

審議結果報告書

平成 28 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] タグリッソ錠40mg、同錠80mg
[一 般 名] オシメルチニブメシル酸塩
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 8 月 21 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

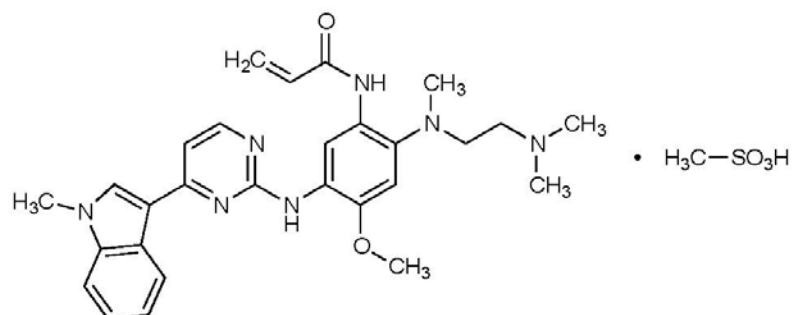
審査報告書

平成 28 年 2 月 17 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	タグリッソ錠 40mg、同錠 80mg
[一 般 名]	オシメルチニブメシル酸塩
[申 請 者 名]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 8 月 21 日
[剤形・含量]	1 錠中にオシメルチニブメシル酸塩 47.7mg 又は 95.4mg（オシメルチニブとして 40mg 又は 80mg）を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式：C₂₈H₃₃N₇O₂•CH₄O₃S

分子量：595.71

化学名：

（日本名） *N*-(2-{[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ}-4-メトキシ-5-{[4-(1-メチル-1*H*-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)プロパ-2-エンアミド モノメタンサルホン酸塩

（英 名） *N*-(2-{[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino}-4-methoxy-5-{[4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamide monomethanesulfonate

[特 記 事 項] 優先審査（平成 27 年 9 月 30 日付け薬食審査発 0930 号第 9 号）

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成 28 年 2 月 17 日

[販 売 名] タグリッソ錠 40mg、同錠 80mg

[一 般 名] オシメルチニブメシル酸塩

[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 平成 27 年 8 月 21 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、間質性肺疾患、QT 間隔延長、血液毒性、肝障害、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、血栓塞栓症、感染症及び角膜障害については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

[用法・用量] 通常、成人にはオシメルチニブとして 80mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 28 年 1 月 13 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	タグリッソ錠 40mg、同錠 80mg
〔一 般 名〕	オシメルチニブメシル酸塩
〔申 請 者 名〕	アストラゼネカ株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 8 月 21 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にオシメルチニブメシル酸塩 47.7mg 又は 95.4mg (オシメルチニブとして 40mg 又は 80mg) を含有する錠剤
〔申請時効能・効果〕	EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の使用後又は使用中に病勢進行した、EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはオシメルチニブとして 1 日 1 回 80mg を経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

上皮増殖因子受容体 (Epidermal growth factor receptor、以下、「EGFR」) は、ホモ二量体又は EGFR ファミリーに属するヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型及び 4 型とヘテロ二量体を形成し、その下流のシグナル伝達系を活性化することにより、細胞の増殖、分化等を調節すると考えられている。

オシメルチニブメシル酸塩（以下、「本薬」）は、英国 AstraZeneca 社により創製された EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（以下、「EGFR-TKI」）であり、既存の EGFR-TKI*に耐性となる、EGFR 遺伝子エクソン 20 の 790 番目のスレオニン (T) がメチオニン (M) に置換された EGFR T790M 変異陽性の腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

*: 本邦では、ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩及びアファチニブマレイン酸塩が EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）に関する効能・効果にて承認されている。

(2) 開発の経緯等

英国 AstraZeneca 社により、EGFR 遺伝子に活性化変異を有する（以下、「EGFR 活性化変異陽性」）切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象として、2013 年 3 月から第 I / II 相試験 (D5160C00001 試験、以下、「AURA 試験」) が、本邦を含む国際共同試験として実施された。また、EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象として、2014 年 4 月から第 II 相試験 (D5160C00002 試験、以下、「AURA2 試験」) が、本邦を含む国際共同試験として実施された。なお、EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象として、2014 年 8 月から第 III 相試験 (D5160C00003 試験 (AURA3 試験)) が、本邦を含む国際共同試験として実施中である。

米国及び EU では、AURA 試験及び AURA2 試験成績を主要な試験成績として、2015 年 6 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 2015 年 11 月に「TAGRISSO is indicated for the treatment of patients with metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), as detected by an FDA-approved test, who have

なお、2015 年 11 月時点において、本薬は EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に関する効能・効果にて、米国のみで承認されている。

今般、AURA 試験及び AURA2 試験を主要な試験として、2015 年 8 月に本薬の製造販売承認申請が行われた。

＜提出された資料の概略＞

1) 特性

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (^1H -及び ^{13}C -NMR)、赤外吸収スペクトル (以下、「IR」) 及び紫外可視吸収スペクトル (以下、「UV/VIS」) により確認されている。

原薬は、[redacted]*1、[redacted]*2及び[redacted]
[redacted]を出発物質として合成される。

重要工程として、[]*3に[]を[]する工程が設定されている。また、重要中間体として、[]、[]*4及び[]*5が管理されている。

*1: [REDACTED]
 *2: [REDACTED]
 *3: [REDACTED]
 *4: [REDACTED]
 *5: [REDACTED]

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（有機不純物（XXXXXXXXXX）（以下、「XXXXXXXXXX」））、変異原性不純物（XXXXXXXXXX）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、強熱残分、XXXXXXXXXX及び定量法（XXXXXXXXXX）が設定されている。

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：3ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋	12カ月
加速試験	パイロットスケール：3ロット	40℃	75%RH	(二重) + 硬質容器	6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れたものを硬質容器に入れて室温で保存するとき、■ カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠剤中に原薬 47.7 又は 95.4mg（それぞれオシメルチニブとして 40.0 又は 80.0mg）を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム及びオパドライ II ベージュが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、■ 混合、■ の混合、整粒、顆粒の■、打錠、フィルムコーティング及び包装からなる工程により製造される。

重要工程として、■ 工程が設定され、■ 工程、■ 工程及び ■ 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（■、UV/VIS）、純度試験（分解生成物（■））、製剤均一性（含量均一性試験（■））、溶出性（UV/VIS）及び定量法（■）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
40mg	長期保存試験	パイロットスケール：1 ロット	25℃	60%RH	アルミニウム ブリスター包装	12 カ月
	加速試験	小スケール*：2 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
80mg	長期保存試験	小スケール*：3 ロット	25℃	60%RH		12 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

*：パイロットスケール未満（実生産スケールの 10 分の 1 以上であるが 10 万錠未満）のスケール。

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、アルミニウムブリスターに包装して室温で保存するとき、18 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

製剤の有効期間の設定について

製剤の正式な安定性試験においては、3 ロットのうち 2 ロットはパイロットスケール以上のスケールで製造されたものを用いて実施することとされている（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603001 号、以下、「ICH Q1A ガイドライン」）。しかしながら、申請者は、パイロットスケール未満のスケールを 2 ロット以上含むロット（「<提出された資料の概略>（2）4）製剤の安定性」の項参照）の安定性試験成績を基に 40mg 及び 80mg 製剤の有効期間をともに 18 カ月と設定していたことから、機構は、製造スケールの差異が製剤の安

定性に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

製剤の正式な安定性試験に用いたロットの製造工程と実生産に適用される製造工程との間で機器の作動原理は同一であること等を考慮すると、正式な安定性試験に用いたロットの製造スケールと実生産スケールとの間の製造スケールの差異は製剤の安定性に影響を及ぼさないと考える。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

製剤の有効期間について、原則として、ICH Q1A ガイドラインに基づく安定性試験成績を基に設定すべきであると考え。しかしながら、①正式な安定性試験に用いたロットの製造スケールはいずれも実生産スケールの 10 分の 1 以上であること、②製造スケールの差異が製剤の安定性に及ぼす影響はない旨の申請者の説明は受入れ可能と考えること等から、上記の安定性試験成績を基に製剤の有効期間を 18 カ月と設定することは可能と判断した。

3. 非臨床に関する資料

本項では、オシメルチニブメシル酸塩（以下、「本薬」）の投与量及び濃度は、特記した試験を除き遊離塩基換算量で記載する。

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

（1）効力を裏付ける試験

1) 上皮増殖因子受容体（EGFR）に対する阻害作用（報告書 Pharmacology Report ■、Pharmacology Report ■、Pharmacology Report ■、Pharmacology Report ■）

上皮増殖因子受容体（以下、「EGFR」）の野生型及び変異型*（以下、それぞれ「EGFR_{wt}」及び「EGFR_{mut}」）（組換えタンパク）に対する本薬及び本薬の代謝物（AZ5104 及び AZ7550）（「（ii）<提出された資料の概略>（3）代謝」の項参照）のリン酸化阻害作用が、[γ -³³P]-アデノシン三リン酸（以下、「ATP」）の基質への取込みを指標として検討された。その結果、本薬及び本薬の代謝物の IC₅₀ 値 [95%信頼区間（以下、「CI」）] は下表のとおりであった。

*：EGFR 遺伝子のエクソン 21 の 858 番目のロイシン（L）がアルギニン（R）に置換された L858R 変異若しくは 861 番目の L がグルタミン（Q）に置換された L861Q 変異（ともに活性化変異）又はエクソン 20 の 790 番目のスレオニン（T）がメチオニン（M）に置換された T790M 変異（耐性変異）。その他、エクソン 19 欠失（以下、「Ex19del」）変異（活性化変異）等が知られている。

EGFR（組換えタンパク）に対する本薬及び本薬の代謝物のリン酸化阻害作用

EGFR	IC ₅₀ 値 [95%CI] (nmol/L)		
	本薬	AZ5104	AZ7550
野生型	80 [10, 629]	15 [5, 49]	330 [61, 1,792]
L858R/T790M	2 [0.1, 49]	<1、<1、4*	10 [0.6, 179]
L858R	20 [6, 62]	9 [4, 24]	83 [33, 212]
L861Q	10 [1, 84]	2 [0.2, 28]	66 [7.4, 581]

幾何平均値、n=3、*：2 回の試験の結果が<1（検出限界未満）であったため幾何平均値は算出せず。

EGFR_{mut} を発現するヒト非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）由来 H3255、PC9、H1650、H1975 及び PC9VanR*細胞株、並びに EGFR_{wt} を発現するヒト結腸・直腸癌由来 LOVO、ヒト皮膚扁平上皮癌由来 A431 及びヒト NSCLC 由来 H2073 細胞株を用いて、EGFR に対する本薬及び本薬の代謝物（AZ5104 及び AZ7550）のリン酸化阻害作用が、酵素免疫測定法（以下、「ELISA」）により検討された。その結果、IC₅₀ 値 [95%CI] は下表のとおりであった。

*：バンデタニブに耐性を獲得した PC9 細胞株

EGFR に対する本薬及び本薬の代謝物のリン酸化阻害作用

細胞株	EGFR	IC ₅₀ 値 [95%CI] (nmol/L)		
		本薬	AZ5104	AZ7550
H3255	L858R	60、49	—	—
PC9	Ex19del	17 [13, 22]	2 [2, 3]	26 [10, 65]
H1650	Ex19del	14、12	—	—
H1975	L858R/T790M	15 [10, 20]	2 [2, 4]	45 [34, 59]
PC9VanR	Ex19del/T790M	6 [3, 13]	1 [0.04, 8]	29 [8, 108]
LOVO*	野生型	480 [320, 720]	33 [24, 45]	786 [480, 1,292]
A431*	野生型	2,376、1,193	—	—
H2073*	野生型	1,865 [872, 3,988]	53、66	2,356、2,367

幾何平均値 (n=2 の場合は個別値)、n=2~16、*：上皮増殖因子（以下、「EGF」）刺激により EGFR のリン酸化を誘導した、—：検討せず

EGFR（組換えタンパク）に対する本薬の結合部位が、質量分析法により検討された。その結果、本薬は、EGFR チロシンキナーゼの触媒部位に位置する 797 番目のシステイン残基（C797）と共有結合することが示された。

H1975、PC9 及び LOVO 細胞株を用いて、EGFR に対する本薬のリン酸化阻害作用の持続時間が検討された。その結果、いずれの細胞株においても本薬の処理時間（1~10 時間）に依存して IC₅₀ 値が低下した。

H1975 細胞株を用いて、本薬又は AZ5104 で 2 時間処理した後に洗浄し、リン酸化阻害作用の可逆性が検討された。その結果、本薬及び AZ5104 による処理により、洗浄後 48 時間までリン酸化阻害作用が認められ、本薬及び AZ5104 によるリン酸化阻害作用は不可逆的であることが示された。

2) EGFR 以外のキナーゼに対する阻害作用（報告書 Pharmacology Report ■、3129SV、3285SV、3284SV、Pharmacology Report ■）

298 種類のキナーゼ（組換えタンパク）に対する本薬のリン酸化阻害作用が、[γ-³³P] - ATP の基質への取込みを指標として検討された。その結果、本薬 1,000nmol/L により 60% 超の阻害が認められたキナーゼは 18 種類であった。当該 18 種類のキナーゼについて、本薬の IC₅₀ 値が別試験にて検討され、その結果は下表のとおりであった。また、本薬の代謝物（AZ5104 及び AZ7550）について、265 種類のキナーゼ（組換えタンパク）に対するリン酸化阻害作用が検討された。その結果、本薬の代謝物 1,000nmol/L により 60% 超の阻害が認められたキナーゼは AZ5104 及び AZ7550 でそれぞれ 23 及び 6 種類であった。

各種キナーゼ（組換えタンパク）に対する本薬のリン酸化阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
ACK1	71、128	HER2	116
ALK	231、1,622	IGF1R	941、1,775
BLK	168、442	INSR	432、880
BRK	255、258	LRRK2	375
BTK	699、989	MLK1	85、409
ERBB4	67、46	MNK2	95、155
FAK	598、774	TEC	420、497
FGFR1	>10,000	TXK	1,590、2,519
FLT4	678、983	YES	8,193

n=1 又は n=2 の個別値

ヒトインスリン様成長因子 1 受容体（以下、「IGF1R」）及びヒトインスリン受容体（以下、「INSR」）（ともに組換えタンパク）に対する本薬及び本薬の代謝物（AZ5104 及び AZ7550）のリン酸化阻害作用が、基質のリン酸化を指標として検討された。その結果、IC₅₀ 値 [95%CI] は下表のとおりであった。

IGF1R 及び INSR（ともに組換えタンパク）に対する本薬及び本薬の代謝物のリン酸化阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 [95%CI] (nmol/L)		
	本薬	AZ5104	AZ7550
IGF1R	2,360、3,460	238 [181, 313]	1,710 [990, 2,940]
INSR	1,200 [620, 2,290]	90、130	1,020、530

幾何平均値 (n=2 の場合は個別値)、n=2~5

ヒト IGF1R を高発現させたマウス胎児線維芽細胞由来 NIH-3T3 細胞株を用いて、IGF1R に対する本薬及び本薬の代謝物 (AZ5104 及び AZ7550) のリン酸化阻害作用が、ELISA により検討された。その結果、本薬、AZ5104 及び AZ7550 の IC₅₀ 値 [95%CI] (nmol/L) はそれぞれ 4,614 [1,997, 10,664]、1,915 [1,350, 2,714] 及び >10,000 であった。

ヒト上皮増殖因子受容体 2 型 (Human epidermal growth factor receptor type 2、以下、「HER2」) を高発現させた NIH-3T3 細胞株 (以下、「NIH-3T3/HER2」) 並びに HER2 を内在性に発現するヒト乳癌由来 BT474c 及び MCF7 細胞株を用いて、HER2 に対する本薬及び本薬の代謝物 (AZ5104) のリン酸化阻害作用が、ELISA により検討された。その結果、IC₅₀ 値 [95%CI] は下表のとおりであった。

HER2 に対する本薬及び本薬の代謝物のリン酸化阻害作用

細胞株	IC ₅₀ 値 [95%CI] (nmol/L)	
	本薬	AZ5104
NIH3T3/HER2	93 [39, 221]	18 [9, 35]
BT474c	119 [55, 257]	17 [12, 23]
MCF7	118、63	16、11

幾何平均値 (n=2 の場合は個別値)、n=2 又は 3

3) EGFRシグナル伝達系 (AKT及びERK) に対する阻害作用 (報告書Pharmacology Report ■)

EGFR_{mut}を発現する H1975 (L858R/T790M) 及び PC9 (Ex19del) 細胞株をそれぞれ皮下移植した胸腺欠損マウス (以下、「ヌードマウス」) 又は重症複合型免疫不全 (以下、「SCID」) マウスを用いて、腫瘍組織における EGFR シグナル伝達系 (AKT 及び ERK) に対する本薬のリン酸化阻害作用が検討された。皮下移植した腫瘍体積が 500mm³ (H1975) 又は 800mm³ (PC9) に達した時点で無作為化した翌日に本薬 0.5、1、5 及び 25mg/kg を単回経口投与し、投与 1~48 時間後の腫瘍組織における EGFR、AKT 及び ERK のリン酸化を ELISA、電気化学発光免疫測定及び免疫組織染色法により測定した結果、本薬の用量依存的に、投与 6 時間後を最大とする、EGFR、AKT 及び ERK のリン酸化阻害が認められた。

また、EGFR_{wt}を発現する A431 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて同様の検討が行われ、本薬 25mg/kg 投与により EGFR 及び AKT のリン酸化阻害が認められた。

4) 悪性腫瘍に対する作用 (報告書Pharmacology Report ■、Pharmacology Report ■、Pharmacology Report ■、Pharmacology Report ■、Pharmacology Report ■、Pharmacology Report ■)

i) *in vitro*

EGFR_{mut}を発現する H1975 (L858R/T790M)、PC9VanR (Ex19del/T790M) 及び PC9 (Ex19del) 細胞株、並びに EGFR_{wt}を発現するヒト NSCLC 由来 CALU3、CALU6 及び H2073 細胞株を用いて、本薬及び本薬の代謝物 (AZ5104 及び AZ7550) の増殖抑制作用が、死細胞数を指標として検討された。その結果、本薬及び本薬の代謝物の IC₅₀ 値 [95%CI] は下表のとおりであった。

ヒト NSCLC 由来細胞株に対する本薬及び本薬の代謝物の増殖抑制作用

細胞株	EGFR	IC ₅₀ 値 [95%CI] (nmol/L)		
		本薬	AZ5104	AZ7550
H1975	L858R/T790M	11 [6, 19]	3 [2, 5]	26, 33
PC9VanR	Ex19del/T790M	40 [30, 54]	7 [3, 17]	—
PC9	Ex19del	8 [7, 9]	3 [2, 3]	10, 26
CALU3	野生型	650 [457, 924]	80 [28, 231]	2,460, 370
CALU6	野生型	4,089 [3,551, 4,708]	2,041 [1,650, 2,525]	3,850, 4,060
H2073	野生型	461 [230, 924]	28 [7, 107]	1,361

幾何平均値 (n=1 及び 2 の場合は個別値)、n=1~17、— : 検討せず

ii) *in vivo*

EGFR_{mut}を発現する H3255 (L858R)、H1975 (L858R/T790M)、PC9 (Ex19del) 及び PC9VanR (Ex19del/T790M) 細胞株、並びに EGFR_{wt}を発現する A431 及び LOVO 細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウス (H1975、A431 及び LOVO) 又は SCID マウス (H3255、PC9 及び PC9VanR) (6~8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。皮下移植した腫瘍体積が 200mm³ (ヌードマウス) 又は 400mm³ (SCID マウス) に達した時点から、本薬 (H3255 及び PC9VanR : 5mg/kg、H1975 : 0.5~25mg/kg、PC9 及び A431 : 0.1~25mg/kg、LOVO : 5 及び 25mg/kg) が 1 日 1 回 (以下、「QD」)、14 日間反復経口投与され、腫瘍体積が算出された。

その結果、すべての細胞株において、溶媒 (1%ポリソルベート 80) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた (p<0.001 又は 0.05、t 検定)。H3255、H1975、PC9 及び PC9VanR 細胞株では、本薬の投与量がそれぞれ 5、2.5、0.5 及び 5mg/kg で腫瘍増殖抑制率*が 100%以上 (それぞれ 211、116 又は 107、103 及び 171%) であった一方、A431 及び LOVO 細胞株では、本薬 25mg/kg 投与での腫瘍増殖抑制率がそれぞれ 102 及び 56%であり、EGFR_{wt}を発現する細胞株に対する本薬の増殖抑制作用は、変異型を発現する細胞株に対する作用よりも弱いことが示唆された。同様に、H1975、PC9 及び A431 細胞株を皮下移植したマウスを用いて、本薬の代謝物 AZ5104 (2.5~50mg/kg) の腫瘍増殖抑制作用が検討された結果、すべての細胞株において、溶媒群と比較して、AZ5104 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた。

*: 試験開始時の腫瘍体積に対する試験終了時の腫瘍体積の割合を腫瘍体積比として、腫瘍増殖抑制率 (%) = (溶媒群の腫瘍体積比 - 本薬群の腫瘍体積比) × 100 ÷ (溶媒群の腫瘍体積比 - 1) を算出した。

EGFR_{mut}を発現する H1975 (L858R/T790M) 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10~12 例/群) を用いて、本薬の長期投与による腫瘍増殖抑制作用が検討された。皮下移植した腫瘍体積が 200mm³に達した時点から、本薬 1 (投与 100 日目からは 25)、5 及び 25mg/kg が QD、200 日間反復経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、投与開始 11 日後において、溶媒 (1%ポリソルベート 80) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められた。また、当該作用は本薬の反復投与期間中持続し、その後の観察期間 (100 日間) に腫瘍の再増殖は認められなかった。同様に、PC9 細胞株 (Ex19del) 又は H3255 細胞株 (L858R) を皮下移植した SCID マウスを用いて検討が行われ、本薬 5 及び 25mg/kg の経口投与による腫瘍増殖抑制作用が投与期間中 (PC9 : 200 日、H3255 : 75 日) 持続した。

EGFR_{mut} (L858R/T790M) を肺組織で発現させることにより NSCLC を発症するトランスジェニックマウスを用いて、本薬 1 及び 5mg/kg が QD、28 日間反復経口投与された後、肺組織切片のヘマトキシリン・エオジン染色及び免疫組織化学染色により、本薬の腫瘍増殖抑制作用及び EGFR のリン酸化に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬投与による用量依存的な腫瘍増殖の抑制及び EGFR のリン酸化阻害が認められた。

EGFR_{mut} (Ex19del) を発現するルシフェラーゼ遺伝子導入 PC9 細胞株を内頸動脈から注入し脳内に移植したヌードマウス (8~9 例/群) を用いて、本薬 5 及び 25mg/kg が QD、60 日間反復経口投与され、腫瘍増殖抑制作用及び生存率が検討された。その結果、ルシフェラーゼの発光を指標として、溶媒 (1%ポリソルベート 80) 群と比較して、本薬群で腫瘍増殖抑制傾向が認められ、統計学的に有意な生存率の増加が認められた ($p < 0.05$ 、 t 検定)。

5) 本薬に対する耐性獲得機序の検討 (報告書 Pharmacology Report ■、Pharmacology Report ■)

EGFR_{mut} (Ex19del) を発現する PC9 細胞株を用いて、本薬、並びに既存の EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (以下、「EGFR-TKI」) であるゲフィチニブ及びアファチニブマレイン酸塩 (以下、「アファチニブ」) に対する耐性獲得機序が次世代シーケンサー等により検討された。その結果、ゲフィチニブ及びアファチニブに耐性を獲得した PC9 細胞においては、それぞれ 7/8 検体及び 4/5 検体で EGFR T790M 変異が認められた一方、本薬に耐性を獲得した PC9 細胞においては、EGFR T790M 変異は認められなかった ($n=8$)。また、耐性を獲得した細胞が出現するまでの時間*が検討され、本薬では 65~135 日であり、ゲフィチニブ及びアファチニブ (それぞれ 26~117 及び 28~128 日) と比較して長かった。

*: 耐性細胞が培養フラスコ面積の 80% となった時点まで。

(2) 副次的薬理試験

1) 各種受容体、イオンチャンネル、トランスポーター及び酵素に対する作用 (報告書 1112SY [参考資料]、1120SY [参考資料]、1121SY [参考資料]、3129SV、3285SV、3284SV、3273KR [参考資料])

181 種類の受容体、イオンチャンネル、トランスポーター及び酵素に対する本薬の作用が、放射性標識リガンド結合試験、機能試験及び酵素活性試験により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値又は結合定数 (K_i) が、EGFR_{mut} に対する IC₅₀ 値 (12nmol/L 以下) の 100 倍以内であった分子は、EGFR_{wt} を含む 21 種類であった。同様に、189 種類の分子に対する本薬の代謝物 (AZ5104 及び AZ7550) の作用が検討され、AZ5104 及び AZ7550 の IC₅₀ 値が、EGFR_{mut} に対する IC₅₀ 値 (AZ5104 : 6nmol/L 以下、AZ7550 : 56nmol/L 以下) の 100 倍以内であった分子は、EGFR_{wt} を含むそれぞれ 12 及び 40 種類であった。本薬及び本薬の代謝物による IC₅₀ 値が最も低い分子は EGFR_{wt} であり、本薬の IC₅₀ 値は 14nmol/L であった。また、他の標的に対する本薬の IC₅₀ 値は、5-HT_{2C} 受容体 (IC₅₀ 値 : 18nmol/L) 以外では EGFR に対する IC₅₀ 値の 15 倍以上であった。臨床使用時における各標的分子を介した影響を推測することは困難であるものの、安全性薬理試験では各標的に関連する所見は認められておらず (「(3) 安全性薬理試験」の項参照)、反復投与毒性試験で認められた皮膚、角膜等における所見、及び臨床試験で多く認められた下痢、発疹等の有害事象は、主に EGFR_{wt} の阻害によると考えられる、と申請者は説明している。

