タグリッソ錠40mg
タグリッソ錠80mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

タグリッソ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
1.5.1 開発に至った背景 5
1.5.1.1 EGFR T790M 変異陽性の非小細胞肺癌について 5
1.5.1.1.1 分子生物学的特徴 5
1.5.1.1.2 日本における推定患者数 5
1.5.1.1.3 治療上の問題点及び医療上のアンメットニーズ 6
1.5.1.2 AZD9291 について 7
1.5.2 開発の経緯 8
1.5.2.1 品質に関する試験の概略 10
1.5.2.1.1 構造決定、物性、規格及び試験方法 10
1.5.2.1.2 安定性試験 10
1.5.2.2 非臨床試験の概略 10
1.5.2.2.1 薬理 10
1.5.2.2.2 吸収、分布、代謝、排泄 11
1.5.2.2.3 毒性試験 12
1.5.2.3 臨床開発の概略 13
1.5.2.3.1 EGFR-TKI による治療歴を有する進行 NSCLC 患者を対象とした臨床試験の概略 13
1.5.2.3.2 EGFR-TKI による治療歴を有する進行 NSCLC 患者を対象とした AZD9291 の臨床開発に係る医薬品対面助言について 14
1.5.2.3.3 海外にて実施済みあるいは実施中の臨床薬理試験 14
1.5.2.3.4 臨床データパッケージ 15
1.5.2.3.5 海外における開発状況 16
1.5.2.3.6 コンパニオン診断薬の開発 17
1.5.3 AZD9291 の特徴と市場に導入する臨床的意義 18
1.5.3.1 既存の EGFR-TKI と比較した薬理作用 18
1.5.3.2 対象患者における AZD9291 の臨床的有用性 19
1.5.3.3 AZD9291 の臨床的位置づけ及び市場に導入する意義 21
1.5.4 今回行う AZD9291 の医薬品製造販売承認申請について 21
1.5.5 申請効能以外の開発状況 21

表目次

表 1　海外臨床薬理試験の一覧 15
表 2　臨床データパッケージ：評価資料 16
表 3　AZD9291 及び第一/二世代 EGFR-TKI の各種細胞株（野生型 EGFR あるいは変異型 EGFR を発現）における EGFR 自己リン酸化に対する阻害作用（IC_{50} 値の幾何平均及び 95%信頼区間、nM）（2 時間インキュベーションにより測定） 19
表 4　AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験で得られた確定済み客観的奏効率: 2015 年 5 月 1 日データカットオフ（中央判定による評価：奏功解析対象集団） 20
表 5　AZD9291 の医薬品製造販売承認申請 21

図目次

図 1　AZD9291 及び他の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の分子構造 8
図 2　AZD9291 の開発の経緯図 9

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
EGFR	上皮成長因子受容体
EGFR-TKI	EGFR チロシンキナーゼ阻害薬
EGFR T790M	EGFR の 790 番目のアミノ酸スレオニン（T）をメチオニン（M）に置換させる EGFR 変異
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品局
NSCLC	非小細胞肺癌
PFS	無増悪生存期間
TKI	チロシンキナーゼ阻害薬

1.5.1　開発に至った背景

1.5.1.1　EGFR T790M 変異陽性の非小細胞肺癌について

1.5.1.1.1　分子生物学的特徴

EGFR 遺伝子の T790M 変異（以下「EGFR T790M 変異」）は、ゲフィチニブ及びエルロチニブに対して耐性を生じた NSCLC 患者から発見されたゲートキーパー変異であり、Kobayashi らによって最初に報告された（Kobayashi et al 2005）。EGFR T790M 変異は、メチオニン基による立体障害及び ATP 親和性の向上を介して EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（以下「EGFR-TKI」）による阻害活性を低下させることが知られており、EGFR-TKI に耐性を生じた NSCLC 患者の約半数あるいはそれ以上に認められる（Kosaka et al 2006, Taniguchi et al 2011, Uramoto et al 2011）。EGFR T790M 変異陽性 NSCLC では、EGFR-TKI に対して耐性が生じ、癌細胞の再増殖及び病勢の再燃が認められるものの、ドライバー変異である EGFR 活性化変異から生じるシグナル伝達に対する依存性は失っておらず、結合プロファイルの異なる EGFR-TKI により、その病勢進行がコントロール出来ると考えられる。しかしながら、これまでに EGFR T790M 変異を有する NSCLC 患者において十分な効果を示す薬剤は市販されておらず、EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者には高い医療上のアンメットニーズが存在している（1.5.1.1.3項参照）。

1.5.1.1.2　日本における推定患者数

国立がん研究センターがん対策情報センターによると、本邦における肺癌罹患数は 2010 年で 107,355 人と推定されている[1)]。更に同センターによると、全肺癌のうち NSCLC の占める割合は 80～85%[2)]であることから、NSCLC 患者の罹患数は約 85,900～91,300 人であると推定される。

NSCLC 患者で EGFR 遺伝子変異陽性がみられる割合について、日本肺癌学会は東洋人で約 32%である（日本肺癌学会 2009）。

日本人 NSCLC 患者で EGFR 遺伝子変異陽性がみられる割合を 32%と仮定し、うち二次変異として T790M 変異陽性が発現する割合が 44～64%の範囲内（Kosaka et al 2006, Taniguchi et al 2011, Uramoto et al 2011）にあると仮定すると、EGFR T790M 変異陽性の NSCLC の罹患数は、約 12,100～18,700 人の範囲内にあると推定される。なお本項における NSCLC の推定罹患数約 85,900～91,300 人には、ステージが早期で外科的治療が可能であり化学療法の対象とならない患者が含まれており、EGFR T790M 変異陽性の NSCLC 患者数は実際にはこの推定を下回る可能性があることに留意する必要がある。

また厚生労働省が実施した平成 23 年度患者調査によると、2011 年における「気管、気管支及び肺の悪性新生物」の総患者数は、宮城県の石巻医療圏、気仙沼医療圏及び福島県を除いた集計

1　独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービス（ganjoho.jp）地域がん登録全国推計によるがん罹患データ　http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html

2　独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス（ganjoho.jp） 各種がんの解説　http://ganjoho.jp/public/cancer/lung/index.html

で約 138,000 人と推定されている[3)]。また同調査によると、2012 年における福島県内の「気管、気管支及び肺の悪性新生物」における総患者数は 2,000 人と推定されており、福島県の調査年度が 2012 年であることを考慮する必要があるが、2011 年における「気管、気管支及び肺の悪性新生物」の本邦での総患者数は、宮城県の石巻医療圏及び気仙沼医療圏を除き約 140,000 人と推定される。上記と同様の方法を用いると、EGFR T790M 変異陽性の NSCLC 患者数は約 15,800～24,400 人の範囲内にあると推定される。この推定値にも同様に、ステージが早期で外科的治療が可能であり化学療法の対象とならない患者が含まれていることに留意する必要がある。

1.5.1.1.3　治療上の問題点及び医療上のアンメットニーズ

手術不能又は再発の NSCLC に対する化学療法としては、EGFR 遺伝子変異陽性の場合、EGFR-TKI が国内及び主要な海外のガイドラインにおいて第一選択薬の一つとして推奨されている。EGFR 遺伝子変異陽性を有する進行 NSCLC 患者において、EGFR-TKI は従来のプラチナ製剤併用療法に比べて無増悪生存期間を延長させることが報告されている（Mok et al 2009, Maemondo et al 2010, Mitsudomi 2010, Mitsudomi et al 2010, Zhou et al 2011, Rosell et al 2012）。しかしながら EGFR-TKI の効果は恒久的なものではなく、ほとんどの症例で耐性が発現し、疾患が再燃することが知られている。

初回治療として EGFR-TKI を用いた後に病勢進行した NSCLC 患者において、2 次治療として白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を使用した場合の奏効率は、概して 20%から 30%の範囲内と考えられる（Maemondo et al 2010, Wu et al 2010, Gridelli et al 2012, Wang et al 2012, Goldberg et al 2013）。この 2 次治療で期待される奏効率は、3 次あるいはそれ以降の治療で使用される単剤化学療法で期待される奏効率よりは高いが、奏効期間は概して短期間である（PFS の中央値で 3～6 カ月）。また 2 剤併用化学療法には患者の毒性負荷（嘔気、嘔吐、骨髄抑制、骨髄抑制に由来する感染症及び出血のリスク上昇、脱毛症、倦怠感、末梢神経障害等）を伴うことから、今回の臨床開発の対象集団には、医療上のアンメットニーズが依然として存在している。

白金製剤を含む 2 剤併用化学療法に不応となった患者では、対象を遺伝子変異状態で選別しない臨床試験（Shepherd et al 2000, Hanna et al 2004, Ramlau et al 2006, Kim et al 2008）の結果に基づくと、後治療として行われる単剤化学療法による奏効率は低く（10%未満）、PFS はより短期間（中央値で約 2～3 カ月）であることが知られている。単剤化学療法も同様に患者に対する毒性負荷を伴う。

EGFR-TKI の再投与（ゲフィチニブに不応となった後のエルロチニブへの切り替え等）も同様に奏効率は 10%程度と低く、PFS も 1.7～6.2 カ月の範囲内であることが報告されている（Watanabe et al 2011, Lee et al 2013）。更に第 2 世代の EGFR-TKI による治療成績も同様に限定されている。例として、エルロチニブあるいはゲフィチニブによる治療で不応となった NSCLC 患者におけるアファチニブ単剤の有効性は奏効率で 7%、PFS ではプラセボと比較して約 2 カ月の改善（3.3 対 1.1 カ月）と限定的であり、全生存期間ではベネフィットは認められなかった（LUX-Lung 1: Miller et al 2012）。同様にエルロチニブ及び/又はゲフィチニブによる治療で不応となった NSCLC 患者を対象にしたアファチニブの国内第 I/II 相試験においても、奏効率は 8%、PFS は 4.4 カ月であった（LUX-Lung 4: Katakami et al 2013）。更に第 2 世代のベネフィット/リスク比は野生型 EGFR への毒性により限定的である。

---

[3] 厚生労働省 平成 23 年度患者調査　http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001031167

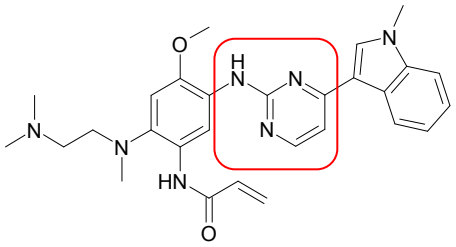
EGFR-TKI と化学療法の両方が使用された患者に対しては、後治療として標準的に用いられる治療法は国内外のいずれも存在せず、治療選択肢は一般的に化学療法あるいは臨床試験への参加に限定されている（Langer et al 2013）。

1.5.1.2　AZD9291 について

AZD9291（オシメルチニブメシル酸塩）は強力かつ不可逆的に作用する経口投与可能なチロシンキナーゼ阻害薬であり、AZD9291 はアストラゼネカ海外本社により創製された。AZD9291 は特徴的な分子構造を有することで従来の EGFR-TKI とは異なる EGFR への阻害プロファイルを発揮するようデザインされており、EGFR 活性化変異及び T790M 変異の両方を有する EGFR に選択的に作用するが、野生型 EGFR への作用は限定的である。

既存の EGFR-TKI の化学構造は、EGFR の分子ポケットへの結合を考慮した、「4-アニリノキナゾリン骨格」が基本となっている（図 1）。これらの薬剤は、通常の創薬過程に見られるように、薬効と安全性のマージンがより大きくなるような部分構造や、アファチニブのように EGFR を不可逆的に阻害（EGFR と共有結合）するような部分構造を取り入れながら同骨格を修飾し、それぞれの工夫のもとで誕生している。しかしながら、「4-アニリノキナゾリン骨格」を基本構造としたこれらの化合物では、T790M 二次変異が発現した EGFR の分子ポケットには物理的・電気的に入ることができない。そのため、T790M 二次変異 EGFR に作用する薬剤の創出にあたっては、化合物骨格のテンプレートの探索に始まり、一から分子デザインを探索・設計していく必要があった。つまり、AZD9291 の化学構造は、既存の EGFR-TKI の化学構造を模した、あるいは利用したものではなく、根本的に異なるものである。分子デザイン探索・設計の結果、T790M 二次変異 EGFR でチロシンキナーゼ阻害作用を示す骨格としてピリミジンが候補に挙がり、最終的には「モノアニリノピリミジン骨格」が本剤の基本構造として選択された（図 1）。さらに「不可逆性」かつ「野生型 EGFR にできるだけ作用しない」とう条件を兼ね備えた構造となった。

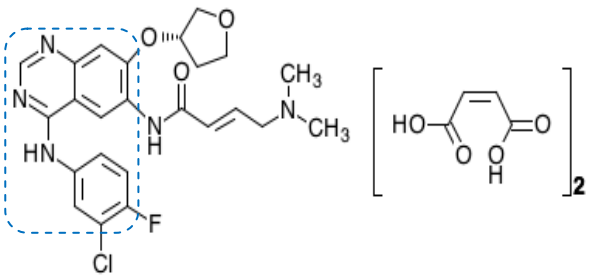
AZD9291



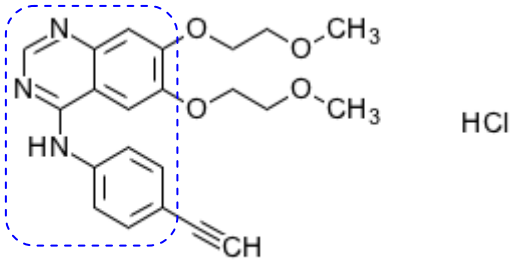
：モノアニリノピリミジン

：4-アニリノキナゾリン

アファチニブマレイン酸塩



エルロチニブ塩酸塩



ゲフィチニブ

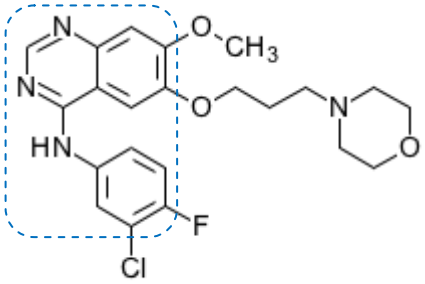


図 1　　AZD9291 及び他の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の分子構造

このような分子構造的特徴から、AZD9291 は現在薬事承認を受けている EGFR-TKI の使用中に EGFR T790M 変異が発現し病勢進行した NSCLC 患者におけるアンメットニーズを満たすことが期待される。

1.5.2　開発の経緯

AZD9291 の開発の経緯図を図 2に示した。

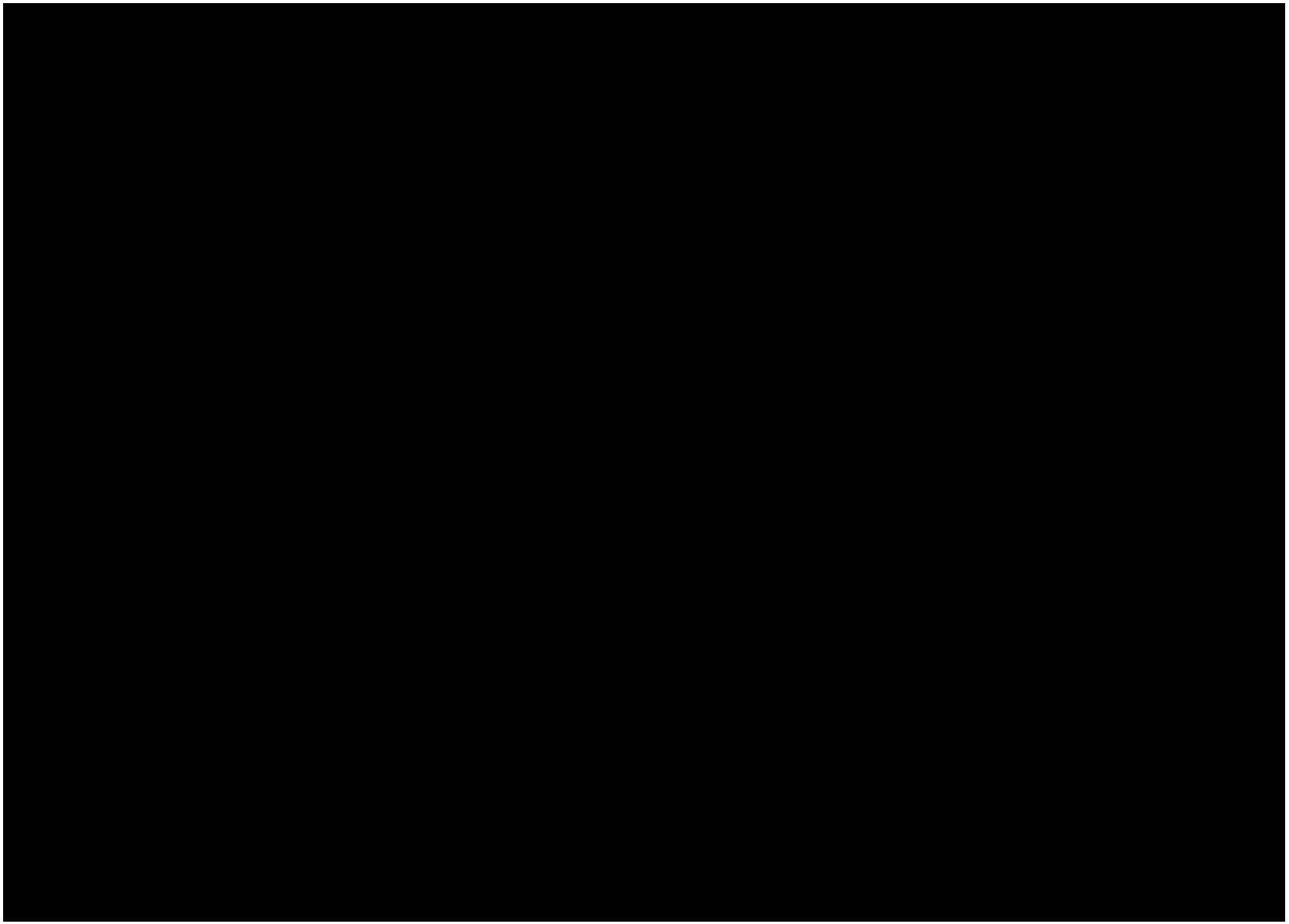


図 2　　AZD9291 の開発の経緯図

1.5.2.1　品質に関する試験の概略

1.5.2.1.1　構造決定、物性、規格及び試験方法

構造決定、物性、規格及び試験方法については、化学構造の確認、各種物性の解明を行い、原薬及び製剤（錠剤）の規格及び試験方法を設定した。

1.5.2.1.2　安定性試験

アルミニウムブリスター包装した本剤 40 mg 及び 80 mg 錠を長期保存試験（25°C/60%RH）、並びに温度又は湿度を高めた条件下で保存した結果、物理的化学的性質の明確な変化は認められず、優れた安定性を示すことを確認した。また、光安定性試験の結果、曝光は本剤 40 mg 及び 80mg 錠の物理的化学的性質に影響を及ぼさないことが示された。長期保存試験又は加速試験成績より、経時的な変化をほぼ認めなかったことから、本剤 40 mg 及び 80 mg 錠の有効期間を設定する上で統計解析を行う必要はないと判断した。

現時点の安定性試験成績から、アルミニウムブリスター包装した本剤 40 mg 及び 80 mg 錠は、室温で保存するとき、有効期間は 18 箇月とした。長期保存試験は [redacted] 箇月まで継続して実施する予定である。

1.5.2.2　非臨床試験の概略

1.5.2.2.1　薬理

<u>効力を裏付ける試験：</u>

AZD9291 は、T790M 耐性・活性化変異選択性かつ野生型非選択性 EGFR チロシンキナーゼ不可逆的阻害作用を有する経口投与可能な新規のチロシンキナーゼ阻害薬である。AZD9291 は、*in vitro* での変異型 EGFR 発現細胞増殖アッセイ及び細胞の EGFR リン酸化アッセイにおいて強力な作用を示した。更に *in vivo* では、異種移植モデル及びトランスジェニック疾患モデルに AZD9291 を臨床用量に相当する用量で経口投与すると、腫瘍が著しく退縮し、その作用は用量及び時間依存的であった。*In vitro*、*in vivo* 双方の試験から、AZD9291 は野生型より変異型 EGFR チロシンキナーゼに対して強い阻害作用を有することが示された。

<u>副次的薬理試験：</u>

副次的薬理標的パネルを用いた *in vitro* 試験において、AZD9291 は、181 種類の標的分子のうち 21 種類（野生型 EGFR を含む）において、主標的（変異型 EGFR）に対する IC_{50} 値の 100 倍以内の K_i 値又は IC_{50} 値を示した。AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の副次的薬理プロファイルは質的に類似していた。

<u>安全性薬理試験：</u>

AZD9291 は hERG カリウムチャネルの機能を阻害し、その IC_{50} 値は 0.69 μM であった（GLP 適用試験）。AZ5104 及び AZ7550 は hERG チャネルを阻害し、その IC_{50} 値はそれぞれ 17.48 μM 及び>33 μM であった（GLP 非適用試験）。GLP 適用の単回経口投与安全性薬理試験では、ラット（最大 100 mg/kg）における中枢神経系、呼吸系又は視覚系への明らかな影響はみられず、イ

ヌ（最大 60 mg/kg）における心血管系への明らかな影響もみられなかった。ラットにおいて AZD929 は 10 mg/kg 以上の単回経口投与で、胃排出能低下及び小腸通過時間の短縮を示した。これらの作用は、臨床的に意義のある AZD9291 の血漿中濃度でみられた。無影響量の決定には至らなかった。

1.5.2.2.2　吸収、分布、代謝、排泄

吸収

AZD9291 は Caco-2 細胞において中等度の透過性を示す化合物であり、バイオアベイラビリティは雄ラットで 24%、雌ラットで 37%、雄イヌで 115%と算出されたことから、吸収性は良好であることが示唆された。ラット及びイヌを用いた毒性試験での AZD9291 の最高血漿中濃度は、投与後 2～4 時間に認められた。曝露量はほぼ用量に比例して増加し、ラット及びイヌの 1 カ月間毒性試験での反復投与時の蓄積は最大で約 2 倍であった。イヌに AZD9291 を液剤、固形剤（カプセル剤）又はプロトタイプの錠剤として経口投与したときの AZD9291 の曝露量は同程度であった。

分布

AZD9291 は、その物理化学的特性により、ラット及びイヌにおいて高い分布容積（9～18 L/kg）を示した。

担癌マウスにおいて、AZD9291 は脳及び腫瘍組織に分布し、これらの組織中濃度は血漿中濃度よりも高いことが示された。代謝物である AZ5104 及び AZ7550 による曝露量は、いずれも腫瘍組織と血漿とでほぼ同程度であったが、脳内の曝露量はこれらの組織に比べ低かった。

画像解析システムを用いて、全身オートラジオグラム上の各組織における放射能を定量した。雄有色ラットに ^{14}C-AZD9291 を経口投与したとき、放射能は全身の組織に広く分布し、ブドウ膜及び網膜色素上皮、腎皮質、胆管、脳下垂体、脾臓、肺及びハーダー腺など多くの組織中放射能濃度は、投与後 6 時間に最高値を示した。ほとんどの組織からの放射能の消失半減期は 100 時間以上であり、投与後 60 日においても検討した組織の 42%で放射能が検出された。雄アルビノラットにおける放射能の体内分布は、メラニン色素含有組織を除き、雄有色ラットの分布に近似しており、雌雄間で同様の分布傾向を示した。

AZD9291 はヒト血漿中で不安定であること及び非特異的結合を示すことから、血漿蛋白結合については評価していない。しかし、演算アルゴリズムによると、ヒトの血漿蛋白結合率は 99%と予測される。また、AZD9291 は、ヒト及びラット血漿、ヒト血清アルブミン（HSA）並びにヒト及びラット肝細胞中蛋白に共有結合することが示された。

代謝

マウス、ラット、イヌ及びヒト肝細胞において、AZD9291 は代謝されて 16 種の代謝物を生成した。代謝経路は主に酸化及び脱アルキル化であり、その他グルタチオン抱合、システイングリシン抱合、グルクロン酸抱合並びに硫酸抱合も認められた。ヒト肝細胞で生成された代謝物の全てがラット又はイヌ肝細胞でも生成され、ヒト特有の代謝物はみられなかった。CYP 発現系及びヒト肝細胞を用いた試験において、活性代謝物 AZ5104 及び AZ7550 は主に CYP3A4 及び CYP3A5 により生成されることが示された。また、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 は主に CYP3A4 により代謝されることが示された。代謝物 AZ5104 及び AZ7550 については、ラット及びイヌを用いた薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験において、生体内で生成することが確認された。

排泄

雌雄ラット及び雄イヌに ^{14}C-AZD9291 を静脈内投与及び経口投与した際の、投与した放射能は主に糞中に排泄され、尿中への排泄はわずかであった。ラットにおける排泄は速やかであり、投与後 48 時間までに投与放射能の大部分が回収された。イヌにおける排泄速度は個体間でばらつきがみられたが、投与放射能のほとんどが 168 時間までに回収された。また、ラット及びイヌのいずれにおいても静脈内投与時の糞中排泄率が高かったことから、投与された放射能の多くは胆汁を介して排泄されることが示唆された。

1.5.2.2.3　毒性試験

AZD9291 の毒性は、ラット及びイヌを用いた最長 3 カ月間の反復経口投与毒性試験（1 カ月間反復投与毒性試験には回復性の評価を含む）、一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験（雄受胎能を評価し、胚・胎児発生及び生後初期の生存／成長への影響をラットで検討）並びに *in vitro* 光毒性試験で評価されている。含まれる可能性のある複数の不純物について、*in vitro* 遺伝毒性試験を追加実施した。本パッケージの一環として代謝物 AZ5104 及び AZ7550 を特徴づけ、AZ5014 については 1 カ月間の探索的試験でも評価した。

実施した毒性試験の概要を、用量を含めて毒性試験の概要表 2.6.7.1 に示す。これらの試験の重要な所見は以下のとおりである：

- AZD9291 をラット及びイヌに最長 3 カ月間反復経口投与したときの主要な病理組織学的所見は野生型 EGFR の阻害に一致するものであり、所見としては用量に関連した萎縮性、炎症性及び／又は変性性の変化が、両動物種の皮膚、眼（角膜）及び消化管（舌を含む）の上皮並びに雌ラットの生殖器に認められた。白血球数増加及び赤血球パラメータ減少（ラット及びイヌ）並びに脾臓の造血亢進（ラット）は、これらの組織における変性性及び炎症性変化による二次的なものと考えられる。
- 用量制限性の毒性所見として、体重減少を伴う摂餌量減少（ラット及びイヌ）並びに眼の症状及び眼科学的所見（イヌにおける角膜上皮潰瘍／びらん及び結膜発赤）が認められた。
- 病理組織学的変化が雄性生殖器（主としてラット及びイヌの精巣における精細管萎縮／変性及び／又は精子細胞停留であり、ラット 3 カ月間反復投与毒性試験では雄受胎能への悪影響を伴っていた）及び雄の乳腺（ラットにおける腺萎縮）にみられたが、これらも本薬の薬理作用に関連する可能性がある。
- 泡沫状肺胞マクロファージ集簇の発現頻度増加が、ラット 3 カ月間反復投与毒性試験の雌雄で認められた。電子顕微鏡でこれらのマクロファージの特性を詳細に検討したところ、初期リン脂質症に一致する変化が雌にみられ、リポフスチン沈着（光学顕微鏡検査ではリポフスチン色素は検出されなかったが）又は多胞体が雌雄で認められた。これらの所見は概ね軽微から軽度であり、他の炎症性／変性性変化はみられなかったことから、毒性変化ではないと考えられた。
- ラット 3 カ月間反復投与毒性試験の無影響量及び無毒性量は低用量の 1 mg/kg/日であった。イヌ 3 カ月間反復投与毒性試験では無影響量は確認されなかったが、無毒性量は中用量の 3 mg/kg/日であった。
- ラット及びイヌの 1 カ月間反復投与毒性試験で回復性を評価したところ、全ての所見（皮膚、眼、消化管及び雌雄の生殖器の病理組織学的変化を含む）について回復性が認められたが、1 カ月間の休薬中における一部の角膜の変化（ラットの角膜上皮萎縮及びイヌの角膜半透明化）の回復は部分的であった。

