

## 薬物相互作用 (36—肺癌領域における経口分子標的治療薬)

東恩納 司, 江角 悟, 北村佳久, 千堂年昭\*

岡山大学病院 薬剤部

### Drug interaction (36. Combination with oral molecular target drugs in lung cancer)

Tsukasa Higashionna, Satoru Esumi, Yoshihisa Kitamura, Toshiaki Sendo\*  
Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

#### はじめに

肺癌は日本人における癌の死亡率第一位の疾患である。近年ゲノム解析の進歩によりがん細胞の転移や増殖にはさまざまな遺伝子の異常が関与していることが明らかになっている。特に肺癌の約80%を占める非小細胞肺癌については、「driver mutation」と呼ばれる細胞の癌化や増殖に重要な遺伝子変異が上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)や未分化リンパ腫キナーゼ(anaplastic lymphoma kinase; ALK)に認められることが明らかになってきた<sup>1,2)</sup>。

これらの遺伝子変異に対する分子標的治療薬の開発により、非小細胞肺癌の治療戦略に大きなパラダイムシフトが起きている。肺癌診療ガイドラインでは進行期非小細胞肺癌の一次治療について、患者の遺伝子検査の結果に合わせた個別化医療について明記している<sup>3)</sup>。

現在、本邦で承認されている肺癌に対する経口分子標的治療薬はEGFRチロシンキナーゼインヒビタ

ー(EGFR-tyrosine kinase inhibitor; EGFR-TKI)であるゲフィチニブ(イレッサ<sup>®</sup>)、エルロチニブ(タルセバ<sup>®</sup>)、アファチニブ(ジオトリフ<sup>®</sup>)、オシメルチニブ(タグリッソ<sup>®</sup>)の4剤、およびALK阻害薬であるクリゾチニブ(ザーコリ<sup>®</sup>)、アレクチニブ(アレセンサ<sup>®</sup>)、セリチニブ(ジカディア<sup>®</sup>)の3剤がある。

国立がん研究センターがん対策情報センターの統計によると、部位別がん死亡数に占める肺癌の割合は加齢に伴って上昇する。一般的に高齢者は生活習慣病の罹患率が高く、多剤併用の薬物治療を受けている場合がある。したがって、肺癌に対する経口分子標的薬治療を効果的かつ安全に遂行するためには薬物相互作用を熟知し、患者に対して適切な情報提供を実施しなければならない。そこで本稿では、肺癌領域における経口分子標的治療薬の薬物相互作用および食事の影響について概説する。

#### EGFR-TKI

EGFRは肺癌細胞膜上に多数存在する細胞膜貫通型の受容体で、EGFの結合により受容体が二量体を形成する。二量体を形成したEGFRの細胞内ドメインにATPが結合した場合、EGFRの細胞内ドメインにあるチロシン残基をリン酸化してシグナル伝達を活性化した結果、細胞増

殖やアポトーシスの抑制などが生じる。EGFR-TKIは、EGFR細胞内ドメインへのATPの結合を競合的に阻害することでリン酸化を阻害し、細胞増殖を抑制する。ゲフィチニブ、エルロチニブはATP結合部位に可逆的に結合し、アファチニブは共有結合することで不可逆的に阻害する。さらにアファチニブはEGFR(ErbB1)以外のErbB受容体も阻害し、ヒト上皮増殖因子受容体(human epidermal growth factor receptor; HER) 2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) HER4 (ErbB4) に対しても阻害活性を示す。わが国で2016年に承認されたオシメルチニブは「EGFR-TKIに抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に対して承認された新規薬剤である。これらEGFR-TKIの薬物相互作用について、表1に示す。

#### 1. ゲフィチニブ

用法用量：1日1回，1回1錠(250mg)。

ゲフィチニブの溶解性はpHに依存し、pH5以下では安定に溶解し吸収されることが知られている。一方、pH5以上が持続した場合はAUCが約50%減少したとの報告があり、日本人高齢者は無酸症が多いため食後の服用が推奨されている<sup>4)</sup>。また、胃酸分泌を抑制し胃内のpHを上昇させる薬剤であるプロトンポンプ阻害剤

