026	6.393	0.044
Adenocarcinoma	3.070	1.101	8.558	0.032

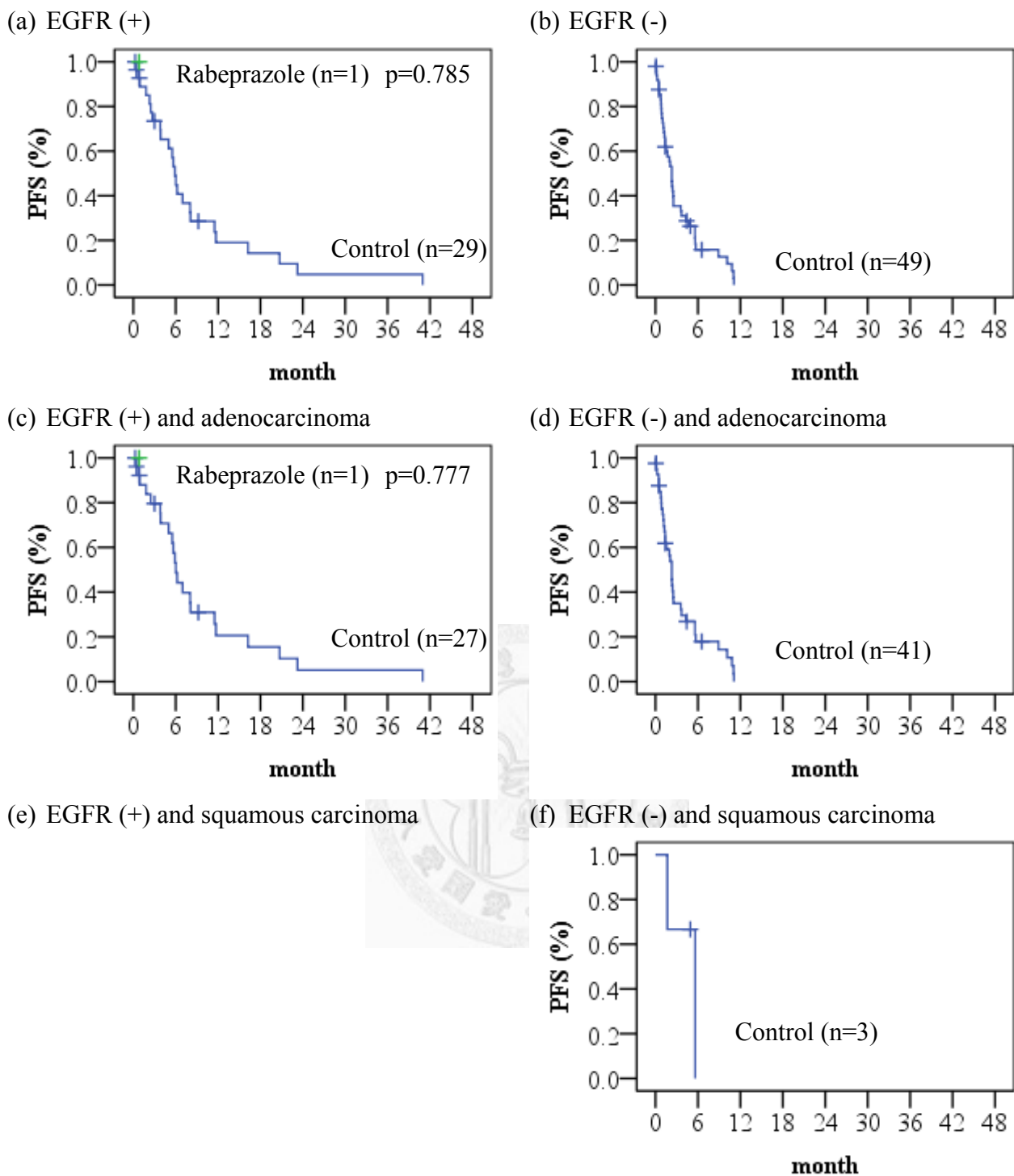


圖 十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 PFS (Rabeprazole vs. Control)

表 三十三、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS 之 HR (Rabeprazole vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	2.332	0.566	9.602	0.241
EGFR(+)	0.047	0.000	12486020363521.700	0.857
Adenocarcinoma	0.047	0.000	3807679879381.500	0.851

「併用Famotidine」比「Control」(圖十八、圖十九、表三十四、表三十八)

本研究統計結果，研究對象使用之 H2 blocker 僅有 Famotidine 一種。

Control 組 PFS 為 2.47 個月 (95% CI 2.07-2.87)，Famotidine 組 PFS 為 0.95 個月(95% CI 0.28-1.61)，比較 control 組與 Famotidine 之 PFS，達統計差異($p=0.005$)。PFS 之 HR 為 3.443 (95% CI 1.374-8.625， $p=0.008$)。多變項分析中，「併用 Famotidine」不顯著增加 PD 風險。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 Famotidine」皆不顯著影響 PFS。單變項分析及多變項分析中，均不顯著增加 PD 風險。

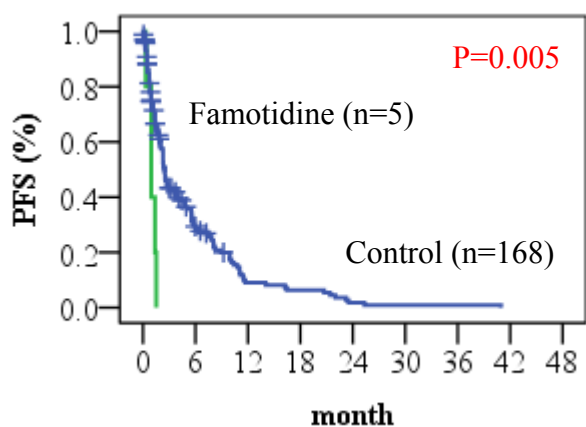


圖 十八、PFS (Famotidine vs. Control)

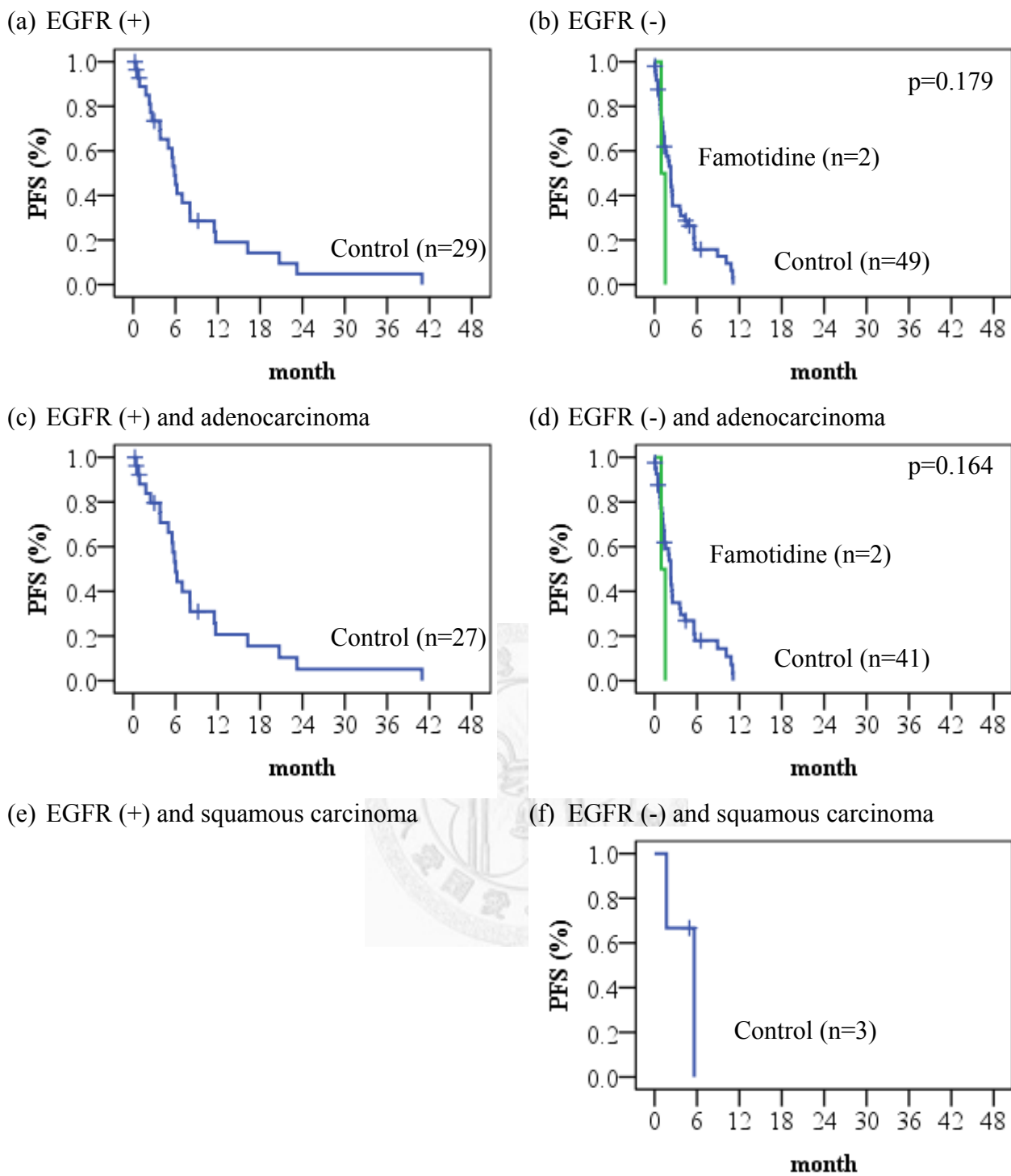


圖 十九、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 PFS (Famotidine vs. Control)

表 三十四、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS 之 HR (Famotidine vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	3.443	1.374	8.625	0.008
EGFR(+)	2.623	0.607	11.338	0.197
Adenocarcinoma	2.731	0.622	11.990	0.183

「併用Antacid」比「Control」(圖二十、圖二十一、表三十五、表三十八)

Control 組 PFS 為 2.47 個月 (95% CI 2.07-2.87)，Antacid 組 PFS 為 2.83 個月(95% CI 1.48-4.18)，比較 control 組與 Antacid 之 PFS，未達統計差異($p=0.739$)。單變項分析中，PFS 之 HR 為 0.96 (95% CI 0.74-1.24， $p=0.741$)。多變項分析中，「併用 Antacid」不顯著增加 PD 風險。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 Antacid」皆不顯著 PFS。單變項分析中，亦不顯著增加風險。多變項分析中，「併用 Antacid」增加「EGFR mutation(-)且 Adenocarcinoma」之風險。

「併用MgO」比「Control」(圖二十、圖二十二、表三十六、表三十八)

Control 組 PFS 為 2.47 個月 (95% CI 2.07-2.87)，MgO 組 PFS 為 2.60 個月(95% CI 1.25-3.95)，比較 control 組與 MgO 之 PFS，未達統計差異($p=0.686$)。單變項分析中，PFS 之 HR 為 1.06 (95% CI 0.81-1.39， $p=0.668$)。多變項分析中，「併用 MgO」不顯著增加 PD 風險。

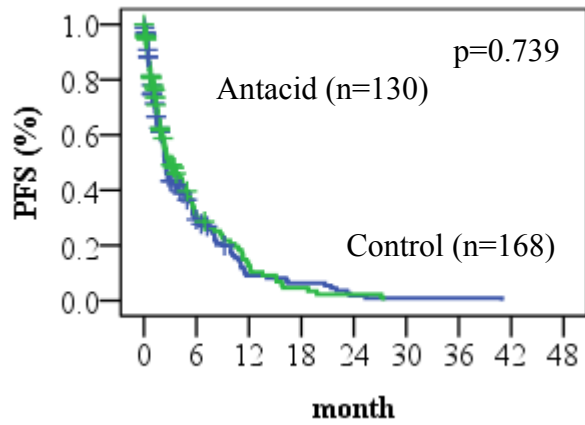
次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 MgO」皆不顯著 PFS。單變項分析中，亦不顯著增加風險。多變項分析中，「併用 MgO」增加「EGFR mutation(-)且 Adenocarcinoma」之風險。

「併用Nacid」比「Control」(圖二十、圖二十三、表三十七、表三十八)

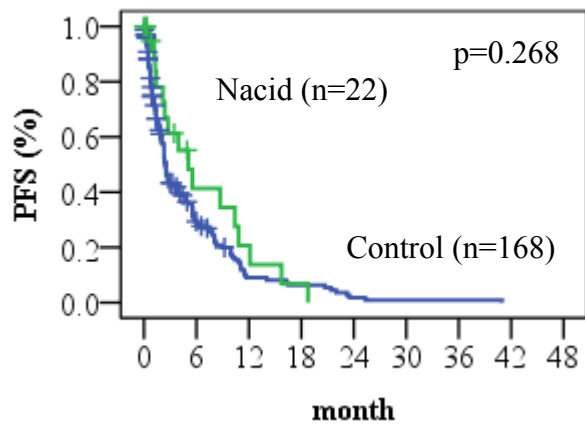
Control 組 PFS 為 2.47 個月 (95% CI 2.07-2.87)，Nacid 組 PFS 為 5.06 個月(95% CI 2.34-7.78)，比較 control 組與 Nacid 之 PFS，未達統計差異($p=0.268$)。單變項分析中，PFS 之 HR 為 0.75 (95% CI 0.44-1.26， $p=0.273$)。多變項分析中，「併用 Nacid」不顯著增加 PD 風險。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 Nacid」皆不顯著 PFS。單變項分析中，亦不顯著增加風險。多變項分析中，「併用 Nacid」不顯著增加 PD 風險。

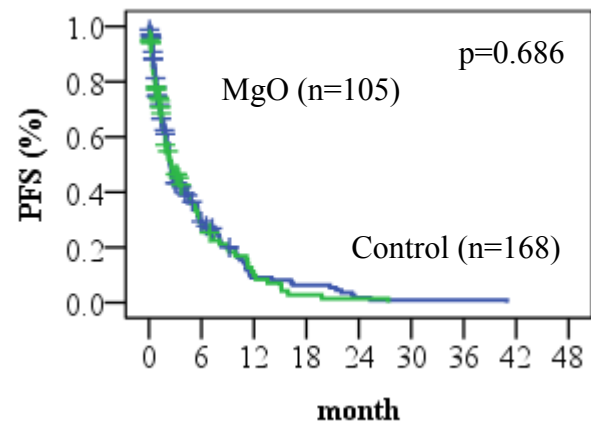
(a) Antacid vs. Control



(b) Nacid vs. Control



(c) MgO vs. Control



圖二十、PFS (各類 Antacid 之 subgroup 分析)

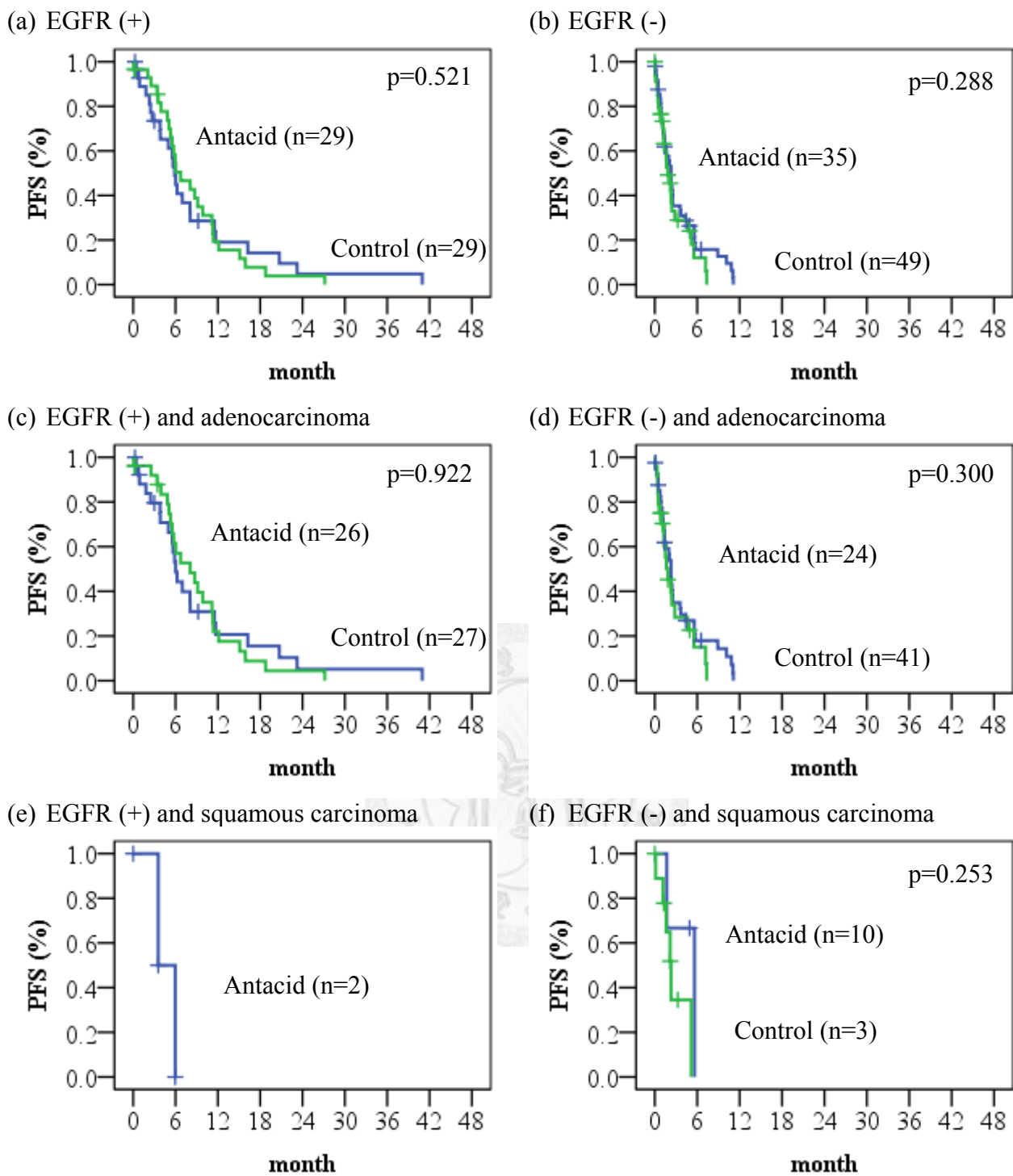


圖 二十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 PFS (Antacid vs. Control)

表 三十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS 之 HR (Antacid vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	0.957	0.740	1.239	0.741
EGFR(+)	1.029	0.584	1.813	0.921
Adenocarcinoma	1.030	0.567	1.873	0.922
EGFR(-)	1.311	0.792	2.171	0.293
Adenocarcinoma	1.351	0.760	2.402	0.305
Squamous carcinoma	3.253	0.384	27.520	0.279

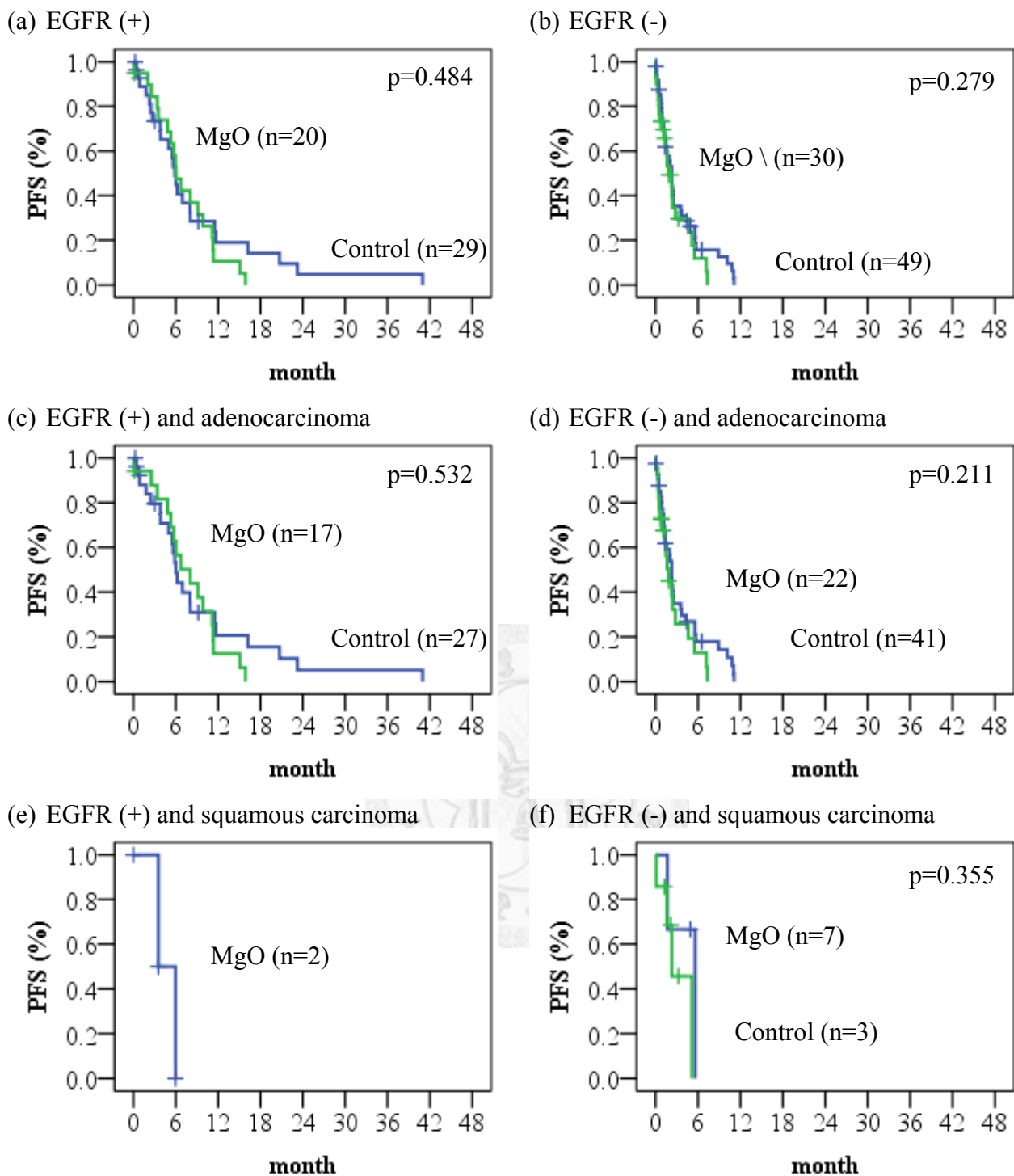
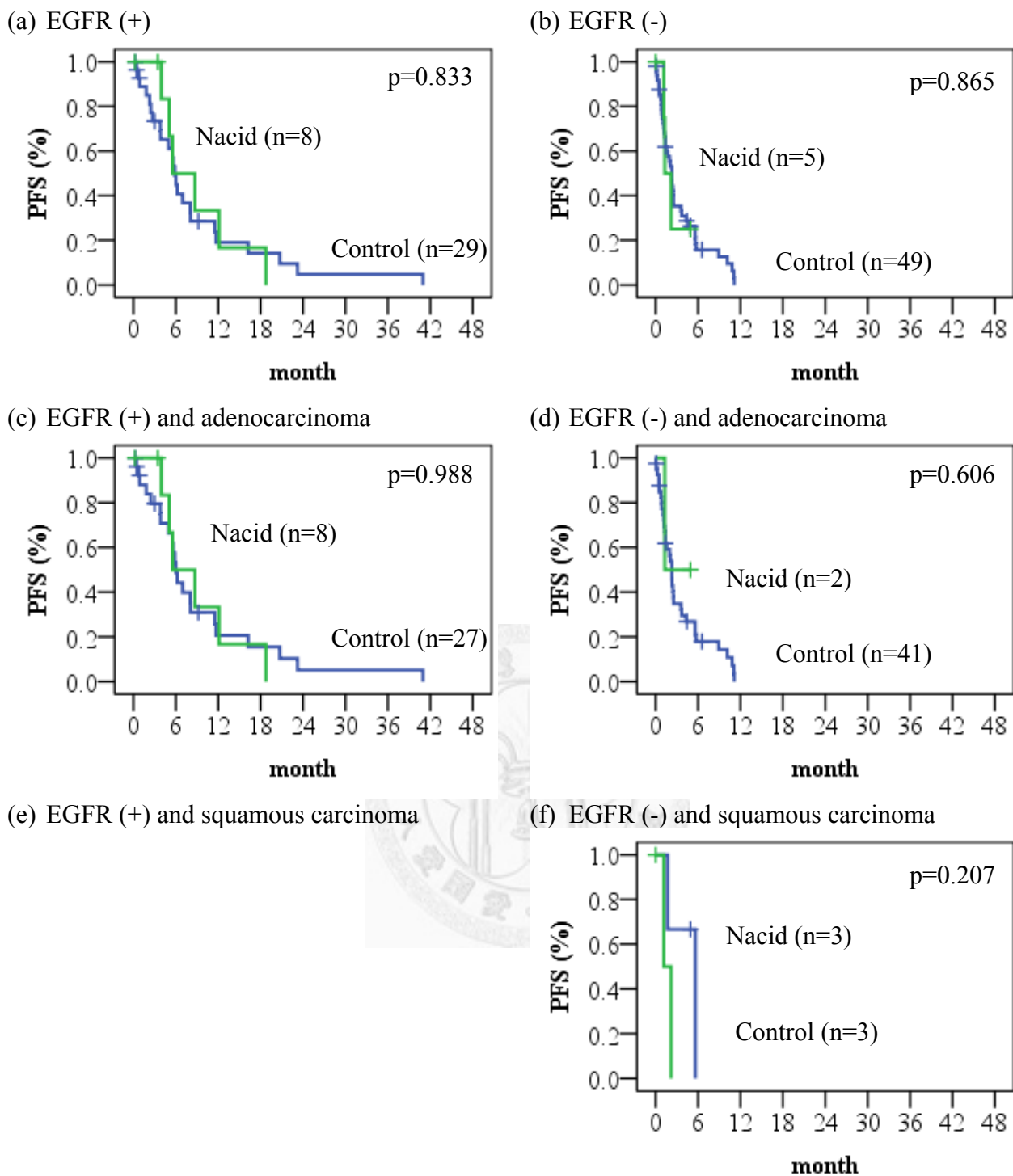


圖 二十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 PFS (MgO vs. Control)

表 三十六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS 之 HR (MgO vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.058	0.805	1.390	0.688
EGFR(+)	1.253	0.665	2.363	0.485
Adenocarcinoma	1.241	0.629	2.451	0.533
EGFR(-)	1.330	0.789	2.243	0.284
Adenocarcinoma	1.446	0.806	2.595	0.216
Squamous carcinoma	2.715	0.300	24.614	0.374



圖二十三、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 PFS (Nacid vs. Control)

表三十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」PFS 之 HR (Nacid vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	0.748	0.444	1.258	0.273
EGFR(+)	0.907	0.365	2.253	0.833
Adenocarcinoma	0.993	0.395	2.494	0.988
EGFR(-)	1.108	0.339	3.619	0.865
Adenocarcinoma	0.597	0.081	4.397	0.613
Squamous carcinoma	4.215	0.374	47.514	0.244

表 三十八、Multivariate analysis for PFS (HR [95% CI])

Group	Variables	HR	95% CI		Sig	
			Lower	Upper		
Control 與併用 Inducer/ PPI/ H2 blocker/Antacid 的病人						
All	PS (0-1 : 2-4)	0.398	0.229	0.693	0.001	
	EGFR mutation (+ : -)	0.255	0.155	0.419	0.000	
	AST elevating (without : with)	0.193	0.071	0.519	0.001	
	Dose adjustment (without : with)	3.050	1.780	5.226	0.000	
EGFR(+) & Adenocarcinoma	Age	1.049	1.010	1.089	0.012	
	Stage (1-3a : 3b-4)	0.121	0.030	0.485	0.003	
	Smoking history (non : current/ former)	0.374	0.151	0.921	0.032	
	AST elevating (without : with)	0.010	0.001	0.173	0.001	
	DDI (Control : Inducer/ PPI /H2 blocker/ Antacid)	0.229	0.080	0.652	0.006	
	Dose adjustment (without : with)	7.285	2.646	20.057	0.000	
	EGFR(-) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	0.176	0.068	0.458	0.000
		RT (with : without)	4.044	1.355	12.067	0.012
ALT elevating (without : with)		0.078	0.016	0.390	0.002	
T-bil elevating (without : with)		0.200	0.057	0.699	0.012	
Skin rash (with : without)		0.425	0.185	0.979	0.045	
Dose adjustment (without : with)		3.747	1.430	9.821	0.007	
Control 與併用 Inducer 的病人						
All	Histology (adeno: non-adeno)	0.334	0.113	0.990	0.048	
	EGFR mutation (+ : -)	0.186	0.075	0.457	0.000	
	AST elevating (without : with)	0.281	0.082	0.969	0.044	
	Dose adjustment (without : with)	5.128	2.074	12.678	0.000	
EGFR(+) & Adenocarcinoma	Gender (female : male)	8.038	1.258	51.359	0.028	
	Smoking history (non : current/ former)	19.049	1.861	195.038	0.013	
	ALT elevating (without : with)	0.001	0.000	0.077	0.002	
	AST elevating (without : with)	0.045	0.002	1.000	0.050	
	Skin rash (with : without)	7.339	1.004	53.645	0.050	
	EGFR(-) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	0.002	0.000	0.076	0.001
Smoking history (non : current/ former)		0.164	0.032	0.828	0.029	
Initial T-bil (normal : abnormal)		8.793	1.097	70.455	0.041	
DDI (Control : Inducers)		0.024	0.001	0.794	0.037	
Dose adjustment (without : with)		18.231	2.552	130.229	0.004	
Control 與併用 PPI/ H2 blocker/Antacid 的病人						
All	PS (0-1 : 2-4)	0.442	0.271	0.719	0.001	
	RT (with : without)	1.687	1.057	2.692	0.028	
	EGFR mutation (+ : -)	0.280	0.178	0.442	0.000	
	ALT elevating (without : with)	0.199	0.073	0.545	0.002	
	Skin rash (with : without)	0.478	0.299	0.764	0.002	
	Dose adjustment (without : with)	2.510	1.541	4.088	0.000	
EGFR(+) & Adenocarcinoma	Initial ALT (normal : abnormal)	9.560	1.215	75.248	0.032	
	ALT elevating (without : with)	0.033	0.003	0.380	0.006	
EGFR(-) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	0.213	0.094	0.480	0.000	
	RT (with : without)	3.388	1.489	7.709	0.004	
	ALT elevating (without : with)	0.094	0.023	0.387	0.001	
	T-bil elevating (without : with)	0.240	0.078	0.739	0.013	
	Skin rash (with : without)	0.357	0.169	0.757	0.007	
	Dose adjustment (without : with)	3.477	1.546	7.821	0.003	

Variables 中，後項為前項之 reference。

Group	Variables	HR	95% CI		Sig
			Lower	Upper	
Control 與併用 Inhibitor 的病人					
All	Age	1.040	1.003	1.079	0.034
	PS (0-1 : 2-4)	0.131	0.038	0.452	0.001
	Stage (1-3a : 3b-4)	0.128	0.034	0.476	0.002
	Brain meta (without : with)	0.216	0.068	0.684	0.009
	EGFR mutation (+ : -)	0.036	0.008	0.150	0.000
	AST elevating (without : with)	0.024	0.002	0.367	0.007
	Dose adjustment (without : with)	16.044	3.758	68.492	0.000
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Gender (female : male)	0.027	0.001	0.644	0.026
	PS (0-1 : 2-4)	0.004	0.000	0.151	0.003
	Initial T-bil (normal : abnormal)	9.683	1.267	74.002	0.029
	Dose adjustment (without : with)	17.959	2.395	134.689	0.005
Control 與併用 PPI 的病人					
All	EGFR mutation (+ : -)	0.210	0.094	0.470	0.000
	AST elevating (without : with)	0.228	0.069	0.756	0.016
	Dose adjustment (without : with)	4.142	1.841	9.316	0.001
EGFR(+) & Adenocarcinoma	Gender (female : male)	5.926	1.004	34.973	0.049
	Smoking history (non : current/ former)	31.141	1.666	582.232	0.021
	Initial AST (normal : abnormal)	22.116	1.318	371.160	0.031
EGFR(-) & Adenocarcinoma	AST elevating (without : with)	0.036	0.002	0.766	0.033
	Gender (female : male)	0.027	0.001	0.668	0.027
	PS (0-1 : 2-4)	0.003	0.000	0.111	0.002
	Initial T-bil (normal : abnormal)	10.240	1.343	78.082	0.025
	DDI (Control : PPI)	0.016	0.001	0.303	0.006
	Dose adjustment (without : with)	19.015	2.538	142.447	0.004
Control 與併用 Esomeprazole 的病人					
All	Histology (adeno: non-adeno)	0.277	0.096	0.802	0.018
	EGFR mutation (+ : -)	0.191	0.084	0.433	0.000
	AST elevating (without : with)	0.056	0.009	0.347	0.002
	Dose adjustment (without : with)	5.993	2.276	15.781	0.000
EGFR(+) & Adenocarcinoma	Gender (female : male)	8.056	1.257	51.636	0.028
	Smoking history (non : current/ former)	19.185	1.872	196.573	0.013
	AST elevating (without : with)	0.044	0.002	0.988	0.049
	Skin rash (with : without)	7.414	1.017	54.022	0.048
EGFR(-) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	0.002	0.000	0.076	0.001
	Smoking history (non : current/ former)	0.164	0.032	0.828	0.029
	Initial T-bil (normal : abnormal)	8.793	1.097	70.455	0.041
	DDI (Control : Esomeprazole)	0.024	0.001	0.794	0.037
	Dose adjustment (without : with)	18.231	2.552	130.229	0.004
Control 與併用 non-Esomeprazole PPI 的病人					
All	PS (0-1 : 2-4)	0.120	0.035	0.418	0.001
	Stage (1-3a : 3b-4)	0.156	0.045	0.540	0.003
	Brain meta (without : with)	0.221	0.068	0.721	0.012
	EGFR mutation (+ : -)	0.032	0.007	0.140	0.000
	AST elevating (without : with)	0.016	0.001	0.258	0.004
	DDI (Control : non-Esomeprazole PPI)	0.133	0.023	0.783	0.026
	Dose adjustment (without : with)	17.416	3.848	78.833	0.000
EGFR(-) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	0.002	0.000	0.076	0.001
	Smoking history (non : current/ former)	0.164	0.032	0.828	0.029
	Initial T-bil (normal : abnormal)	8.793	1.097	70.455	0.041
	DDI (Control : non-Esomeprazole PPI)	0.018	0.001	0.562	0.022
	Dose adjustment (without : with)	18.231	2.552	130.229	0.004