本薬の IGF1R 及び INSR に対する作用が、本薬 200mg/kg を単回経口投与したラットにおいて、投与 24 時間後までの血漿中インスリン及び血糖値を指標として検討された。その結果、本薬による血漿中インスリン及び血糖値への影響は認められなかった。ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験においても血漿中インスリン及び血糖値に明らかな作用は認められなかったこと (「(iii) <提出された試験の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照) から、本薬及び本薬の代謝物は IGF1R 及び INSR に対して明らかな作用を及ぼさない、と申請者は説明している。

2) 各種心筋イオンチャンネルに及ぼす影響 (報告書 1112SY [参考資料]、3535SV、1120SY [参考資料]、3473SV、1121SY [参考資料]、3472SV)

8 種類のヒト電位依存性心筋イオンチャンネル (組換えタンパク) に対する本薬及び本薬の代謝物 (AZ5104 及び AZ7550) の影響が、電気生理学的試験により検討された。その結

果、ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子（以下、「hERG」）以外のチャネルに対する本薬の影響は認められなかった。また、AZ5104 及び AZ7550 は hCa_v3.2 チャネルに対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 37.5 及び 31.9 µmol/L であった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する影響（報告書3464SR）

ラット（6 例/群）に本薬 10、40 及び 100mg/kg が単回経口投与され、中枢神経系、体温及び体重に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 40 及び 100mg/kg 投与によりわずかな体重減少が認められた以外に、本薬による影響は認められなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響

i) hERG 関連遺伝子カリウムチャネルに及ぼす影響（報告書 VKS0795）

hERG を導入したチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞株 (n=4) を用いて、hERG カリウムチャネルに対する本薬（メシル酸塩）135～1,980nmol/L の影響が検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は 690nmol/L であった。

ii) 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（報告書 1352ZD、PH/E/14191 [非 GLP 試験]、0264SG [非 GLP 試験]）

イヌ（4 例）に本薬 6、20 及び 60mg/kg が順次単回経口投与され、動脈圧、心拍数、左室圧及び心電図（PR、QT、QTcR 間隔、QRS 時間及び波形）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与により、一過性で軽微な QTcR 間隔の延長及び心拍数の軽度低下が認められた。

ラット（4 例/群）に本薬 20、50 及び 100mg/kg が単回経口投与され、血圧及び心拍数に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 50 及び 100mg/kg 投与により、用量依存的な収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇が認められた。50mg/kg 投与による血圧上昇は一過性であった。

申請者は、血圧上昇の要因として HER2 阻害作用に伴う左室駆出力への影響に関する報告があるものの（Clin Breast Cancer 2007; 7: 600-7）、以下の点を踏まえると、本薬投与による血圧上昇が臨床使用時に安全性上特に問題となる可能性は低い、と説明している。

- ・ イヌにおいては、C_{max} が日本人 NSCLC 患者に本薬 80mg を QD、反復経口投与した際の本薬の C_{max} (0.78 µmol/L)（「4. (ii) <審査の概略> (1) PK の国内外差について」の項参照）を上回った本薬 60mg/kg 単回投与時に血圧への影響は認められていないこと。
- ・ 国際共同第 I / II 相試験（D5160C00001 試験、以下、「AURA 試験」）の第 II 相部分及び国際共同第 II 相試験（D5160C00002 試験、以下、「AURA2 試験」）において本薬投与による血圧への影響は認められていないこと。

モルモット（6 例/群）に本薬 5 及び 40mg/kg が単回静脈内投与され、動脈圧、心拍数、左室圧及び心電図（PR、QT、QTcB 間隔及び QRS 時間）に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 40mg/kg 投与により、心拍数及び dP/dt max の軽度低下、左室収縮期圧の上昇、並びに PR 間隔、QTcB 間隔及び QRS 時間の延長が認められた。モルモットにおける本薬 40mg/kg 投与時の C_{max} (22.87 µmol/L) は、日本人 NSCLC 患者に本薬 80mg を QD、反復経口投与した際の本薬の C_{max} (0.78 µmol/L)（「4. (ii) <審査の概略> (1) PK の国内外差について」の項参照）の約 29 倍であった。

なお、本薬投与による QT 間隔延長及び心臓障害の発現リスクについては、臨床試験の結果も踏まえ、「4. (iii) <審査の概略> (3) 4) QT 間隔延長」及び「4. (iii) <審査の概略> (3) 7) 心臓障害 (QT 間隔延長を除く)」に記載する。

3) 呼吸系に及ぼす影響（報告書3464SR）

ラット（8 例/群）に本薬 10、40 及び 100mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量、分時換気量、吸気時間、呼気時間、最大吸気及び呼気流量に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

4) 視覚系及び消化器系に及ぼす影響（報告書3464SR）

ラット（6 例/群）に本薬 10、40 及び 100mg/kg が単回経口投与され、視力及び行動に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

ラット（8 例/群）に本薬 10、40 及び 100mg/kg が単回経口投与され、胃排出能及び小腸通過に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与により、用量依存的な胃排出能の低下及び小腸通過能の抑制が認められた。

申請者は、本薬投与により認められた胃排出能の低下及び小腸通過能の抑制について、以下の点を踏まえると、当該所見が臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと考える、と説明している。

- ラットにおける胃排出能の低下及び小腸通過能の抑制は EGFR_{wt} の阻害に起因すると考えられるものの、当該所見に関連する事象が臨床使用時に発現するか否かは明確ではないと考えられていること（Neurogastroenterol Motil 2014; 26: 980-9）。
- AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験において認められた胃膨満、腹部不快感等の事象の多くは Grade 1 又は 2 であること（「4. (iii) <審査の概略> (3) 11) 消化管障害（下痢を除く）」の項参照）。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、EGFR-TKI による治療後に病勢進行した、EGFR T790M 変異陽性の NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬の作用機序及びEGFR T790M変異陽性NSCLCに対する本薬の有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び EGFR T790M 変異陽性の NSCLC に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

EGFR 遺伝子に活性化変異を有する（以下、「EGFR 活性化変異陽性」）NSCLC 患者の多くは既存の EGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩及びアファチニブ）に対して耐性となることが報告されている（Clin Cancer Res 2011; 17: 1616-22 等）。当該耐性を獲得する主要な機序として EGFR T790M 変異が報告されており、EGFR-TKI に対して耐性となった NSCLC 患者の約 60%で確認されている（Clin Cancer Res 2013; 19: 2240-7 等）。

本薬は、EGFR チロシンキナーゼの ATP 結合部位に共有結合する EGFR-TKI である点は既存の EGFR-TKI と同じであるが、既存の EGFR-TKI とは異なり、EGFR T790M 変異を有する場合であっても、EGFR チロシンキナーゼを不可逆的に阻害し（「<提出された資料の概略> (1) 1) 上皮増殖因子受容体（EGFR）に対する阻害作用」の項参照）、EGFR T790M 変異陽性腫瘍の増殖を抑制する（「<提出された資料の概略> (1) 4) 悪性腫瘍に対する作用」の項参照）。

以上より、既存の EGFR-TKI に耐性となった EGFR T790M 変異陽性 NSCLC に対して本薬の有効性が期待できると考える。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、本薬に対する耐性獲得機序に関する情報については、本薬の投与を推奨する患者の選択において有用と考えることから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、マウス、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

(1) 吸収

1) 単回投与

H1975 細胞株を皮下移植した雌性 SCID マウスに非絶食下で本薬 5 及び 25mg/kg を単回経口投与、雌雄ラットに非絶食下で本薬 10mg/kg を単回経口投与又は雌雄ラットに本薬 2mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。マウスに本薬を経口投与した際の AUC_t は概ね用量比例性を示したが、 C_{max} は用量比を下回って増加した。当該理由について、本薬の溶解度が、25mg/kg 投与に用いた懸濁液と比較して、5mg/kg 投与に用いた懸濁液において高値であったことから、25mg/kg において本薬の吸収速度が低下したことに起因すると考える、と申請者は説明している。ラットに本薬を静脈内投与した際のクリアランスは、雄と比較して雌で低値を示し、本薬を経口投与した際の C_{max} 及び AUC_t は雄と比較して雌で高値を示した。また、ラットにおける本薬のバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は雄及び雌でそれぞれ 24 及び 37%であった。

各動物種における本薬の PK パラメータ（単回静脈内又は経口投与）

動物種	投与量 (投与経路)	性別	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	t_{max} (h)	AUC_t ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
マウス*1	5mg/kg (経口)	雌	1.92	0.5	4.82	—	—	2.85
	25mg/kg (経口)		2.98	0.5	23.8	—	—	2.81
ラット	2mg/kg (静脈内)	雄*2	1.00, 0.80	—	1.45, 1.43	2.51, 2.63	12.7, 11.8	3.23, 2.96
		雌	1.00 $\pm$ 0.68	—	1.98 $\pm$ 0.59	1.78 $\pm$ 0.61	13.0 $\pm$ 3.0	4.69 $\pm$ 1.71
	10mg/kg (経口)	雄	0.15 $\pm$ 0.05	4*3 (4, 4)	1.74 $\pm$ 0.53	—	—	5.18 $\pm$ 0.55
		雌	0.29 $\pm$ 0.05	4*3 (2, 8)	3.61 $\pm$ 0.94	—	—	8.59 $\pm$ 1.58

算術平均値 $\pm$ 標準偏差、n=3 (n=2 の場合は個別値)、*1: PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値 (n=3) に基づき算出、*2: n=2、*3: 中央値 (範囲)、—: 算出せず

雄性イヌに非絶食下で ^{14}C 標識した本薬（以下、「 ^{14}C 標識体」）2mg/kg を単回経口投与、又は ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中放射能及び本薬濃度が検討された（下表）。イヌにおける本薬の BA は 115%であった。

放射能及び本薬の PK パラメータ（雄性イヌ、単回静脈内又は経口投与）

投与量 (投与経路)	測定 対象	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	t_{max} *1 (h)	AUC_t ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
2mg/kg (経口)	放射能	0.54 $\pm$ 0.00	4 (2, 4)	53.0 $\pm$ 15.5	—	—	179*2 $\pm$ 4.97
	本薬	0.20 $\pm$ 0.04	2 (2, 2)	3.74 $\pm$ 1.81	—	—	13.1 $\pm$ 4.48
1mg/kg (静脈内)	放射能	0.46 $\pm$ 0.04	—	30.3 $\pm$ 4.48	—	—	197*2 $\pm$ 34.8
	本薬	0.20 $\pm$ 0.01	—	1.55 $\pm$ 0.46	1.28 $\pm$ 0.41	18.2 $\pm$ 1.58	10.3 $\pm$ 2.12

算術平均値 $\pm$ 標準偏差、n=3、*1: 中央値 (範囲)、*2: 終末相の PK データは得られていない、—: 算出せず

2) 反復投与

雄性ラットに非絶食下で本薬 4、10 及び 40mg/kg、又は雌性ラットに非絶食下で本薬 4、10 及び 20mg/kg を QD、4 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。検討した用量範囲において、 C_{max} 及び AUC_t に概ね用量比例性が認められた。 C_{max} 及び AUC_t に蓄積性は認められなかった。雄性ラットに 40mg/kg/日を投与した際の C_{max} 及び AUC_t は、投与 1 日目と比較して、28 日目で低値を示し、当該理由について、本薬投与に伴う毒性の

発現（「(iii) <提出された資料の概略> (2) 1) ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験」の項参照）に起因すると考えられる、と申請者は説明している。また、 C_{max} 及び AUC_t は雄と比較して雌で高値を示し、当該理由について、本薬の代謝にはシトクロム P450 (以下、「CYP」) 3A4 が関与すること（「(3) 代謝」の項参照）、及びラットにおいて CYP 等の酸化酵素の発現に性差があることが報告されていること (Pharmacol Ther 1988; 38: 269-304 等) を考慮すると、ラットにおける CYP 分子種の性差が影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、4 週間反復経口投与)

投与量 (mg/kg/日)	測定日 (日)	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)		t_{max} (h) *		AUC_t ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
4	1	0.12 ± 0.03	0.14 ± 0.03	2 (2, 4)	4 (2, 4)	1.31 ± 0.42	1.56 ± 0.36
	28	0.13 ± 0.04	0.20 ± 0.05	4 (2, 4)	2 (2, 4)	1.66 ± 0.55	2.47 ± 0.49
10	1	0.25 ± 0.05	0.40 ± 0.06	2 (2, 4)	2 (2, 4)	2.54 ± 0.61	4.05 ± 0.27
	28	0.22 ± 0.04	0.33 ± 0.05	2 (2, 2)	2 (2, 4)	2.50 ± 0.31	3.41 ± 0.37
20	1	—	0.61 ± 0.05	—	2 (2, 4)	—	8.03 ± 0.82
	28	—	0.62 ± 0.11	—	4 (4, 8)	—	9.98 ± 2.91
40	1	0.95 ± 0.12	—	2 (2, 4)	—	14.0 ± 3.75	—
	28	0.55 ± 0.08	—	4 (2, 4)	—	9.53 ± 0.87	—

算術平均値 $\pm$ 標準偏差、n=3、*：中央値（範囲）

雌雄イヌに非絶食下で本薬 2、6 及び 20mg/kg を QD、4 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。検討した用量範囲において、 C_{max} 及び AUC_t に概ね用量比例性が認められた。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。 C_{max} 及び AUC_t は投与 1 日目と比較して、投与 28 日目で最大で 2 倍程度増加した。

本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、4 週間反復経口投与)

投与量 (mg/kg/日)	n	測定日 (日)	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)		t_{max} (h) *1		AUC_t ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
2	3	1	0.16 ± 0.04	0.20 ± 0.18	4 (4, 4)	2 (2, 4)	1.82 ± 0.24	2.28 ± 1.70
		15	0.22 ± 0.06	0.23 ± 0.11	4 (2, 4)	4 (2, 4)	2.76 ± 0.99	2.55 ± 1.07
		28	0.21 ± 0.09	0.25 ± 0.15	4 (2, 4)	2 (2, 4)	2.61 ± 1.34	2.72 ± 1.23
6	3	1	0.39 ± 0.20	0.28 ± 0.16	4 (2, 4)	4 (2, 4)	4.08 ± 1.92	3.54 ± 1.52
		15	0.77 ± 0.66	0.49 ± 0.31	2 (2, 4)	4 (2, 4)	8.50 ± 6.24	5.77 ± 3.35
		28	0.86 ± 0.43	0.53 ± 0.19	2 (2, 4)	2 (2, 2)	8.15 ± 3.86	6.40 ± 2.62
20	6	1	1.23 ± 0.49	1.52 ± 0.90	3 (2, 4)	4 (2, 8)	14.8 ± 5.68	18.3 ± 9.08
		11*2	1.21 ± 0.52	1.41 ± 0.44	2 (2, 4)	2 (2, 4)	13.8 ± 6.57	14.9 ± 4.28
		15*2	1.33 ± 0.49	1.34 ± 0.33	2 (2, 4)	4 (2, 4)	15.8 ± 5.61	16.1 ± 3.42
		28*2	0.97 ± 0.67	1.14 ± 0.45	3 (2, 8)	4 (4, 4)	12.3 ± 8.45	12.0 ± 2.99

算術平均値 $\pm$ 標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：毒性の発現により、投与 7 又は 8 日目に投与を中止し、11 日目より 12mg/kg/日に減量して投与を再開した。

3) *in vitro*における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 10 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ の頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数（以下、「 $P_{app\ A\rightarrow B}$ 」）はそれぞれ 2.58×10^{-6} 及び $3.35\times10^{-6}\text{cm/sec}$ であった。低～中等度の透過性の薬剤であるアテノロール (10 $\mu\text{mol/L}$) 及び高透過性の薬剤であるミノキシジル (10 $\mu\text{mol/L}$) の $P_{app\ A\rightarrow B}$ は、それぞれ 0.45×10^{-6} 及び $7.21\times10^{-6}\text{cm/sec}$ であったこと等を考慮すると、本薬の膜透過性は中等度である、と申請者は説明している。

(2) 分布

1) 組織分布

雄性有色ラット及び雌雄アルビノラットに ^{14}C 標識体 4mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィー法により放射能の組織分布が検討された。

雄性有色ラットにおいて、経口投与後、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織において組織内放射能濃度は投与 6 時間後に最高値を示した。脳及び脊髄中を含め、水晶体、白色脂肪及び精嚢以外の組織における組織内放射能濃度の最高値は、血液中放射能濃度の最高値 (0.552nmol Eq./g) よりも高値を示した。メラニン含有組織である眼のブドウ膜及び網膜色素上皮において、投与 60 日後においても放射能が検出可能であり、アルビノラットと比較して数十倍高値を示したことから、本薬又は代謝物のメラニンへの親和性が高いことが示唆された、と申請者は説明している。雄性有色ラットと雄性アルビノラットにおける放射能の組織分布は、メラニン含有組織を除いて概ね同様であった。また、アルビノラットにおける分布傾向に明確な性差は認められなかった。

H1975細胞株を皮下移植した雌性SCIDマウスに本薬5及び25mg/kgを単回経口投与し、LC-MS/MS法により血漿、脳及び腫瘍中における本薬及び本薬の代謝物(AZ5104及びAZ7550)濃度が検討された。本薬5及び25mg/kg単回経口投与時の脳におけるAUC_tの組織/血漿比は、本薬ではそれぞれ1.8及び2.8、AZ5104ではいずれも算出不能*、AZ7550ではそれぞれ算出不能*及び0.1、腫瘍における組織/血漿比は、本薬ではそれぞれ1.7及び2.8、AZ5104ではそれぞれ0.26及び0.86、AZ7550ではそれぞれ0.63及び2.0であった。

*：脳中におけるAZ5104又はAZ7550濃度は定量下限(それぞれ0.08及び0.02 $\mu\text{mol/L}$)未満であった。

2) 血漿タンパク結合

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿に本薬又は本薬の代謝物(AZ5104及びAZ7550)(それぞれ100 $\mu\text{mol/L}$)を加えて、37°Cで15分間遠心分離し、限外濾過法により、本薬及び本薬の代謝物の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本薬及びAZ7550の血漿タンパク結合率は、非特異的結合により算出できなかった。また、AZ5104の血漿タンパク結合率はマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒトにおいて、それぞれ97.9、96.4、98.3、98.0、98.6及び98.0%であった。

ヒト血清アルブミン(45mg/mL)又はヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク(0.9mg/mL)に本薬又は本薬の代謝物(AZ5104及びAZ7550)(それぞれ100 $\mu\text{mol/L}$)を加えて、37°Cで15分間遠心分離し、限外濾過法により、本薬及び本薬の代謝物のヒト血清アルブミン及び $\alpha 1$ -酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、本薬、AZ5104及びAZ7550のヒト血清アルブミンへの結合率はそれぞれ82.3、69.0及び83.7%であり、 $\alpha 1$ -酸性糖タンパクへの結合率はそれぞれ15.9、29.5及び21.5%であった。

以上の結果から、本薬及びAZ7550の血漿タンパク結合率は算出できなかったものの、本薬及びAZ7550のヒト血清アルブミンへの結合率はAZ5104と比較して高値を示したことから、本薬及びAZ7550の血漿タンパク結合率はAZ5104と比較して高値であると考えられる、と申請者は説明している。

3) 血球移行性

雌雄ラットに ^{14}C 標識体 10mg/kg を単回経口投与、及び雄性イヌに ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回静脈内又は 2mg/kg 経口投与し、本薬の血球移行性が検討された。血液/血漿中放射能濃度比はいずれも 1 以上であったことから、放射能は血球中へ移行することが示唆された、と申請者は説明している。

4) 肝細胞中タンパクとの共有結合

ラット及びヒトの肝細胞と ^{14}C 標識体 10 $\mu\text{mol/L}$ を 37°C で 4 時間インキュベートし、本薬又は本薬の代謝物の肝細胞中タンパクとの共有結合が検討された。ラット及びヒトの肝細胞における共有結合量はそれぞれ 217 及び 677pmol/mg protein、消失した未変化体の割

合（それぞれ 71 及び 15%）から算出された共有結合率はそれぞれ 0.020 及び 0.29 であった。

5) 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラットに本薬 20mg/kg を QD、反復経口投与した際の、妊娠 16 日目の胎児血漿中の本薬及び AZ7550 濃度がそれぞれ 0.28 及び 0.0020 μ mol/L であったことを踏まえて、本薬及び代謝物は胎盤を通過すると考えられる、と申請者は説明している。

(3) 代謝

マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞と本薬 5 μ mol/L を 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトの肝細胞においても、AZ5104、AZ7550、M1（酸化体）、M4（酸化体）及び M10（グルタチオン抱合体）が検出された。また、M2（脱アルキル化体）はマウス以外の動物種及びヒトで、M8（システイングリシン抱合体）はラット及びヒトで検出された。

ヒトにおける本薬の代謝に関与する CYP 分子種について、以下の検討が行われた。当該検討結果を基に、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与し、寄与は小さいものの CYP1A2、2A6、2C9、2E1 及び 3A5 が関与することが考えられる、と申請者は説明している。

- CYP 分子種（1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A4）を発現させた大腸菌の膜小胞と本薬 2 μ mol/L を 30 分間インキュベートした結果、本薬は CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 発現系において代謝され、固有クリアランスから算出された各 CYP 分子種の本薬の代謝における寄与率はそれぞれ 3.2、8.9、1.4、1.3 及び 85.2% であった。
- CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 又は 3A5）を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株のミクロソームと本薬 1 μ mol/L を 30 分間インキュベートした結果、本薬は CYP1A2、2A6、2C9、2E1、3A4 及び 3A5 発現系において代謝され、固有クリアランスから算出された各 CYP 分子種の本薬の代謝における寄与率はそれぞれ 12.0、15.5、15.5、3.0、44.4 及び 9.6% であった。
- CYP2C8、2C9、2C19 及び CYP3A 阻害剤、CYP 分子種非特異的阻害剤並びにフラビン含有モノオキシゲナーゼ阻害剤存在下で、ヒト肝細胞と本薬 1 μ mol/L を 120 分間インキュベートした結果、AZ5104 の平均生成速度（0.044pmol/min/10⁶cells）は CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール）及び CYP 分子種非特異的阻害剤（1-アミノベンゾトリアゾール）の存在下で低下した（それぞれ 0.028 及び 0.013pmol/min/10⁶cells）。また、AZ7550 の平均生成速度（0.231pmol/min/10⁶cells）は CYP3A 阻害剤及び CYP 分子種非特異的阻害剤の存在下で低下した（それぞれ 0.092 及び 0.010pmol/min/10⁶cells）。一方、その他の阻害剤は本薬の代謝に対して顕著な阻害作用を示さなかった。

本薬の代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の代謝に関与する CYP 分子種について、以下の検討が行われた。当該検討結果を基に、ヒトにおける AZ5104 及び AZ7550 の代謝にはそれぞれ主に CYP3A4 及び 3A5 並びに 3A4 が関与することが考えられる、と申請者は説明している。

- CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 又は 3A5）を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株の膜小胞と AZ5104 及び AZ7550 2 μ mol/L を 30 分間インキュベートした結果、AZ5104 は CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5 発現系において代謝され、固有クリアランスから算出された各 CYP 分子種の本薬の代謝における寄与率はそれぞれ 0.373、3.19、0.160、0.958、0.285、67.0 及び 28.1% であった。また、AZ7550 は CYP2C8 及び 3A4 発現系において代謝され、固有クリアランスから算出された各 CYP 分子種の本薬の代謝における寄与率はそれぞれ 0.129 及び 99.9% であった。

(4) 排泄

1) 尿及び糞中排泄

雌雄ラット及び雄性イヌに、それぞれ ^{14}C 標識体 2 及び 1mg/kg を単回静脈内投与、又はそれぞれ 10 及び 2mg/kg を単回経口投与し、尿及び糞中排泄率(投与放射能に対する割合)について検討され、以下の結果が得られた。当該結果に基づき、本薬の主要な排泄経路は、胆汁を介した糞中排泄であると考え、と申請者は説明している。

- 雌雄ラットにおいて、静脈内投与した際の投与 168 時間後までの尿及び糞中排泄率は、雄では、それぞれ 3.8 及び 84.4%、雌では、それぞれ 2.8 及び 80.9%であった。また、経口投与した際の投与 168 時間後までの尿及び糞中排泄率は、雄では、それぞれ 2.3 及び 93.4%、雌では、それぞれ 2.3 及び 87.4%であった。静脈内投与及び経口投与のいずれにおいても尿及び糞中排泄率に明確な性差は認められなかった。
- 雄性イヌにおいて、静脈内投与した際の投与 168 時間後までの尿及び糞中排泄率は、それぞれ 3.1 及び 81.4%であった。また、経口投与した際の投与 168 時間後までの尿及び糞中排泄率は、それぞれ 2.9 及び 83.3%であった。

2) 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄を検討する試験は実施されていないものの、授乳中の雌性ラットに本薬を投与した際に、出生児平均体重の低値が認められたこと(「(iii) <提出された資料の概略> (5) 2) 胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生に関する試験」の項参照)から、本薬が乳汁中に排泄される可能性は否定できない、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素阻害