平成28年5月受理  
\*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1  
電話：086-235-7640  
FAX：086-235-7794  
E-mail：sendou@md.okayama-u.ac.jp

表1 EGFR-TKIの薬物相互作用

薬剤	一般名	ゲフィチニブ Gefitinib	エルロチニブ Erlotinib	アフアチニブ Afatinib	オシメルチニブ Osimertinib
	商品名	イレッサ® Iressa®	タルセバ® Tarceva®	ジオトリフ® Giotrif®	タグリッソ® Tagrisso®
CYP3A4阻害薬（イトラコナゾール，クラリスロマイシン，ジルチアゼム，フルボキサミン等） グレープフルーツジュース		血中濃度上昇	血中濃度上昇	-	-
CYP3A4誘導薬（フェニトイン，カルバマゼピン，リファンピシン，フェノバルビタール，セイヨウオトギリソウ等）		血中濃度低下	血中濃度低下	-	血中濃度低下
CYP1A2誘導薬（塩酸シプロフロキサシン等） タバコ		-	血中濃度低下	-	-
P-gp 阻害薬（リトナビル，イトラコナゾール，ベラパミル等）		-	-	血中濃度上昇	-
P-gp 誘導薬（リファンピシン，カルバマゼピン，セイヨウオトギリソウ等）		-	-	血中濃度低下	-
BCRPの基質となる薬（ロスバスタチン，サラゾスルファピリジン等）		-	-	-	併用薬の 血中濃度低下
PPI（オメプラゾール等） H <sub>2</sub> -RA（ラニチジン等）		血中濃度低下	血中濃度低下	-	-
ワルファリン		PT-INR 延長	PT-INR 延長	-	-
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤（キニジン，プロカインアミド，オンダンセトロン，クラリスロマイシン等）		-	-	-	QT 延長

(proton pump inhibitor ; PPI) や H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬(histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist ; H<sub>2</sub>-RA) を併用した場合、ゲフィチニブの血中濃度が低下する可能性があることから併用注意となっている。実際に、健常成人を対象としたラニチジン併用のクロスオーバー試験では、ラニチジンを併用し胃内pHを5以上に維持した場合、ゲフィチニブのCmax およびAUCは非併用時と比較してそれぞれ71% および47% 減少している。また非小細胞肺癌患者におけるH<sub>2</sub>-RA またはPPIの併用の影響を検討したレトロスペクティブ調査では、制酸薬併用群でゲフィチニブの治療効果や副作用に差は認められなかったものの、服用タイミング別の解析において、ゲフィチニブとPPIを同時内服した場合には有意に全生存期間のhazard ratioが高かったことが明らかになっている<sup>5)</sup>。これらの結果か

ら、実臨床ではゲフィチニブと制酸薬の服用時間をずらすなどして服用タイミングを変更することも重要であると考えられる。

ゲフィチニブは主にCYP3A4およびCYP2D6で代謝される。そのため、CYP3A4を阻害するアゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗生物質、リトナビル、インジナビル、エタノール、ジルチアゼム、ベラパミルを併用することでゲフィチニブの血中濃度が増加する可能性があり併用注意とされている。特に、アゾール系抗真菌薬の1つであるイトラコナゾールと併用した場合、ゲフィチニブのAUCが約80%上昇することが添付文書に記載されており、併用薬のCYP3A4阻害能を考慮したうえで注意が必要である。またCYP3A4阻害作用のあるフマノクマリンを多く含む柑橘類（グレープフルーツなど）についても控えるよう情報提供する

必要がある。一方、CYP3A4誘導薬（フェニトイン，カルバマゼピン，リファンピシン，バルビツール酸系薬物など）の併用によりゲフィチニブの血中濃度が低下する可能性があるため注意が必要である。

作用機序は不明だが、ワルファリンカリウム服用患者についてゲフィチニブ内服開始2週間後にINRが上昇したとの報告もあるため、定期的なPT-INRの測定が必要である。