- ラット及びイヌを用いた重要な毒性試験において、代謝物 AZ5104 及び AZ7550 の曝露が確認された。AZ5104 をラットに 1 カ月間経口投与したときの毒性プロファイルは AZD9291 と類似していた。これらの試験は、代謝物に関する十分な安全性評価を提供するものと考えられる。
- AZD9291 は *in vitro* 及び *in vivo* のいずれの試験においても遺伝毒性を示さなかった。
- AZD9291 を妊娠中又は授乳中のラットに投与したところ、本薬の薬理作用から予想されたとおり、胚の生存並びに生後初期の生存及び成長に重度の悪影響が認められた。
- AZD9291 は、UV 光の存在下及び非存在下で実施した *in vitro* 光細胞毒性試験において、光毒性を示すデータは認められなかった。
- ICHQ3A(R2)ガイドラインで求められている全ての不純物について、適切に安全性を確認した。AZD9291 メシル酸塩の製造工程で生じる可能性のある変異原性不純物あるいは ICH M7 ガイドラインに示されているような分解産物を特定するための完璧な分析を実施した。変異原性あるいは変異原性を有する可能性のある不純物については規格値又は製造工程によって制御した。

以上 AZD9291 の非臨床毒性プロファイルは、予定している適応症において許容可能なものと考えられる。

1.5.2.3　臨床開発の概略

1.5.2.3.1　EGFR-TKI による治療歴を有する進行 NSCLC 患者を対象とした臨床試験の概略

以下に EGFR-TKI による治療歴を有する進行 NSCLC 患者を対象とした AZD9291 の臨床開発の概略を示す。以下に示す試験はいずれも国際共同試験として実施されており、日本は全ての試験に参加している。今回の製造販売承認申請では、AURA 試験と AURA2 試験を評価資料として提出する。

試験 D5160C00001（AURA）

[第 I 相パート]

AURA 試験は EGFR-TKI による治療歴を有する進行 NSCLC 患者を対象とする国際共同第 I 相試験として 2013 年 3 月に開始された。当試験がヒトに初めて AZD9291 を投与した試験である。当試験の第 I 相パートは用量漸増期と用量拡大期から構成されている。用量拡大期では、用量漸増期で忍容性が確認された用量ごとにコホートを設定し、より詳細な安全性等の検討を行った。用量拡大期では腫瘍検体を用いた検査による EGFR T790M 変異の有無で層別した患者の組み入れを行った。第 I 相パートでは 1 日 20 mg、40 mg、80 mg、160 mg 及び 240 mg の計 5 用量（いずれも 1 日 1 回投与）が検討されたが、最大耐量の特定には至らなかった。

用量拡大期では、作用機序をさらに理解するために、少なくとも 1 つの病変について本剤投与前及び試験参加中に生検実施が可能な患者を対象とする paired-biopsy コホートを設定した。さらに用量拡大期では、試験開始後に以下のコホートを追加で設定した：①薬物療法が未実施の EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象とする一次治療拡大コホート、②80 mg を錠剤で投与したときの薬物動態をカプセル剤を投与を投与したときと比較する錠剤コホート（米国のみで実施）、③細胞診により EGFR T790M 変異が確認された日本人患者を対象とした細胞診コホート。

[第 II 相延長コホート]

AURA 試験では第 II 相延長コホートを追加した。当延長コホートは 2014 年 4 月に開始された。当延長コホートでは、EGFR-TKI による治療歴を有し、かつ中央検査にて EGFR T790M 変異陽性が確認された進行 NSCLC 患者を対象に、1 日用量 80 mg の AZD9291 の有効性及び安全性をシングルアームデザインにて検討している。当延長コホートの目標症例数は 175 例であり、患者の前治療に応じ、以下の内訳で組み入れを行うこととした：化学療法による治療歴のない患者 50 例、少なくとも 1 レジメンの EGFR-TKI 以外の薬剤（白金製剤を含む 2 剤併用化学療法又は免疫療法等）による治療歴を有する患者 125 例。有効性に関する主要評価項目は客観的奏効率である。

試験 D5160C00002（AURA2）

AURA2 は第 II 相試験であり、2014 年 4 月に開始された。EGFR-TKI による治療歴を有し、かつ中央検査にて EGFR T790M 変異陽性が確認された進行 NSCLC 患者を対象に、1 日用量 80 mg の AZD9291 の有効性及び安全性をシングルアームデザインにて検討している。当試験の目標症例数は 175 例であり、患者の前治療に応じ、以下の内訳で組み入れを行うこととした：化学療法による治療歴のない患者 50 例、少なくとも 1 レジメンの白金製剤を含む 2 剤併用化学療法による治療歴を有する患者 125 例。有効性に関する主要評価項目は客観的奏効率である。

試験 D5160C00003（AURA3）

AURA3 は第 III 相試験であり、2014 年 8 月に開始された。EGFR-TKI による治療歴を有し、かつ中央検査にて EGFR T790M 変異陽性が確認された進行 NSCLC 患者を対象に、1 日用量 80 mg の AZD9291 の有効性及び安全性を無作為化実薬対照非盲験デザインにて検討している。対照薬は白金製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）とペメトレキセドによる 2 剤併用化学療法である。有効性に関する主要評価項目は無増悪生存期間である。

1.5.2.3.2　EGFR-TKI による治療歴を有する進行 NSCLC 患者を対象とした AZD9291 の臨床開発に係る医薬品対面助言について

[redacted] 試験の実施に先立って、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に同試験の[redacted]に関する医薬品[redacted] [redacted] [redacted]相談を実施した。

また [redacted] 試験及び [redacted] 試験の有効性及び安全性データ（[redacted]試験の[redacted] [redacted]は 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日データカットオフ、[redacted] 試験の[redacted] [redacted]及び [redacted] 試験は 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日データカットオフ）に基づいて、20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted]相談を行った。その結果、[redacted] [redacted]との助言を得た。

1.5.2.3.3　海外にて実施済みあるいは実施中の臨床薬理試験

海外で実施済みまたは実施中の臨床薬理試験を表 1に示した。健康被験者を対象とした試験 D5160C00005、D5160C00010 及び D5160C00011 は既に終了している。進行 NSCLC 患者を対象とした D5160C00009、D5160C00012、D5160C00013、D5160C00014 及び D5160C00019 はいずれも主要目的（食事の影響または薬物相互作用の検討）を検討するパート A が[redacted]、安全性及び忍容性をさらに検討するためのパート B が 2016 年 2 月現在[redacted]。進行固形癌患者を対象とした試験 D5160C00008、及び健康被験者を対象とした試験 D5160C00020 は 2016 年 2 月現在[redacted]。

表 1　　海外臨床薬理試験の一覧

試験実施状況 1)	本申請での提出	試験名 (D5160C)	対象	試験の概略
実施済み	参考資料	00005	健康成人	異なる製剤間の相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討
		00010	健康成人	オメプラゾール併用時の薬物動態を検討（胃内 pH による薬物動態への影響を検討）
		00011	健康成人	ヒトに ^{14}C-AZD9291 を投与したときの代謝及び排泄を検討
パート A が[redacted] 2) パート B が[redacted]	評価資料	00009	進行 NSCLC 患者	食事の影響を検討
	参考資料	00012	進行 NSCLC 患者	イトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）併用時の薬物動態を検討
		00013	進行 NSCLC 患者	リファンピシン（CYP3A4 誘導剤）併用時の薬物動態を検討
		00014	進行 NSCLC 患者	シンバスタチン（CYP3A4 基質）併用時の薬物動態を検討
		00019	進行 NSCLC 患者	ロスバスタチン（BCRP 基質）併用時の薬物動態を検討
[redacted]	未提出	00008	進行固形癌患者	肝機能が正常な癌患者、あるいは軽度又は中等度の肝障害を有する癌患者を対象に、肝機能障害による影響を検討
		00020	健康成人	経口製剤投与時の絶対的バイオアベイラビリティを検討

1)　2016 年 2 月時点の状況
2)　パート A で食事の影響あるいは薬物相互作用を検討。本申請では[redacted]

1.5.2.3.4　　臨床データパッケージ

今回の製造販売承認申請における臨床データパッケージでは、AURA 試験と AURA2 試験を評価資料とする。概略を表 2に示した。

表 2　　臨床データパッケージ：評価資料

試験番号 実施地域 実施状況	相	対象被験者	投与例数 (うち日本人)	用法・用量の概略	主な評価項目
D5160C00001 (AURA) 国際共同 実施中 [1)]	I	第 I 相パート： EGFR-TKI による治療後に病勢進行が認められた進行 NSCLC 患者	402[2)] (67)	20、40、80、160 又は 240mg を 1 日 1 回経口投与	安全性 忍容性
	II	第 II 相延長コホート： 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 NSCLC 患者	201 (35)	80 mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性
D5160C00002 (AURA2) 国際共同 実施中 [1)]	II	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 NSCLC 患者	210 (45)	80 mg を 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性

1) 2016 年 1 月時点の状況
2) 内訳は以下のとおり。
- 用量漸増期：43 例（うち日本人は 6 例。米国で実施された 80mg 錠剤コホート 12 例を含む）
- 用量拡大期
  - 二次治療以降の拡大コホート：271 例（うち日本人は 18 例）
  - 一次治療コホート：60 例（うち日本人は 15 例）
  - 細胞診コホート：28 例（すべて日本人）

また表 1で示した海外臨床薬理試験のうち、試験 D5160C00009 を評価資料として提出し、試験 D5160C00005、D5160C00010、D5160C00011、D5160C00012、D5160C00013、D5160C00014 及び D5160C00019 を参考資料として提出する。

1.5.2.3.5　　海外における開発状況

今回実施している EGFR T790M 変異陽性 NSCLC を対象疾患とする AZD9291 の臨床開発は国際共同開発であり、欧米等の世界各国が参加している。

米国では “metastatic EGFR T790M mutation-positive NSCLC, whose NSCLC has progressed during treatment with an FDA-approved, EGFR tyrosine kinase inhibitor” を対象疾患として AZD9291 の Breakthrough Therapy 指定を 2014 年 4 月に取得した。また “epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)” を対象疾患として希少疾病指定を 2014 年 9 月に受けた。2014 年 10 月には FDA との Breakthrough Therapy 指定後のミーティングが実施されており、当ミーティングでは承認申請計画におけるデータパッケージについて主に議論された。申請時点で提出する第 II 相試験の成績については、全ての患者で少なくとも 3 カ月の投与期間を達成した時点でカットオフしたデータを用いることを提案し、並びに両試験を併合した集計結果に基づいて有効性及び安全性の評価を行うことを提案した。また第 II 相試験で得られた奏効率の結果を裏付けるために、投与期間がより長い第 I 相試験（AURA 試験の第 I 相パート）患者の奏効期間のデータを参照して効果の持続性を評価することを提案した。FDA はこれらの提案に合意した。また 2014 年 12 月には pre-NDA meeting を実施し、承認申請で提出するデータについて詳細な確認を行い、FDA の合意を得た。またこのミーティングでは rolling submission を開

始することについても合意が得られた。アストラゼネカ海外本社は rolling submission を 2015 年 1 月 26 日に開始し、資料提出は 2015 年 6 月 5 日に完了した。この承認申請では、今回の日本での申請と同様に、現在進行中の第 II 相試験（AURA 試験の延長コホート及び AURA2 試験）で得られた奏効率を主な有効性データとした。AZD9291 は 2015 年 11 月 13 日に、以下の効能・効果にて世界で初めて米国で承認された：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 progressed on or after EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy。AZD9291 のコンパニオン診断薬も同日に承認された。

欧州では、スウェーデン当局及びフランス当局との scientific advice meeting を 20[redacted] 年 [redacted]月及び [redacted] 月にそれぞれ実施した。これらの相談では、[redacted]ことについて意見を求め、[redacted]について、いずれの国の当局からも受け入れ可能との見解を得た。2015 年 6 月に医薬品販売承認申請を行う予定である旨を記載した意見書（Letter of Intent）を提出し、ラポーター（スペイン）及びコラポーター（ノルウェー）が指名された。EMA との [redacted] を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施し、[redacted]及び[redacted]について議論した。その結果、[redacted]に関し、[redacted]との見解が EMA より得られ、[redacted]指示を受けた。コラポーターとのミーティングが 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、ラポーターとのミーティングが 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にそれぞれ実施された。これらのミーティングにおいて、[redacted]との見解を得た。また 2015 年 5 月には計画中の承認申請に対し迅速審査が適応される旨の通知を EMA から得た。医薬品製造販売承認申請は 2015 年 6 月 5 日に行われた。2015 年 12 月 18 日に医薬品評価委員会（CHMP; Committee for Medicinal Products for Human Use）から AZD9291 の販売承認に関する肯定的見解が得られた。

海外の他の国又は地域においても、それぞれの規制要件に応じて第 II 相試験あるいは第 III 相試験までの臨床データに基づく承認申請が実施済み、あるいは計画中である。

1.5.2.3.6　　コンパニオン診断薬の開発

今回実施している EGFR T790M 変異陽性 NSCLC を対象疾患とする国際共同臨床開発では、EGFR T790M 変異を検出するためのコンパニオン診断薬の開発を Roche Molecular System（日本法人：ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）と共同で行った。日本では、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社が開発中の体外診断薬「コバス EGFR 変異検出キット v2.0」（以下「本品」）を、AZD9291 のコンパニオン診断薬として用いる予定である。なお本品は同社の EGFR 活性化変異の検出（EGFR 遺伝子変異の判定の補助）を使用目的とする体外診断薬「コバス EGFR 変異検出キット」（承認番号：22500AMX01790000、以下「v1.0」）の改良品である。

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社は、2015 年第 4 四半期に本品の承認申請を行った。本品の承認取得後は v1.0 の後継品として、また AZD9291 のコンパニオン診断薬として、癌組織から抽出したゲノム DNA 中（FFPET を使用）の EGFR 遺伝子変異の検出（AZD9291 の NSCLC 患者への適応を判定するための補助）を使用目的とする予定である。

1.5.3　AZD9291 の特徴と市場に導入する臨床的意義

1.5.3.1　既存の EGFR-TKI と比較した薬理作用

ゲフィチニブ及びエルロチニブ塩酸塩は、活性化変異型 EGFR チロシンキナーゼに対し、結合と乖離を繰り返す可逆的な阻害作用を持ち、アファチニブは活性化変異型 EGFR チロシンキナーゼを含む ErbB 受容体チロシンキナーゼファミリーに対し安定的に結合することによる不可逆的な阻害作用を持つ。これら EGFR-TKI の投与に対し、EGFR が活性化変異に加えて二次変異である T790M 変異を発現し、この変異によって EGFR-TKI が本来の結合部位に結合できなくなるために薬剤耐性が生じる。また、アファチニブのような EGFR-TKI は、活性化変異型 EGFR チロシンキナーゼだけでなく、腫瘍の増殖に寄与する活性化変異を有していない野生型 EGFR チロシンキナーゼも強力に阻害するため、用量制限毒性の問題が存在する。

AZD9291 は、「EGFR T790M 耐性・活性化変異標的型かつ野生型非標的型 EGFR チロシンキナーゼ不可逆的阻害作用」を有する。すなわち、活性化変異に加えて T790M 変異を発現した EGFR チロシンキナーゼに対して安定的に結合する不可逆的な阻害作用を持つ一方で、野生型 EGFR チロシンキナーゼに対する阻害は限定的である。これは上記した既存の EGFR-TKI の薬理作用とは全く異なるものであり、主な特性として「疎水性部位による、T790M 変異との相互作用」と「新規化学構造による、立体障害の回避」が挙げられる。

AZD9291 は疎水性部位を有しており、これが疎水性を示す T790M 変異と相互作用を示すと考えられる。この相互作用により、AZD9291 が T790M 変異を有する EGFR を優先的に阻害する一方で、T790M 変異を有さず、相対的に疎水性の低い野生型 EGFR に対する阻害作用は弱くなると推測される。既承認の EGFR-TKI は、同部位の 790 位のスレオニンと水素結合を形成するが、T790M 変異によりスレオニンがメチオニンに置換された EGFR では水素結合が形成されず、十分な阻害作用が発揮できないと考えられる。一方、野生型 EGFR に対しては、790 位のスレオニンとの水素結合形成は、ある程度保持されるものと推測される。T790M 変異との相互作用は、AZD9291 の化合物設計における仮説の核となる部分であり、これが、細胞を用いた試験で示される特徴的な阻害プロファイルをもたらしていると考えられる。

また、既承認の EGFR-TKI の化学構造が全てアニリノキナゾリン骨格を有するのに対し、AZD9291 の化学構造がモノアニリノピリミジン骨格を有する全く新規のものであることも、薬理作用の差異につながる重要な特性として挙げられる。スレオニンとメチオニンでは分子サイズが異なるため、T790M 変異により既存 EGFR-TKI と ATP 結合部位との相互作用に立体障害が生じることが知られているが、新規の化学構造を有する AZD9291 は、この T790M 変異による立体障害を回避して ATP 結合部位と相互作用すると考えられる。なお、T790M 変異による既存 EGFR-TKI に対する主な耐性機序として ATP 親和性の上昇が挙げられ、これによって ATP と競合する可逆的阻害薬であるゲフィチニブやエルロチニブの活性は大きく影響を受けるが、AZD9291 は共有結合を介した不可逆的阻害薬であるため、ATP 親和性の上昇にも関わらず、T790M 変異を有する EGFR チロシンキナーゼに対しても強力な阻害作用を示すと思われる。アファチニブは同様に共有結合を介した不可逆的阻害薬であり、非臨床試験においては T790M 変異に対する阻害活性を示すが、野生型 EGFR に対しても強力な阻害作用を示すことから、上述のとおり用量制限毒性が懸念される。よって、アファチニブでは、臨床において T790M 変異に対する阻害作用が十分に発揮出来ないと考えられる。

EGFR 変異のない細胞株、単一活性化変異（EGFR 遺伝子変異陽性）又は T790M 変異を伴う二重変異を有する各種細胞株（野生型 EGFR あるいは変異型 EGFR を発現した細胞株）を用いた *in vitro* 試験において（表 3）、AZD9291 は、単一活性化変異であるか T790M 変異を伴う二重変異であるかによらず、各種 EGFR 変異細胞株において EGFR の自己リン酸化（活性リン酸化 EGFR）を強く阻害した。このことから、AZD9291 は臨床的に意義のあるいずれの EGFR 変異細胞株に対しても等しく高い活性を示すと考えられる。一方、野生型 EGFR 細胞株における活性型リン酸化 EGFR に対する AZD9291 の阻害活性は既存の EGFR-TKI と比べ有意に低かった。これらのデータから、AZD9291 は変異型の EGFR チロシンキナーゼに対する強力な阻害薬であるが、野生型と比べた変異型に対する選択性はきわめて高い（30～40 倍）ことが確認されている。さらに、市販されている生化学的キナーゼパネルで利用可能な約 280 種類のキナーゼに対して調べたところ、AZD9291 の標的外活性はわずかであり、変異 EGFR に対し非常に選択的であると考えられた。

表 3　AZD9291 及び第一/二世代 EGFR-TKI の各種細胞株（野生型 EGFR あるいは変異型 EGFR を発現）における EGFR 自己リン酸化に対する阻害作用（IC_{50} 値の幾何平均及び 95%信頼区間、nM）（2 時間インキュベーションにより測定）

EGFR 細胞株	IC_{50} 幾何平均（95% 信頼区間） nM							
	H1975 (L858R/ T790M)	PC9 VanR (Ex19del/ T790M)	PC9 (Ex19del)	H3255 (L858R)	H1650 (Ex19del)	LoVo (wt)	A431 (wt)	H2073 (wt)
AZD9291	**15**	**6**	17	54	13	**480**	**1684**	**1965**
ゲフィチニブ	3102	741	7	12	18	59	73	61
エルロチニブ	6073	1262	6	10	6	84	252	108
アファチニブ	22	3	0.8	1	1.2	14	33	25
Dacomitinib	40	6	0.7	1.3	0.05	12	34	26

Wt: 野生型

AZD9291 は T790M 変異を伴う EGFR 変異細胞株の自己リン酸化を強く阻害する一方で、野生型 EGFR 細胞株の自己リン酸化に対する阻害活性は非常に低い。ゲフィチニブおよびエルロチニブは、T790M 変異を伴う EGFR 変異細胞株に対する活性は低い。また、野生型 EGFR 細胞株に対しても比較的高い活性を示す。アファチニブおよび Dacomitinib は T790 変異を伴う EGFR 変異細胞株に対する強い阻害活性を示すものの、野生型 EGFR 細胞株に対しても同様の活性を示している。

1.5.3.2　対象患者における AZD9291 の臨床的有用性

EGFR-TKI の使用中又は使用後に病勢進行し、EGFR T790M 変異陽性であることが確認された進行 NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験、以下同様）において、AZD9291 80 mg 1 日 1 回投与は高い客観的奏効率を示した。これらの試験における中央判定による客観的奏効率の集計を表 4に示す（2015 年 5 月 1 日データカットオフ）。日本人集団においても同様に高い奏効率が認められている。

表 4　　AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験で得られた確定済み客観的奏効率: 2015 年 5 月 1 日データカットオフ（中央判定による評価：奏功解析対象集団）

	AURA 試験 第 II 相延長コホート		AURA2 試験		第 II 相併合	
	奏功解析 対象集団 (n=199)	日本人 集団 (n=34)	奏功解析 対象集団 (n=199)	日本人 集団 (n=42)	奏功解析 対象集団 (n=398)	日本人 集団 (n=76)
客観的奏効率 [95%信頼区間]	61.3% [54.2～68.1%]	58.8% [40.7～75.4%]	70.9% [64.0～77.1%]	66.7% [50.5～80.4%]	66.1% [61.2～70.7%]	63.2% [51.3～73.9%]

上述したとおり、EGFR-TKI に不応となった後の NSCLC 患者に対しては白金製剤を含む 2 剤併用化学療法が標準的に用いられるが、奏効率は概して 30%未満であることが知られている。AZD9291 の第 II 相試験で得られた奏効率の結果は、現在用いられている治療と比較して、より多くの患者で抗腫瘍活性が得られることを示唆している。なお患者の治療歴（AZD9291 が 2 次治療での使用か、あるいは 3 次治療以降での使用か）による奏効率の明らかな差は認められておらず、広い範囲の治療ラインで AZD9291 投与による抗腫瘍効果が期待される（2.5.4.3.2.2 項参照）。

第 II 相試験の併合解析（2015 年 5 月 1 日データカットオフ）において、中央判定による奏効例 263 例のうち病勢進行又は死亡した患者は 60 例のみであったため、奏効期間の中央値には到達していない（maturity 22.8%）。予備的に推定した中央判定による PFS の中央値は 9.7 カ月（95%信頼区間 8.3 カ月～算出せず: maturity 38.7%）であった。

AURA 試験の第 I 相パートの 80 mg 投与例（EGFR T790M 陽性例：n=63）における中央判定による奏効持続期間及び PFS の中央値は（2015 年 5 月 1 日時点のカットオフデータ）、それぞれ 9.7 カ月（95%信頼区間 8.3 カ月～産出せず）及び 11.0 カ月（95%信頼区間 7.0～15.2 カ月: maturity 52.4%）であった。この PFS の結果は、白金製剤を含む 2 剤併用化学療法について報告されている PFS と比べて優れていると考えられる。従って AURA 試験の第 I 相パートで得られた PFS の結果は、AZD9291 投与により、現在利用可能な治療選択肢（1.5.1.1.3項参照）と比較して臨床的に意義のある PFS の改善が得られることを強く示唆していると考えられる。

AZD9291 80 mg 1 日 1 回投与時の安全性プロファイルは、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、治療対象とする進行 NSCLC 患者集団に対し許容されるものであった（2.5.5.12 項参照）。すなわち、AZD9291 の安全性プロファイルは、野生型 EGFR に対する阻害活性を減弱した EGFR-TKI により治療を受ける進行 NSCLC 患者集団において予測されたとおりのものであった。主な有害事象は、Grade の低い胃腸障害（主に下痢）及び皮膚に対する影響（主に発疹、ざ瘡、皮膚乾燥）であり、野生型 EGFR 阻害薬にみられる事象と類似していた。しかし、重度の野生型による事象（Grade 3 以上）の発現頻度が低いことや、重度の水疱、水疱形成及び重度の剥脱性皮膚事象、過敏症反応（スティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死融解症）、消化管穿孔、血性下痢、角膜潰瘍等の重要な事象が認められなかったことから、野生型 EGFR に対して AZD9291 の阻害活性が、他の既承認の EGFR-TKI に比べ、減弱していることが示唆された（2.5.6.2 項参照）。日本人集団における AZD9291 の安全性プロファイルは、全体集団に比べ有害事象の発現率に数値的な差異を認めたものの、質的には同様であると考えられた。日本人集団と全体集団の例数に差があったため、安全性プロファイルとして認められた有害事象の発現率の数値的な差異については、注意深く解釈する必要がある。これまでの臨床開発プログラムで確認された日本人集団における安全性プロファイルを踏まえれば、AZD9291 は欧米人患者に投与した

ときと同様に日本人患者に対しても良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すものと考えられる。

以上 AZD9291 は、治療対象患者において現在行われている治療法と比較して非常に高い有用性を示した。この高い有用性に基づき、日米欧の 3 局の審査当局から第 II 相までの臨床試験成績を用いた承認申請が可能であるとの見解が得られている。

1.5.3.3　AZD9291 の臨床的位置づけ及び市場に導入する意義

AZD9291 は「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」を効能・効果（案）とする新規の薬剤である。すなわち、AZD9291 の臨床的位置づけとして、他の EGFR-TKI に対し不応となり、病勢進行した EGFR T790 変異陽性の NSCLC 患者における二次治療以降の薬物療法として広く使用されることが期待される。これらの患者では、現在は満足できる治療選択肢が存在しないことから、AZD9291 を市場に導入することにより、効果的な薬物療法の選択肢を与えることが可能となる。現在までに得られているエビデンスは、AZD9291 の投与により疾患の進行を遅らせることが可能となり、それに伴い化学療法等の後治療を開始するまでの時間を遅らせることが可能となることを強く示唆している。従って、AZD9291 は治療対象患者で存在する医療上の高いアンメットニーズを満たすことが可能と考えられ、市場に導入する意義は非常に高いと判断した。

1.5.4　今回行う AZD9291 の医薬品製造販売承認申請について

今回行う AZD9291 の医薬品製造販売承認申請における効能・効果（案）及び用法・用量（案）は表 5のとおりである。申請区分は新有効成分含有医薬品に該当する。

表 5　AZD9291 の医薬品製造販売承認申請

販売名	タグリッソ錠 40mg、タグリッソ錠 80mg
一般名	オシメルチニブメシル酸塩
効能・効果（案）	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（案）	通常、成人にはオシメルチニブとして 80 mg 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。

1.5.5　申請効能以外の開発状況

前治療歴のない EGFR 遺伝子変異陽性進行 NSCLC 患者を対象に AZD9291 の一次治療としての有効性及び安全性を検討する国際共同開発が行われている。現在、第 III 相国際共同臨床試験が実施中であり、日本も参加している。

また腫瘍を完全切除した後の EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（術後補助化学療法の有無は問わない）を対象とした、AZD9291 の術後補助療法を検討する第 III 相国際共同臨床試験が実施中であり、日本も参加予定である。

さらに EGFR-TKI 投与後に病勢進行した EGFR 遺伝子変異陽性進行 NSCLC 患者を対象に、AZD9291 と他の開発中の薬剤との併用投与の有用性を検討する国際共同開発が行われており、日本も参加している。

引用文献

Arcila et al 2011

Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, et al.　Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay.　Clin Cancer Res. 2011; 17(5): 1169-80.