Variables 中，後項為前項之 reference。

Group	Variables	HR	95% CI		Sig
			Lower	Upper	
Control 與併用 Lansoprazole 的病人					
All	Age	1.040	1.003	1.079	0.034
	PS (0-1 : 2-4)	0.131	0.038	0.452	0.001
	Stage (1-3a : 3b-4)	0.128	0.034	0.476	0.002
	Brain meta (without : with)	0.216	0.068	0.684	0.009
	EGFR mutation (+ : -)	0.036	0.008	0.150	0.000
	AST elevating (without : with)	0.024	0.002	0.367	0.007
	Dose adjustment (without : with)	16.044	3.758	68.492	0.000
	EGFR(-) & Adenocarcinoma	Gender (female : male)	0.027	0.001	0.644
	PS (0-1 : 2-4)	0.004	0.000	0.151	0.003
	Initial T-bil (normal : abnormal)	9.683	1.267	74.002	0.029
	Dose adjustment (without : with)	17.959	2.395	134.689	0.005
Control 與併用 Pantoprazole 的病人					
All	PS (0-1 : 2-4)	0.120	0.035	0.418	0.001
	Stage (1-3a : 3b-4)	0.156	0.045	0.540	0.003
	Brain meta (without : with)	0.221	0.068	0.721	0.012
	EGFR mutation (+ : -)	0.032	0.007	0.140	0.000
	AST elevating (without : with)	0.016	0.001	0.258	0.004
	DDI (Control : Pantoprazole)	0.133	0.023	0.783	0.026
	Dose adjustment (without : with)	17.416	3.848	78.833	0.000
	EGFR(-) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	0.002	0.000	0.076
	Smoking history (non : current/ former)	0.164	0.032	0.828	0.029
	Initial T-bil (normal : abnormal)	8.793	1.097	70.455	0.041
	DDI (Control : Pantoprazole)	0.018	0.001	0.562	0.022
	Dose adjustment (without : with)	18.231	2.552	130.229	0.004
Control 與併用 Rabeprazole 的病人					
All	Age	1.040	1.003	1.079	0.034
	PS (0-1 : 2-4)	0.131	0.038	0.452	0.001
	Stage (1-3a : 3b-4)	0.128	0.034	0.476	0.002
	Brain meta (without : with)	0.216	0.068	0.684	0.009
	EGFR mutation (+ : -)	0.036	0.008	0.150	0.000
	AST elevating (without : with)	0.024	0.002	0.367	0.007
	Dose adjustment (without : with)	16.044	3.758	68.492	0.000
	EGFR(-) & Adenocarcinoma	Gender (female : male)	0.027	0.001	0.644
	PS (0-1 : 2-4)	0.004	0.000	0.151	0.003
	Initial T-bil (normal : abnormal)	9.683	1.267	74.002	0.029
	Dose adjustment (without : with)	17.959	2.395	134.689	0.005
Control 與併用 Famotidine 的病人					
All	Age	1.040	1.003	1.078	0.032
	PS (0-1 : 2-4)	0.127	0.039	0.417	0.001
	Stage (1-3a : 3b-4)	0.126	0.034	0.463	0.002
	Brain meta (without : with)	0.219	0.070	0.692	0.010
	EGFR mutation (+ : -)	0.035	0.008	0.147	0.000
	AST elevating (without : with)	0.024	0.002	0.356	0.007
	Dose adjustment (without : with)	16.117	3.777	68.768	0.000
	EGFR(-) & Adenocarcinoma	Gender (female : male)	0.026	0.001	0.596
	PS (0-1 : 2-4)	0.004	0.000	0.119	0.002
	Initial T-bil (normal : abnormal)	9.947	1.302	75.998	0.027
	Dose adjustment (without : with)	18.479	2.462	138.669	0.005

Variables 中，後項為前項之 reference。

Group	Variables	HR	95% CI		Sig	
			Lower	Upper		
Control 與併用 Antacids 的病人						
All	Age	1.037	1.007	1.067	0.016	
	PS (0-1 : 2-4)	0.247	0.118	0.518	0.000	
	Stage (1-3a : 3b-4)	0.333	0.155	0.716	0.005	
	EGFR mutation (+ : -)	0.098	0.045	0.214	0.000	
	ALT elevating (without : with)	9.964	1.127	88.058	0.039	
	AST elevating (without : with)	0.037	0.007	0.204	0.000	
	Dose adjustment (without : with)	7.856	3.300	18.698	0.000	
	EGFR(-) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	0.006	0.001	0.073	0.000
		Other meta (without : with)	0.145	0.037	0.574	0.006
		Smoking history (non : current/ former)	0.039	0.006	0.246	0.001
Initial ALT (normal : abnormal)		17.338	1.977	152.034	0.010	
Skin rash (with : without)		0.073	0.015	0.358	0.001	
DDI (Control: Antacids)		10.329	1.838	58.043	0.008	
Dose adjustment (without : with)		138.954	12.270	1573.570	0.000	
Control 與併用 MgO 的病人						
All	Age	1.040	1.007	1.073	0.017	
	PS (0-1 : 2-4)	0.285	0.133	0.612	0.001	
	Stage (1-3a : 3b-4)	0.365	0.160	0.836	0.017	
	EGFR mutation (+ : -)	0.091	0.038	0.214	0.000	
	AST elevating (without : with)	0.055	0.005	0.556	0.014	
	Dose adjustment (without : with)	7.380	3.045	17.885	0.000	
	EGFR(+) & Adenocarcinoma	Initial D-bil (normal : abnormal)	0.069	0.005	0.858	0.038
	EGFR(-) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	0.006	0.001	0.073	0.000
		Other meta (without : with)	0.145	0.037	0.574	0.006
		Smoking history (non : current/ former)	0.039	0.006	0.246	0.001
Initial ALT (normal : abnormal)		17.338	1.977	152.034	0.010	
Skin rash (with : without)		0.073	0.015	0.358	0.001	
EGFR(-) & Adenocarcinoma	DDI (Control : MgO)	10.329	1.838	58.043	0.008	
	Dose adjustment (without : with)	138.954	12.270	1573.570	0.000	
Control 與併用 Nacid 的病人						
All	Age	1.056	1.014	1.100	0.009	
	PS (0-1 : 2-4)	0.112	0.033	0.379	0.000	
	Stage (1-3a : 3b-4)	0.077	0.018	0.328	0.001	
	Brain meta (without : with)	0.201	0.063	0.641	0.007	
	EGFR mutation (+ : -)	0.028	0.006	0.124	0.000	
	ALT elevating (without : with)	17.504	1.421	215.576	0.025	
	AST elevating (without : with)	0.013	0.001	0.120	0.000	
	Dose adjustment (without : with)	22.678	4.901	104.937	0.000	
	EGFR(-) & Adenocarcinoma	Gender (female : male)	0.027	0.001	0.644	0.026
		PS (0-1 : 2-4)	0.004	0.000	0.151	0.003
Initial T-bil (normal : abnormal)		9.683	1.267	74.002	0.029	
Dose adjustment (without : with)		17.959	2.395	134.689	0.005	

Variables 中，後項為前項之 reference。

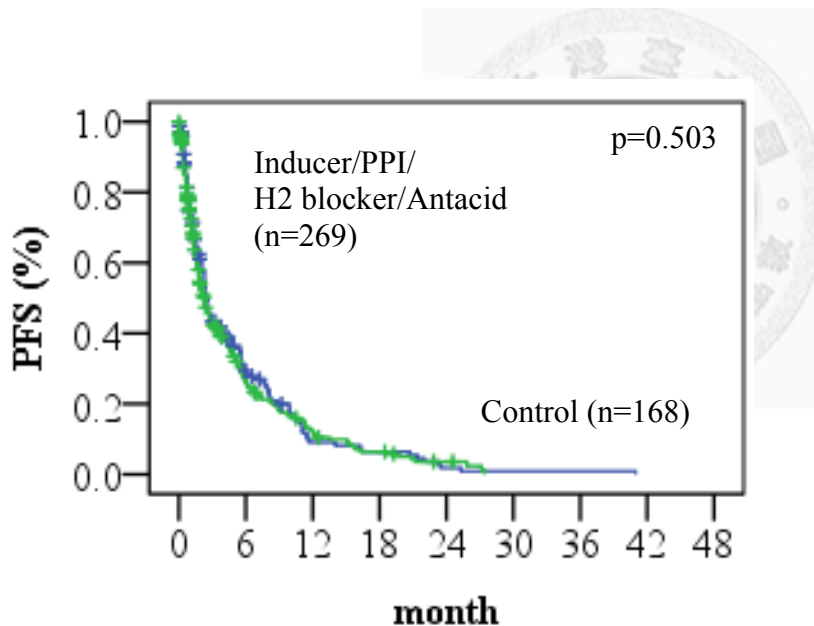
4.4.3 Time to treatment failure (TTF)

排除「同時併用藥物濃度增加及濃度減少的藥物」51人，餘443人，平均TTF為2.07個月(95% CI 1.76-2.28)。「併用藥物」TTF之HR為1.01(95% CI 0.98-1.05, p=0.523)。

「併用Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」比「Control」(圖二十四、圖二十五、表三十九、表五十三)

Control組TTF為2.30個月(95% CI 1.83-2.77)，Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid組TTF為1.84個月(95% CI 1.46-2.25)，比較control組與Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid之TTF，未達顯著差異(p=0.783)。單變項分析中，TTF之HR為1.072(95% CI 0.847-1.315, p=0.505)。多變項分析中，「併用Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」不顯著增加HR。

次分析「EGFR mutation」及「Histology」中，「併用Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」仍不顯著影響TTF。單變項分析及多變項分析中，「併用Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」均不影響HR。



圖二十四、TTF (Inducer/PPI/H2 blocker/ Antacid vs. Control)

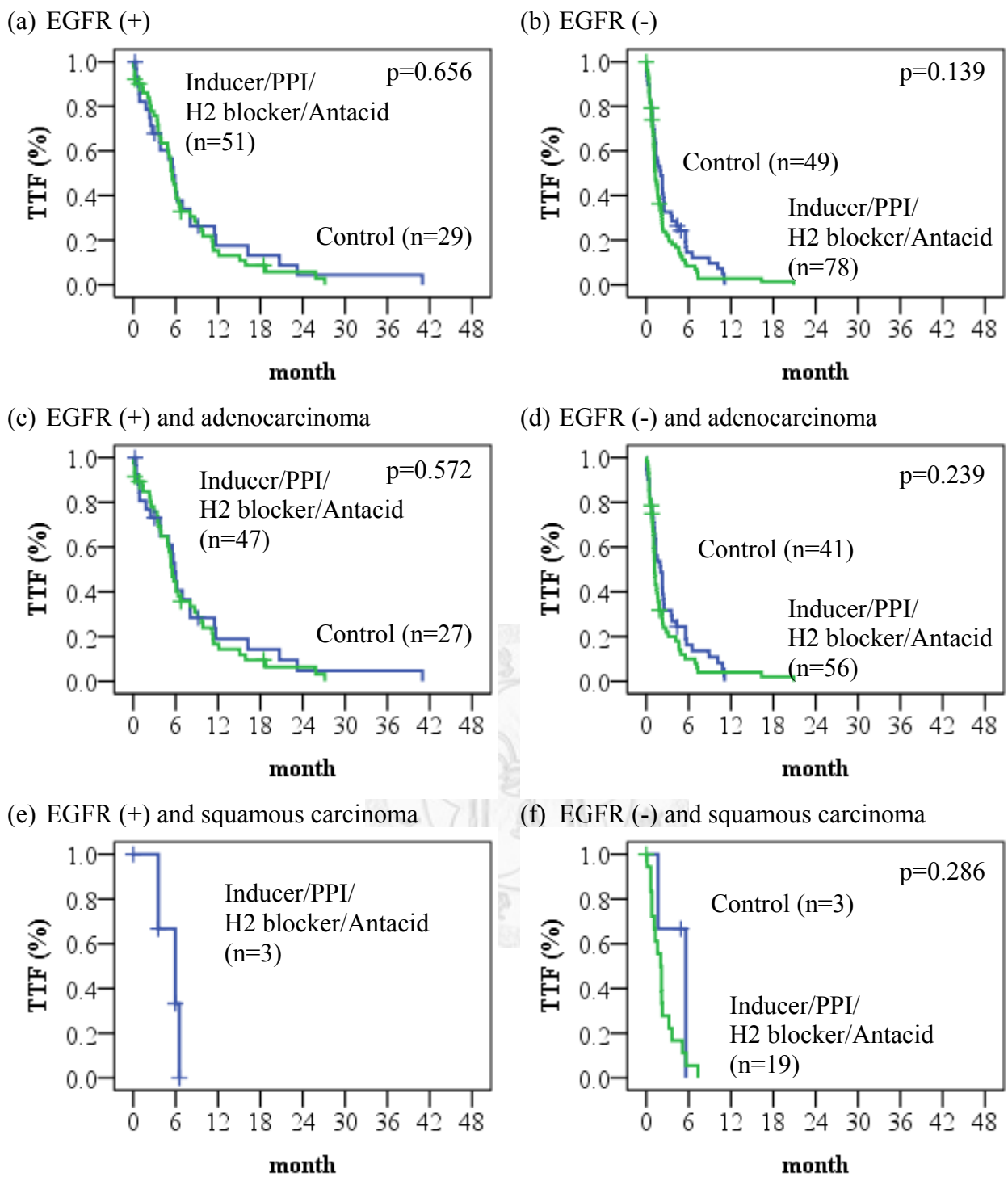


圖 二十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 TTF (Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid vs. Control)

表 三十九、次分析 TTF 之 HR (Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.072	0.874	1.315	0.505
EGFR(+)	0.974	0.574	1.652	0.922
Adenocarcinoma	0.988	0.566	1.724	0.966
EGFR(-)	1.351	0.894	2.040	0.153
Adenocarcinoma	1.353	0.849	2.155	0.203
Squamous carcinoma	1.942	0.420	8.983	0.396

「併用 Inducer」比「Control」(圖二十六、圖二十七、表四十、表五十三)

Control 組 TTF 為 2.30 個月 (95% CI 1.83-2.77)，Inducer 組 TTF 為 1.68 個月(95% CI 0.68-2.68)，比較 control 組與 Inducer 之 TTF，達統計差異($p=0.015$)。單變項分析中，TTF 之 HR 為 1.672 (95% CI 1.084-2.579， $p=0.020$)。多變項分析中，不顯著增加 HR。

「EGFR mutation」及「Histology」中，發現「併用 Inducer」不顯著影響 TTF。單變項分析中，亦不影響 HR。多變項分析中，「併用 Inducer」顯著增加「EGFR mutation(-)且 adenocarcinoma」的風險。

「併用 PPI/H2 blocker/Antacid」比「Control」(圖二十六、圖二十八、表四十一、表五十三)

Control 組 TTF 為 2.30 個月 (95% CI 1.83-2.77)，PPI/H2 blocker/Antacid 組 TTF 為 2.10 個月(95% CI 1.74-2.46)，比較 control 組與 PPI/H2 blocker/Antacid 之 TTF，達統計差異($p=0.866$)。單變項分析中，Hazard ratio 為 0.982 (95% CI 0.792-1.217， $p=0.867$)。多變項分析中，不顯著增加 HR。

「EGFR mutation」及「Histology」中，發現「併用 PPI/H2 blocker/Antacid」不顯著影響 TTF。單變項分析及多變項分析中，均不影響 HR。

「併用 Inhibitor」比「Control」(圖二十六、圖二十九、表四十二、表五十三)

Control 組 TTF 為 2.30 個月 (95% CI 1.83-2.77)，Inhibitor 組 TTF 為 1.64 個月(95% CI 1.38-1.90)，比較 control 組與 Inhibitor 之 TTF，未達統計差異($p=0.812$)。單變項分析中，無法求得 HR，因共變數為零。多變項分析中，不顯著增加 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 Inhibitor」不顯著影響 TTF。單變項分析及多變項分析中，均不顯著增加 HR。

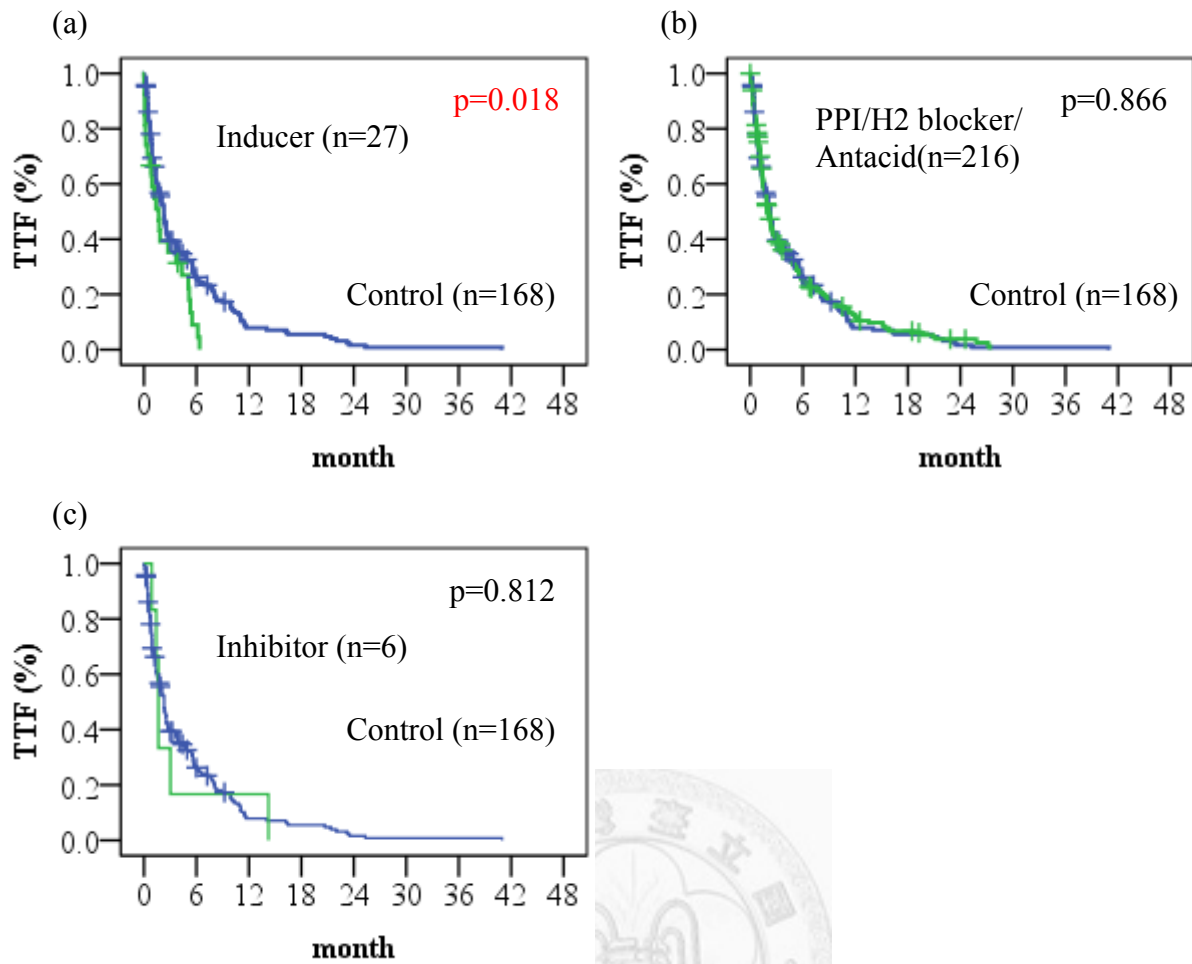


圖 二十六、TTF (a) Inducer vs. Control (b) PPI/H2 blocker/Antacid vs. control (c) Inhibitor vs. Control

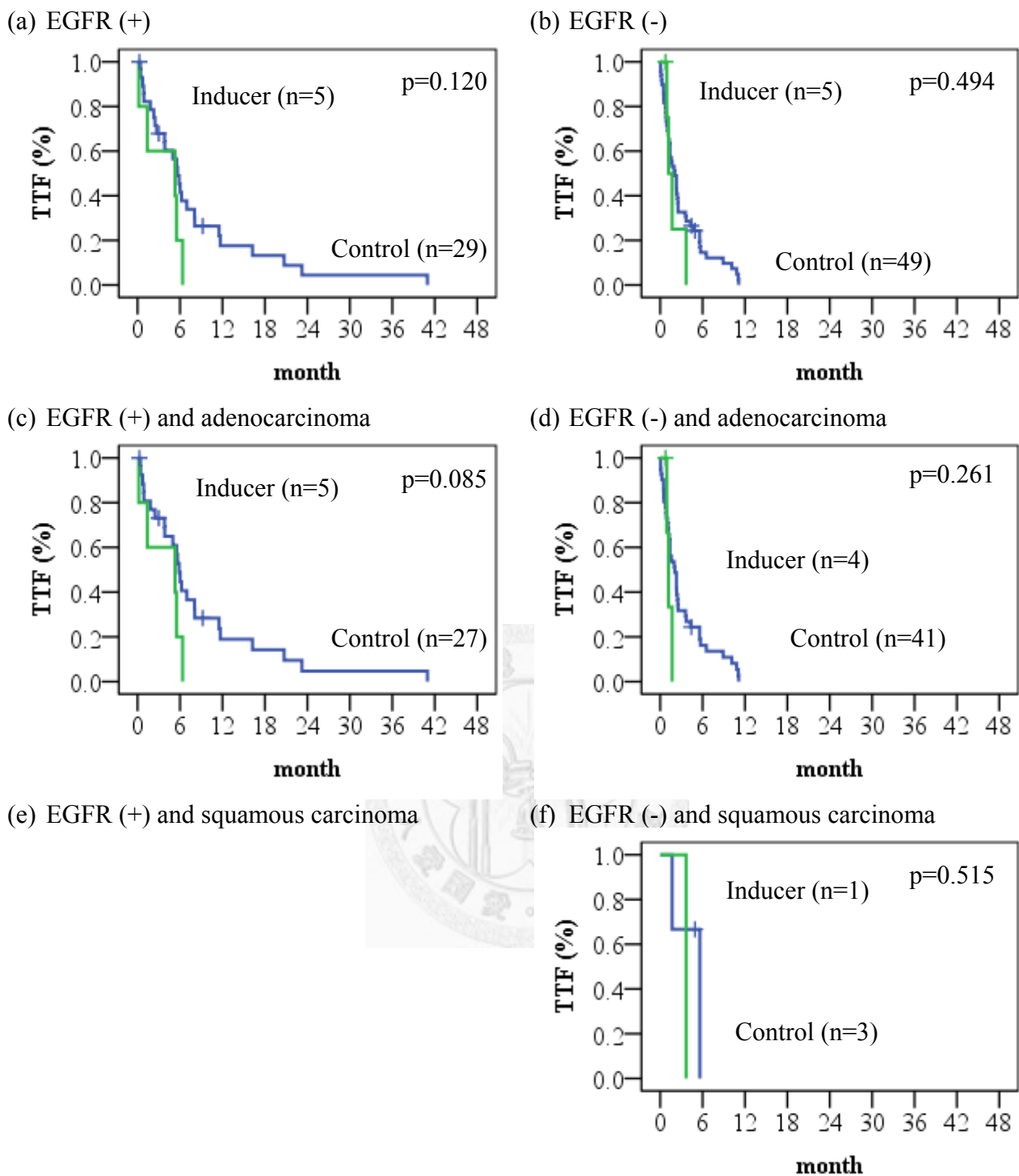


圖 二十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 TTF (Inducer vs. Control)

表 四十、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF 之 HR (Inducer vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.672	1.084	2.579	0.020
EGFR(+)	2.176	0.797	5.944	0.129
Adenocarcinoma	2.392	0.861	6.649	0.095
EGFR(-)	1.430	0.505	4.046	0.500
Adenocarcinoma	1.984	0.581	6.773	0.274
Squamous carcinoma	2.449	0.151	39.723	0.529

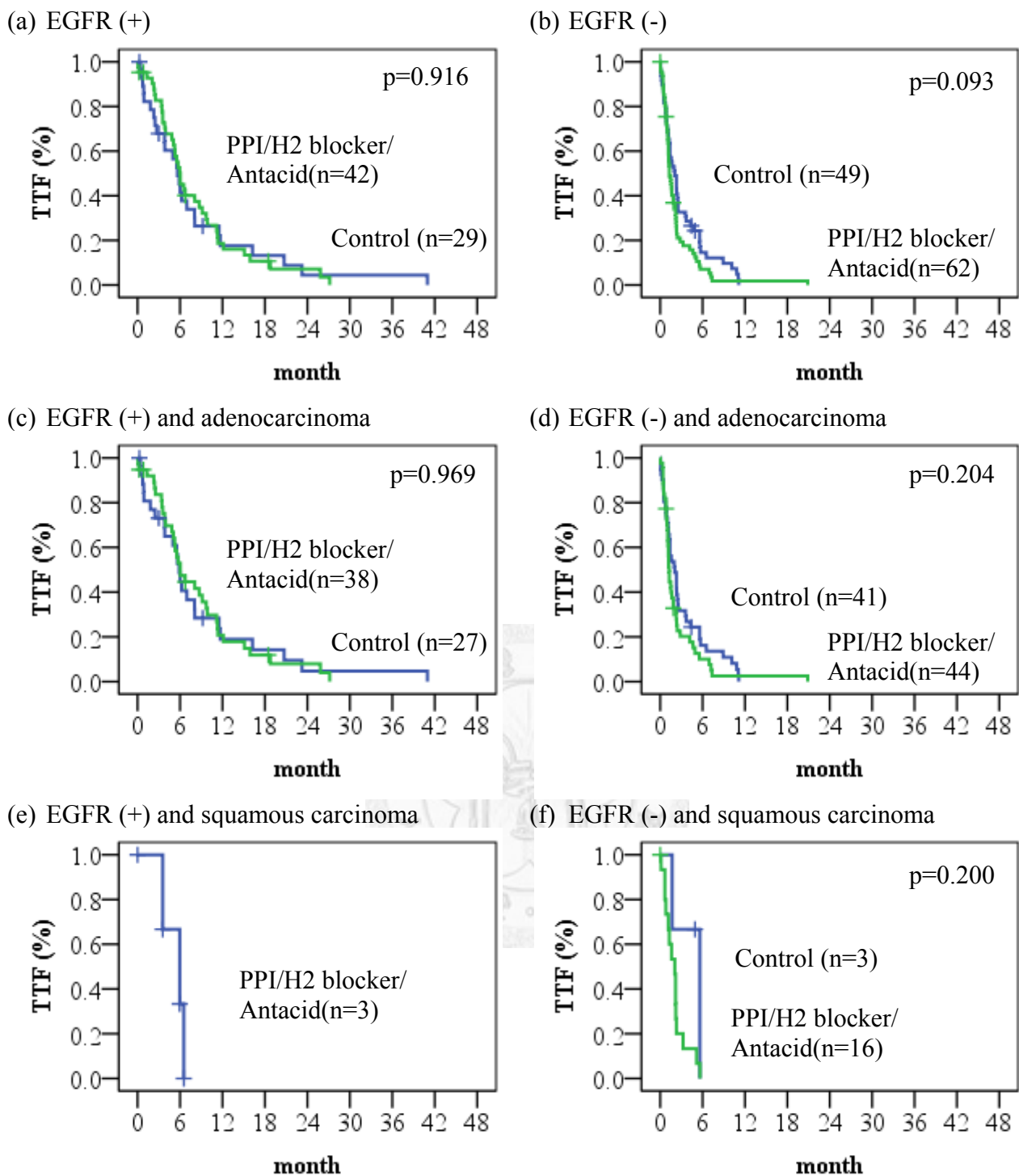


圖 二十八、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 TTF (PPI/H2 blocker/Antacid vs. control)

表 四十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF 之 HR (PPI/H2 blocker/Antacid vs. control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	0.982	0.792	1.217	0.867
EGFR(+)	0.973	0.586	1.616	0.916
Adenocarcinoma	0.990	0.582	1.684	0.969
EGFR(-)	1.393	0.942	2.059	0.096
Adenocarcinoma	1.327	0.853	2.064	0.209
Squamous carcinoma	2.559	0.570	11.488	0.220

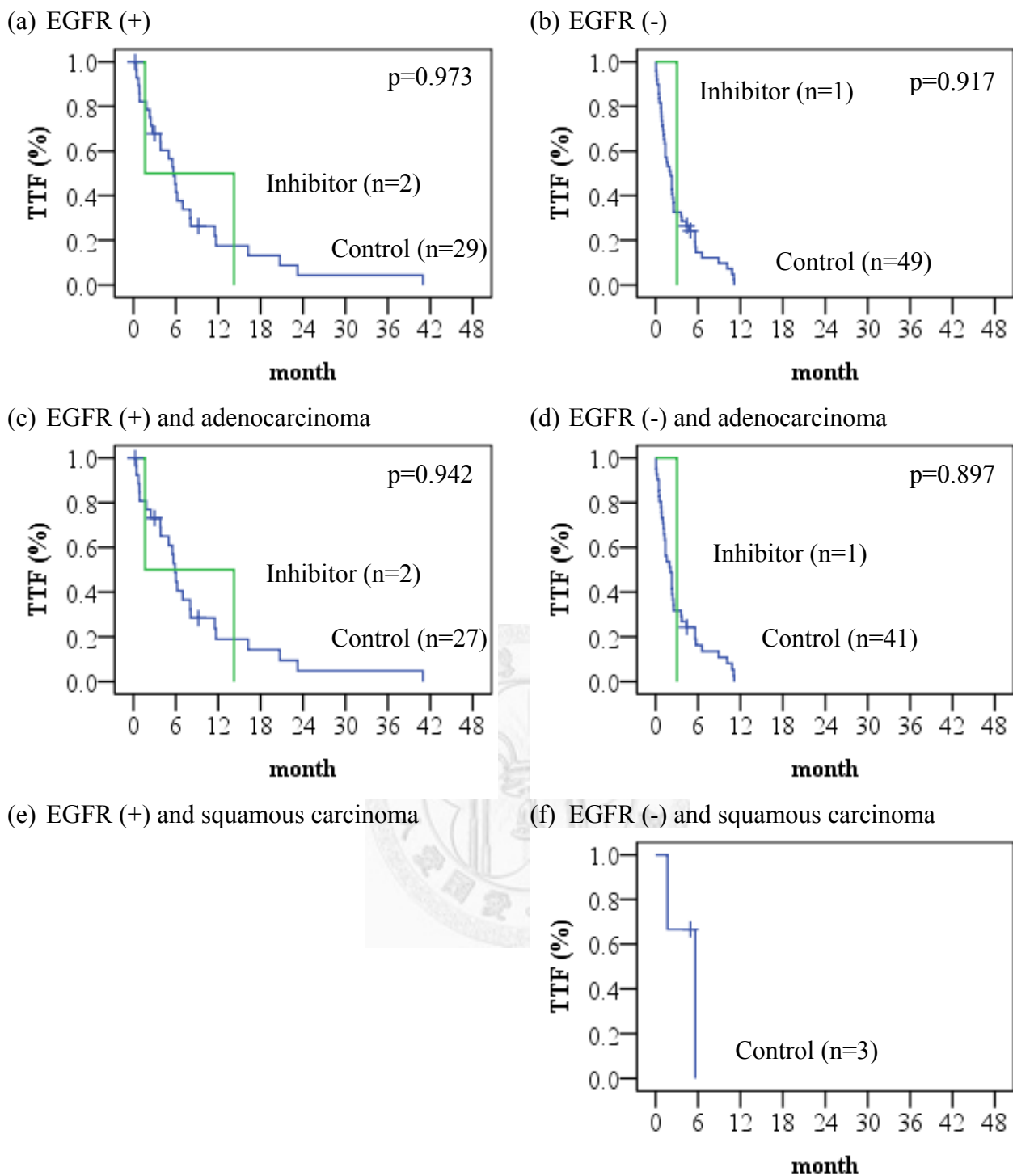


圖 二十九、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 TTF (Inhibitor vs. Control)

表 四十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF 之 HR (Inhibitor vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
EGFR(+)	1.025	0.238	4.424	0.973
Adenocarcinoma	1.056	0.243	4.579	0.942
EGFR(-)	0.901	0.123	6.606	0.918
Adenocarcinoma	0.877	0.119	6.476	0.898

「併用PPI」比「Control」(圖三十、圖三十一、表四十三、表五十三)

Control 組 TTF 為 2.30 個月 (95% CI 1.83-2.77), PPI 組 TTF 為 1.81 個月(95% CI 1.02-2.60),「併用 PPI」較 control 組有較短之 TTF ($p=0.014$)。單變項分析中,HR 為 1.535 (95% CI 1.015-2.321, $p=0.042$)。多變項分析中,不顯著增加 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中,發現「併用 PPI」皆不顯著影響 TTF。單變項分析中,亦不顯著增加 PD 風險。多變項分析中,「併用 PPI」會顯著增加「EGFR mutation(-)且 Adenocarcinoma」之 HR。

「併用Esomeprazole」比「Control」(圖三十、圖三十二、表四十四、表五十三)

Control 組 TTF 為 2.30 個月 (95% CI 1.83-2.77),Esomeprazole 組 TTF 為 2.76 個月(95% CI 0.00-6.04),比較 control 組與 Esomeprazole 之 TTF,未達統計差異($p=0.288$)。單變項分析中,HR 為 1.324 (95% CI 0.785-2.232, $p=0.293$)。多變項分析中,不顯著增加 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中,發現「併用 Esomeprazole」皆不顯著影響 TTF。單變項分析中,亦不顯著增加 PD 風險。多變項分析中,「併用 Esomeprazole」會顯著增加「EGFR mutation(-)且 Adenocarcinoma」之 HR。

「併用Non-Esomeprazole PPI」比「Control」(圖三十、圖三十三、表四十五、表五十三)

Control 組 TTF 為 2.30 個月 (95% CI 1.83-2.77),Non-Esomeprazole PPI 組 TTF 為 1.81 個月(95% CI 1.27-2.39),比較 control 組與 Non-Esomeprazole PPI 之 TTF,達統計差異($p=0.028$),HR 為 1.931 (95% CI 1.057-3.526, $p=0.032$)。多變項分析中,不顯著增加 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中,「併用 Non-Esomeprazole PPI」皆不顯著影響 TTF。單變項分析中,亦不顯著增加 PD 風險。多變項分析中,「併用 Non-Esomeprazole PPI」會顯著增加「EGFR mutation(-)且 Adenocarcinoma」之 HR。

「併用Lansoprazole」比「Control」(圖三十、圖三十四、表四十六、表五十三)

Control 組 TTF 為 2.30 個月 (95% CI 1.83-2.77), Lansoprazole 組 TTF 為 1.48 個月(95% CI 0.00-3.41), 比較 control 組與 Lansoprazole 之 TTF, 未達統計差異($p=0.052$)。單變項分析中, HR 為 2.198 (95% CI 0.804-6.008, $p=0.125$)。多變項分析中, 不顯著增加 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中, 發現「併用 Lansoprazole」皆不顯著影響 TTF。單變項分析及多變項分析中, 均不顯著增加 HR。