また非臨床の一般薬理試験において、心電図検査でQT間隔を延長する可能性が示されている。これはゲフィチニブがカリウムイオンチャネルの1つであるhuman Ether-a-go-go related gene (hERG) channelを阻害することで、遅延整流性カリウム電流を濃度依存的に阻害し、QT間隔の延長が引き起こされると考えられている。現在までに本剤単独投与群においてQTc間隔延長の

報告はされていないが、QTc 延長作用を有する薬物と併用した場合には作用を相互に増強し副作用として顕在化する可能性があることに留意する必要があると考えられる。

## 2. エルロチニブ

用法用量：1日1回，1回1錠(150mg)，食事の1時間前または食後2時間以上あけて服用。

エルロチニブは，空腹時内服と比較して食後内服群ではCmaxとAUCがそれぞれ64%，109%増加したとの報告がされているため，空腹時の内服が推奨されている<sup>6)</sup>。

エルロチニブの主な代謝酵素はCYP3A4およびCYP1A2である。ゲフィチニブ同様，CYP3A4阻害薬によるエルロチニブの血中濃度の上昇や，CYP3A4誘導薬でのエルロチニブの血中濃度の低下に注意が必要である。これまでに，CYP3A4およびCYP1A2を阻害するシプロフロキサシンと併用した臨床試験ではAUCおよびCmaxがそれぞれ39%および17%上昇したことが報告されている<sup>6)</sup>。さらに，1日10本以上喫煙する喫煙者ではCYP1A2が誘導された結果，非喫煙者と比較してAUCが64%低下することから，エルロチニブ服用中の患者には禁煙指導も重要である<sup>6)</sup>。

PPIやH<sub>2</sub>-RAとの相互作用についても注意しなければならない。エルロチニブとラニチジンを併用した臨床試験では，ラニチジン300mgとエルロチニブを同時服用した場合，非併用群と比較してエルロチニブのCmaxおよびAUCがそれぞれ54%および33%減少する。一方，ラニチジン150mgを1日2回投与の服用2時間前あるいは10時間後にエルロチニブを投与した場合，エルロチニブのCmaxおよびAUCの減少はそれぞれ17%および15%にとどまり，H<sub>2</sub>-RAの影響が小さくなることが

報告されている<sup>6)</sup>。したがって，エルロチニブについても制酸薬の服用タイミングをずらすなどの情報提供が必要である。

またゲフィチニブ同様，ワルファリン併用時にINRが上昇したとの報告があるため定期的なPT-INRの測定が必要である。なお，エルロチニブの添付文書にはQT間隔延長に関する記載はないが，不整脈および心電図異常の副作用が報告されている。

## 3. アファチニブ

用法用量：1日1回，1回1錠(40mg)，食事の1時間前または食後3時間以上あけて服用。

アファチニブは空腹時と比較して食後投与におけるCmax，AUCはそれぞれ50%，39%低下することが報告されていることから，食後内服による血中濃度の低下に注意しなければならない<sup>7)</sup>。

アファチニブはCYPによる代謝は少なく(CYP3A4を介して2%程度が代謝される)，吸収された薬剤のほとんどが非酵素反応によって代謝される。したがって，薬物代謝酵素の阻害薬あるいは誘導薬による影響をほとんど受けない。

また，アファチニブはP-糖タンパク質(P-glycoprotein；P-gp)の基質であることが知られている。P-gpは細胞膜上に存在し，薬物の細胞外排出等に関与するタンパク質であることから，P-gp阻害薬(リトナビル，イトラコナゾール，ベラパミルなど)を併用した場合，アファチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。実際に，アファチニブ投与の1時間前，同時および6時間後にP-gp阻害薬であるリトナビンを投与した場合，アファチニブのAUCは非併用時と比較してそれぞれ48%，19%および11%上昇している<sup>7)</sup>。したがって，P-gp阻害薬を併用する場合