Balak et al 2006

Balak M, Gong Y, Riely G, et al.　Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors.　Clin Cancer Res 2006; 12: 6494-501.

Blumenthal et al 2015

Gideon M. Blumenthal, Stella W. Karuri, Hui Zhang, et al.　Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: A US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses.　J Clin Oncol 2015; in press.

Chen et al 2009

Chen H, Mok T, Chen Z, et al.　Clinicopathologic and molecular features of epidermal growth factor receptor T790M mutation and c-MET amplification in tyrosine kinase inhibitor-resistant Chinese non-small cell lung cancer.　Pathol Oncol Res 2009; 15: 651-8.

Fukuoka et al 2011

Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al.　Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS).　J Clin Oncol 2011; 29: 2866-74.

Goldberg et al 2013

Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, et al.　Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI).　Oncologist. 2013;18(11):1214-20

Gridelli et al 2012

Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al.　First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer:The TORCH Randomized Trial.　J Clin Oncol 2012; 30: 3002-11.

Hanna et al 2004

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al.　Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy.　J Clin Oncol 2004; 22(9): 1589-97.

Hata et al 2013

Hata A, Katakami N, Yoshioka H, et al.　Rebiopsy of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: Comparison between T790M mutation-positive and mutation-negative populations.　Cancer 2013; 119: 4325-32.

Katakami et al 2013

Katakami N, Atagi S, Goto K, et al.　LUX-Lung 4: A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Who Progressed During Prior Treatment With Erlotinib, Gefitinib, or Both.　J Clin Oncol 2013; 31: 3335-41.

Kim et al 2008

Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al.　Gefi tinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial.　Lancet 2008; 372: 1809–18.

Kobayashi et al 2005

Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al.　EGFR Mutation and Resistance of Non–Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib.　N Engl J Med 2005; 352:786-92.

Kosaka et al 2006

Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, et al.　Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib.　Clin Cancer Res 2006; 12: 5764-9.

Langer et al 2013

Langer CJ, Mok T, Postmus PE.　Targeted agents in the third-/fourth-line treatment of patients with advanced (stage III/IV) non-small cell lung cancer (NSCLC).　Cancer Treat Rev 2013; 39(3): 252-60.

Lee et al 2013

Lee JC, Jang SH, Lee KY, et al.　Treatment of Non-small Cell Lung Carcinoma after Failure of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase InhibitorCancer Res Treat. Cancer Res Treat 2013; 45(2): 79-85.

Maemondo et al 2010

Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al.　Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with mutated EGFR. New Engl J Med 2010; 362: 2380-8.

Miller et al 2012

Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al.　Afatinib versus placebo for patients with advanced metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial.　Lancet Oncol 2012; 13: 528-38.

Mitsudomi 2010

Mitsudomi T.　Advances in target therapy for lung cancer.　Jpn J Clin Oncol 2010; 40: 101–6.

Mitsudomi et al 2010

Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al.　Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial.　Lancet Oncol 2010; 11: 121-8.

Mok et al 2009

Mok TS, Wu Y, Thongprasert S, et al.　Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma.　N Engl J Med 2009; 361: 947-57.

Oxnard et al 2011

Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J, et al.　New strategies in overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer.　Lancet 2008; 372: 1809–18.

Pazdur 2008

R Pazdur.　Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials.　The oncologist 2008, 13:19-21

Ramlau et al 2006

Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, et al.　Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer.　J Clin Oncol. 2006 Jun 20;24(18):2800-7.

Rosell et al 2012

Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al.　Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial.　Lancet Oncol 2012; 13: 239–46.

Shepherd et al 2000

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al.　Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy.　J Clin Oncol 2000; 18(10): 2095-103.

Sun et al 2013

Sun JM, Ahn MJ, Choi YL, et al.　Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors.　Lung Cancer 2013;82:294-8.

Taniguchi et al 2011

Taniguchi K, Uchida J, Nishino K, et al.　Quantitative detection of EGFR mutations in circulating tumor DNA derived from lung adenocarcinomas.　Clin Cancer Res 2011; 17: 7808-15.

Uramoto et al 2011

Uramoto H, Shimokawa H, Hanagiri T, et al.　Expression of selected gene for acquired drug resistance to EGFR-TKI in lung adenocarcinoma.　Lung Cancer 2011; 73: 361-5.

Wang et al 2012

Wang F, Guo GF, Qiu HJ, et al.　Initial progression-free survival after non-first line TKIs therapy potentially guides immediate treatment after its failure in advanced non-small cell lung cancer. Cancer Biol Med 2012; 9:38-43.

Watanabe et al 2011

Watanabe S, Tanaka J, Ota T, et al. Clinical responses to EGFR-tyrosine kinase inhibitor retreatment in non-small cell lung cancer patients who benefited from prior effective gefitinib therapy: a retrospective analysis. BMC Cancer 2011, 11:1

Wu et al 2010

Wu JY, Shih JY, Yang CH, et al.　Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced non small cell lung cancer.　Int J Cancer 2012; 126:247-55.

Yu et al 2013

Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al.　Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers. Clin Cancer Res 2013; 19: 2240-7.

Zhou et al 2011

Zhou C, Wu YL, Chen G, et al.　Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study.　Lancet Oncol 2011; 12: 735–42.

日本肺癌学会 2009

Japan Lung Cancer Society.　Guidance book on EGFR gene mutation testing in patients with lung cancer. Edition 1.7, 2009.　Available from URL: http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/148.pdf.

1.6 外国における使用状況等に関する資料
タグリッソ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
1.6.1　外国における使用状況 3
1.6.2　主要国の添付文書の概要 3
1.6.2.1　欧州の添付文書 3
1.6.2.2　米国の添付文書 13

表目次

表 1　欧州の添付文書の概要（案） 3
表 2　米国の添付文書の概要 13

1.6.1 外国における使用状況

2015 年 11 月現在、本剤は米国において承認されている（承認：2015 年 11 月 13 日、販売名：TAGRISSO）。

1.6.2 主要国の添付文書の概要

欧州及び米国の添付文書の概要を、表 1及び表 2に示す。なお、欧州及び米国の添付文書の原文、並びに CCDS（企業中核データシート）は添付資料とした。

1.6.2.1 欧州の添付文書

表 1 欧州の添付文書の概要（案）

国名	欧州
1.医薬品の名称	TRADENAME 40 mg フィルムコート錠 TRADENAME 80 mg フィルムコート錠
2.成分及び含量	1 錠中に INN メシル酸塩として INN40 mg を含有する。 1 錠中に INN メシル酸塩として INN80 mg を含有する。 添加剤については 6.1.項を参照のこと。
3.製剤	フィルムコート錠 TRADENAME 80 mg 錠剤：片面に「AZ 」及び「80」の刻印があり裏面には刻印なしの、ベージュ色の両凸楕円形の錠剤（大きさ 7.25 x 14.5 mm） TRADENAME 40 mg 錠剤：片面に「AZ 」及び「40」の刻印があり裏面には刻印なしの、ベージュ色の両凸円形の錠剤（大きさ 9 mm）
4.臨床的特性	**4.1 適応症** TRADENAME (INN)は、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬による使用中又は使用後に病勢進行した、EGFR T790M 変異陽性局所進行・転移性の非小細胞肺癌（NSCLC）成人患者に対する治療を適応症とする。 **4.2 用法及び用量** 本剤による治療は、抗癌剤療法の使用経験を有する医師により開始すること。 局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対する治療薬として本剤の使用を考慮する場合には、EGFR T790M 変異状態を確認する必要がある。EGFR T790M 変異状態は、バリデーション済みの検査方法を用い、臨床検査室において確認すること（5.1 項を参照）。 （組織検体又は血漿検体から抽出した）腫瘍由来 DNA の T790M 変異状態の確認については、臨床性能評価が終了した、信頼性のある、感度の高い、堅牢な検査方法だけを用いること。

表 1　　欧州の添付文書の概要（案）

<table>
<tr><th>国名</th><th>欧州</th></tr>
<tr><td></td><td>
最初に、血漿検体を用いた ctDNA（循環血中の腫瘍 DNA）検査により T790M 変異状態の評価を行ってもよいが、もしその結果が陰性であった場合には、可能な限り、その後に腫瘍組織検体を用いた検査の実施を試みること。血漿検体又は組織検体を用いた検査のいずれかにより T790M 変異陽性であることが確認された患者は、本剤による治療を受けることができる。

<u>用量</u>
推奨用量として、病勢進行が確認されるまで又は許容できない毒性が発現するまで、本剤 80 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠投与すること。
もし本剤を服用し忘れた場合は、12 時間以内に次の服薬が予定されていない限り、思いだした時点で服用すること。
年齢、体重、性別、人種、及び喫煙歴により用量調節を行う必要はない（5.2 項を参照）。
本剤は毎日同じ時間に服用することとするが、食後又は空腹時に関わらず服用することができる。

<u>用量調整</u>
個々の患者における本剤の安全性及び忍容性に基づき、休薬及び/又は減量が必要となることがある。減量が必要な場合には、用量を 40 mg 1 日 1 回まで減量すること。
副作用/毒性が発現した場合の減量方法については、表 1 を参照すること。
表 1　副作用が発現した場合の用量調節の基準
<table>
<tr><th>標的臓器</th><th>副作用 [a]</th><th>減量、休薬または中止</th></tr>
<tr><td>呼吸器系</td><td>間質性肺疾患/肺臓炎</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">心臓系</td><td>500 msec を超える QTc 値が少なくとも 2 回認められる</td><td>481 msec 未満に回復するまで休薬する。ただし本剤開始前の QTc 値が 481 msec 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。投与再開時の用量は、40 mg 1 日 1 回とすること。</td></tr>
<tr><td>重篤な不整脈の症状/兆候を伴う QTc 値延長</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">その他</td><td>グレード 3 以上の副作用</td><td>最長 3 週間まで休薬する。</td></tr>
<tr><td>グレード 3 以上の副作用が、最長 3 週間までの休薬後に、グレード 0～2 に改善した場合</td><td>同用量（80 mg）又は一段階低い用量（40 mg）で投与を再開することができる。</td></tr>
<tr><td>グレード 3 以上の副作用が、最長 3 週間</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1　　欧州の添付文書の概要（案）

国名	欧州
	までの休薬後に、グレード 0～2 に改善しなかった場合

[a]注：有害事象のグレードは、米国国立がん研究所（NCI）が公表している有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0.版に基づく。

肝機能障害

肝機能障害が本剤の薬物動態に与える影響について具体的な評価を行った臨床試験はない。母集団薬物動態解析の結果に基づき、軽度の肝機能障害を有する患者に対する用量調節の必要はない。中等度又は重度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の適切な用量は確立されていない（5.2 項を参照）。

腎機能障害

腎機能障害が本剤の薬物動態に与える影響について具体的な評価を行った臨床試験はない。母集団薬物動態解析の結果に基づき、軽度、中等度、又は重度の腎機能障害を有する患者に対する用量調節の必要はない。クレアチニンクリアランスが 15 mL/分未満の患者及び透析患者は臨床試験に組み入れられていなかったため、これらの患者に対する本剤の適切な用量は確立されていない（5.2 項を参照）。

高齢者

母集団薬物動態解析の結果から、年齢が本剤の曝露量に影響を与えるとは考えられない。したがって、本剤は、成人には年齢に関わらず投与することができる。

小児

小児及び 18 歳未満の青少年における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。データは存在しない。

投与方法

本剤は経口剤である。錠剤を水と一緒に飲み込むこと。錠剤を砕いたり、割ったり、噛んではならない。

錠剤を飲み込むことができない患者の場合には、まず非炭酸水 50 mL に溶かしてもよい。錠剤を水の中に落とし、錠剤を砕かないように注意しながら溶けるまで攪半し、直ちに飲み込むこと。さらに、コップ半分の水を追加して残薬を洗い出し、直ちに飲み込むこと。

鼻腔栄養チューブを介して本剤を投与する必要がある場合には、上記と同様のプロセスに従うこと。ただし、最初の溶解に用いる水の量は 15 mL、残薬の洗い出しに用いる水の量は 10 mL とし、合計量の水を、鼻腔栄養チューブの使用説明書の記載に従い適切な流速で投与すること。

4.3　　禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に記載された添加剤に過敏症を有する患者

表 1　　欧州の添付文書の概要（案）

国名	欧州
	4.4　　警告及び使用上の注意 EGFR T790M 変異状態の評価 局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対する治療薬として本剤の使用を考慮する場合には、全ての患者に対して EGFR T790M 変異状態を確認することが重要である。EGFR T790M 変異状態の確認は、腫瘍組織由来の DNA 又は血液（血漿）検体から得られた循環血中の腫瘍 DNA（ctDNA）のいずれかを用い、バリデーション済みの検査方法により、臨床検査室において行うこと。 EGFR 変異状態の確認については、臨床性能評価が終了した、信頼性のある、感度の高い、堅牢な検査方法だけを用いること（5.1 項を参照）。 間質性肺疾患（ILD） いずれかの臨床試験において本剤の投与を受けた 837 例のうち、2.7%に間質性肺疾患（ILD）又は ILD 様副作用（肺臓炎等）が発現し、0.2%が死亡に至った。第 II 相 2 試験のいずれかにおいて本剤の投与を受けた 411 例のうち 9 例（2.2%）で ILD 又は ILD 様副作用が発現し（このうち 0.7%はグレード 3 又は 4）、0.5%は死亡例であった。アジア人患者における ILD の発現率は 2.4%で、アジア人以外の患者では 1.9%であった。 ILD を示唆する呼吸器症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の悪化が認められた患者に対しては、休薬を行い、直ちに ILD についての調査を行うこと。ILD であることが確定した場合には、投与を中止すること。 QT 間隔延長 本剤の投与を受けた患者において、QTc 間隔延長が発現したとの報告がある。AURA 試験延長コホート及び AURA2 試験に組み入れられた 411 例のうち、1 例（1%未満）で 500 msec 超の QTc 間隔延長が認められ、10 例（2.4%）でベースラインからの変化量が 60 msec 超の QTc 間隔延長が認められた。 AURA2 試験において本剤 80 mg を投与された患者の薬物動態データの解析結果から、薬剤に関連した QTc 間隔延長（14 msec）（90%信頼区間の上限 16 msec）が発現すると考えられた。AURA 試験延長コホート及び AURA2 試験のいずれにおいても、不整脈に属する有害事象は報告されていない（5.2 項を参照）。 先天性 QT 延長症候群のある患者には、本剤の投与を避けることが望ましい。うっ血性心不全、電解質異常が認められる患者、QTc 間隔を延長させることが知られている薬剤を併用している患者に対しては、定期的な心電図検査（ECGs）及び電解質検査の実施を考慮すること。500 msec を超える QTc 間隔延長が少なくとも 2 回認められる患者に対しては、QTc 間隔が 481 msec 未満に回復するまで休薬すること。ただし本剤開始前の QTc 間隔が 481 msec 以上であった場合は、開始前のレベルに回復するまで休薬すること。その後、表 1 に記載した用量まで減量した上で、投与を再開する

表 1　　欧州の添付文書の概要（案）

国名	欧州
	こと。一方、QTc 間隔延長が発現し且つ下記のいずれかの症状/兆候が認められる患者に対しては、投与を中止すること。トルサード・ド・ポアント、多形性心室性頻脈、又は重篤な不整脈の症状/兆候。 胚・胎児毒性 本剤の作用機序及び前臨床データに基づき、本剤を妊婦に投与したとき、自然流産又は胎児への悪影響が発現することがある（4.6 及び 5.3 項を参照）。妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤投与中の妊娠を避け、投与終了後少なくとも 6 週間は有効な避妊を継続するよう指導すること（4.5 及び 4.6 項を参照）。 **4.5　　他剤との薬物相互作用及びその他の相互作用** 薬物動態学的相互作用 *本剤の血漿中濃度を上昇させる可能性のある薬剤：* *In vitro* 試験の結果から、本剤の一次代謝は主に CYP3A4 及び CYP3A5 を介して行われると考えられる。 強力な CYP3A 阻害剤の併用下において本剤について検討した臨床試験はない。*In vitro* 試験の結果から、本剤と強力な CYP3A 阻害剤とを併用投与したとき、強力な CYP3A 阻害剤が本剤の全身曝露量を上昇させる可能性がある。生理学的薬物動態（PBPK）モデルを用いたシミュレーションから、イトラコナゾール等の強力な CYP3A 阻害剤を本剤と併用投与したとき、本剤の曝露量が 1.6 倍（95%信頼区間 1.59～1.65 倍）、Cmax が 1.2 倍（95%信頼区間 1.20～1.21 倍）上昇する可能性があると推察された。強力な CYP3A 阻害剤として知られる薬剤（ネファゾドン、テリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質、イトラコナゾール等の抗真菌薬、リトナビル等の抗ウイルス剤を含むが、これに限定されるものではない）と本剤との併用投与は、他の治療方法が存在しない場合だけに限ることが望ましい。なお、併用する場合は、本剤による毒性の兆候を注意深く観察すること（4.2 項を参照）。 *本剤の血漿中濃度を減少させる可能性のある薬剤：* 強力な CYP3A 誘導剤の併用下において本剤について検討した臨床試験はない。*In vitro* 試験の結果から、本剤と強力な CYP3A 誘導剤とを併用投与したとき、強力な CYP3A 誘導剤が本剤の全身曝露量を減少させる可能性がある。生理学的薬物動態（PBPK）モデルを用いたシミュレーションから、リファンピシンと本剤とを併用投与したとき、本剤の単剤投与の場合と比べて、本剤の曝露量が 0.25 倍（95%信頼区間 0.24～0.27）変化すると推察された。強力な CYP3A 誘導剤として知られる薬剤（フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、St John’s Wort 等）と本剤との併用投与は、他の治療方法が存在しない場合だけに限ることが望ましい。 薬物輸送系との相互作用 *本剤が P-糖タンパク及び BCRP に与える影響：*

表 1　　欧州の添付文書の概要（案）

国名	欧州
	In vitro 試験の結果から、本剤は P-糖タンパク及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であるが、臨床用量においては、これらトランスポーターが本剤により飽和されることによる他剤との臨床的に意義のある薬物相互作用が発現するとは考えられない。*In vitro* データによると、本剤は BCRP の阻害剤である（「本剤により血漿中濃度が上昇する可能性のある薬剤」を参照）。 胃酸分泌抑制剤が本剤に与える影響： 本剤とオメプラゾールとを併用投与したとき、本剤の曝露量の臨床的に意義のある変化は認められなかった。胃酸の pH を変化させる薬剤と本剤との併用投与は可能であり、特に制限はない。 *本剤との併用により血漿中濃度が上昇する可能性のある薬剤：* *In vitro* 試験結果に基づき、本剤は CYP3A4/5 及び BCRP の競合的阻害剤である。 体内動態が CYP3A4/5 及び/又は BCRP に依存し、治療域が狭い薬剤（フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、St John's Wort 等）を併用している患者に対しては、本剤との併用により併用薬の曝露量が上昇する結果としての忍容性の変化を示唆する兆候がないか、注意深く観察すること(「薬物輸送系との相互作用」の項参照）。 *In vitro* データによると、スタチン系薬剤を本剤と併用したとき、CYP3A4 の阻害によりスタチン系薬剤の曝露量が 1.5 倍まで上昇することが示唆されている。本剤とスタチン系薬剤を併用する場合には、スタチン系薬剤の開始用量および維持用量をできるだけ低く設定することが望ましい。スタチン系薬剤に関連した有害事象が発現するおそれがあるので、患者を注意深く観察すること。スタチン系薬剤の有効性及び安全性について変化が認められた場合には、スタチンの添付文書の内容に従い、患者を適切に管理すること。 *本剤との併用により血漿中濃度が減少する可能性のある薬剤：* *In vitro* 試験において、本剤は CYP3A4 及び CYP1A2 酵素を誘導した。CYP3A4 の誘導はプレグナン X 受容体（PXR）の活性化を介するため、本剤は CYP2C 及び P-糖タンパク酵素も誘導する可能性がある。体内動態が CYP3A4、CYP1A2、CYP2C 又は P-糖タンパクに依存し、治療域が狭い薬剤を併用している患者に対しては、本剤との併用により曝露量が減少することによって併用薬の治療活性が低下していないか、注意深く観察すること。治療域が狭い薬剤としては、キニジン、フェンタニル、シクロスポリン、麦角アルカロイド類、ピモジド、タクロリムス、テルフェナジン、スルファサラジン、ワーファリン、フェニトインを含むが、これに限定されるものではない。 本剤との併用により、（本剤による CYP3A4 誘導のために）経口避妊薬の効果が減弱する可能性があることを患者に説明すること。本剤による治療開始前に、経口避妊薬以外の避妊方法（レボノルゲストレル徐放型子宮内避妊システム、メドロキシプロゲ

表 1　　欧州の添付文書の概要（案）

国名	欧州
	ステロン注射剤等）へ変更するか、又はバリア法（コンドーム、ペッサリー等）をホルモン療法に追加することが望ましい（4.6 項参照）。 **4.6　　受胎能への影響、妊婦及び授乳婦への投与** 男性及び女性における避妊 妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤投与中の妊娠を避けるように指導すること。本剤の投与終了後、女性の場合は少なくとも 6 週間、男性の場合は少なくとも 8 週間は、有効な避妊を継続するように指導すること（4.5 項を参照）。 体内動態が CYP3A4 に依存する経口避妊薬（エチニル・エストラジオールを含有するピル、パッチ、及びホルモン剤が付加された避妊リング等）を使用している患者には、避妊方法の効果が減弱するリスクがあることを伝えること（4.5 項を参照）。 妊娠 妊婦を対象とし本剤を投与した、適切な対照を置き、よく管理された試験は実施されていない。本剤の作用機序及び前臨床データから、本剤は妊婦に投与した場合に胎児へ悪影響を及ぼすおそれがある。妊娠ラットにヒトで予想される曝露量と同程度の曝露量を示す用量を投与したとき、胚死亡、胎児成長の遅延、及び新生児死亡が認められている（5.3 項参照）。妊娠中に本剤を使用する場合、又は本剤の投与中に患者が妊娠した場合には、胎児に対する悪影響及び自然流産のリスクがあることを患者に伝えること。 授乳 本剤又はその代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明である。本剤を授乳ラットに投与したとき、乳児における本剤及びその代謝物への曝露が確認され、出生児の成長及び生存に対する悪影響が認められた（5.3 項を参照）。本剤が母乳中に移行する可能性があるため、本剤の投与中は授乳を中止するように、授乳婦に指導すること。 受胎能 本剤のヒトの受胎能に対する影響について検討したデータは存在しない。動物実験での結果から、本剤が男性及び女性生殖器に影響を与え、受胎能に障害を与えることが確認されている（5.3 項を参照）。本剤が卵子及び精子形成に影響を与える可能性があるため、本剤の投与中に女性は妊娠しないように、男性は子供をもうけないように注意すること。 **4.7　　車の運転及び機械の操作に対する影響** 本剤が車の運転及び機械の操作に与える影響について検討した試験はない。集中力や行動力に影響を及ぼす症状が発現した際には、症状がおさまるまでは、運転又は機械

表 1　　欧州の添付文書の概要（案）

国名	欧州
	を操作しないことが望ましい。 **4.8　　好ましくない影響** 安全性プロファイルのまとめ 本剤の安全性データは、単群 2 試験（AURA 用量拡大コホート及び AURA2 試験）に参加した、治療歴のある EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者計 411 例における曝露量を反映している。無作為割り付け臨床試験からの比較可能な安全性データはまだ入手できていない。 副作用リスト 本剤の投与を受けた患者で認められた主な副作用の発現率を表 2 にまとめた。ほとんどの副作用が CTCAE グレード 1 又は 2 であった。最も多く認められた副作用は、下痢（38%）及び発疹（38%）であった。2 試験のいずれかにおいて CTCAE グレード 3 又は 4 の副作用が発現した患者の割合は、それぞれ 17%及び 0.7%であった。本剤 80 mg 1 日 1 回の投与を受けた患者の 1.9%で、副作用による減量が行われた。有害事象又は臨床検査値異常のために投与中止となった患者の割合は 3.9%であった。 下痢は、ほとんどの患者で軽度であった。副作用発現までの期間の中央値は 17 日であり、持続期間の中央値は 64 日であった。下痢が発現した患者のうち、38%が止痢薬（ロペラミド等）の投与を受けた。下痢のために脱水又は腎不全を発現した患者はいなかった。 発疹及びざ瘡は、概して軽度であり非ざ瘡様であった。副作用発現までの期間の中央値は 17 日であり、持続期間の中央値は 77.5 日であった。発疹又はざ瘡が発現した患者のうち、36%が治療を受け、主な治療薬は局所ステロイド又は皮膚軟化剤であった。 臨床試験において、NSCLC の治療薬として本剤を投与された患者に下記の副作用が認められた。本剤 80 mg/日を投与された EGFR 変異陽性患者 411 例のデータに基づき、下記の安全性評価を行った。なお、ILD、薬剤性 ILD、ステロイド治療を必要とした放射線性肺臓炎の既往歴を有する、又は活動期 ILD のエビデンスがみられる患者は、臨床試験から除外された。また、安静時心電図（ECG）により臨床的に重要な調律又は伝導異常（470 ms 超の QTc 間隔延長等）が認められた患者も除外された。 MedDRA 器官別大分類に従い、副作用をまとめた。まず、器官別に最も発現率が高い副作用から順に並べ、発現率が同じ場合には重篤度が高い副作用から順に並べた。さらに、各副作用の発現率は、CIOMS III コンベンションの定義に基づき以下のようにカテゴリー分けした。 very common（≥1/10）；common（>1/100 to <1/10）；uncommon（≥1/1,000 to <1/100）：rare（≥1/10,000 to <1/1000）；very rare（<1/10,000）；not known（現在入手可能なデ

表 1　　欧州の添付文書の概要（案）

国名	欧州

ータからは推定できない）
なお、本表では、患者の曝露量がわかっているすでに終了した試験から得られたデータのみを用いた。表 2 は、AURA 試験用量拡大コホート（第 II 相パート）及び AURA2 試験のデータを統合したものであり、本剤を少なくとも 1 用量投与された患者に発現した事象のみをまとめた。

表 2　AURA 試験[a]において認められた副作用

MedDRA 器官別分類	MedDRA 用語	CIOMS による定義/ 全発現率（CTCAE グレードに関わらず[b]）	CTCA グレード 3 又は 4 の副作用発現率
胃腸障害	下痢	Very common　(37.7%) [e]	0.7%
	口内炎	Common　(9.5%)[e]	0%
皮膚及び皮下組織障害	発疹 [c]	Very common (38.2%)[e]	0.5%
	皮膚乾燥 [d]	Very common (26.0%)[e]	0%
	爪囲炎	Very common (15.6%)	0%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患 [e]	Common (2.2%) 本剤を投与された患者のうち、死亡例は 0.5%	0.7%
臨床検査（CTCAE グレードの変化として認められた臨床検査所見）	血小板数減少 [f]	Very common (48.5%)	0.7%
	白血球数減少 [f]	Very common (62.9%)	1%
	好中球数減少 [f]	Very common (28.9%)	2.8%

a　AURA 試験用量拡大コホート（第 II 相期）及び AURA2 試験のデータを統合したものであり、本剤を少なくとも 1 用量投与された患者に発現した事象のみをまとめた。
b　米国国立がん研究所が公表している有害事象共通用語規準第 4.0 版
c　グループ化事象としての発疹に含まれる下記の事象を全て含めた：発疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑水疱性皮疹、麻疹様発疹、小水疱性皮疹、毛孔性皮疹、膿疱性ざ瘡、膿疱性皮疹、毛包炎、眼瞼毛包炎、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、薬疹。
d　グループ化事象としての皮膚乾燥に含まれる下記の事象を全て含めた：皮膚乾燥、皮膚亀裂、乾燥症、湿疹。
e　グループ化事象としての間質性肺疾患に含まれる下記の事象を全て含めた：間質性肺疾