「併用Pantoprazole」比「Control」(圖三十、圖三十五、表四十七、表五十三)

Control 組 TTF 為 2.30 個月 (95% CI 1.83-2.77), Pantoprazole 組 TTF 為 1.81 個月(95% CI 0.59-3.04), 比較 control 組與 Pantoprazole 之 TTF, 未達統計差異($p=0.177$)。單變項分析中, HR 為 1.742 (95% CI 0.764-3.971, $p=0.187$)。多變項分析中, 不顯著增加 HR。

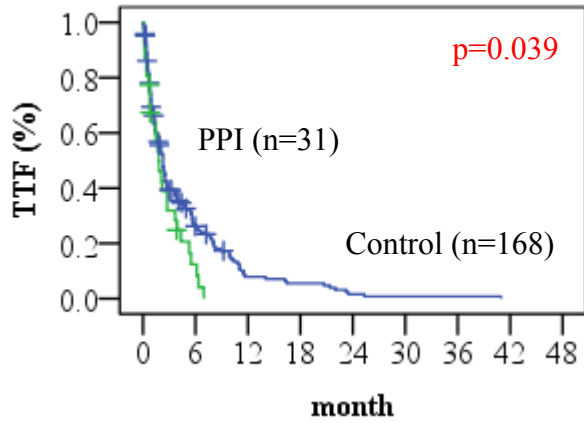
次分析「EGFR mutation」與「Histology」中, 發現「併用 Pantoprazole」皆不顯著影響 TTF。單變項分析中, 亦不顯著增加 PD 風險。多變項分析中, 「併用 Pantoprazole」會顯著增加「EGFR mutation(-)且 Adenocarcinoma」之 HR。

「併用Rabeprazole」比「Control」(圖三十、圖三十六、表四十八、表五十三)

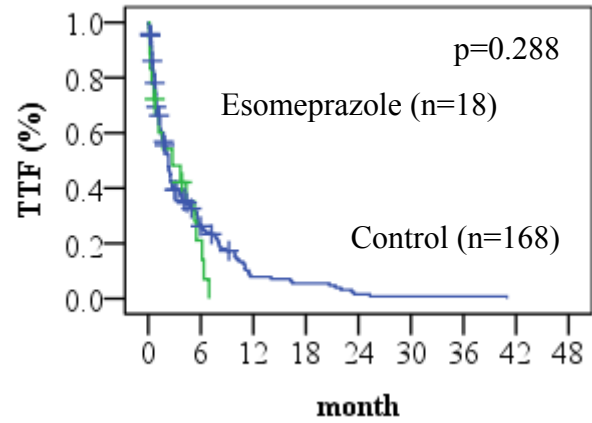
Control 組 TTF 為 2.30 個月 (95% CI 1.83-2.77), Rabeprazole 組 TTF 為 1.45 個月, 比較 control 組與 Rabeprazole 組之 TTF, 未達統計差異($p=0.344$)。單變項分析中, HR 為 1.941 (95% CI 0.474-7.951, $p=0.357$)。多變項分析中, 不顯著增加 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中, 發現「併用 Rabeprazole」皆不顯著影響 TTF。單變項分析及多變項分析中, 均不顯著增加 HR。

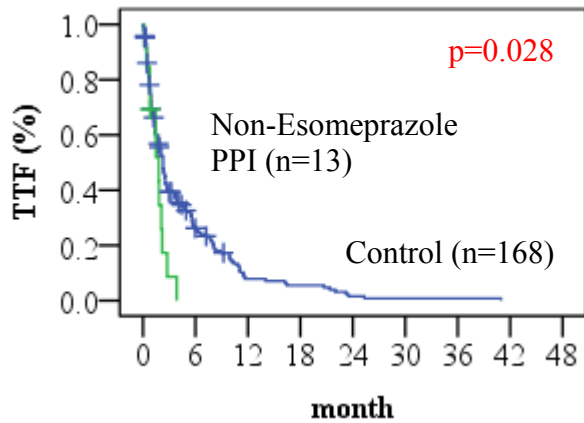
(a) PPI vs. Control



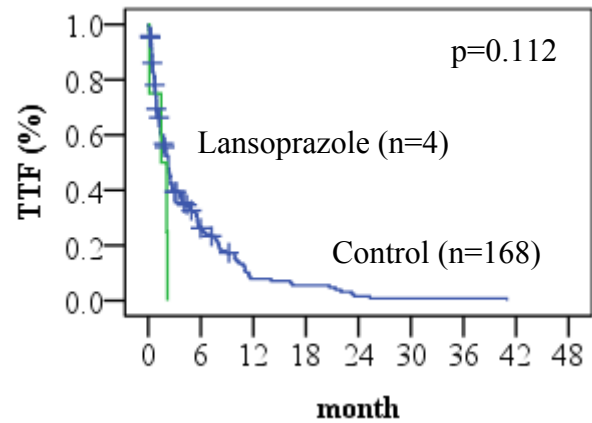
(b) Esomeprazole vs. Control



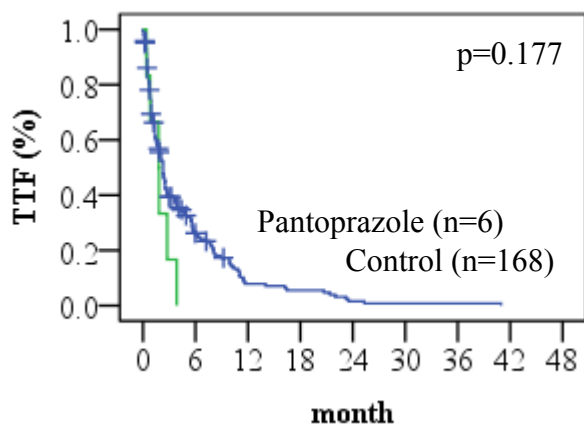
(c) Non-Esomeprazole PPI vs. Control



(d) Lansoprazole vs. Control



(e) Pantoprazole vs. Control



(f) Rabeprazole vs. Control

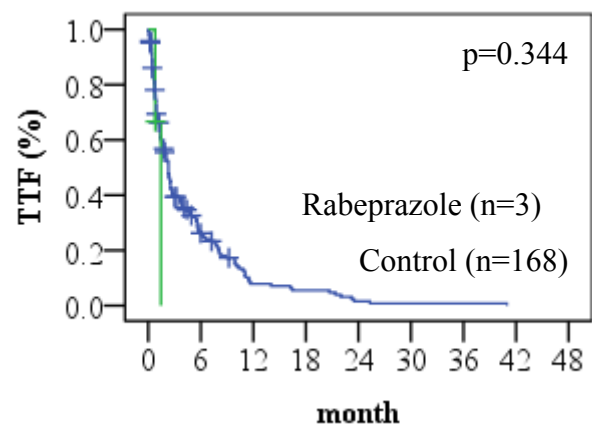


圖 三十、TTF (各類 PPI 之 subgroup 分析)

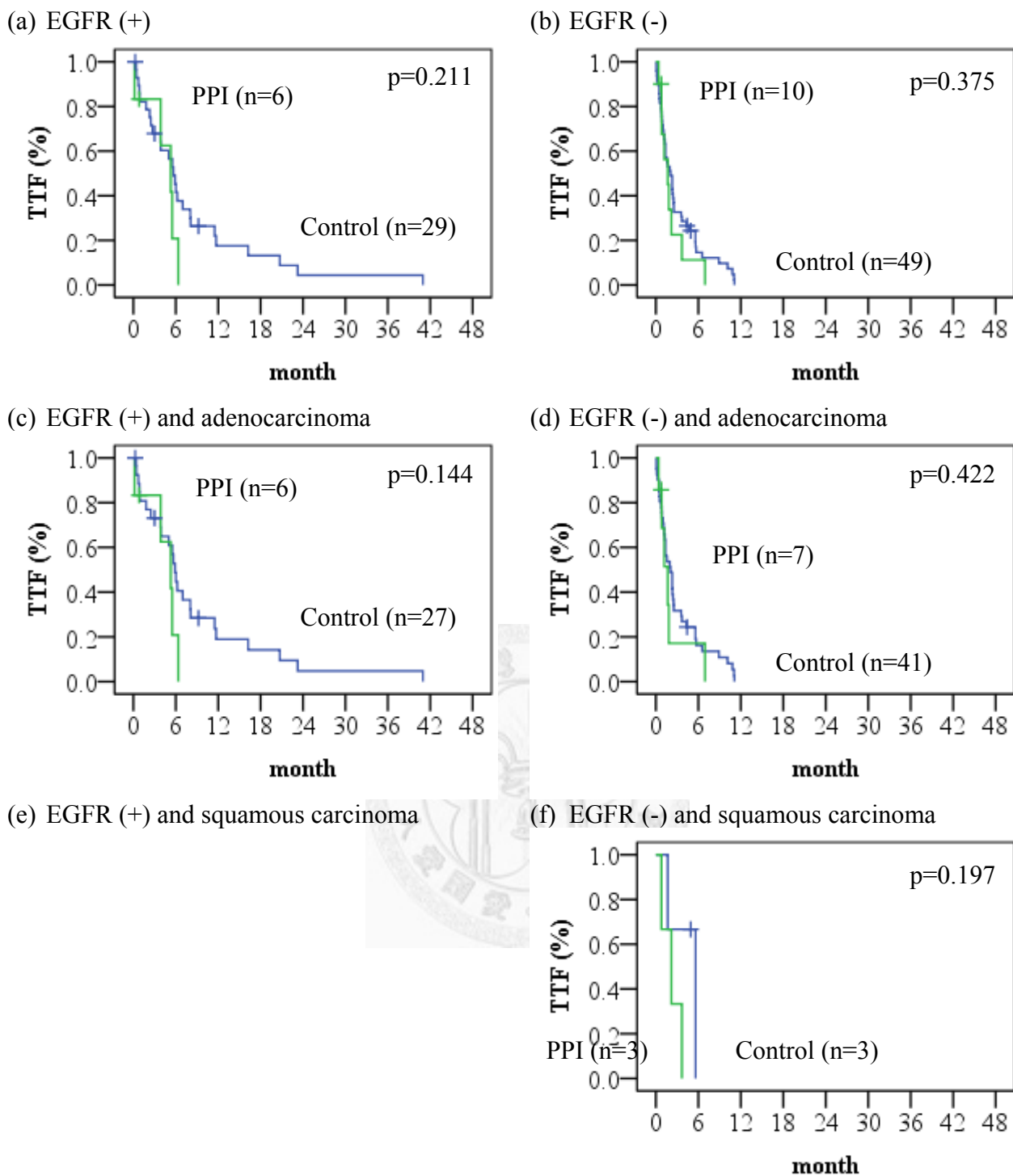


圖 三十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 TTF (PPI vs. Control)

表 四十三、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF 之 HR (PPI vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.535	1.015	2.321	0.042
EGFR(+)	1.879	0.686	5.153	0.220
Adenocarcinoma	2.110	0.756	5.889	0.154
EGFR(-)	1.382	0.669	2.852	0.382
Adenocarcinoma	1.423	0.594	3.411	0.429
Squamous carcinoma	4.033	0.412	39.509	0.231

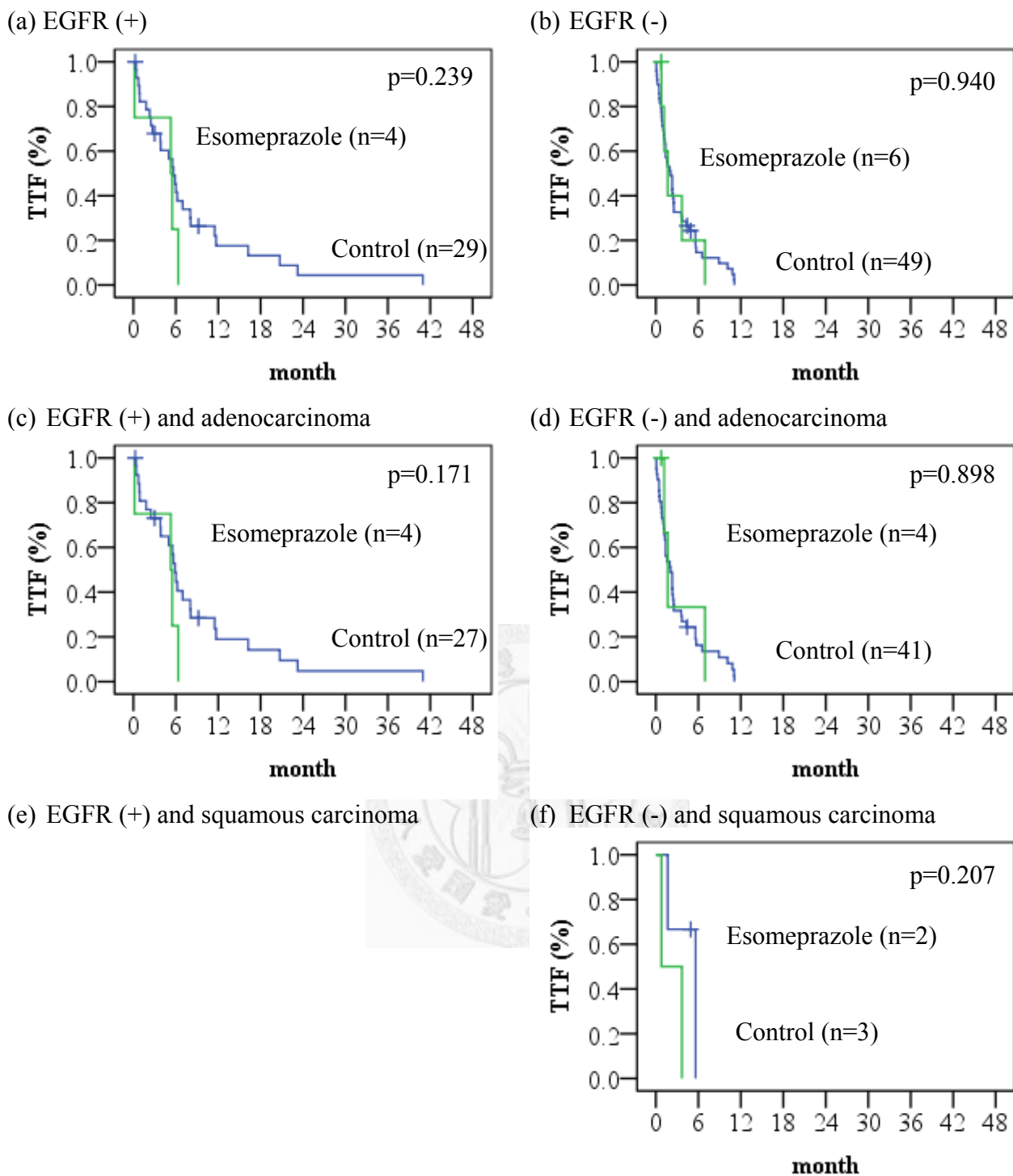


圖 三十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 TTF (Esomeprazole vs. Control)

表 四十四、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF 之 HR (Esomeprazole vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.324	0.785	2.232	0.293
EGFR(+)	1.910	0.638	5.718	0.247
Adenocarcinoma	2.133	0.702	6.483	0.182
EGFR(-)	1.036	0.409	2.623	0.941
Adenocarcinoma	0.926	0.283	3.025	0.899
Squamous carcinoma	4.215	0.374	47.514	0.244

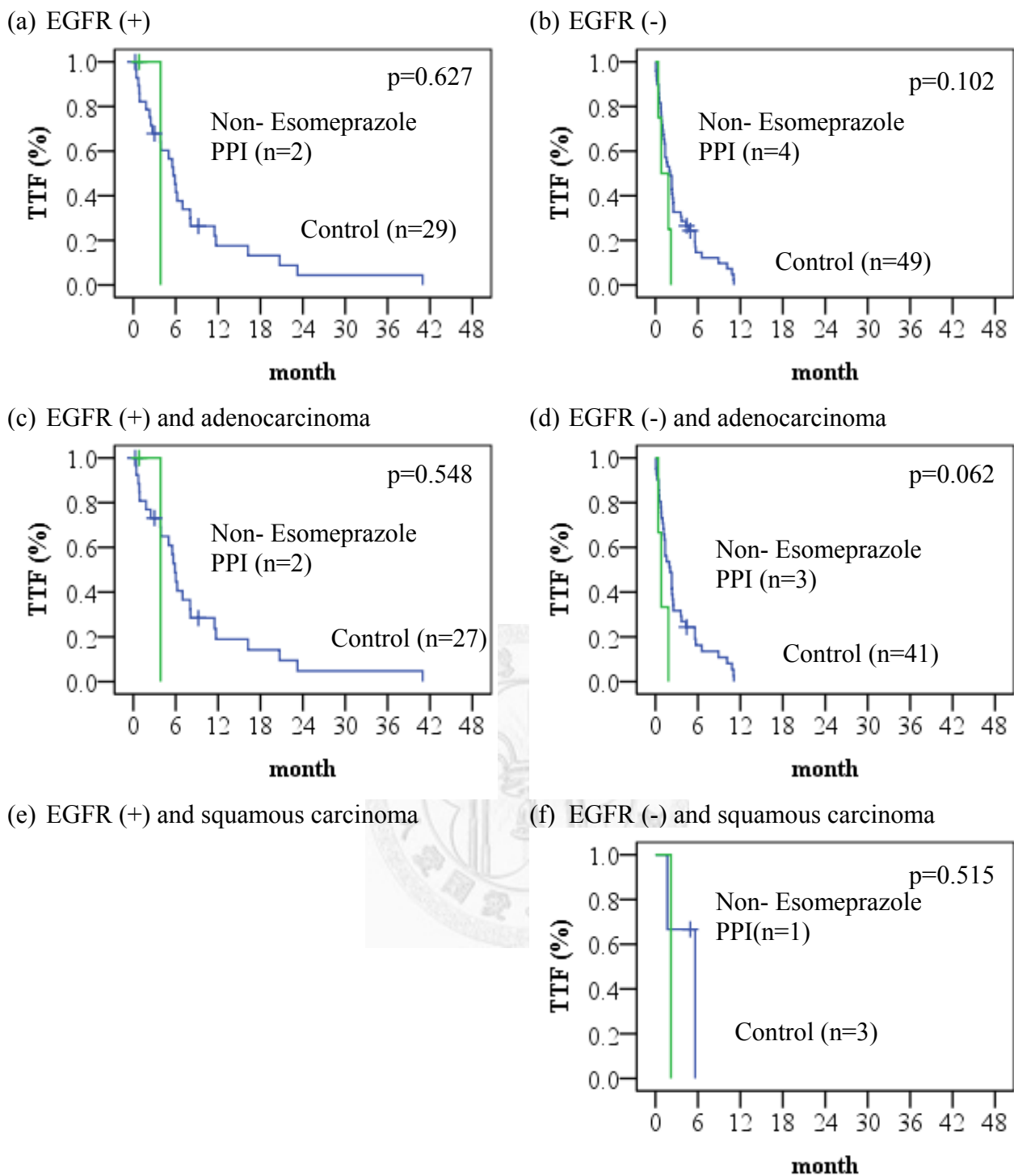


圖 三十三、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 TTF (Non-Esomeprazole PPI vs. Control)

表 四十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF 之 HR (Non-Esomeprazole PPI vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.931	1.057	3.526	0.032
EGFR(+)	1.650	0.212	12.832	0.632
Adenocarcinoma	1.862	0.235	14.772	0.556
EGFR(-)	2.344	0.814	6.754	0.115
Adenocarcinoma	3.006	0.884	10.224	0.078
Squamous carcinoma	2.449	0.151	39.723	0.529

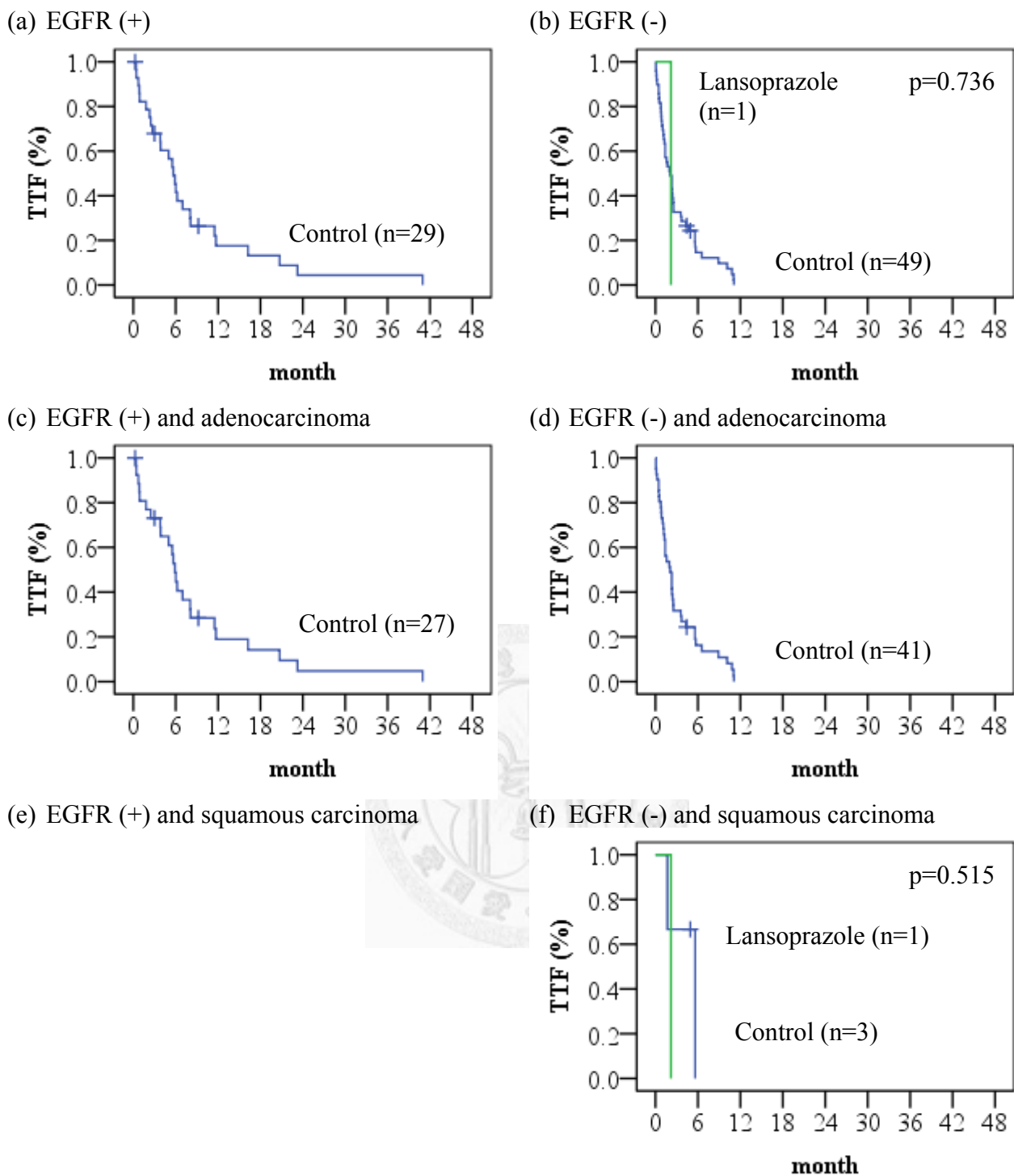


圖 三十四、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 TTF (Lansoprazole vs. Control)

表 四十六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF 之 HR (Lansoprazole vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	2.198	0.804	6.008	0.125
EGFR(-)	1.407	0.190	10.399	0.738
Squamous carcinoma	2.449	0.151	39.723	0.529

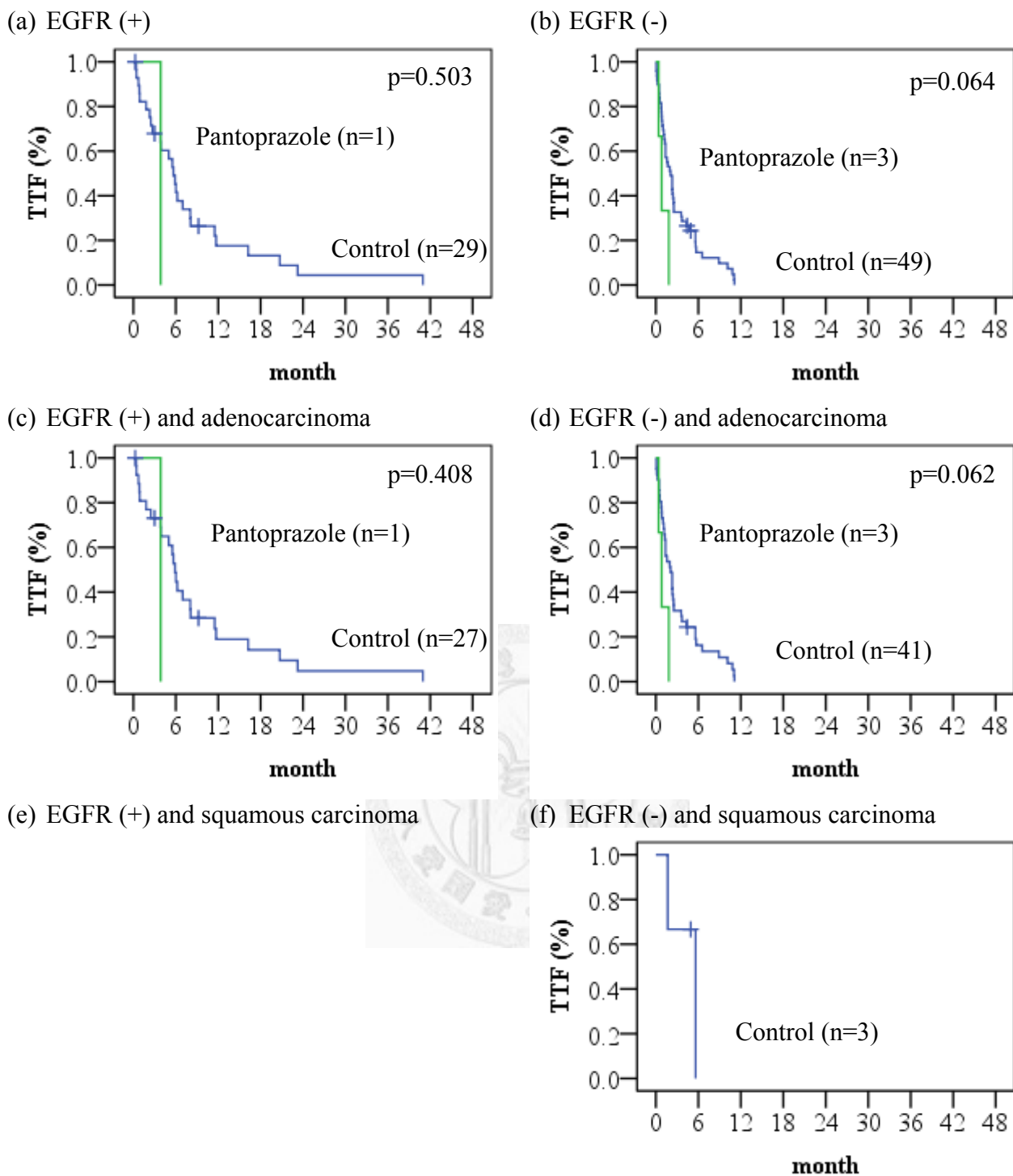


圖 三十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 TTF (Pantoprazole vs. Control)

表 四十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF 之 HR (Pantoprazole vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.742	0.764	3.971	0.187
EGFR(+)	1.979	0.255	15.362	0.514
Adenocarcinoma	2.321	0.293	18.355	0.425
EGFR(-)	2.948	0.880	9.874	0.080
Adenocarcinoma	3.006	0.884	10.224	0.078

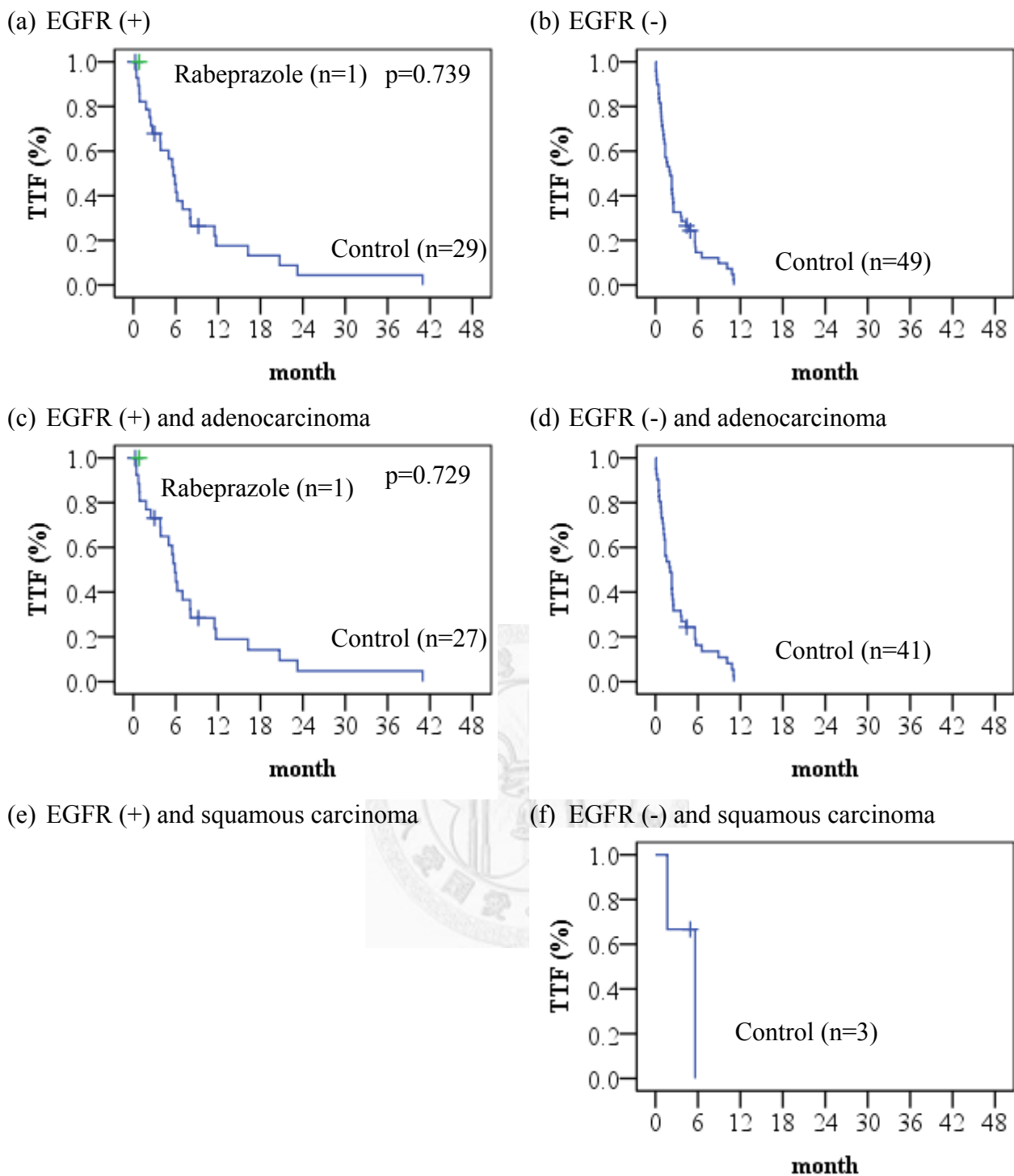


圖 三十六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 TTF (Rabeprazole vs. Control)

表 四十八、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF 之 HR (Rabeprazole vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.941	0.474	7.951	0.357
EGFR(+)	0.047	0.000	28322059031.506	0.825
Adenocarcinoma	0.047	0.000	10738309391.454	0.819

「併用Famotidine」比「Control」(圖三十七、圖三十八、表四十九、表五十三)

本研究統計結果，研究對象使用之 H2 blocker 僅有 Famotidine 一種。

Control 組 TTF 為 2.30 個月 (95% CI 1.83-2.77)，Famotidine 組 TTF 為 0.95 個月(95% CI 0.28-1.62)，比較 control 組與 Famotidine 之 TTF，達統計差異($p=0.020$)。單變項分析中，TTF 之 HR 為 2.792 (95% CI 1.123-6.942, $p=0.027$)。多變項分析中，不顯著增加 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 Famotidine」皆不顯著影響 TTF。單變項分析及多變項分析中，均不顯著增加 HR。

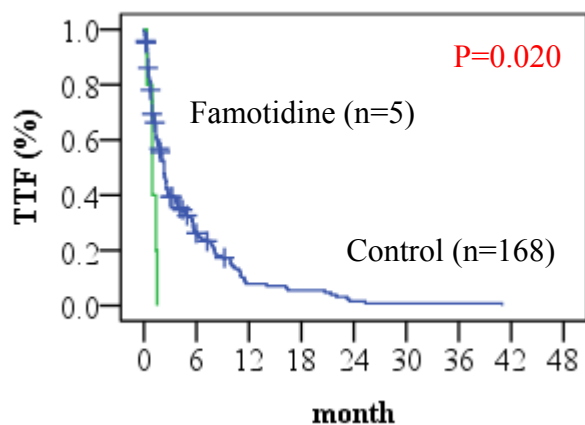


圖 三十七、TTF (Famotidine vs. Control)