はアファチニブと同時投与，またはアファチニブ投与後に投与するよう添付文書に記載されている。一方，P-gp誘導薬(リファンピシン，カルバマゼピンなど)と併用した場合にはアファチニブの血中濃度が低下する可能性がある。

pH5以上の条件下でもアファチニブの溶解度は高く，PPIやH<sub>2</sub>-RAなどの影響はほとんど受けないため，制酸薬の併用は問題ない。

なお，国際共同第Ⅲ相臨床試験(LUX-Lung 3)の結果では，臨床問題となるQT間隔の延長は報告されていない。

## 4. オシメルチニブ

用法用量：1日1回，1回1錠(80mg)。

オシメルチニブは高脂肪食摂取後に投与した場合でも空腹時と比較してAUCおよびCmaxに影響がないことから，服用のタイミングに規定はない<sup>8)</sup>。

主な代謝酵素はCYP3A4であることから，CYP3A4の阻害薬および誘導薬の併用によりオシメルチニブの血中濃度が変動する可能性がある。しかし，強力なCYP阻害薬であるリファンピシンを併用した場合でもCmaxおよびAUCの低下はそれぞれ20%および24%であり臨床問題となる影響はないと考えられる<sup>8)</sup>。また，CYP3Aの基質であるシンバスタチンを併用投与した場合，シンバスタチンのCmaxおよびAUCの低下はそれぞれ9%および23%であり，CYP3Aの基質となる薬剤の代謝にも大きな影響を与えないと考えられている<sup>8)</sup>。

オシメルチニブの吸収に対する胃内pHの影響を検討した臨床試験の結果，オメプラゾールを併用した場合にAUCおよびCmaxに臨床問題となる影響は認められないことが報告されている<sup>8)</sup>。

オシメルチニブは薬剤排泄トランスポーターである breast cancer resistance protein (BCRP) を阻害し、BCRP の基質となる薬剤(ロスバスタチン、サラゾスルファピリジンなど)との相互作用が報告されている。実際に、オシメルチニブと BCRP の基質であるロスバスタチンを併用した場合、ロスバスタチンの AUC および Cmax はそれぞれ35%、72% 増加するため注意が必要である<sup>8)</sup>。

その他の薬物相互作用として、オシメルチニブは QT 間隔を延長することが知られており、QT 間隔を延長する薬剤(キニジン、プロカインアミド、オンダンセトロン、クラリスロマイシンなど)との併用により作用が増強する可能性がある。したがって定期的に心電図検査および電解質検査を行い、必要に応じて電解質補正を行うことが必要である。

## ALK 阻害薬

二番染色体上に互いに反対向きに存在している微小管会合タンパク(echinoderm microtubule associated protein-like4 ; EML4) 遺伝子と ALK 遺伝子が融合した EML4-ALK

融合遺伝子によってできた ALK 融合タンパクは、二量体を形成することで恒常的に活性化し、多数のシグナル伝達を経て細胞増殖が促進される。ALK 融合タンパクは ATP が結合することで活性化されシグナルを伝達するが、ALK 阻害薬は ALK 融合タンパクへの ATP の結合を阻害することで細胞増殖を抑制する。これら ALK 阻害薬の薬物相互作用について、表 2 に示す。

### 1. クリゾチニブ

用法用量：1日2回、1回1カプセル (250mg)。

クリゾチニブは高脂肪食摂取後の単回投与において AUC および Cmax は空腹時投与と比較してそれぞれ14%の減少であり臨床上問題となるような食事の影響はないと考えられる<sup>9)</sup>。

クリゾチニブの主な代謝酵素は CYP3A4 および CYP3A5 である。強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール併用時、クリゾチニブの Cmax および AUC は単独投与群と比較してそれぞれ1.4倍および3.2倍に増大することから、CYP3A4 阻害薬との併用時は副作用の発現および

重篤化に注意が必要である<sup>9)</sup>。また、CYP3A4 誘導薬であるリファンピシン併用時、クリゾチニブの Cmax および AUC は単独投与群と比較してそれぞれ69%、82% 低下したとの報告があり、CYP3A4 誘導薬との併用時はクリゾチニブの効果が減弱する可能性がある<sup>9)</sup>。