本薬、AZ5104 又は AZ7550 (0.1~30 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で、CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の基質*をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に及ぼす本薬及び本薬の代謝物の影響について検討され、以下の結果が得られた。

*: それぞれフェナセチン、クマリン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、ブフラロール、クロルゾキサゾン並びにミダゾラム及びニフェジピンが用いられた。

- 本薬は、CYP1A2、2C8 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値: 25.7*、22.8 及び 5.14~26.2 $\mu\text{mol/L}$)。また、本薬は 30 $\mu\text{mol/L}$ において、CYP2E1 の活性を 14.8% 阻害した。検討された最高濃度において、CYP2A6、2B6、2C9、2C19 及び 2D6 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- AZ5104 は、CYP1A2、2C8 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値: 29.5*、27.9* 及び 17.9~19.9 $\mu\text{mol/L}$)。検討された最高濃度において、CYP2A6、2B6、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- AZ7550 は、CYP1A2 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値: 25.2 及び 18.7~30* $\mu\text{mol/L}$)。検討された最高濃度において、CYP2A6、2B6、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。

*: n=3 の平均値 (個別値が 30 $\mu\text{mol/L}$ 超の場合は 30 $\mu\text{mol/L}$ として平均値を算出)。

本薬 (10 又は 50 $\mu\text{mol/L}$)、AZ5104 (10 又は 50 $\mu\text{mol/L}$) 又は AZ7550 (50 $\mu\text{mol/L}$) をヒト肝ミクロソームとプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2C9、2C19 及び 3A) の基質*とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬及び本薬の代謝物の時間依存的な阻害について検討された。その結果、本薬及び AZ5104 は、CYP3A の基質の代謝を 50 $\mu\text{mol/L}$ においてそれぞれ 24 及び 23%阻害した。本薬及び AZ5104 は検討された最高濃度において、CYP1A2、2C9 及び 2C19 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。また、AZ7550 は CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A の基質の代謝に対して明確な阻害作用

を示さなかった。

*：それぞれフェナセチン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びミダゾラムが用いられた。

本薬（0.0729～30 μ mol/L）存在下で、ヒト肝ミクロソームと UDP-グルクロン酸転移酵素（以下、「UGT」）1A1 及び 2B7 の基質*をインキュベートし、各 UGT 分子種の基質の代謝に及ぼす本薬の影響について検討された。その結果、本薬は、UGT1A1 の基質の代謝を 9 及び 30 μ mol/L においてそれぞれ 19 及び 42%阻害した。本薬は検討された最高濃度において、UGT2B7 の基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。

*：それぞれエストラジオール及びモルヒネが用いられた。

以上の検討結果、及び日本人 NSCLC 患者に本薬 80mg を QD、反復経口投与した際の本薬の C_{max} は、0.78 μ mol/L であること（「4.（ii）＜審査の概略＞（1）PK の国内外差について」の項参照）を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用を発現する可能性がある、と申請者は説明している。

2) 酵素誘導

本薬（0.04～3.3 μ mol/L）存在下で、ヒト肝細胞を 48 時間インキュベートし、CYP 分子種（1A、2B6 及び 3A）の誘導に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬 3.3 μ mol/L までの濃度で、本薬非処置群に対して、CYP1A2 の mRNA 及び CYP1A の酵素活性をそれぞれ 11 及び 8.3 倍増加させた。また、本薬非処置群に対して、CYP3A4 の mRNA を 173 倍増加させ、検討された肝細胞 3 ロット中 2 ロットにおいて CYP3A の酵素活性を増加させた（最大 4.9 倍）。検討された本薬の最高濃度において、CYP2B6 の mRNA の増加は認められなかった。

以上の検討結果に基づき、本薬の臨床使用時において、CYP3A4 及び 1A2 が誘導される可能性がある、と申請者は説明している。

3) トランスポーター

以下の検討結果に基づき、本薬、AZ7550 及び AZ5104 は P-糖タンパク（以下、「P-gp」）及び乳癌耐性タンパク（以下、「BCRP」）の基質であることが示された、と申請者は説明している。

- ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓尿細管上皮細胞由来 MDCK 細胞株（以下、「P-gp 発現 MDCK 細胞株」）を用いて、本薬又は AZ5104（1 μ mol/L）の P-gp を介した輸送が検討された。その結果、本薬又は AZ5104 の吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比（以下、「efflux ratio」）は、P-gp 阻害剤（valsopodar 1 μ mol/L）存在下では、それぞれ 1.01 及び 0.875 であり、P-gp 阻害剤非存在下（それぞれ 13.4 及び 186）と比較して低値であった。また、AZ7550（10 及び 30 μ mol/L）の P-gp 非発現 MDCK 細胞株に対する P-gp 発現 MDCK 細胞株における efflux ratio の比は 2 以上であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK 細胞株（以下、「BCRP 発現 MDCK 細胞株」）を用いて、本薬又は AZ5104（1 μ mol/L）の BCRP を介した輸送が検討された。その結果、efflux ratio は BCRP 阻害剤（Ko143 10 μ mol/L）存在下では、それぞれ 1.35 及び 1.51 であり、BCRP 阻害剤非存在下（それぞれ 5.40 及び 7.06）と比較して低値であった。また、AZ7550（10 及び 30 μ mol/L）の BCRP 非発現 MDCK 細胞株に対する BCRP 発現 MDCK 細胞株における efflux ratio の比は 2 以上であった。
- ヒト OATP1B1 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株（以下、「OATP1B1 発現 HEK293 細胞株」）を用いて、本薬、AZ7550 又は AZ5104（1～30 μ mol/L）の OATP1B1 を介した輸送が検討された。その結果、OATP1B1 発現 HEK293 細胞株における、トランスポーター非発現 HEK293 細胞株に対する取込み速度の比（以下、「influx rate ratio」）の本薬、AZ7550 及び AZ5104 の検討された濃度範囲における最高値は、それぞれ 1.13、1.13 及び 1.24 であった。

- ヒト OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞株(以下、「OATP1B3 発現 HEK293 細胞株」)を用いて、本薬、AZ7550 又は AZ5104 (1~30 μ mol/L) の OATP1B3 を介した輸送が検討された。その結果、OATP1B3 発現 HEK293 細胞株における influx rate ratio の本薬、AZ7550 及び AZ5104 の検討された濃度範囲における最高値は、それぞれ 1.11、1.00 及び 1.03 であった。

また、以下の検討結果、及び日本人 NSCLC 患者に本薬 80mg を QD、反復経口投与した際の本薬の C_{max} は、0.78 μ mol/L であること(「4. (ii) <審査の概略> (1) PK の国内外差について」の項参照)を考慮し、血漿タンパク結合率を 10%と仮定すると、臨床使用時において、本薬による P-gp、OATP1B1、OAT1 又は 3、MATE1 又は 2-K 及び OCT2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用を発現する可能性は低いものの、本薬による BCRP の阻害を介した薬物動態学的相互作用を発現する可能性がある、と申請者は説明している。なお、本薬と BCRP 基質(ロスバスタチン)との併用投与が BCRP 基質の PK に及ぼす影響を検討する試験(D5160C00019 試験)の結果を踏まえて、本薬は臨床使用時において、BCRP の基質となる薬剤の曝露量を増加させる、と説明している(「4. (ii) <提出された資料の概略> (4) 4) ロスバスタチンとの薬物相互作用試験」の項参照)。

- ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓尿細管上皮細胞由来 MDCK II 細胞株を用いて、P-gp を介した 3 H 標識したジゴキシン (5 μ mol/L) の輸送に対する本薬 (1~300 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、検討された最高濃度において、P-gp を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介したプラゾシン (1 μ mol/L) の輸送に対する本薬 (0.0293~293 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、検討された最高濃度において、BCRP を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BCRP を発現させた Caco2 細胞株を用いて、BCRP を介した 3 H 標識したロスバスタチン (1 μ mol/L) の輸送に対する本薬 (1~300 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、BCRP を介した輸送に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値: 2.0 μ mol/L)。
- OATP1B1 発現 HEK293 細胞株又は OATP1B3 発現 HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 又は 1B3 を介した各トランスポーター基質*の輸送に対する本薬 (0.3~100 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、OATP1B1 を介した輸送に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値: 22 μ mol/L)。また、本薬は、OATP1B3 を介した輸送に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値: 52.5 μ mol/L)。
- ヒト OAT1 又は 3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OAT1 又は 3 を介した各トランスポーター基質*の輸送に対する本薬 (0.3~100 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、検討された最高濃度において、OAT1 及び 3 を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト MATE1 又は 2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、MATE1 又は 2-K を介した各トランスポーター基質*の輸送に対する本薬 (0.3~100 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、MATE1 を介した輸送に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値: 4.63 μ mol/L)。また、本薬は、MATE2-K を介した輸送に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値: 23.0 μ mol/L)。
- ヒト OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OCT2 を介した 14 C 標識したメトホルミン (10 μ mol/L) の輸送に対する本薬 (0.3~100 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、OCT2 を介した輸送に対して阻害作用を示した (IC_{50} 値: 7.98 μ mol/L)。

*: OATP1B1 及び 1B3 の基質として、それぞれ 3 H 標識したエストラジオール-17 β -グルクロニド (0.02 μ mol/L) 及びアトルバスタチン (0.15 μ mol/L)、OAT1 及び 3 の基質として、それぞれ *p*-アミノ馬尿酸 (10 μ mol/L) 及びフロセミド (5 μ mol/L)、MATE1 及び 2-K の基質として、それぞれメトホルミン (50 μ mol/L) 及び 4-(4-(diethylamino)styryl)-*N*-methylpyridinium iodide (1 μ mol/L) が用いられた。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

(1) 組織分布について

有色ラットを用いた組織分布試験の結果、本薬及び本薬の代謝物はメラニン含有組織への親和性が高いことが示唆されていること（「＜提出された資料の概略＞（2）1）組織分布」の項参照）から、機構は、メラニン含有組織における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験において、メラニン含有組織である皮膚に関連する有害事象の発現率は高いものの（「4.（iii）＜審査の概略＞（3）12）皮膚障害」の項参照）、外国人集団と比較してメラニンが多い日本人集団においても認められた皮膚障害の多くは Grade 2 以下の事象であったこと、及び眼に関連する重篤な有害事象の発現は認められていないこと（「4.（iii）＜審査の概略＞（3）14）その他」の項参照）から、本薬及び本薬の代謝物がメラニン親和性を有することによる安全性上の特段の懸念はないと考える。

機構は申請者の説明を了承した。

(2) 薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果、本薬は、①CYP3A を阻害すること（「＜提出された資料の概略＞（5）1）酵素阻害」の項参照）、②CYP1A2 及び 3A4 を誘導すること（「＜提出された資料の概略＞（5）2）酵素誘導」の項参照）、並びに③P-gp 及び BCRP の基質であること（「＜提出された資料の概略＞（5）3）トランスポーター」の項参照）が示唆された。申請者は、臨床使用時における CYP1A2 基質並びに P-gp 及び BCRP 阻害剤と本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。なお、本薬と CYP3A 基質（シンバスタチン）との併用投与が CYP3A 基質の PK に及ぼす影響を検討する試験（D5160C00014 試験）の結果を踏まえて、本薬は臨床使用時において、CYP3A で代謝される薬剤の PK に明確な影響を及ぼさない、と説明している（「4.（ii）＜提出された資料の概略＞（4）3）シンバスタチンとの薬物相互作用試験」の項参照）。

- 本薬による CYP1A2 誘導作用は CYP3A4 誘導作用と比較して弱く（「＜提出された資料の概略＞（5）2）酵素誘導」の項参照）、本薬と CYP3A 基質との併用により CYP3A 基質の PK に明確な影響は認められなかったこと（「4.（ii）＜提出された資料の概略＞（4）3）シンバスタチンとの薬物相互作用試験」の項参照）を考慮すると、臨床使用時に本薬の CYP1A2 誘導による薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。なお、AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験で CYP1A2 基質が併用投与された患者は 33/411 例であり、当該患者において CYP1A2 を介した薬物動態学的相互作用に起因した臨床上的問題は認められなかった。
- 本薬の膜透過性が高いこと（「＜提出された資料の概略＞（1）3）*in vitro* における膜透過性」の項参照）及びヒトにおける本薬の吸収率が 81.9%以上であることが示唆されていること（「4.（ii）＜提出された資料の概略＞（3）海外第Ⅰ相試験」の項参照）、並びに②AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験における P-gp 又は BCRP 阻害剤との併用例（それぞれ 39/411 及び 6/411 例）及び非併用例（それぞれ 372/411 及び 405/411 例）について、本薬の曝露量及び安全性に明確な差異が認められなかったことから、臨床使用時において、本薬と P-gp 及び BCRP 阻害剤との薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬と CYP1A2 基質並びに P-gp 及び BCRP 阻害剤との薬物動態学的相互作用については、現時点までに実施された臨床試験において、当該相互作用に起因すると考えられる臨床上の重大な懸念は認められていないと考える。しかしながら、薬物代謝酵素やトランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については、今後も情報収集を行い、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていないものの、以下の試験に基づき急性毒性及び概略の致死量が評価された。

1) ラット小核試験

雄性 Han Wistar ラット (7 例/群) に本薬 0 (溶媒: 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、30、150 及び 300mg/kg が、QD、2 日間反復経口投与された。

死亡例は認められず、一般状態の変化も認められなかった。

以上より、本試験の概略の致死量は 300mg/kg 超と判断された。

2) ラット最大耐量経口投与毒性試験 (参考資料)

雄性 Han Wistar ラット (1~3 例/群) に本薬 100、300 及び 1,000mg/kg が、QD、2 日間反復経口投与され、投与後 6 日間観察された。

1,000mg/kg 群では試験 2 日の投与後に活動性低下、呼吸不整、呼吸減少、軟便及び円背位が認められたため 1/1 例が切迫屠殺された。300mg/kg/日群では体重減少、摂水量増加、軟便、液状便及び立毛が認められた。

以上より、本試験の概略の致死量及び最大耐量 (以下、「MTD」) はそれぞれ 300~1,000mg/kg 及び 300mg/kg/日と判断された。

3) イヌ最大耐量経口投与毒性試験 (参考資料)

ビーグル犬 (雌雄各 1 例) に本薬 10、30、100、200 及び 400mg/kg が、同一個体に、それぞれの投与の間に 2 日間以上の休薬日を設けて順次単回経口投与された後、本薬 100mg/kg が、QD、5 日間反復経口投与された。

死亡例は認められず、10mg/kg 以上を単回投与後に摂餌量減少及びコレステロール増加、100mg/kg 以上の投与後に嘔吐、200mg/kg 以上の投与後に体重減少及びカリウム減少、400mg/kg 投与後に行動抑制、並びに赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン及びナトリウム減少が認められた。

以上より、本試験の概略の致死量は 400mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

評価資料として、ラット及びイヌを用いた 1 及び 3 カ月間反復経口投与毒性試験が提出された。また、参考資料として、ラット 7 及び 14 日間反復経口投与毒性試験並びにイヌ 14 日間反復経口投与毒性試験が提出され、これらの試験の病理組織学的検査において、主に消化管上皮の萎縮、変性及び炎症、皮膚の表皮変性、胸腺のリンパ球減少、骨髄の細胞密度低下、肝臓のグリコーゲン減少、並びに眼の角膜の変化 (角膜上皮萎縮等) が認められた。

1) ラット1か月間反復経口投与毒性試験

Han Wistar ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、4、10、20（雌のみ）及び 40（雄のみ）mg/kg が、QD、1 カ月間反復経口投与され、投与終了後に 4 週間の回復期間が設定された。

雄では、4mg/kg 以上の群で角膜上皮萎縮、10mg/kg 以上の群でヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、並びに精巣の精子細胞停留、40mg/kg 群で体重増加量及び摂餌量の減少、立毛、鼻口部痂皮形成、白血球数、好中球数、リンパ球数及び単球数の増加、トリグリセリド、コレステロール、総タンパク、アルブミン及びグロブリンの減少、胸腺、肝臓、精巣上体及び前立腺の重量減少、舌の上皮萎縮、皮膚及び鼻口部の炎症性細胞浸潤、表皮の毛包異形成、びらん及び潰瘍、腸間膜リンパ節における洞内赤血球及び赤血球貪食、精巣の精細管変性、並びに精巣上体の精子減少及び細胞残屑が認められた。

雌では、4mg/kg 以上の群で角膜上皮萎縮、10mg/kg 以上の群で好中球数及び白血球数の増加、舌の上皮萎縮、子宮の上皮菲薄化、炎症性細胞浸潤及び上皮変性、並びに卵巣の黄体変性及び炎症性細胞浸潤、20mg/kg 以上の群で立毛、総タンパク及びアルブミンの減少、皮膚及び鼻口部の炎症性細胞浸潤、表皮の毛包異形成、びらん及び潰瘍、並びに腸間膜リンパ節における洞内赤血球及び赤血球貪食が認められた。なお、10mg/kg 以上の群で認められた好中球数及び白血球数の増加については背景データの範囲内の変化であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

投与終了後に認められた所見はいずれも回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験の無毒性量は 4mg/kg/日未満と判断された。

2) ラット3か月間反復経口投与毒性試験

Han Wistar ラット（雌雄各 10 例/群）に本薬 0（溶媒：メタンスルホン酸で pH3~3.5 に調整した水）、1、10、20（雌のみ）及び 40/20（雄のみ）mg/kg が、QD、3 カ月間反復経口投与された。40/20mg/kg 群では 40mg/kg で投与が開始されたものの、一般状態悪化のため、試験 56 日から 61 日まで休薬後、試験 62 日から 20mg/kg で投与が再開された。また、本試験において雄受胎能評価が実施された（「(5) 1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験」の項参照）。

雄では、1mg/kg 以上の群で痂皮形成（10mg/kg 群を除く）、10mg/kg 以上の群で体重増加量減少、角膜上皮萎縮、舌及び食道の上皮萎縮、ハーダー腺の変性、再生、単細胞壊死及びリンパ球浸潤、泡沫状肺泡マクロファージ集簇、並びに精子細胞停留、40/20mg/kg 群で乾燥被毛、粗毛、皮膚剥離、好中球数、単球数、好塩基球数及び白血球数の増加、フィブリノゲン及びグロブリンの増加、アルブミン及びアルブミン/グロブリン（以下、「A/G」）比の減少、尿検査で尿比重及び総タンパク/クレアチン比の増加、尿中の血液、精巣上体及び前立腺の重量減少、前胃の上皮萎縮及び潰瘍、皮膚の毛包及び毛包周囲炎症、腸間膜リンパ節の赤血球貪食、並びに脾臓における造血亢進が認められた。

雌では、10mg/kg 以上の群で体重増加量減少、皮膚剥離及び痂皮形成、尿検査で N アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ/クレアチニン比の増加、子宮重量減少、角膜上皮萎縮、舌及び食道の上皮萎縮、皮膚の毛包及び毛包周囲炎症、膣及び子宮の上皮菲薄化、ハーダー腺の変性、再生、単細胞壊死及びリンパ球浸潤、泡沫状肺泡マクロファージ集簇、並びに脾臓における造血亢進、20mg/kg 群で円背位、異常歩行、粗毛、好中球数、単球数、好塩基球数及び白血球数の増加、フィブリノゲン及びグロブリンの増加、アルブミン及び A/G 比の減少、尿検査で尿比重及び総タンパク/クレアチン比の増加、尿中の血液、前胃の上皮萎縮及び潰瘍、並びに腸間膜リンパ節の赤血球貪食が認められた。

なお、雄の 1mg/kg 群で認められた痂皮は、一過性であり、発現率は試験実施施設の背景データの範囲内であったこと及び皮膚の病理組織学的検査では所見が認められなかったことから、本薬投与とは関連しない所見と判断された。また、雌雄で認められた尿検査の変

化は、いずれも関連する病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義は低いと判断された。

泡沫状肺胞マクロファージ集簇については、電子顕微鏡検査が実施された。その結果、マクロファージの細胞質に初期リン脂質症と考えられる所見及びリポフスチン又は多胞体が蓄積したものと考えられる所見が認められた。泡沫状肺胞マクロファージ集簇は軽微から軽度であり、肺にはこれらの所見に伴う他の炎症性又は変性性の変化は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。泡沫状肺胞マクロファージ集簇の発現機序について、EGFR は多胞体を介して処理され、ライソゾームにより分解を受けることが報告されており (Biochem Soc Trans 2009; 37: 173-7)、本薬によりライソゾームによる EGFR の分解過程が阻害されることで、マクロファージの細胞質内に多胞体が蓄積した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

以上より、本試験における無毒性量は雌雄ともに 1mg/kg/日と判断された。なお、1mg/kg 群における AUC_t (雄及び雌でそれぞれ 254 及び 543nmol・h/L) は、臨床曝露量*の約 0.02 ~0.04 倍であった。

*: AURA 試験の第Ⅱ相部分において、日本人 NSCLC 患者に本薬 80mg/日を反復経口投与した際の AUC_t の算術平均値は 14,980nmol・h/L であった。

3) イヌ1カ月間反復経口投与毒性試験

ビーグル犬 (雌雄各 3~6 例/群) に本薬 0 (溶媒: 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、2、6 及び 20/12mg/kg が、QD、1 カ月間反復経口投与され、20/12mg/kg 群のうち雌雄各 3 例では投与終了後に 4 週間の回復期間が設定された。20/12mg/kg 群では 20mg/kg で投与が開始されたものの、角膜上皮潰瘍、びらん、結膜発赤等が認められたため、全例で試験 8 日から 10 日まで休薬し、試験 11 日から 12mg/kg で投与が再開された。

2mg/kg 以上の群で摂餌量、体重増加量及び体重の低値、糞便異常 (軟便、液状便、赤色便及び粘液含有便)、コレステロールの高値、インスリン増加、精巣の精細管萎縮、並びに精巣上体の円形胚細胞の存在、6mg/kg 以上の群で嘔吐、角膜上皮萎縮、及び舌の上皮萎縮、20/12mg/kg 群で流涎、歯肉及び舌の褪色化、運動失調、行動抑制、角膜の半透明化、潰瘍及びびらん、結膜の発赤及び流涙、フィブリノゲンの高値、アルブミンの低値、十二指腸の粘膜萎縮、回腸の炎症性細胞浸潤、並びに皮膚の表皮萎縮が認められた。

なお、インスリン増加については、本薬の IGF1R 及び INSR に対する作用 (「(i) <提出された資料の概略> (1) 2) EGFR 以外のキナーゼに対する阻害作用」の項参照) と関連する可能性はあるものの、一過性かつ用量依存性のない変化であること及びグルコースの変化を伴わなかったことから、毒性学的意義のない変化と判断された。

4 週間の休薬後にいずれの所見についても回復又は回復傾向が認められた。

以上より、本試験の無毒性量は 2mg/kg/日未満と判断された。

4) イヌ3カ月間反復経口投与毒性試験

ビーグル犬 (雌雄各 4 例/群) に本薬 0 (溶媒: メタンスルホン酸で pH3~3.5 に調整した水)、1、3 及び 10/6mg/kg が、QD、3 カ月間反復経口投与された。10/6mg/kg 群では 10mg/kg で投与が開始されたものの、角膜上皮潰瘍、びらん、結膜発赤、閉眼等の眼の症状が認められたため、全例で試験 23 日から 6mg/kg に減量され、また、一部の動物で投与期間中に 1~8 日の休薬期間が設けられた。

1mg/kg 以上の群でコレステロールの高値、3mg/kg 以上の群で結膜の発赤及び分泌物、10/6mg/kg 群で角膜の半透明化及び白濁、フィブリノゲン及び好中球数の高値、アルブミン及びカルシウムの低値、角膜上皮萎縮、精巣の精細管萎縮、並びに精巣上体の精子減少が認められた。

なお、3mg/kg 群における結膜の発赤及び分泌物については、一過性であったことから毒性学的意義は低いと判断された。また、1mg/kg 以上の群で認められた血液生化学検査の変

化については、いずれも軽微であり病理組織学的変化を伴わなかったことから毒性学的意義は低いと判断された。

以上より、本試験の無毒性量は 3mg/kg/日と判断された。なお、3mg/kg 群における AUC_t (2,210nmol・h/L) は、臨床曝露量*の約 0.15 倍であった。

*: AURA 試験の第Ⅱ相部分において、日本人 NSCLC 患者に本薬 80mg/日を反復経口投与した際の AUC_t の算術平均値は 14,980nmol・h/L であった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた染色体異常試験及びラット小核試験が実施され、いずれの試験においても遺伝毒性は示されなかった。なお、ラット小核試験の最高用量群 (300mg/kg/日、MTD) における本薬の曝露量は 34,400nmol・h/L と推定され、臨床曝露量の約 2.3 倍であった。

*1: ラット最大耐量経口投与毒性試験の 300mg/kg/日群における AUC_t から推定。

*2: AURA 試験の第Ⅱ相部分において、日本人 NSCLC 患者に本薬 80mg/日を反復経口投与した際の AUC_t の算術平均値は 14,980nmol・h/L であった。

(4) がん原性試験

本薬は進行・再発の NSCLC の治療を目的としているため、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験

雄受胎能について、ラット 3 カ月間反復投与毒性試験 (「(2) 2) ラット 3 カ月間反復経口投与毒性試験」の項参照) において評価された。雄性 Han Wistar ラットに本薬 0 (溶媒: メタンスルホン酸及び水酸化ナトリウムで pH3~3.5 に調整した水)、4、10 及び 40/20mg/kg が、QD、3 カ月間反復経口投与され、試験 10 及び 11 週は無処置の雌性 Han Wistar ラットと 1:1 で同居させた。その結果、40/20mg/kg 群において、交配した無処置の雌で胚の生存着床数の減少及び着床前胚損失率の増加が認められた。