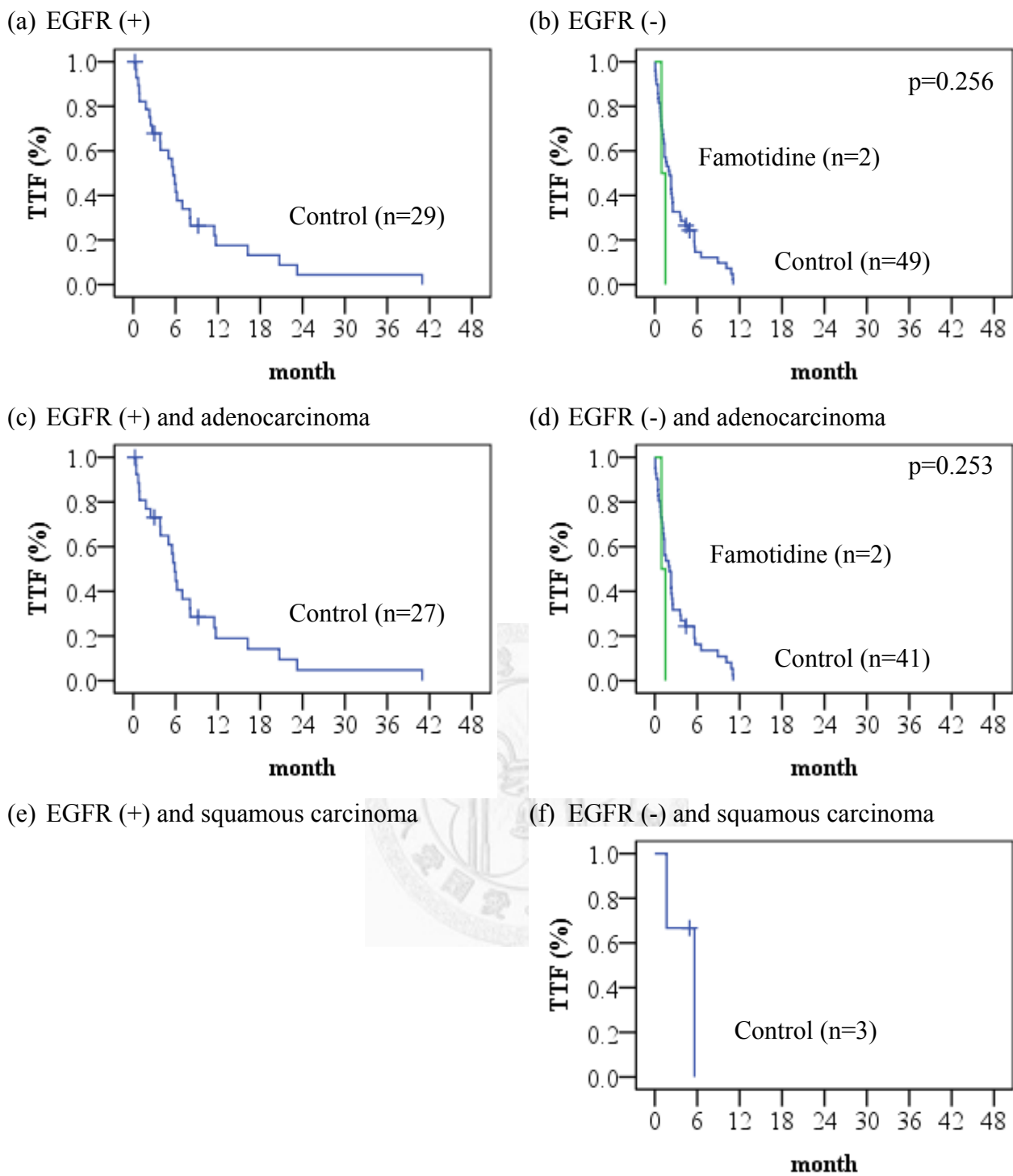


圖 三十八、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 TTF (Famotidine vs. Control)

表 四十九、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF 之 HR (Famotidine vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	2.792	1.123	6.942	0.027
EGFR(+)	2.262	0.529	9.673	0.271
Adenocarcinoma	2.280	0.527	9.857	0.270

「併用Antacid」比「Control」(圖三十九、圖四十、表五十、表五十三)

Control 組 TTF 為 2.30 個月 (95% CI 1.83-2.77)，Antacid 組 TTF 為 2.30 個月(95% CI 1.61-2.99)，比較 control 組與 Antacid 之 TTF，未達統計差異($p=0.962$)。單變項分析中，TTF 之 HR 為 1.006(95% CI 0.789-1.282， $p=0.962$)。多變項分析中，不顯著增加 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 Antacid」皆不顯著 TTF。單變項分析中，亦不顯著增加風險。多變項分析中，「併用 Antacid」會顯著增加「EGFR mutation(-) 且 Adenocarcinoma」之 HR。

「併用MgO」比「Control」(圖三十九、圖四十一、表五十一、表五十三)

Control 組 TTF 為 2.30 個月 (95% CI 1.83-2.77)，MgO 組 TTF 為 1.87 個月(95% CI 1.24-2.51)，比較 control 組與 MgO 之 TTF，未達統計差異($p=0.452$)。單變項分析中，TTF 之 HR 為 1.103 (95% CI 0.853-1.425， $p=0.454$)。多變項分析中，不顯著增加 HR。

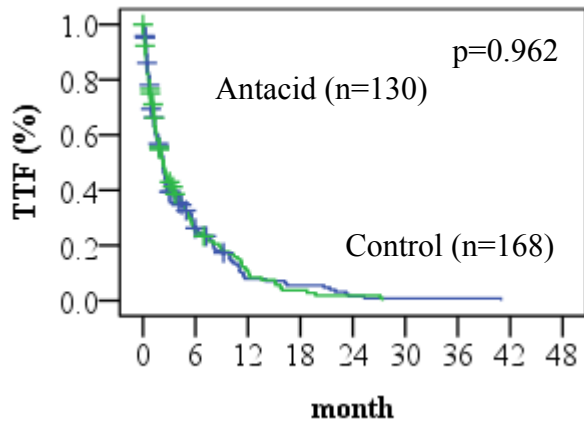
次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 MgO」皆不顯著 TTF。單變項分析中，亦不顯著增加風險。多變項分析中，「併用 MgO」會顯著增加「EGFR mutation(-) 且 Adenocarcinoma」之 HR。

「併用Nacid」比「Control」(圖三十九、圖四十二、表五十二、表五十三)

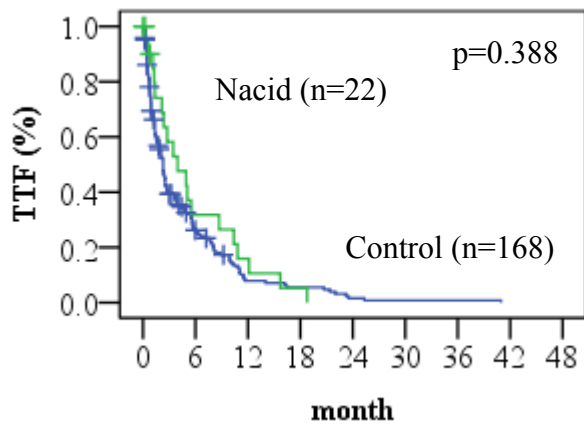
Control 組 TTF 為 2.30 個月 (95% CI 1.83-2.77)，Nacid 組 TTF 為 3.95 個月(95% CI 0.88-7.02)，比較 control 組與 Nacid 之 TTF，未達統計差異($p=0.388$)。單變項分析中，TTF 之 HR 為 0.811 (95% CI 0.502-1.310， $p=0.392$)。多變項分析中，不顯著增加 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 Nacid」皆不顯著 TTF。單變項分析及多變項分析中，不顯著增加 HR。

(a) Antacid vs. Control



(b) Nacid vs. Control



(c) MgO vs. Control

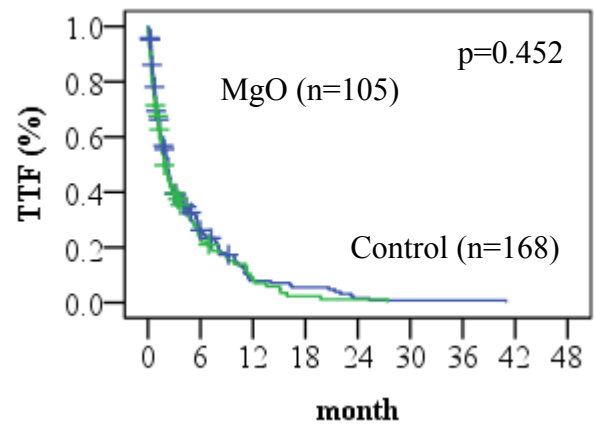


圖 三十九、TTF (各類 Antacid 之 subgroup 分析)

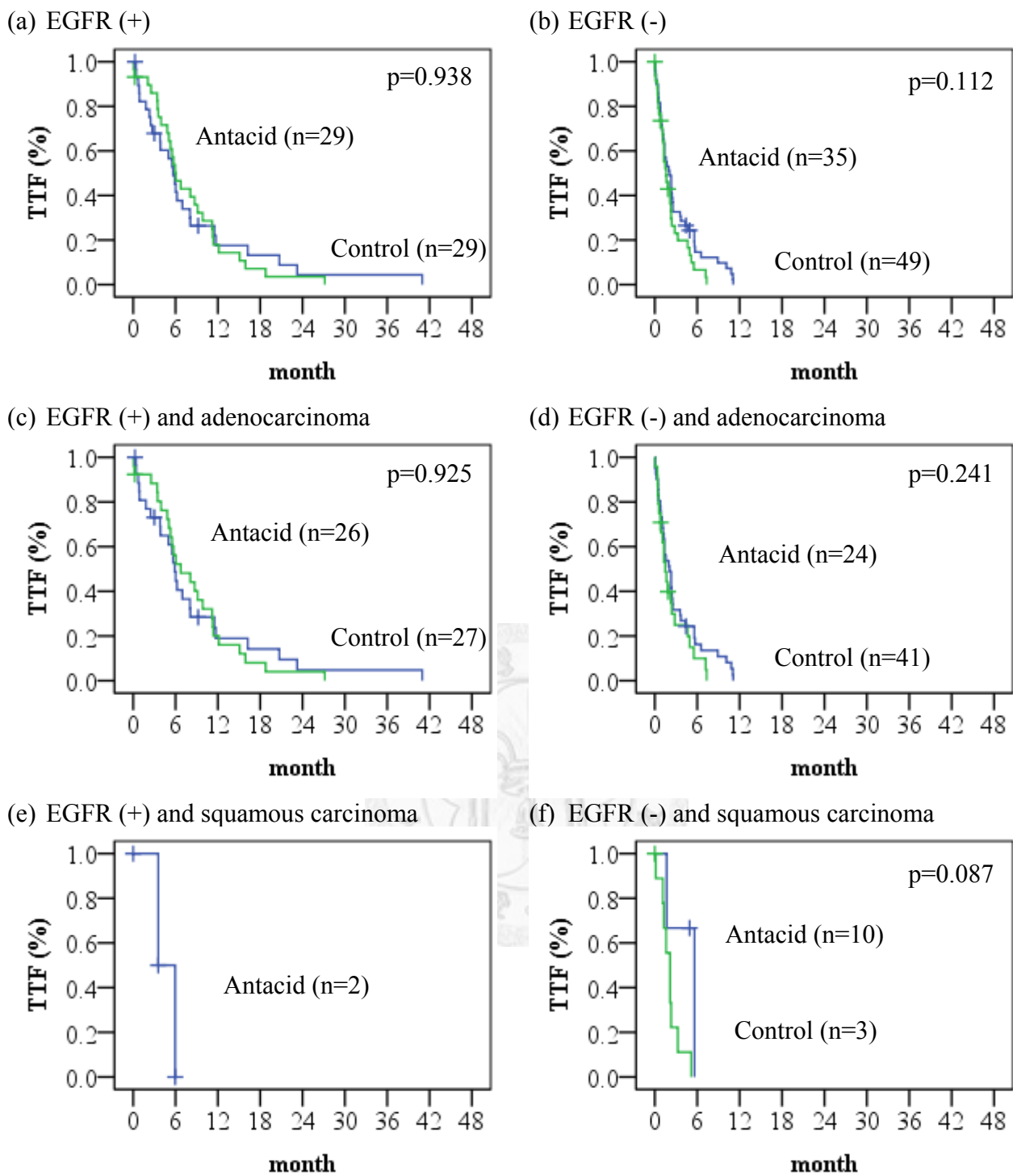


圖 四十、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 TTF (Antacid vs. Control)

表 五十、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF 之 HR (Antacid vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.006	0.789	1.282	0.962
EGFR(+)	1.023	0.593	1.762	0.936
Adenocarcinoma	1.028	0.580	1.821	0.925
EGFR(-)	1.450	0.911	2.308	0.117
Adenocarcinoma	1.374	0.803	2.350	0.246
Squamous carcinoma	5.047	0.630	40.456	0.127

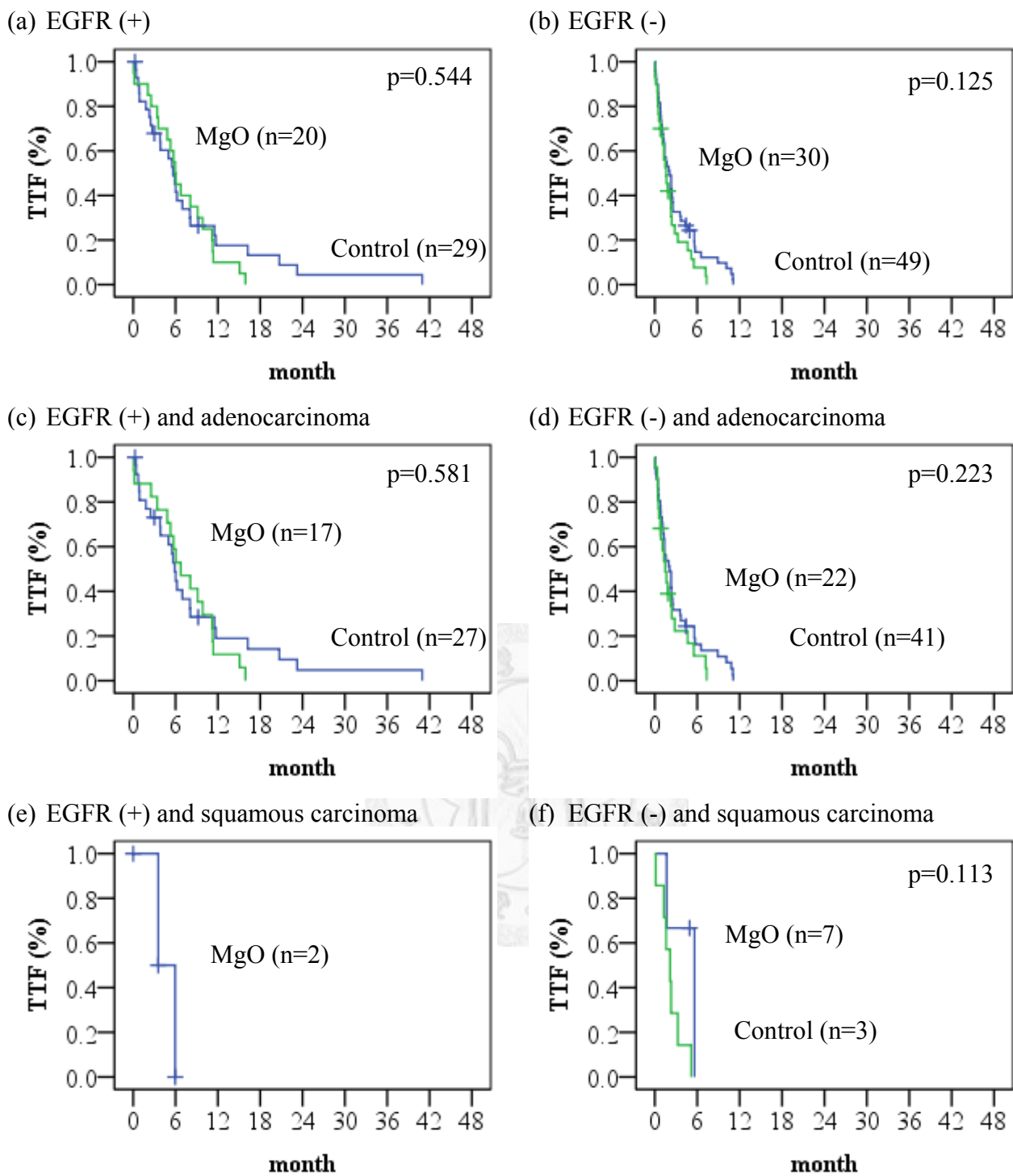


圖 四十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 TTF (MgO vs. Control)

表 五十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF 之 HR (MgO vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.103	0.853	1.426	0.454
EGFR(+)	1.208	0.656	2.225	0.545
Adenocarcinoma	1.201	0.625	2.307	0.582
EGFR(-)	1.451	0.896	2.350	0.130
Adenocarcinoma	1.404	0.808	2.441	0.229
Squamous carcinoma	4.710	0.573	38.686	0.149

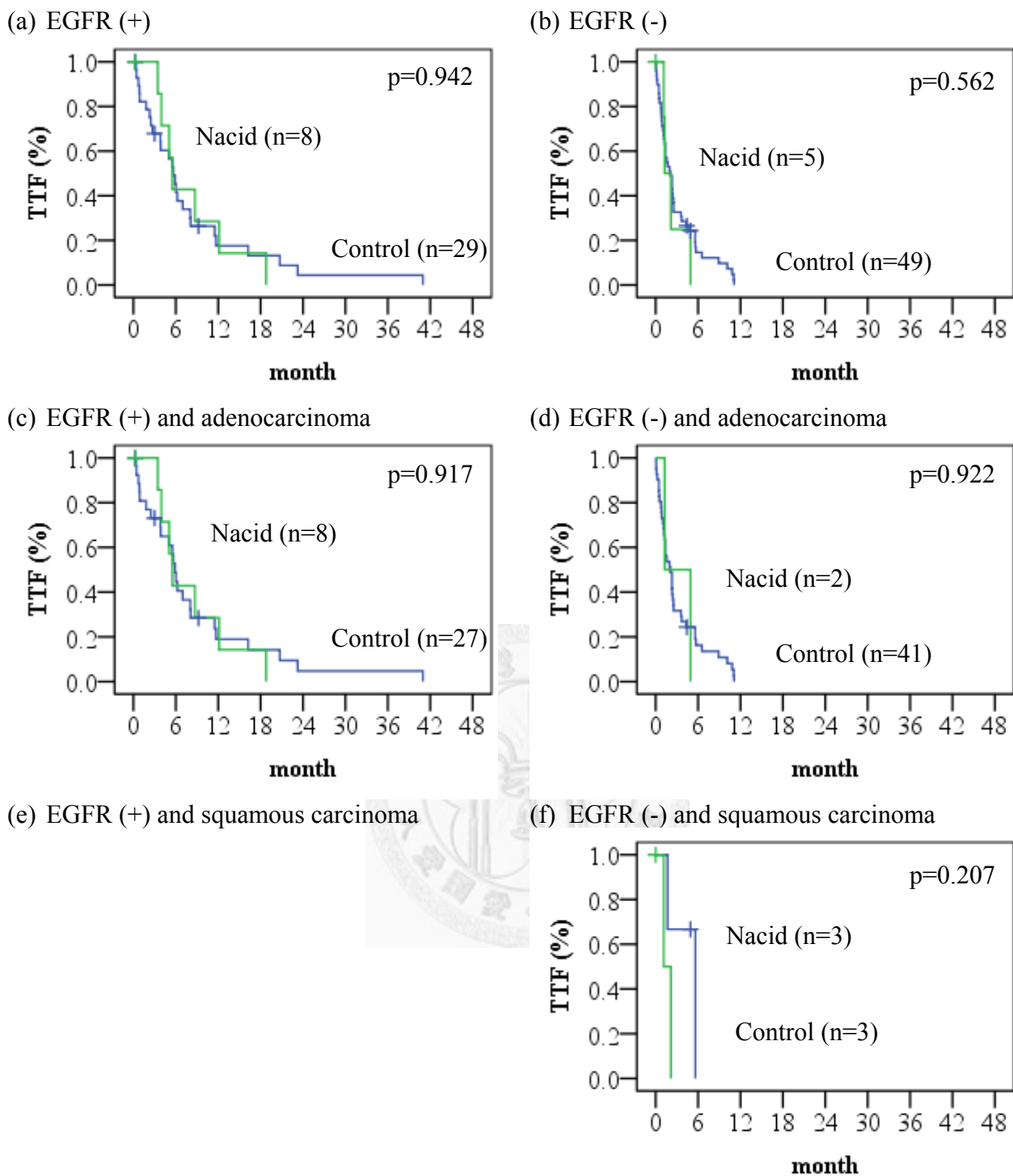


圖 四十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 TTF (Nacid vs. Control)

表 五十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」TTF 之 HR (Nacid vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	0.811	0.502	1.310	0.392
EGFR(+)	0.969	0.415	2.264	0.942
Adenocarcinoma	1.047	0.444	2.469	0.917
EGFR(-)	1.353	0.481	3.810	0.566
Adenocarcinoma	1.073	0.256	4.496	0.923
Squamous carcinoma	4.215	0.374	47.514	0.244

表 五十三、Multivariate analysis for TTF (HR [95% CI])

Group	Variables	HR	95% CI		Sig	
			Lower	Upper		
Control 與併用 Inducer/ PPI/ H2 blocker/Antacid 的病人						
All	PS (0-1 : 2-4)	0.456	0.266	0.784	0.004	
	EGFR mutation (+ : -)	0.276	0.171	0.446	0.000	
	AST elevating (without : with)	0.231	0.087	0.614	0.003	
	Dose adjustment (without : with)	2.713	1.619	4.548	0.000	
EGFR(+) & Adenocarcinoma	Initial ALT (normal : abnormal)	9.193	1.160	72.865	0.036	
	ALT elevating (without : with)	0.036	0.003	0.415	0.008	
EGFR(-) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	0.230	0.096	0.555	0.001	
	RT (with : without)	3.112	1.180	8.209	0.022	
	ALT elevating (without : with)	0.122	0.028	0.532	0.005	
	T-bil elevating (without : with)	0.289	0.091	0.920	0.036	
	Skin rash (with : without)	0.410	0.185	0.905	0.027	
	Dose adjustment (without : with)	2.983	1.219	7.300	0.017	
Control 與併用 Inducer 的病人						
All	EGFR mutation (+ : -)	0.278	0.130	0.592	0.001	
	AST elevating (without : with)	0.200	0.061	0.653	0.008	
	Dose adjustment (without : with)	4.177	1.798	9.708	0.001	
EGFR(+) & Adenocarcinoma	Smoking history (non : current/ former)	4.469	1.152	17.342	0.030	
	ALT elevating (without : with)	0.038	0.003	0.558	0.017	
EGFR(-) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	0.002	0.000	0.076	0.001	
	Smoking history (non : current/ former)	0.164	0.032	0.828	0.029	
	Initial T-bil (normal : abnormal)	8.793	1.097	70.455	0.041	
	DDI (Control : Inducers)	0.024	0.001	0.794	0.037	
	Dose adjustment (without : with)	18.231	2.552	130.229	0.004	
Control 與併用 PPI/ H2 blocker/Antacid 的病人						
All	PS (0-1 : 2-4)	0.442	0.271	0.719	0.001	
	RT (with : without)	1.687	1.057	2.692	0.028	
	EGFR mutation (+ : -)	0.280	0.178	0.442	0.000	
	ALT elevating (without : with)	0.199	0.073	0.545	0.002	
	Skin rash (with : without)	0.478	0.299	0.764	0.002	
	Dose adjustment (without : with)	2.510	1.541	4.088	0.000	
EGFR(+) & Adenocarcinoma	Initial ALT (normal : abnormal)	9.560	1.215	75.248	0.032	
	ALT elevating (without : with)	0.033	0.003	0.380	0.006	
EGFR(-) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	0.213	0.094	0.480	0.000	
	RT (with : without)	3.388	1.489	7.709	0.004	
	ALT elevating (without : with)	0.094	0.023	0.387	0.001	
	T-bil elevating (without : with)	0.240	0.078	0.739	0.013	
	Skin rash (with : without)	0.357	0.169	0.757	0.007	
	Dose adjustment (without : with)	3.477	1.546	7.821	0.003	
Control 與併用 Inhibitor 的病人						
All	Age	1.041	1.006	1.078	0.023	
	PS (0-1 : 2-4)	0.173	0.053	0.569	0.004	
	Stage (1-3a : 3b-4)	0.160	0.047	0.545	0.003	
	Brain meta (without : with)	0.215	0.075	0.617	0.004	
	EGFR mutation (+ : -)	0.063	0.018	0.215	0.000	
	AST elevating (without : with)	0.210	0.054	0.820	0.025	
	Dose adjustment (without : with)	10.446	2.962	36.832	0.000	
	EGFR(+) & Adenocarcinoma	Gender (female : male)	11.539	1.157	115.048	0.037
	EGFR(-) & Adenocarcinoma	Gender (female : male)	0.027	0.001	0.644	0.026
		PS (0-1 : 2-4)	0.004	0.000	0.151	0.003
	Initial T-bil (normal : abnormal)	9.683	1.267	74.002	0.029	
	Dose adjustment (without : with)	17.959	2.395	134.689	0.005	

Group	Variables	HR	95% CI		Sig	
			Lower	Upper		
Control 與併用 PPI 的病人						
All EGFR(+) & Adenocarcinoma EGFR(-) & Adenocarcinoma	EGFR mutation (+ : -)	0.240	0.110	0.523	0.000	
	AST elevating (without : with)	0.244	0.075	0.797	0.019	
	Dose adjustment (without : with)	3.936	1.771	8.747	0.001	
	Smoking history (non : current/ former)	4.650	1.213	17.827	0.025	
	Gender (female : male)	0.027	0.001	0.668	0.027	
	PS (0-1 : 2-4)	0.003	0.000	0.111	0.002	
	Initial T-bil (normal : abnormal)	10.240	1.343	78.082	0.025	
	DDI (Control : PPI)	0.016	0.001	0.303	0.006	
Dose adjustment (without : with)	19.015	2.538	142.447	0.004		
Control 與併用 Esomeprazole 的病人						
All EGFR(+) & Adenocarcinoma EGFR(-) & Adenocarcinoma	Histology (adeno: non-adeno)	0.335	0.119	0.942	0.038	
	EGFR mutation (+ : -)	0.248	0.114	0.542	0.000	
	AST elevating (without : with)	0.182	0.055	0.604	0.005	
	Dose adjustment (without : with)	4.389	1.888	10.204	0.001	
	Smoking history (non : current/ former)	4.469	1.152	17.342	0.030	
	PS (0-1 : 2-4)	0.002	0.000	0.076	0.001	
	Smoking history (non : current/ former)	0.164	0.032	0.828	0.029	
	Initial T-bil (normal : abnormal)	8.793	1.097	70.455	0.041	
	DDI (Control : Esomeprazole)	0.024	0.001	0.794	0.037	
	Dose adjustment (without : with)	18.231	2.552	130.229	0.004	
Control 與併用 non-Esomeprazole PPI 的病人						
All EGFR(+) & Adenocarcinoma EGFR(-) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	0.145	0.042	0.503	0.002	
	Stage (1-3a : 3b-4)	0.159	0.046	0.547	0.004	
	Brain meta (without : with)	0.148	0.042	0.517	0.003	
	EGFR mutation (+ : -)	0.033	0.008	0.145	0.000	
	AST elevating (without : with)	0.018	0.001	0.304	0.005	
	T-bil elevating (without : with)	0.107	0.014	0.800	0.030	
	Dose adjustment (without : with)	17.670	3.988	78.302	0.000	
	Gender (female : male)	11.904	1.200	118.122	0.034	
	AST elevating (without : with)	0.035	0.002	0.807	0.036	
	PS (0-1 : 2-4)	0.002	0.000	0.076	0.001	
	Smoking history (non : current/ former)	0.164	0.032	0.828	0.029	
	Initial T-bil (normal : abnormal)	8.793	1.097	70.455	0.041	
	DDI (Control : non-Esomeprazole PPI)	0.018	0.001	0.562	0.022	
	Dose adjustment (without : with)	18.231	2.552	130.229	0.004	
	Control 與併用 Lansoprazole 的病人					
	All EGFR(+) & Adenocarcinoma EGFR(-) & Adenocarcinoma	Age	1.041	1.006	1.078	0.023
PS (0-1 : 2-4)		0.173	0.053	0.569	0.004	
Stage (1-3a : 3b-4)		0.160	0.047	0.545	0.003	
Brain meta (without : with)		0.215	0.075	0.617	0.004	
EGFR mutation (+ : -)		0.063	0.018	0.215	0.000	
AST elevating (without : with)		0.210	0.054	0.820	0.025	
Dose adjustment (without : with)		10.446	2.962	36.832	0.000	
Gender (female : male)		11.539	1.157	115.048	0.037	
Gender (female : male)		0.027	0.001	0.644	0.026	
PS (0-1 : 2-4)		0.004	0.000	0.151	0.003	
Initial T-bil (normal : abnormal)		9.683	1.267	74.002	0.029	
Dose adjustment (without : with)	17.959	2.395	134.689	0.005		

Variables 中，後項為前項之 reference。

Group	Variables	HR	95% CI		Sig
			Lower	Upper	
Control 與併用 Pantoprazole 的病人					
All	PS (0-1 : 2-4)	0.145	0.042	0.503	0.002
	Stage (1-3a : 3b-4)	0.159	0.046	0.547	0.004
	Brain meta (without : with)	0.148	0.042	0.517	0.003
	EGFR mutation (+ : -)	0.033	0.008	0.145	0.000
	AST elevating (without : with)	0.018	0.001	0.304	0.005
	T-bil elevating (without : with)	0.107	0.014	0.800	0.030
	Dose adjustment (without : with)	17.670	3.988	78.302	0.000
EGFR(+) & Adenocarcinoma	Gender (female : male)	11.904	1.200	118.122	0.034
	AST elevating (without : with)	0.035	0.002	0.807	0.036
EGFR(-) & Adenocarcinoma	PS (0-1 : 2-4)	0.002	0.000	0.076	0.001
	Smoking history (non : current/ former)	0.164	0.032	0.828	0.029
	Initial T-bil (normal : abnormal)	8.793	1.097	70.455	0.041
	DDI (Control : Pantoprazole)	0.018	0.001	0.562	0.022
	Dose adjustment (without : with)	18.231	2.552	130.229	0.004
Control 與併用 Rabeprazole 的病人					
All	Age	1.041	1.006	1.078	0.023
	PS (0-1 : 2-4)	0.173	0.053	0.569	0.004
	Stage (1-3a : 3b-4)	0.160	0.047	0.545	0.003
	Brain meta (without : with)	0.215	0.075	0.617	0.004
	EGFR mutation (+ : -)	0.063	0.018	0.215	0.000
	AST elevating (without : with)	0.210	0.054	0.820	0.025
	Dose adjustment (without : with)	10.446	2.962	36.832	0.000
EGFR(+) & Adenocarcinoma	Gender (female : male)	11.539	1.157	115.048	0.037
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Gender (female : male)	0.027	0.001	0.644	0.026
	PS (0-1 : 2-4)	0.004	0.000	0.151	0.003
	Initial T-bil (normal : abnormal)	9.683	1.267	74.002	0.029
	Dose adjustment (without : with)	17.959	2.395	134.689	0.005
Control 與併用 Famotidine 的病人					
All	Age	1.040	1.006	1.076	0.022
	PS (0-1 : 2-4)	0.163	0.052	0.507	0.002
	Stage (1-3a : 3b-4)	0.155	0.046	0.524	0.003
	Brain meta (without : with)	0.219	0.077	0.626	0.005
	EGFR mutation (+ : -)	0.062	0.018	0.210	0.000
	AST elevating (without : with)	0.212	0.055	0.823	0.025
	Dose adjustment (without : with)	10.451	2.965	36.836	0.000
EGFR(+) & Adenocarcinoma	Gender (female : male)	11.539	1.157	115.048	0.037
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Gender (female : male)	0.026	0.001	0.596	0.022
	PS (0-1 : 2-4)	0.004	0.000	0.119	0.002
	Initial T-bil (normal : abnormal)	9.947	1.302	75.998	0.027
	Dose adjustment (without : with)	18.479	2.462	138.669	0.005

Variables 中，後項為前項之 reference。

4.4.4 Overall survival (OS)

排除同時「同時併用藥物濃度增加及濃度減少的藥物」51人，餘443人，平均OS為10.92個月(95% CI 8.76-13.09)。「併用藥物」OS之HR為1.07(95% CI 1.03-1.11, p=0.002)。

「併用Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」比「Control」(圖四十三、圖四十四、表五十四、表六十八)

Control組OS為15.91個月(95% CI 9.05-22.77)，Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid組OS為8.61個月(95% CI 5.91-11.31)，比較control組與Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid之OS，達統計差異(p=0.002)。單變項分析中，OS之HR為1.479(95% CI 1.155-1.893, p=0.002)。多變項分析中，不影響HR。

次分析「EGFR mutation」和「Histology」中，「併用 Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」顯著縮短「EGFR mutation(+）」、「EGFR mutation(-）」、「EGFR mutation(-)且 adenocarcinoma」之OS。單變項分析中，增加「EGFR mutation(-）」、「EGFR mutation(-)且 adenocarcinoma」OS之HR。多變項分析中，不影響HR。

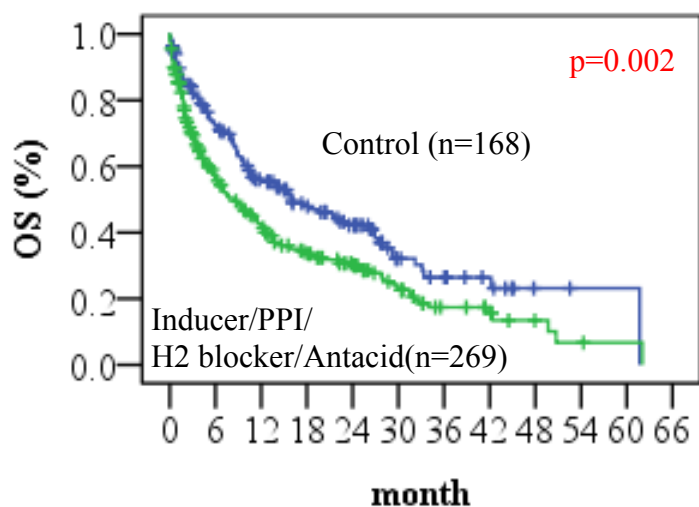


圖 四十三、OS (Inducer/PPI/H2 blocker/ Antacid vs. Control)