表 1　　欧州の添付文書の概要（案）

国名	欧州
	患、肺障害、肺臓炎、びまん性肺胞障害、肺線維症、胞隔炎、特発性肺線維症、急性間質性肺臓炎、肺毒性。 f　有害事象として報告された事象ではなく、臨床検査値異常として報告された事象の発現率 選択された副作用に関する詳細 *QT 間隔延長* AURA 試験用量拡大コホート及び AURA2 試験に組み入れられた 411 例のうち、1 例（1%未満）で 500 msec 超の QTc 間隔延長が認められ、10 例（2.4%）でベースラインからの変化量が 60 msec 超の QTc 間隔延長が認められた。AURA 試験用量拡大コホート及び AURA2 試験のいずれにおいても、不整脈イベントは発現していない（4.4 及び 5.2 項を参照）。 副作用と疑われる事象の報告 医薬品の市販後における副作用と疑われる事象の報告は重要であり、この報告により医薬品のベネフィット・リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、全国副作用報告システム（別紙 V）用いて、副作用と疑われる事象を報告する必要がある。 特殊患者への投与 *高齢者* 本剤の臨床試験に組み入れられた患者（411 例）のうち 32.4%が 65 歳以上で、そのうちの 13.1%が 75 歳以上であった。若年者（65 歳未満）と比較して高齢者では、治験薬の用量調整（休薬又は減量）に至った副作用の発現率が高かった（10.7%対 17.6%）。有害事象の種類は、年齢に関わらず同様であった。若年者と比較して高齢者では、CTCAE グレード 3 以上の副作用の発現率が高かった（16.1%対 23.5%）。概して、高齢者と若年者の間で有効性に関する違いは認められなかった。 **4.9　　過量投与** 過量投与の場合の治療法は特になく、過量投与の症状については確立されていない。過量投与が起こった場合には、医師は、一般的な補助療法に従い対症療法を行うこと。

1.6.2.2 米国の添付文書

表 2 米国の添付文書の概要

国名	米国
1 適応症及び使用方法	TAGRISSO は、FDA が承認した検査によって上皮成長因子受容体（EGFR）T790M 変異陽性が確認され、EGFR-TKI による治療中又は治療後に病勢進行した、局所進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対する治療を適応症とする。 奏功率及び奏効期間のデータに基づき、本適応症は優先審査品目として審査され承認された*[「臨床試験(14)」の項を参照]*。本剤による生存期間の延長及び疾患に関連した症状の改善については、まだ確立されていない。ただし、本適応症の承認条件として、今後、検証試験において臨床上のベネフィットが検証され且つ説明されなければならない。
2 用法及び用量	**2.1 患者の選択** TAGRISSO による治療開始前に、腫瘍検体を用いた検査により EGFR T790M 変異陽性であることが確認された進行 NSCLC 患者を選択すること*[「適応症及び使用方法（1）」及び「臨床試験（14）」の項を参照]*。T790M 変異を検出するための FDA が承認した検査の情報については、下記のサイトを参照すること。http://www.fda.gov/companiondiagnostics. **2.2 推奨用量** 推奨用量として、病勢進行が確認されるまで又は許容できない毒性が発現するまで、本剤 80 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠投与すること。本剤は、食後又は空腹時に関わらず投与することができる。 錠剤を水と一緒に飲み込むこと。錠剤を砕いたり、割ったり、噛んではならない。錠剤を飲み込むことができない患者の場合には、まず非炭酸水 50 mL に溶かしてもよい。錠剤を水の中に落とし、錠剤を砕かないように注意しながら溶けるまで攪半し、直ちに飲み込むこと。さらに、コップ半分の水を追加して残薬を洗い出し、直ちに飲み込むこと。 鼻腔栄養チューブを介して本剤を投与する必要がある場合には、上記と同様のプロセスに従うこと。ただし、最初の溶解に用いる水の量は 15 mL、残薬の洗い出しに用いる水の量は 10 mL とし、合計量の水を、鼻腔栄養チューブの使用説明書の記載に従い適切な流速で投与すること。*[「臨床薬理（12.3）」の項を参照]*。 もし本剤を服用し忘れた場合は、12 時間以内に次の服薬が予定されていない限り、思いだした時点で服用すること。 **2.3 副作用発現時の用量調整** **表 1 副作用が発現した場合の用量調節の基準** **標的臓器** / **副作用** [a] / **減量、休薬または中止** *呼吸器系* / 間質性肺疾患/肺臓炎 / 投与を中止する。 *心臓系* / 500 msec を超える QTc 値が少なくとも 2 回認め / 481 msec 未満に回復するまで休薬する。ただし本剤開始前の QTc 値が 481 msec 以上であった場

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国		
		られる QTc	合、開始前のレベルに回復するまで休薬する。投与再開時の用量は、40 mg 1 日 1 回とすること。
		重篤な不整脈の症状/兆候を伴う QTc 間隔延長	投与を中止する。
		開始前のレベルから 10%の低下、かつ絶対値で 50%未満までの低下を示す無症候性の左心室駆出分画率（LVEF）の低下	最長 4 週間まで休薬する。 · LVEF 値が開始前のレベルに回復すれば、投与を再開する。 · LVEF 値が開始前のレベルに回復しなければ、投与を中止する。
		症候性のうっ血性心不全	投与を中止する。
	その他の副作用	グレード 3 以上の副作用	最長 3 週間まで休薬する。
		グレード 3 以上の副作用が、最長 3 週間までの休薬後に、グレード 0～2 に改善した場合	同用量（80 mg）又は一段階低い用量（40 mg）で投与を再開することができる。
		グレード 3 以上の副作用が 3 週間以内に改善しなかった場合	投与を中止する。
	[a]注：有害事象のグレードは、米国国立がん研究所（NCI）が公表している有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0.版に基づく。 c LVEF =左心室駆出分画率		
3.製剤及び力価	本剤には 2 つの力価が存在する。 80 mg 錠剤：片面に「AZ 80」の刻印があり裏面には刻印なしの、ベージュ色の両凸楕円形の錠剤 40 mg 錠剤：片面に「AZ 40」の刻印があり裏面には刻印なしの、ベージュ色の両凸円形の錠剤		
4.禁忌	なし		
5.警告及び使用上の注意	**5.1　　間質性肺疾患** 全ての臨床試験において本剤の投与を受けた（813 例）のうち、3.3%（27 例）に間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎が発現し、0.5%（4 例）が死亡に至った。 第 II 相 2 試験のいずれかにおいて本剤の投与を受けた 411 例のうち 9 例（2.2%）で ILD 又は ILD 様副作用が発現し（このうち 0.7%はグレード 3 又は 4）、0.5%は死亡例であった。アジア人患者における ILD の発現率は 2.4%で、アジア人以外の患者では 1.9%であった。 ILD を示唆する呼吸器症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の悪化が認められた患者に対しては、休薬を行い、直ちに ILD についての調査を行うこと。ILD であることが確定した場合には、投与を中止すること*[「用法・用量（2.3）」及び「副作用（6）」の項を参照]*。		

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	5.2　　QT 間隔延長 本剤の投与を受けた患者において、心拍数で補正した QTc 間隔延長が発現したとの報告がある。試験 1 及び試験 2 に組み入れられた 411 例のうち、1 例（0.2%）で 500 msec 超の QTc 間隔延長が認められ、11 例（2.7%）でベースラインからの変化量が 60 msec 超の QTc 間隔延長が認められた。試験 2 において本剤 80 mg を投与された患者の薬物動態データの解析結果から、薬剤に関連した QTc 間隔延長（14 msec）（90%信頼区間の上限 16 msec）が発現すると考えられた。試験 1 及び試験 2 のいずれにおいても、不整脈イベントは発現していない*[「臨床薬理（12.2）」の項を参照]*。 ベースラインにおける QTc 間隔が 470msec 以上であった患者は、試験 1 及び試験 2 から除外された。先天性 QT 延長症候群、うっ血性心不全、電解質異常が認められる患者、QTc 間隔を延長させることが知られている薬剤を併用している患者に対しては、定期的な心電図検査及び電解質検査を実施すること。致命的な不整脈の兆候/症状を伴う QTc 間隔延長が認められた患者に対しては、投与を中止すること[「用法・用量（2.4）」項を参照] **5.3** 心筋症 全ての臨床試験において、本剤の投与を受けた患者（813 例）のうち、1.4%（11 例）に心筋症（心不全、肺水腫、駆出率減少、又はストレス心筋症と定義）が発現し、0.2% （2 例）が死亡に至った。 ベースライン及び観察期間中に少なくとも 1 回の LVEF 評価が行われた患者のうち、2.4%（9/375 例）に、10%超の低下かつ絶対値で 50%未満までの低下を示す左心室駆出分画率（LVEF）の低下が認められた。 本剤の投与開始前、その後、投与期間中は 3 カ月毎に、心臓超音波検査又はマルチゲート（MUGA）スキャンを実施して、左心室駆出分画率の評価を行うこと。もし投与前値から 10%の低下かつ絶対値で 50%未満までの低下を示す左心室駆出分画率の低下が認められた場合には、休薬すること。症候性のうっ血性心不全、又は 4 週間以内に回復しない持続性の無症候性左室機能不全が発現した場合には、投与を中止すること[「用法・用量（2.4）」項を参照]。 **5.4　　胚・胎児毒性** 動物実験のデータ及び本剤の作用機序から、本剤は妊婦に投与した場合に胎児へ悪影響を及ぼすおそれがある。非臨床生殖試験において、臨床推奨用量の 1.5 倍の曝露量を示す用量を、初期発生期に投与したとき、着床後の胎児死亡が認められている。本剤の投与を受けていない雌動物との交配前の雄動物に本剤を投与したとき、患者に 80 mg を投与したときの約 0.5 倍の血漿中曝露量において、着床前の胚死亡の増加が認められている 妊婦に対しては、胎児に対するリスクがあることを説明しておくこと。 妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び最終投与後 6 週間は、適切な避妊を行うよう指導すること。パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤の最終投与後 4 カ月間は、適切な避妊を行うよう指導すること*[「特殊患者への投与（8.1*

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	及び8.3）」及び「臨床薬理（12.3）」の項を参照」]。
6.副作用	下記の副作用については、本添付文書中の他項において詳述する。 間質性肺疾患*[「警告及び使用上の注意（5.1）」の項を参照]*。 QT 間隔延長*[「警告及び使用上の注意（5.2）」の項を参照]*。 **6.1　　臨床試験成績** 単群 2 試験（試験 1 及び試験 2）に組み入れられた、EGFR TKI による治療歴のある EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者 411 例に本剤（80 mg/日）を投与したときの曝露量について、下記にまとめた。ILD 又はステロイド治療を必要とした放射線性肺臓炎の既往歴を有する患者、重篤な不整脈又はベースラインにおける QTc 間隔が 470 ms 超であった患者は、試験 1 及び試験 2 から除外された。 ベースラインにおける患者及び疾患の人口統計学的特性は下記の通りであった：年齢の中央値 63 歳、年齢が 75 歳以上の患者 13%、女性 68%、白人 36%、アジア人 60%、転移癌 96%、脳転移 39%、世界保健機関（WHO）PS（performance status） 0 37%、PS163%。前治療別の患者数の内訳は、1 レジメンの治療歴を有する患者（EGFR-TKI による治療歴のみ、二次治療患者、化学療法剤未使用例が 31%、2 レジメン以上の治療歴を有する患者が 69%であった。411 例中、333 例及び 97 例が、本剤の投与をそれぞれ少なくとも 6 カ月間及び 9 カ月間受けたが、12 カ月間本剤の投与を受けた患者はいなかった。 試験 1 及び試験 2 において本剤の投与を受けた患者において認められた主な副作用（発現率 20%超）（グレードは問わない）は、下痢（42%）、発疹（41%）、皮膚乾燥（31%）、及び爪毒性（25%）であった。本剤の投与を受けた患者の 4.4%で、減量が行われた。減量又は休薬に至った主な副作用は、心電図 QTc 延長（2.2%）及び好中球減少症（1.9%）であった。発現率が 2%以上であった重篤な副作用は、肺炎及び肺塞栓症であった。本剤の投与を受けた患者のうち 4 例（1%）が、ILD/肺臓炎により死亡に至った。その他の死亡に至った副作用のうち 2 例以上に発現した副作用は、肺炎（4 例）及び脳血管発作/脳出血（2 例）であった。本剤の投与を受けた患者の 5.6%が、副作用のため投与中止となった。投与中止に至った主な副作用は、ILD/肺臓炎及び脳血管発作/梗塞であった。 **表 2　試験 1 及び試験 2 [a] で認められた副作用（発現率 10%超の事象のみ）（NCI CTCAE*全グレード及びグレード 3～4 のみ）**

副作用	TAGRISSO N=411	
	全グレード	グレード 3～4
	%	%
胃腸障害		
下痢	42	1.0
悪心	17	0.5
食欲減退	16	0.7
便秘	15	0.2
口内炎	12	0

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国		
	皮膚障害		
	発疹 [a]	41	0.5
	皮膚乾燥 [b]	31	0
	爪毒性 [c]	25	0
	そう痒症	14	0
	眼障害 [d]	18	0.2
	呼吸器障害		
	咳嗽	14	0.2
	一般・全身障害		
	疲労	14	0.5
	筋骨格系障害		
	背部痛	13	0.7
	中枢神経系障害		
	頭痛	10	0.2
	感染症		
	肺炎	4	2.2
	血管障害		
	静脈血栓塞栓症 [e]	7	2.4

*　米国国立がん研究所が公表している有害事象共通用語規準第 4.0.版

a　グループ化事象としての発疹に含まれる下記の事象を全て含む：発疹、全身性皮疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、膿疱性皮疹、紅斑、毛包炎、ざ瘡、皮膚炎、及びざ瘡様皮膚炎

b 皮膚乾燥、湿疹、皮膚亀裂、乾燥症を含む。

c 爪の障害、爪床障害、爪床の炎症、爪床圧痛、爪変色、爪の障害、爪ジストロフィー、爪感染、爪線状隆起、爪破損、爪甲離床症、爪甲脱落症、爪囲炎を含む。

d 眼乾燥、霧視、角膜炎、白内障、眼刺激、眼瞼炎、眼痛、流涙増加、及び硝子体浮遊物を含む。その他の眼毒性の発現率は 1%未満であった。

e 深部静脈血栓症、頚静脈血栓症、及び肺塞栓症を含む。

f グレード 4 の副作用は報告されていない。

上記以外で、本剤の投与を受けた患者に認められた、発現率 2%以上の臨床的に意義のある副作用は、脳血管発作であった（2.7%）。

表 3　試験 1 及び試験 2 において認められた主な臨床検査値異常（発現率 20%超）（NCI CTCAE 全グレード）

臨床検査値異常	**TAGRISSO N=411**	
	ベースライン時のグレードからのいずれかのグレードへの変化(%)	**ベースライン時のグレードからグレード 3 又は 4 への変化（%）[a]**
臨床化学検査		
低ナトリウム血症	26	3.4
高マグネシウム血症	20	0.7
血液学的検査		

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	リンパ球減少症　63　3.3 血小板減少症　54　1.2[a] 貧血　44　0.2 好中球減少症　33　3.4 *a グレード4 の臨床検査値異常を発現した患者は1 例のみであった（グレード4 の血小板減少症）。* *QT 間隔延長* 本剤の投与を受けた患者において、心拍数で補正した QT（QTc）間隔延長が発現したとの報告がある。試験 1 及び試験 2 に組み入れられた 411 例のうち、1 例（0.2%）で 500 msec 超の QTc 間隔延長が認められ、11 例（2.7%）でベースラインからの変化量が 60 msec 超の QTc 間隔延長が認められた*[「臨床薬理（12.2）」の項を参照]*。
7. 薬物相互作用	本剤と、CYP 酵素の阻害剤、誘導剤、又は基質、あるいはトランスポーターとの薬物相互作用について検討するための試験は実施されていない。 **7.1　　他剤による本剤への影響** 強力な CYP3A 阻害剤 強力な CYP3A 阻害剤との併用により本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があるため、本剤とテリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質、イトラコナゾール等の抗真菌薬、リトナビル等の抗ウイルス剤、ネファゾドンを含む強力な CYP3A 阻害剤との併用投与は避けること。他の治療方法が存在しない場合には、患者を注意深く観察し、本剤による副作用の発現に留意すること[「用法・用量（2.4）」及び「臨床薬理（12.3）」の項を参照]。 強力な CYP3A 誘導剤 強力な CYP3A 誘導剤との併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるため、本剤と強力な CYP3A 誘導剤（フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、St John’s Wort 等）との併用投与は避けること[「臨床薬理（12.3）」の項を参照]。 **7.2　　本剤による他剤への影響** 本剤との併用により血漿中濃度が上昇する可能性のある薬剤 体内動態が CYP3A4/5 及び/又は乳癌耐性蛋白（BCRP : breast cancer resistant protein）に依存し*[「臨床薬理（12.3）」の項を参照]*、治療域が狭い薬剤（フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、St John’s Wort 等）を併用している患者に対しては、本剤との併用により併用薬の曝露量が上昇することによる忍容性の変化を示唆する兆候がないか、注意深く観察すること。 *In vitro* データによると、スタチン系薬剤を本剤と併用したとき、CYP3A4 の阻害によりスタチン系薬剤の曝露量が 1.5 倍まで上昇することが示唆されている。本剤とスタチン系薬剤を併用する場合には、スタチン系薬剤の開始用量および維持用量をでき

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	るだけ低く設定することが望ましい。スタチン系薬剤に関連した有害事象が発現するおそれがあるので、患者を注意深く観察すること。スタチン系薬剤の有効性及び安全性について変化が認められた場合には、スタチンの添付文書の内容に従い、患者を適切に管理すること。 本剤との併用により血漿中濃度が減少する可能性のある薬剤 *In vitro* 試験において、本剤は CYP3A4 及び CYP1A2 酵素を誘導した。CYP3A4 の誘導はプレグナン X 受容体（PXR）の活性化を介するため、本剤は CYP2C 及び P-糖タンパク酵素も誘導する可能性がある。 体内動態が CYP3A4、CYP1A2、CYP2C 又は P-糖タンパクに依存し*[「臨床薬理（12.3）」の項を参照]*、治療域が狭い薬剤（キニジン、フェンタニル、シクロスポリン、麦角アルカロイド類、ピモジド、タクロリムス、テルフェナジン、スルファサラジン、ワーファリン、フェニトインを含むが、これに限定されるものではない）を併用している患者に対しては、本剤との併用により曝露量が減少することによって併用薬の治療活性が低下していないか、注意深く観察すること。 本剤との併用により、（本剤による CYP3A4 誘導のために）経口ホルモン避妊薬の効果が減弱する可能性があることを患者に説明すること。本剤による治療開始前に、経口避妊薬以外の避妊方法（レボノルゲストレル徐放型子宮内避妊システム、メドロキシプロゲステロン注射剤等）へ変更するか、又はバリア法（コンドーム、ペッサリー等）をホルモン療法に追加することが望ましい*[「特殊患者への投与（8.3）」の項を参照]*。
8.特殊患者への投与	**8.1　　妊婦** リスクの概略 本剤の作用機序*[「臨床薬理（12.1）」の項を参照]*及び動物実験のデータから、本剤は妊婦に投与した場合に胎児へ悪影響を及ぼすおそれがある*[「臨床薬理（12.1）」の項を参照]*。 本剤を妊婦に投与したデータはない。臨床推奨用量の 1.5 倍の血漿中曝露量を示す用量を妊娠ラットに投与したとき、胚死亡及び胎児成長の遅延が認められている[データ参照]。本剤に関連したリスクについて情報を提供できるようなヒトでのデータは存在しない。妊婦に対しては、胎児に対するリスク及び自然流産のリスクがあることを説明しておくこと。 本剤の適応症となる患者集団における重大な先天性欠損及び自然流産の背景リスクについては不明である。しかしながら、米国の一般集団における重大な先天性欠損の背景リスクは 2～4%で、臨床的に妊娠が確認された妊婦における自然流産の背景リスクは 15～20%である。 *データ* *動物データ* 妊娠ラットに 20 mg/kg/日の用量を胚の着床前から器官形成期の終了まで（妊娠 2～20

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	日目）投与したとき、血漿中曝露量は臨床用量を投与したときの約 1.5 倍であり、本剤による着床後の胚損失及び初期胚死亡が認められた。妊娠ラットに 1 mg/kg/日以上の用量を着床から硬口蓋閉鎖まで（妊娠 6～16 日目）投与したとき（臨床推奨用量である 80 mg を患者に投与したときの 0.1 倍の AUC）、対照群の動物に比べ、本剤を投与された妊娠ラットの同腹児では、胎児の奇形及び変化の発現率の増加が疑われた。妊娠ラットに 30 mg/kg/日の用量を器官形成期から授乳期第 6 日目まで投与したとき、本剤による胎児喪失総数及び出生後死亡の増加が認められた。20 mg/kg/日の用量を上記と同期間に投与したとき、出生後死亡の増加、及び出生時における胎児の平均体重のわずかな減少が認められた。なお、胎児の平均体重は授乳期第 4～6 日目の間にさらに減少した。 **8.2　　授乳** リスクの概略 本剤がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明であり、本剤が乳児に与える影響について評価したデータは存在しない。本剤を授乳ラットに投与したとき、乳児における本剤及びその代謝物への曝露が確認され、出生児の成長及び生存に対する悪影響が認められた[データ参照]。授乳を行うことによる乳児の発育及び健康上のベネフィットについて検討する場合には、授乳婦に対する本剤の臨床上の必要性、さらに本剤の投与又は母体の状態に起因する乳児への悪影響の可能性についても合わせて考慮すること。 *データ* *動物データ* 動物の母乳中への本剤の移行量を測定したデータはない。妊娠ラットに本剤 20 mg/kg/日を投与したとき、推奨用量としての 80 mg/日をヒトに投与したときの曝露量（AUC）の最高 1.4 倍まで血漿中濃度が上昇した。妊娠期間及び授乳初期にわたり母動物に本剤を投与したとき、生後 6 日目の乳児に対する曝露が確認され、出生児の生存率低下及び成長抑制が認められた。 **8.3　　女性及び男性の生殖能** *妊娠検査* 胚・胎児に与える悪影響のリスクを考慮し、本剤の投与を開始する前に妊娠検査を実施することが望ましい。 *男性及び女性における避妊* 妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤投与中の妊娠を避けるように指導すること。本剤の投与終了後、女性の場合は少なくとも 6 週間、男性の場合は少なくとも 8 週間は、有効な避妊を継続するように指導すること。本剤の投与中に妊娠したことがわかった場合、又は妊娠が疑われる場合には、医療従事者に連絡するように患者に指導すること[「警告及び使用上の注意（5.2）」の項を参照]。 体内動態が CYP3A4 に依存するホルモン避妊薬を使用している患者には、避妊方法の

表 2　　米国の添付文書の概要

国名	米国
	効果が減弱するリスクがあることを伝えること*[「薬物相互作用（7.2）」の項を参照]*。 *受胎能* 本剤のヒトの受胎能に対する影響について検討したデータは存在しない。動物実験での結果から、本剤が男性及び女性生殖器に影響を与え、受胎能に障害を与えることが示唆されている[「非臨床毒性（13.1）」の項を参照]。 **8.4　　小児への投与** 小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。 **8.5　　高齢者への投与** 本剤の臨床試験に組み入れられた患者（411 例）のうち 187 例（45%）が 65 歳以上で、そのうちの 54 例（13%）が 75 歳以上であった。本剤の有効性について、概して年齢による違いはなかった。探索的解析の結果、65 歳未満の患者に比較し、65 歳以上の患者では、CTCAE グレード 3 又は 4 の副作用の発現率が高く（25%対 32%）、用量変更に至った副作用の発現率も高い（17%対 23%）ことが示唆された。 **8.6　　腎機能障害** 腎機能障害が本剤の薬物動態に与える影響について具体的な評価を行った臨床試験はない。母集団薬物動態解析の結果に基づき、 軽度[クレアチニン・クリアランス（CLcr）60-89 mL/min]又は中等度（CLcr 30-59mL/min）の腎機能障害を有する患者に対する用量調節の必要はない。重度（CLcr <30 mL/min）の腎機能障害又は末期の腎疾患を有する患者に対する本剤の推奨用量は確立されていない*[「臨床薬理（12.3）」の項を参照]*。 **8.7　　肝機能障害** 肝機能障害が本剤の薬物動態に与える影響について具体的な評価を行った臨床試験はない。母集団薬物動態解析の結果に基づき、軽度[基準値上限（ULN）未満の総ビリルビンの上昇かつ ULN の 1～1.5 倍の AST の上昇、又は、ULN の 1.0～1.5 倍の総ビリルビンの上昇かつ AST の上昇]の肝機能障害を有する患者に対する用量調節の必要はない。中等度又は重度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の適切な用量は確立されていない*[「臨床薬理（12.3）」の項を参照]*。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TRADENAME 40 mg film-coated tablets
TRADENAME 80 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 40 mg tablet contains a dose of 40 mg INN (as mesylate).
Each 80 mg tablet contains a dose of 80 mg INN (as mesylate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

The TRADENAME 80 mg tablet is a beige, 7.25 x 14.5 mm, oval, biconvex tablet, debossed with "AZ" and "80" on one side and plain on the reverse.
The TRADENAME 40 mg tablet is a beige, 9 mm, round, biconvex tablet, debossed with "AZ" and "40" on one side and plain on the reverse.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

TRADENAME (INN) is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on or after EGFR TKI therapy.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with TRADENAME should be initiated by a physician experienced in the use of anticancer therapies.

When considering the use of TRADENAME as a treatment for locally advanced or metastatic NSCLC, it is necessary that EGFR T790M mutation status is determined. EGFR T790M mutation status should be determined by a clinical laboratory using a validated test method (see section 5.1).

Only robust, reliable and sensitive tests with demonstrated utility for the determination of T790M mutation status of tumour derived DNA (from a tissue or a plasma sample) should be used.

T790M mutation status may be first assessed using a plasma-based ctDNA test, but if results are negative then sampling of tumour tissue should be attempted whenever feasible. Positive determination of T790M mutation status by either a plasma-based or tissue-based test indicates the patient is eligible for treatment with TRADENAME.

Posology
The recommended dose of TRADENAME is 80 mg tablet once a day until disease progression or unacceptable toxicity.

If dose of TRADENAME is missed, make up the dose unless the next dose is due within 12 hours.

No dosage adjustment is required due to patient age, body weight, gender, ethnicity and smoking status (see section 5.2).

TRADENAME can be taken without regard to food at the same time each day.

Dose adjustments
Dosing interruption and/or dose reduction may be required based on individual safety and tolerability. If dose reduction is necessary, then the dose of TRADENAME should be reduced to 40 mg taken once daily.
Dose reduction guidelines for adverse reactions toxicities are provided in Table 1.