以上より、雄受胎能に関する無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

申請者は、①上記の検討結果、②ラット及びイヌ反復投与毒性試験において精巣への影響が認められたこと (「(2) 反復投与毒性試験」の項参照)、③EGFR は精巣に発現しており、精子形成の調節に EGF が関与していることが報告されていること (J Urol 2005; 174: 2089-90、Arch Androl 1998; 40:133-46) 等を考慮すると、本薬は雄受胎能に悪影響を及ぼす可能性があることから、男性患者に本薬を投与する場合には避妊を行う必要がある旨を説明している。

なお、申請者は、以下の点から本薬は雌受胎能に影響を及ぼす可能性がある旨を説明している。

- ラット反復投与毒性試験 (「(2) 1) ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験」の項参照) において、卵巣、子宮及び膣に病理組織学的変化が認められ、これらの所見は正常な卵巣機能及び子宮の内膜や腺扁平上皮細胞の増殖促進の調節における EGF の生理的役割の阻害に関連したものと考えられること (Molec Cell Endocrinol 1986; 44: 99-108、Acta Physiol Scand 1995; 154: 177-83、Anticancer Res 2003; 23: 3639-50、Toxicol Pathol 2001; 29: 159-73)。
- ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (投与期間は交配前 14 日間、交配期間中及び妊娠 8 日まで) を実施したところ、生存着床胚数の減少及び早期胚死亡の発現率増加が認められたこと。

2) 胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生に関する試験

本試験において、雌ラットに妊娠 2 日から分娩後 6 日まで本薬を投与した際の胚・胎児への影響が検討された。本試験は 3 相で構成され、第 1 及び 3 相では、母動物の角膜及び舌の病理組織学的検査も実施された。なお、本試験において 20mg/kg 以上の群で胎児及び出生児への本薬の移行が確認された。

①第 1 相：

妊娠 Han Wistar ラット（各 6 例/群）に本薬 0（溶媒：メタンスルホン酸又は水酸化ナトリウムで pH3～3.5 に調整した水）及び 20mg/kg が、QD、妊娠 2 日から 20 日まで反復経口投与され、妊娠 20 日に剖検された。

母動物では、20mg/kg 群で体重増加量、摂餌量の減少、角膜上皮萎縮及び舌の上皮萎縮が認められた。胚・胎児では、20mg/kg 群で生存胎児数の減少及び早期胚死亡の発現率増加が認められた。

②第 2 相：

妊娠 Han Wistar ラット（各 6 例/群）に本薬 0（溶媒：メタンスルホン酸又は水酸化ナトリウムで pH3～3.5 に調整した水）、1、10、20 及び 30mg/kg が、QD、妊娠 6 日から 16 日まで反復経口投与され、妊娠 21 日に剖検された。

母動物では、20mg/kg 以上の群で立毛、流涎、軟便、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児では、20mg/kg 以上の群で平均胎児体重の減少が認められた。

以上より、本試験の母動物及び胚・胎児に対する無毒性量はいずれも 10mg/kg と判断された。

③第 3 相：

妊娠 Han Wistar ラット（各 6 例/群）に本薬 0（溶媒：メタンスルホン酸又は水酸化ナトリウムで pH3～3.5 に調整した水）、1 及び 30mg/kg が、QD、妊娠 6 日から分娩後 6 日まで反復経口投与され、分娩後 7 から 9 日に剖検された。

母動物では、30mg/kg 群の 1/6 例で一般状態悪化（削瘦、呼吸困難、皮膚の冷感、部分閉眼等）及び体重減少が認められたため、妊娠 23 日に切迫屠殺された。その他の母動物では、30mg/kg 群で立毛、削瘦等の一般状態の変化、体重増加量及び摂餌量の低値、並びに角膜上皮萎縮及び角膜内皮の空胞化を伴う角膜浮腫が認められた。胚・胎児及び出生児では、30mg/kg 群で出産率及び出生率の低値並びに全腹児死亡が全例 (5/5 例) で認められた。なお、溶媒群における全腹児死亡率が 50% (3/6 例) と高値であったことから、再度、試験が実施された。

2 回目の試験では、妊娠 Han Wistar ラット（各 6 例/群）に本薬 0（溶媒：メタンスルホン酸及び水酸化ナトリウムで pH3～3.5 に調整した水）、1 及び 20mg/kg が、QD、妊娠 6 日から分娩後 6 日まで反復経口投与され、分娩後 7 から 9 日に剖検された。

母動物では、20mg/kg 群の 1/6 例で一般状態悪化（不規則呼吸及び行動抑制）、並びに体重及び摂餌量減少が認められたため、授乳 4 日に切迫屠殺された。その他の母動物では、20mg/kg 群で体重増加量及び摂餌量の減少、角膜上皮萎縮、並びに舌の上皮萎縮及び舌の炎症を伴う潰瘍が認められた。胚・胎児及び出生児では、20mg/kg 群で全腹児死亡の発現頻度増加 (2/6 例) 及び出生児平均体重の低値が認められた。

以上より、本試験の母動物、胚・胎児及び出生児に対する無毒性量はいずれも 1mg/kg と判断された。なお、1mg/kg 群における本薬反復投与時の AUC_t ($1,130\text{nmol}\cdot\text{h/L}$) ^{*1} は、臨床曝露量^{*2} の約 0.08 倍であった。

^{*1}：第 2 相の 1mg/kg 群の妊娠 16 日の AUC_t 。

^{*2}：AURA 試験の第 II 相部分において、日本人 NSCLC 患者に本薬 80mg/日を反復経口投与した際の AUC_t の算術平均値は $14,980\text{nmol}\cdot\text{h/L}$ であった。

- EGF は胎盤の着床並びに胚の成長及び分化において重要な役割を果たし、EGFR ノックアウトマウスでは成長遅延、上皮発達障害並びに着床前及び生後の致死が誘発される (Nature 1995; 376: 337-41、Science 1995; 269: 230-8)。

1) 光毒性試験

2) 代謝物の毒性試験

*: AURA 試験の第Ⅱ相部分において、日本人 NSCLC 患者に本薬 80mg/日を反復経口投与した際の AZ5104 の AUC_t の算術平均値は 1.619nmol・h/L であった。

「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号）で安全性の確認が必要とされる閾値以上の不純物（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX）が原薬中に含まれている。申請者は、①当該 4 つの不純物及び②変異原性不純物又は変異原性が疑われる不純物*の安全性について、それぞれ以下のように説明している。

* [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]
[REDACTED], [REDACTED]

- 26

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の妊婦等への投与を除き、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

(1) 角膜への影響について

EGF は角膜上皮の細胞分裂を刺激する因子であることが報告されていること (Eye 1994; 8: 170-83, Mol Biol Reports 1996; 23: 47-58)、並びに本薬のラット及びイヌ反復投与毒性試験において角膜の所見が認められたこと (「＜提出された資料の概略＞ (2) 反復投与毒性試験」の項参照) から、本薬の臨床使用時における角膜への影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記の毒性試験で認められた角膜の所見については、本薬投与による EGFR 阻害作用により、角膜上皮細胞の産生が減少したこと等に起因していると考ええる。また、AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験において角膜障害が 2 件報告されている (臨床試験における角膜も含めた眼障害の発現状況については、「4. (iii) ＜審査の概略＞ (3) 14) その他」の項参照)。ただし、当該 2 件については潰瘍性の事象ではなかったこと、本薬以外の EGFR-TKI の臨床使用時における角膜炎及び潰瘍性角膜炎の報告はまれであること (Cancer Nursing 2007; 30: S10-6, Cancer Treat Rev 2014; 40: 197-203) 等を考慮すると、本薬の臨床使用時に角膜への影響が発現する可能性は低いと考える。

なお、ラット及びイヌ反復投与毒性試験で認められた角膜の上皮萎縮及び角膜の半透明化については回復性が認められた。一方、イヌ 3 カ月反復投与毒性試験で認められた角膜の白濁については回復性を検討しておらず、また、EGFR-TKI であるゲフィチニブのイヌ 6 カ月間反復投与毒性試験において、同様の角膜の白濁が認められ、12 週間の休薬によっても完全には回復しなかったこと (Anticancer Res 2003; 23: 3639-50) を考慮すると、本薬投与による角膜の白濁については完全に回復しない可能性がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

毒性試験で認められた角膜の所見は、本薬の薬理作用が関与している可能性があり、臨床使用時においても発現するリスクがあると考えことから、ラット及びイヌ反復投与毒性試験で認められた角膜の所見について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与に関して、禁忌に設定しなかった理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生に関する試験において、本薬の投与により胎児生存率及び出生後初期の生存率に対する毒性が認められており (「＜提出された資料の概略＞ (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)、本薬は胚・胎児発生に対するリスクを有すると考える。しかしながら、本薬は進行・再発の NSCLC 患者の治療を目的とした医薬品であることから、本薬投与による胚・胎児の発生に対するリスクと比較して、治療による有益性が上回ると判断される場合を考慮して、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与に関して、禁忌に設定しなかった。なお、添付文書等においては、胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生に関する試験において認められた所見を記載した上で、医療現場に注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

胚・胎児発生に関する試験において臨床曝露量と同程度の曝露量で胎児及び出生児の生存率低下が認められていること (「＜提出された資料の概略＞ (5) 2) 胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生に関する試験」の項参照) 及びラット以外の動物種を用いた胚・

胎児試験が未実施のため催奇形性に関する検討が不十分であることを考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に関しては、禁忌に設定する必要があると判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

オシメルチニブメシル酸塩（以下、「本薬」）の経口製剤として、カプセル剤、液剤、第 I 相試験用錠剤及びフィルムコーティング錠があり、当該製剤を用いて、薬物動態（以下、「PK」）等が検討された（下表）。フィルムコーティング錠 40mg 及び同 80mg の製剤間の処方変更水準は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）の「■水準」に相当し、当該製剤間での生物学的同等性は溶出試験により確認されている。なお、市販予定製剤は、臨床試験で使用されたフィルムコーティング錠 40mg 及び同 80mg と同一の処方である。

各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
カプセル剤 (20及び40mg)	国際共同第 I / II 相試験 (D5160C00001試験 (AURA 試験)) の第 I 相部分、 海外第 I 相試験 (D5160C00005試験)
液剤	海外第 I 相試験 (D5160C00005試験及び D5160C00011試験)
第 I 相試験用錠剤 (20及び80mg)	国際共同第 I / II 相試験 (D5160C00001試験 (AURA 試験)) の第 I 相部分、 海外第 I 相試験 (D5160C00005試験)
フィルムコーティング錠 (40及び80mg)	国際共同第 I / II 相試験 (D5160C00001試験 (AURA 試験)) の第 II 相部分、 国際共同第 II 相試験 (D5160C00002試験 (AURA2試験))、海外第 I 相試験 (D5160C00009試験、D5160C00010試験、D5160C00012試験、D5160C00013試験、 D5160C00014試験、D5160C00019試験)

(1) 分析法

臨床試験における上皮増殖因子受容体（以下、「EGFR」）遺伝子がコードするタンパクのコードン 790 のアミノ酸であるスレオニン (T) がメチオニン (M) に置換された EGFR（以下、「EGFR T790M 変異」）の検査には、ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社の「コバス EGFR 検出キット」が使用され、リアルタイム Polymerase Chain Reaction (PCR) 法により行われた。なお、「コバス EGFR 変異検出キット」を改良したロシュ・ダイアグノスティクス株式会社の「コバス EGFR 変異検出キット v2.0」が本薬の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品として、平成 27 年 10 月 30 日に製造販売承認申請された。

(2) 定量法

ヒト血漿及び尿中における本薬並びに本薬の主要な代謝物である AZ5104 (脱メチル体) 及び AZ7550 (脱メチル体) の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は、血漿中においてそれぞれ 0.052 及び 0.052 並びに 0.050nmol/L、尿中においてそれぞれ 1.04 及び 1.04 並びに 1.00nmol/L であった。

(3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.1 : D5160C00009試験<2014年11月～実施中 [データカットオフ日 : 2015年3月23日] >)

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（以下、「EGFR-TKI」）による治療後に病勢進行した、EGFR 遺伝子に活性化変異を有する（以下、「EGFR 活性化変異陽性」）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者 38 例 (PK 解析対象は 34 例) を対象に、食事の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 80mg を空腹時（一晚絶食後に本薬を投与し、本薬投与後 4 時間絶食）又は高脂肪食（総カロリー約 800～1,000kcal のうち脂質約 50%）摂取 30 分後に単回経

口投与することとされ、1期と2期の間の休薬期間は9日間とされた。

その結果、本薬の $t_{\max}$ の中央値は、空腹時投与と高脂肪食後投与で同程度であった。また、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{72h} の幾何平均値の比〔90%信頼区間（以下、「CI」）〕は、それぞれ 0.93 [0.81, 1.06] 及び 1.06 [0.95, 1.19] であり、幾何平均値の比の 90%CI は、0.80～1.25 の範囲内であった。

(4) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.1 : D5160C00005試験<2013年10月～2014年6月>)

健康成人 16 例を対象に、本薬の相対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）を検討することを目的とした 3 期非盲検試験が実施された。

用法・用量は、カプセル剤、液剤及び第 I 相試験用錠剤の順に本薬 20mg を空腹時（一晚絶食後に本薬を投与し、本薬投与後 4 時間絶食）に単回経口投与することとされ、各投与の間の休薬期間は 21 日間以上とされた。

その結果、カプセル剤に対する第 I 相試験用錠剤における本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比〔90%CI〕は、それぞれ 1.00 [0.87, 1.14] 及び 1.05 [0.93, 1.18] であった。また、カプセル剤に対する液剤における本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比〔90%CI〕は、それぞれ 0.96 [0.84, 1.10] 及び 0.98 [0.87, 1.10] であり、第 I 相試験用錠剤及び液剤の相対的 BA はカプセル剤と同程度であった。

(5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : D5160C00010試験<2014年9月～2015年1月>)

健康成人 68 例（PK 解析対象は 57 例）を対象に、本薬の PK に及ぼすプロトンポンプ阻害剤（オメプラゾール）の影響を検討することを目的とした 2 期非盲検試験が実施された。

用法・用量は、オメプラゾール 40mg を第 1～5 日目に 1 日 1 回（以下、「QD」）反復経口投与するとともに、本薬 80mg を第 5 日目に単回経口投与し、21 日間以上休薬した後に本薬 80mg を単回経口投与することとされた。

その結果、 $t_{\max}$ の中央値は、本薬単独投与時とオメプラゾール併用投与時で同程度であった。また、本薬単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値の比〔90%CI〕は、それぞれ 1.02 [0.95, 1.09] 及び 1.07 [1.00, 1.13] であり、オメプラゾールの併用投与の有無により本薬の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ に明確な差異は認められなかった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

健康成人及び NSCLC 患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬とイトラコナゾール、リファンピシン、シンバスタチン及びロスバスタチンとの併用投与時について検討された。

(1) 国際共同第 I / II 相試験 (5.3.5.1.1-1、5.3.5.1.2-1 : D5160C00001試験 (AURA試験) <2013年3月～実施中 [データカットオフ日 : 2015年5月1日] >)

EGFR 活性化変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 403 例（PK 解析対象は 382 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された（第 I 相部分）。

用法・用量は、用量漸増期において、本薬 20、40、80、160 又は 240mg を単回経口投与し、約 7 日間休薬した後、同一用量を QD 反復経口投与すること、用量拡大期においては、本薬 20、40、80、160 又は 240mg を QD 反復経口投与することとされ、血漿中本薬及び本薬の代謝物（AZ5104 及び AZ7550）濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の $C_{\max}$ 及び AUC は概ね用量比例性を示した。本薬は反復投与に伴う蓄積が認められ、蓄積係数はカプセル剤及び第 I 相試験用錠剤でそれぞれ 3.2 及び 3.4 であった。本薬（カプセ

ル剤) 80mg を投与した際の反復投与 22 日目における AZ5104 及び AZ7550 の AUC_t はそれぞれ本薬の AUC_t の 10.4 及び 9.8% であった。

本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日	n	C_{max} (nmol/L)	t_{max}^{*3} (h)	AUC_{72h} (nmol·h/L)	AUC^{*4} (nmol·h/L)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
20 ^{*1}	単回投与後	6	48.0 ±41.9	7.1 (6.0, 24.0)	2,176 ±2,324	—	—	—	—
	反復投与 22 日目	7	129 ±89.2	8.0 (4.0, 24.0)	—	2,371 ±1,626	—	24.0 ±13.5	—
40 ^{*1}	単回投与後	6	86.5 ±60.6	7.0 (3.0, 23.9)	2,855 ±1,261	—	—	—	—
	反復投与 22 日目 ^{*4}	45	336 ±155	6.0 (2.0, 12.0)	—	6,155 ±2,690	—	15.5 ±6.8	—
80 ^{*1}	単回投与後	6	165 ±128	7.0 (2.9, 24.1)	6,093 ±4,267	—	—	—	—
	反復投与 22 日目 ^{*5}	115	710 ±391	4.1 (1.0, 12.0)	—	13,490 ±7,263	—	15.0 ±7.1	—
80 ^{*2}	単回投与後	11	247 ±174	6.0 (2.1, 23.8)	8,840 ±5,727	12,170 ^{*6} ±7,340	48.6 ^{*6} ±6.5	16.9 ^{*6} ±7.9	1,216 ^{*6} ±604
	反復投与 22 日目	35	680 ±298	6.0 (2.0, 12.0)	—	13,040 ±5,685	—	14.2 ±5.8	—
160 ^{*1}	単回投与後	5	484 ±261	8.0 (4.0, 12.0)	17,980 ±10,610	26,370 ^{*7} ±11,860	50.3 ^{*7} ±4.2	13.9 ^{*7} ±6.2	1,028 ^{*7} ±493
	反復投与 22 日目 ^{*5}	113	1,429 ±769	4.2 (1.1, 12.1)	—	27,300 ±14,850	—	15.4 ±8.9	—
240 ^{*1}	単回投与後	7	553 ±343	5.9 (4.0, 12.0)	20,140 ±13,080	34,820 ^{*8} ±19,830	47.3 ^{*8} ±9.5	20.1 ^{*8} ±15.2	1,274 ^{*9} ±741
	反復投与 22 日目 ^{*5}	18	1,604 ±612	6.0 (2.1, 8.0)	—	30,520 ±11,610	—	18.5 ±8.3	—

算術平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：カプセル剤、*2：第 I 相試験用錠剤、*3：中央値（範囲）、*4：単回投与後は AUC_{inf} 、反復投与 22 日目は AUC_t 、*5：用量漸増期と用量拡大期を併合した結果、*6：n=9、*7：n=3、*8：n=6

EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 201 例（PK 解析対象は 191 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された（第 II 相部分）。

用法・用量は、本薬 80mg を QD 反復経口投与することとされ、血漿中本薬及び本薬の代謝物（AZ5104 及び AZ7550）濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。投与 15 及び 22 日目における①本薬、②AZ5104、③AZ7550 の投与前濃度（幾何平均値）は、それぞれ①428 及び 438nmol/L、②46.8 及び 48.4nmol/L、③37.4 及び 41.6nmol/L であったことから、投与 15 日目には本薬及び AZ5104 の PK は定常状態に達し、AZ7550 の PK は定常状態に達していないと考えられる、と申請者は説明している。本薬（フィルムコーティング錠）80mg を投与した際の反復投与 22 日目における AZ5104 及び AZ7550 の AUC_t は、それぞれ本薬の AUC_t の 10.6 及び 9.9% であった。

本薬の PK パラメータ

測定日	測定対象	C_{max} (nmol/L)	t_{max}^{*} (h)	AUC_t (nmol·h/L)	CL/F (L/h/kg)
投与 22 日目	本薬	694±333	6.0 (1.0, 24.0)	13,240±6,441	14.7±6.51
	AZ5104	71.4±43.5	6.0 (0, 23.9)	1,424±886	—
	AZ7550	58.3±25.1	6.1 (0, 23.3)	1,095±323	—

算術平均値±標準偏差、n=183、—：算出せず、*：中央値（範囲）

(2) 国際共同第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.3-1 : D5160C00002試験 (AURA2試験) <2014年4月～実施中 [データカットオフ日 : 2015年5月1日] >)

EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 210 例 (PK 解析対象は 195 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 80mg を QD 反復経口投与することとされ、血漿中本薬及び本薬の代謝物 (AZ5104 及び AZ7550) 濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。投与 22 及び 43 日目における①本薬、②AZ5104、③AZ7550 の投与前濃度 (平均値) は、それぞれ①459 及び 407nmol/L、②56.2 及び 47.2nmol/L、③47.5 及び 45.2nmol/L であったことから、投与 22 日目には本薬、AZ5104 及び AZ7550 の PK は定常状態に達していると考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ

測定日	n	測定対象	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ^{*2} (nmol·h/L)	CL/F (L/h/kg)
投与 1 日目	178	本薬	233±149	5.9 (2.0, 8.6)	1,208±881	—
		AZ5104	8.16±5.55	7.8 (3.9, 8.7)	39.6±29.9	—
		AZ7550	4.30±2.76	7.9 (3.9, 8.7)	20.2±14.2	—
投与 43 日目	192	本薬	580±259	5.9 (1.0, 23.4)	11,040±4,736	17.1±7.23
		AZ5104	57.9±32.4	6.0 (0, 24.0)	1,174±649	—
		AZ7550	57.1±26.2	6.1 (0, 24.0)	1,185±538	—

算術平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：中央値 (範囲)、*2：投与 1 日目においては AUC_{0h}、投与 43 日目においては AUC_t

なお、D5160C00001 試験 (以下、「AURA 試験」) 及び D5160C00002 試験 (以下、「AURA2 試験」) において、一部の患者における血漿中本薬濃度推移に複数のピークが認められた。当該理由について、本薬の t_{max} が 6 時間程度であること等を考慮すると、本薬が消化管の広い範囲から緩徐に吸収されることに起因すると思われる、と申請者は説明している。

(3) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.3.1.1 : D5160C00011試験<2014年5月～8月>)

健康成人 8 例を対象に、本薬のマスバランスを検討することを目的とした非盲検試験が実施された。¹⁴C 標識した本薬 20mg を液剤として空腹時に単回経口投与し、血液及び血漿中放射能濃度、並びに血漿中本薬及び本薬の代謝物 (AZ5104 及び AZ7550) 濃度が検討された。

血漿中放射能に対する血液中放射能の AUC_{inf} の幾何平均比は 0.917 であり、本薬及び本薬の代謝物は血中及び血漿中に概ね同程度分布した。本薬、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中 AUC_{inf} は血漿中放射能の AUC_{inf} のそれぞれ 0.83、0.08 及び 0.07% であった。投与 84 日後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与量に対する%) はそれぞれ 14.2 及び 67.8% であり、また、本薬、AZ5104 及び AZ7550 の尿中排泄率はそれぞれ 0.82、0.42 及び 0.46% であったことから、本薬又は本薬の代謝物の主な排泄経路は糞中排泄であることが示された、と申請者は説明している。

(4) 薬物相互作用試験

1) イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1 : D5160C00012試験<2014年11月～実施中 [データカットオフ日 : 2015年4月3日] >)

EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR 活性化変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 39 例 (PK 解析対象は 36 例) を対象に、本薬の PK に及ぼすイトラコナゾール (シトクロム P450 (以下、「CYP」) 3A 阻害剤) の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 80mg を第 1 及び 10 日目に単回経口投与するとともに、イトラコナ

ゾール 200mg を第 6～18 日目に 1 日 2 回（以下、「**BID**」）反復経口投与することとされ、本薬の PK が検討された。

本薬単独投与時（第 1 日目）に対する本薬とイトラコナゾールとの併用投与時（第 10 日目）における本薬の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.80 [0.73, 0.87] 及び 1.24 [1.15, 1.35] であった。また、本薬単独投与時（第 1 日目）に対する本薬とイトラコナゾールとの併用投与時（第 10 日目）における本薬の代謝物の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、AZ5104 ではそれぞれ 0.76 [0.64, 0.90] 及び 1.08 [0.94, 1.24]、AZ7550 ではそれぞれ 0.44 [0.40, 0.49] 及び 0.49 [0.44, 0.55] であった。

以上より、CYP3A 阻害剤との併用は、本薬の曝露量に著しい影響を及ぼさないと考えられた、と申請者は説明している。

2) リファンピシンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4.2：D5160C00013試験＜2014年12月～実施中〔データカットオフ日：2015年7月9日〕＞）

EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR 活性化変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 41 例（PK 解析対象は 41 例）を対象に、本薬の PK に及ぼすリファンピシン（CYP3A 誘導剤）の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 80mg を 77 日間 QD 反復経口投与するとともに、リファンピシン 600mg を第 29～49 日目に QD 反復経口投与することとされ、本薬の PK が検討された。

本薬単独投与時（第 28 日目）に対する本薬とリファンピシンとの併用投与時（第 49 日目）における本薬の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.27 [0.24, 0.30] 及び 0.22 [0.20, 0.24] であった。また、本薬単独投与時（第 28 日目）に対する本薬とリファンピシンとの併用投与時（第 49 日目）における本薬の代謝物の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] は、AZ5104 ではそれぞれ 0.22 [0.19, 0.25] 及び 0.19 [0.17, 0.21]、AZ7550 ではそれぞれ 1.39 [1.28, 1.52] 及び 1.30 [1.19, 1.41] であった。

以上より、本薬と CYP3A の誘導剤との併用により、本薬の薬物動態は影響を受けることが示唆されたことから、本薬と CYP3A の誘導剤との併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

3) シンバスタチンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4.3：D5160C00014試験＜2014年12月～実施中〔データカットオフ日：2015年4月30日〕＞）

EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR 活性化変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 52 例（PK 解析対象は 49 例）を対象に、シンバスタチン（CYP3A 基質）の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 80mg を第 3～32 日目に QD 反復経口投与するとともに、シンバスタチン 40mg を第 1 及び 31 日目に単回経口投与することとされ、シンバスタチンの PK が検討された。

シンバスタチン単独投与時（第 1 日目）に対する本薬とシンバスタチンとの併用投与時（第 31 日目）におけるシンバスタチンの C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.77 [0.63, 0.94] 及び 0.91 [0.77, 1.08] であった。

以上より、本薬と CYP3A の基質との併用が CYP3A の基質の薬物動態に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4) ロスバスタチンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4.4：D5160C00019試験＜2015年3月～実施中〔データカットオフ日：2015年7月11日〕＞）

EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR 活性化変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 44 例（PK 解析対象は 44 例）を対象に、ロスバスタチン（乳癌耐性タンパク（以下、「**BCRP**」）基質）の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 80mg を第 4～34 日目に QD 反復経口投与するとともに、ロスバスタチン 20mg を第 1 及び 32 日目に単回経口投与することとされ、ロスバスタチンの PK が検討された。

ロスバスタチン単独投与時（第 1 日目）に対する本薬とロスバスタチンとの併用投与時（第 32 日目）におけるロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.72 [1.46, 2.03] 及び 1.35 [1.15, 1.57] であった。

以上より、本薬との併用により BCRP 基質の曝露量が上昇することが示唆されたことから、本薬と BCRP 基質との併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

(5) 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討

AURA2 試験の試験成績に基づき、血漿中本薬濃度と、Fridericia の補正式を用いて心拍数に対して補正した QT 間隔（以下、「QTcF」）のベースラインからの変化量の関係について線形混合効果モデルを用いて解析された。その結果、本薬濃度の増加に伴い QTcF が延長する傾向が認められ、本薬 80mg QD 投与時の本薬の C_{max} における推定された QTcF の変化量の平均値及び 90%CI の上限はそれぞれ 14.2 及び 15.8msec であると予測された。また、AURA2 試験における QTcF の変化量（平均値 [90%CI]）は、14.5 [14.0, 15.0] msec であった。以上より、本薬は QT 間隔延長を引き起こす可能性がある、と申請者は説明している。

(6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

AURA 試験、AURA2 試験及び D5160C0005 試験で得られた本薬の PK データ（780 例、24,028 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された（使用ソフトウェア：[REDACTED] version [REDACTED]）。なお、本薬の PK は、1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルに AZ5104 を記述する 1-コンパートメントモデルを結合したモデルにより記述された。

本解析では、相対 BA（以下、「F」）、CL/F 及び分布容積（以下、「V/F」）に対する下表の共変量の影響が検討された。

検討された共変量

PK パラメータ	共変量
F	用量、剤形、食事条件、疾病の有無
本薬の CL/F	用量、食事条件、体重、年齢、性別、人種、喫煙の有無、ALT、ビリルビン、クレアチニンクリアランス、疾病の有無
AZ5104 の CL/F	体重、年齢、性別、人種、ALT、AST、クレアチニンクリアランス、疾病の有無
本薬及び AZ5104 の V/F	体重、血清アルブミン

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

その結果、本薬の CL/F 及び V/F 並びに AZ5104 の CL/F に対する有意な共変量として、体重が選択された。また、本薬及び AZ5104 の CL/F に対する有意な共変量として、それぞれ疾病の有無及び人種も選択された。申請者は、当該結果を踏まえ、体重、人種及び疾病の有無が本薬又は本薬の代謝物の PK に及ぼす影響について、それぞれ以下のように説明している。

- 本薬の曝露量は、解析対象集団の体重分布の 5 及び 95%点（それぞれ 43 及び 90kg）において、解析対象集団の体重の中央値 (62kg) と比較してそれぞれ 30%高値及び 20%低値を示すことが推定された。しかしながら、臨床試験において患者の体重区分別（43kg 未満、43kg 以上 53kg 未満、53kg 以上 62kg 未満、62kg 以上 73kg 未満、73kg 以上 90kg 未満、及び 90kg 以上）の有効性及び安全性に明確な差異が認められなかったこと等を考慮すると、当該差異が临床上問題になる可能性は低いと考える。
- 本薬の曝露量は健康成人と比較して、NSCLC 患者で低値を示すことが推定された。当該理由について、癌に伴う炎症が薬物代謝酵素及びトランスポーターの発現に影響を

及ぼした可能性（Clin Pharmacol Ther 2015; 98: 76-86）等が考えられる。

- AZ5104 の曝露量は、白人と比較して、日本人、中国人等において、10～23%低値を示すことが推定された。当該理由については不明であるものの、AZ5104 の曝露量は本薬の曝露量の 10%程度であること（「(1) 国際共同第 I / II 相試験」の項参照）を踏まえると、AZ5104 に認められる人種間の曝露量の差異が臨床上問題になる可能性は低いと考える。

(7) 腎機能障害が本薬のPKに及ぼす影響

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- D5160C00011 試験の結果、本薬及び本薬の代謝物の尿中排泄率（放射能に対する%）は 14.2%であり（「(3) 海外第 I 相試験」の項参照）、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること。
- 本薬の PPK 解析には、解析対象に腎機能正常並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者*がそれぞれ 265 並びに 330、149 及び 3 例に含まれており、本薬の CL/F（平均値）はそれぞれ 16.7 並びに 15.8、13.7 及び 15.4L/h と推定され、本薬の PK に腎機能障害による明確な差異は認められなかったこと（「(6) 母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）。
- AURA 試験の第 II 相部分及び AURA2 試験における有害事象の発現状況について、軽度及び中等度の腎機能障害患者*と腎機能正常患者との間で明確な差異は認められなかったこと。

*：腎機能正常並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者は、それぞれクレアチニンクリアランス（CrCL）が 90mL/min 以上並びに 60mL/min 以上 90mL/min 未満、30mL/min 以上 60mL/min 未満、及び 15mL/min 以上 30mL/min 未満

(8) 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

AURA 試験及び AURA2 試験から得られたデータに基づき、本薬及び AZ5104 の定常状態における AUC_t （以下、「 AUC_{ss} 」）と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、当該検討に用いられた AUC_{ss} の個別値は、PPK 解析（「(6) 母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）を用いて推定された。

1) 曝露量と有効性との関連

AURA 試験の第 II 相部分及び AURA2 試験における本薬及び AZ5104 の AUC_{ss} と奏効率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬及び AZ5104 の曝露量と奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

2) 曝露量と安全性との関連

AURA 試験及び AURA2 試験における本薬及び AZ5104 の AUC_{ss} と EGFR-TKI において発現率が高い有害事象である発疹及び下痢（Drug Saf 2004; 27: 1081-92、Front Oncol 2014; 4: 1-6）との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、発疹及び下痢は本薬及び AZ5104 の曝露量の上昇に伴い発現率が増加する傾向が認められた。

<審査の概略>

(1) PKの国内外差について

申請者は、以下の検討結果を踏まえて、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- AURA 試験の第 II 相部分において本薬（フィルムコーティング錠）80mg を QD 反復経口投与した際の反復投与 22 日目における本薬の PK パラメータを人種間で比較した（下表）。その結果、日本人における C_{max} 及び AUC_t の個別値（それぞれ 387～

1,670nmol/L 及び 7,680～35,300nmol・h/L) は日本人以外のアジア人 (それぞれ 244～1,820nmol/L 及び 4,080～36,300nmol・h/L) 及び非アジア人 (それぞれ 260～2,440nmol/L 及び 4,740～42,500nmol・h/L) における曝露量の個別値の範囲に概ね含まれていた。なお、①AURA2 試験において本薬 (フィルムコーティング錠) 80mg を QD 反復経口投与した際、並びに②AURA 試験の第 I 相部分において本薬 (カプセル剤) 80 及び 160mg を QD 反復投与した際の人種間の PK パラメータについても同様の結果であった。

本薬及び本薬の代謝物 (AZ5104 及び AZ7550) の反復投与 22 日目の PK パラメータ

人種	n	測定対象	C _{max} (nmol/L)	t _{max} [*] (h)	AUC _t (nmol・h/L)
日本人	32	本薬	782±333	6.0 (2.0, 11.1)	14,980±6,809
		AZ5104	80.4±46.8	6.0 (0, 23.9)	1,619±972
		AZ7550	60.8±17.1	8.0 (0, 12.0)	1,260±379
日本人以外の アジア人	75	本薬	653±283	6.0 (1.9, 24.0)	12,510±5,717
		AZ5104	68.0±45.3	6.0 (0, 23.8)	1,367±909
		AZ7550	53.2±25.4	7.8 (0, 23.1)	1,094±528
非アジア人	76	本薬	698±374	6.0 (1.0, 22.6)	13,220±6,888
		AZ5104	70.9±40.1	6.0 (0, 23.3)	1,398±825
		AZ7550	62.3±27.0	6.0 (0, 23.3)	1,265±552

算術平均値±標準偏差、*：中央値 (範囲)

- PPK 解析において、人種は本薬の PK パラメータの有意な共変量として選択されなかった。また、AZ5104 の曝露量に人種差が推定されたものの、当該差異が臨床上問題になる可能性は低いと考えられた (「<提出された資料の概略> (6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

肝機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討した臨床試験成績は得られていない。申請者は、肝機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、軽度の肝機能障害は本薬の PK に影響を及ぼさないと考える。しかしながら、本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与することが示されていること (「3. (ii) <提出された資料の概略> (3) 代謝」の項参照)、並びに本薬及び本薬の代謝物は主に糞中に排泄されること (「<提出された資料の概略> (3) 海外第 I 相試験」の項参照) から、肝機能障害により本薬及び本薬の代謝物の PK は影響を受ける可能性がある。また、中等度及び重度の肝機能障害患者への本薬の投与経験が限られていることを考慮すると、中等度及び重度の肝機能障害患者に対して本薬を投与する際には注意が必要である。なお、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討することを目的とした海外臨床試験 (D5160C00008 試験) が実施中であり、20 年 月に成績が得られる予定である。

- 本薬の PPK 解析において、肝機能検査値 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 及び総ビリルビン) は本薬の PK に対する有意な共変量として選択されなかったこと (「<提出された資料の概略> (6) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照)。
- AURA 試験の第 II 相部分及び AURA2 試験において、肝機能正常 (265 例) 並びに軽度 (44 例) 及び中等度 (1 例) の肝機能障害患者*の CL/F (幾何平均値、中等度は個別値) はそれぞれ 22.8 並びに 18.2 及び 22.6L/h であり、軽度の肝機能障害は本薬の PK に影響を及ぼさないことが示唆されたこと。
- AURA 試験の第 II 相部分及び AURA2 試験における有害事象の発現状況について、軽度の肝機能障害患者*と肝機能正常患者との間で明確な差異は認められなかったこと。

*：米国 National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group classification に基づく分類

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、D5160C00008 試験については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第 I / II 相試験 1 試験、国際共同第 II 相試験 1 試験及び海外第 I 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 I 相試験 7 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	D5160C00001 (AURA)	I / II	EGFR 活性化変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	① 44 ② 359 ③ 201	第 I 相部分： ① 用量漸増期：本薬 20、40、80、160、又は 240mg を QD 反復経口投与 ② 用量拡大期：本薬 20、40、80、160、又は 240mg を QD 反復経口投与 第 II 相部分： ③ 本薬 80mg を QD 反復経口投与	PK 安全性 有効性
		D5160C00002 (AURA2)	II	EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	210	本薬 80mg を QD 反復経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	D5160C00009	I	EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR 活性化変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	38	本薬 80mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与	PK 安全性 忍容性
参考	海外	D5160C00005	I	健康成人	32 ① 16 ② 16	① パート A：本薬（カプセル剤、液剤及び錠剤）20mg を空腹時に単回経口投与 ② パート B：本薬（錠剤）20mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与	BA
		D5160C00010	I	健康成人	68	オメプラゾール 40mg を第 1～5 日目に QD 反復経口投与するとともに、本薬 80mg（錠剤）を第 5 日目に単回経口投与し、21 日間以上の休薬期間の後、本薬 80mg を単回経口投与	PK
		D5160C00011	I	健康成人	8	¹⁴ C 標識した本薬 20mg を単回経口投与	PK
		D5160C00012	I	EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR 活性化変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	39	本薬 80mg を第 1 及び 10 日目に単回経口投与（錠剤）するとともに、イトラコナゾール 200mg を第 6～18 日目に BID 反復経口投与	PK 安全性 忍容性
		D5160C00013	I	EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR 活性化変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	41	本薬 80mg を QD 反復経口投与するとともに、リファンピシン 600mg を第 29～49 日目に QD 経口投与	PK 安全性 忍容性

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
		D5160C00014	I	EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR 活性化変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	52	シンバスタチン 40mg を第 1 及び 31 日目に単回経口投与するとともに、本薬 80mg を第 3 日目以降に QD 反復経口投与	PK 安全性 忍容性
		D5160C00019	I	EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR 活性化変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	44	ロスバスタチン 20mg を第 1 及び 32 日目に単回経口投与するとともに、本薬 80mg を第 4 日目以降に QD 反復経口投与	PK 安全性 忍容性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR 活性化変異陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象とした試験が提出されている（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。以下の 1 試験について、本薬投与期間中の死亡は認められなかった。

海外第 I 相試験 (5.3.1.1.1 : D5160C00009試験<2014年11月～実施中[データカットオフ日：2015年3月23日] >)

(2) 国際共同試験

1) 国際共同第 I / II 相試験 (5.3.5.1.1-1、5.3.5.1.2-1 : D5160C00001試験 (AURA試験) <2013年3月～実施中[データカットオフ日：2015年5月1日] >)

EGFR 活性化変異陽性*の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数：第 I 相部分の用量漸増期は約 36 例、第 I 相部分の用量拡大期は約 162 例、第 II 相部分は約 175 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 16 施設を含む 35 施設で実施された。

*：第 I 相部分の用量漸増期では EGFR-TKI による治療後に病勢進行が認められた NSCLC 患者、用量拡大期では EGFR-TKI による治療後に病勢進行が認められた NSCLC 患者及び EGFR-TKI 未治療で EGFR 活性化変異（EGFR-TKI に対する感受性と関連する EGFR 遺伝子のエクソン 19 欠失、エクソン 21 の 858 番目のロイシン (L) がアルギニン (R) に置換された L858R 若しくは 861 番目の L がグルタミン (Q) に置換された L861Q 等）陽性の NSCLC 患者、第 II 相部分では EGFR-TKI による治療後に病勢進行が認められた EGFR T790M 変異陽性の NSCLC 患者が対象とされた。

用法・用量は、第 I 相部分において、用量漸増期では、本薬 20、40、80、160 又は 240mg を単回経口投与し、約 7 日間休薬した後、同一用量を QD 反復経口投与すること、用量拡大期では、本薬 20、40、80、160 又は 240mg を QD 経口投与すること、第 II 相部分においては、本薬 80mg を QD 反復経口投与することとされ、病勢進行又は投与中止基準等に該当するまで投与を継続することとされた。

第 I 相部分において、本試験に登録され、本薬が投与された 402 例（用量漸増期 43 例、用量拡大期 359 例）が安全性の解析対象とされた。

第 II 相部分において、本試験に登録され、本薬の投与を受けた 201 例が full analysis set

(以下、「FAS」)とされ、安全性の解析対象とされた。また、FASのうち、ベースライン時の画像データの中央判定により測定可能病変が認められた199例が奏効解析対象集団とされ、有効性の解析対象とされた。

有効性について、第Ⅱ相部分において、主要評価項目とされた、奏効解析対象集団での中央判定によるRECIST ver1.1に基づく奏効率の結果は、下表のとおりであった。

最良総合効果及び奏効率 (奏効解析対象集団、RECIST Ver.1.1、中央判定)	
最良総合効果	例数 (%)
	199 例
完全奏効 (CR)	0
部分奏効 (PR)	122 (61.3)
安定 (SD)	58 (29.1)
増悪 (PD)	19 (9.5)
奏効 (CR+PR)	122
(奏効率 [95%CI] %)	(61.3 [54.2, 68.1])

安全性について、第Ⅰ相部分において、本薬投与期間中又は本薬投与終了後28日以内の死亡は43/402例(10.7%)に認められた。死因は、病勢進行29例、肺炎4例、肺炎/病勢進行2例、肺感染/病勢進行、呼吸不全/肺炎、細菌性気道感染、敗血症性ショック、自殺企図、呼吸困難、無脈性電気活動及び腎不全各1例であり、うち肺炎1例は本薬との因果関係が否定されなかった。第Ⅱ相部分において、本薬投与期間中又は本薬投与終了後28日以内の死亡は28/201例(13.9%)に認められた。死因は、病勢進行20例、間質性肺疾患(以下、「ILD」)/病勢進行2例、脳血管発作、脳出血/病勢進行、急性呼吸不全/病勢進行、肺炎/病勢進行、肺臓炎/呼吸不全/病勢進行及びうっ血性心不全/肝障害/細菌性尿路感染各1例であり、うちILD2例及び肺臓炎1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 国際共同第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.3-1 : D5160C00002試験 (AURA2試験) <2014年4月～実施中 [データカットオフ日 : 2015年5月1日] >)

EGFR-TKIによる治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者(目標症例数: 約175例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内14施設を含む44施設で実施された。

用法・用量は、本薬80mgをQD反復経口投与とされ、病勢進行又は投与中止基準等に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、本薬が投与された210例がFASとされ、安全性の解析対象とされた。また、FASのうち、ベースライン時の画像データの中央判定により測定可能病変が認められた199例が奏効解析対象集団とされ、有効性の解析対象とされた。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた奏効解析対象集団での中央判定によるRECIST ver1.1に基づく奏効率の結果は、下表のとおりであった。

最良総合効果及び奏効率 (奏効解析対象集団、RECIST Ver.1.1、中央判定)	
最良総合効果	例数 (%)
	199 例
完全奏効 (CR)	2 (1.0)
部分奏効 (PR)	139 (69.8)
安定 (SD)	41 (20.6)
増悪 (PD)	15 (7.5)
評価不能 (NE)	2 (1.0)
奏効 (CR+PR)	141
(奏効率 [95%CI] %)	(70.9 [64.0, 77.1])

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後28日以内の死亡は24/210例(11.4%)

に認められた。死因は、病勢進行 19 例、肺炎/病勢進行、肺炎、ILD、誤嚥性肺炎/病勢進行及び成長障害各 1 例であり、うち ILD1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

<参考資料>

臨床薬理試験

健康成人及び EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR 活性化変異陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象とした以下の臨床薬理試験 7 試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、本薬投与期間中の死亡は、D5160C00019 試験において 2 例に認められた。死因はいずれも病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.1 : D5160C00005試験<2013年10月～2014年6月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : D5160C00011試験<2014年5月～8月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : D5160C00010試験<2014年9月～2015年1月>)
- 4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.1 : D5160C00012試験<2014年11月～実施中〔データカットオフ日：2015年4月3日〕>)
- 5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.2 : D5160C00013試験<2014年12月～実施中〔データカットオフ日：2015年7月9日〕>)
- 6) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.3 : D5160C00014試験<2014年12月～実施中〔データカットオフ日：2015年4月30日〕>)
- 7) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.4 : D5160C00019試験<2015年3月～実施中〔データカットオフ日：2015年7月11日〕>)

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した AURA 試験の第 II 相部分及び AURA2 試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

1) 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

国内外の診療ガイドラインにおいて、EGFR 活性化変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対しては、癌の生物学的特性に基づき、EGFR-TKI の使用が推奨されている (EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2014 年版 日本肺癌学会編 (金原出版株式会社、2014 年)、米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Lung Cancer (NCCN ガイドライン) (v.3.2016))。ただし、既存の EGFR-TKI の効果は恒久的なものではなく、耐性の発現により疾患が再燃することが知られており、その耐性の発現機序として EGFR T790M 変異が報告されている (Clin Cancer Res 2013; 19: 2240-7 等)。本薬は、EGFR T790M 変異陽性の腫瘍に対しても増殖抑制作用が示された EGFR-TKI であり（「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験」の項参照）、EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬の有効性は期待できると考

える。

以上の知見に加えて、AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験を実施した結果、主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 61.3 [54.2, 68.1] 及び 70.9 [64.0, 77.1]) であり、下記の点等を考慮すると、当該試験で得られた奏効率の結果には臨床的意義があると考えられる。なお、immature な結果であるものの、AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験における中央判定に基づく無増悪生存期間（以下、「PFS」）の中央値 [95%CI]（データカットオフ：2015 年 5 月 1 日）は、それぞれ中央値未到達 [8.1, 算出不能]（イベント発生率 39.8%）及び 8.6 カ月 [8.3, 9.7]（イベント発生率 37.6%）であった。

- ・ 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者は、呼吸困難、咳嗽、胸痛等の臨床症状を伴うことが多く、腫瘍を縮小させ奏効を得ることは当該臨床症状を改善するために重要であると報告されていること（JAMA 2003; 290: 2149-58）。
- ・ EGFR 活性化変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する、EGFR-TKI 治療後の既存の抗悪性腫瘍剤による二次治療の奏効率は 20～30%と報告されていること（Int J Cancer 2010; 126: 247-55、Cancer Biol Med 2012; 9: 38-43 等）。なお、当該二次治療における PFS の中央値は 3～6 カ月、全生存期間（以下、「OS」）の中央値は 1～2 年と報告されている（Int J Cancer 2010; 126: 247-55、Cancer Biol Med 2012; 9: 38-43 等）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NSCLC 患者における真のエンドポイントは OS であり、奏効率と OS との関係は明らかではないことから、現時点において、EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性の NSCLC 患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難と考える。しかしながら、本薬の投与対象である疾患の背景、本薬の作用機序（「3. (i) <審査の概略>本薬の作用機序及び EGFR T790M 変異陽性 NSCLC に対する本薬の有効性について」の項参照）等を考慮すると、AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験の奏効率の結果等から、EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性の NSCLC 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

2) 日本人患者における有効性について

AURA試験の第Ⅱ相部分及びAURA2試験における日本人集団の奏効率の結果は、下表のとおりであった。

日本人集団における最良総合効果及び奏効率（奏効解析対象集団、RECIST Ver.1.1、中央判定）				
最良総合効果	例数 (%)			
	AURA 試験の第Ⅱ相部分		AURA2 試験	
	日本人集団 34 例	全体集団 199 例	日本人集団 42 例	全体集団 199 例
完全奏効 (CR)	0	0	0	2 (1.0)
部分奏効 (PR)	20 (58.8)	122 (61.3)	28 (66.7)	139 (69.8)
安定 (SD)	12 (35.3)	58 (29.1)	11 (26.2)	41 (20.6)
増悪 (PD)	2 (5.9)	19 (9.5)	3 (7.1)	15 (7.5)
評価不能 (NE)	0	0	0	2 (1.0)
奏効 (CR+PR)	20	122	28	141
(奏効率 [95%CI] %)	(58.8 [40.7, 75.4])	(61.3 [54.2, 68.1])	(66.7 [50.5, 80.4])	(70.9 [64.0, 77.1])

機構は、以下のよう考える。

AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験において、全体集団と同様の奏効率が日本人集団で認められており、日本人患者においても本薬の有効性は期待されると判断した。

(3) 安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、ILD 様事象、QT 間隔延長、血液毒性、肝障害、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、血栓塞栓症及び感染症であると考えます。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記有害事象に加えて、消化管障害、皮膚障害、爪の障害及び角膜障害の発現に注意すべきであると考えますが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされ、かつ ILD 等の重篤な有害事象に対する厳重な注意と管理・対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、本薬について得られている安全性情報は限られることから、製造販売後も、継続的に情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、適切かつ迅速に提供する必要があると考える（「(6) 製造販売後の検討事項について」及び「(7) 製造販売後のリスク最小化活動について」の項参照）。

1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験では、対象患者、用いた本薬の剤形（錠剤）及び本薬の用法・用量が同じであり、両試験における安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかったため、当該 2 試験を併合した成績（以下、「第Ⅱ相試験併合成績」）に基づき、本薬の安全性について検討した。

第Ⅱ相試験併合成績における安全性の概要及び発現率が 10%以上であった有害事象は、下表のとおりであった。

安全性の概要（第Ⅱ相試験併合成績、データカットオフ日：2015 年 5 月 1 日）

	例数 (%)
	411 例
全有害事象	401 (97.6)
Grade 3 以上の有害事象	121 (29.4)
死亡に至った有害事象	13 (3.2)
重篤な有害事象（死亡を含む）	83 (20.2)
投与中止に至った有害事象	23 (5.6)
減量に至った有害事象	18 (4.4)
休薬に至った有害事象	77 (18.7)

発現率が 10%以上の有害事象
（第Ⅱ相試験併合成績、データカットオフ日：2015 年 5 月 1 日）

基本語 (MedDRA/J ver18.0)	例数 (%)	
	411 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	401 (97.6)	121 (29.4)
下痢	174 (42.3)	4 (1.0)
発疹	98 (23.8)	0
皮膚乾燥	95 (23.1)	0
爪囲炎	72 (17.5)	0
悪心	69 (16.8)	2 (0.5)
食欲減退	65 (15.8)	3 (0.7)
便秘	62 (15.1)	1 (0.2)
咳嗽	57 (13.9)	1 (0.2)
疲労	57 (13.9)	2 (0.5)
そう痒症	57 (13.9)	0
背部痛	52 (12.7)	3 (0.7)
口内炎	49 (11.9)	0