また、クリゾチニブは CYP3A4 阻害活性を示すことが明らかになっている。クリゾチニブ反復投与時にミダゾラムを単回併用した場合、ミダゾラムの Cmax および AUC は単独投与と比較してそれぞれ2倍および3.7倍に増大することが報告されており、CYP3A の基質となる薬剤の併用には注意が必要である<sup>9)</sup>。

クリゾチニブの副作用の一つに QT 間隔の延長があり、QT 間隔を延長する可能性のある薬剤を併用した場合には不整脈の発現や悪化に注意が必要である。

クリゾチニブの溶解性は pH に依存するが、エソメプラゾールと併用した場合のクリゾチニブの AUC は、非併用時と比較しておよそ10%の減少率であり、臨床上の影響は少ないと考えられる。また、BCRP に関

表 2 ALK-I の薬物相互作用

薬剤	一般名	クリゾチニブ Crizotinib	アレクチニブ Alectinib	セリチニブ Ceritinib
	商品名	ザーコリ® Xalkori®	アレセンサ® Alecensa®	ジカディア® Zykadia®
CYP3A4 阻害薬 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ジルチアゼム、フルボキサミン等) グレープフルーツジュース		血中濃度上昇	血中濃度上昇	血中濃度上昇
CYP3A4 誘導薬 (フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ等)		血中濃度低下	血中濃度低下	血中濃度低下
CYP3A4 の基質となる薬剤 (ミダゾラム等)		併用薬の 血中濃度上昇	-	-
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 (キニジン、プロカインアミド、オンダンセトロン、クラリスロマイシン等)		QT 延長	-	QT 延長
徐脈を起こすことが知られている薬剤 (ピソプロロール、ジルチアゼム、クロニジン等)		-	-	徐脈を起こす おそれがある

連した薬物相互作用も報告されていない。クリゾチニブの添付文書にはP-gp、有機カチオントランスポーター（organic cation transporter；OCT）1およびOCT2に対する阻害作用を示すことが記載されているが、これらのタンパク質の基質の薬物動態に与える影響については記載されておらず、臨床上的程度の影響があるのかは不明である。

## 2. アレクチニブ

用法用量：1日2回、1回2カプセル（300mg）。

発売当初、アレクチニブの服用は空腹時内服（食事の1時間前または2時間以上あけて服用）が推奨されていた。これはアレクチニブの臨床試験のうちAF-001JP試験の結果から、アレクチニブを食後に単回投与した場合、空腹時投与と比較してCmaxおよびAUCが約1.8倍増加したことによる。しかしながら、最近行われた臨床試験であるJP28927試験の結果、アレクチニブを10日間反復投与した場合、食事によるAUCおよびCmaxの増加は約1.2倍にとどまったことから、現在では食事の影響は軽微であると考えられている<sup>10)</sup>。

アレクチニブは主にCYP3A4で代謝される。CYP3A4阻害薬であるポサコナゾール併用時（国内未承認）、アレクチニブ（未変化体）のCmaxおよびAUCは単独投与群と比較してそれぞれ1.2倍および1.8倍に増加する。したがってCYP3A4阻害薬とアレクチニブの併用時は血中濃度の上昇による副作用重篤化に注意が必要である。一方、CYP3A4誘導薬であるリファンピシンを併用した場合、アレクチニブ（未変化体）のCmaxおよびAUCは単独投与群と比較してそれぞれ0.49倍、0.27倍に低下したとの報告があり、CYP3A4誘導薬との併用時はアレクチニブの効果が減弱すると考えられる。

アレクチニブはCYP3Aの阻害作用を示さないことが報告されている。実際に、アレクチニブ反復投与時にCYP3A4の基質であるミダゾラムを単回併用した場合、ミダゾラムのCmaxおよびAUCは単独投与と比較してほとんど変化しないことが報告されており、CYP3A4基質との併用は臨床問題ないと考えられる。