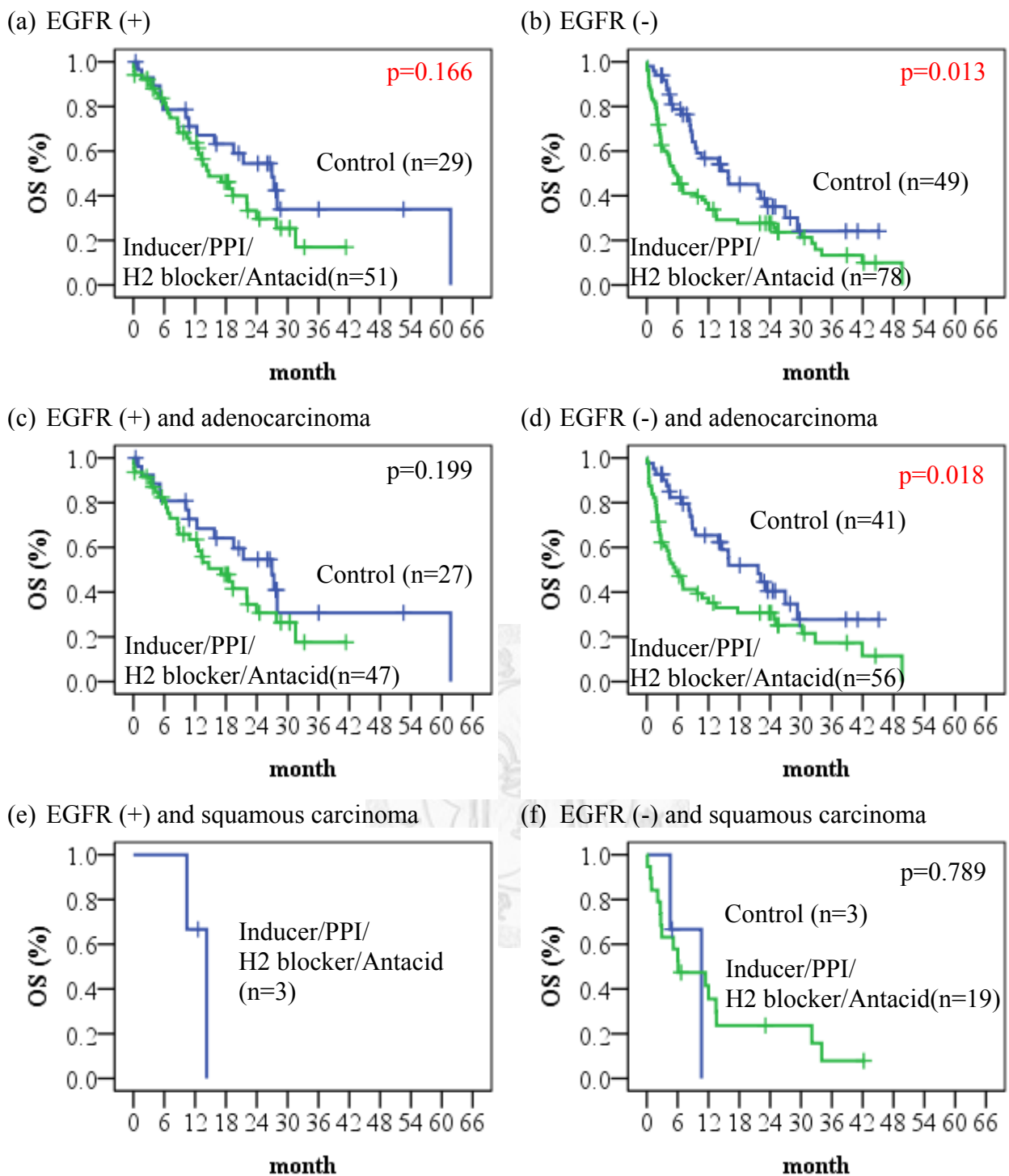


圖 四十四、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 OS (Inducer/PPI/H2 blocker/ Antacid vs. Control)

表 五十四、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS 之 HR (Inducer/PPI/H2 blocker/ Antacid vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.479	1.155	1.893	0.002
EGFR(+)	1.545	0.830	2.875	0.170
Adenocarcinoma	1.518	0.799	2.882	0.202
EGFR(-)	1.753	1.118	2.750	0.014
Adenocarcinoma	1.849	1.100	3.107	0.020
Squamous carcinoma	0.812	0.176	3.747	0.789

「併用Inducer」比「Control」(圖四十五、圖四十六、表五十五、表六十八)

Control 組 OS 為 15.91 個月 (95% CI 9.05-22.77)，Inducer 組 OS 為 8.91 個月(95% CI 5.17-12.65)，比較 control 組與 Inducer 之 OS，未達顯著差異(p=0.074)。單變項分析中，Inducer 比 control 組，OS 之 HR 為 1.578 (95% CI 0.951-2.618，p=0.077)。多變項分析中，不影響 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 Inducer」不顯著影響 OS。單變項分析及多變項分析中，均不影響 HR。。

「併用PPI/H2 blocker/Antacid」比「Control」(圖四十五、圖四十七、表五十六、表六十八)

Control 組 OS 為 15.91 個月 (95% CI 9.05-22.77)，PPI/H2 blocker/Antacid 組 OS 為 9.11 個月(95% CI 6.03-12.19)，比較 control 組與 PPI/H2 blocker/Antacid 之 OS，達統計差異 (p=0.006)，單變量分析中，增加 Hazard ratio 為 1.427 (95% CI 1.103-1.847，p=0.007)。多變項分析中，不影響 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 PPI/H2 blocker/Antacid」顯著縮短「EGFR mutation(-)」、「EGFR mutation(-)且 adenocarcinoma」之 OS。單變項分析中，增加「EGFR mutation(-)」OS 之 HR。然而在多變項分析中，不顯著影響 HR。

「併用Inhibitor」比「Control」(圖四十五、圖四十八、表五十七、表六十八)

Control 組 OS 為 15.91 個月 (95% CI 9.05-22.77)，Inhibitor 組 OS 為 17.72 個月(95% CI 7.25-28.19)，比較 control 組與 Inhibitor 之 OS，未達統計差異(p=0.834)。單變項分析中，無法求得 HR，因共變數為零。然而，多變項分析中，「併用 Inhibitor」不影響 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 Inhibitor」不顯著影響 OS。單變項分析及多變項分析中，均不顯著增加 PD 風險。

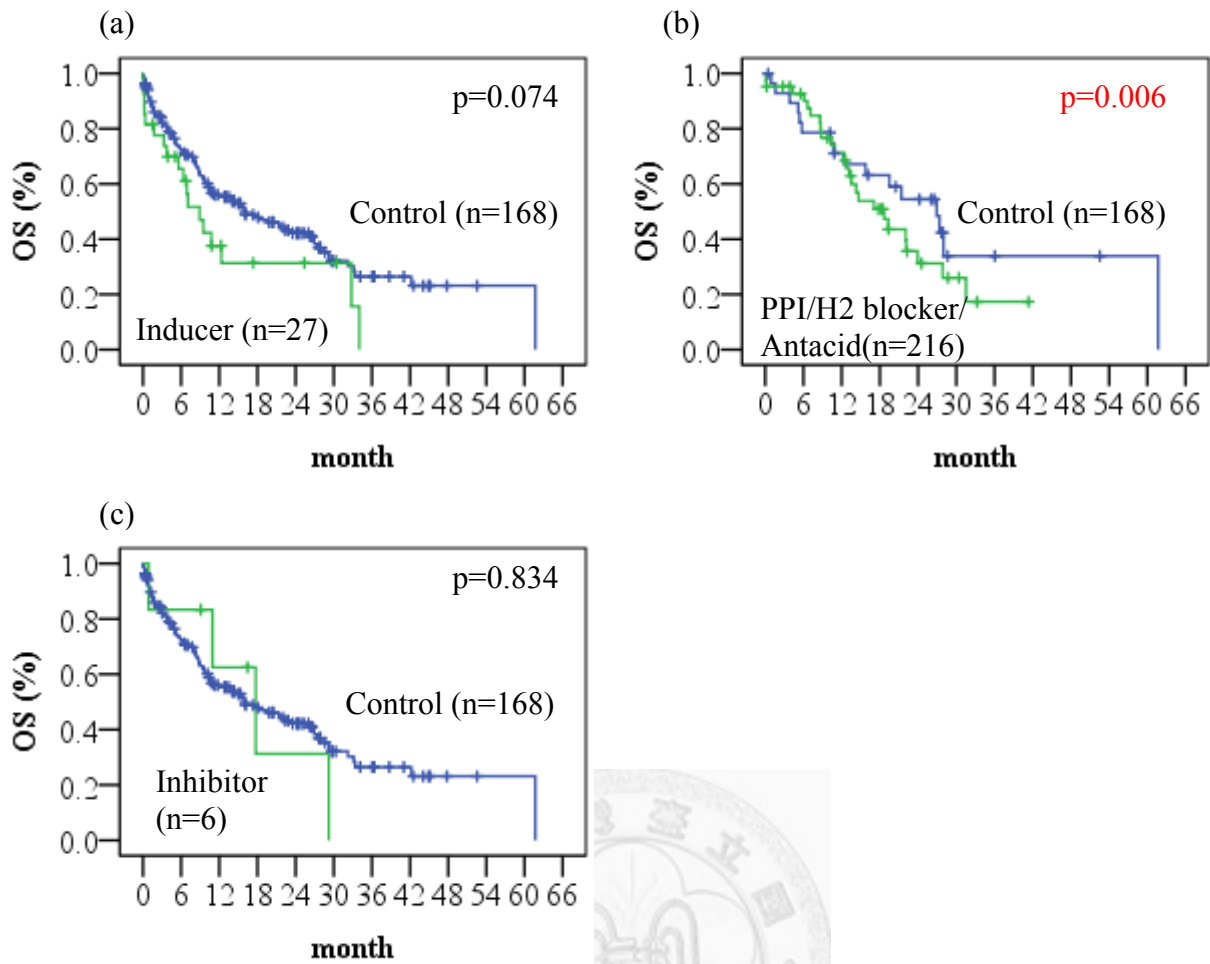


圖 四十五、OS (a) Inducer vs. Control (b) PPI/H2 blocker/Antacid vs. control (c) Inhibitor vs. Control

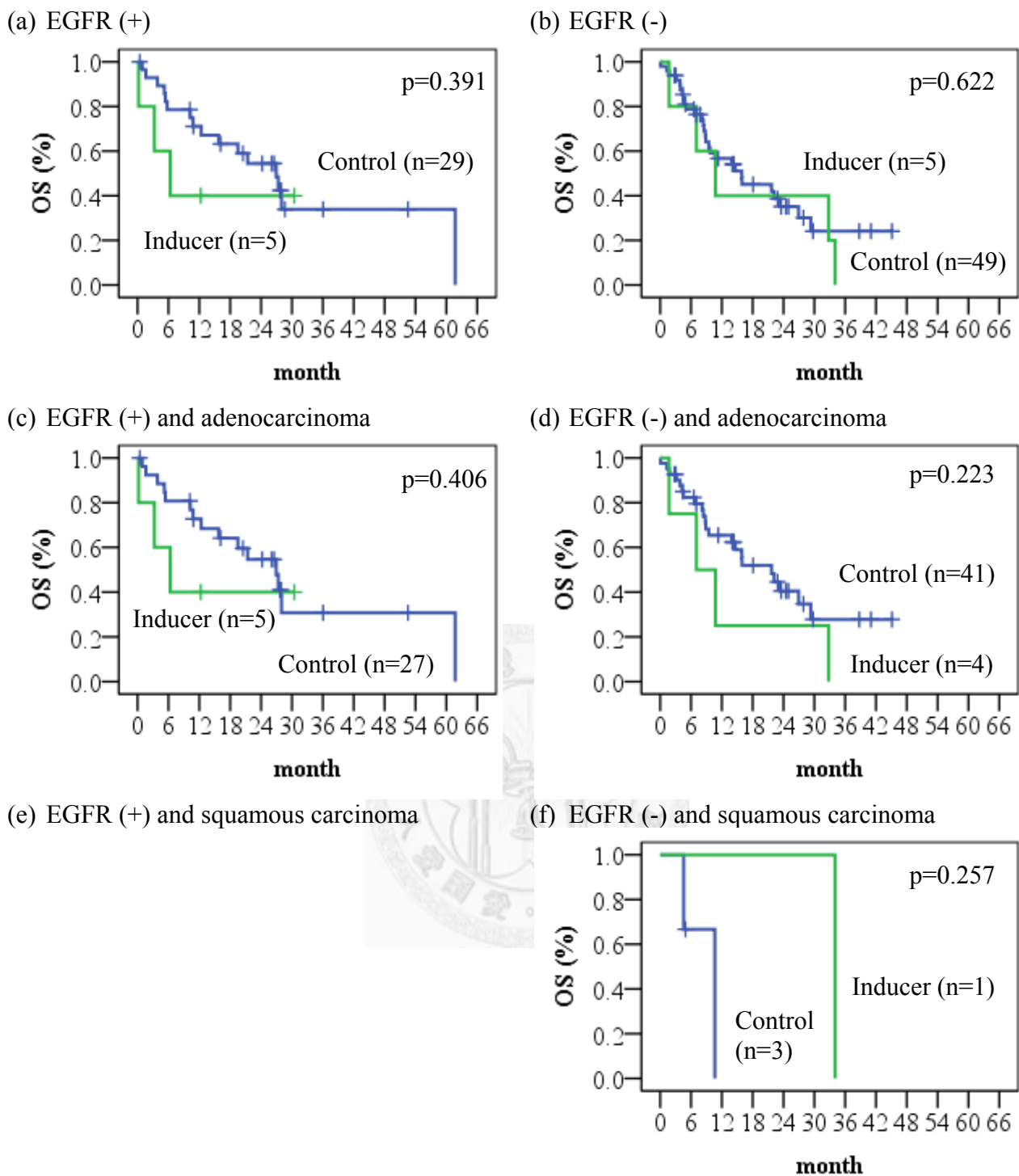


圖 四十六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 OS (Inducer vs. Control)

表 五十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS 之 HR (Inducer vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.578	0.951	2.618	0.077
EGFR(+)	1.717	0.492	5.984	0.396
Adenocarcinoma	1.695	0.481	5.969	0.411
EGFR(-)	1.277	0.482	3.383	0.623
Adenocarcinoma	1.935	0.657	5.703	0.231
Squamous carcinoma	0.020	0.000	3876.437	0.529

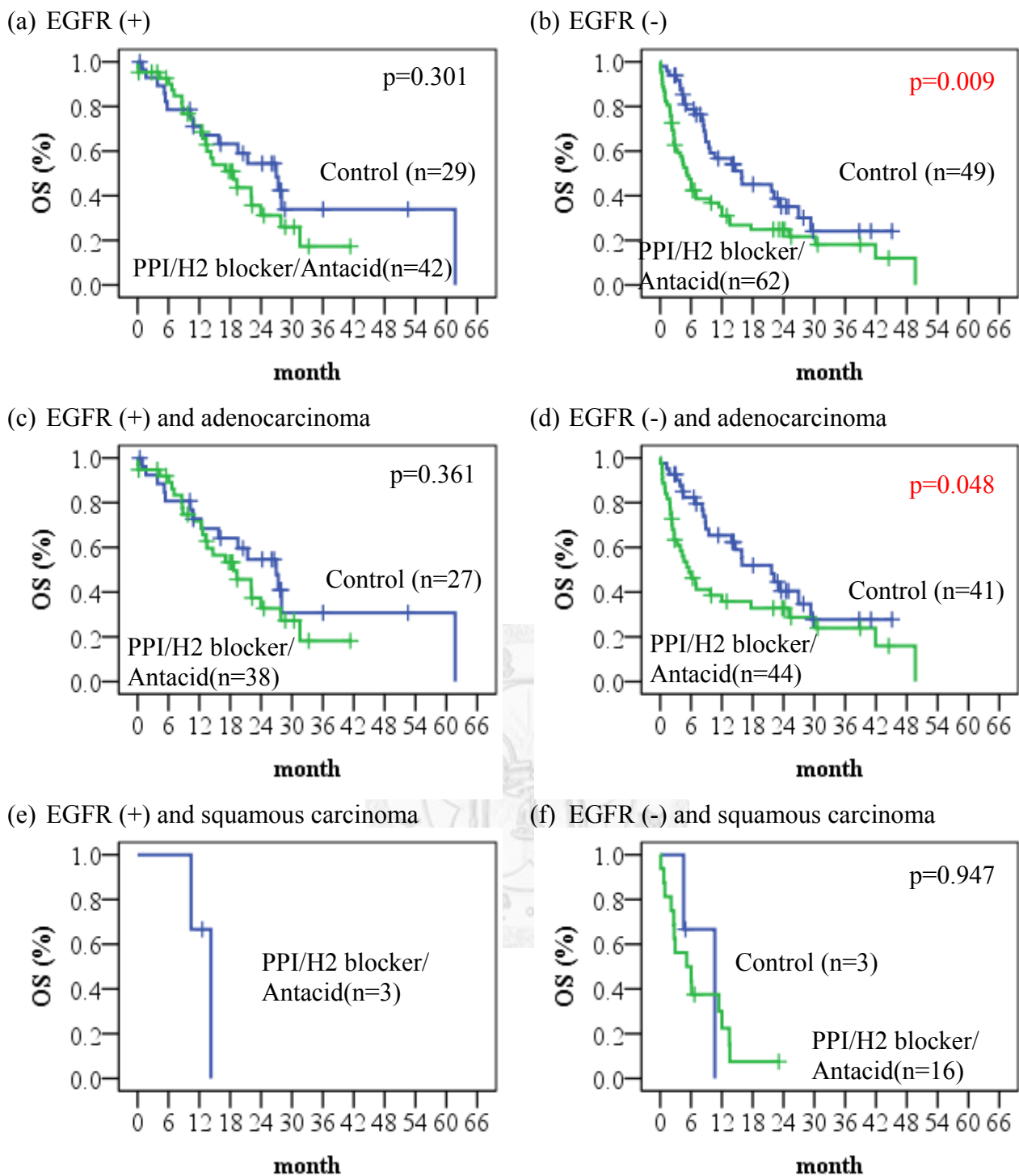


圖 四十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 OS (PPI/H2 blocker/Antacid vs. control)

表 五十六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS 之 HR (PPI/H2 blocker/Antacid vs. control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.427	1.103	1.847	0.007
EGFR(+)	1.404	0.736	2.676	0.303
Adenocarcinoma	1.363	0.699	2.659	0.363
EGFR(-)	1.846	1.153	2.956	0.011
Adenocarcinoma	1.935	0.657	5.703	0.231
Squamous carcinoma	1.053	0.228	4.855	0.947

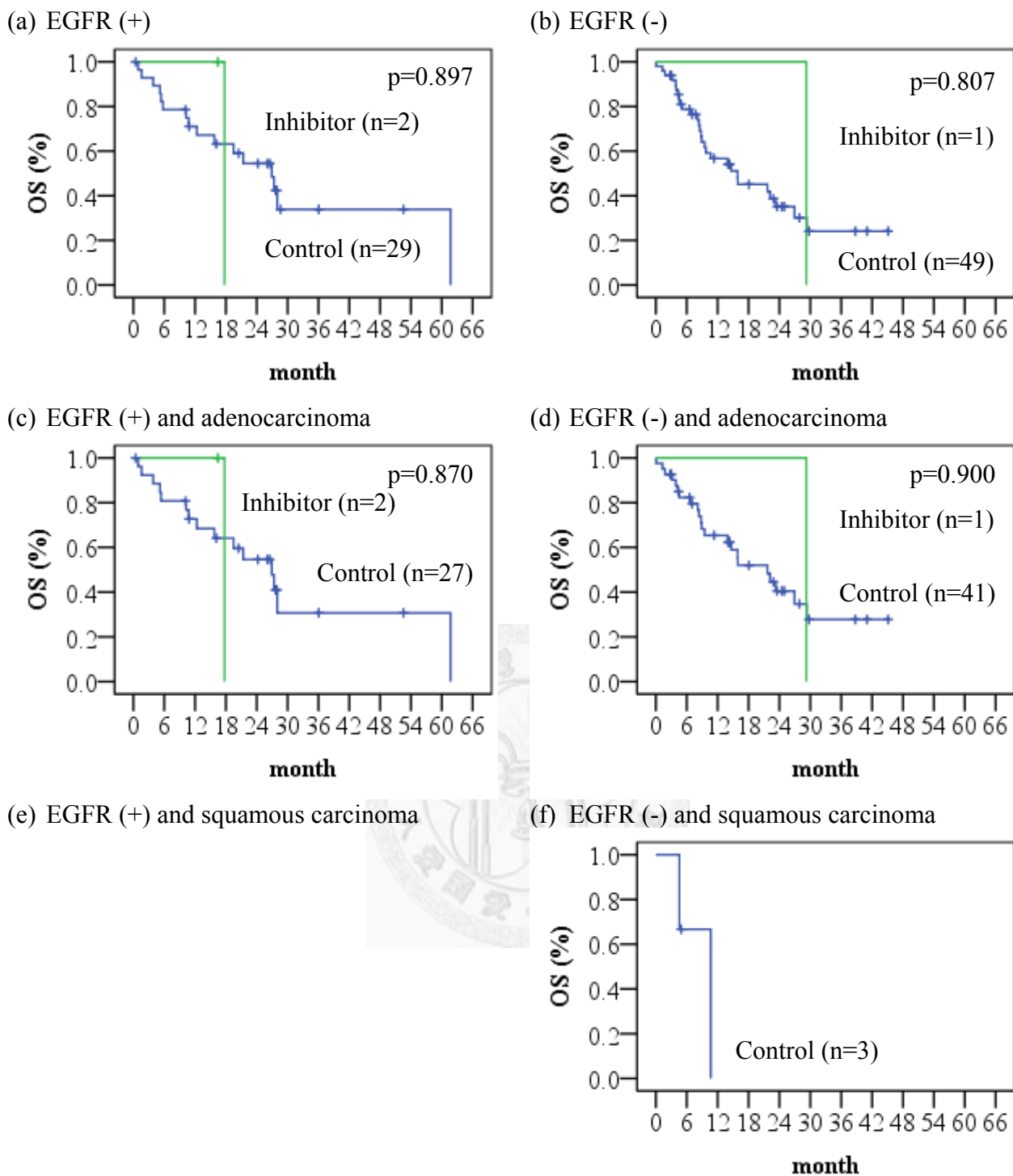


圖 四十八、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 OS (Inhibitor vs. Control)

表 五十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS 之 HR (Inhibitor vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
EGFR(+)	1.145	0.146	8.970	0.897
Adenocarcinoma	1.189	0.150	9.413	0.870
EGFR(-)	0.778	0.104	5.844	0.807
Adenocarcinoma	0.878	0.115	6.677	0.900

「併用PPI」比「Control」(圖四十九、圖五十、表五十八、表六十八)

Control 組 OS 為 15.91 個月 (95% CI 9.05-22.77)，PPI 組 OS 為 7.00 個月(95% CI 5.38-8.62)，「併用 PPI」較 control 組有較短之 OS ($p=0.014$)。單變項分析中，HR 為 1.674 (95% CI 1.039-2.694， $p=0.034$)。多變項分析中，「併用 PPI」卻不顯著影響 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 PPI」皆不顯著影響 OS。單變項分析及多變項分析中，「併用 PPI」均不顯著增加 HR。

「併用Esomeprazole」比「Control」(圖四十九、圖五十一、表五十九、表六十八)

Control 組 OS 為 15.91 個月 (95% CI 9.05-22.77)，Esomeprazole 組 OS 為 OS 為 10.75 個月(95% CI 5.56-15.94)，比較 control 組與 Esomeprazole 之 OS，未達統計差異($p=0.435$)。單變項分析中，HR 為 1.282 (95% CI 0.685-2.399， $p=0.436$)。多變項分析中，「併用 Esomeprazole」亦不顯著影響 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 Esomeprazole」皆不顯著影響 OS。單變項分析及多變項分析中，「併用 Esomeprazole」均不顯著增加 HR。

「併用Non-Esomeprazole PPI」比「Control」(圖四十九、圖五十二、表六十、表六十八)

Control 組 OS 為 15.91 個月 (95% CI 9.05-22.77)，Non-Esomeprazole PPI 組 OS 為 3.75 個月(95% CI 0.12-7.38)，比較 control 組與 Non-Esomeprazole PPI 之 OS，未達統計差異($p=0.005$)，HR 為 2.490 (95% CI 1.289-4.813， $p=0.007$)。多變項分析中，「併用 Non-Esomeprazole PPI」亦不顯著影響 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 Non-Esomeprazole PPI」皆不顯著影響 OS。單變項分析及多變項分析中，「併用 Non-Esomeprazole PPI」均不顯著增加 HR。

「併用Lansoprazole」比「Control」(圖四十九、圖五十三、表六十一、表六十八)

Control 組 OS 為 15.91 個月 (95% CI 9.05-22.77), Lansoprazole 組 OS 為 2.07 個月(95% CI 0.00-6.999), 比較 control 組與 Lansoprazole 之 OS, 達統計差異($p=0.001$)。單變項分析中, HR 為 4.872 (95% CI 1.753-13.542, $p=0.002$)。多變項分析中, 「併用 Lansoprazole」亦不顯著影響 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中, 發現「併用 Lansoprazole」皆不顯著影響 OS。單變項分析中, 亦不顯著增加 PD 風險。單變項分析及多變項分析中, 「併用 Lansoprazole」均不顯著增加 HR。

「併用Pantoprazole」比「Control」(圖四十九、圖五十四、表六十二、表六十八)

Control 組 OS 為 15.91 個月 (95% CI 9.05-22.77), Pantoprazole 組 OS 為 3.75 個月(95% CI 0.00-10.65), 比較 control 組與 Pantoprazole 之 OS, 未達統計差異($p=0.369$)。單變項分析中, HR 為 1.576 (95% CI 0.578-4.293, $p=0.374$)。多變項分析中, 「併用 Pantoprazole」亦不顯著影響 HR。

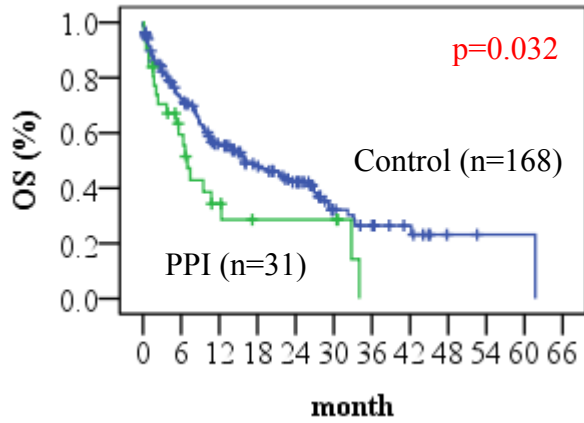
次分析「EGFR mutation」與「Histology」中, 發現「併用 Pantoprazole」皆不顯著影響 OS。單變項分析及多變項分析中, 「併用 Pantoprazole」均不顯著增加 HR。

「併用Rabeprazole」比「Control」(圖四十九、圖五十五、表六十三、表六十八)

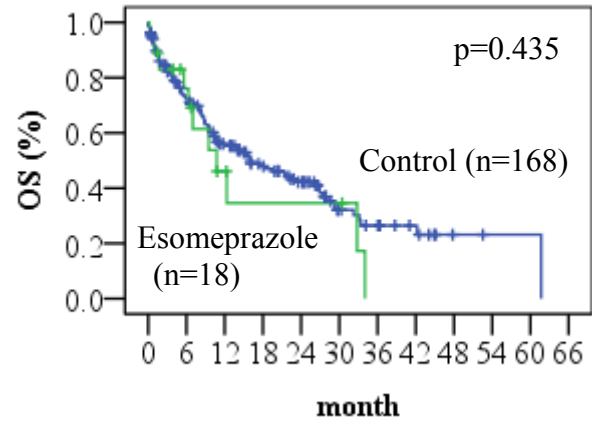
Control 組 OS 為 15.91 個月 (95% CI 9.05-22.77), Rabeprazole 組 OS 為 2.37 個月(95% CI 1.15-3.59, $p=0.081$), 比較 control 組與 Rabeprazole 組之 OS, 未達統計差異($p=0.224$)。單變項分析中, HR 為 2.295 (95% CI 0.794-13.672, $p=0.100$)。多變項分析中, 「併用 Rabeprazole」亦不顯著影響 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中, 發現「併用 Rabeprazole」皆不顯著影響 OS。單變項分析及多變項分析中, 「併用 Rabeprazole」均不顯著增加 HR。

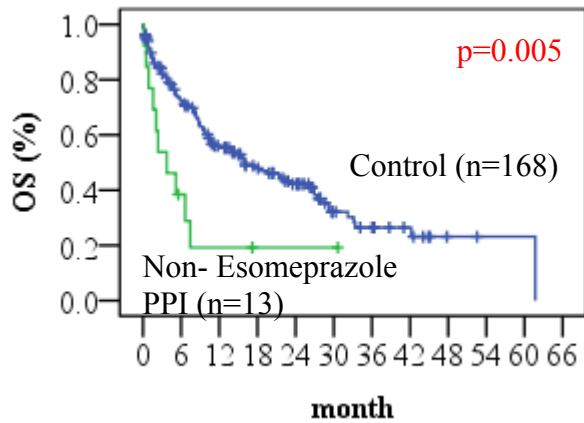
(a) PPI vs. Control



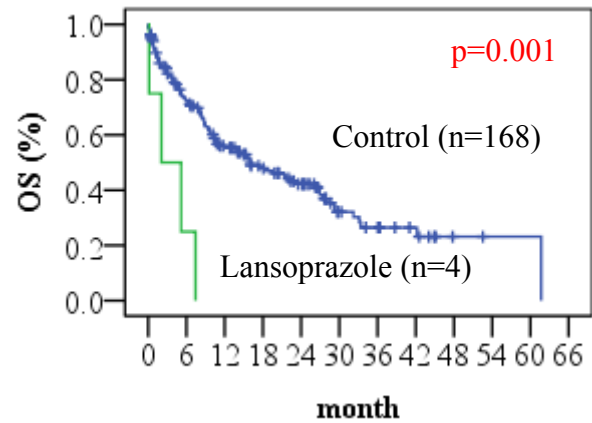
(b) Esomeprazole vs. Control



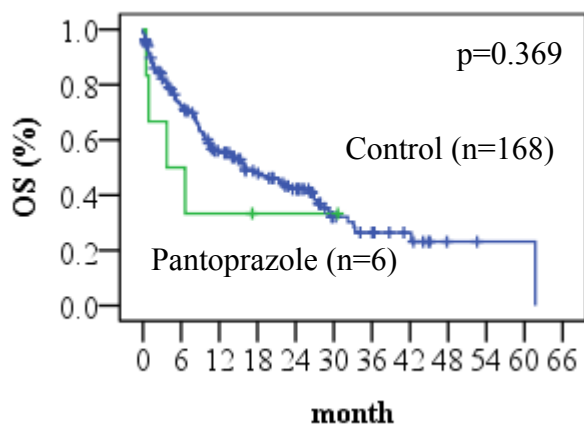
(c) Non-Esomeprazole PPI vs. Control



(d) Lansoprazole vs. Control



(e) Pantoprazole vs. Control



(f) Rabeprazole vs. Control

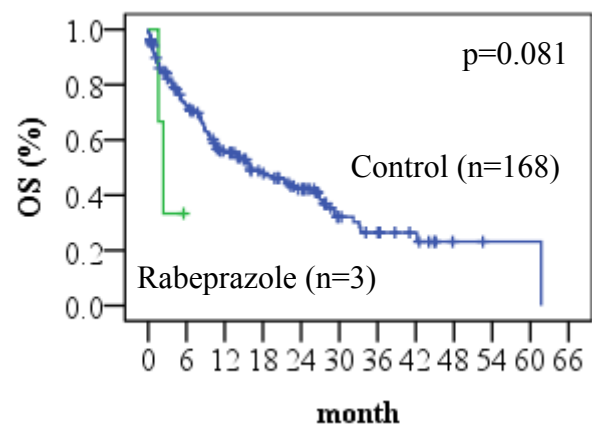


圖 四十九、OS (各類 PPI 之 subgroup 分析)

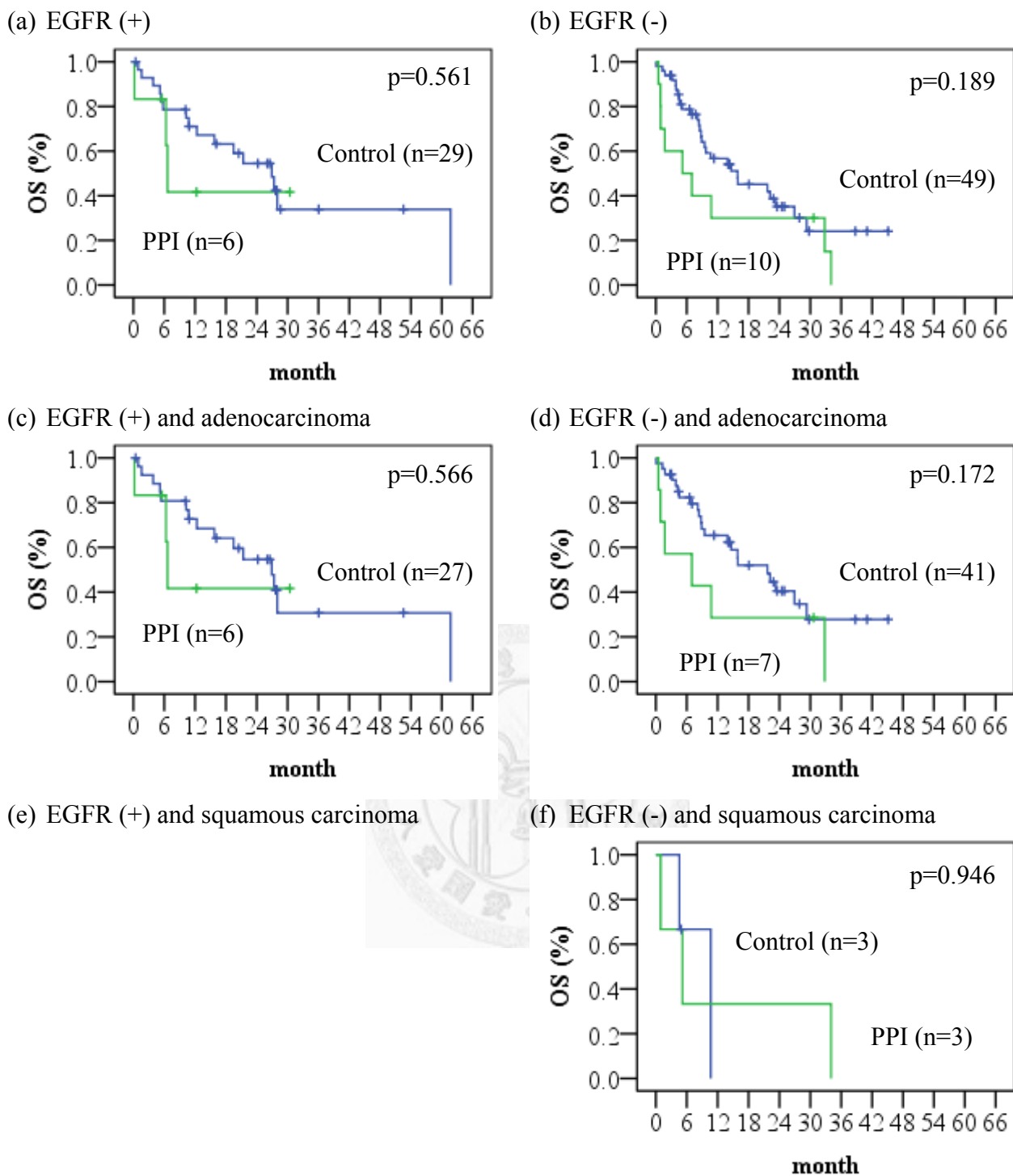


圖 五十、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 OS (PPI vs. Control)