基本語 (MedDRA/J ver18.0)	例数 (%)	
	411 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
血小板数減少	47 (11.4)	2 (0.5)
頭痛	42 (10.2)	1 (0.2)

第Ⅱ相試験併合成績において、発現率が1%以上のGrade 3以上の有害事象は、肺炎 11/411 例 (2.7%)、肺塞栓症 9/411 例 (2.2%)、呼吸困難及び好中球数減少各 7/411 例 (1.7%)、貧血 6/411 例 (1.5%)、ALT 増加及び心電図 QT 延長各 5/411 例 (1.2%)、下痢、低ナトリウム血症、肺臓炎及び血小板減少症各 4/411 例 (1.0%) であった。発現率が1%以上の重篤な有害事象は、肺炎及び肺塞栓症各 11/411 例 (2.7%)、ILD 及び肺臓炎各 4/411 例 (1.0%)、発現率が1%以上の投与中止に至った有害事象は、ILD 及び肺臓炎各 5/411 例 (1.2%) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

第Ⅱ相試験併合成績において発現率が高かった全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象については、本薬投与時に注意が必要であると考え。当該事象の発現状況について、医療現場に適切に情報提供する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされ、かつ製造販売後の安全対策（「(7) 製造販売後のリスク最小化活動について」の項参照）が適切に行われるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の使用経験は限られており、本薬の安全性情報が十分に蓄積されていないと考えることから、製造販売後において、日本人患者における安全性情報の収集が必要と考える（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）

2) 安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、第Ⅱ相試験併合成績を基に、以下のよう

に説明している。
日本人集団及び外国人集団における安全性の概要、及び日本人集団又は外国人集団いずれかにおいて発現率が10%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

安全性の概要（第Ⅱ相試験併合成績、データカットオフ日：2015年5月1日）		
	例数 (%)	
	日本人集団 80 例	外国人集団 331 例
全有害事象	77 (96.3)	324 (97.9)
Grade 3 以上の有害事象	31 (38.8)	90 (27.2)
死亡に至った有害事象	2 (2.5)	11 (3.3)
重篤な有害事象（死亡を含む）	15 (18.8)	68 (20.5)
投与中止に至った有害事象	7 (8.8)	16 (4.8)
減量に至った有害事象	9 (11.3)	9 (2.7)
休薬に至った有害事象	24 (30.0)	53 (16.0)

日本人集団又は外国人集団のいずれかで発現率が 10%以上の有害事象
(第Ⅱ相試験併合成績、データカットオフ日：2015 年 5 月 1 日)

基本語 (MedDRA/J ver18.0)	例数 (%)			
	日本人集団 80 例		外国人集団 331 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	77 (96.3)	31 (38.8)	324 (97.9)	90 (27.2)
下痢	33 (41.3)	2 (2.5)	141 (42.6)	2 (0.6)
爪囲炎	27 (33.8)	0	45 (13.6)	0
発疹	23 (28.8)	0	75 (22.7)	0
白血球数減少	21 (26.3)	3 (3.8)	10 (3.0)	0
皮膚乾燥	20 (25.0)	0	75 (22.7)	0
血小板数減少	20 (25.0)	1 (1.3)	27 (8.2)	1 (0.3)
口内炎	19 (23.8)	0	30 (9.1)	0
鼻咽頭炎	15 (18.8)	0	20 (6.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	12 (15.0)	0	16 (4.8)	0
悪心	12 (15.0)	1 (1.3)	57 (17.2)	1 (0.3)
好中球数減少	12 (15.0)	4 (5.0)	13 (3.9)	3 (0.9)
貧血	11 (13.8)	3 (3.8)	29 (8.8)	3 (0.9)
発熱	11 (13.8)	0	11 (3.3)	0
便秘	10 (12.5)	0	52 (15.7)	1 (0.3)
ALT 増加	9 (11.3)	2 (2.5)	18 (5.4)	3 (0.9)
AST 増加	9 (11.3)	1 (1.3)	17 (5.1)	0
疲労	8 (10.0)	1 (1.3)	49 (14.8)	1 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	8 (10.0)	1 (1.3)	15 (4.5)	0
食欲減退	8 (10.0)	1 (1.3)	57 (17.2)	2 (0.6)
頭痛	6 (7.5)	0	36 (10.9)	1 (0.3)
そう痒症	6 (7.5)	0	51 (15.4)	0
背部痛	4 (5.0)	0	48 (14.5)	3 (0.9)
咳嗽	3 (3.8)	0	54 (16.3)	1 (0.3)

外国人集団と比較して日本人集団において発現率が 10%以上高かった有害事象は、爪囲炎、白血球数減少、血小板数減少、口内炎、鼻咽頭炎、ざ瘡様皮膚炎、好中球数減少及び発熱であった。外国人集団と比較して日本人集団において発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、白血球数減少、好中球数減少、貧血及び ILD であった。日本人集団において複数例に認められ、外国人集団と比較して発現率が 1%以上高かった重篤な有害事象は、ILD (日本人：3/80 例 (3.8%)、外国人：1/331 例 (0.3%)、以下、同順)、発現率が 1%以上高かった投与中止に至った有害事象は、ILD (3/80 例 (3.8%)、2/331 例 (0.6%)) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

第Ⅱ相試験併合成績において、外国人集団と比較して日本人集団で発現率が高かった有害事象として、爪囲炎、白血球数減少、血小板数減少等が認められるものの、これらの事象の多くは Grade 2 以下であり、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は日本人患者においても忍容可能と考える。ただし、外国人集団と比較して日本人集団において、重篤な ILD 及び投与中止に至った ILD の発現率が高い傾向が認められ、致死的な事象も認められていることから、ILD の発現には注意が必要と考える。

以下の項においては、既存の EGFR-TKI であるゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩及びアファチニブマレイン酸塩の添付文書の重大な副作用の項で注意喚起されている事象を考慮した上で、第Ⅱ相試験併合成績における主な事象について検討を行った。

3) ILD様事象

申請者は、本薬投与による ILD 様事象に関して、①臨床試験における ILD 様事象の発現状況及び特徴、②本薬投与による ILD のリスク因子、並びに③製造販売後の安全対策について、以下のように説明している。

①臨床試験における ILD 様事象の発現状況及び特徴：

ILD 様事象として、MedDRA 基本語の「間質性肺疾患」、「肺臓炎」、「急性間質性肺臓炎」、「胞隔炎」、「びまん性肺胞障害」、「特発性肺線維症」、「肺障害」、「肺毒性」、「肺線維症」、「器質化肺炎」、「急性肺損傷」及び「急性呼吸窮迫症候群」を集計した。

第Ⅱ相試験併合成績（データカットオフ日：2015 年 5 月 1 日）において、全 Grade の ILD 様事象は 12/411 例（2.9%：ILD6 例、肺臓炎 5 例、器質化肺炎 1 例）、Grade 3 以上の ILD 様事象は 7/411 例（1.7%：肺臓炎 4 例、ILD3 例）に認められた。重篤な ILD 様事象は 8/411 例（1.9%：ILD4 例、肺臓炎 4 例）に認められ、うち 4 例（ILD3 例及び肺臓炎 1 例）は死亡に至った。日本人集団において、全 Grade の ILD 様事象は、6/80 例（7.5%）、Grade 3 以上の ILD 様事象 3/80 例（3.8%）に認められた。重篤な ILD 様事象は、4/80 例（5.0%）に認められ、うち 2 例は死亡に至った。

また、ILD 様事象については、重要性を考慮し、本薬を用いた臨床試験（未固定の安全性データを含む）の併合成績*（以下、「臨床開発プログラムデータ」）を用いて詳細な解析を行った（データカットオフ日：2015 年 6 月 1 日）。

※：AURA 試験、AURA2 試験、D5160C00009 試験、D5160C00012 試験、D5160C00013 試験、D5160C00014 試験、肺癌患者を対象とした D5160C00008 試験、D5160C00003 試験、D5160C00006 試験において本薬が投与された 1,221 例の成績。

臨床開発プログラムデータにおいて、本薬の単独投与時に ILD 様事象は 29/1,151 例（2.5%）で認められた。重篤な ILD 様事象は 18/1,151 例（1.6%）で認められ、うち 4 例は死亡に至った。ILD 様事象を発現した患者の詳細は、下表のとおりであった。なお、本薬と Programmed death-ligand 1 を標的とした抗体等との併用投与による臨床試験（D5160C00006 試験）において、ILD 様事象の発現が 6/70 例（8.6%）に認められている（2015 年 6 月 1 日データカットオフ）。

本薬によりILD様事象を発現した患者一覧（臨床開発プログラムデータ）

年齢	性別	本薬の 投与量	人種 ^{*1}	有害事象	CTCAE Grade	重篤性	発現時期 (日)	本薬との 因果関係	本薬の 対応	転帰
AURA 試験の第 I 相部分										
6	男	80mg	日本人	ILD	2	非重篤	84	あり	投与中止	回復
6	女	80mg	日本人	ILD	3	重篤	42	あり	投与中止	軽快
6	男	80mg	日本人	肺臓炎	2	重篤	63	あり	投与中止	回復
7	女	80mg	日本人	肺臓炎	2	重篤	14	あり	投与中止	回復
6	男	80mg	日本人	肺臓炎	3	重篤	50	あり	投与中止	未回復
6	男	80mg	日本人	肺臓炎	1	非重篤	85	あり	投与中止	未回復
4	女	80mg	日本人	肺臓炎	3	重篤	131	あり	投与中止	軽快
8	女	80mg	日本人	肺臓炎	3	重篤	22	あり	投与中止	軽快
6	女	160mg	日本人	肺臓炎	1	非重篤	43	あり	投与中止	回復
6	女	80mg	アジア人	肺臓炎	3	重篤	54	あり	投与中止	軽快
5	女	160mg	アジア人	肺臓炎	3	非重篤	85	あり	投与中止	回復
7	男	80mg	非アジア人	肺臓炎	2	非重篤	19	あり	投与中止	軽快
4	女	80mg	非アジア人	肺臓炎	1	非重篤	43	あり	なし	回復
6	女	160mg	非アジア人	ILD	4	重篤	40	あり	投与中止	回復
7	女	160mg	非アジア人	肺臓炎	3	重篤	27	あり	投与中止	回復
8	男	160mg	非アジア人	肺臓炎	2	非重篤	42	あり	投与中止	回復
AURA 試験の第 II 相部分										
5	女	80mg	日本人	ILD	5	重篤	230	あり	投与中止	死亡
6	女	80mg	日本人	ILD	5	重篤	47	あり	投与中止	死亡
6	男	80mg	日本人	ILD	1	非重篤	85	あり	投与中止	回復
6	女	80mg	日本人	器質化肺炎	1	非重篤	206	なし	休薬	回復
6	女	80mg	アジア人	ILD	1	非重篤	163	あり	投与中止	回復
6	女	80mg	非アジア人	肺臓炎	3	重篤	40	あり	投与中止	回復
6	男	80mg	非アジア人	肺臓炎	3	重篤	148	あり	投与中止	未回復
6	男	80mg	非アジア人	肺臓炎	5	重篤	219	あり	投与中止	死亡
AURA2 試験										
8	女	80mg	日本人	肺臓炎	3	重篤	17	あり	投与中止	回復
3	男	80mg	日本人	ILD	1	重篤	79	あり	投与中止	軽快
6	女	80mg	アジア人	肺臓炎	1	非重篤	83	あり	投与中止	回復
6	女	80mg	非アジア人	ILD	5	重篤	59	あり	投与中止	死亡
D5160C00003 試験										
7	女	80mg	日本人	肺臓炎	1	非重篤	39	あり	投与中止	回復
D5160C00012 試験										
4	女	80mg	アジア人	器質化肺炎	2	重篤	15	あり	投与中止	軽快

*1:「アジア人」は日本人を除いている。*2: 2015年6月1日データカットオフ時点ではILDであるか否かを精査中であり、その後、ILDと診断された症例。

本薬投与によるILD様事象の特徴としては、上表の30例における追跡調査（2015年10月1日まで）に基づく検討により、下記の点が挙げられる。

- 本薬投与開始からILD様事象発現までの期間の中央値（範囲）は52日（14～230日）であり、多くは本薬投与開始後85日（約12週間）以内に発現した。
- ILD様事象を発現した上表の30例において、15例は無症候性であり、試験において規定されていた定期の画像検査において判明したものであった。
- 本薬単独投与によるILD様事象のCT画像の特徴として、両側性のびまん性すりガラス陰影や浸潤影等の異常所見が確認された。
- 本薬単独投与によるILD様事象を発現した30例の治療において、21例にステロイド剤が用いられ、回復及び軽快は14/21例（66.7%）であった。なお、ステロイドが用いられた16例については、抗菌剤が併用された。
- ILDの発現状況の国内外差について、外国人と比較して日本人で発現率が高かった。

②本薬投与によるILD発現のリスク因子：

NSCLC患者におけるILD発現のリスク因子について報告された公表論文（Clin Chest Med 2004; 25: 479-519、Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1348-57、Ann Intern Med 1997; 127: 356-64）に基づき潜在的リスク因子*を特定し、AURA試験及びAURA2試験の併合成績を用いて、全体集団（766例）及び日本人集団（119例）における当該潜在的リスク因子とILD様事象の発現との関連について検討した。

*：Performance Status、年齢、性別、民族、体表面積、体重、喫煙歴、治療ライン、肺の放射線療法歴、化学療法歴、肺の手術歴、心疾患、糖尿病、呼吸器疾患、低アルブミン血症、初回診断からの期間、胸水貯留及び心嚢液貯留を潜在的リスク因子として特定した。

全体集団において、リスク因子のカテゴリー間でILD様事象の発現率のオッズ比の信頼区間の下限が1を超える因子は民族（日本人vs非アジア人、オッズ比 [95%CI] 2.94 [1.16, 7.42]）のみであった。当該解析においては調整を行っておらず、他の因子が交絡因子として関与している可能性があるが、他の抗悪性腫瘍剤においても日本人は非アジア人と比較してILDの発現率が高い旨の報告（Japan Medical Association Journal 2007; 50: 405-11）があり、非アジア人患者と比較して日本人患者においてILD様事象の発現率が高い可能性はあると考える。なお、日本人集団における解析ではいずれのリスク因子に対しても、カテゴリー間でILD様事象の発現率に明確な差は認められなかった。

③製造販売後の安全対策：

AURA試験の第Ⅱ相部分及びAURA2試験におけるILD様事象に対する安全対策の内容は下記のとおりであった。

- ILDの既往がある患者及び活動性のILDを合併している患者は対象患者から除外した。
- ILD様事象のモニタリングとして、3週間ごとにバイタルサインの測定、診察及び問診を行い、6週間ごとに胸部CT検査を実施した。また、日本人患者については、ILD様事象の発現状況を鑑みて、ILD様事象の早期発見を目的として、試験途中より、1、2、3及び4週目に胸部X線検査、6、9及び12週目に画像検査（胸部X線又はCT検査）、定期来院ごとの経皮的酸素飽和度（SpO₂）測定等を追加し、モニタリングを強化した。
- ILD様事象への対応として、ILDを示唆する症状（呼吸困難、咳嗽等）の出現又は増悪、並びに画像検査でILDの発現が疑われる場合には、本薬を休薬し、適切な治療を行うとともに、精密検査を実施し、i）ILDと診断された場合には本薬の投与を中止すること、及びii）ILDが否定された場合には、治験依頼者と協議後、本薬の投与再開を考慮することとした。

上記の内容に基づき、製造販売後の安全対策として、添付文書の警告の項において、ILD様事象に関する注意喚起を行うとともに、ILD様事象を早期に発見し、迅速な診断及び治療がなされるよう、下記の内容を実施予定である。また、使用実態下における副作用の発現状況を確認するため、全例調査を行い（「(6)製造販売後の検討事項について」の項参照）、ILD様事象に関する新たな知見が得られた際には、医療現場に速やかに情報提供を行う予定である。

- ILD様事象の早期発見のために必要な情報を記載した医療従事者向けの適正使用ガイド、患者向けの資材、注意喚起カード等を作成し、注意喚起を行うとともに、注意喚起した内容が周知徹底されるよう、医薬品の使用条件（施設要件・医師要件の設定、薬局・卸での安全対策等への協力依頼等）を設定する。
- ILD様事象が疑われる症状が出現した場合には、すみやかに医療機関を受診することを患者へ啓発するよう、医療従事者に対して周知徹底する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

第Ⅱ相試験併合成績における、ILD様事象の発現率は、外国人集団 6/331 例（1.8%）と

比較し、日本人集団 6/80 例 (7.5%) で高く、死亡例も認められ、また、対象患者が異なることから厳密な比較には限界があるものの、日本人 NSCLC 患者における本薬投与による ILD 様事象の発現率は、既承認の EGFR-TKI の発現率*と比較して、本薬で高い傾向が認められた。また、AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験では、適応患者の選択が慎重に行われた上で、ILD 様事象の早期発見及び迅速な対応を目的とした、定期的な症状の観察及び画像検査による厳重なモニタリングが行われ、かつ当該事象の発現時に本薬を休薬した上で、診断及び治療が行われており、ILD 様事象に対しては厳重な安全対策が必要であると考えられる。

*: 未治療及び既治療での発現率は、ゲフィチニブではそれぞれ 2/114 例 (1.8%) 及び 14/244 例 (5.7%) (ILD として集計) (「平成 23 年 11 月 16 日付け審査報告書 イレッサ錠 250」参照)、エルロチニブ塩酸塩ではそれぞれ 6/103 例 (5.8%) 及び 6/123 (4.9%) (「平成 25 年 5 月 7 日付け審査報告書 タルセバ錠 25mg、同錠 100mg、同錠 150mg」参照)、アファチニブマレイン酸塩ではそれぞれ 4/54 例 (7.4%) 及び 3/62 例 (4.8%) (「平成 25 年 9 月 19 日付け審査報告書 ジオトリフ錠 20mg、同錠 30mg、同錠 40mg、同錠 50mg」参照) であった。

以上より、下記の点等について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後も ILD 様事象の発現状況を確認するため全例調査を行い、ILD 発現のリスク因子等について引き続き検討した上で、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える (「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照)。

- ・ 臨床試験において設定された、定期的な症状の観察及び画像検査によるモニタリング。
- ・ 臨床試験において設定された当該事象に基づく用量調節規定。
- ・ 臨床試験における当該事象の発現状況及びリスク因子。
- ・ 本薬投与開始前に胸部 CT 検査及び問診を実施し、ILD 様事象の合併及び既往歴の有無を確認し、本薬投与の可否を慎重に判断すること。
- ・ 当該事象が発現した場合には適切な対応を行う必要があること。
- ・ 患者への注意喚起及び情報提供を徹底すること。

4) QT間隔延長

申請者は、本薬投与による QT 間隔延長について、以下のように説明している。

AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験において、QTcF が 470msec を超える患者、心電図検査で臨床的に重大な異常が認められる患者、QT 間隔延長又は不整脈誘発のリスクを高める因子を有する患者 (先天性 QT 延長症候群を有する患者、QT 間隔を延長させることが知られている薬剤を併用する患者等) は対象患者から除外した。また、定期的に QT 間隔のモニタリングを行うこととし、QTcF が 500msec を超える又はベースラインからの QTcF 延長が 60msec を超える場合には、本薬を休薬することと設定した。

QT 間隔延長関連事象として、MedDRA 基本語の「トルサード ド ポアント」、「心室性頻脈」、「心電図 QT 間隔異常」、「先天性 QT 延長症候群」、「QT 延長症候群」、「心電図 QT 延長」並びにその他の QT 間隔延長に関連する基本語「全身性強直性間代性発作」、「部分発作」、「痙攣発作」、「突然死」、「失神」、「心室細動」及び「心室粗動」を集計した。

第Ⅱ相試験併合成績において、QT 間隔延長関連事象は 18/411 例 (4.4% : 心電図 QT 延長 17 例、失神 1 例) に認められ、うち 5 例では Grade 3 の事象 (いずれも心電図 QT 延長) が認められた。重篤な QT 間隔延長関連事象及び投与中止に至った QT 間隔延長関連事象は認められなかった。減量及び休薬に至った QT 延長関連事象は、それぞれ 3/441 例 (0.7%) 及び 8/411 例 (1.9%) に認められた。心電図 QT 延長の初回発現時期の中央値 (範囲) は、86.0 日 (1~169 日) であった。

第Ⅱ相試験併合成績における本薬投与による QTcF の変化は下表のとおりであった。

本薬投与による QTcF 値の変化（第Ⅱ相試験併合成績）	
	例数（%）
	411 例
最大値	
>480msec	16 (3.9)
>500msec	1 (0.2)
>550msec	0
ベースラインからの増加（最大値）	
>30msec	170 (41.4)
>60msec	11 (2.7)
>100msec	1 (0.2)
ベースラインからの増加（最大値）の平均値 [90%CI] (msec)	
	28.4 [27.17, 29.58]

また、AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験以外の本薬を用いた臨床試験*において、重篤な QT 間隔延長関連事象は 3 例（部分発作、痙攣発作及び失神各 1 例）認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

*：AURA 試験の第Ⅰ相部分、D5160C00009 試験、D5160C00012、D5160C00013 試験、D5160C00014 試験及び D5160C00019 試験（以下、纏めて「本薬の他の臨床試験」）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は QT 間隔延長作用を有することが示されており、本薬の投与により Grade 3 の QT 間隔延長作用が認められていることを踏まえると、本薬の投与時には QT 間隔延長の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験における QT 間隔延長の発現状況について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、臨床試験では QT 間隔延長の発現リスクを有する患者が除外されていたことについて、資材等を用いて、情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に電解質検査及び心電図検査を行い、QT 間隔延長や不整脈の発現が認められた場合には、本薬の休薬等の適切な処置が可能となるよう、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

5) 血液毒性

申請者は、本薬投与による血液毒性について、以下のように説明している。

血液毒性を示す有害事象として、MedDRA 器官別大分類「血液及びリンパ系障害」及び「臨床検査」の中から血液毒性に該当する基本語を集計した。

第Ⅱ相試験併合成績における血液毒性の発現状況は下表のとおりであった。

発現率が 1%以上であった血液毒性（第Ⅱ相試験併合成績）		
基本語 (MedDRA/J ver18.0)	例数（%）	
	411 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	126 (30.7)	26 (6.3)
血小板数減少	47 (11.4)	2 (0.5)
貧血	40 (9.7)	6 (1.5)
白血球数減少	31 (7.5)	3 (0.7)
好中球数減少	25 (6.1)	7 (1.7)
血小板減少症	22 (5.4)	4 (1.0)
好中球減少症	17 (4.1)	2 (0.5)
白血球減少症	12 (2.9)	3 (0.7)
リンパ球減少症	5 (1.2)	1 (0.2)

第Ⅱ相試験併合成績において、死亡に至った血液毒性は認められなかった。重篤な血液

毒性は 6/411 例（1.5%：貧血 3 例、血小板減少症 2 例、播種性血管内凝固、好中球数減少及び血小板数減少各 1 例（重複あり））に認められ、貧血 2 例以外の事象について本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止、減量及び休薬に至った血液毒性は、それぞれ 1/411 例（0.2%）、4/411 例（1.0%）及び 16/411 例（3.9%）に認められた。血液毒性の初回発現時期の中央値（範囲）は 22 日（1～253 日）であった。

第Ⅱ相試験併合成績の日本人集団において、血液毒性は全 Grade で 44/80 例（55.0%）、Grade 3 以上は 11/80 例（13.8%）であった。重篤な血液毒性は 2/80 例（2.5%：貧血、好中球数減少、血小板数減少及び播種性血管内凝固各 1 例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止、減量及び休薬に至った血液毒性は、それぞれ 1/80 例（1.3%）、2/80 例（2.5%）及び 6/80 例（7.5%）に認められた。

また、本薬の他の臨床試験において、重篤な血液毒性は 2 例（汎血球減少症及び貧血各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬投与により本薬との因果関係が否定できない重篤な血液毒性が認められており、第Ⅱ相試験併合成績における血液毒性の発現率は外国人集団と比較して、日本人集団で高い傾向が認められることから、本薬投与による血液毒性の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における血液毒性の発現状況について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察し、血液毒性が発現した際に適切な処置が可能となるよう、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

6) 肝障害

申請者は、本薬投与による肝障害について、以下のように説明している。

肝障害として、MedDRA 器官別大分類「肝胆道系障害」に属する基本語及び「臨床検査」の中から肝障害に該当する基本語を集計した。

第Ⅱ相試験併合成績における肝障害の発現状況は下表のとおりであった。

肝障害（第Ⅱ相試験併合成績）		
基本語 (MedDRA/J ver18.0)	例数 (%)	
	411 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	46 (11.2)	8 (1.9)
ALT 増加	27 (6.6)	5 (1.2)
AST 増加	26 (6.3)	1 (0.2)
血中ビリルビン増加	6 (1.5)	1 (0.2)
高ビリルビン血症	3 (0.7)	0
肝機能異常	2 (0.5)	1 (0.2)
胆嚢炎	1 (0.2)	0
胆石症	1 (0.2)	0
薬物性肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)
肝腫大	1 (0.2)	0
黄疸	1 (0.2)	1 (0.2)
肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	0