アレクチニブの吸収に対する胃内pHの影響についてエソメプラゾールを併用して検討した結果、アレクチニブのCmaxおよびAUCはエソメプラゾール非併用時と比較してそれぞれ1.16倍および1.22倍でありPPI併用による吸収への影響はほとんどないと考えられる。なお、アレクチニブはin vitro試験においてP-gpおよびBCRPの阻害活性を示すことが報告されているが、臨床上的程度の影響があるのかは不明である。

## 3. セリチニブ

用法用量：1日1回、1回5カプセル（750mg）、空腹時（食事の前後2時間以内の服用は避けること）。

セリチニブは食後単回投与時、空腹時投与と比較してCmaxおよびAUCがそれぞれ45%、54%増加していることから、空腹時内服（食事の前後2時間以内の服用を避ける）が推奨されている<sup>11)</sup>。

セリチニブはCYP3A4の基質であり、CYP3A4阻害薬および誘導薬による相互作用を受けることが報告されている。添付文書によると、セリチニブとCYP3A4阻害薬であるケトコナゾール反復投与時、セリチニブのCmaxおよびAUCはそれぞれ1.2倍、2.9倍増加したとの報告がある。一方、CYP3A4誘導薬であるリファンピシンを反復投与した後に、セリチニブを投与した場合、セリチニブのCmaxおよびAUCは非併用時と比較してそれぞれ44%および70%

減少したとの報告がある。

In vitro試験ではセリチニブによるBCRP阻害作用が報告されており、さらにP-gpの基質および阻害活性があること、またCYP3Aの他CYP2A6、CYP2C9阻害活性があることが報告されている。しかし現時点ではこれら薬物併用時の薬物相互作用に関する報告はなく、臨床上の程度の影響があるかは不明であり、今後の研究が期待される。

## おわりに

肺癌領域の経口分子標的治療薬に関する薬物相互作用について概説した。このように経口分子標的治療薬は薬物相互作用や食事の影響などによって薬剤の治療効果や副作用の発現に影響を与える可能性が高く、同効薬であっても薬剤ごとに大きく異なる点に注意しなければならない。また治験の短期間化やグローバル化を背景に、市販後に新たな薬物相互作用が判明する可能性がある。有効性の高い経口分子標的治療薬が開発され、肺癌に対するがん化学療法が入院治療から外来治療へと大きくシフトしていく中、このような薬物間相互作用等を確認することは、リスクの最小化および治療効果の最適化を通じて患者の生命予後向上に貢献できると考えられる。

## 文 献

- 1) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, et al. : Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. N Engl J Med (2004) 350, 2129-2139.
- 2) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S,

- Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, et al. : Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. Nature (2007) 448, 561-566.
- 3) EBM の手法による肺癌診療ガイドライン2014年版 (第3版), 特定非営利活動法人日本肺癌学会, 金原出版, 東京 (2014).
  - 4) イレッサ<sup>®</sup>錠医薬品インタビューフォーム2015年1月 (第19版), アストラゼネカ株式会社, 大阪 (2015).
  - 5) 田中康平, 菱沼 滋, 三田充男, 深谷 寛, 佐川賢一, 兼村俊範, 庄司 優: 非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブの抗腫瘍効果に制酸薬が与える影響. 医療薬学 (2010) 36, 832-839.
  - 6) タルセバ<sup>®</sup>錠医薬品インタビューフォーム2015年7月 (第11版), 中外製薬株式会社, 東京 (2015).
  - 7) ジオトリフ<sup>®</sup>錠医薬品インタビューフォーム2016年4月 (第6版), 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, 東京 (2016).
  - 8) タグリッソ<sup>®</sup>錠医薬品インタビューフォーム2016年3月 (第1版), アストラゼネカ株式会社, 大阪 (2016).
  - 9) ザーコリ<sup>®</sup>カプセル医薬品インタビューフォーム2015年9月改訂 (第6版), ファイザー株式会社, 東京 (2016).
  - 10) アレセンサ<sup>®</sup>カプセル医薬品インタビューフォーム2016年4月 (第6版), 中外製薬株式会社, 東京 (2016).
  - 11) ジカディア<sup>®</sup>カプセル医薬品インタビューフォーム2016年3月 (第1版), ノバルティスファーマ株式会社, 東京 (2016).