Table 1. TRADENAME Dose Adjustment Information for Adverse Reactions

Target Organ	**Adverse Reaction**[a]	**Dose Modification**
Pulmonary	ILD/Pneumonitis	Permanently discontinue TRADENAME
Cardiac	QTc interval greater than 500 msec on at least 2 separate ECGs	Withhold TRADENAME until QTc interval is less than 481 msec or recovery to baseline if baseline QTc is greater than or equal to 481 msec, then restart at a reduced dose (40 mg)
	QTc interval prolongation with signs/symptoms of serious arrhythmia	Permanently discontinue TRADENAME
Other	Grade 3 or higher adverse reaction	Withhold TRADENAME for up to 3 weeks
	If Grade 3 or higher adverse reaction improves to Grade 0-2 after withholding of TRADENAME for up to 3 weeks	TRADENAME may be restarted at the same dose (80 mg) or a lower dose (40 mg)
	Grade 3 or higher adverse reaction that does not improve to Grade 0-2 after withholding for up to 3 weeks	Permanently discontinue TRADENAME

[a] Note: The intensity of clinical adverse events graded by the National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.

Hepatic Impairment
No clinical studies have been conducted to specifically evaluate the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of INN. Based on population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is recommended in patients with mild hepatic impairment. The appropriate dose of TRADENAME has not been established in patients with moderate or severe hepatic impairment (see section 5.2).

Renal Impairment
No clinical study has been conducted to specifically evaluate the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of INN. Based on population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is recommended in patients with mild, moderate or severe renal impairment. As patients with CLcr less than 15 mL/min or on dialysis were not included in the clinical trials, appropriate dose of TRADENAME has not been established in these patients (see section 5.2).

Older People
Population pharmacokinetic analysis indicated that age did not have an impact on the exposure of INN and hence, INN can be used in adults without regard to age.

Paediatric Population
The safety and efficacy of TRADENAME in children or adolescents aged less than 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration
This medicinal product is for oral use. The tablet should be swallowed whole with water. The tablet should not be crushed, split or chewed.

If the patient is unable to swallow the tablet, it may first be dispersed in 50 mL of non-carbonated water. The tablet should be dropped in the water, without crushing, stirred until dispersed and immediately swallowed. An additional half a glass of water should be added to ensure that no residue remains and then immediately swallowed.

If administration via nasogastric tube is required, the same process as above should be followed but using volumes of 15 mL for the initial dispersion and 10 mL for the residue rinses. The total liquid should be administered as per the nasogastric tube instructions with appropriate water flushes.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Assessment of EGFR T790M mutation status
When considering the use of TRADENAME as a treatment for locally advanced or metastatic NSCLC, it is important that the EGFR T790M mutation status is determined for all patients. A validated test should be performed in a clinical laboratory using either tumour tissue DNA or circulating tumour DNA (ctDNA) obtained from a blood (plasma) sample.

Only robust, reliable and sensitive test(s) with demonstrated utility for the determination of EGFR mutation status should be used (see section 5.1).

Interstitial Lung Disease (ILD)
Interstitial Lung Disease (ILD) or ILD-like adverse reactions (e.g. pneumonitis) were reported in 2.7% and were fatal in 0.2% of the 837 patients who received TRADENAME across clinical trials. ILD or ILD-like adverse reactions were reported in 9/411 (2.2%) of patients who received TRADENAME in the two Phase II studies, of which 0.7% were Grade 3 or 4 and 0.5% were fatal. The incidence of ILD was 2.4% in patients of Asian ethnicity and 1.9% in non-Asian patients.

Withhold TRADENAME and promptly investigate for ILD in any patient who presents with worsening of respiratory symptoms indicative of ILD (e.g dyspnea, cough and fever). Permanently discontinue TRADENAME if ILD is confirmed.

QT Interval Prolongation
QTc interval prolongation occurs in patients treated with TRADENAME. Of the 411 patients in AURAex and AURA2, one patient (less than 1%) was found to have a QTc greater than 500 msec, and 10 patients (2.4%) had an increase from baseline QTc greater than 60 msec.

A pharmacokinetic analysis with TRADENAME at 80 mg in AURA2 predicted a drug-related QTc interval prolongation of 14 msec with an upper bound of 16 msec (90% CI). No arrhythmic events were reported in AURAex or AURA2 (see section 5.2).

When possible, avoid use of TRADENAME in patients with congenital long QT syndrome. Consider periodic monitoring with electrocardiograms (ECGs) and electrolytes in patients with congestive heart failure, electrolyte abnormalities, or those who are taking medications that are known to prolong the QTc interval. Withhold TRADENAME in patients who develop a QTc interval greater than 500 msec on at least 2 separate ECGs until the QTc interval is less than 481 msec or recovery to baseline if the QTc interval is greater than or equal to 481 msec, then resume TRADENAME at a reduced dose as described in Table 1. Permanently discontinue TRADENAME in patients who develop QTc interval prolongation in combination with any of the following: Torsade de pointes, polymorphic ventricular tachycardia, signs/symptoms of serious arrhythmia.

Embyofoetal Toxicity
Based on its mechanism of action and preclinical data, TRADENAME may cause miscarriage or foetal harm when administered to a pregnant woman (see sections 4.6 and 5.3). Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving TRADENAME, and to continue using effective contraception for at least 6 weeks after completion of treatment with TRADENAME (see sections 4.5 and 4.6).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Phamacokinetic interactions

Active substances that may increase INN plasma concentrations:
In vitro studies have demonstrated that the Phase I metabolism of INN is predominantly via CYP3A4 and CYP3A5.

Clinical studies evaluating TRADENAME in the presence of strong CYP3A inhibitors have not been conducted. In *vitro* studies indicate that strong CYP3A inhibitors may increase the systemic exposure of INN. Simulations using a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model predict that strong CYP3A inhibitors like itraconazole concomitantly used with TRADENAME may increase the exposure of TRADENAME by 1.6 fold (95% CI 1.59-1.65 fold) and the C_{max} by 1.2 fold (95% CI 1.20-1.21 fold). It is recommended that known strong inhibitors of CYP3A (included but not limited to nefazodone, macrolide antibiotics such as telithromycin, antifungals such as itraconazole, and antivirals such as ritonavir) should only be co-administered with TRADENAME if no other alternative exists. The patient should be closely monitored for signs of TRADENAME toxicity in these cases (see section 4.2).

Active substances that may decrease INN plasma concentrations:
Clinical studies evaluating TRADENAME in the presence of strong CYP3A inducers have not been conducted. *In vitro* studies indicate that strong CYP3A inducers may decrease the systemic exposure of INN. Simulations using a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model predict that the change in exposure of TRADENAME with concurrent dosing of rifampicin to be 0.25 (95% CI 0.24-0.27) fold of TRADENAME exposure in the absence of rifampicin. It is recommended that known strong inducers of CYP3A (e.g., phenytoin, rifampicin, carbamazepine, St John's Wort) should only be co-administered with TRADENAME if no other alternative exists.

Interactions with drug transport systems

Effects of INN on P-gp and BCRP:
Based on *in vitro* studies, INN is a substrate of P-glycoprotein and breast cancer resistant protein (BCRP), but is unlikely to result in clinically relevant drug interactions with active substances due to saturation of these transporters by INN at the clinical doses. Based on *in vitro* data INN is an inhibitor of BCRP. (See active substances whose plasma concentrations may be increased by TRADENAME).

Effect of Gastric Acid reducing active substances on INN:
Co-administration of omeprazole did not result in clinically relevant changes in INN exposures. Gastric pH modifying agents can be concomitantly used with TRADENAME without any restrictions.

Active substances whose plasma concentrations may be increased by TRADENAME:
Based on *in vitro* studies, INN is a competitive inhibitor of CYP 3A4/5 and BCRP.

Patients taking concomitant medications where the disposition is dependent upon CYP3A4/5 and/or BCRP and with narrow therapeutic index (e.g. phenytoin, rifampicin, carbamazepine and St John's Wort) should be closely monitored for signs of changed tolerability as a result of increased exposure of the concomitant medication whilst receiving TRADENAME. (See Interactions with drug transport systems).

In vitro data suggest that up to 1.5-fold increase in statin exposure due to CYP3A4 inhibition may occur when co-administered with TRADENAME. It is recommended that the starting and maintenance dose of statins should be as low as possible when concurrently used with TRADENAME. Patients should be closely monitored for potential statin-related adverse events. Any changes in statin efficacy and safety should be managed according to statin prescribing information.

Active substances whose plasma concentrations may be decreased by TRADENAME:
In vitro, INN induced CYP3A4 and CYP1A2 enzymes. Pregnane X receptor (PXR) activated induction of CYP3A4 may also cause the induction of CYP2C and P-glycoprotein enzymes. Patients taking concomitant medications where the disposition is dependent upon CYP3A4, CYP1A2, CYP2C or p-glycoprotein and with narrow therapeutic index should be closely monitored for reduction in therapeutic activity of the concomitant medication as a result of the reduced exposure whilst receiving TRADENAME. Medications with a narrow therapeutic index include but not limited to: quinidine, fentanyl, cyclosporine, ergot alkaloids, pimozide, tacrolimus, terfenadine, sulfasalazine, warfarin and phenytoin.

Patients should be advised of the potential reduction in effectiveness of oral contraceptives (due to CYP3A4 induction) when used with TRADENAME. A change to a non-oral method of contraception (e.g. IUS Levonorgestrel Intra Uterine System, Medroxyprogesterone injections), or addition of a barrier method (e.g. condoms, diaphragm) to the primary hormonal method, is recommended prior to the commencement of treatment (see section 4.6).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in males and females
Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving TRADENAME. Patients should be advised to continue to use effective contraception for the following periods after completion of treatment with TRADENAME: at least 6 weeks for females and 8 weeks for males (see section 4.5).

Patients using oral contraception where disposition is dependent upon CYP3A4 (eg ethinyl estradiol containing pills, patches and hormonal rings) should be advised that there is a potential risk of a reduction in effectiveness of their birth control method. (see section 4.5)

Pregnancy
There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women using TRADENAME. Based on its mechanism of action and preclinical data, TRADENAME may cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of INN to pregnant rats was associated with embryolethality, reduced foetal growth, and neonatal death at exposures similar to what is expected in humans (see section 5.3). If TRADENAME is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while receiving TRADENAME, she should be informed of the potential hazard to the foetus or potential risk for miscarriage.

Breast-feeding
It is not known whether TRADENAME or its metabolites are present in human milk. When INN was administered to lactating rats, INN and its metabolites were detected in the suckling pups and there were adverse effects on pup growth and survival (see section 5.3). Due to potential for transfer through breast milk, breast feeding mothers are advised to discontinue nursing infants while receiving TRADENAME therapy.

Fertility
There are no data on the effect of TRADENAME on human fertility. Results from animal studies have shown that TRADENAME has effects on male and female reproductive organs and could impair fertility (see section 5.3). Due to the potential for effects on egg and sperm development women should not conceive and men should not father a child while receiving TRADENAME.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. If patients experience symptoms affecting their ability to concentrate and react, it is recommended that they do not drive or use machines until the effect subsides.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The safety data of TRADENAME reflects exposure from a total of 411 patients with previously treated T790M mutation-positive NSCLC who participated in 2 single-arm trials (AURAex and AURA2). Comparative safety data from randomized clinical trials are not yet available.

Tabulated list of adverse reactions
Table 2 lists the incidences of adverse reactions commonly reported in patients receiving TRADENAME. Most adverse reactions were Grade 1 or 2 in severity. The most commonly reported adverse drug reactions (ADRs) were diarrhoea (38%) and rash (38%). Grade 3 and grade 4 adverse events with TRADENAME across both studies were 17% and 0.7%, respectively. In patients treated with TRADENAME 80 mg once daily, dose reductions due to ADRs occurred in 1.9% of the patients. Discontinuation due to adverse events or abnormal laboratory parameters was 3.9%.

Diarrhoea was mostly mild in severity. Median time to onset was 17 days, with median duration of 64 days. 38% of patients received treatment with an anti-diarrheal (e.g. loperamide). No events of diarrhoea led to dehydration or renal failure events.

Rash or acnes generally presented as a mild and non-acneiform. Median time to onset was 17 days, with a median duration of 77.5 days. 36% of patients received treatment, with most common treatments being topical steroids or emollients.

The following adverse drug reactions (ADRs) have been identified in clinical studies with patients receiving TRADENAME as treatment for NSCLC. The safety evaluation reported below are based on the 411 EGFR mutation-positive patients who received TRADENAME at a dose of 80 mg daily. Patients with a past medical history of ILD, drug-induced ILD, radiation pneumonitis that required steroid treatment, or any evidence of clinically active ILD were excluded from clinical studies. Patients with clinically important abnormalities in rhythm and conduction as measured by resting electrocardiogram (ECG) (e.g. QTc interval greater than 470 ms) were excluded from these studies.

Adverse drug reactions are listed according to system organ class in MedDRA. Within each system organ class, the adverse drug reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness. In addition, the corresponding frequency category for each ADR is based on the CIOMS III convention and is defined as: very common (≥1/10); common (>1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1000); very rare (<1/10,000); not known (cannot be estimated from available data). This section includes only data derived from completed studies where patient exposure is known. Data in Table 2 are cumulative from AURA extension (Phase II) and AURA 2 studies; only events for patients receiving at least one dose of TRADENAME are summarized.

Table 2. Adverse Drug Reactions in Reported in AURA[a] Studies

MedDRA SOC	**MedDRA Term**	**CIOMS descriptor/ Overall Frequency (all CTCAE grades[b])**	**Frequency of CTCAE grade 3-4**
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Very common (37.7%) [e]	0.7%
	Stomatitis	Common (9.5%)[e]	0%
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash[c]	Very common (38.2%)[e]	0.5%
	Dry Skin[d]	Very common (26.0%)[e]	0%
	Paronychia	Very common (15.6%)	0%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Interstitial Lung Disease[e]	Common (2.2%) 0.5% of cases reported in patients taking TRADENAME were fatal	0.7%

MedDRA SOC	MedDRA Term	CIOMS descriptor/ Overall Frequency (all CTCAE grades[b])	Frequency of CTCAE grade 3-4
Investigations (Findings based on test results presented as CTCAE grade shifts)	Platelet count decreased[f]	Very common (48.5%)	0.7%
	Leukocytes decreased[f]	Very common (62.9%)	1%
	Neutrophils decreased[f]	Very common (28.9%)	2.8%

[a] Data is cumulative from AURA extension (Phase II) and AURA 2 studies; only events for patients receiving at least one dose of TRADENAME are summarized.
[b] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.
[c] Includes cases reported within the clustered terms for rash AEs: Rash, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, rash maculovesicular, rash morbilliform, rash vesicular, rash follicular, acne pustular, rash pustular, folliculitis, eyelid folliculitis, acne, dermatitis acneiform, and drug eruption.
[d] Includes cases reported within the clustered terms: Dry skin, skin fissures, xerosis, eczema.
[e] Includes cases reported within the clustered terms: Interstitial lung disease, Lung disorder, Pneumonitis, Diffuse Alveolar Damage, Pulmonary fibrosis, Alveolitis, Idiopathic pulmonary fibrosis, Acute Interstitial Pneumonitis, and Pulmonary Toxicity.
[f] Represents the incidence of laboratory findings, not of reported adverse events.

Description of selected adverse reactions

QT Interval Prolongation

Of the 411 patients in AURAex and AURA2, one patient (less than 1%) was found to have a QTc greater than 500 msec, and 10 patients (2.4%) had an increase from baseline QTc greater than 60 msec. No arrhythmic events were reported in AURAex or AURA2 (see sections 4.4 and 5.2).

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

Special populations

Older Population
Of the total number of patients in clinical studies of INN (N = 411), 32.4 % were 65 years of age and older, of whom 13.1 % were 75 years of age and older. Compared with younger subjects (< 65), more subjects ≥ 65 years old had adverse reactions that led to study drug dose modifications (interruptions or reductions) (17.6 % versus 10.7%). The types of adverse events were similar regardless of age. Older patients experienced more Grade 3 or higher adverse reactions compared to younger patients (23.5% versus 16.1%). No overall differences in efficacy were observed between these subjects and younger subjects.

4.9 Overdose

There is no specific treatment in the event of TRADENAME overdose, and symptoms of overdose are not established. In the event of an overdose, physicians should follow general supportive measures and should treat symptomatically.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anti-neoplastic agents, protein kinase inhibitor; ATC code: <not yet assigned>

Mechanism of action
TRADENAME is a Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI). It is an oral potent and selective irreversible inhibitor of Epidermal Growth Factor Receptors (EGFRs) harboring sensitising-mutations (EGFRm) or TKI-resistance mutation T790M.

Pharmacodynamic effects
In vitro studies have demonstrated that TRADENAME has high potency and inhibitory activity against EGFR across a range of all clinically relevant EGFR sensitising-mutant and T790M mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) cell lines (apparent IC_{50}s from 6 nM to 54 nM against phospho-EGFR). This leads to inhibition of cell growth, while showing significantly less activity against EGFR in wild-type cell lines (apparent IC_{50}s 480 nM to 1.8 μM against phospho-EGFR). *In vivo* oral administration of TRADENAME lead to tumour shrinkage in both EGFRm and T790M NSCLC xenograft and transgenic mouse lung tumour models.

Clinical efficacy and safety
Two single-arm, open-label clinical studies, AURAex (Phase II Extension cohort, (n=201)) and AURA2 (n=210) were conducted in patients with EGFR T790M mutation-positive lung cancer who have progressed on prior systemic therapy, including an EGFR TKI active substance. All patients were required to have EGFR T790M mutation-positive NSCLC identified by the cobas EGFR mutation test performed in a central laboratory prior to treatment. All patients received TRADENAME at a dose of 80 mg once daily. The major efficacy outcome measures of these two trials was objective response rate (ORR) according to RECIST v1.1 as evaluated by a Blinded Independent Central Review Committee (BICR). Secondary efficacy outcome measures were Durability of Response (DoR) and Disease Control Rate (DCR).

Baseline characteristics of the overall study population (AURAex and AURA2) were as follows: median age 63 years, 13% of patients were ≥75 years old, female (68%), White (36%), Asian (60%). All patients received at least one prior line of therapy. 31% (N=129) had received 1 prior line of therapy (EGFR-TKI treatment only, second line, chemotherapy naïve), 69% (N=282) had received 2 or more prior lines. Seventy-two percent of patients were never smokers, 99% of patients had a World Health Organization (WHO) performance status of 0 or 1 and 39% of patients had brain metastases (stable for at least 4 weeks and not requiring corticosteroids). The majority of patients (83%) had visceral metastases at baseline. The median duration of follow up for AURAex was 4.9 months and 4.0 months for AURA2. Efficacy results from AURAex and AURA2, as well as pooled analysis of the two studies are summarized in Table 3.

Table 3. Efficacy Results from AURA Studies

Efficacy Parameter	AURAex (Phase II) (n=199)	AURA2 (n=198)	Overall (n=397)
Objective Response Rate by BICR% (95% CI)	58% (51%, 65%)	64% (57%, 71%)	61% (56 %, 66%)
CR n (%)	0 (0%)	2 (1%)	2 (0.5%)
PR n (%)	115 (58%)	125 (63%)	240 (61%)
DCR[2] by BICR % (95% CI)	92% (87%, 95%)	90% (85%, 94%)	91% (87%, 93%)

n=Evaluable for Response: measurable disease at baseline by BICR

[1] Overall Response Rate determined by RECIST v1.1, BICR, Blinded Independent Central Review Committee; CR, complete response, PR, partial response

[2] Defined as confirmed complete response or partial response, or stable disease ≥6 weeks

By investigator assessment of the intent to treat population (N=411), the total ORR was 66% (95% CI: 61, 71). The ORR in AURAex was 68% (95% CI: 61, 74) and 64% (95% CI: 57, 71) in AURA2. The total DCR was 94% (91, 96).

Overall response rates above 50% were observed in all predefined subgroups analyzed, including line of therapy, race, age and region for both investigator and independent assessment.

In the overall population, 92% (222/242) had documentation of response at the time of the first scan (6 weeks); 99% (241/242) had documentation of response at the time of the second scan (12 weeks).

The median duration of response has not yet been reached as only 10 out of 242 responders had progressed or died at the time of analysis. Ninety-six (232/242) percent of patients with confirmed responses by BICR were ongoing in response at the time of this analysis, with duration of responses ranging from 1.1+ to 5.6+ months.

AURA (Phase I) was an open-label, single arm dose-escalation and expansion Phase I trial including 252 pre-treated patients with locally advanced or metastatic NSCLC across multiple dose expansion cohorts. The safety and efficacy of 80mg once-daily TRADENAME was explored in an expansion cohort of 63 previously-treated patients with centrally confirmed T790M positive NSCLC. Prior treatments include EGFR TKI and chemotherapy. The demographic characteristics of the T790M positive study population (n = 63) were median age 60 years, female (62%), White (35%), Asian (59%), World Health Organization (WHO) performance status of 0 (100%) and never smokers (67%). The number of prior lines of therapy ranged from 1 to 9. The median duration of follow up was 8.1 months.

The ORR and DCR by BICR in pre-treated 80 mg EGFR T790M mutation-positive cohort was 54% (32/59 patients; 95% CI: 41, 67) and 92% (81, 97). The ORR by investigator assessment was 66% (95% CI: 52, 77). In the 32 pre-treated EGFR T790M mutation-positive patients with a confirmed response by BICR, the median DoR was 12.4 months (95% CI: 8.3, NC).
78% (95% CI: 56.9, 89.4) of responding patients were estimated to have a DoR >6 months. Sixty-nine percent (22/32) of patients with confirmed responses by BICR were ongoing in response at the time of this analysis, with durations ranging from 1.4+ to 12.5 months.

Circulating Tumour DNA (ctDNA)
In AURA extension and AURA2, T790M mutation-positive patients were selected on the basis of the cobas EGFR Mutation Test, using a tissue biopsy taken following progression on the latest line of therapy (cobas tissue test). In addition to the cobas tissue test, the T790M mutation status was assessed (retrospectively) using ctDNA extracted from a plasma sample taken during screening (cobas plasma test). A total of 551 screened patients provided both tissue and plasma samples for the analysis using the cobas EGFR mutation test in the combined AURA extension and AURA2 studies. The

positive percent agreement (PPA) and negative percent agreement (NPA) of the cobas plasma test compared with the cobas tissue test is shown in Table 4. The ORR (as assessed by BICR) in the subgroup of patients who were T790M positive by both the cobas tissue and cobas plasma tests was 58.0% (95%CI 51.3%, 64.6%).

Table 4. Summary of Baseline Mutation Status for Tumour and ctDNA Samples and the Objective Response Rate (BICR) in EGFR T790M positive patients

Parameter	Measure	Value	AURA extension & AURA2 Overall:
Positive Percent Agreement[1]	Tissue & plasma T790M positive[2]	n/N % (95% CI)	242/414 59% (54%, 63%)
Negative Percent Agreement[1]	Tissue & plasma T790M negative[2]	n/N % (95% CI)	96/126 76% (68%, 83%)
Objective Response Rate (BICR)	Tissue & plasma T790M positive[3]	n responders/N ORR % (95% CI)	130/224 ORR 58% (51%, 65%)

[1] Using tissue as a reference
[2] All Screened patients with valid results from both tissue and plasma samples
[3] Based on Evaluable for Response Analysis Set (BICR)

Paediatric populaton
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with TRADENAME in all subsets of the paediatric population in NSCLC (see section 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorised under a so-called 'conditional approval' scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited. The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

INN pharmacokinetic parameters have been characterized in healthy subjects and NSCLC patients. Based on population PK analysis, INN apparent plasma clearance is 14.2 L/h, apparent volume of distribution is 986 L and terminal half-life of approximately 48 hours. The AUC and C_{max} increased dose proportionally over 20 to 240 mg dose range. Administration of TRADENAME once daily results in approximately 3 fold accumulation with steady state exposures achieved by 15 days of dosing. At steady state, circulating plasma concentrations are typically maintained within a 1.6 fold range over the 24-hour dosing interval.

Absorption
Following oral administration of TRADENAME, peak plasma concentrations of INN was achieved with a median (min-max) t_{max} of 6 (3 - 24) hours, with several peaks observed over the first 24 hours in some patients. The absolute bioavailability of TRADENAME has not been determined. A food effect study conducted with a 20 mg dose of TRADENAME tablets showed minimal effect on C_{max} and AUC (14% and 19%, increased with a high fat, high calorie meal). In healthy volunteers administered an 80 mg tablet where gastric pH was elevated by dosing of omeprazole for 5 days, INN exposure was not affected with the 90% CI for exposure ratio contained within the 80-125% limit.

Distribution
Population estimated mean volume of distribution at steady state (V_{ss}/F) of INN is 986 L indicating extensive distribution into tissue. Plasma protein binding could not be measured due to instability, but based on the physicochemical properties of INN plasma protein binding is likely to be high.

Biotransformation
In vitro studies indicate that INN is metabolized predominantly by CYP3A4, and CYP3A5. Based on *in vitro* studies, 2 pharmacologically active metabolites (AZ7550 and AZ5104) have been identified in the plasma of after oral dosing with TRADENAME; AZ7550 showed a similar pharmacological profile to TRADENAME while AZ5104 showed greater potency across both mutant and wild-type EGFR. Both metabolites appeared slowly in plasma after administration of TRADENAME to patients, with a median (min-max) t_{max} of 24 (4-24) and 24 (6-72) hours, respectively. In human plasma, parent INN accounted for 0.8%, with the 2 metabolites contributing 0.08% and 0.07% of the total radioactivity with the majority of the radioactivity being covalently bound to plasma proteins. The geometric mean exposure of both AZ5104 and AZ7550, based on AUC, was approximately 10 % each of the exposure of INN at steady-state.

The main metabolic pathway of INN was oxidation and dealkylation. Minor glutathione, cysteinylglycine, glucuronide and sulphate conjugates were also observed in preclinical species. At least 12 components were observed in the pooled urine and faecal samples in humans with 5 components accounting for >1% of the dose of which unchanged INN, AZ5104 and AZ7550, accounted for approximately 1.9, 6.6 and 2.7% of the dose while a cysteinyl adduct (M21) and an unknown metabolite (M25) accounted for 1.5% and 1.9% of the dose, respectively.

Based on *in vitro* studies, INN is a competitive inhibitor of CYP 3A4/5 but not CYP 2C8, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2D6 and 2E1 at clinically relevant concentrations. Based on *in vitro* studies, INN is not an inhibitor of UGT1A1 and UGT2B7 at clinically relevant concentrations hepatically. Intestinal inhibition of UGT1A1 is possible but the clinical impact is unknown.

Elimination
Following a single oral dose of 20 mg, 67.8 % of the dose was recovered in faeces (1.2% as parent) while 14.2% of the administered dose (0.8% as parent) was found in urine by 84 days of sample collection. Unchanged INN accounted for approximately 2% of the elimination with 0.8% in urine and 1.2% in faeces.

Transporter interactions
In vitro studies have shown that INN is not a substrate of OATP1B1 and OATP1B3. *In vitro*, INN does not inhibit P-glycoprotein, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K and OCT2 at clinically relevant concentrations.

Special Populations
In a population based pharmacokinetic analyses, no clinically significant relationships were identified between predicted steady state exposure (AUC_{ss}) and patient's age, gender, ethnicity and smoking status. Population PK analysis indicated that body weight was a significant covariate but the exposure changes due to body weight differences are not considered clinically relevant.

Hepatic Impairment
INN is eliminated mainly via the liver, and hence, patients with hepatic impairment may have increased exposure. A pharmacokinetic trial in subjects with hepatic impairment has not been conducted. Based on population PK analysis, there was no relationship between markers of hepatic function (ALT, AST, bilirubin) and INN exposure. Clinical studies that were conducted excluded patients with AST or ALT >2.5 x upper limit of normal (ULN), or if due to underlying malignancy, >5.0 x ULN or with total bilirubin >1.5 x ULN. Based on a pharmacokinetic analysis of 44 patients

with mild hepatic impairment (total bilirubin < ULN and AST between 1 to 1.5x ULN or total bilirubin between 1.0 to 1.5 times ULN and any AST), and 330 patients with normal hepatic function (total bilirubin < ULN and AST < ULN), INN exposures were similar.