表 五十八、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS 之 HR (PPI vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.674	1.039	2.694	0.034
EGFR(+)	1.447	0.413	5.070	0.563
Adenocarcinoma	1.445	0.409	5.114	0.568
EGFR(-)	1.702	0.792	3.658	0.173
Adenocarcinoma	1.872	0.750	4.672	0.179
Squamous carcinoma	0.933	0.127	6.876	0.946

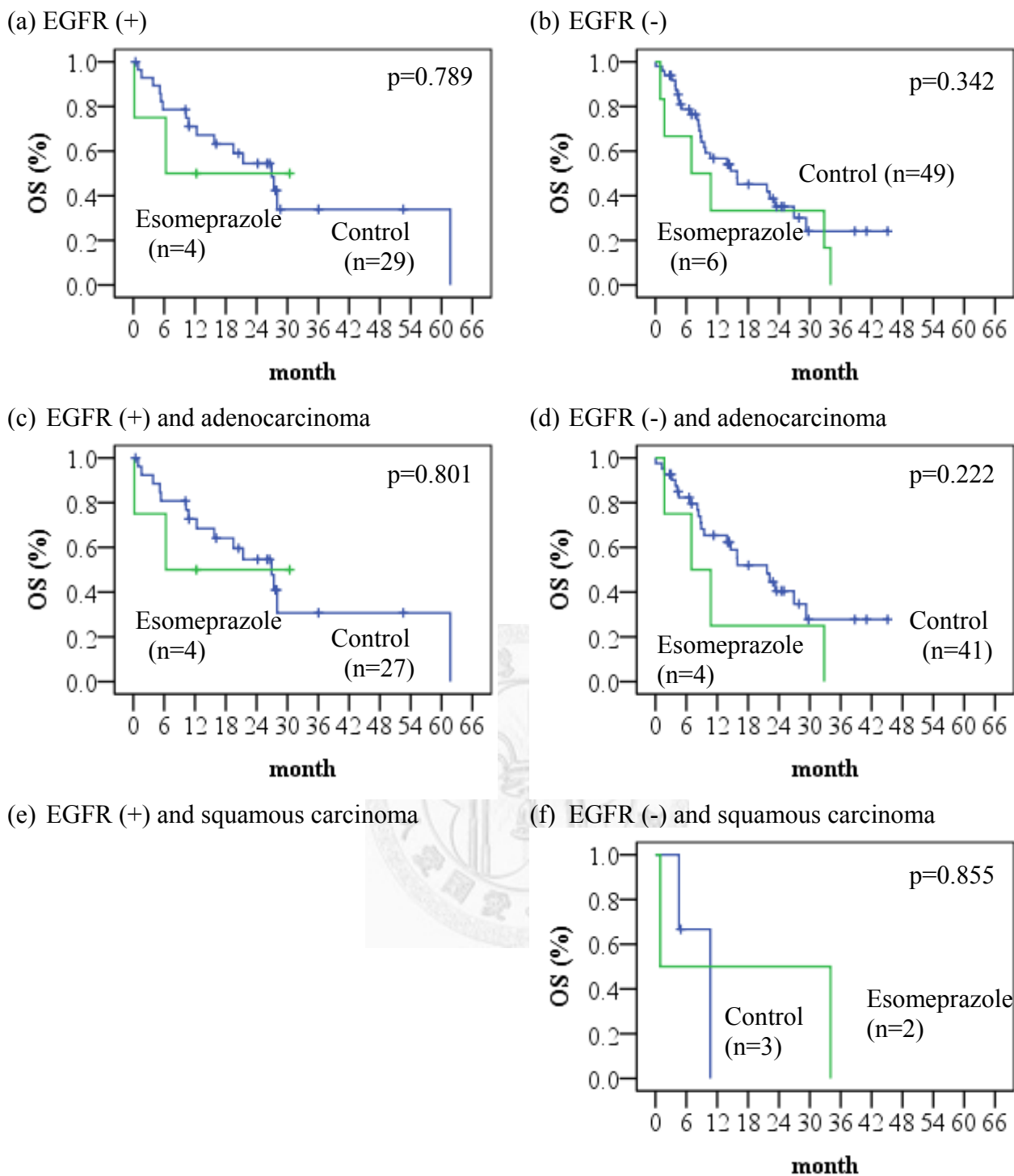


圖 五十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 OS (Esomeprazole vs. Control)

表 五十九、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS 之 HR (Esomeprazole vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.282	0.685	2.399	0.436
EGFR(+)	1.224	0.278	5.390	0.789
Adenocarcinoma	1.212	0.273	5.385	0.801
EGFR(-)	1.545	0.626	3.812	0.345
Adenocarcinoma	1.938	0.658	5.711	0.230
Squamous carcinoma	0.797	0.069	9.245	0.856

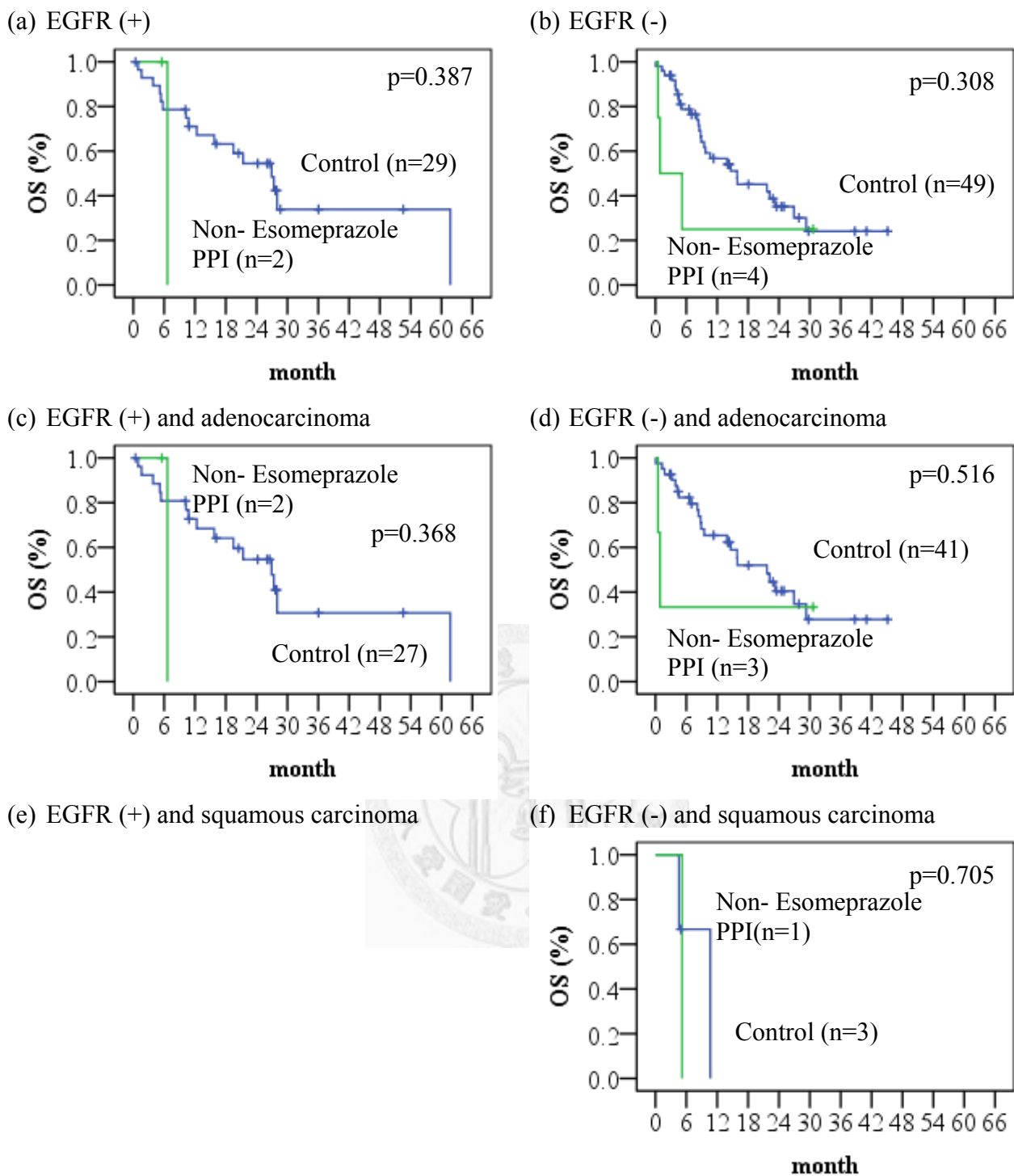


圖 五十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 OS (Non-Esomeprazole PPI vs. Control)

表 六十、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS 之 HR (Non-Esomeprazole PPI vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	2.490	1.289	4.813	0.007
EGFR(+)	2.476	0.296	20.711	0.403
Adenocarcinoma	2.592	0.301	22.305	0.386
EGFR(-)	1.854	0.556	6.186	0.315
Adenocarcinoma	1.620	0.373	7.046	0.520
Squamous carcinoma	1.732	0.098	30.763	0.708

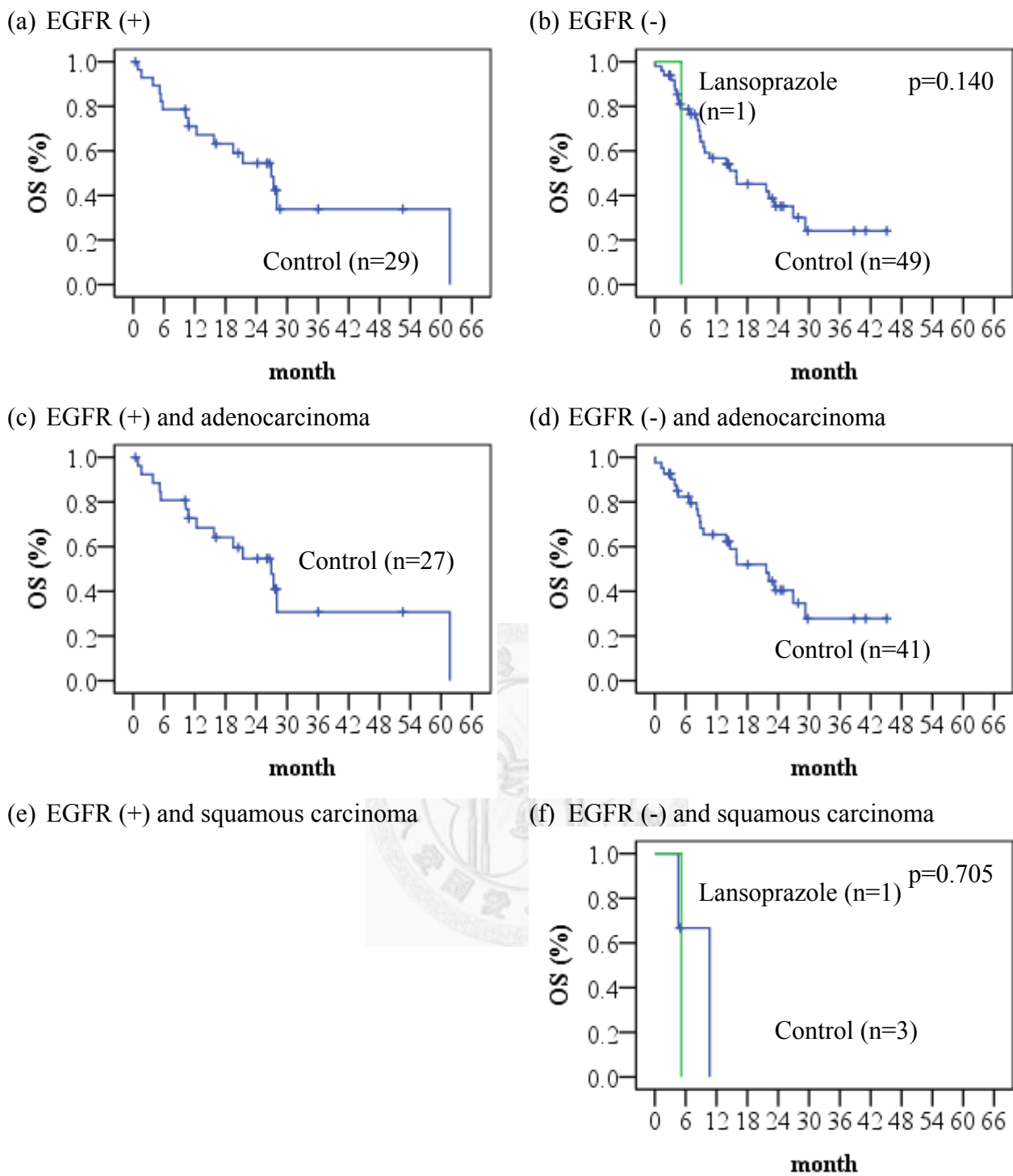


圖 五十三、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 OS (Lansoprazole vs. Control)

表 六十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS 之 HR (Lansoprazole vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	4.872	1.753	13.542	0.002
EGFR(-)	4.155	0.531	32.493	0.175
Squamous carcinoma	1.732	0.098	30.763	0.708

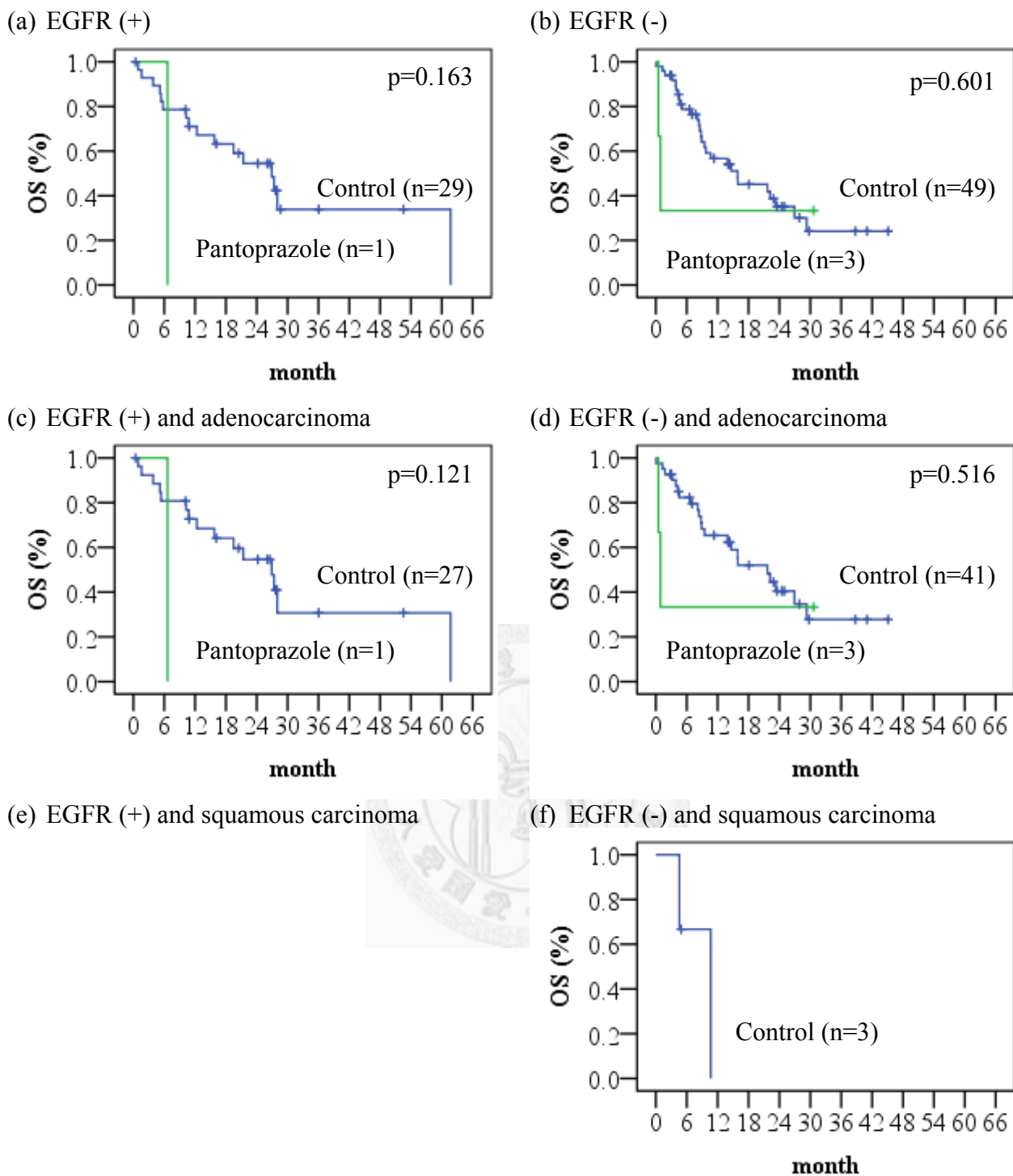
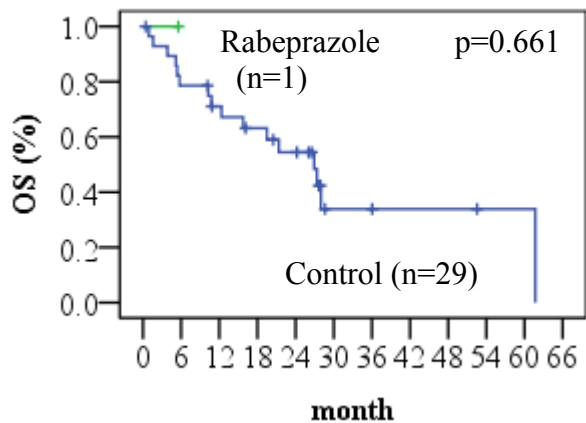


圖 五十四、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 OS (Pantoprazole vs. Control)

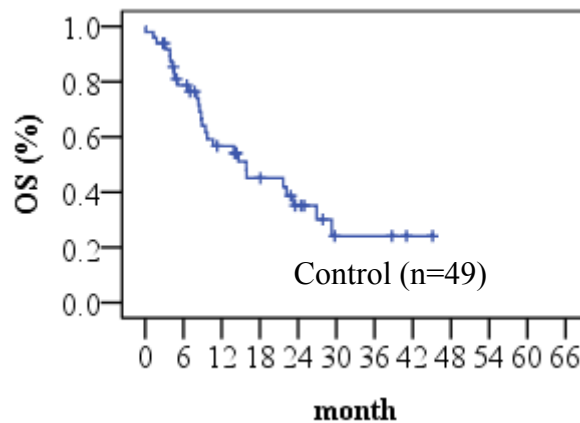
表 六十二、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS 之 HR (Pantoprazole vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.576	0.578	4.293	0.374
EGFR(+)	4.144	0.498	34.447	0.188
Adenocarcinoma	4.679	0.546	40.084	0.159
EGFR(-)	1.472	0.343	6.313	0.603
Adenocarcinoma	1.620	0.373	7.046	0.520
Squamous carcinoma	1.576	0.578	4.293	0.374

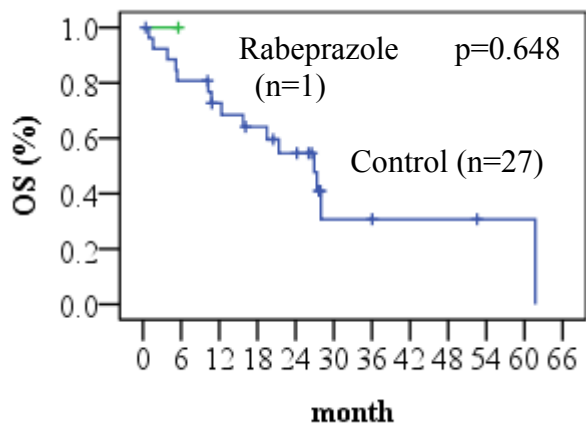
(a) EGFR (+)



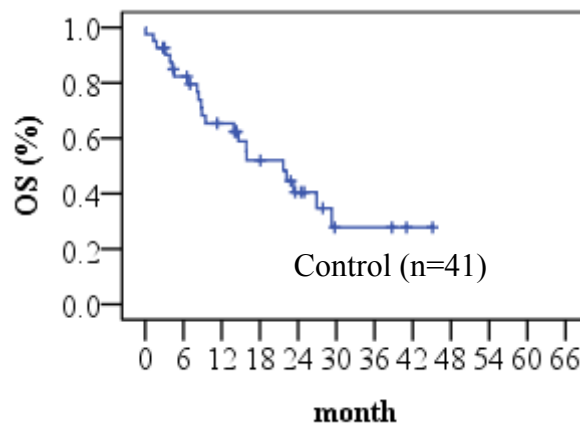
(b) EGFR (-)



(c) EGFR (+) and adenocarcinoma



(d) EGFR (-) and adenocarcinoma



(e) EGFR (+) and squamous carcinoma



(f) EGFR (-) and squamous carcinoma

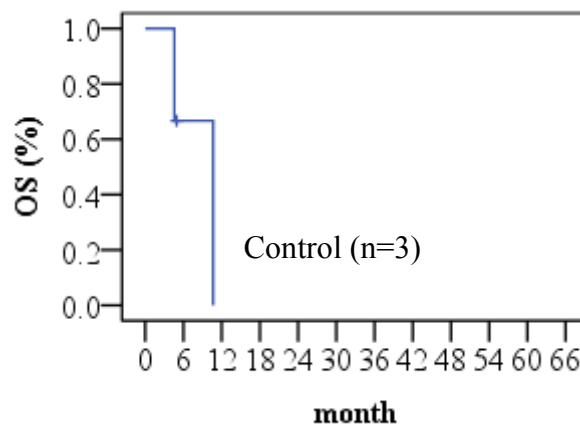


圖 五十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 OS (Rabeprazole vs. Control)

表 六十三、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS 之 HR (Rabeprazole vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	3.295	0.794	13.672	0.100
EGFR(+)	0.047	0.000	42398471.555	0.771
Adenocarcinoma	0.047	0.000	19656507.795	0.762

「併用Famotidine」比「Control」(圖五十六、圖五十七、表六十四、表六十八)

本研究統計結果，研究對象使用之 H2 blocker 僅有 Famotidine 一種。

Control 組 OS 為 15.91 個月 (95% CI 9.05-22.77)，Famotidine 組 OS 為 3.68 個月(95% CI 0.87-6.49)，比較 control 組與 Famotidine 之 OS，達統計差異($p=0.064$)。OS 之 HR 為 2.501 (95% CI 0.914-6.838， $p=0.074$)。多變項分析中，「併用 Famotidine」亦不顯著影響 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 Famotidine」顯著縮短「EGFR mutation(-)」、「EGFR mutation(-)且 Adenocarcinoma」之 OS。單變項分析及多變項分析中，「併用 Famotidine」均不顯著增加 HR。

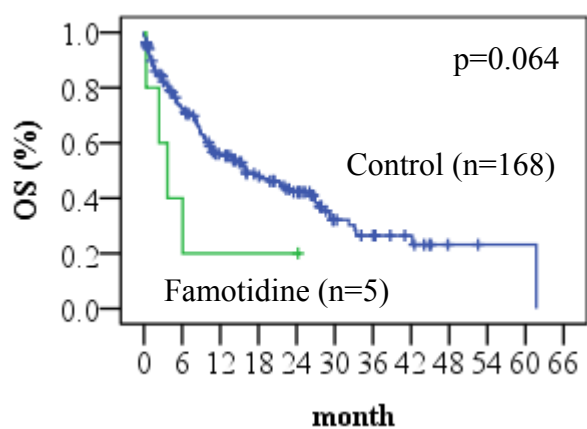
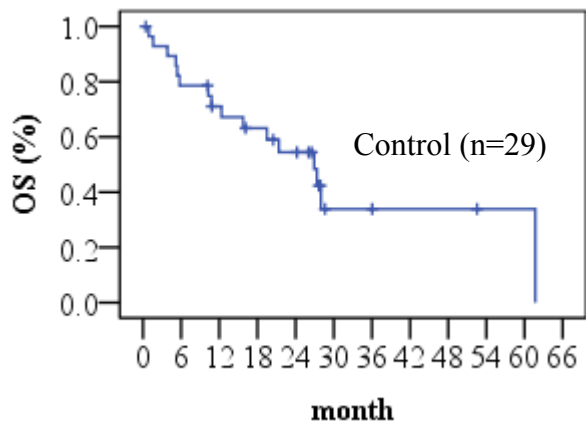
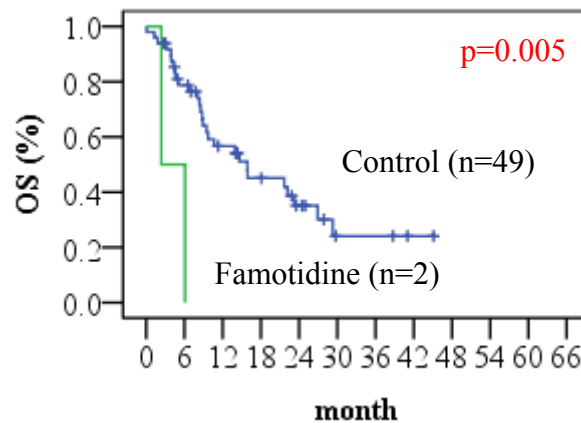


圖 五十六、OS (Famotidine vs. Control)

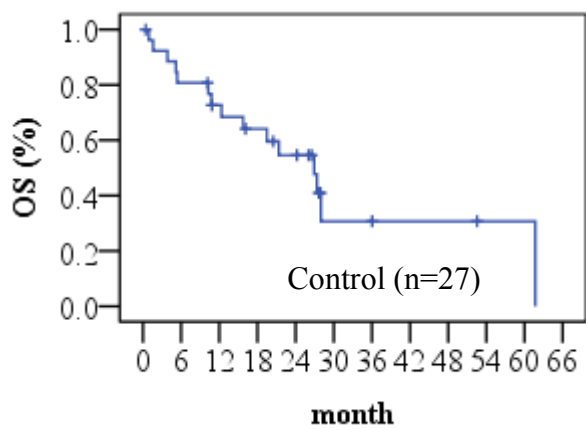
(a) EGFR (+)



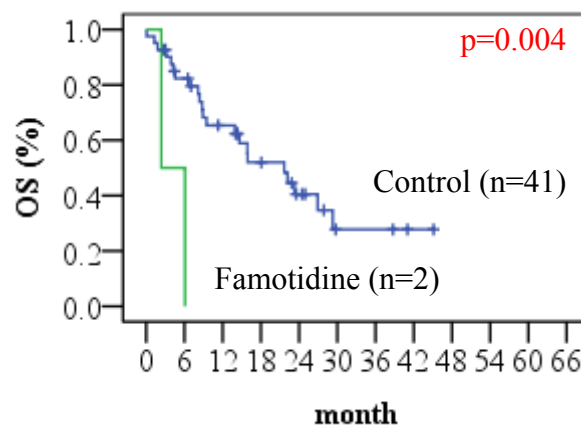
(b) EGFR (-)



(c) EGFR (+) and adenocarcinoma



(d) EGFR (-) and adenocarcinoma



(e) EGFR (+) and squamous carcinoma



(f) EGFR (-) and squamous carcinoma

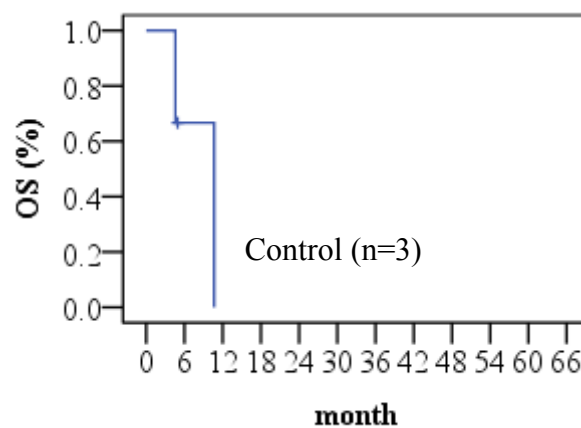


圖 五十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 OS (Famotidine vs. Control)

表 六十四、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS 之 HR (Famotidine vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	2.501	0.914	6.838	0.074
EGFR(+)	6.543	1.423	30.073	0.016
Adenocarcinoma	7.424	1.527	36.090	0.013

「併用Antacid」比「Control」(圖五十八、圖五十九、表六十五、表六十八)

Control 組 OS 為 15.91 個月 (95% CI 9.05-22.77)，Antacid 組 OS 為 11.54 個月(95% CI 8.23-4.85)，比較 control 組與 Antacid 之 OS，達統計差異($p=0.025$)。單變項分析中，OS 之 HR 為 1.387 (95% CI 1.041-1.849， $p=0.026$)。然而，在多變項分析中，「併用 Antacid」不顯著影響 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 Antacid」皆不顯著 OS。單變項分析及多變項分析中，均不顯著增加風險。

「併用MgO」比「Control」(圖五十八、圖六十、表六十六、表六十八)

Control 組 OS 為 15.91 個月 (95% CI 9.05-22.77)，MgO 組 OS 為 2.60 個月(95% CI 1.25-3.95)，比較 control 組與 MgO 之 OS，未達統計差異($p=0.686$)。單變項分析中，OS 之 HR 為 1.058 (95% CI 0.805-1.390， $p=0.668$)。在多變項分析中，「併用 MgO」不顯著影響 HR。

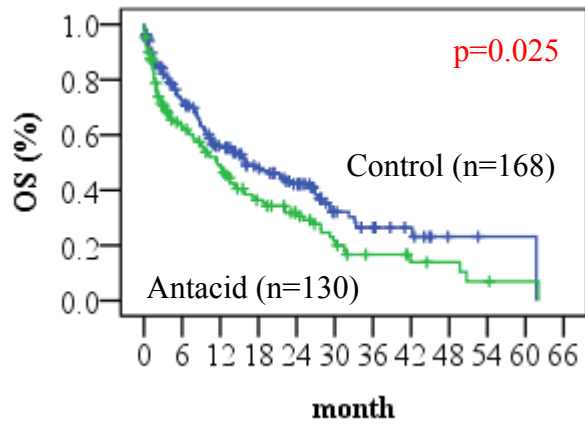
次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 MgO」皆不顯著 OS。單變項分析中，亦不顯著增加風險。然而，在多變項分析中，「併用 MgO」將顯著增加「EGFR mutation(+) 且 Adenocarcinoma」之 HR。

「併用Nacid」比「Control」(圖五十八、圖六十一、表六十七、表六十八)

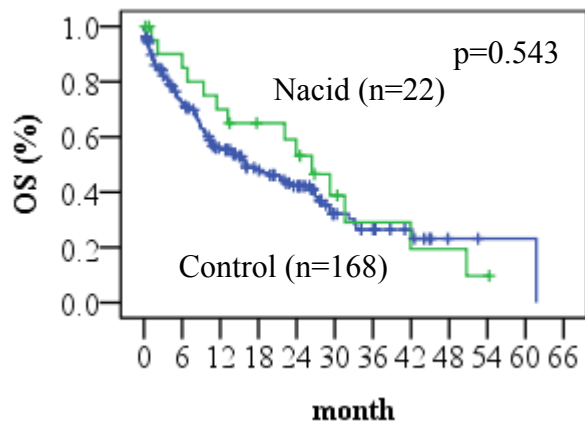
Control 組 OS 為 15.91 個月 (95% CI 9.05-22.77)，Nacid 組 OS 為 26.40 個月(95% CI 18.24-34.56)，比較 control 組與 Nacid 之 OS，未達統計差異($p=0.543$)。單變項分析中，OS 之 HR 為 0.839 (95% CI 0.477-1.477， $p=0.544$)。在多變項分析中，「併用 Nacid」不顯著影響 HR。

次分析「EGFR mutation」與「Histology」中，發現「併用 Nacid」皆不顯著 OS。單變項分析及多變項分析中，均不顯著增加風險。

(a) Antacid vs. Control



(b) Nacid vs. Control



(c) MgO vs. Control

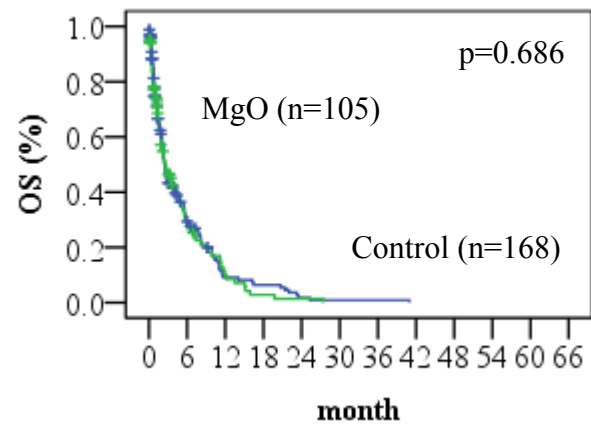


圖 五十八、OS (各類 Antacid 之 subgroup 分析)

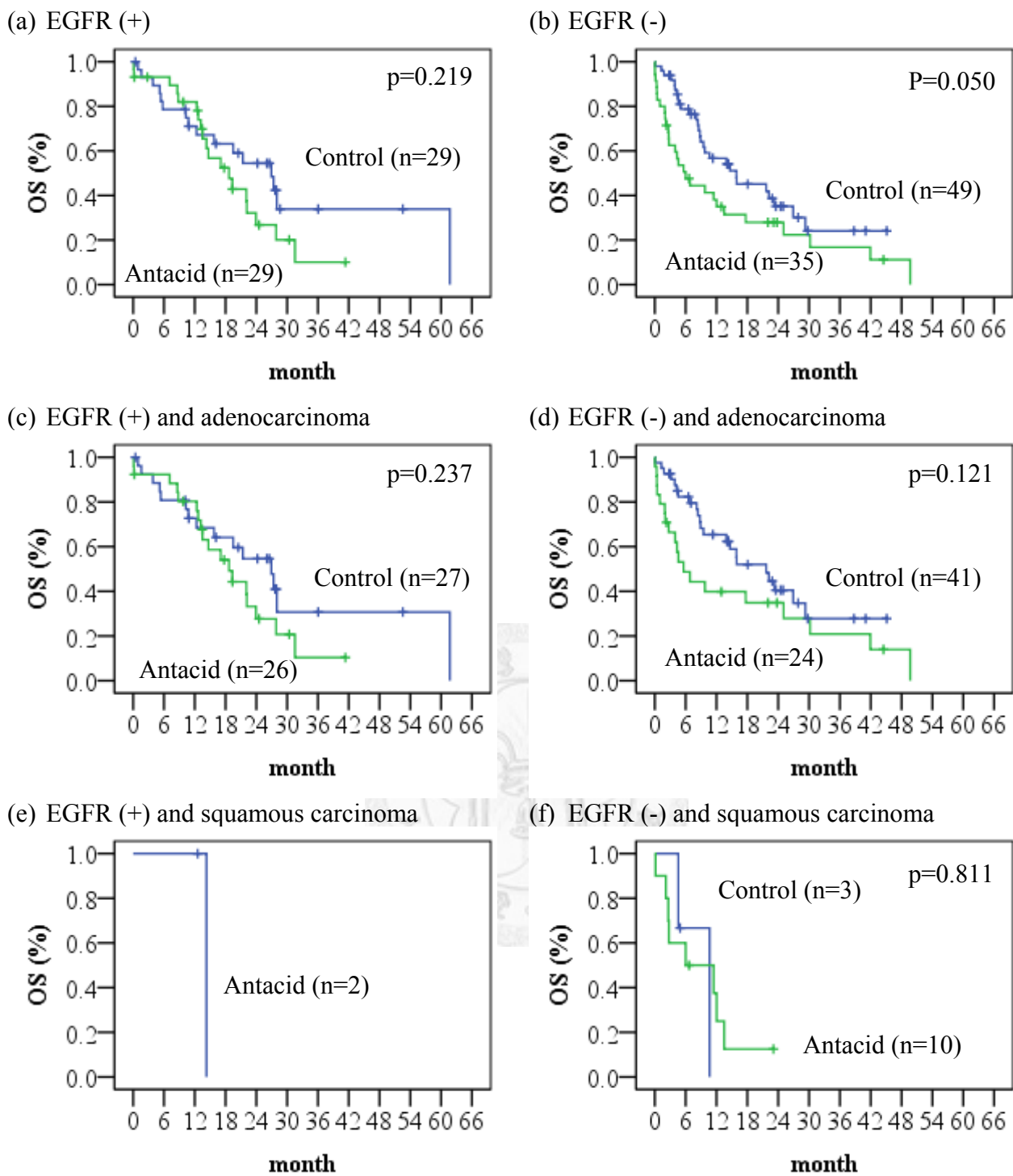


圖 五十九、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 OS (Antacid vs. Control)