第Ⅱ相試験併合成績において、重篤な肝障害は 4/411 例（1.0%：肝機能異常、血中ビリルビン増加/黄疸、肝障害及び薬物性肝障害各 1 例）に認められ、うち 1/411 例（0.2%：肝障害）では死亡に至った。重篤な肝障害のうち、肝機能異常及び薬物性肝障害各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止及び休薬に至った肝障害はそれぞれ 1/411 例（0.2%）及び 6/411 例（1.5%）に認められた。減量に至った肝障害は認められなかった。

また、本薬の他の臨床試験において、重篤な肝障害は4例（ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加、胆管炎、胆嚢炎及び肝酵素上昇各1例（重複あり））に認められ、うち1例（ALT増加/AST増加/血中ビリルビン増加：AURA試験の第Ⅰ相部分、本薬20mg投与）は本薬との因果関係が否定されなかった。

なお、本薬を用いた臨床試験において、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）に該当する肝障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与により Grade 3 以上の肝障害、重篤な肝障害及び投与中止に至った肝障害が認められており、肝障害は既存の EGFR-TKI において注意を要する事象であること（「平成25年9月19日付け審査報告書 ジオトリフ錠 20mg、同錠 30mg、同錠 40mg、同錠 50mg」等）も踏まえると、本薬投与による肝障害については注意が必要である。したがって、臨床試験における肝障害の発現状況について、添付文書等を用いて、注意喚起するとともに、本薬投与時には定期的に肝機能検査値のモニタリングを行い、異常が認められた場合には、本薬の休薬等の適切な処置が可能となるよう、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7) 心臓障害（QT間隔延長を除く）

申請者は、本薬投与による心臓障害（QT 間隔延長を除く）（以下、「心臓障害」）について、以下のように説明している。

本薬及び本薬の代謝物は HER2 を阻害する可能性が考えられたことから、AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験では、心臓障害に関する除外基準を設定するとともに、左室駆出率（以下、「LVEF」）を評価するため、定期的に心エコー又は MUGA スキャンを行うこととした。

心臓障害（QT 間隔延長を除く）（以下、「心臓障害」）を示す有害事象として、MedDRA 器官別大分類「心臓障害」に属する基本語、並びに MedDRA 検索式の「心不全」及び「心筋症」に該当する基本語を集計した。

第Ⅱ相試験併合成績における心臓障害の発現状況は下表のとおりであった。

心臓障害（第Ⅱ相試験併合成績）		
基本語 (MedDRA/J ver18.0)	例数 (%)	
	411 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	24 (5.8)	8 (1.9)
動悸	4 (1.0)	0
洞性頻脈	4 (1.0)	0
頻脈	4 (1.0)	1 (0.2)
駆出率減少	3 (0.7)	2 (0.5)
上室性頻脈	2 (0.5)	2 (0.5)
うっ血性心不全	1 (0.2)	1 (0.2)
僧帽弁逸脱	1 (0.2)	1 (0.2)
収縮機能障害	1 (0.2)	1 (0.2)
頻脈性不整脈	1 (0.2)	1 (0.2)
房室ブロック	1 (0.2)	0
拡張機能障害	1 (0.2)	0
期外収縮	1 (0.2)	0
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.2)	0
心室性期外収縮	1 (0.2)	0
肺水腫	1 (0.2)	0

第Ⅱ相試験併合成績において、重篤な心臓障害は 3/411 例（0.7%：上室性頻脈 2 例及びうっ血性心不全 1 例）に認められ、うち 1/411 例（0.2%：うっ血性心不全）では死亡に至った。重篤な心臓障害はいずれも本薬との因果関係が否定された。投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。休薬に至った心臓障害は 5/411 例（1.2%）に認められた。

AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験における LVEF 変化量の経時推移は下表のとおりであった。第Ⅱ相試験併合成績において、ベースライン後に心エコー検査を実施した患者 375 例のうち、LVEF がベースラインより 10%以上減少し、かつ絶対値で LVEF が 50%未満となった患者は 2.4%（9/375 例）認められた。当該患者の多くは心臓障害に関連する合併症、既往又は心臓障害のリスクとなりうる薬剤の併用が認められた（下表）。

本薬投与による LVEF 変化量の経時推移（AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験）

AURA 試験の第Ⅱ相部分				AURA2 試験			
測定時期	例数	中央値	ベースラインからの変化	測定時期	例数	中央値	ベースラインからの変化
ベースライン	196	65.0%		ベースライン	209	63.0%	
12 週後	176	64.0%	-1.0%	12 週後	190	62.5%	-0.5%
21 週後	159	64.0%	-1.0%	24 週後	162	63.0%	-1.0%
27 週後	88	63.5%	-1.5%	36 週後	60	63.0%	-1.0%

本薬による LVEF がベースラインより 10%以上減少し、かつ絶対値で LVEF が 50%未満となった患者の一覧（AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験）

年齢	性別	LVEF			LVEF 最低値 を呈した日数 (投与開始後)	関連する既往、 合併症及び併用薬	転帰
		ベース ライン	最低値	最大 変化率			
AURA 試験の第Ⅱ相部分							
6	女	73%	46%	－27%	169 日	高血圧の既往	休薬後、軽快（190 日）し、本薬投与再開後の悪化なし。
7	女	62%	46%	－16%	251 日	肺線維症の既往	本薬投与継続。
AURA2 試験							
7	女	65%	30%	－35%	169 日	高血圧の既往	本薬の休薬、利尿剤の投与等により軽快（184 日）。
7	男	58%	44%	－14%	109 日	慢性閉塞性肺疾患の既往	本薬投与継続。
7	女	63%	30%	－33%	130 日	高血圧及び慢性腎不全の既往	病勢進行により本薬の投与中止（130 日）。
5	女	60%	46%	－14%	166 日	COX-2 阻害剤内服	本薬投与継続。
7	女	55%	45%	－10%	84 日	冠動脈性心疾患の既往、COX-2 阻害剤内服	本薬投与継続中に軽快（170 日）。
7	男	67%	43%	－24%	81 日	なし	本薬投与継続中に回復（175 日）。
8	女	35%	25%	－10%	254 日	心房細動、動悸、洞性頻脈、浮腫及び糖尿病の既往	不明。

COX-2：cyclo-oxygenase-2

また、本薬の他の臨床試験において、重篤な心臓障害は 7 例（急性心不全、ストレス心筋症、心筋梗塞、無脈性電気活動、うっ血性心不全、左脚ブロック及び心房粗動各 1 例）に認められ、うち 1 例（無脈性電気活動）は死亡に至った。重篤な心臓障害のうち、急性心不全 1 例（AURA 試験の第Ⅰ相部分、本薬 160mg 投与）、うっ血性心不全 1 例（D5160C00013 試験）及び左脚ブロック 1 例（D5160C00014 試験）は本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な QT 間隔延長以外の心臓障害の発現は限定的であるものの、本薬投与により LVEF に影響が認められた患者が存在することを踏まえると、QT 間隔延長以外の心臓障害の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における QT 間隔延長以外の心臓障害の発現状況について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起するとともに、本薬投与による QT 間隔延長以外の心臓障害の発現状況については、引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

8) 血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による血栓塞栓症について、以下のように説明している。

血栓塞栓症を示す有害事象として、MedDRA 検索式の「動脈の塞栓及び血栓」、「静脈の塞栓及び血栓」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓及び血栓」及び「血栓性静脈炎」に該当する基本語を集計した。

第Ⅱ相試験併合成績における血栓塞栓症の発現状況は下表のとおりであった。

血栓塞栓症（第Ⅱ相試験併合成績）		
基本語 (MedDRA/J ver18.0)	例数 (%)	
	411 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	39 (9.5)	14 (3.4)
肺塞栓症	17 (4.1)	9 (2.2)
深部静脈血栓症	12 (2.9)	1 (0.2)
脳梗塞	3 (0.7)	2 (0.5)
脳血管発作	3 (0.7)	2 (0.5)
塞栓性脳梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)
塞栓性脳卒中	1 (0.2)	1 (0.2)
脾臓梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)
頸静脈血栓症	1 (0.2)	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.2)	0
動脈血栓症	1 (0.2)	0
網膜静脈閉塞	1 (0.2)	0
血栓性静脈炎	1 (0.2)	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.2)	0
播種性血管内凝固	1 (0.2)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	0

第Ⅱ相試験併合成績において、重篤な血栓塞栓症は 17/411 例（4.1%：肺塞栓症 11 例、脳梗塞、脳血管発作及び深部静脈血栓症各 2 例、塞栓性脳卒中、播種性血管内凝固及び一過性脳虚血発作各 1 例（重複あり））に認められ、うち 1 例（脳血管発作）は死亡に至った。重篤な血栓塞栓症のうち、脳梗塞、肺塞栓症及び播種性血管内凝固各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止及び休薬に至った血栓塞栓症はそれぞれ 6/411 例（1.5%：脳血管発作及び肺塞栓症各 2 例、脳梗塞及び塞栓性脳梗塞各 1 例）及び 3/411 例（0.7%：肺塞栓症 2 例及び播種性血管内凝固 1 例）に認められた。減量に至った血栓塞栓症は認められなかった。

また、本薬の他の臨床試験において、重篤な血栓塞栓症は 21 例（肺塞栓症 12 例、血栓性静脈炎及び虚血性脳卒中 2 例、ストレス心筋症、心筋梗塞、深部静脈血栓症、塞栓性脳卒中、脳血管発作、肺動脈血栓症、末梢動脈血栓症及び塞栓症各 1 例（重複あり））に認められ、うち、肺塞栓症 2 例（AURA 試験の第Ⅰ相部分、本薬 20mg 投与及び 80mg 投与各 1 例）及び肺動脈血栓症 1 例（AURA 試験の第Ⅰ相部分、本薬 40mg 投与）は本薬との因果関係が否定されなかった。

さらに、申請者は本薬による血栓塞栓症について、以下のように説明している。

がん患者において、血栓塞栓症の発現が多くなることが知られている（Crit Rev Oncol Hematol 2004; 50: 187-96）。NSCLC 患者においては、血栓塞栓症を合併していることが特に多いとされ、発現率は 3.0～13.8%と報告されており（Multidisciplinary Respir Med 2015; 10: 28）、本臨床試験における血栓塞栓症の発現率と同程度である。したがって、第Ⅱ相試験併合成績において、発現した血栓塞栓症が本薬によるものとは断定できないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において認められた血栓塞栓症については、血栓塞栓症に関連する既往歴等との関連も考えられるものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症の発現が認められていることを踏まえると、血栓塞栓症の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における血栓塞栓症の発現状況について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起するとともに、本薬投与による血栓塞栓症の発現状況については、引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

9) 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症を示す有害事象として、MedDRA 器官別大分類「感染症及び寄生虫症」に属する基本語を集計した。

第Ⅱ相試験併合成績における感染症の発現状況は下表のとおりであった。

基本語 (MedDRA/J ver18.0)	発現率が 1%以上であった感染症（第Ⅱ相試験併合成績）	
	例数 (%)	
	411 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	212 (51.6)	24 (5.8)
爪囲炎	72 (17.5)	0
鼻咽頭炎	35 (8.5)	0
上気道感染	30 (7.3)	1 (0.2)
尿路感染	24 (5.8)	1 (0.2)
肺炎	16 (3.9)	11 (2.7)
結膜炎	12 (2.9)	0
気管支炎	8 (1.9)	0
咽頭炎	8 (1.9)	0
インフルエンザ	8 (1.9)	2 (0.5)
膀胱炎	7 (1.7)	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	7 (1.7)	0
副鼻腔炎	6 (1.5)	0
細菌性尿路感染	6 (1.5)	2 (0.5)
膿疱性皮疹	6 (1.5)	0
帯状疱疹	5 (1.2)	0
胃腸炎	4 (1.0)	1 (0.2)
肺感染	4 (1.0)	1 (0.2)
毛包炎	4 (1.0)	0

第Ⅱ相試験併合成績において、重篤な感染症は 25/411 例（6.1%：肺炎 11 例、インフルエンザ 3 例、尿路感染 2 例、虫垂炎、気管支肺炎、胃腸炎、肺感染、咽頭膿瘍、サルモネラ性敗血症、敗血症、上気道感染、ウイルス感染及び細菌性尿路感染各 1 例（重複あり））に認められ、うち 4/411 例（1.0%：肺炎 3 例、細菌性尿路感染 1 例）は死亡に至った。重篤な感染症のうち、インフルエンザ及び肺感染各 1 例は本薬との因果関係が否定されなか

った。投与中止、減量及び休薬に至った感染症はそれぞれ、1/411 例 (0.2%)、1/411 例 (0.2%) 及び 18/411 例 (4.4%) に認められた。

また、本薬の他の臨床試験において、重篤な感染症が 37 例（肺炎 14 例、肺感染 2 例、下気道感染、レンサ球菌性菌血症、処置後感染、丹毒、膿瘍、細菌性尿路感染、気管支炎、医療機器関連感染、急性腎盂腎炎、敗血症、敗血症性ショック、細菌性敗血症、上気道感染、肺炎球菌性肺炎、ウイルス血症、菌血症、縦隔炎、細菌性気道感染、クレブシエラ感染、蜂巣炎、RS ウイルス感染、大葉性肺炎及び感染性胸水各 1 例（重複あり））に認められ、うち 10 例（肺炎 7 例、敗血症性ショック、肺感染及び細菌性気道感染各 1 例）は死亡に至った。死亡に至った感染症のうち、肺炎 1 例（AURA 試験の第 I 相部分、本薬 20mg 投与）、及び重篤な感染症（死亡例は除く）のうち、大葉性肺炎 1 例（D5160C000012 試験、本薬 80mg 投与）は本薬との因果関係が否定されなかった。

臨床試験において発現が認められた重篤な感染症の多くは肺炎等の肺感染であった。肺癌患者において、化学療法を受けない場合においても、肺感染を 2～5%程度で発現すると報告されており（Lancet Oncol 2015; 13; 528-38、N Engl J Med 2005; 353: 123-32、Lancet 2005; 366: 1527-37 等）、本臨床試験における発現状況と同様であることを踏まえると、発現した肺感染が本薬によるものとは断定できないものと考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験における本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症の発現は限定的であるものの、本薬との因果関係の否定できない死亡に至った感染症が認められていること及び本薬投与により血球減少が認められており、血球減少は感染症の発現リスクとなり得ることから、感染症の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起するとともに、本薬投与による感染症の発現状況については、引き続き情報収集し、新たな情報が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

10) 下痢

申請者は、本薬投与による下痢について、以下のように説明している。

AURA 試験の第 II 相部分及び AURA2 試験では、下痢が発現した際に対症療法（止痢剤の投与等）、本薬の休薬等の適切な対応がなされるよう注意喚起した。

第 II 相試験併合成績において、下痢は 174/411 例 (42.3%) に認められ、うち 4/411 例 (1.0%) では Grade 3 の下痢が認められた。死亡に至った下痢は認められなかった。重篤な下痢は 1/411 例 (0.2%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止及び休薬に至った下痢はそれぞれ 1/411 例 (0.2%) 及び 4/411 例 (1.0%) に認められた。減量に至った下痢は認められなかった。第 II 相試験併合成績における下痢の初回発現時期（中央値）（範囲）は 18 日（1～251 日）であり、下痢の初回発現に限定しない全エピソード（263 件）の総持続期間の中央値（範囲）は 81 日（1～310 日）であった。また、すべての下痢のうち、止痢剤等による治療は 95/263 件（36.1%）に対して実施され、うち 61 件は回復し 34 件は未回復であった。下痢発現時に電解質異常、脱水及び腎機能障害が認められた患者は、それぞれ 6、2 及び 1 例であった。

また、本薬の他の臨床試験において、重篤な下痢は 7 例に認められ、うち 4 例（AURA 試験の第 I 相部分、本薬 20mg 投与及び 80mg 投与各 1 例、160mg 投与 2 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

第 II 相試験併合成績において認められた下痢の多くは Grade 2 以下であるものの、第 II 相試験併合成績における下痢の発現率は高かったこと等から、本薬投与による下痢の発現状況及び投与中に下痢が発現した際には適切な対応を行う必要があることについて、添付

文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

11) 消化管障害（下痢を除く）

申請者は、本薬投与による消化管障害（下痢を除く）（以下、「消化管障害」）について、以下のように説明している。

消化管障害に関連する事象として、MedDRA 器官別大分類「胃腸障害」に属する基本語（「下痢」を除く）、「感染症及び寄生虫症」に属する基本語「胃腸炎」及び「クロストリジウム菌性胃腸炎」、並びに「傷害、中毒及び処置合併症」に属する基本語「放射線胃腸炎」を集計した。

第Ⅱ相試験併合成績における消化管障害の発現状況は下表のとおりであった。

発現率が1%以上であった消化管障害（第Ⅱ相試験併合成績）		
基本語 (MedDRA/J ver18.0)	例数 (%)	
	411 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	223 (54.3)	8 (1.9)
悪心	69 (16.8)	2 (0.5)
便秘	62 (15.1)	1 (0.2)
口内炎	49 (11.9)	0
嘔吐	39 (9.5)	2 (0.5)
上腹部痛	23 (5.6)	1 (0.2)
腹痛	20 (4.9)	0
口内乾燥	20 (4.9)	0
消化不良	10 (2.4)	0
嚥下障害	10 (2.4)	0
胃食道逆流性疾患	10 (2.4)	0
口腔内潰瘍形成	8 (1.9)	0
腹部膨満	7 (1.7)	0
胃炎	5 (1.2)	1 (0.2)
腹部不快感	4 (1.0)	0
痔核	4 (1.0)	0

第Ⅱ相試験併合成績において、重篤な消化管障害は 7/411 例（1.7%：便秘、単径ヘルニア、悪心、嘔吐、腹痛、胃炎、小腸閉塞及び胃腸炎各 1 例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。投与中止、減量及び休薬に至った消化管障害は、それぞれ 1/411 例（0.2%）、2/411 例（0.5%）及び 7/411 例（1.7%）に認められた。消化管障害の初回発現時期（中央値）（範囲）は 43 日（1～277 日）であった。

また、本薬の他の臨床試験において、重篤な消化管障害は 16 例（悪心 5 例、嘔吐 3 例、嚥下障害 2 例、膵炎、食中毒、腸閉塞、上腹部痛、吐血、小腸潰瘍、イレウス、食道狭窄及び食道炎各 1 例（重複あり））に認められ、うち 4 例（嘔吐 2 例：AURA 試験の第Ⅰ相部分、本薬 20mg 投与及び 160mg 投与各 1 例、悪心 1 例：AURA 試験の第Ⅰ相部分、本薬 20mg 投与、腸閉塞 1 例：AURA 試験の第Ⅰ相部分、本薬 160mg 投与）は本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験における重篤な消化管障害の発現は限定的であるものの、悪心、嘔吐及び口内炎は既存の EGFR-TKI を使用する際に注意を要する有害事象であること、並びに本薬投与による消化管障害全体の発現率が高かったことから、臨床試験における主な消化管障害の発現状況については、添付文書を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

12) 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験において、皮膚障害の予防として保湿クリームの使用を推奨し、皮膚障害が発現した際には、対症療法（外用剤の使用等）、本薬の休薬等による適切な対応を行うよう注意喚起した。

皮膚障害を示す有害事象として、MedDRA 大器官別分類の「皮膚及び皮下組織障害」に属する基本語のうち、爪に関連する基本語*を除いた、皮膚障害に該当する基本語及び MedDRA 基本語の「乾燥症」を集計した。

*: MedDRA 高位語の「爪及び爪床の状態（感染及び外寄生を除く）」に属する基本語並びに MedDRA 基本語の「爪感染」、「爪囲炎」及び「爪床感染」

第Ⅱ相試験併合成績における皮膚障害の発現状況は下表のとおりであった。

発現率が1%以上であった皮膚障害（第Ⅱ相試験併合成績）		
基本語 (MedDRA/J ver18.0)	例数 (%)	
	411 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	262 (63.7)	3 (0.7)
発疹	98 (23.8)	0
皮膚乾燥	95 (23.1)	0
そう痒症	57 (13.9)	0
ざ瘡様皮膚炎	28 (6.8)	0
皮膚亀裂	24 (5.8)	0
斑状丘疹状皮疹	23 (5.6)	1 (0.2)
脱毛症	14 (3.4)	0
紅斑	11 (2.7)	1 (0.2)
乾燥症	10 (2.4)	0
ざ瘡	9 (2.2)	0
皮膚剥脱	6 (1.5)	0
膿疱性皮疹	6 (1.5)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (1.2)	0
毛包炎	4 (1.0)	0
丘疹性皮疹	4 (1.0)	0
蕁麻疹	4 (1.0)	0
寝汗	4 (1.0)	0

第Ⅱ相試験併合成績において、重篤な皮膚障害は認められなかった。投与中止、減量及び休薬に至った皮膚障害は、それぞれ 1/411 例 (0.2%)、1/411 例 (0.2%) 及び 2/411 例 (0.2%) に認められた。

第Ⅱ相試験併合成績における日本人の皮膚障害は全 Grade で 56/80 例 (70.0%)、Grade 3 以上は 2/80 例 (2.5%) であり、休薬、減量及び投与中止に至った皮膚障害は、それぞれ 2/80 例 (2.5%)、1/80 例 (1.3%) 及び 1/80 例 (1.3%) に認められた。

また、本薬の他の臨床試験において、重篤な皮膚障害が 1 例（皮膚毒性、AURA 試験の第Ⅰ相部分、本薬 80mg 投与）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

第Ⅱ相試験併合成績において認められた皮膚障害の多くは Grade 2 以下であるものの、第Ⅱ相試験併合成績における皮膚障害の発現率は高かったこと等から、本薬投与による皮膚障害の発現状況及び投与中に皮膚障害が発現した際には適切な対応を行う必要があることについて、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

13) 爪の障害

申請者は、本薬投与による爪の障害について、以下のように説明している。

AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験において、爪の障害の予防として保湿クリームの使用を推奨し、爪の障害が発現した際には、対症療法（外用剤の使用等）、本薬の休薬等による適切な対応を行うよう注意喚起した。

爪の障害を示す有害事象として、MedDRA 高位語の「爪及び爪床の状態（感染及び外寄生を除く）」に属する基本語並びに MedDRA 基本語の「爪感染」、「爪囲炎」及び「爪床感染」を集計した。

第Ⅱ相試験併合成績における爪の障害の発現状況は下表のとおりであった。

発現率が 1%以上であった爪の障害（第Ⅱ相試験併合成績）		
基本語 (MedDRA/J ver18.0)	例数 (%)	
	411 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	107 (26.0)	0
爪囲炎	72 (17.5)	0
爪の障害	13 (3.2)	0
爪破損	11 (2.7)	0
爪変色	5 (1.2)	0
爪線状隆起	5 (1.2)	0

第Ⅱ相試験併合成績において、重篤な爪の障害、並びに休薬及び投与中止に至った爪の障害は認められなかった。減量に至った爪の障害は 1/411 例（0.2%）に認められた。

また、本薬の他の臨床試験において、重篤な爪の障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

第Ⅱ相併合成績において認められた爪の障害はいずれも Grade 2 以下であるものの、第Ⅱ相試験併合成績における爪の障害の発現率は高かったこと等から、本薬投与による爪の障害の発現状況及び投与中に爪の障害が発現した際には適切な対応を行う必要があることについて、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

14) その他

申請者は、非臨床試験成績等を基に、本薬の臨床使用時に発現するリスクのある角膜障害（「3. (iii) <審査の概略> (1) 角膜への影響について」の項参照）等について、以下のように説明している。

角膜障害を含む眼障害を示す有害事象として、MedDRA 器官別大分類「眼障害」に属する基本語を集計した。

第Ⅱ相試験併合成績における眼障害の発現状況は下表のとおりであった。

発現率が 1%以上であった眼障害（第Ⅱ相試験併合成績）		
基本語 (MedDRA/J ver18.0)	例数 (%)	
	411 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	74 (18.0)	1 (0.2)
眼乾燥	23 (5.6)	0
霧視	12 (2.9)	0
白内障	6 (1.5)	1 (0.2)
眼瞼炎	4 (1.0)	0
眼刺激	4 (1.0)	0
眼痛	4 (1.0)	0
流涙増加	4 (1.0)	0
硝子体浮遊物	4 (1.0)	0

第Ⅱ相試験併合成績において、重篤な眼障害及び投与中止に至った眼障害は認められなかった。減量及び休薬に至った眼障害は各 1/411 例（0.2%）に認められた。

また、本薬の他の臨床試験において、重篤な眼障害が 1 例（角膜びらん：AURA 試験の第Ⅰ相部分、本薬 80mg 投与）認められ、本薬との因果関係は否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

第Ⅱ相試験併合成績において、本薬投与による眼障害の多くは Grade 2 以下の事象であり、現時点において、安全性上特に問題となる眼障害の発現は認められていないと考える。ただし、本薬の非臨床試験において角膜の所見が認められており、その回復性は明らかではないこと（「3. (iii) <審査の概略> (1) 角膜への影響について」の項参照）、角膜障害は既存の EGFR-TKI において注意を要する有害事象として知られていること等を考慮すると、本薬の臨床使用時に角膜障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における角膜障害の発現状況について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起するとともに、本薬投与による角膜障害の発現状況については、引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

（4）臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の使用中止又は使用後に病勢進行した、EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の内容が設定されていた。

- EGFR-TKI 未治療の切除不能及び再発 NSCLC に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬は EGFR T790M 変異陽性が確認された患者に投与すること。EGFR T790M 変異の検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いて測定すること。
- 患者の前治療等について「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに本項における以下に示す検討の結果、効能・効果を「EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR T790M 変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