Renal Impairment
A pharmacokinetic study in patients with renal impairment has not been conducted. Based on a population pharmacokinetic analysis of 330 patients with mild renal impairment (CLcr 60 to less than 90 mL/min), 149 patients with moderate renal impairment (CLcr 30 to less than 60 mL/min), 3 patients with severe renal impairment (CLcr 15 to less than 30 mL/min) and 295 patients with normal renal function (greater than or equal to 90 mL/min), INN exposures were similar. Patients with CLcr less than 15 mL/min were not included in the clinical trials.

Cardiac electrophysiology
The QT interval prolongation potential of TRADENAME was assessed in 210 patients who received INN 80 mg daily in AURA2. Serial ECGs were collected following a single dose and at steady-state to evaluate the effect of INN on QT intervals. A pharmacokinetic analysis with TRADENAME predicted a drug-related QTc interval prolongation at 80 mg of 14 msec with an upper bound of 16 msec (90% CI).

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenesis and Mutagenesis
Carcinogenicity studies have not been performed with TRADENAME. TRADENAME did not cause genetic damage in *in vitro* and *in vivo* assays.

Reproduction toxicity
Based on studies in animals, male and female fertility may be impaired by treatment with TRADENAME. Degenerative changes were present in the testes in rats and dogs exposed to TRADENAME for ≥ 1 month and there was a reduction in male fertility in rats following exposure to TRADENAME for 3 months. These findings were seen at clinically relevant plasma concentrations. Pathology findings in the testes seen following 1 month dosing were reversible.

A female fertility study has not been conducted. In repeat dose toxicity studies, an increased incidence of anoestrus, corpora lutea degeneration in the ovaries and epithelial thinning in the uterus and vagina were seen in rats exposed to TRADENAME for ≥ 1 month at clinically relevant plasma concentrations. Findings in the ovaries seen following 1 month dosing were reversible.
In a modified embryofoetal development study in the rat, INN caused embryolethality when administered to pregnant rats prior to embryonic implantation. These effects were seen at a maternally tolerated dose of 20 mg/kg kg where exposure was equivalent to the human exposure at the recommended dose of 80 mg daily (based on total AUC). Exposure at doses of 20 mg/kg and above during organogenesis caused reduced fetal weights but no adverse effects on external or visceral fetal morphology. When INN was administered to pregnant female rats throughout gestation and then through early lactation, there was demonstrable exposure to INN and its metabolites in suckling pups plus a reduction in pup survival and poor pup growth (at doses of 20 mg/kg and above).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Microcrystalline Cellulose
Low-Substituted Hydroxpropyl Cellulose

Sodium Stearyl Fumarate

Tablet coating:

Polyvinyl alcohol
Titanium Dioxide (E 171)
Polyethylene Glycol 3350
Talc
Yellow Iron Oxide (E 172)
Red Iron Oxide (E 172)
Black Iron Oxide (E 172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

12 Months

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium foil/foil blister. Pack sizes of 30 tablets.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

<Date of first authorisation: {DD month YYYY}>
<Date of latest renewal: {DD month YYYY}>

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

<{MM/YYYY}>
<{DD/MM/YYYY}>
<{DD month YYYY}>

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR <THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION> <THE MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES>

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-151 85 Södertälje
SWEDEN

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within {xx} months following authorisation. Subsequently, the marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

<An updated RMP shall be submitted by {CHMP agreed deadline}.>

<Not applicable.>

- **<Additional risk minimisation measures>**

- **<Obligation to conduct post-authorisation measures>**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR <THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION> >>

<This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14(7) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:>

<This being an approval under exceptional circumstances and pursuant to Article 14(8) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall conduct, within the stated timeframe, the following measures:>

Description	Due date

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TRADENAME 40 mg film-coated tablets
Non-proprietary name

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 40 mg INN (as INN mesylate)

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

13. BATCH NUMBER<, DONATION AND PRODUCT CODES

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to restriced medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

TRADENAME 40 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TRADENAME 80 mg film-coated tablets
Non-proprietary name

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 80 mg INN (as INN mesylate)

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

13. BATCH NUMBER <DONATION AND PRODUCT CODES>

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

TRADENAME 80mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS (PERFORATED)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TRADENAME 40 mg
INN

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER, DONATION AND PRODUCT CODES

Lot

5. OTHER

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTERS (PERFORATED)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TRADENAME 80 mg
INN

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER, DONATION AND PRODUCT CODES

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the Patient

TRADENAME 40 mg tablets
TRADENAME 80 mg tablets
INN

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What TRADENAME is and what it is used for
2. What you need to know before you take TRADENAME
3. How to take TRADENAME
4. Possible side effects
5. How to store TRADENAME
6. Contents of the pack and other information

1. What TRADENAME is and what it is used for

What TRADENAME is
TRADENAME is a medicine used to treat cancer. It contains the active substance INN.

What TRADENAME is used for
TRADENAME is used to treat adults with a type of lung cancer called 'non-small cell lung cancer.' It is used when:
- You test positive for a 'T790M mutation' – see 'How TRADENAME works.'
- Your cancer is advanced and is worsening despite previous treatments, including a medicine which worked to block 'EGFR' (Epidermal Growth Factor Receptor).

How TRADENAME works
- A test has shown that your cancer has changed, and that change is linked to a specific change in the EGFR gene called 'T790M.' This is known as a T790M mutation.
- Because of this T790M change in your tumour, previous medicines that block EGFR may no longer work.
- TRADENAME affects T790M and may help to slow or stop your lung cancer growing. It may also help to shrink the tumour.

TRADENAME will only be prescribed to you by a doctor with experience in the use of medicines for cancer.

If you have any questions about how TRADENAME works or why this medicine has been prescribed for you, ask your doctor.

2. What you need to know before you take TRADENAME

Do not take TRADENAME if:
- you are allergic (hypersensitive) to INN or any of the other ingredients of TRADENAME (listed in section 6).

Do not take TRADENAME if the above applies to you. If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking TRADENAME.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking TRADENAME if:
- you have a history of inflamed lungs (called 'interstitial lung disease')
- you have ever had heart problems - your doctor may want keep a close eye on you.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking TRADENAME.

Tell your doctor straight away while taking this medicine if:
- you have sudden difficulty in breathing with a cough or fever. See 'Serious side effects' in section 4 for more information.

Children and adolescents
TRADENAME has not been studied in children or adolescents. Do not give this medicine to children or adolescents under the age of 18 years.

Other medicines and TRADENAME
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes herbal medicines and medicines obtained without a prescription. This is because TRADENAME can affect the way some other medicines work. Also some other medicines can affect the way TRADENAME works.

TRADENAME and other medicines for cancer
TRADENAME has not been approved for use with other medicines for cancer.

Tell your doctor before taking TRADENAME if you are taking any of the following medicines:

The following medicines may increase the risk of side effects with TRADENAME:
- Clarithromycin, telithromycin or troleandomycin – antibiotics used for bacterial infections
- Ketoconazole, itraconazole, voriconazole or fluconazole – used for fungal infections
- Atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir or saquinavir – used for HIV infections or AIDS

The following medicines may reduce how well TRADENAME works:
- Phenytoin, carbamazepine or phenobarbital – used for seizures or fits
- Rifabutin or rifampicin – used for tuberculosis (TB)
- St. John's Wort (Hypericum perforatum) – an herbal medicine used for depression

TRADENAME may affect how well the following medicines work and/or increase side effects of these medicines:
- Warfarin – used for blood clots
- Pimozide – used for mental illness
- Tizanidine – used as a muscle relaxant
- Cisapride – used for stomach problems
- 'Statin' medicines - used to lower cholesterol

- Oral hormonal contraceptive pill– used to prevent pregnancy
- Phenytoin and S-mephenytoin – used for seizures or fits
- Alfentanil, fentanyl and other painkillers used for operations
- Ciclosporin, sirolimus and tacrolimus – used in transplant patients
- Daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel and topotecan – used for cancer
- Migraine medicines called 'ergot alkaloids' (such as ergotamine or dihydroergotamine)
- Quinidine, digoxin, disopyramide, amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide, verapamil and diltiazem – used for heart problems

If you are taking any of the medicines listed above, tell your doctor before taking TRADENAME. Your doctor will discuss appropriate treatment options with you.

Pregnancy, contraception and breast-feeding – information for women and men

Pregnancy – information for women
- You must not take TRADENAME if you are pregnant. This is because it may harm the baby.
- You should not become pregnant while taking this medicine. If you are able to become pregnant, you must use effective contraception. See 'Contraception - information for women and men' below.
- If you do become pregnant during treatment, tell your doctor straight away. Your doctor will decide with you whether you should carry on taking TRADENAME.
- If you plan to become pregnant after taking the last dose of this medicine, ask your doctor for advice. This is because some medicine may remain in your body.

Pregnancy – information for men
- If your female partner becomes pregnant while you are taking TRADENAME, tell your doctor straight away.

Contraception – information for women and men
You must use effective contraception during treatment.
- Tradename may interfere with how well oral hormonal contraceptives work. Discuss with your doctor the most appropriate methods of contraception.
- TRADENAME may pass into human semen. Therefore, it is important that men also use effective contraception.

You must also do this after completing treatment with TRADENAME:
- **Women** – keep using contraception for 6 weeks after.
- **Men** – keep using contraception for 8 weeks after.

Breast-feeding
Do not breast-feed while taking this medicine. This is because it is not known if there is a risk to your baby.

Driving and using machines
Do not drive or use any tools or machines if you get any symptoms that affect your ability to concentrate or react.

3. How to take TRADENAME

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take
- The recommended dose is one 80 mg tablet each day.

- If necessary, your doctor may reduce your dose to one 40 mg tablet each day.

How to take
- TRADENAME is taken by mouth. Swallow the tablet whole with water.
- Take TRADENAME every day at about the same time.
- You can take TRADENAME with or without food.

If you have trouble swallowing the tablet, you can dissolve it in water:
- Put the tablet in a glass – do not crush, split or chew the tablet.
- Add 50 mL of still (non-fizzy) water – do not use any other liquids.
- Stir the water until the tablet is in very small pieces -the tablet will not completely dissolve
- Drink the liquid straight away.
- To make sure you have taken all of the medicine, rinse the glass very well with 50 mL of water and drink it.

If you take more TRADENAME than you should
If you take more than your normal dose, contact your doctor or nearest hospital straight away.

If you forget to take TRADENAME
If you forget a dose, take it as soon as you remember it. However, if it is less than 12 hours until your next dose is due, skip the missed dose. Take your next normal dose at its scheduled time.

If you stop taking TRADENAME
Do not stop taking this medicine - talk to your doctor first. It is important to take this medicine every day, for as long as your doctor prescribes it for you. If you do not take this medicine as prescribed by your doctor, your cancer may grow again.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

Serious side effects

Tell your doctor straight away if you notice the following serious side effect:
- Sudden difficulty in breathing with a cough or fever - this may be a sign of inflamed lungs called ‘interstitial lung disease’ and can be fatal in some cases. Your doctor may wish to stop TRADENAME if you get this side effect. (This side effect is uncommon: may affect up to 1 in 100 people).

Tell your doctor straight away if you notice the serious side effect listed above.

Other side effects

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- Diarrhoea - this may come and go during treatment. Tell your doctor if your diarrhoea does not go away or becomes severe.

- Skin and nail problems - signs may include itching, dry skin, rash, redness around the fingernails. This is more likely in areas exposed to the sun. Using moisturisers regularly on your skin and nails can help with this. Tell your doctor if your skin or nail problems get worse.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly (see details below). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store TRADENAME

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date (EXP) which is stated on blister foil and carton. The expiry date refers to the last day of that month.
- This medicine does not require any special storage conditions.
- Do not use any pack that is damaged or shows signs of tampering.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What TRADENAME contains

- The active substance is INN mesylate. Each tablet contains 40 or 80 mg of INN (as INN mesylate 47.7 or 95.4 mg).
- The other ingredient(s) are Mannitol, Microcrystalline Cellulose, Low-Substituted Hydroxpropyl Cellulose, Sodium Stearyl Fumarate, Polyvinyl alcohol, Titanium Dioxide, Macrogol 3350, Talc, Ferric Oxide Yellow, Ferric Oxide Red, Ferric Oxide Black.

What TRADENAME looks like and contents of the pack
TRADENAME 80 mg is supplied as beige, film-coated, oval and biconvex tablets, marked with “AZ” and “80” on one side, and plain on the other.

TRADENAME 40 mg is supplied as beige, film-coated, round and biconvex tablets, marked with “AZ” and “40” on one side, and plain on the other.

Marketing Authorisation Holder
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in <{MM/YYYY}> <{month YYYY}>.

This medicine has been given 'conditional approval'. This means that there is more evidence to come about this medicine.

The European Medicines Agency will review new information on this medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use TAGRISSO safely and effectively. See full prescribing information for TAGRISSO.

TAGRISSO™ (osimertinib) tablet, for oral use
Initial U.S. Approval: 2015

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------
TAGRISSO is a kinase inhibitor 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 progressed on or after EGFR TKI therapy. (1)

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. (1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------
- Confirm the presence of T790M mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with TAGRISSO. (2.1)
- 80 mg orally once daily, with or without food. (2.2)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
Tablets: 80 mg and 40 mg (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
None. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis: Occurred in 3.3% of patients. Permanently discontinue TAGRISSO in patients diagnosed with ILD/Pneumonitis. (5.1)
- QTc Interval Prolongation: Monitor electrocardiograms and electrolytes in patients who have a history or predisposition for QTc prolongation, or those who are taking medications that are known to prolong the QTc interval. Withhold then restart at a reduced dose or permanently discontinue TAGRISSO. (2.4, 5.2)
- Cardiomyopathy: Occurred in 1.4% of patients. Assess left ventricular ejection fraction (LVEF) before treatment and then every 3 months thereafter. (2.4, 5.3)
- Embryo-Fetal Toxicity: TAGRISSO can cause fetal harm. Advise females of potential risk to the fetus and to use effective contraception during treatment with TAGRISSO and for 6 weeks after final dose. Advise males to use effective contraception for 4 months, after the last dose of TAGRISSO. (5.3, 8.1, 8.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
Most common adverse reactions (≥25%) were diarrhea, rash, dry skin, and nail toxicity. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or www.TAGRISSO.com or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- DRUG INTERACTIONS ----------
- Strong CYP3A Inhibitors: Avoid concurrent administration with TAGRISSO if possible. If no alternative exists, the patient should be closely monitored for signs of toxicity. (7.1)
- Strong CYP3A Inducers: Avoid if possible because concomitant use may decrease osimertinib plasma concentrations. (7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
Lactation: Do not breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage Regimen
2.3 Administration to Patients Who Have Difficulty Swallowing Solids
2.4 Dose Modification for Adverse Reactions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis
5.2 QTc Interval Prolongation
5.3 Cardiomyopathy
5.4 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on Osimertinib
7.2 Effect of Osimertinib on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

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 progressed on or after EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy.

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response *[see Clinical Studies (14)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Confirm the presence of a T790M EGFR mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with TAGRISSO *[see Indications and Usage (1) and Clinical Studies (14)]*. Information on FDA-approved tests for the detection of T790M mutations is available at http://www.fda.gov/companiondiagnostics.

2.2 Recommended Dosage Regimen

The recommended dose of TAGRISSO is 80 mg tablet once a day until disease progression or unacceptable toxicity. TAGRISSO can be taken with or without food.

If a dose of TAGRISSO is missed, do not make up the missed dose and take the next dose as scheduled.

2.3 Administration to Patients Who Have Difficulty Swallowing Solids

Disperse tablet in 4 tablespoons (approximately 50 mL) of non-carbonated water only. Stir until tablet is completely dispersed and swallow or administer through naso-gastric tube immediately. Do not crush, heat, or ultrasonicate during preparation. Rinse the container with 4 to 8 ounces of water and immediately drink or administer through the naso-gastric tube *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.4 Dose Modification for Adverse Reactions

Table 1 Recommended Dose Modifications for TAGRISSO

Target Organ	Adverse Reaction[a]	Dose Modification
Pulmonary	Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis	Permanently discontinue TAGRISSO.
Cardiac	QTc[†] interval greater than 500 msec on at least 2 separate ECGs[b]	Withhold TAGRISSO until QTc interval is less than 481 msec or recovery to baseline if baseline QTc is greater than or equal to 481 msec, then resume at 40 mg dose.
	QTc interval prolongation with signs/symptoms of life threatening arrhythmia	Permanently discontinue TAGRISSO.
	Asymptomatic, absolute decrease in LVEF[c] of 10% from baseline and below 50%	Withhold TAGRISSO for up to 4 weeks. • If improved to baseline LVEF, resume. • If not improved to baseline, permanently discontinue.
	Symptomatic congestive heart failure	Permanently discontinue TAGRISSO.
Other	Grade 3 or higher adverse reaction	Withhold TAGRISSO for up to 3 weeks.
	If improvement to Grade 0-2 within 3 weeks	Resume at 80 mg or 40 mg daily.
	If no improvement within 3 weeks	Permanently discontinue TAGRISSO.

[a] Adverse reactions graded by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (NCI CTCAE v4.0).
[b] ECGs = Electrocardiograms
[c] LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction
[†] QTc = QT interval corrected for heart rate

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

80 mg tablets: beige, oval and biconvex tablet marked with “AZ 80” on one side and plain on the reverse.

40 mg tablets: beige, round and biconvex tablet marked with “AZ 40” on one side and plain on the reverse.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis

Across clinical trials, interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis occurred in 3.3% (n=27) of TAGRISSO treated patients (n=813); 0.5% (n=4) were fatal.

Withhold TAGRISSO and promptly investigate for ILD in any patient who presents with worsening of respiratory symptoms which may be indicative of ILD (e.g., dyspnea, cough and fever). Permanently discontinue TAGRISSO if ILD is confirmed *[see Dosage and Administration (2.4) and Adverse Reactions (6)]*.

5.2 QTc Interval Prolongation

The heart rate-corrected QT (QTc) interval prolongation occurs in patients treated with TAGRISSO. Of the 411 patients in Study 1 and Study 2, one patient (0.2%) was found to have a QTc greater than 500 msec, and 11 patients (2.7%) had an increase from baseline QTc greater than 60 msec *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

In Study 1 and 2, patients with baseline QTc of 470 msec or greater were excluded. Conduct periodic monitoring with ECGs and electrolytes in patients with congenital long QTc syndrome, congestive heart failure, electrolyte abnormalities, or those who are taking medications known to prolong the QTc interval. Permanently discontinue TAGRISSO in patients who develop QTc interval prolongation with signs/symptoms of life threatening arrhythmia *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.3 Cardiomyopathy

Across clinical trials, cardiomyopathy (defined as cardiac failure, pulmonary edema, ejection fraction decreased or stress cardiomyopathy) occurred in 1.4% (n=11) of TAGRISSO treated patients (n=813); 0.2% (n=2) were fatal.

In Study 1 and Study 2, Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) decline >10% and a drop to <50% occurred in 2.4% (9/375) of patients who had baseline and at least one follow up LVEF assessment.

Assess LVEF by echocardiogram or multigated acquisition (MUGA) scan before initiation of TAGRISSO and then at 3 month intervals while on treatment. Withhold treatment with TAGRISSO if ejection fraction decreases by 10% from pretreatment values and is less than 50%. For symptomatic congestive heart failure or persistent, asymptomatic LV dysfunction that does not resolve within 4 weeks, permanently discontinue TAGRISSO *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

Based on data from animal studies and its mechanism of action, TAGRISSO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, osimertinib caused post-implantation fetal loss when administered during early development at a dose exposure 1.5 times the exposure at the

recommended human dose. When males were treated prior to mating with untreated females, there was an increase in preimplantation embryonic loss at plasma exposures of approximately 0.5-times those observed in patients at the 80 mg dose level.

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TAGRISSO and for 6 weeks after the final dose. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception for 4 months after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.1), (8.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

Interstitial Lung Disease/Pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

QTc Interval Prolongation *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data described below reflect exposure to TAGRISSO (80 mg daily) in 411 patients with EGFR T790M mutation-positive non-small cell lung cancer who received prior EGFR TKI therapy, in two single arm studies, Study 1 and Study 2. Patients with a past medical history of ILD or radiation pneumonitis that required steroid treatment, serious arrhythmia or baseline QTc interval greater than 470 ms were excluded from Study 1 and Study 2. Baseline patient and disease characteristics were: median age 63 years, 13% of patients were ≥75 years old, female (68%), White (36%), Asian (60%), metastatic (96%), sites of brain metastases (39%), World Health Organization (WHO) performance status of 0 (37%) or 1 (63%), 1 prior line of therapy [EGFR-TKI treatment only, second line, chemotherapy-naïve (31%)], 2 or more prior lines of therapy (69%). Of the 411 patients, 333 patients were exposed to TAGRISSO for at least 6 months; 97 patients were exposed for at least 9 months; however no patient was exposed to TAGRISSO for 12 months.

In Studies 1 and 2, the most common (>20%) adverse reactions (all grades) observed in TAGRISSO-treated patients were diarrhea (42%), rash (41%), dry skin (31%), and nail toxicity (25%). Dose reductions occurred in 4.4% of patients treated with TAGRISSO. The most frequent adverse reactions that led to dose reductions or interruptions were: electrocardiogram QTc prolonged (2.2%) and neutropenia (1.9%). Serious adverse reactions reported in 2% or more patients were pneumonia and pulmonary embolus. There were 4 patients (1%) treated with TAGRISSO who developed fatal adverse reactions of ILD/pneumonitis. Other fatal adverse reactions occurring in more than 1 patient included pneumonia (4 patients) and CVA/cerebral hemorrhage (2 patients). Discontinuation of therapy due to adverse reactions occurred in 5.6% of patients treated with TAGRISSO. The most frequent adverse reactions that led to discontinuation were ILD/pneumonitis and cerebrovascular accidents/infarctions.

Tables 2 and 3 summarize the common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in TAGRISSO-treated patients.

Table 2 Adverse Reactions (>10% for all NCI CTCAE* Grades or >2% for Grades 3-4) in Study 1 and Study 2

Adverse Reaction	TAGRISSO N=411	
	All Grades	Grade 3-4[f]
	%	%
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	42	1.0
Nausea	17	0.5
Decreased appetite	16	0.7
Constipation	15	0.2
Stomatitis	12	0
Skin disorders		
Rash[a]	41	0.5
Dry skin[b]	31	0
Nail toxicity[c]	25	0
Pruritus	14	0
Eye Disorders[d]	18	0.2
Respiratory		
Cough	14	0.2
General		
Fatigue	14	0.5
Musculoskeletal		
Back pain	13	0.7
Central Nervous System		
Headache	10	0.2
Infections		
Pneumonia	4	2.2
Vascular events		
Venous thromboembolism[e]	7	2.4

***** NCI CTCAE v4.0.

[a] Includes cases reported within the clustered terms for rash adverse events: Rash, rash generalized, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pustular, erythema, folliculitis, acne, dermatitis and acneform dermatitis.

[b] Includes dry skin, eczema, skin fissures, xerosis.

[c] Includes nail disorders, nail bed disorders, nail bed inflammation, nail bed tenderness, nail discoloration, nail disorder, nail dystrophy, nail infection, nail ridging, onychoclasis, onycholysis, onychomadesis, paronychia.

[d] Includes dry eye, vision blurred, keratitis, cataract, eye irritation, blepharitis, eye pain, lacrimation increased, vitreous floaters. Other ocular toxicities occurred in <1% of patients.

[e] Includes deep vein thrombosis, jugular venous thrombosis, and pulmonary embolism.

[f] No grade 4 events have been reported.

Additional clinically significant adverse reactions occurring in 2% or more of patients treated with TAGRISSO included cerebrovascular accident (2.7%).

Table 3 Common Laboratory Abnormalities (≥20% for all NCI CTCAE Grades) in Study 1 and Study 2

Laboratory Abnormality	TAGRISSO N=411	
	Change from Baseline All Grades (%)	Change from Baseline to Grade 3 or Grade 4 (%)[a]
Clinical Chemistry		
Hyponatremia	26	3.4
Hypermagnesemia	20	0.7
Hematologic		
Lymphopenia	63	3.3
Thrombocytopenia	54	1.2[a]
Anemia	44	0.2
Neutropenia	33	3.4

[a] The only grade 4 laboratory abnormality was 1 patient with grade 4 thrombocytopenia.

7 DRUG INTERACTIONS

Drug interaction studies with inhibitors, inducers or substrates of CYP enzymes and transporters have not been conducted with TAGRISSO.

7.1 Effect of Other Drugs on Osimertinib

Strong CYP3A Inhibitors

Avoid concomitant administration of TAGRISSO with strong CYP3A inhibitors, including macrolide antibiotics (e.g., telithromycin), antifungals (e.g., itraconazole), antivirals (e.g., ritonavir), nefazodone, as concomitant use of strong CYP3A inhibitors may increase osimertinib plasma concentrations. If no other alternative exists, monitor patients more closely for adverse reactions of TAGRISSO *[see Dosage and Administrations (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Strong CYP3A Inducers

Avoid concomitant administration of TAGRISSO with strong CYP3A inducers (e.g., phenytoin, rifampicin, carbamazepine, St. John's Wort) as strong CYP3A inducers may decrease osimertinib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Effect of Osimertinib on Other Drugs

Avoid concomitant administration of TAGRISSO with drugs that are sensitive substrates of CYP3A, breast cancer resistance protein (BCRP), or CYP1A2 with narrow therapeutic indices, including but not limited to fentanyl, cyclosporine, quinidine, ergot alkaloids, phenytoin, carbamazepine, as osimertinib may increase or decrease plasma concentrations of these drugs *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on data from animal studies and its mechanism of action, TAGRISSO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on TAGRISSO use in pregnant women. Administration of osimertinib to pregnant rats was associated with embryolethality and reduced fetal growth at plasma exposures 1.5 times the exposure at the recommended human dose *[see Data]*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically-recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

When administered to pregnant rats prior to embryonic implantation through the end of organogenesis (gestation days 2-20) at a dose of 20 mg/kg/day, which produced plasma exposures of approximately 1.5 times the clinical exposure, osimertinib caused post-implantation loss and early embryonic death. When administered to pregnant rats from implantation through the closure of the hard palate (gestation days 6 to 16) at doses of 1 mg/kg/day and above (0.1-times the AUC observed in patients at the recommended dose of 80 mg), an equivocal increase in the rate of fetal malformations and variations was observed in treated litters relative to those of concurrent controls. When administered to pregnant dams at doses of 30 mg/kg/day during organogenesis through lactation Day 6, osimertinib caused an increase in total litter loss and postnatal death. At a dose of 20 mg/kg/day, osimertinib administration during the same period resulted in increased postnatal death as well as a slight reduction in mean pup weight at birth that increased in magnitude between lactation days 4 and 6.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of osimertinib in human milk, the effects of osimertinib on the breastfed infant or on milk production. Administration to rats during gestation and early lactation was associated with adverse effects, including reduced growth rates and neonatal death *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from osimertinib, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment with TAGRISSO and for 2 weeks after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TAGRISSO and for 6 weeks after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Males

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during and for 4 months following the final dose of TAGRISSO *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Infertility

Based on animal studies, TAGRISSO may impair fertility in females and males of reproductive potential. It is not known if the effects on fertility are reversible *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of TAGRISSO in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

One hundred eighty-seven (45%) of the 411 patients in clinical trials of TAGRISSO were 65 years of age and older, and 54 patients (13%) were 75 years of age and older. No overall differences in effectiveness were observed based on age. Exploratory analysis suggest a higher incidence of Grade 3 and 4 adverse reactions (32% versus 25%) and more frequent dose modifications for adverse reactions (23% versus 17%) in patients 65 years or older as compared to those younger than 65 years.