表 六十五、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS 之 HR (Antacid vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.387	1.041	1.849	0.026
EGFR(+)	1.530	0.772	3.031	0.223
Adenocarcinoma	1.523	0.754	3.077	0.241
EGFR(-)	1.693	0.994	2.886	0.053
Adenocarcinoma	1.642	0.873	3.090	0.124
Squamous carcinoma	0.817	0.156	4.285	0.811

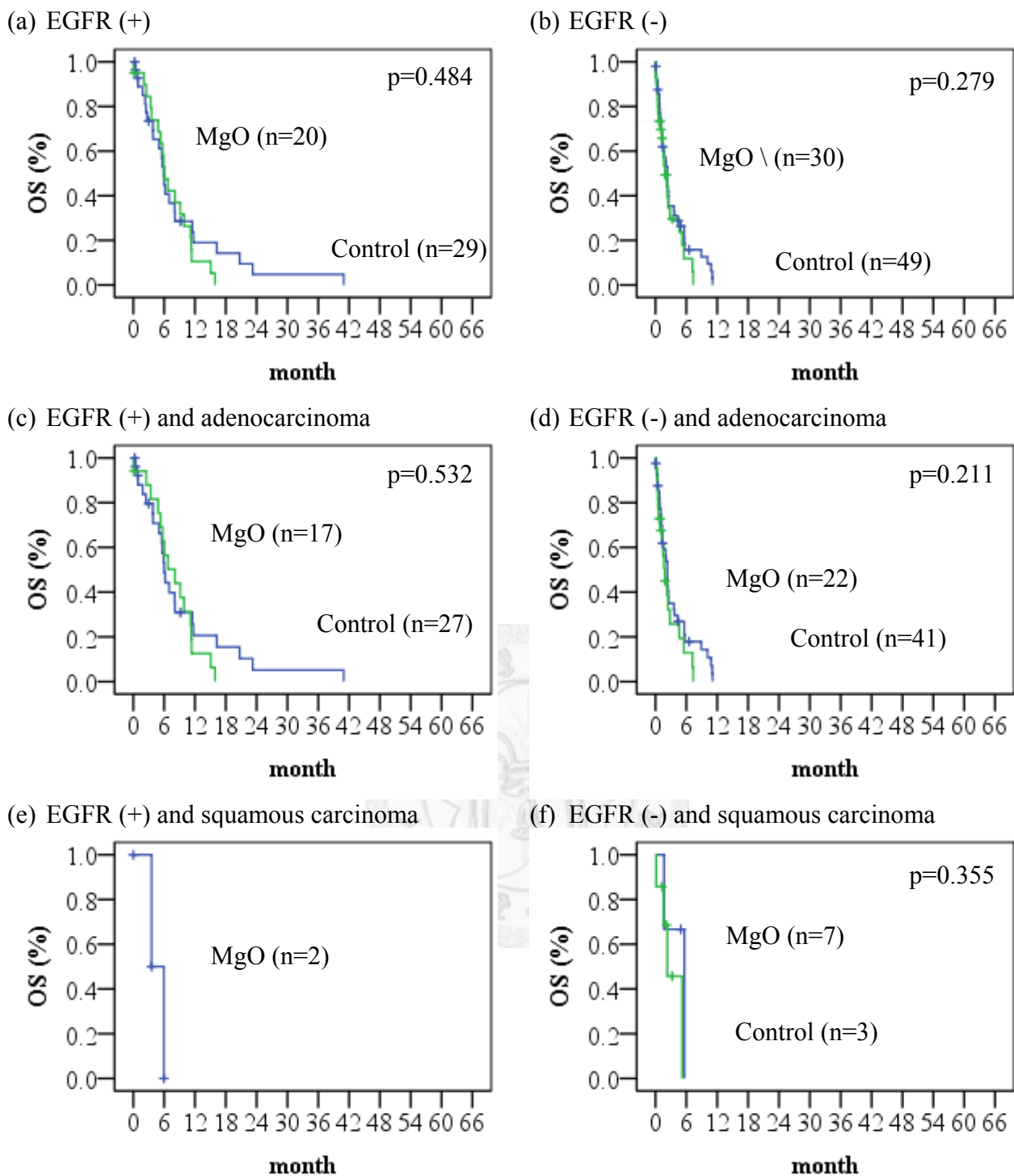


圖 六十、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 OS (MgO vs. Control)

表 六十六、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS 之 HR (MgO vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	1.058	0.805	1.390	0.688
EGFR(+)	1.253	0.665	2.363	0.485
Adenocarcinoma	1.241	0.629	2.451	0.533
EGFR(-)	1.330	0.789	2.243	0.284
Adenocarcinoma	1.446	0.806	2.595	0.216
Squamous carcinoma	2.715	0.300	24.614	0.374

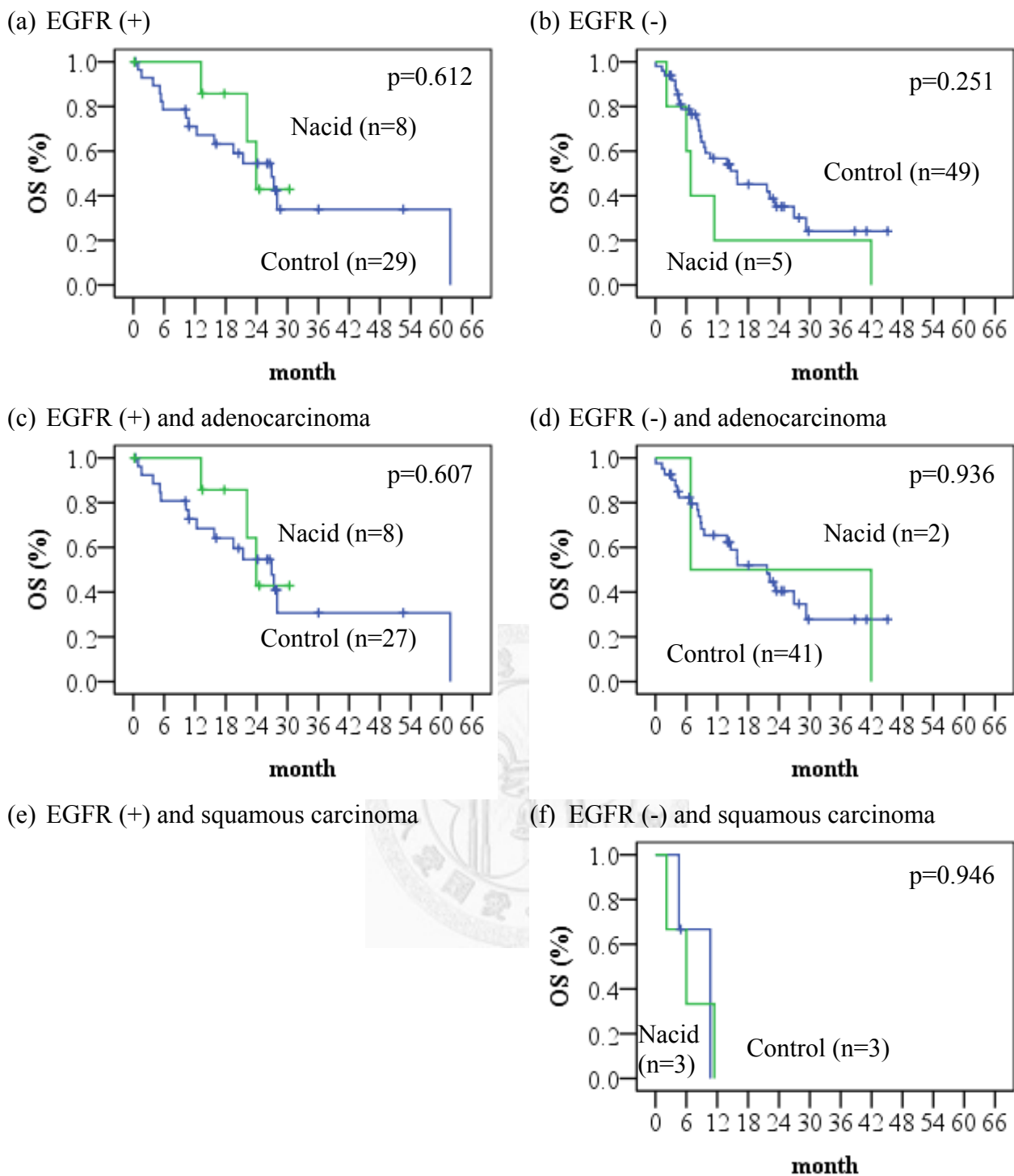


圖 六十一、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」之 OS (Nacid vs. Control)

表 六十七、次分析「EGFR mutation」和「肺癌組織型態」OS 之 HR (Nacid vs. Control)

Group	HR	95% CI		p
		Lower	Upper	
Total	0.839	0.477	1.477	0.544
EGFR(+)	0.725	0.209	2.523	0.614
Adenocarcinoma	0.721	0.206	2.526	0.609
EGFR(-)	1.768	0.660	4.736	0.257
Adenocarcinoma	1.065	0.228	4.977	0.936
Squamous carcinoma	0.933	0.127	6.876	0.946

表 六十八、Multivariate analysis for OS (HR [95% CI])

Group	Variables	HR	95% CI		Sig	
			Lower	Upper		
Control 與併用 Inducer/ PPI/ H2 blocker/Antacid 的病人						
All	Age	1.028	1.005	1.052	0.017	
	PS (0-1 : 2-4)	0.440	0.243	0.798	0.007	
	Other meta (without : with)	0.337	0.168	0.678	0.002	
	Histology (adeno: non-adeno)	0.393	0.196	0.790	0.009	
	EGFR mutation (+ : -)	0.573	0.329	0.999	0.049	
	Initial AST (normal : abnormal)	0.529	0.287	0.976	0.042	
	AST elevating (without : with)	0.125	0.044	0.352	0.000	
	Dose adjustment (without : with)	1.926	1.041	3.563	0.037	
EGFR(+) & Adenocarcinoma	Stage (1-3a : 3b-4)	0.079	0.011	0.601	0.014	
	ALT elevating (without : with)	0.013	0.001	0.224	0.003	
	AST elevating (without : with)	0.055	0.005	0.563	0.015	
	Skin rash (with : without)	0.180	0.070	0.466	0.000	
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Gender (female : male)	0.075	0.014	0.404	0.003	
	PS (0-1 : 2-4)	0.146	0.044	0.489	0.002	
	Brain meta (without : with)	4.518	1.171	17.427	0.029	
	Other meta (without : with)	0.083	0.023	0.298	0.000	
	Dose adjustment (without : with)	5.477	1.568	19.134	0.008	
Control 與併用 Inducer 的病人						
All	PS (0-1 : 2-4)	0.267	0.079	0.905	0.034	
	Other meta (without : with)	0.221	0.070	0.695	0.010	
	Histology (adeno: non-adeno)	0.205	0.058	0.728	0.014	
	Initial AST (normal : abnormal)	0.235	0.092	0.604	0.003	
	AST elevating (without : with)	0.066	0.016	0.271	0.000	
EGFR(+) & Adenocarcinoma	Initial AST (normal : abnormal)	0.209	0.051	0.861	0.030	
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Age	3.455	1.301	9.174	0.013	
	Brain meta (without : with)	0.000	0.000	0.057	0.015	
	Initial ALT (normal : abnormal)	0.000	0.000	0.002	0.010	
	AST elevating (without : with)	0.000	0.000	0.001	0.012	
	Skin rash (with : without)	0.000	0.000	0.475	0.032	
Control 與併用 PPI/ H2 blocker/Antacid 的病人						
All	Age	1.032	1.010	1.055	0.004	
	PS (0-1 : 2-4)	0.458	0.267	0.785	0.004	
	Other meta (without : with)	0.300	0.156	0.580	0.000	
	Histology (adeno: non-adeno)	0.345	0.181	0.657	0.001	
	EGFR mutation (+ : -)	0.586	0.353	0.974	0.039	
	Initial AST (normal : abnormal)	0.512	0.291	0.900	0.020	
	AST elevating (without : with)	0.130	0.048	0.352	0.000	
	Dose adjustment (without : with)	2.219	1.224	4.023	0.009	
	EGFR(+) & Adenocarcinoma	Stage (1-3a : 3b-4)	0.075	0.010	0.567	0.012
		ALT elevating (without : with)	0.012	0.001	0.213	0.003
AST elevating (without : with)		0.052	0.005	0.530	0.012	
D-bil elevating (without : with)		0.032	0.002	0.557	0.018	
Skin rash (with : without)		0.190	0.075	0.478	0.000	
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Other meta (without : with)	0.193	0.063	0.593	0.004	
	ALT elevating (without : with)	0.226	0.060	0.846	0.027	

Variables 中，後項為前項之 reference。

Group	Variables	HR	95% CI		Sig
			Lower	Upper	
Control 與併用 Inhibitor 的病人					
All	Histology (adeno : non-adeno)	0.088	0.022	0.353	0.001
	AST elevating (without : with)	0.114	0.026	0.493	0.004
EGFR(+) & Adenocarcinoma	AST elevating (without : with)	0.047	0.002	0.990	0.049
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Age	3.122	1.245	7.833	0.015
	Brain meta (without : with)	0.000	0.000	0.230	0.030
	Initial ALT (normal : abnormal)	0.000	0.000	0.012	0.018
	ALT elevating (without : with)	0.000	0.000	0.005	0.016
	Skin rash (with : without)	0.000	0.000	0.521	0.033
	Control 與併用 PPI 的病人				
All	PS (0-1 : 2-4)	0.263	0.077	0.890	0.032
	Other meta (without : with)	0.211	0.069	0.651	0.007
EGFR(+) & Adenocarcinoma EGFR(-) & Adenocarcinoma	Histology (adeno: non-adeno)	0.173	0.051	0.586	0.005
	Initial AST (normal : abnormal)	0.345	0.132	0.898	0.029
	AST elevating (without : with)	0.110	0.030	0.401	0.001
	AST elevating (without : with)	0.054	0.003	0.938	0.045
	Age	2.761	1.338	5.699	0.006
	Brain meta (without : with)	0.000	0.000	0.045	0.009
	Initial ALT (normal : abnormal)	0.000	0.000	0.001	0.006
	AST elevating (without : with)	0.000	0.000	0.001	0.005
	Skin rash (with : without)	0.006	0.000	0.618	0.031
	Control 與併用 Esomeprazole 的病人				
All	Age	1.087	1.031	1.146	0.002
	PS (0-1 : 2-4)	0.050	0.011	0.225	0.000
EGFR(+) & Adenocarcinoma EGFR(-) & Adenocarcinoma	Other meta (without : with)	0.055	0.013	0.221	0.000
	Treatment (1st line : 2nd- line)	0.148	0.039	0.551	0.004
	EGFR mutation (+ : -)	0.186	0.066	0.525	0.001
	Initial ALT (normal : abnormal)	0.059	0.005	0.737	0.028
	Initial T-bil (normal : abnormal)	26.772	2.405	298.007	0.008
	AST elevating (without : with)	0.049	0.009	0.273	0.001
	AST elevating (without : with)	0.023	0.001	0.642	0.026
	Age	3.455	1.301	9.174	0.013
	Brain meta (without : with)	0.000	0.000	0.057	0.015
	Initial ALT (normal : abnormal)	0.000	0.000	0.002	0.010
	AST elevating (without : with)	0.000	0.000	0.001	0.012
	Skin rash (with : without)	0.000	0.000	0.475	0.032
	Control 與併用 non-Esomeprazole PPI 的病人				
All	Other meta (without : with)	0.291	0.093	0.910	0.034
	Histology (adeno: non-adeno)	0.090	0.023	0.352	0.001
	AST elevating (without : with)	0.130	0.031	0.542	0.005
EGFR(+) & Adenocarcinoma	RT (with : without)	0.157	0.031	0.799	0.026
	AST elevating (without : with)	0.020	0.001	0.445	0.013
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Age	1.363	1.091	1.704	0.006
	Brain meta (without : with)	0.018	0.001	0.458	0.015
	Initial ALT (normal : abnormal)	0.001	0.000	0.228	0.014
	ALT elevating (without : with)	0.001	0.000	0.094	0.003

Variables 中，後項為前項之 reference。

Group	Variables	HR	95% CI		Sig
			Lower	Upper	
Control 與併用 Lansoprazole 的病人					
All	Histology (adeno: non-adeno)	0.088	0.022	0.353	0.001
	AST elevating (without : with)	0.114	0.026	0.493	0.004
EGFR(+) & Adenocarcinoma	AST elevating (without : with)	0.047	0.002	0.990	0.049
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Age	3.122	1.245	7.833	0.015
	Brain meta (without : with)	0.000	0.000	0.230	0.030
	Initial ALT (normal : abnormal)	0.000	0.000	0.012	0.018
	ALT elevating (without : with)	0.000	0.000	0.005	0.016
	Skin rash (with : without)	0.000	0.000	0.521	0.033
Control 與併用 Pantoprazole 的病人					
All	Other meta (without : with)	0.291	0.093	0.910	0.034
	Histology (adeno: non-adeno)	0.090	0.023	0.352	0.001
	AST elevating (without : with)	0.130	0.031	0.542	0.005
EGFR(+) & Adenocarcinoma	RT (with : without)	0.157	0.031	0.799	0.026
	AST elevating (without : with)	0.020	0.001	0.445	0.013
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Age	1.363	1.091	1.704	0.006
	Brain meta (without : with)	0.018	0.001	0.458	0.015
	Initial ALT (normal : abnormal)	0.001	0.000	0.228	0.014
	ALT elevating (without : with)	0.001	0.000	0.094	0.003
Control 與併用 Rabeprazole 的病人					
All	Histology (adeno: non-adeno)	0.088	0.022	0.353	0.001
	AST elevating (without : with)	0.114	0.026	0.493	0.004
EGFR(+) & Adenocarcinoma	AST elevating (without : with)	0.047	0.002	0.990	0.049
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Age	3.122	1.245	7.833	0.015
	Brain meta (without : with)	0.000	0.000	0.230	0.030
	Initial ALT (normal : abnormal)	0.000	0.000	0.012	0.018
	ALT elevating (without : with)	0.000	0.000	0.005	0.016
	Skin rash (with : without)	0.000	0.000	0.521	0.033
Control 與併用 Famotidine 的病人					
All	Histology (adeno: non-adeno)	0.088	0.022	0.356	0.001
	AST elevating (without : with)	0.112	0.026	0.488	0.004
EGFR(+) & Adenocarcinoma	AST elevating (without : with)	0.047	0.002	0.990	0.049
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Age	1.206	1.024	1.421	0.025
	PS (0-1 : 2-4)	0.000	0.000	0.149	0.010
	ALT elevating (without : with)	0.006	0.000	0.269	0.009

Variables 中，後項為前項之 reference。

Group	Variables	HR	95% CI		Sig
			Lower	Upper	
Control 與併用 Antacids 的病人					
All	Age	1.041	1.011	1.072	0.007
	Other meta (without : with)	0.320	0.139	0.734	0.007
	Histology (adeno: non-adeno)	0.176	0.069	0.448	0.000
	EGFR mutation (+ : -)	0.440	0.214	0.906	0.026
	AST elevating (without : with)	0.123	0.037	0.409	0.001
EGFR(+) & Adenocarcinoma	Stage (1-3a : 3b-4)	0.095	0.012	0.729	0.024
	AST elevating (without : with)	0.042	0.003	0.692	0.027
Control 與併用 MgO 的病人					
All	Age	1.037	1.007	1.068	0.015
	Histology (adeno: non-adeno)	0.184	0.069	0.493	0.001
	AST elevating (without : with)	0.121	0.032	0.452	0.002
EGFR(+) & Adenocarcinoma	RT (with : without)	0.126	0.022	0.706	0.018
	Initial T-bil (normal : abnormal)	0.054	0.003	0.916	0.043
	AST elevating (without : with)	0.005	0.000	0.154	0.002
	DDI (Control : MgO)	0.191	0.039	0.941	0.042
Control 與併用 Nacid 的病人					
All	Other meta (without : with)	0.275	0.096	0.791	0.017
	Histology (adeno: non-adeno)	0.075	0.021	0.272	0.000
	AST elevating (without : with)	0.140	0.040	0.494	0.002
EGFR(-) & Adenocarcinoma	Age	3.122	1.245	7.833	0.015
	Brain meta (without : with)	0.000	0.000	0.230	0.030
	Initial ALT (normal : abnormal)	0.000	0.000	0.012	0.018
	ALT elevating (without : with)	0.000	0.000	0.005	0.016
	Skin rash (with : without)	0.000	0.000	0.521	0.033

Variables 中，後項為前項之 reference。

4.5 安全性資料

4.5.1 副作用

所有研究對象 494 人皆有副作用資料，87 % 發生一個以上的副作用，21 % 發生一個以上的嚴重副作用。rash 發生率 62.3 %，嚴重 rash (grade ≥ 3) 發生率 4.5 %。Diarrhea 發生率 36.6 %，嚴重 diarrhea (grade ≥ 3) 發生率 4.7 %。Non-diarrhea GI problem 發生率 56.8 %，嚴重 non-diarrhea GI problem (grade ≥ 3) 發生率 9.2 %。ILD 或 ILD-like (grade ≥ 3) 發生率 2.6 %。肝功能指數上升發生率 16.6%，嚴重肝功能指數上升 (grade ≥ 3) 發生率 1.2 %。

其中 Inhibitor 組，rash 發生率 4 人，嚴重 rash (grade ≥ 3) 發生率 0 人。Diarrhea 3 人，無人發生嚴重 diarrhea (grade ≥ 3) 1 人。Non-diarrhea GI problem 2 人，嚴重 non-diarrhea GI problem (grade ≥ 3) 1 人。無人發生 ILD 或 ILD-like。肝功能指數上升發生率 1 人，無人發生嚴重肝功能指數上升。

「併用 Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」顯著減少皮膚副作用、rash 和 dry skin 的發生率，及皮膚嚴重副作用、rash 嚴重副作用 (grade ≥ 3)。增加腸胃道副作用、non-diarrhea GI problem (包含 anorexia、nausea、vomiting、GI ulcer 和 gastritis) 發生率皆較高，腸道嚴重副作用 (grade ≥ 3) 未達到組間顯著差異。Erlotinib 常見副作用 diarrhea 及罕見但致命之副作用 ILD，「Control 組」與「併用 Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid 組」組間無顯著差異 (表六十九)。

表 六十九、副作用分組列表 (百分比呈現)

Toxic Effects	Control (n=168)		Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid (n=269)		p	
	All	3-5	All	3-5	All	3-5
Grade						
Weight decreased		.	14.50	.	0.307	.
Dermatology	76.19	11.31	60.97	5.95	0.001	0.048
Rash	70.83	7.74	57.99	3.35	0.008	0.046
Pruritus	35.12	4.76	28.25	2.60	0.137	0.282
Dry skin	25.00	1.79	15.24	1.49	0.012	1.000
Paronychia	20.83	2.98	21.93	2.97	0.812	1.000
Gastrointestinal	61.90	7.14	74.35	9.29	0.007	0.484
Diarrhea	36.31	2.98	37.55	5.20	0.839	0.339
Non diarrhea	47.62	7.14	63.20	9.29	0.001	0.484
Anorexia	33.33	1.79	46.10	1.86	0.009	1.000
Nausea	6.55	1.19	15.99	0.37	0.004	0.562
Vomiting	7.14	1.19	16.36	0.74	0.005	0.640
GI ulcer	4.76	0.60	17.84	1.12	0.000	1.000
Gastritis	3.57	0.00	19.70	0.90	0.000	1.000
Mucositis	20.83	1.19	20.45	0.37	1.000	0.562
Hepatobiliary	1.19	0.00	1.49	0.74	1.000	0.526
Cholecystitis	0.00	0.00	0.74	0.37	0.526	1.000
Liver dysfunction	1.19	0.00	1.12	0.74	1.000	0.526
Metabolic/laboratory	12.50	0.60	17.10	1.12	0.220	1.000
ALT	5.36	0.00	7.06	0.74	0.551	0.526
AST	8.93	0.00	9.29	0.37	1.000	1.000
T-bil	5.95	0.00	7.43	0.74	0.698	0.526
D-bil	1.19	0.60	1.86	0.37	0.712	1.000
Ocular/visual	5.95	0.60	4.46	0.37	0.506	1.000
Blurred vision	1.79	0.60	2.60	0.37	0.748	1.000
Dry eye	2.98	.	1.86	.	0.581	.
Ocular surface	2.98	.	0.74	.	0.113	.
disease						
Pneumonitis	2.38	2.38	3.35	3.35	0.744	0.774

4.5.2 副作用導致劑量改變或暫停用藥的原因

表 七十、副作用導致劑量改變和暫停用藥的原因 (百分比呈現)

Toxic Effects	Control (n=168)	PPI/H2 blocker/ Antacid (n=269)	p
Any toxic effect	10.71	17.47	0.055
Rash	7.74	8.55	0.859
Abnormal liver function test	0.60	3.72	0.748
Non-diarrhea GI problem	1.79	2.60	0.057
Diarrheal	0.00	2.23	0.087
Ocular surface disease	0.60	0.37	1.000

所有研究對象中，15.38 %的病患曾因副作用導致劑量改變或暫停用藥。最常見的原因為 skin rash (8.30 %)、abnormal liver function test (2.83 %) 和 non-diarrhea GI problem (2.63 %)，其餘有 diarrheal (1.21 %)和 Ocular surface disease (conjunctivitis) (0.40 %)。其中 Inhibitor 組，1 人因 non-diarrhea GI problem 停用。

Control 組與 PPI/H2 blocker/Antacid 組導致劑量改變或暫停用藥的副作用原因，兩組間無統計顯著差異(表七十)。

4.5.3 停止用藥的原因

表 七十一、停止用藥的原因 (百分比呈現)

Discontinuation Reasons	Control (n=168)	PPI/H2 blocker/ Antacid(n=269)	p
PD	80.95	79.93	0.902
Any toxic effect	8.33	10.04	0.615
Rash	2.98	2.23	0.748
Suspected ILD	1.79	2.60	1.000
Abnormal liver function test	0.60	2.23	0.258
Diarrheal	1.79	1.86	1.000
General discomfort	1.19	0.37	0.562
Non-diarrhea Gastrointestinal	0.00	0.37	1.000
Infection	0.00	0.37	1.000
Lost follow-up	8.93	5.20	0.166
Economic	1.19	2.23	0.716
OP	0.60	1.12	1.000
Still on erlotinib	0.00	1.12	0.288
Other	0.00	0.37	1.000

停藥原因，主要來自 PD 80.77%人，其次依序為嚴重副作用 9.31%、失去追蹤 6.48 %、經濟因素佔 1.82 %、切除手術 0.81%、仍持續使用 erlotinib 0.61%、其他非 erlotinib 相關事件各佔 0.20%。其中 Inhibitor 組，6 人皆因 PD 停藥。

副作用當中最常見的原因為 skin rash (2.43 %)、ILD (2.02 %)、abnormal liver function test (1.82 %)和 diarrheal (1.62 %)，其餘有 general discomfort (0.61 %)、non-diarrhea gastrointestinal (0.40 %) 和 infection (0.40 %)。

不論何種停藥原因，control 組與 PPI/H2 blocker/Antacid 兩組間無達統計顯著差異(表七十一)。

第5章 討論

5.1 研究價值與可信度

本試驗代表台灣某醫學中心 2006/4/1-2012/3/31 實際使用 erlotinib 情形，收錄病患 494 人，含蓋肝功能異常之病患。此外，為舉世以來第一篇有系統的探討 erlotinib 藥物交互作用影響治療結果的研究報告，排除同時併用「可能使藥物濃度增加及濃度減少的藥物」(51 人)，分成三組：Control (168 人)、「併用 Inhibitor」(6 人)及併用「併用 Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」(269 人)，探討藥物交互作用對於 erlotinib 在非小細胞肺癌療效和副作用的影響。

本試驗證實 erlotinib 為 NSCLC 有效且安全性極佳之治療選擇。傳統化學藥物療效已達到高原期(plateau)，尤惡化後使用的第二線化療，PFS 僅剩不到 2-3 個月、OS 不到 9 個月、ORR 小於 10%^{3,32}。本試驗收錄 erlotinib 作為第一、二、三線以上的病患，第一線 PFS、OS 分別為 2.5 個月、12.3 個月，ORR 為 31.3%，第二線以上 PFS、OS 分別為 2.3 個月、8.3 個月，ORR 為 28.5%。

與其他文獻相比，POLARSTAR⁶⁰ 納入曾使用 gefitinib 之病患，可能導致 cross-resistance，使得療效變差。而本試驗和 POLARSTAR⁶⁰ 皆納入肝功能異常病患，而肝功能異常為負向因子(5.5「肝功能指數異常」對於 Erlotinib 治療效果的影響)，可能使得預後變差。故本試驗預後結果介於 TRUST 亞裔次分析⁴⁴和 POLARSTAR⁶⁰ 間，本試驗和 POLARSTAR⁶⁰ 用藥後肝功能上升副作用發生率較其他文獻高。此外，本試驗女性病患亦較少，亦可能導致 PFS 和 TTF 較低。

本試驗為 open-label study，加上 gefitinib 上市時間較 erlotinib 早，且 erlotinib 的劑量較接近 MTD、有較好的療效，通常 NSCLC 預後較差的病患才會被分配置 erlotinib 組，可能導致 PFS 和 TTF 較低。

其餘如 OS、ORR、DCR 及副作用發生率、嚴重副作用發生率均相近，代表本試驗取樣有足夠的代表性(表七十二)。

表 七十二、第一、二、三線治療

參考資料	收案人數	收案特徵	PFS(月)	TTF(月)	OS(月)	ORR (%)	DCR (%)	Rash*	腹瀉*	ILD*	LFT*
TRUST_subgroup (Asian) (Mok et al. 2010) ⁴⁴ [Roche]	1242	亞裔 100% PS 0-1 81% 無吸菸 55% 女性 46% 腺癌 70%	5.8	4.6	14.7	27	78	82 (10)	--	1 (<1)	--
POLARSTAR_interim analysis (Japan) (Nakagawa et al. 2012) ⁶⁰ [Roche-Chugai]	3488	亞裔 100% PS 0-1 74% 無吸菸 48% 女性 49% 腺癌 83% ★收錄曾使用 gefitinib 55% ★收錄肝腎功能不全者	2.1	--	8.5	--	--	63.0 (6.7)	23.5 (1.3)	4.5 (2.6)	10.7 (1.8)
本試驗 [無]	所有人 494 控制組 168 與 Inhibitor 併用 6 與 Inducer/PPI/H2 blocker/ Antacid 併用 269	亞裔 100% PS 0-1 64% 無吸菸 44% 女性 21% 腺癌 71% ★收錄肝腎功能不全者	2.3 2.5 1.6 2.3 p=NS	2.1 2.3 2.6 1.8 p=NS	10.9 15.9 17.7 8.6 p=0.002	33.3 31.5 33.3 35.4 p=NS	49.9 47.3 50.0 52.5 p=NS	62.3 (4.5)	36.6 (4.7)	2.6 (2.6)	16.6 (1.2)

[] 經濟贊助來源。

*皆為百分比；()內表 grade 3-5 副作用。副作用分級乃根據 National cancer institute common toxicity criteria (Version 3.0)。

★ 排除條件異於其他文獻。

PFS, progression free survival; OS, overall survival; ORR, overall response; DCR, disease control rate; ILD, interstitial lung disease.

Carbo, carboplatin; Cis, cisplatin; Gem, gemcitabine; Pac, paclitaxel.

NS, not significant.