1) 本薬の投与対象及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、EGFR-TKI に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC に対する本薬の記載は、以下のとおりであった。なお、現時点では、EBM の手法による肺癌診療ガイドライン 2014 年版 日本肺癌学会編（金原出版株式会社、2014 年）、及び新臨床腫瘍学 改訂第 4 版（南江堂、2015 年）には、本薬の記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- 米国 NCCN ガイドライン (v.3.2016) : EGFR 活性型変異陽性の進行・再発 NSCLC において、EGFR-TKI 治療後に病勢進行が確認され、EGFR T790M 変異陽性であった場合、本薬が推奨される (Category 2A)。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2015 年 12 月 15 日版) : EGFR-TKI 治療後に病勢進行が確認され、EGFR T790M 変異陽性であった場合、本薬が推奨される。

<教科書>

DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principle & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2014, USA) :

EGFR-TKI に耐性となった EGFR 活性化変異陽性の NSCLC に対して、本薬等の EGFR-TKI の開発が行われており、臨床試験で有用性が期待できる結果が報告されている。

申請者は、本薬の投与対象について、以下のように説明している。

AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験の結果、EGFR-TKI による治療後に病勢進行した、EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する臨床的有用性が示されたことを考慮すると、当該患者に対する治療選択肢の一つとして本薬は位置付けられると考える。したがって、本薬の投与対象が明確になるよう、申請効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を上記のように設定した。

なお、現在、本承認申請における本薬の対象に関する検証的試験として、国際共同第Ⅲ相試験 (D5160C00003 試験、以下、「AURA3 試験」)*が実施中である。

*: EGFR-TKI による一次治療後に病勢進行が認められ、かつ EGFR T790M 変異陽性の進行・再発 NSCLC 患者 (目標症例数: 410 例) を対象に、本薬単独投与と、白金系抗悪性腫瘍剤及びペメトレキセドナトリウム水和物の併用投与の有効性及び安全性を比較する非盲検無作為化試験 (20 年 月 に登録終了予定、20 年 月に主要解析結果が得られる予定)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、本薬を効能・効果を「EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

ただし、本承認申請においては、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性評価が行われ、延命効果に関する情報が得られておらず、本薬以外の治療法の実施についても慎重に検討する必要があることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

2) EGFR T790M変異検査について

申請者は、EGFR T790M検査について、以下のように説明している。

AURA試験の第Ⅱ相部分及びAURA2試験では、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社の「コバスEGFR検出キット」によりEGFR T790M変異陽性と判定された患者が、対象患者とされた(「(i) <提出された資料の概略> (1) 分析法」の項参照)。その後、AURA試験の第Ⅱ相部分及びAURA2試験に登録された患者検体を用いて、「コバスEGFR検出キット」と「コバスEGFR変異検出キット」を改良したロシュ・ダイアグノスティックス株式会社の「コバスEGFR変異検出キットv2.0」との同等性が検討された結果、陽性一致率は96.6%、陰性一致率は96.3%及び全体一致率は96.5%であった。

上記の検討結果を考慮すると、「コバスEGFR検出キット」と「コバスEGFR変異検出キットv2.0」によりEGFR T790M陽性と診断された患者集団は同一であるとみなすことが可能

と考えることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社が承認申請中の「コバスEGFR変異検出キットv2.0」により患者を選択することが適切であると考ええる。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR T790M 変異陽性が確認された患者に投与すること。EGFR T790M 変異の検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いて測定すること。

機構は、申請者の説明を了承した。

3) 術後補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、術後補助化学療法における本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、当該内容を効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはオシメルチニブとして1日1回80mgを経口投与する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、以下の旨が設定されていた。

- 有害事象が発現した場合の本薬の休薬、減量及び中止基準。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を「通常、成人にはオシメルチニブとして80mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と記載整備して設定することが適切と判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、申請者が提示した上記の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

EGFR-TKIによる治療後に病勢進行したEGFR活性化変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象に、本薬の最大耐量を検討する目的で実施されたAURA試験の第I相部分における下記の安全性及び有効性の成績より、本薬の推奨投与量を80mgと判断した。

- 用量漸増期において、1日投与量として本薬240mgまで投与し、用量制限毒性は認められなかったものの、用量拡大期において、本薬80mg投与時と比較して、本薬160mg及び240mg投与時では減量に至った有害事象の発現率が高い傾向が認められたこと。
- 有効性について、本薬160mg及び240mg投与時における奏効率は本薬80mg投与時と同様であったこと。

その結果、AURA試験の第II相部分及びAURA2試験では、本薬80mgをQD反復経口投与することとして実施し、EGFR-TKIに抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発NSCLC患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、申請用法・用量としてAURA試験の第II相部分及びAURA2試験で設定された用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 休薬・減量・中止基準について

申請者は、本薬の休薬、減量、中止及び投与再開の目安について、以下のように説明し

ている。

AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験では、休薬・減量・中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性が確認されたことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、当該試験における休薬・減量基準を参考に、臨床試験における有害事象の発現状況を考慮し、下記の目安を設定した。なお、AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験の治験実施計画書において、下表の「その他」に該当する副作用発現後、本薬の投与を再開する場合の本薬の用量（副作用発現前と同じ用量又は減量した用量）は、治験責任医師の判断で選択することとされていた。

- 副作用がみられた場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。

本薬の休薬、減量及び中止基準の目安

器官名	副作用	休薬、減量又は中止	投与再開時の用法・用量
呼吸器系	間質性肺疾患/肺臓炎	投与を中止する。	—
心臓系	500msec を超える QTc 値が少なくとも 2 回認められる	481msec 未満に回復するまで休薬する。ただし本薬開始前の QTc 値が 481msec 以上であった場合、開始前のレベルに回復するまで休薬する。	40mg1 日 1 回に減量
	重篤な不整脈の症状/兆候を伴う QTc 値延長	投与を中止する。	
その他	Grade 3 以上の副作用	Grade 0～2 に改善するまで休薬する（最長 3 週間とする）。	80mg 又は 40mg 1 日 1 回投与
		3 週間以内に Grade 0～2 に改善しない場合は投与を中止すること。	—

Grade は CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.4.0 に基づく。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって投与される薬剤であることを考慮すると、申請者の説明は概ね了承可能である。ただし、臨床試験において本薬は QT 間隔延長作用を有することが示されており、QT 間隔延長が発現した場合の本薬の用量調節の基準については、AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験の規定を踏まえ、500msec を超える QTc 値が認められた場合には、本薬を休薬するよう設定することが適切であると考えられる。したがって、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記のように設定することが適切であると判断した。

- 副作用がみられた場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。本薬を減量する場合には、40mg を 1 日 1 回投与すること。

本薬の休薬、減量及び中止基準の目安

副作用	程度	処置
間質性肺疾患/肺臓炎	—	本薬の投与を中止する。
QT 間隔延長	500msec を超える QTc 値が認められる	481msec 未満又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。481msec 未満又はベースラインに回復した後、本薬を減量し、投与を再開する。3 週間以内に回復しない場合は本薬の投与を中止すること。
	重篤な不整脈の症状/兆候を伴う QT 間隔延長	本薬の投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3 以上	Grade 2 以下に改善するまで本薬を休薬する。Grade 2 以下に回復した後、必要に応じて本薬の減量を考慮し、投与を再開する。3 週間以内に Grade 2 以下に回復しない場合は本薬の投与を中止すること。

Grade は CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.4.0 に基づく。

3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、他の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されない旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起すると説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目については、第Ⅱ相試験併合成績において発現率が高く、かつ発現した際に重篤な転帰をたどる可能性が高い事象である ILD を設定した。また、臨床試験において重篤例等は認められないものの、本薬の非臨床試験成績及び臨床試験における発現状況から、本薬の臨床使用時に重要なリスクとなる可能性がある QT 間隔延長についても設定した。さらに、本薬の臨床試験において下痢、発疹、皮膚乾燥及び爪囲炎の全 Grade での発現率が高いことを考慮し、本薬の臨床使用時に重要なリスクとなる可能性がある Grade 3 以上の下痢、発疹、皮膚乾燥及び爪囲炎についても重点調査項目に設定した。

本調査の調査予定症例数については、下記の理由から、ILD のリスク因子の解析が可能となる 3,000 例と設定した。

- ILD の発現に関連すると考えられるリスク因子について、現時点までに得られている臨床試験の日本人患者での情報から、各リスク因子の低リスク集団における ILD の発現率は 4%未満とはならないことが想定される。検討するリスク因子の低リスク集団と高リスク集団における患者数の比が 3:1 の場合、低リスク集団の発現率を 4%、低リスク集団に対する高リスク集団のオッズ比を 2.0 とすると、両側有意水準 5%の検定において、検出力 90%を担保するために必要な症例数は約 2,200 例となる。ただし、検討するリスク因子に応じて、低リスク集団と高リスク集団における患者数の比が異なる可能性が高いこと等を考慮すると、より多くの患者を登録することが望ましいと考え、3,000 例と設定した。

本調査の観察期間については、①重点調査項目に設定した ILD の日本人集団での発現時期は、最も遅い場合で投与開始 230 日後であったこと、②重点調査項目に設定した QT 間隔延長及び重点調査項目に関連した事象（全 Grade での下痢、発疹、皮膚乾燥及び爪囲炎）の全体集団での発現時期は、すべての発現症例で投与開始から 1 年未満であったことを考慮し、12 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本承認申請において提出された資料では、本薬の安全性に関する情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査として、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。また、「(3) 3) ILD 様事象」の項における検討を踏まえ、本薬投与時においては、ILD のリスクに関する安全対策は特に重要であり、本調査において、ILD の発現状況に関する情報収集に加えて、ILD のリスク因子に関する解析も行い、得られた結果について速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。なお、本調査の最終結果を待たずに、一定の情報が蓄積される過程において中間解析を実施し、当該解析結果を基に、安全監視計画の変更、医療現場への情報提供等の適切な対応を行っていくことを検討する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、申請者が設定した項目に加えて、本薬の投与に際して注意を要する有害事象である血液毒性、肝障害、心臓障害（QT間隔延長を除く）、血栓塞栓症、感染症及び角膜障害を設定する必要があると考える。

本調査の調査予定症例数については、ILDのリスク因子を検討することは重要であると考えことから、申請者の計画どおりに設定することは差し支えないと考える。また、本調査の観察期間については、追加する項目も含めた重点調査項目に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で、再検討する必要があると考える。

(7) 製造販売後のリスク最小化活動について

申請者は、製造販売後のリスク最小化活動について、以下のように説明している。

本薬投与時に特に注意を要する有害事象であり、かつ医薬品リスク管理計画（案）の重要な特定されたリスクに設定予定であるILDについて、①第Ⅱ相試験併合成績において、外国人集団と比較して日本人集団での発現率が高いこと、②第Ⅱ相試験併合成績において致死的な事象が認められていること等から、ILDの発現の懸念に対する製造販売後の安全性を確保するために、追加のリスク最小化活動の一つとして、医薬品の使用条件を設定し、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師の下で、本薬による治療が適切と判断される症例に対して本薬の投与が徹底されるよう、施設要件・医師要件の設定、適正使用ガイド等を用いた医療従事者への事前説明、投与前適正使用チェックシート等を用いた投与患者の適切な選定、薬局・卸での安全対策等への協力依頼等を実施する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験におけるILDの発現率、重篤性等を考慮すると、本薬投与においては、緊急時に十分対応できる施設において、ILD等の本薬のリスクについて十分な知識があり、かつリスク管理が可能な医師により適切な患者に対して投与が行われるように、対策を講じることが特に重要であると考え。また、本薬投与に際して、患者に対しても、本薬の安全性、有効性等に関する十分な説明が行われるような対策を十分に講じる必要があると考える。申請者の計画する上記の追加のリスク最小化活動の実施内容については特段の問題はないと考えるが、当該リスク最小化活動については、安全性定期報告時等の節目となる時期において、その時点における最新の情報を踏まえて適宜継続の可否等を検討することが適切であると考え。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（D5160C00001試験（AURA試験））

1) 第Ⅰ相部分

有害事象は用量漸増期の二次治療以降のカプセル剤投与群 31 例全例及び錠剤投与群 12 例全例、並びに用量拡大期の一次治療のカプセル剤投与群 60 例全例、二次治療以降のカプセル剤投与群 268/271 例（98.9%）及び錠剤投与群 25/28 例（89.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 27/31 例（87.1%）及び 12 例全例、並びに 59/60 例（98.3%）、231/271 例（85.2%）及び 24/28 例（85.7%）に認められた。

重篤な有害事象は、用量漸増期の二次治療以降のカプセル剤投与群の 9/31 例（29.0%）及び錠剤投与群の 4/12 例（33.3%）、並びに用量拡大期の一次治療のカプセル剤投与群の 14/60 例（23.3%）、二次治療以降のカプセル剤投与群の 78/271 例（28.8%）及び錠剤投与群の 4/28 例（14.3%）に認められた。第Ⅰ相部分全体で 5 例以上に認められた重篤な有害事

象は、肺炎 13 例 (3.2%)、肺塞栓症 12 例 (3.0%)、下痢及び肺臓炎各 7 例 (1.7%)、悪心 5 例 (1.2%) であった。このうち、肺臓炎 7 例、下痢 4 例、肺塞栓症及び悪心 2 例、肺炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、用量漸増期の二次治療以降のカプセル剤投与群の 2/31 例 (6.5%)、並びに用量拡大期の一次治療のカプセル剤投与群の 5/60 例 (8.3%)、二次治療以降のカプセル剤投与群の 27/271 例 (10.0%) 及び錠剤投与群の 4/28 例 (14.3%) に認められた。第 I 相部分全体で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 9 例 (2.2%)、肺炎 3 例 (0.7%) であった。このうち、肺臓炎 9 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

2) 第 II 相部分

有害事象は 198/201 例 (98.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、183/201 例 (91.0%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver18.0)	例数 (%)	
	本薬群 201 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	198 (98.5)	60 (29.9)
感染症及び寄生虫症		
爪囲炎	40 (19.9)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	20 (10.0)	4 (2.0)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	36 (17.9)	2 (1.0)
神経系障害		
頭痛	22 (10.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	32 (15.9)	0
胃腸障害		
便秘	30 (14.9)	1 (0.5)
下痢	93 (46.3)	2 (1.0)
悪心	35 (17.4)	2 (1.0)
口内炎	27 (13.4)	0
嘔吐	23 (11.4)	2 (1.0)
皮膚及び皮下組織障害		
皮膚乾燥	43 (21.4)	0
そう痒症	25 (12.4)	0
発疹	49 (24.4)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	27 (13.4)	1 (0.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
無力症	20 (10.0)	3 (1.5)
疲労	25 (12.4)	2 (1.0)
臨床検査		
血小板数減少	27 (13.4)	1 (0.5)

重篤な有害事象は、41/201 例 (20.4%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 7 例 (3.5%)、肺塞栓症及び肺臓炎各 3 例 (1.5%) であった。このうち、肺臓炎 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、12/201 例 (6.0%) に認められた。3 例以上に認

められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、間質性肺疾患及び肺臓炎各 3 例（1.5%）であり、これらの事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

（2）国際共同第Ⅱ相試験（D5160C00002試験（AURA2試験））

有害事象は 203/210 例（96.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、172/210 例（81.9%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver18.0)	発現率が 10%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	203 (96.7)	61 (29.0)
感染症及び寄生虫症		
爪囲炎	32 (15.2)	0
鼻咽頭炎	21 (10.0)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	29 (13.8)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	25 (11.9)	1 (0.5)
胃腸障害		
便秘	32 (15.2)	0
下痢	81 (38.6)	2 (1.0)
悪心	34 (16.2)	0
口内炎	22 (10.5)	0
皮膚及び皮下組織障害		
皮膚乾燥	52 (24.8)	0
そう痒症	32 (15.2)	0
発疹	49 (23.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	25 (11.9)	2 (1.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	32 (15.2)	0

重篤な有害事象は、42/210 例（20.0%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺塞栓症 8 例（3.8%）、肺炎 4 例（1.9%）であった。このうち、肺塞栓症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、11/210 例（5.2%）に認められた。3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（3）海外第Ⅰ相試験（D5160C00009試験）

有害事象は 22/38 例（57.9%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、9/38 例（23.7%）に認められた。

重篤な有害事象は、1/38 例（2.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、心房粗動 1 例（2.6%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（4）海外第Ⅰ相試験（D5160C00005試験）

1) パートA（相対的BAの検討）

有害事象は 10/16 例（62.5%）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) パートB (食事の影響の検討)

有害事象は 6/16 例 (37.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1/16 例 (6.3%) に認められた。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/16 例 (6.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加 1 例 (6.3%) であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (D5160C00010試験)

1) 投与期1 (本薬とオメプラゾールとの併用投与)

有害事象は 24/68 例 (35.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、2/68 例 (2.9%) に認められた。

重篤な有害事象は、3/68 例 (4.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、トランスアミナーゼ上昇 2 例 (2.9%)、胆石症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 例 (1.5%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3/68 例 (4.4%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、トランスアミナーゼ上昇 2 例 (2.9%)、胆石症及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 例 (1.5%) であり、これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

2) 投与期2 (本薬単独投与)

有害事象は 10/47 例 (21.3%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (D5160C00011試験)

有害事象は 7/8 例 (87.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1/8 例 (12.5%) に認められた。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(7) 海外第 I 相試験 (D5160C00012試験)

有害事象は 26/39 例 (66.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、6/39 例 (15.4%) に認められた。

重篤な有害事象は、3/39 例 (7.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、RS ウイルス感染、大葉性肺炎及び肝酵素上昇各 1 例 (2.6%) であった。このうち、大葉性肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(8) 海外第 I 相試験 (D5160C00013試験)

有害事象は 39/41 例 (95.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 33/41 例 (80.5%) に認められた。

重篤な有害事象は、7/41 例 (17.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、高カリウム血症、倦怠感、大腿骨骨折、血栓性静脈炎、インフルエンザ、筋力低下及びうっ血性心不全各 1 例 (2.4%) であった。このうち、うっ血性心不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(9) 海外第 I 相試験 (D5160C00014試験)

有害事象は 44/52 例 (84.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 28/52 例 (53.8%) に認められた。

重篤な有害事象は、4/52 例 (7.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、骨髓異形成症候群、血栓性静脈炎、左脚ブロック及び感染性胸水各 1 例 (1.9%) であった。このうち、左脚ブロック 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(10) 海外第 I 相試験 (D5160C00019試験)

有害事象は 40/44 例 (90.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 22/44 例 (50.0%) に認められた。

重篤な有害事象は、2/44 例 (4.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、胸水及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 例 (2.3%) であった。このうち、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/44 例 (2.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸困難 1 例 (2.3%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、上皮増殖因子受容体 (以下、「EGFR」) チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性であり、かつ *EGFR* 遺伝子エクソン 20 の 790 番目のスレオニン (T) がメチオニン (M) に置換された *EGFR* T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する本薬の一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、*EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性となる *EGFR* T790M 変異陽性の腫瘍に対して腫瘍増殖抑制作用を有する新有効成分含有医薬品であり、*EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の *EGFR* T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、安全性、効能・効果、製造販売後の検討事項、製造販売後のリスク最小化活動等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 2 月 15 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	タグリッソ錠 40mg、同錠 80mg
〔一 般 名〕	オシメルチニブメシル酸塩
〔申 請 者 名〕	アストラゼネカ株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 8 月 21 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、以下の点を考慮し、既存の上皮増殖因子受容体（以下、「EGFR」）チロシンキナーゼ阻害剤（以下、EGFR-TKI）による治療後に病勢進行した *EGFR* 遺伝子エクソン 20 の 790 番目のスレオニン (T) がメチオニン (M) に置換された EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (D5160C00001 試験、以下、「AURA 試験」) の第 II 相部分及び国際共同第 II 相試験 (D5160C00002 試験、以下、「AURA2 試験」) における奏効率の結果等から、AURA 試験の第 II 相部分及び AURA2 試験の対象患者に対して、オシメルチニブメシル酸塩（以下、「本薬」）の一定の有効性は示されたと判断した。

- EGFR-TKI に対する耐性獲得機序として EGFR T790M 変異が報告されていること。
- 本薬は EGFR T790M 変異陽性の腫瘍に対しても増殖抑制作用が示された EGFR-TKI であること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、間質性肺疾患（以下、「ILD」）様事象、QT 間隔延長、血液毒性、肝障害、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、血栓塞栓症及び感染症であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・投与中止等の適切な対応がなされ、かつ ILD 等の重篤な有害事象に対する厳重な注意と管理・対応によって安全管理がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、AURA 試験の第 II 相部分及び AURA2 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考えることから、本薬の効能・効果を「EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術

不能又は再発非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。また、本承認申請においては、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性評価が行われ、延命効果に関する情報が得られておらず、本薬以外の治療法の実施についても慎重に検討する必要があること等から、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を設定する必要があると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR T790M 変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いて測定すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項に以下の旨を設定した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはオシメルチニブとして 80mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用がみられた場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。本薬を減量する場合には、40mg を 1 日 1 回投与すること。

本薬の休薬、減量及び中止基準の目安

副作用	程度	処置
間質性肺疾患/肺臓炎	－	本薬の投与を中止する。
QT 間隔延長	500msec を超える QTc 値が認められる	481msec 未満又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。481msec 未満又はベースラインに回復した後、本薬を減量し、投与を再開する。3 週間以内に回復しない場合は本薬の投与を中止すること。
	重篤な不整脈の症状/兆候を伴う QT 間隔延長	本薬の投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3 以上	Grade 2 以下に改善するまで本薬を休薬する。Grade 2 以下に回復した後、必要に応じて本薬の減量を考慮し、投与を再開する。3 週間以内に Grade 2 以下に回復しない場合は本薬の投与を中止すること。

Grade は CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver.4.0 に基づく。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査(以下、「本調査」)を行い、本調査において ILD のリスク因子の解析を行うことを計画している。

機構は、審査報告（１）の「Ⅱ．４．（iii）＜審査の概略＞（６）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点で得られている本薬の安全性に関する情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査として、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、本薬投与時においては、ILD のリスクに関する安全対策は特に重要であり、本調査において、ILD の発現状況に関する情報収集に加えて、ILD のリスク因子に関する解析も行い、得られた結果について速やかに医療現場に情報提供する必要があると判断した。

さらに、機構は、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目については、申請者が設定した ILD、QT 間隔延長、並びに Grade 3 以上の下痢、発疹、皮膚乾燥及び爪囲炎に加えて、本薬の投与に際して注意を要する事象である血液毒性、肝障害、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、血栓塞栓症、感染症及び角膜障害を設定する必要がある。
- 調査予定症例数について、申請者の計画どおりに設定することは差し支えない。
- 観察期間については、新たに重点調査項目に設定する有害事象の臨床試験における発現状況も考慮した上で、再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、以上の検討を踏まえて、本調査計画を再検討するよう求め、申請者は以下のよう回答した。

- 重点調査項目に血液毒性、肝障害、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、血栓塞栓症、感染症及び角膜障害を追加する。なお、Grade 3 以上の発疹及び皮膚乾燥については、纏めて Grade 3 以上の皮膚障害として設定する。
- 観察期間については、新たに重点調査項目に設定する事象についても、概ね 1 年以内に発現が認められていたことを考慮し、当初の計画どおり 12 カ月間と設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本調査計画（案）に関する申請者の説明を了承した。

また、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切であると判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- ILD - QT 間隔延長 - 血液毒性 - 肝障害	- 心臓障害（QT 間隔延長を除く） - 血栓塞栓症 - 感染症 - 角膜障害	肝機能障害を有する患者への投与
有効性に関する検討事項		
- 使用実態下における有効性 - EGFR-TKI に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者における有効性（国際共同Ⅲ相試験（D5160C00003 試験、以下、「AURA3 試験」）の製造販売後臨床試験）		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 使用成績調査 - 製造販売後臨床試験（AURA 試験の第Ⅱ相部分、AURA2 試験及び AURA3 試験の継続）	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び配布 - 患者向け資材の作成及び提供 - Web サイト等による情報提供 - 医薬品の使用条件の設定

使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の安全性の検討、ILD の発現状況とそのリスク因子の検討等
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	12 カ月間
予定症例数	3,000 例
主な調査項目	重点調査項目：ILD、QT 間隔延長、血液毒性、肝障害、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、血栓塞栓症、感染症、角膜障害、Grade 3 以上の下痢、Grade 3 以上の皮膚障害、Grade 3 以上の爪囲炎 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、本薬の使用理由、病変部位、組織型、Performance Status、既往歴又は合併症等）、本薬の使用状況、併用薬及び併用療法、有害事象（臨床検査値の変動も含む）等

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1-1、5.3.5.1.2-1、5.3.5.1.3-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（前治療薬のウォッシュアウトに係る規定の不遵守）

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分医薬品であることから、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

[用法・用量] 通常、成人にはオシメルチニブとして 80mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）、非小細胞肺癌の治療法等を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、投与期間中にわたり、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。
3. 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR T790M 変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いて測定すること。
2. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 副作用がみられた場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。本剤を減量する場合には、40mg を 1 日 1 回投与すること。

本剤の休薬、減量及び中止基準の目安

副作用	程度	処置
間質性肺疾患/肺臓炎	—	本剤の投与を中止する。
QT 間隔延長	500msec を超える QTc 値が認められる	481msec 未満又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。481msec 未満又はベースラインに回復した後、本剤を減量し、投与を再開する。3 週間以内に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。
	重篤な不整脈の症状/兆候を伴う QT 間隔延長	本剤の投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3 以上	Grade 2 以下に改善するまで本剤を休薬する。Grade 2 以下に回復した後、必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開する。3 週間以内に Grade 2 以下に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。

Grade は CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver.4.0 に基づく。