8.6 Renal Impairment

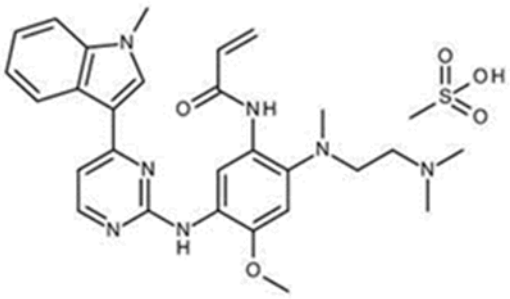
No dedicated clinical studies have been conducted to evaluate the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of osimertinib. Based on population pharmacokinetic analysis, no dose adjustment is recommended in patients with mild [creatinine clearance (CLcr) 60-89 mL/min] or moderate (CLcr 30-59 mL/min) renal impairment. There is no recommended dose of TAGRISSO for patients with severe renal impairment (CLcr <30 mL/min) or end-stage-renal disease *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

No dedicated clinical studies have been conducted to evaluate the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of osimertinib. Based on population pharmacokinetic (PK) analysis, no dose adjustment is recommended in patients with mild hepatic impairment [total bilirubin <upper limit of normal (ULN) and AST between 1 to 1.5 times ULN or total bilirubin between 1.0 to 1.5 times ULN and any AST]. There is no recommended dose for TAGRISSO for patients with moderate or severe hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

11 DESCRIPTION

Osimertinib is a kinase inhibitor for oral administration. The molecular formula for osimertinib mesylate is $C_{28}H_{33}N_7O_2 \bullet CH_4O_3S$, and the molecular weight is 596 g/mol. The chemical name is N-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-methoxy-5-{[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamide mesylate salt. Osimertinib has the following structural formula (as osimertinib mesylate):



TAGRISSO tablets contain 40 or 80 mg of osimertinib, equivalent to 47.7 and 95.4 mg of osimertinib mesylate, respectively. Inactive ingredients in the tablet core are mannitol, microcrystalline cellulose, low-substituted hydroxpropyl cellulose and sodium stearyl fumarate. The tablet coating consists of polyvinyl alcohol, titanium dioxide, macrogol 3350, talc, ferric oxide yellow, ferric oxide red and ferric oxide black.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Osimertinib is kinase inhibitor of the epidermal growth factor receptor (EGFR), which binds irreversibly to certain mutant forms of EGFR (T790M, L858R, and exon 19 deletion) at approximately 9-fold lower concentrations than wild-type. In cultured cells and animal tumor implantation models, osimertinib exhibited anti-tumor activity against NSCLC lines harboring EGFR-mutations (T790M/L858R, L858R, T790M/exon 19 deletion, and exon 19 deletion) and, to a lesser extent, wild-type EGFR amplifications. Two pharmacologically-active metabolites (AZ7550 and AZ5104 circulating at approximately 10% of the parent) with similar inhibitory profiles to osimertinib have been identified in the plasma after oral administration of osimertinib. AZ7550 showed a similar potency to osimertinib, while AZ5104 showed greater potency against exon 19 deletion and T790M mutants (approximately 8-fold) and wild-type (approximately 15-fold) EGFR. In vitro, osimertinib also inhibited the activity of HER2, HER3, HER4, ACK1, and BLK at clinically relevant concentrations.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The QTc interval prolongation potential of osimertinib was assessed in 210 patients who received TAGRISSO 80 mg daily in Study 2. A central tendency analysis of the QTcF data at steady-state demonstrated that the maximum mean change from baseline was 16.2 (upper bound of two-sided 90% confidence interval (CI) 17.6) msec. A pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis in Study 2 suggested a concentration-dependent QTc interval prolongation of 14 msec (upper bound of two-sided 90% CI: 16 msec) at a dose of osimertinib 80 mg.

12.3 Pharmacokinetics

The area under the plasma concentration-time curve (AUC) and maximal plasma concentration (C_{max}) of osimertinib increased dose proportionally over 20 to 240 mg dose range (i.e., 0.25 to 3 times the recommended dosage) after oral administration and exhibited linear pharmacokinetics (PK). Administration of TAGRISSO orally once daily resulted in approximately 3-fold accumulation with

steady state exposures achieved after 15 days of dosing. At steady state, the C_{max} to C_{min} (minimal concentration) ratio was 1.6-fold.

Absorption

The median time to C_{max} of osimertinib was 6 hours (range 3-24 hours).

Following administration of a 20 mg TAGRISSO tablets with a high-fat, high-calorie meal (containing approximately 58 grams of fat and 1000 calories), the C_{max} and AUC of osimertinib increased by 14% and 19% respectively, compared to fasting conditions.

Distribution

The mean volume of distribution at steady-state (V_{ss}/F) of osimertinib was 986 L. Plasma protein binding of osimertinib is likely high based on its physiochemical properties.

Elimination

Osimertinib plasma concentrations decreased with time and a population estimated mean half-life of osimertinib was 48 hours, and oral clearance (CL/F) was 14.2 (L/h).

Metabolism

The main metabolic pathways of osimertinib were oxidation (predominantly CYP3A) and dealkylation in vitro. Two pharmacologically active metabolites (AZ7550 and AZ5104) have been identified in the plasma after TAGRISSO oral administration. The geometric mean exposure (AUC) of each metabolite (AZ5104 and AZ7550) was approximately 10% of the exposure of osimertinib at steady-state.

Excretion

Osimertinib is primarily eliminated in the feces (68%) and to a lesser extent in the urine (14%). Unchanged osimertinib accounted for approximately 2% of the elimination.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of osimertinib were observed based on age, sex, ethnicity, body weight, smoking status, mild (CLcr 60-89 mL/min) or moderate (CLcr 30-59 mL/min) renal impairment, or mild hepatic impairment (total bilirubin <ULN and AST between 1 to 1.5x ULN or total bilirubin between 1.0 to 1.5 times ULN and any AST). There are no data on the pharmacokinetics of osimertinib in patients with severe renal impairment (CLcr less than 30 mL/min) or with moderate to severe hepatic impairment (moderate: total bilirubin between 1.5 to 3.0 times ULN and any AST, and severe: total bilirubin between 3.0-10 times ULN and any AST).

Drug Interactions

Effect of Other Drugs on TAGRISSO:

Strong CYP3A Inhibitors: Clinical studies evaluating TAGRISSO in the presence of strong CYP3A inhibitors have not been conducted *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Strong CYP3A Inducers: Clinical studies evaluating TAGRISSO in the presence of strong CYP3A inducers have not been conducted *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Gastric Acid Reducing Agents: The exposure of osimertinib was not affected by concurrent administration of a single 80 mg TAGRISSO tablet following 40 mg omeprazole administration for 5 days.

Effect of Osimertinib on Other Drugs:

CYP450 Metabolic Pathways: Osimertinib is a competitive inhibitor of CYP3A, but not CYP2C8, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 and 2E1 in vitro. Osimertinib induced CYP3A4 (Pregnane X dependent) and CYP1A2 enzymes.

Transporter Systems: Based on in vitro studies, osimertinib is a substrate of P-glycoprotein and BCRP and is not a substrate of OATP1B1 and OATP1B3. Osimertinib is an inhibitor of BCRP and does not inhibit P-glycoprotein, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2K and OCT2 in vitro.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been performed with osimertinib. Osimertinib did not cause genetic damage in in vitro and in vivo assays.

Based on studies in animals, male fertility may be impaired by treatment with TAGRISSO. Degenerative changes were present in the testes in rats and dogs exposed to osimertinib for 1 month or more with evidence of reversibility in the rat. Following administration of osimertinib to rats for approximately 10 weeks at a dose of 40 mg/kg, at exposures 0.5-times the AUC observed in patients at the recommended dose of 80 mg, there was a reduction in male fertility, demonstrated by increased pre-implantation loss in untreated females mated to treated males.

Nonclinical female fertility studies have not been conducted. In repeat dose toxicity studies, histological evidence of anestrus, corpora lutea degeneration in the ovaries and epithelial thinning in the uterus and vagina were seen in rats exposed to osimertinib for 1 month or more at exposures 0.3-times the AUC observed in patients at the recommended dose of 80 mg. Findings in the ovaries seen following 1 month of dosing exhibited evidence of reversibility.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of TAGRISSO was demonstrated in two multicenter, single-arm, open-label clinical trials, Study 1 and Study 2, in patients with metastatic EGFR T790M mutation-positive NSCLC who had progressed on prior systemic therapy, including an EGFR TKI. All patients were required to have EGFR T790M mutation-positive NSCLC as detected by the cobas® EGFR mutation test and received TAGRISSO 80 mg once daily. The major efficacy outcome measure of both trials was objective response rate (ORR) according to RECIST v1.1 as evaluated by a Blinded Independent Central Review (BICR). Duration of response (DOR) was an additional outcome measure.

Study 1 population characteristics were: median age 62 years (range 37 to 89), female (66%), White (38%), Asian (58%), never smoker (67%), World Health Organization (WHO) performance status 0 (34%) or 1 (66%), adenocarcinoma histology (97%), 1 prior line of therapy [EGFR-TKI treatment only, second line, chemotherapy-naïve] (30%), 2 or more prior lines of therapy (70%). Sites of extra-thoracic metastasis included liver (32%), bone (51%), and brain (37%). Somatic EGFR mutations in addition to T790M were exon 19 deletion (71%), L858R (25%), G719X (2%), and S768I (2%).

Study 2 population characteristics were: median age 64 years (range 35 to 88), female (70%), White (34%), Asian (63%), never smoker (76%), World Health Organization (WHO) performance status 0 (40%) or 1 (60%), adenocarcinoma histology (95%), 1 prior line of therapy [EGFR-TKI treatment only, second line, chemotherapy-naïve] (32%), 2 or more prior lines of therapy (68%). Sites of extra-thoracic metastasis included liver (26%), bone (43%), and brain (41%). Somatic EGFR mutations in addition to T790M were exon 19 deletion (65%), L858R (32%), G719X (2%), and S768I (1%).

Efficacy results by BICR from Study 1 and Study 2 are summarized in Table 4. The majority (96%) of patients with confirmed objective responses had ongoing responses ranging from 1.1 to 5.6 months after a median duration of follow-up of 4.2 months for Study 1 and 4.0 months for Study 2.

Table 4 Efficacy Results by BICR in Study 1 and Study 2

Efficacy Parameter	**Study 1 (N=201)**	**Study 2 (N=210)**	**Overall[2] (N=411)**
Objective Response Rate[1] (95% CI)	57% (50, 64)	61% (54, 68)	59% (54, 64)
Complete Response	0	1%	0.5%
Partial Response	57%	60%	59%

[1] Objective response rate determined by RECIST v1.1 as assessed by BICR
[2] Pooled analysis of Study 1 and 2.

In a separate dose finding part of Study 1, 63 patients with centrally confirmed T790M positive NSCLC progressed on prior systemic therapy, including an EGFR TKI were administered TAGRISSO 80 mg. In these patients, the BICR-confirmed objective response rate was 51% (32/63) and the median duration of response was 12.4 months from the time of first documented response.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

80 mg tablets: beige, oval and biconvex tablet marked with “AZ 80” on one side and plain on the reverse and are available in bottles of 30 (NDC 0310-1350-30).

40 mg tablets: beige, round and biconvex table marked with “AZ 40” on one side and plain on the reverse and are available in bottles of 30 (NDC 0310-1349-30).

Store TAGRISSO bottles at 25°C (77°F). Excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Interstitial Lung Disease/Pneumonitis
Inform patients of the risks of severe or fatal ILD, including pneumonitis. Advise patients to contact their healthcare provider immediately to report new or worsening respiratory symptoms *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

QTc Interval Prolongation
Inform patients of symptoms that may be indicative of significant QTc prolongation including dizziness, lightheadedness, and syncope. Advise patients to report these symptoms and to inform their physician about the use of any heart or blood pressure medications *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Cardiomyopathy

- TAGRISSO can cause cardiomyopathy. Advise patients to immediately report any signs or symptoms of heart failure to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

- TAGRISSO can cause fetal harm if taken during pregnancy. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.
- Advise females to inform their healthcare provider if they become pregnant or if pregnancy is suspected, while taking TAGRISSO *[see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

Females and Males of Reproductive Potential

- Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TAGRISSO and for 6 weeks after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.
- Advise males to use effective contraception during treatment and for 4 months after the final dose of TAGRISSO *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation
Advise women not to breastfeed during treatment with TAGRISSO and for 2 weeks after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Distributed by:
AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Wilmington, DE 19850

TAGRISSO is a trademark of the AstraZeneca group of companies ©AstraZeneca 2015

Patient Information
TAGRISSO (tuh-GRISS-oh)
(osimertinib)
tablet

What is the most important information I should know about TAGRISSO?
TAGRISSO may cause serious side effects, including:

- **lung problems.** TAGRISSO may cause lung problems that may lead to death. Symptoms may be similar to those symptoms from lung cancer. Tell your doctor right away if you have any new or worsening lung symptoms, including trouble breathing, shortness of breath, cough, or fever.
- **heart problems, including heart failure.** TAGRISSO may cause heart problems that may lead to death. Your doctor should check your heart function before you start taking TAGRISSO and during treatment. Call your doctor right away if you have any of the following signs and symptoms of a heart problem: feeling like your heart is pounding or racing, shortness of breath, swelling of your ankles and feet, feeling lightheaded.

See **"What are the possible side effects of TAGRISSO?"** for more information about side effects.

What is TAGRISSO?
TAGRISSO is a prescription medicine used to treat non-small cell lung cancer (NSCLC). TAGRISSO may be used when your non-small cell lung cancer has spread to other parts of the body and:

- has a certain type of abnormal epidermal growth factor receptor (EGFR) gene, **and**
- you have had previous treatment with an EGFR tyrosine kinase inhibitor medicine and it has stopped working.

Your doctor will perform a test to make sure that TAGRISSO is right for you.

It is not known if TAGRISSO is safe and effective in children.

Before taking TAGRISSO, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- have lung or breathing problems
- have heart problems, including a condition called long QTc syndrome
- have problems with your electrolytes, such as sodium, potassium, calcium or magnesium
- are pregnant or plan to become pregnant. TAGRISSO can harm your unborn baby. Tell your doctor right away if you become pregnant during treatment with TAGRISSO or think you may be pregnant.
    - **Females** who are able to become pregnant should use an effective birth control during treatment with TAGRISSO and for 6 weeks after the final dose of TAGRISSO.
    - **Males** who have female partners that are able to become pregnant should use effective birth control during treatment with TAGRISSO and for 4 months after the final dose of TAGRISSO.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TAGRISSO passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment with TAGRISSO and for 2 weeks after your final dose of TAGRISSO. Talk to your doctor about the best way to feed your baby during this time.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, or herbal supplements. Especially tell your doctor if you take a heart or blood pressure medicine.

How should I take TAGRISSO?

- Take TAGRISSO exactly as your doctor tells you to take it.
- Your doctor may change your dose, temporarily stop, or permanently stop treatment with TAGRISSO if you have side effects.

- Take TAGRISSO 1 time each day.
- You can take TAGRISSO with or without food.
- If you miss a dose of TAGRISSO, do not make up for the missed dose. Take your next dose at your regular time.
- **If you cannot swallow TAGRISSO tablets whole:**
  - place your dose of TAGRISSO in a container that contains 2 ounces of water. Do not use carbonated water or any other liquids.
  - stir the TAGRISSO tablet and water until the TAGRISSO tablet is in small pieces (the tablet will not completely dissolve). Do not crush or heat.
  - drink the TAGRISSO and water mixture right away.
  - add 4 to 8 ounces of water into the container and drink to make sure that you take your full dose of TAGRISSO.

What are the possible side effects of TAGRISSO?

TAGRISSO may cause serious side effects, including:

See "**What is the most important information I should know about TAGRISSO?**"

The most common side effects of TAGRISSO are:

- diarrhea
- rash
- dry skin
- changes in your nails, including: redness, tenderness, pain, inflammation, brittleness, separation from nailbed, and shedding of nails

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of TAGRISSO. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store TAGRISSO?

- Store TAGRISSO at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Safely throw away medicine that is out of date or that you no longer need.
- **Keep TAGRISSO and all medicines out of the reach of children.**

General information about the safe and effective use of TAGRISSO.

- Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use TAGRISSO for a condition for which it was not prescribed. Do not give TAGRISSO to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your doctor or pharmacist for information about TAGRISSO that is written for a health care professional.

What are the ingredients in TAGRISSO?

Active ingredient: osimertinib

Inactive ingredients: mannitol, microcrystalline cellulose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, and sodium stearyl fumarate. Tablet coating contains: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, macrogol 3350, talc, ferric oxide yellow, ferric oxide red and ferric oxide black.

For more information, go to www.TAGRISSO.com or call 1-800-236-9933.

Distributed by: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

©AstraZeneca 2015

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: November 2015

CDS
Drug Substance TAGRISSO
Date [redacted]
Supersedes [redacted]

Core Data Sheet

TAGRISSO™, 40 mg, 80 mg, tablets

Use of this data sheet must conform to the current AstraZeneca SOP for “Development, Approval and Maintenance of Core Product Information”

This document contains trade secrets and confidential commercial information, disclosure of which is prohibited without providing advance notice to AstraZeneca and opportunity to object.

2ページ～17ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

1.7 同種同効品一覧表

タグリッソ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
1.7.1　同種同効品一覧表 3

表目次

表 1　同種同効品一覧 4

1.7.1　同種同効品一覧表

表 1　　同種同効品一覧

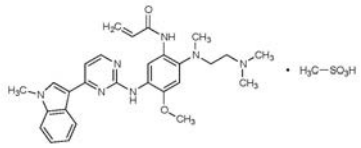
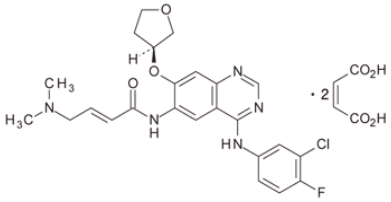
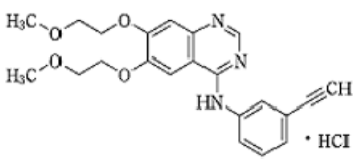
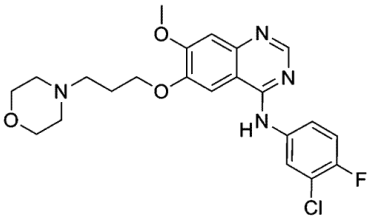
<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>オシメルチニブメシル酸塩</th><th>アファチニブマレイン酸塩製剤</th><th>エルロチニブ塩酸塩錠</th><th>ゲフィチニブ錠</th></tr>
<tr><td>化学構造式</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>オシメルチニブ錠
40 mg</td><td>オシメルチニブ錠
80 mg</td></tr>
<tr><td>成分・含量
(1 錠中)</td><td>オシメルチニブ 40 mg
(オシメルチニブメシル酸塩として
47.7 mg)</td><td>オシメルチニブ 80 mg
(オシメルチニブメシル酸塩として
95.4 mg)</td></tr>
<tr><td>色・形状</td><td>明るい灰みの黄赤の円形のフィルムコーティング錠</td><td>明るい灰みの黄赤の楕円形のフィルムコーティング錠</td></tr>
</table>
</td><td>・ジオトリフ錠 20 mg
剤型：白色～わずかに帯黄白色のフィルムコート錠
含量：29.56 mg
（アファチニブとして 20 mg）
・ジオトリフ錠 30 mg
剤型：濃青色のフィルムコート錠
含量：44.34 mg
（アファチニブとして 30 mg）
・ジオトリフ錠 40 mg
剤型：淡青色のフィルムコート錠
含量：59.12 mg
（アファチニブとして 40 mg）
・ジオトリフ錠 50 mg
剤型：濃青色のフィルムコート錠
含量：73.9 mg
（アファチニブとして 50 mg）</td><td>・タルセバ錠 25 mg
剤型：白色~黄白色のフィルムコーティング錠
含量：27.32 mg
（エルロチニブとして 25 mg）
・タルセバ錠 100 mg
剤型：白色~黄白色のフィルムコーティング錠
含量：109.29 mg
（エルロチニブとして 100 mg）
・タルセバ錠 150 mg
剤型：白色~黄白色のフィルムコーティング錠
含量：163.93 mg
（エルロチニブとして 150 mg）</td><td>剤型：褐色のフィルムコーティング錠
含量： ゲフィチニブ 250 mg</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td><td>EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌</td><td>○切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
○EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌</td><td>EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌</td></tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠
			≪タルセバ錠 25mg・100mg ≫ ○治癒切除不能な膵癌	
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。	(1) *EGFR* 遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR* 遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。 (2) 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。 (3) がん化学療法歴等について、「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適応患者の選択を行うこと。	**≪タルセバ錠 25mg・100mg ≫** 1. 非小細胞肺癌及び膵癌に対する術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。 2. *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、【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、適応患者の選択を行うこと。 3. 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、【臨床成績】の項の内容を熟知し、国内臨床試験に組み入れられた患者背景や本剤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慎重に行うこと。 **≪タルセバ錠 150mg ≫** 1. 術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。 2. *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性	1. *EGFR* 遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR* 遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。 2. 本剤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。 3. 「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適応患者の選択を行うこと。

表 1　　同種同効品一覧

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>オシメルチニブメシル酸塩</th><th>アファチニブマレイン酸塩製剤</th><th>エルロチニブ塩酸塩錠</th><th>ゲフィチニブ錠</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはオシメルチニブとして 80 mg 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。</td><td>通常、成人にはアファチニブとして 1 日 1 回 40 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 50 mg まで増量できる。</td><td>≪タルセバ錠 25mg・100mg ≫
1. 非小細胞肺癌の場合
通常、成人にはエルロチニブとして 150 mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 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。
2. 治癒切除不能な膵癌の場合
ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして 100 mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 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。
≪タルセバ錠 150mg ≫
通常、成人にはエルロチニブとして 150 mg を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に 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。</td><td>通常、成人にはゲフィチニブとして 250 mg を 1 日 1 回、経口投与する。</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>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
<table><tr><th>副作用</th><th>程度</th><th>処置</th></tr><tr><td>間 質 性</td><td>―</td><td>本剤の投与を中止す</td></tr></table></td><td>(1) 副作用が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮し、休薬、減量又は中止すること。［「重大な副作用」の項参照］
<table><tr><th>副作用のグレード[注1)]</th><th>休薬及び減量基準</th></tr><tr><td>グレード 1 又は 2</td><td>同一投与量を継続</td></tr><tr><td>グレード 2（症状が持続的[注2)]又は忍容できない場合）若しくはグレード 3 以上</td><td>症状がグレード 1 以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量から 10mg 減量して再開</td></tr></table></td><td>1. 副作用の発現により用量を変更する場合には、50 mg ずつ減量すること。
2. 高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
≪タルセバ錠 25 mg・100 mg ≫
3. 非小細胞肺癌では、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性</td><td>日本人高齢者において無酸症が多いことが報告されているので、食後投与が望ましい。（「重要な基本的注意」の項参照）</td></tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠

オシメルチニブメシル酸塩

肺疾患/肺臓炎		る。
QT 間隔延長	500 msec を超える QTc 値が認められる	481 msec 未満又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。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。

アファチニブマレイン酸塩製剤

	する[注3)、4)]。

注 1)　グレードは NCI-CTCAE 3.0 版による。
注 2)　48 時間を超える下痢又は 7 日間を超える皮膚障害
注 3)　1 日 1 回 20mg 投与で忍容性が認められない場合は、投与中止を考慮すること。
注 4)　一旦減量した後は、増量を行わないこと。
(2) 1 日 1 回 40 mg で 3 週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード 2 以上の副作用が認められない場合は 1 日 1 回 50 mg に増量してもよい。
(3) 食後に本剤を投与した場合、Cmax 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の 1 時間前から食後 3 時間までの間の服用は避けること。
［「薬物動態」の項参照］
(4) 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。

エルロチニブ塩酸塩錠

は確立していない。
4. 治癒切除不能な膵癌では、本剤をゲムシタビン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用した場合や本剤を化学放射線療法として使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
5. 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、【臨床成績】の項の内容を十分に理解した上で行うこと。
6. 治癒切除不能な膵癌に対して本剤を使用する場合には、膵癌を対象とした国内第 II 相臨床試験（JO20302/JO21097 試験）の基準を目安として、休薬、減量又は中止を考慮すること。

膵癌を対象とした国内第 II 相臨床試験における休薬減量基準（一部改変）

非血液毒性

副作用	Grade	休薬基準 [a)]	投与再開時の用量
間質性肺疾患	Grade は問わない	疑われる症状が発現した場合には、直ちに休薬、その後 CT 検査を含めた適切な検査を実施し、医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止	医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には、同一用量で投与再開
角膜炎	2	2 週間以上継続する場合は Grade 1 以下になるまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50 mg に減量して再開

ゲフィチニブ錠

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠				ゲフィチニブ錠
						可能	
				3	Grade 1 以下になるまで休薬	50 mg で再開	
			下痢	2	その症状が忍容できない場合は Grade 1 以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50 mg に減量して再開可能。	
				3	Grade 1 以下になるまで休薬	50 mg で再開	
			発疹（ざ瘡/ざ瘡様）	2	その症状が忍容できない場合は Grade 1 以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で 50 mg に減量して再開可能。	
				3	Grade 1 以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50 mg で再開	
			AST 又は ALT	3	Grade 2 以下になるまで休薬	50 mg で再開	
			上記以外の非血液毒性	2	4 週間以上継続した場合は Grade 1 以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50 mg で再開	
				3	Grade 1 以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合	50 mg で再開	

表 1　　同種同効品一覧

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>オシメルチニブメシル酸塩</th><th>アファチニブマレイン酸塩製剤</th><th>エルロチニブ塩酸塩錠</th><th>ゲフィチニブ錠</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>は同一用量で投与可能。</td><td></td></tr>
<tr><td>全ての非血液毒性 b)</td><td>4</td><td>投与の中止</td><td>－</td></tr>
</table>
血液毒性
<table>
<tr><th>副作用</th><th>休薬基準 a)</th><th>投与再開時の用量</th></tr>
<tr><td>Grade 4 の血液毒性</td><td>Grade 2 以下になるまで休薬</td><td>同一用量で再開</td></tr>
</table>
Grade は CTCAE v3.0 により評価

本剤減量後の増量は行わない。
50 mg で再開した後に規定された副作用が再び発現した場合には、投与を中止する。
a) いずれの場合も 3 週間以上の連続した休薬で回復しない場合には、投与を中止する。
b) 重篤又は致死的となる可能性がないと主治医が判断した場合を除く。
≪タルセバ錠 150mg ≫
3. 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。</td><td></td></tr>
<tr><td>警告</td><td>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</td><td>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</td><td>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</td><td>1. 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。
2. 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に</td></tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠
	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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照） 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。（「慎重投与」の項参照）	こと等に関する情報）を十分に説明し、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、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、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。［「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］	こと等に関する情報）、非小細胞肺癌の治療法等について十分に説明し、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ることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、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、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、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（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。 **≪タルセバ錠 25mg・100mg ≫** 3.膵癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率（8.5%）、特定使用成績調査（全例調査）における間質性肺疾患の発現率（6.2%）は、海外第 III 相試験（3.5%）や、非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内臨床試験（5.3%）及び二次治療以降の特定使用成績調査（全例調査）（4.3%）と比べて高いこと等から、膵癌に使用する場合には、【臨床成績】の項の国内臨床試験における対象患者を参照して、本剤の有効性及び危険性を十分に	行い、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、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後 4 週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎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. 特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併は、本剤投与中に発現した急性肺障害、間質性肺炎発症後の転帰において、死亡につながる重要な危険因子である。このため、本剤による治療を開始するにあたり、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併の有無を確認し、これらの合併症を有する患者に使用する場合には特に注意すること。（「慎重投与」の項参照） 4. 急性肺障害、間質性肺炎による致死的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。（「慎重投与」の項参照） 5. 本剤は、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置できる医