5.2 藥物交互作用對於Erlotinib療效的影響

5.2.1 最佳的Indicator

本試驗主要研究終點(primary endpoint)為 progression free survival (PFS)，次要研究終點(secondary endpoint)為 overall survival (OS)、time to treatment-failure (TTF)、overall response rate (ORR)、disease control rate (DCR)。然而療效最佳的indicator 為 progression free survival (PFS)及 overall response rate (ORR)。

藥品暴露量愈高，理論上愈能延緩 PD 的發生，有愈高的副作用會發生。PFS 的終點(endpoint)為 PD，當藥品暴露量愈高，理論上 PFS 愈長；TTF 的終點(endpoint)為 PD 或嚴重副作用造成的停藥，當藥品暴露量愈高，理論上愈能延緩 PD 的發生，卻有愈高因副作用導致停藥的風險，兩個終點將彼此相消，使得結果既不直觀，又缺乏臨床意義。

OS定義為「開始使用erlotinib到不論任何原因的死亡」之期間。然而，除非death發生於erlotinib停藥時，停藥至death之間有太多不可預期之因素，且此段時間無erlotinib的影響，自然無併用藥物之影響，在多變項分析中亦證實，主要影響OS的因素皆來自之後的治療或病人本身的預後因子。故在主要藥物種類分析中，「併用Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid」顯著下降OS的原因，非來自併用藥物，主要來自組間分布不均，經多變項分析調控變因後，僅剩下預後因子 (如「EGFR 變異」、「Histology」、「age」、「PS」、「轉移」、「AST 指數」)及「Erlotinib 治療期間曾因副作用調整過劑量」。而「用藥過程中曾因副作用調整劑量」多來自副作用的發生，副作用的發生有文獻證實為正向因子⁹，可下降死亡風險。

因此，最好的檢測因子為 PFS、ORR 和 DCR，而 ORR 又比 DCR 更具臨床意義。

5.2.2 藥物交互作用對於Erlotinib之PFS、ORR或DCR的影響

表 七十三、藥物交互作用對於 Erlotinib 之 PFS、ORR 或 DCR 的影響

	PFS	HR	ORR	OR	DCR	OR
Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid						
Inducer	↓			↓		
PPI/H2 blocker/Antacid						
PPI	↓			↓		
Esomeprazole						
Pantoprazole		↑				
Lansoprazole						
Rabeprazole						
H2 blocker (Famotidine)	↓					
Antacid						
Nacid			↑		↑	
MgO						
Inhibitor						

HR & OR 來自 Multivariate analysis。

雖然在「併用 Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid 組」中無顯著影響，在依不同藥理機轉次分析，卻發現各別併用 Inducer 或 PPI 或 H2 blocker 都將減少 PFS，其中 Inducer 或 PPI 更減少 ORR 之 odds ratio。次分析各個藥品中，併用 Pantoprazole 將增加 PFS 之 Hazard ratio，然而，併用 Nacid 卻增加 ORR 及 DCR 之 odds ratio(表七十三)。

併用讓血液藥物濃度下降的藥品，縮短 PFS、降低 ORR 和 DCR 之 odds ratio 乃符合本研究設計邏輯。

多變項分析中，「Adenocarcinoma」雖無顯著影響，但在「EGFR mutation(+) 且 adenocarcinoma」或「EGFR mutation(-) 且 adenocarcinoma」的病人中，較容易受到併用藥物的影響。亦可能來自「Adenocarcinoma」的病人比例較大，較易顯著。故此處特別將 Adenocarcinoma 拿出來討論。

表 七十四、次分析藥物交互作用對於 Erlotinib 之 PFS、ORR 或 DCR 的影響(Adenocarcinoma & EGFR mutation(+))

	PFS	HR	ORR	OR	DCR	OR
Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid		↑				
Inducer	↓					
PPI/H2 blocker/Antacid			↑			
PPI						
Esomeprazole						
Pantoprazole						
Lansoprazole						
Rabeprazole						
H2 blocker (Famotidine)						
Antacid			↑			
Nacid						
MgO						

Inhibitor

HR & OR 來自 Multivariate analysis。

表 七十五、次分析藥物交互作用對於 Erlotinib 之 PFS、ORR 或 DCR 的影響(Adenocarcinoma & EGFR mutation(-))

	PFS	HR	ORR	OR	DCR	OR
Inducer/PPI/H2 blocker/Antacid						↓
Inducer		↑				
PPI/H2 blocker/Antacid						
PPI		↑				
Esomeprazole		↑				
Pantoprazole	↓	↑				
Lansoprazole		↑				
Rabeprazole		↑				
H2 blocker (Famotidine)						
Antacid		↑				
Nacid						
MgO		↑				

Inhibitor

HR & OR 來自 Multivariate analysis。

在「Adenocarcinoma & EGFR mutation(+)」中，併用 Inducer 將減少 PFS；併用 Antacid 卻能有效增加 ORR (表七十四)。

在「Adenocarcinoma & EGFR mutation(-)」中，各別併用 Inducer 或 PPI 或 Antacid 將增加 PFS 之 HR。次分析各個藥品中，併用 Pantoprazole 將縮短 PFS 並增加 Hazard ratio，併用 Esomeprazole 或 MgO 增加 PFS 之 Hazard ratio (表七十五)。

比較有無「EGFR mutation」，發現「EGFR mutation (-)」者較易受併用藥物影

響，可能因為「EGFR mutation (-)」本身對 erlotinib 反應較差，需要較高的藥品濃度才能達到療效，若併用 Inducer 或 PPI 或 Antacid，藥品濃度只要些微下降，可能就會低於 the lowest therapeutic level，增加 PFS 之 HR。在「EGFR mutation (+)」者，不需很高的藥品濃度即能產生反應，雖然併用 Antacid 將使得藥品濃度下降，但仍然有足夠的濃度產生療效，加上胃部症狀的緩解，可增進 compliance，因此可能增加 ORR 之 OR。但這些推論仍有待 prospective study 抽取 drug exposure data 做驗證 (表七十四、表七十五)。

Antacid 中，MgO 的主要適應症為瀉劑，但仍有 Antacid 的作用。在「Adenocarcinoma & EGFR mutation(-)」中，將增加 PFS 之 HR。除了本身 Antacid 的影響外，使用 MgO 者有多數病人有嗎啡引起的便秘副作用，同時也代表此群病人癌症未達良好控制，故預後本身就較差。

5.2.3 「Inducer」及「抽菸」對於Erlotinib治療效果的影響

次分析各別藥物發現併用 Inducer 或 PPI 或 H2 blocker 將顯著減少 PFS 和 ORR 之 odds ratio。本研究「Inducer 組」內 16 個人曾使用 esomeprazole、2 人長期使用 insulin、3 人長期使用 phenytoin、2 人長期使用 rifampin。其中 3 人長期使用 phenytoin，而腦轉移的病人多伴隨癲癇的症狀，本身預後就較差；16 人長期使用 esomeprazole，esomeprazole 則兼具 Inducer 和 PPI 作用，對代謝和吸收途徑皆有影響，雖然分析單一藥物 esomeprazole 無顯著影響，但總結所有 PPI 來看，影響力不容小覷。

抽菸為 CYP 1A1/1A2 之 Inducer，不抽菸者將減少「Adenocarcinoma 及 EGFR mutation(+)」PFS 之 hazard ratio 和「Adenocarcinoma 及 EGFR mutation(-)」DCR 之 odds ratio。與併用 Inducer 藥物影響相比，抽菸影響較小(表三十八)。

表 七十六、Smoking history 對於 Erlotinib 療效的影響 (Non-smoker vs. Current/Former smoker)

	OR of ORR	OR of DCR	HR of PFS	HR of TTF	HR of OS
All					
Adeno & EGFR mutation(+)			↓		
Adeno & EGFR mutation(-)		↓			

HR & OR 來自 Multivariate analysis。

5.2.4 「PPI」、「H2 blocker」對於Erlotinib治療效果的影響

「併用 PPI」和「併用 H2 blocker」相比，雖無達統計差異，「併用 H2 blocker」的 PFS 和 TTF 較短。「併用 H2 blocker」者只有 5 人，其中 3 人就有 grade 1-2 的腸胃副作用，無人因此調降劑量，5 人皆因 PD 停藥；「併用 PPI」者 31 人，其中 12 人有 grade 1-2 的腸胃副作用，12 人有 grade 3-4 的腸胃副作用，其中 3 人更因此調降劑量，27 人因 PD 停藥，各一人因經濟因素、失去追蹤、肝功能指數異常和進行切除手術停藥，無人因為腸胃副作用停藥。

推論「併用 PPI 的 PFS 和 TTF 較長、腸胃不適情形較多」的解釋有四：(一)、醫生選擇開立 PPI 的病患本身腸胃功能就較差，使用 PPI 較 H2 blocker 有效降低腸胃不適，增加 compliance，故 PFS 和 TTF 較長；(二)、H2 blocker 半衰期短，一天需服用多次藥物，可能導致病人 compliance 較差；(三)、「單併用 H2 blocker」樣本數太小，取樣代表性可能不夠強。

PPI 中，esomeprazole 和 pantoprazole 影響力最強，尤在「EGFR(-)且 Adenocarcinoma」。若要使用 PPI 可選擇 Lansoprazole 或 Rabeprazole。

結論與先前Credit Valley Hospital藥師¹⁹的建議相似。當病人開始erlotinib療程時，開立任何胃藥應須評估其適應症，應審慎評估整體優劣影響，若非*Helicobacter pylori*、提升erlotinib的compliance或延長化療療程，宜避免使用提升胃部pH之藥物。開立藥物順序應由Antacid開始，與erlotinib間隔開來服用；若仍無法有效控制，改採用PPI，在本醫療中心中，應避免esomeprazole或pantoprazole。學理上，H2 blocker的影響應介於Antacid和PPI間，但由於本研究「單併用H2 blocker」收案數太少，無法給予建議。

5.3 「EGFR mutation」和「Histology」對於Erlotinib治療效果的影響

「EGFR mutation(+)」在BR21^{23, 42}次分析研究和其他retrospective研究均顯示為重要預測因子^{25, 43}。第三期臨床試驗OPTIMAL⁶和EURTAC⁷發現EGFR mutation(+)者，可顯著提升療效，值得注意的是「未檢測EGFR mutation」或「EGFR mutation(-)」的病患不代表不具療效。如SATURN⁵試驗中證實erlotinib可顯著延長「EGFR mutation(-)」病患之PFS、OS和ORR。此外，在TITAN³³試驗中得到相反的結果，erlotinib做為NSCLC第二線以上的治療時，「EGFR mutation變項」不影響病患之PFS和OS。

表 七十七、EGFR mutation 對於 Erlotinib 療效的影響 (有 EGFR mutation vs. 無 EGFR mutation)

	OR of ORR	OR of DCR	HR of PFS	HR of TTF	HR of OS
EGFR (+ : -)	↑	↑	↓	↓	↓

HR & OR 來自 Multivariate analysis。

由於本試驗病患可自由選擇是否作EGFR mutation檢測，51%的病患同意，同意的病患中有 34.1% EGFR mutation成陽性。在多變項分析中，「EGFR mutation(+)」皆可顯著降低PFS、TTF和增加ORR機率(表七十七)。同先前文獻^{23, 25, 42, 43}。TITAN³³試驗中不顯著的原因，可能來自「EGFR mutation(+)」患者僅有 11 人。

而「Adenocarcinoma」為重要預測因子之一，本試驗多變項分析中，雖然「Adenocarcinoma」對於 PFS 和 TTF 之 HR 無顯著影響，但在「EGFR mutation(+)且 adenocarcinoma」或「EGFR mutation(-)且 adenocarcinoma」的病人中，較容易受到併用藥物的影響。亦可能來自「Adenocarcinoma」的病人比例較大，較易顯著。

再把「EGFR mutation」和「Histology」一起來來看，發現在多變項分析中，「EGFR mutation(-)且 Adenocarcinoma 者」不論是 PFS、TTF 或 ORR，皆亦受到併用藥物的影響。推測可能原因為「EGFR mutation (-)」本身對 erlotinib 反應較差，需要較高的藥品濃度才能達到療效，只要血液濃度稍受影響，治療效果就會被打折扣。但此類病人是否可因為增加血液濃度而達到較好的療效，仍需 prospective study 作見證。

5.4 「Erlotinib治療期間曾因副作用調整過劑量」對Erlotinib療效的影響

回顧之前的文獻，Binder D et al⁹ 研究中「erlotinib治療期間曾因副作用調整過劑量」與PFS、OS呈現正相關的趨勢。與本研究得到的結果相符，「erlotinib治療期間曾因副作用調整過劑量」為正向預測因子(表七十八)。

而當時得到相反結果的Hughes et al⁸和Hamilton et al⁶²的研究，除了樣本數太少和探索性試驗的因素外，吸菸增加erlotinib清除率 24%，使藥品暴露量AUC下降 64%、C_{trough}下降 88%、C_{max}下降 35%⁶²，推測這類病人需藉由劑量提升，才能克服抽菸病患較低之藥品暴露量，衝過lowest therapeutic level，降低PFS、TTF、OS之HR。

此外，「用藥過程中曾因副作用調整劑量」的患者，表示初始劑量已達到「individual tolerated dose」、超過「individual therapeutic range」，自然在療效上有好的表現，調降劑量只是修正回「individual tolerated dose」和「individual therapeutic range」，減低副作用的同時，更提升病患的compliance，可減緩PFS和TTF之hazard ratio。而「用藥過程中曾因副作用調整劑量」多來自副作用的發生，副作用的發生為正向因子⁹，可下降死亡風險，故降低OS之hazard ratio及升高ORR之odds ratio。

受影響的程度，同「5.2.2 藥物交互作用對於 erlotinib 之 PFS、ORR 或 DCR 的影響」及「5.3EGFR mutation 和 Histology 對於 erlotinib 治療效果的影響」中所述，「Adenocarcinoma 合併 EGFR mutation(-)」次組中最为顯著。

表 七十八「Erlotinib 治療期間曾因副作用調整過劑量」對於 Erlotinib 療效的影響 (有調整 vs. 無調整)

Dose adjustment (with: without)	OR of ORR	OR of DCR	HR of PFS	HR of TTF	HR of OS
All			↓	↓	↓
Adeno & EGFR mutation(+)			↓		
Adeno & EGFR mutation(-)	↑		↓	↓	↓

Adeno: Adenocarcinoma。

HR & OR 來自 Multivariate analysis。

5.5 「肝功能指數異常」對於Erlotinib治療效果的影響

表 七十九、肝功能指數異常對於 Erlotinib 之療效影響

	OR of ORR	OR of DCR	HR of PFS	HR of TTF	HR of OS
Initial ALT (Abnormal : Normal)					
AST (Abnormal : Normal)					↑
T-Bil (Abnormal : Normal)					
D-Bil (Abnormal : Normal)					
Elevating ALT (With : Without)					
AST(With : Without)	↓		↑	↑	↑
T-Bil (With : Without)					
D-Bil (With : Without)					

HR & OR 來自 Multivariate analysis。

表 八十、肝功能指數異常對於 Erlotinib 之療效影響 (Adenocarcinoma & EGFR mutation(+))

	OR of ORR	OR of DCR	HR of PFS	HR of TTF	HR of OS
Initial ALT (Abnormal : Normal)				↓	
AST (Abnormal : Normal)					
T-Bil (Abnormal : Normal)					
D-Bil (Abnormal : Normal)					
Elevating ALT (With : Without)				↑	↑
AST(With : Without)			↑		↑
T-Bil (With : Without)					
D-Bil (With : Without)					

HR & OR 來自 Multivariate analysis。

表 八十一、肝功能指數異常對於 Erlotinib 之療效影響 (Adenocarcinoma & EGFR mutation(-))

	OR of ORR	OR of DCR	HR of PFS	HR of TTF	HR of OS
Initial ALT (Abnormal : Normal)					
AST (Abnormal : Normal)					
T-Bil (Abnormal : Normal)					
D-Bil (Abnormal : Normal)					
Elevating ALT (With : Without)		↓	↑	↑	
AST(With : Without)		↓			
T-Bil (With : Without)			↑	↑	
D-Bil (With : Without)					

HR & OR 來自 Multivariate analysis。

本試驗原推測：Erlotinib 經由肝臟代謝，若肝功能不正常可能導致代謝減少，藥品暴露量增加，可能使得療效變好。然而多變項分析結果，卻發現與推測相反，尤其在用藥後肝功能異常者，將提升 PFS、TTF、OS 之 hazard ratio，降低 ORR、DCR 之 odds ratio。推測原因可能來自「肝臟有癌細胞的轉移」或「先前之化療藥物誘發之 B 肝、C 肝發生」。此外，台灣 B 肝、C 肝的盛行率高，肝硬化機率較高，可能亦導致「用藥後肝功能異常」(表七十九、表八十、表八十一)。

5.6 「同時併用放射線治療」對於 Erlotinib 治療效果的影響

表 八十二、「同時併用放射線治療」對於 Erlotinib 治療效果的影響

RT (with : without)	OR of ORR	OR of DCR	HR of PFS	HR of TTF	HR of OS
All	↓	↓			
Adeno & EGFR mutation(+)					
Adeno & EGFR mutation(-)	↓	↓	↑	↑	

本試驗「同時併用放射線治療」反而增加 PFS、TTF 之 hazard ratio，降低 ORR 和 DCR 之 odds ratio，與先前文獻不一致⁵⁰。推測原因為「同時併用放射線治療」者，即代表光用 erlotinib 無法有效控癌症，所以反而使 PFS、TTF 之風險更高、ORR 和 DCR 之 odds ratio 更差 (表八十二)。

5.7 藥物交互作用對於Erlotinib副作用的影響

由於為 retrospective study，副作用的頻率案嚴重度僅能盡可能依病歷上描述的症狀做紀載。

「併用 inducer/PPI/H2 blocker/antacid」有較低的皮膚副作用、rash和dry skin發生率，與之前文獻一致^{10, 12, 13}。推測可能inducer/PPI/H2 blocker/antacid的確會降低藥物暴露量，減少皮膚副作用。

「併用 inducer/PPI/H2 blocker/antacid」組不顯著影響diarrhea，與之前文獻一致¹⁰⁻¹²。因為腸道也會表現EGFR，推測腸道的可能比血液的藥品濃度更和diarrhea相關。

然而其他非 diarrhea 的腸胃道副作用(如 anorexia、nausea、vomiting、GI ulcer 和 gastritis)，「併用 inducer/PPI/H2 blocker/antacid」有較高的發生率。本身使用 PPI/H2 blocker/antacid 的病人，腸胃功能本來就較差，較易發生以上這些非 diarrhea 的腸胃道副作用。

Erlotinib罕見但致命副作用ILD，「併用inducer/PPI/H2 blocker/antacid」不顯著影響。與之前文獻相異，之前文獻提到ILD受多因素影響，包含男性、亞裔、曾抽菸，以及最近曾接受過化學治療或放射線治療，以及erlotinib血液高暴露量($C_{trough} > 1.64 \text{ mg/L}$)^{17, 63, 64}。

整理本試驗所有發生ILD或ILD-like的13位患者資料：平均年齡為66歲、男性11人、亞裔13人、曾吸菸或現行吸菸9人、曾接受過化療或放療11人、併用inducer/PPI/H2 blocker/antacid者9人。組間基本病患資料平衡，進行多變項分析後，僅顯示「男性」、「先前施打過化療」的發生機率較高，「併用inducer/PPI/H2 blocker/antacid」並不顯著。目前ILD的機轉未明，僅能作為日後risk factor的參考。加上為retrospective試驗，血中濃度未經過檢測，無法得知藥物暴露量 C_{trough} 是否飆高，有待進一步的prospective試驗(表八十三、表八十四)。

表 八十三、本試驗所有發生 ILD 或 ILD-like 的 13 位患者資本資料分析

Characteristics	Control (n=4)	PPI/H2 blocker/ Antacid (n=9)	p
≥65 yr.	75.0%	55.6%	1.000
Males	75.0%	88.9%	1.000
Smoking	75.0%	66.7%	1.000
Previous CT	75.0%	77.70%	1.000
Recent RT	25.0%	11.1%	1.000

表 八十四、本試驗所有發生 ILD 或 ILD-like 的 13 位患者資本資料分析

Variables	OR	95% CI	
		Lower	Upper
Age	0.444	0.179	1.103
Gender (Female: male)	0.288	0.121	0.688
Treatment line (1 st line : 2 nd line)	0.394	0.270	0.573
RT (Without : with)	0.310	0.070	1.372



5.8 研究限制

此為一 retrospective 試驗，在收集資訊難以完整，且僅能依病歷上的資訊進行 PS、副作用和病人實際用藥的情形(compliance 好壞或是否與 erlotinib 於同一時間併服)等等的紀載。此外，亦無法由病人 erlotinib 暴露量直接判斷併用藥物的影響，有待未來 prospective 的研究。

本試驗雖然 EGFR mutation 檢測方法採 direct sequencing method，易造成 false negative，意即須要很高的 mutation 量，才能檢測出 positive。將導致部分 EGFR mutation 分類有誤，可能使得本研究 EGFR mutation(+)之 PFS 較其他研究短。

本試驗併用藥物為「開始服用第一劑 erlotinib 至發生 primary outcome 中使用其他非 erlotinib 之疑似藥物」，而這些疑似藥物「服用一劑即列入計算」，將高估併用藥物病人數，然而若依「累積劑量達到某個切點」才算有併用藥物，則每個藥物之累積劑量均不同，病人之肝腎功能亦須列入考量，累計使用天數亦需考慮是否有臨床意義(如抗生素療程長短)。而「間隔影響代謝酵素」和「連續影響代謝酵素」的意義和結果不同，無法依「累積劑量」計算。如此，切點的訂定很難有一致的準則。

無法預計各組人數，導致組間人數極端不平均。由於分組乃依照病患實際使用 erlotinib 期間 (若病人發生 PD，則取開始用藥至 PD 期間)，依照所併用的藥物分組。且在收集資訊完成後，才進行分組，故無任何人為偏差。本試驗收案與排除條件，亦以寬鬆為優，盡可能的納入所有具有代表性的病患。

各組人數少，組內又常見兩種以上藥物的併用，subgroup 分析，單一藥品使用人數很少，導致分析結果常未達到顯著意義。

第6章 結論

本試驗代表台灣某醫學中心實際使用 erlotinib 情形，且為第一篇有系統的探討 erlotinib 藥物交互作用影響治療結果的研究報告。研究對象分為三組：控制組(168 人)、併用「抑制代謝酵素藥物」(6 人)及併用「促進代謝酵素或提升胃酸 pH 藥物」(269 人)。由於「抑制代謝酵素藥物組」僅有 6 人，避免多組造成型一誤差(Type I error)，統計比較時將「抑制代謝酵素藥物組」列入次分析。

主分析中，未發現「併用 Inducer 或 PPI 或 H2 blocker 或 Antacid」比 Control 組，不顯著縮短主要研究終點 PFS，亦不增加 PFS 之 HR。安全性方面，「併用 Inducer 或 PPI 或 H2 blocker 或 Antacid」可下降 skin rash 發生率，增加非 diarrhea 腸胃副作用發生率，與 diarrhea、ILD 無關。

次分析中，併用 Inducer、PPI (尤 Esomeprazole 和 Pantoprazole)或 H2 blocker 可能減少 erlotinib 之 PFS 和 TTF，增加風險，尤「EGFR mutation(-) 且 Adenocarcinoma」的病患。併用 Inducer 或 PPI 可能減少 erlotinib 之 ORR 之 Odds ratio。需要併用使減緩因胃酸導致的不適時，優先採用 Antacid，若無療效可加上 Lansoprazole 或 Rabeprazole。

未來可進行 prospective study，收集血液濃度，更能精確的分析併用藥品對於藥物暴露量及治療結果的影響。

參考資料

1. 行政院衛生署. 99 年死因統計結果分析. 2011 [cited 2012/2/20; Available from: <http://www.doh.gov.tw/>]
2. Gridelli C, Maione P, Bareschino MA, Schettino C, Sacco PC, Ambrosio R, et al. Erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer: current status and future developments. *Anticancer Res.* 2010; **30**(4): 1301-10.
3. Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, Chang A, Cheney RT, Chirieac LR, et al. NCCN guidelines. Non-small cell lung cancer. version 3.2012. [cited 2012/7/10; Available from: <http://www.nccn.org/>]
4. 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**(2): 123-32.
5. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Szczesna A, Juhasz E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010; **11**(6): 521-9.
6. 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**(8): 735-42.
7. 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. *the lancet oncology.* 2012 [epub ahead of print].
8. Hughes AN, O'Brien ME, Petty WJ, Chick JB, Rankin E, Woll PJ, et al. Overcoming CYP1A1/1A2 mediated induction of metabolism by escalating erlotinib dose in current smokers. *J Clin Oncol.* 2009; **27**(8): 1220-6.
9. Binder D, Buckendahl AC, Hubner RH, Schlattmann P, Temmesfeld-Wollbruck B, Beinert T, et al. Erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: impact of dose reductions and a novel surrogate marker. *Med Oncol.* 2012; **29**(1): 193-8.
10. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor

tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol.* 2001; **19**(13): 3267-79.

11. Lu JF, Eppler SM, Wolf J, Hamilton M, Rakhit A, Bruno R, et al. Clinical pharmacokinetics of erlotinib in patients with solid tumors and exposure-safety relationship in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; **80**(2): 136-45.
12. Rudin CM, Liu W, Desai A, Karrison T, Jiang X, Janisch L, et al. Pharmacogenomic and pharmacokinetic determinants of erlotinib toxicity. *J Clin Oncol.* 2008; **26**(7): 1119-27.
13. 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**(3): 489-96.
14. Mita AC, Papadopoulos K, de Jonge MJ, Schwartz G, Verweij J, Mita MM, et al. Erlotinib 'dosing-to-rash': a phase II inpatient dose escalation and pharmacologic study of erlotinib in previously treated advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2011; **105**(7): 938-44.
15. Togashi Y, Masago K, Mishima M, Fukudo M, Inui K. A case of radiation recall pneumonitis induced by erlotinib, which can be related to high plasma concentration. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2010; **5**(6): 924-5.
16. ter Heine R, van den Bosch RT, Schaefer-Prokop CM, Lankheet NA, Beijnen JH, Staaks GH, et al. Fatal interstitial lung disease associated with high erlotinib and metabolite levels. A case report and a review of the literature. *Lung Cancer.* 2012; **75**(3): 391-7.
17. Tsubata Y, Hamada A, Sutani A, Isobe T. Erlotinib-induced acute interstitial lung disease associated with extreme elevation of the plasma concentration in an elderly non-small-cell lung cancer patient. *Journal of cancer research and therapeutics.* 2012; **8**(1): 154-6.
18. Product Information: TARCEVA(R) oral tablets, erlotinib oral tablets. OSI Pharmaceuticals Inc, Melville, NY, 2010. [cited 2012/2/20; Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>]
19. Duong S, Leung M. Should the concomitant use of erlotinib and acid-reducing agents be avoided? The drug interaction between erlotinib and acid-reducing agents.

Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. 2011; **17**(4): 448-52.

20. 國家衛生研究所. 肺癌臨床指引 2003 [cited 2012/2/20; Available from: <http://ebpg.nhri.org.tw/>]
21. D'Addario G, Fruh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; **21 Suppl 5**: v116-9.
22. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, Alberts WM, Bepler G. Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest.* 2004; **126**(2): 347-51.
23. Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, Sakurada A, Cutz JC, Liu N, et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol.* 2008; **26**(26): 4268-75.
24. Clark GM. Prognostic factors versus predictive factors: Examples from a clinical trial of erlotinib. *Molecular oncology.* 2008; **1**(4): 406-12.
25. Rossi A, Galetta D, Gridelli C. Biological prognostic and predictive factors in lung cancer. *Oncology.* 2009; **77 Suppl 1**: 90-6.
26. Hensing TA, Schell MJ, Lee JH, Socinski MA. Factors associated with the likelihood of receiving second line therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2005; **47**(2): 253-9.
27. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S, Jr., et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol.* 2004; **22**(2): 330-53.
28. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol.* 2007; **25**(34): 5506-18.
29. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S, Jr., Brahmer J, Johnson DH, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2011; **29**(28): 3825-31.
30. Crino L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010; **21 Suppl 5**: v103-15.

31. Fidias P, Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010; **28**(34): 5116-23.
32. Gaughan EM, Costa DB. Genotype-driven therapies for non-small cell lung cancer: focus on EGFR, KRAS and ALK gene abnormalities. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2011; **3**(3): 113-25.
33. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012; **13**(3): 300-8.
34. Vamvakas L, Agelaki S, Kentepozidis NK, Karampeazis A, Pallis AG, Christophyllakis C, et al. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial. . *Journal of Clinical Oncology*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2010; **28**(15_suppl/7519).
35. Heigener DF, Wu YL, van Zandwijk N, Mali P, Horwood K, Reck M. Second-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: subgroup analyses from the TRUST study. *Lung Cancer*. 2011; **74**(2): 274-9.
36. Shao L, Song Z, Hu L, Xie F, Lou G, Hong W, et al. [Analysis of the Efficacy and Survival of Third-line Treatment in Advanced Non-small Cell Lung Cancer]. *Zhongguo fei ai za zhi = Chinese journal of lung cancer*. 2012; **15**(6): 369-74.
37. Wu YL, Kim JH, Park K, Zaatar A, Klingelschmitt G, Ng C. Efficacy and safety of maintenance erlotinib in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer: A subanalysis of the phase III, randomized SATURN study. *Lung Cancer*. 2012.
38. 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**(10): 947-57.
39. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, 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*. 2007; **25**(12): 1545-52.
40. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, 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. 2005; **23**(25): 5892-9.

41. Wang Y, Schmid-Bindert G, Zhou C. Erlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: an update for clinicians. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2012; **4**(1): 19-29.
42. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*. 2005; **353**(2): 133-44.
43. Janne PA, Johnson BE. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2006; **12**(14 Pt 2): 4416s-20s.
44. Mok T, Wu YL, Au JS, Zhou C, Zhang L, Perng RP, et al. Efficacy and safety of erlotinib in 1242 East/South-East Asian patients with advanced non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2010; **5**(10): 1609-15.
45. 孙蕾娜, 栾焕玲, 臧凤琳, 王劼, 董娜, 郭燕, et al. 中国人非小细胞肺癌 EGFR 和 K-ras 基因突变与临床病理特征及厄洛替尼治疗效果的关系. *中华肿瘤杂志*. 2010; **32**(9): 667-70.
46. Clark GM, Zborowski DM, Santabarbara P, Ding K, Whitehead M, Seymour L, 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. *Clinical lung cancer*. 2006; **7**(6): 389-94.
47. Spigel DR, Lin M, O'Neill V, Hainsworth JD. Final survival and safety results from a multicenter, open-label, phase 3b trial of erlotinib in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2008; **112**(12): 2749-55.
48. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009; **361**(10): 958-67.
49. Krawczyk P, Kowalski DM, Wojas-Krawczyk K, Mlak R, Jaskiewicz P, Kucharczyk T, et al. The qualification of docetaxel or erlotinib for second-line therapy should be based on clinical and molecular predictive factors. *Chemotherapy*. 2012; **58**(1): 60-9.

50. Mehta VK. Radiotherapy and erlotinib combined: review of the preclinical and clinical evidence. *Frontiers in oncology*. 2012; **2**: 31.
51. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, Huberman M, Karp D, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004; **22**(16): 3238-47.
52. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, Clark G, Cagnoni PJ. 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*. 2007; **13**(13): 3913-21.
53. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009; **27**(26): 4247-53.
54. Roberts PJ, Stinchcombe TE, Der CJ, Socinski MA. Personalized medicine in non-small-cell lung cancer: is KRAS a useful marker in selecting patients for epidermal growth factor receptor-targeted therapy? *J Clin Oncol*. 2010; **28**(31): 4769-77.
55. Langer CJ. Roles of EGFR and KRAS Mutations in the Treatment Of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*. 2011; **36**(5): 263-79.
56. Cataldo VD, Gibbons DL, Perez-Soler R, Quintas-Cardama A. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N Engl J Med*. 2011; **364**(10): 947-55.
57. Nakata A, Gotoh N. Recent understanding of the molecular mechanisms for the efficacy and resistance of EGF receptor-specific tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2012.
58. Hotta K, Kiura K. Safety profiles of erlotinib therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Expert review of anticancer therapy*. 2011; **11**(7): 991-7.
59. 中文產品仿單: Tarceva(TM), erlotinib tablets. Schwarz Pharma Manufacturing, Seymour, IN, 2009. [cited 2012/2/20; Available from: <http://140.112.125.99/phar/intranet/druginfo/druglist.asp?drugname=erlotinib>]
60. Nakagawa K, Kudoh S, Ohe Y, Johkoh T, Ando M, Yamazaki N, et al. Postmarketing Surveillance Study of Erlotinib in Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): An Interim Analysis of 3488 Patients (POLARSTAR). *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2012.

61. Reck M, van Zandwijk N, Gridelli C, Baliko Z, Rischin D, Allan S, et al. Erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: efficacy and safety findings of the global phase IV Tarceva Lung Cancer Survival Treatment study. *Journal of thoracic oncology* : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2010; **5**(10): 1616-22.
62. 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**(7 Pt 1): 2166-71.
63. Barber NA, Ganti AK. Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. *Targeted oncology*. 2011; **6**(4): 235-43.
64. Taj A, Kanjwal S, Hammersley JR. New-onset acute interstitial lung disease after treatment with erlotinib in a patient with metastatic squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Ther*. 2011; **18**(1): e19-21.
65. Erp NPv, Gelderblom H, Guchelaar H-J. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2009; **35**(8): 692-706.
66. Scheffler M, Di Gion P, Doroshyenko O, Wolf J, Fuhr U. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: focus on 4-anilinoquinazolines. *Clin Pharmacokinet*. 2011; **50**(6): 371-403.
67. Frohna P, Lu J, Eppler S, Hamilton M, Wolf J, Rakhit A, et al. Evaluation of the absolute oral bioavailability and bioequivalence of erlotinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in a randomized, crossover study in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2006; **46**(3): 282-90.
68. Ranson M, Shaw H, Wolf J, Hamilton M, McCarthy S, Dean E, et al. A phase I dose-escalation and bioavailability study of oral and intravenous formulations of erlotinib (Tarceva, OSI-774) in patients with advanced solid tumors of epithelial origin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010; **66**(1): 53-8.
69. Ling J, Fettner S, Lum BL, Riek M, Rakhit A. Effect of food on the pharmacokinetics of erlotinib, an orally active epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitor, in healthy individuals. *Anticancer Drugs*. 2008; **19**(2): 209-16.
70. Tan AR, Yang X, Hewitt SM, Berman A, Lepper ER, Sparreboom A, et al. Evaluation of biologic end points and pharmacokinetics in patients with metastatic breast cancer after treatment with erlotinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *J Clin Oncol*. 2004; **22**(15): 3080-90.
71. Li J, Zhao M, He P, Hidalgo M, Baker SD. Differential metabolism of gefitinib and

- erlotinib by human cytochrome P450 enzymes. Clin Cancer Res. 2007; **13**(12): 3731-7.
72. Mir O, Blanchet B, Goldwasser F. Drug-induced effects on erlotinib metabolism. N Engl J Med. 2011; **365**(4): 379-80.
73. Miller AA, Murry DJ, Owzar K, Hollis DR, Lewis LD, Kindler HL, et al. Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib for solid tumors in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60101. J Clin Oncol. 2007; **25**(21): 3055-60.
74. Togashi Y, Masago K, Fukudo M, Terada T, Ikemi Y, Kim YH, et al. Pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with non-small cell lung cancer and chronic renal failure who are undergoing hemodialysis. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2010; **5**(5): 601-5.
75. Ling J, Johnson KA, Miao Z, Rakhit A, Pantze MP, Hamilton M, et al. Metabolism and excretion of erlotinib, a small molecule inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in healthy male volunteers. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. 2006; **34**(3): 420-6.
76. DA. F. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (Version 5.0 released on 2007/1). . [cited 2012/1/31; Available from: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>.]
77. FDA. Drug Development and Drug Interactions. (Version 5.0 released on 2011/7). [cited; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>]
78. 台大醫院藥劑部. [cited 20120412; Available from: <http://www.ntuh.gov.tw/phr/intergrate.aspx>]