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠
			理解した上で、投与の可否を慎重に判断するとともに、以下の点も注意すること（「重大な副作用」、【臨床成績】の項参照）。 1) 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。 2) 本剤投与開始後は、胸部 CT 検査及び胸部 X 線検査をそれぞれ定期的に実施し、肺の異常所見の有無を十分に観察すること。	療機関で行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照
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（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌				妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
使用上の注意	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。］（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） (2) 中等度又は重度の肝機能障害のある患者［血漿中濃度が上昇するおそれがあ	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］ (2) 重度の肝機能障害のある患者［安全性は確立していない。（「重	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** **≪タルセバ錠 25mg・100mg ≫** (1) 非小細胞肺癌患者で、間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）の患者又はその既往歴のある患者。肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患が増悪し、死亡に	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 急性肺障害、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎またはこれらの疾患の既往歴のある患者［間質性肺炎が増悪し、致死的となる症例が報告されている。］ (2) 全身状態の悪い患者［全身状態の悪化とともに急性肺障害、間質性肺炎

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠
	る。］（【薬物動態】の項参照） (3) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT 間隔延長が起こるおそれがある。］（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） **2. 重要な基本的注意** (1) 間質性肺疾患があらわれることがあり、特に本剤投与開始 12 週間以内の発現が多いことが報告されている。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。必要に応じて、動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照） (2) QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。（「用法・用量に関	要な基本的注意」、「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照）］ (3) 重度の腎機能障害のある患者［安全性は確立していない。（「薬物動態」の項参照）］ (4) 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］ (5) 左室駆出率が低下している患者［症状が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］ **2. 重要な基本的注意** (1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、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。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。 (2) ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 (3) 心不全等の重篤な心障害があらわれ	至る可能性がある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。］ **≪タルセバ錠 150mg ≫** (1) 間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）、肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。］ **≪タルセバ錠 25mg・100mg・150mg ≫** (2) 肝機能障害のある患者［肝機能障害が増悪することがある(「重大な副作用」の項参照）。本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。］ (3) 消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者 [消化管穿孔があらわれることがある（「重大な副作用」の項参照）。] **2. 重要な基本的注意** (1) 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。 (2) 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。	の発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。］ (3) 肝機能障害のある患者［本剤投与中に肝機能検査値の上昇がみられている（「副作用」の項参照）。また、本剤の血中濃度の上昇がみられるとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。］ **2. 重要な基本的注意** (1) 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部Ｘ線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 (2) 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠
	連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照） (3) 血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照） (4) ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照） **3. 相互作用** 本剤は主に CYP3A により代謝される。また、本剤は Breast Cancer Resistance Protein（BCRP）を阻害することが示されている。 **併用注意（併用に注意すること）** 薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子 CYP3A 誘導剤 フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ（St John’s Wort）等 / 本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（【薬物動態】の項参 / 左記薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下する可能性がある。	ることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率の変動を含む）を十分に観察すること。 **3. 相互作用** 本剤は P-糖蛋白（P-gp）の基質である。また、*in vitro* 試験において、本剤は乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であること、及び本剤の代謝への肝薬物代謝酵素 P-450 の関与は低いことが示唆された。［「薬物動態」の項参照］ **［併用注意］（併用に注意すること）** 薬剤名等 / 臨床症状・措置方法 / 機序・危険因子 P-糖蛋白阻害剤：リトナビル、イトラコナゾール、ベラパミル等 / 本剤 20 mg の投与 1 時間前に P-糖蛋白の阻害剤であるリトナビルを投与したときの本剤の $AUC_{0-\infty}$ 及び Cmax は 48%及び 39%上昇した[1]。一方、本剤 40mg とリトナビルを同時併用したとき、$AUC_{0-\infty}$ 及び Cmax の上昇はそれぞ / 本剤は P-糖蛋白の基質であり、本剤服用前に P-糖蛋白阻害剤を投与すると、併用により本剤の血中濃度が上昇することがある。	(3) 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）を十分に観察し、胸部 X 線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。 (4) 本剤の投与により ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい（「重大な副作用」の項参照）。 **≪タルセバ錠 25mg・100mg ≫** (5) 膵癌では、ゲムシタビンとの併用により、骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現するため、投与中は定期的に臨床検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 **≪タルセバ錠 25mg・100mg・150mg ≫** **3. 相互作用** 本剤は、肝チトクローム P450（主に CYP3A4、CYP1A2）によって代謝される(【薬物動態】の 3.代謝の項参照）。また、*in vitro* 試験において UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1 の阻害が認められたた	(3) **AST (GOT)、ALT (GPT)等の肝機能検査値の上昇**があらわれることがあるので、**本剤投与中は 1～2 ヵ月に 1 回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施する**ことが望ましい。また、重度の肝機能検査値変動がみられた場合には投与の中止を考慮すること。 (4) **下痢**及び**皮膚の副作用**があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは対症療法を施すなど適切な処置を行うこと。 (5) 無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。（「相互作用」及び「有効成分に関する理化学的知見」の項参照） (6) 臨床試験において無力症が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。 (7) 非臨床試験において本剤による QT 延長の可能性が示唆されていることから、必要に応じて心電図検査を実施すること。（「その他の注意」の項参照） **3. 相互作用** *in vitro* 試験において、本薬は薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP3A4）で代謝されることが示唆されているので、本酵

表 1　　同種同効品一覧

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>オシメルチニブメシル酸塩</th><th>アファチニブマレイン酸塩製剤</th><th>エルロチニブ塩酸塩錠</th><th>ゲフィチニブ錠</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>照）</td><td></td></tr>
<tr><td>BCRP の基質となる薬剤
ロスバスタチン、サラゾスルファピリジン等</td><td>左記薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態をよく観察して、副作用の発現に十分注意すること。
（【薬物動態】の項参照）</td><td>本剤の BCRP 阻害作用により、左記薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤
キニジン、プロカインアミド、オンダンセトロン、クラリスロマイシン等</td><td>QT 間隔延長を増強するおそれがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。</td></tr>
</table>
4. 副作用
EGFR T790M 変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（AURA 試験）の第 II 相部分及び国際共同第 II 相試験（AURA2 試験）の併合成績において、安全性評価対象症例 411 例（日本人 80 例を含む）中 355 例（86.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等 155 例（37.7%）、下痢 150 例（36.5%）、皮膚乾燥・湿疹等 117 例（28.5%）、爪の障害（爪囲炎を含む）96 例（23.4%）等で</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>れ 19%及び 4%、本剤投与 6 時間後にリトナビルを併用投与したときにはそれぞれ 11%及び 5%であった[2]。
本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が高まるおそれがあることから、P-糖蛋白阻害剤と併用する場合は、本剤投与と同時又は本剤投与後に投与すること。</td><td></td></tr>
<tr><td>P-糖蛋白誘導剤：
リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ (St. John’s Wort) 等</td><td>本剤 40 mg 服用前に P-糖蛋白の誘導剤であるリファンピシンを投与したとき、本剤の $AUC_{0-\infty}$及び Cmax は、それぞれ 34%及び 22%低下した[3]。
本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。</td><td>本剤は P-糖蛋白の基質であり、併用により本剤の血中濃度が低下することがある。</td></tr>
</table>
4. 副作用</td><td>め、消失過程で主に UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との相互作用の可能性がある（「その他の注意」の項参照）。
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A4 阻害剤
ケトコナゾール
イトラコナゾール
クラリスロマイシン
テリスロマイシン
インジナビル
ネルフィナビル
リトナビル
サキナビル
等
グレープフルーツジュース</td><td>ケトコナゾールと本剤を併用すると、本剤 AUC (中央値) が 86%、Cmax (中央値) が 69%上昇した。</td><td>CYP3A4 阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP3A4 誘導剤
リファンピシン
フェニトイン
カルバマゼピン
フェノバルビタール
セイヨウオトギリソウ (St.John’s Wort、セン</td><td>リファンピシンと本剤を併用すると、本剤の AUC (中央値) が 69%低下した。</td><td>CYP3A4 誘導剤等との併用により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。
CYP3A4 活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4 誘導剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。
一方、本薬は in vitro 試験において CYP2D6 を阻害することが示唆されているので、CYP2D6 により代謝される他の薬剤の血中濃度を増加させる可能性がある（本剤とメトプロロールの併用では、メトプロロールの AUC は平均で 35%増加した）。
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A4 誘導剤
フェニトイン、
カルバマゼピン、
リファンピシン、
バルビツール酸系薬物、
セイヨウオトギリソウ (St.John’sWort、セント・ジョーンズ・ワート)</td><td>本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。本剤とリファンピシンを併用したとき、本剤の AUC が単独投与時の約 17%に減少した。</td><td>本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、左記薬剤のような CYP3A4 誘導剤との併用で、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠			ゲフィチニブ錠		
	あった。また、日本人集団では 80 例中 75 例（93.8%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等 45 例（56.3%）、爪の障害（爪囲炎を含む）31 例（38.8%）、下痢 29 例（36.3%）、皮膚乾燥・湿疹等 24 例（30.0%）、間質性肺疾患 5 例（6.3%）等であった。（承認時） 副作用の頻度については、EGFR T790M 変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（AURA 試験）の第 II 相部分及び国際共同第 II 相試験（AURA2 試験）の併合成績に基づき記載した。 **(1) 重大な副作用** **1) 間質性肺疾患（2.7%）**：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 **2) QT 間隔延長（2.9%）**：QT 間隔延長があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。 **3) 血小板減少（12.7%）、好中球減少（8.0%）、白血球減少（9.2%）、貧血（5.1%）**：血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観	化学療法未治療の *EGFR* 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験において、安全性評価対象 229 例（日本人 54 例を含む）中 228 例（99.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢 218 例（95.2%）、発疹 141 例（61.6%）、爪囲炎 130 例（56.8%）等であった。（承認時） 化学療法既治療の非小細胞肺癌患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験の第 II 相部分において、安全性評価対象 62 例中全例（100.0%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢 62 例（100.0%）、発疹 52 例（83.9%）、爪囲炎 42 例（67.7%）、口内炎 40 例（64.5%）等であった。（承認時） **(1) 重大な副作用** **1) 間質性肺疾患（3.1%）**：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺浸潤、肺臓炎、急性呼吸窮迫症候群、アレルギー性胞隔炎等）があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 **2) 重度の下痢（27.3%）**：重度の下痢があらわれることがある。また、重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎不全に至った症例も報告	ト・ジョーンズ・ワート) 含有食品等			含有食品等		
			塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると、本剤の AUC (幾何平均値) が 39%、Cmax (幾何平均値) が 17%上昇した。	CYP1A2 及び CYP3A4 を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。	CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等）、 マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等）、 リトナビル、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ジルチアゼム塩酸塩、ベラパミル塩 酸塩等 グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。本剤とイトラコナゾールを併用したとき、本剤の AUC が約 80%増加した。	本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、左記のような CYP3A4 阻害剤等との併用で、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
			プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール 等	オメプラゾールと本剤を併用すると、本剤の AUC (幾何平均値) が 46%低下した。	持続的な胃内 pH の上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。			
			H2 受容体拮抗剤 ラニチジン 等	ラニチジンと本剤を併用すると、本剤の AUC (幾何平均値) が 33%低下した。	胃内 pH の上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。			
			抗凝血薬 ワルファリン 等	INR 増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査 (プロトロンビン時間又は INR 等) を行うこと。	機序不明			
			タバコ(喫煙)	喫煙により本	喫煙による			

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠

オシメルチニブメシル酸塩

察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

4) 肝機能障害（7.8%）：ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満
皮膚	発疹・ざ瘡等、皮膚乾燥・湿疹等、爪の障害（爪囲炎を含む）、そう痒症	脱毛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱	皮膚潰瘍、毛髪障害、毛質異常、多毛症、爪毒性、爪痛、皮膚疼痛、皮膚変色、皮膚感染、皮膚反応、皮膚嚢腫、蕁麻疹、黄色板腫、皮脂欠乏性湿疹、過角化、斑、類天疱瘡、光線過敏性反応、毛細血管拡張症、蜂巣炎、裂傷、皮膚擦過傷、メラノサイト性母斑

アファチニブマレイン酸塩製剤

されているので、患者の状態を十分に観察し、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の休薬・減量又は投与中止を考慮すること。

3) 重度の皮膚障害（22.7%）：重度の発疹、ざ瘡等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬・減量等の適切な処置を行うこと。なお、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。

4) 肝不全（頻度不明[注5)]）、肝機能障害（6.3%）：ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の休薬・減量又は投与中止など、適切な処置を行うこと。

5) 心障害（0.8%）：左室駆出率低下があらわれ、心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

6) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明[注5)]）：皮膚粘膜眼症候群等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認

エルロチニブ塩酸塩錠

	剤の AUC (平均値) が 64%低下した。	CYP1A2 の誘導により、本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

4. 副作用

≪タルセバ錠 25mg・100mg ≫

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の国内第 II 相臨床試験（一次化学療法）（103 例）、国内第 I 相臨床試験（15 例）、国内第 I 相継続試験及び非小細胞肺癌（二次治療以降）を対象とした国内第 II 相臨床試験（108 例）において本剤単独療法を受けた安全性評価対象例 226 例中、226 例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 221 例（97.8%）、下痢 173 例（76.5%）、皮膚乾燥 161 例（71.2%）、瘙痒症 143 例（63.3%）等であった。（非小細胞肺癌一次化学療法効能・効果追加承認時）

非小細胞肺癌（二次治療以降）を対象とした特定使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象症例 9,909 例中 7,835 例（79.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹 6,060 例（61.2%）、下痢 2,120 例（21.4%）等であった。間質性肺疾患は 429 例（4.3%）に認められ、そのうち死亡に至った症例は 153 例（1.5%）であった。なお、間質性肺疾患発現症例におけ

ゲフィチニブ錠

プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等 H_2-受容体拮抗剤 ラニチジン塩酸塩等	著しい低胃酸状態が持続することにより、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。制酸剤を用いて約 6～7 時間にわたり胃内 pH を 5 以上で維持したところ、本剤の AUC が約 50%減少した。	本剤の溶解性が pH に依存することから、胃内 pH が持続的に上昇した条件下において、本剤の吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。
ワルファリン	INR 上昇や出血があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又は INR のモニターを行うこと。	機序は不明。

4. 副作用

特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」[1)]において、安全性評価対象症例 3,322 例中 1,867 例（56.2%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹 568 例（17.1%）、肝機能異常 369 例（11.1%）、下痢 367 例（11.1%）、急性肺障害・間質性肺炎は 193 例（5.8%）等であった。急性肺障害・間質性肺炎 193 例のうち、75 例が死亡し、安全性評価対

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠
	消化器 / 下痢、口内炎 / 嘔吐、食欲減退、便秘、口内乾燥、腹痛、胃食道逆流性疾患 / 口唇炎、口唇びらん、舌痛、口腔知覚不全、腹部膨満、上部消化管炎症、消化不良、腹部不快感、心窩部不快感、食道痛、胃腸炎、呼気臭、便意切迫、肛門周囲痛、痔出血、放屁 血液 / / リンパ球減少症 / 活性化部分トロンボプラスチン時間延長、内出血発生の増加傾向、播種性血管内凝固、汎血球減少症、脾臓梗塞 神経 / / 味覚異常、頭痛、めまい、末梢性ニューロパチー / 末梢性感覚ニューロパチー、感覚鈍麻、振戦、脳梗塞、回転性めまい、体位性めまい、記憶障害、異常感覚、構語障害、知覚過敏	められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 **7) 消化管潰瘍、消化管出血（頻度不明[注5)]）**：消化管潰瘍、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、内視鏡、腹部 X 線、CT 等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 **(2) その他の副作用** 皮膚及び皮下組織障害[注6)] / 10%以上又は頻度不明：全身性発疹・斑状丘疹性及び紅斑性皮疹(88.3%)、爪囲炎(74.2%)、皮膚乾燥(38.3%)、ざ瘡(19.5%)、そう痒症(10.9%) / 1%以上10%未満：爪の障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱、皮膚亀裂、ざ瘡様皮膚炎、ひび・あかぎれ、過角化、嵌入爪、色素沈着障害、皮膚色素過剰、皮膚潰瘍、脱毛症、多毛症 / 1%未満：膿痂疹、脂漏性皮膚炎、紅斑、後天性魚鱗癬 筋骨格系及び結合組織障害 / / 1%以上10%未満：筋痙縮 / 1%未満：背部痛、筋力低下、肋骨痛、肩	る死亡例の割合は 35.7%（153/429 例）であった。（2013 年 2 月集計時） 膵癌を対象とした国内第 II 相臨床試験において本剤とゲムシタビンとの併用療法を受けた安全性評価対象例 106 例中、105 例（99.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹 99 例（93.4%）、白血球減少 85 例（80.2%）、血小板減少、食欲不振各 77 例（72.6%）、ヘモグロビン減少 76 例（71.7%）、ヘマトクリット減少、好中球減少各 73 例（68.9%）等であった。（膵癌効能・効果追加承認時） 膵癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）において、安全性解析対象症例 843 例中、704 例（83.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹 533 例（63.2%）、下痢 147 例（17.4%）、食欲不振 127 例（15.1%）等であった。間質性肺疾患は 52 例（6.2%）に認められ、そのうち死亡に至った症例は 2 例（0.2%）であった。なお、間質性肺疾患発現症例における死亡例の割合は 3.8%（2/52 例）であった。（2014 年 8 月集計時） **≪タルセバ錠 150mg ≫** *EGFR* 遺伝子変異陽性例の国内第 II 相臨床試験（一次化学療法）（103 例）、国内第 I 相臨床試験（15 例）、国内第 I 相継続試験及び国内第 II 相臨床試験（二次治療以降）（108 例）における安全性評	象症例数 3,322 例中の死亡率は 2.3%、急性肺障害・間質性肺炎発現症例数 193 例中の死亡率は 38.9%であった。（2004 年 8 月報告時） 国内第 III 相製造販売後臨床試験（V-15-32）[2)]において、安全性評価対象症例 244 例中 233 例（95.5%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹 158 例（64.8%）、下痢 113 例（46.3%）、皮膚乾燥 84 例（34.4%）等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は 13 例（5.3%）で、そのうち死亡例は 3 例であった。 日本人 114 例を含むアジア国際共同第 III 相臨床試験（IPASS）[3)]において、安全性評価対象症例 607 例中 538 例（88.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡 394 例（64.9%）、下痢 254 例（41.8%）、皮膚乾燥 143 例（23.6%）等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は 8 例（1.3%）で、そのうち死亡例は 3 例であった。（効能・効果の一部変更承認時） **(1) 重大な副作用** **1) 急性肺障害、間質性肺炎**（1～10%未満）：急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、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。 **2) 重度の下痢**（1%未満）：重度の下痢

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩				アファチニブマレイン酸塩製剤				エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠
	眼		眼乾燥、結膜炎、霧視	眼瞼炎、角膜炎、黄斑浮腫、網膜出血、眼感染、白内障、流涙増加、眼刺激、羞明、視力低下、視力障害、夜盲、眼そう痒症、眼精疲労、眼の異物感				痛、筋肉痛、シェーグレン症候群、開口障害	価対象例 226 例中、226 例（100.0%）に副作用が認められた。 主な副作用は、発疹 221 例（97.8%）、下痢 173 例（76.5%）、皮膚乾燥 161 例（71.2%）、瘙痒症 143 例（63.3%）等であった。（一次化学療法効能・効果追加承認時） 特定使用成績調査（全例調査）（二次治療以降）において、安全性解析対象症例 9,909 例中 7,835 例（79.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹 6,060 例（61.2%）、下痢 2,120 例（21.4%）等であった。間質性肺疾患は 429 例（4.3%）に認められ、そのうち死亡に至った症例は 153 例（1.5%）であった。なお、間質性肺疾患発現症例における死亡例の割合は 35.7%（153/429 例）であった。（2013 年 2 月集計時） **(1) 重大な副作用[注 2)]** **≪タルセバ錠 25mg・100mg ≫** **1) 間質性肺疾患**（非小細胞肺癌 4.4%、膵癌 6.4%）：**間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）**があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 **2) 肝炎**（非小細胞肺癌 0.1%未満、膵癌頻度不明）、**肝不全**（非小細胞肺癌	があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。 **3) 脱水**（1%未満）：下痢、嘔気、嘔吐又は食欲不振に伴う脱水があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。なお、脱水により腎不全に至った症例も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。 **4) 中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis： TEN）（1%未満）、**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群）（1%未満）、**多形紅斑**（1%未満）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 **5) 肝炎**（1%未満）、**肝機能障害**（10%以上）、**黄疸**（1%未満）、**肝不全**（1%未満）：肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、γ-GTP、Al-P、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全に至った症例も報告されているので、本剤投与中は 1～2 ヵ月に 1 回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、重度の肝機能検査値変動が認められた場合に
	呼吸		呼吸困難、鼻乾燥	気管支炎、肺感染、細菌性肺炎、肺塞栓症、インフルエンザ、鼻出血、鼻漏、鼻の炎症、鼻咽頭炎、咽頭炎、鼻炎、鼻粘膜障害、咽頭出血、咽頭潰瘍、咽喉乾燥、喉頭痛、気胸、気縦隔症、胸膜炎、咳嗽、湿性咳嗽、労作性呼吸困難、しゃっくり、発声障害	神経系障害	味覚異常 (16.4%)	頭痛、感覚鈍麻	振戦、末梢性感覚ニューロパチー		
	循環器			駆出率減少、動悸、非心臓性胸痛、房室ブロック	眼障害[注 7)]	結膜炎 (14.8%)	角膜炎、眼乾燥、眼脂、白内障、眼瞼炎、睫毛乱生	硝子体剥離、結膜出血、角膜びらん、後天性涙腺炎、眼痛、眼瞼障害、虹彩毛様体炎、網膜変性、霧視		
					耳及び迷路障害			耳鳴		
					精神障害		不眠症	不安、激越		
					胃腸障害	下痢 (98.4%)、口内炎 (71.1%)、悪心 (28.9%)、口唇炎 (26.6%)、嘔吐 (20.3%)	舌炎、歯肉炎、口唇症、口内乾燥、胃炎、腹部膨満、上腹部痛、腹痛、消化不良、肛門周囲痛、肛門の炎症、痔核	口唇乾燥、口唇腫脹、食道炎、腹部不快感、心窩部不快感、急性膵炎、腸炎、小腸炎、大腸炎、肛門周囲炎、便秘		
					生殖系及			萎縮性外		

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠

オシメルチニブメシル酸塩

腎臓			クレアチニン増加、頻尿、尿路感染、膀胱炎、排尿困難、血尿、腎結石症、腎機能障害
全身		疲労、無力症、発熱、ほてり	末梢性浮腫、悪寒、四肢膿瘍、倦怠感、顔面浮腫
筋骨格系		筋痙縮、関節痛	筋肉痛、四肢痛、背部痛、筋骨格痛、頚部痛、筋骨格硬直、後天性鉤爪趾、骨盤痛
感染症			耳感染、外耳炎、乳頭炎
代謝および栄養障害			脱水、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低リン酸血症、高コレステロール血症
精神障害			うつ病、錯乱状態、幻覚、易刺激性
血管障害			深部静脈血栓症、静脈炎、高血圧
泌尿器・生殖器			外陰腟痛

アファチニブマレイン酸塩製剤

び乳房障害			陰腟炎
代謝及び栄養障害	食欲減退(46.9%)	脱水、低カリウム血症、高尿酸血症	低ナトリウム血症
心臓障害			上室性期外収縮
血管障害		高血圧	低血圧、ほてり、血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血(23.4%)、鼻の炎症(14.1%)	発声障害、鼻漏、しゃっくり、口腔咽頭不快感	鼻閉、鼻乾燥、口腔咽頭痛、湿性咳嗽
腎及び尿路障害	腎機能障害[注5)]	蛋白尿、尿中血陽性	排尿困難、血尿
感染症及び寄生虫症		膀胱炎、蜂巣炎、毛包炎、感染症（皮膚、尿路、鼻、咽頭、気管支、耳、爪）、真菌感染症（皮膚、足部）	ウイルス感染、帯状疱疹、鼓膜炎、敗血症
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、好酸球増加症、貧血	鉄欠乏性貧血

エルロチニブ塩酸塩錠

0.1%未満、膵癌頻度不明）、**肝機能障害**（非小細胞肺癌 1.5%、膵癌 4.7%）：ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) **重度の下痢**（非小細胞肺癌 1.1%、膵癌 0.6%）：下痢があらわれることがあるので、患者状態により止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。なお、重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。

4) **急性腎不全**（非小細胞肺癌 0.1%未満、膵癌 0.2%）：急性腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5) **重度の皮膚障害**：**重度の皮膚障害**［**ざ瘡様皮疹等の発疹**（非小細胞肺癌 6.5%、膵癌 4.1%）、**爪囲炎等の爪の障害**（非小細胞肺癌 0.8%、膵癌 0.9%）、**皮膚乾燥・皮膚亀裂**（非小細胞肺癌 0.3%、膵癌 0.2%）、**皮膚潰瘍**（非小細胞肺癌 0.2%、膵癌頻度不

ゲフィチニブ錠

は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

6) **血尿**（1%未満）、**出血性膀胱炎**（1%未満）：血尿、出血性膀胱炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7) **急性膵炎**（1%未満）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等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。

8) **消化管穿孔**（1%未満）、**消化管潰瘍**（1%未満）、**消化管出血**（1%未満）：消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、内視鏡、腹部 X 線、CT 等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
全身			無力症、疲労、倦怠感
皮膚	発疹、そう痒症、皮膚乾燥、皮膚亀裂、ざ瘡等の皮膚症状	爪の障害	脱毛、皮下出血、皮膚血管炎

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠

<table>
<tr><td>その他</td><td></td><td>体重減少、ALP 増加</td><td>低アルブミン血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、高リパーゼ血症、アミラーゼ増加、血中コレステロール増加</td></tr>
</table>

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

［ラットにおいて AUC 比較で臨床曝露量に相当する用量から胚死亡、胎児重量の減少、胎児および出生児の生存率低下、並びに成長抑制が認められている。また、ラットにおいて AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量から卵巣の黄体変性、子宮及び膣の上皮菲薄化、炎症又は変性、並びに雌受胎能への影響が認められている。］

<table>
<tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>疲労(25.0%)、粘膜の炎症(20.3%)</td><td>発熱、倦怠感、浮腫、末梢性浮腫、粘膜乾燥、粘膜障害</td><td>胸部不快感、悪寒、顔面浮腫、炎症</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>体重減少(25.8%)、肝機能検査値異常(AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等)(11.7%)</td><td>血中クレアチニン増加、総蛋白減少、尿中白血球陽性、CK（CPK）上昇、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、血中アルブミン減少</td><td>アミラーゼ増加、トロポニン T 増加、血中アルカリホスファターゼ増加、CK（CPK）-MB 上昇、心電図 T 波逆転</td></tr>
<tr><td>傷害、中毒及び処置合併</td><td></td><td></td><td>挫傷、創し開</td></tr>
</table>

非小細胞肺癌患者を対象とする臨床試験において日本人患者に認められた発現頻度に基づいて記載した。

注 5) 海外臨床試験にて報告された副作用については頻度不明とした。

注 6) 必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。

注 7) 眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

明）、**瘙痒症**（非小細胞肺癌 0.1%、膵癌 0.1%）**等**］があらわれることがあるので、本剤を減量、休薬するなど、適切な処置を行うこと。また、重度の皮膚障害発現後に、蜂巣炎、敗血症等の感染症を合併した症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。

6) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（非小細胞肺癌 0.1%未満、膵癌頻度不明）、**中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、**多形紅斑**（非小細胞肺癌 0.1%未満、膵癌 0.2%）：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7) 消化管穿孔（非小細胞肺癌 0.1%未満、膵癌 0.2%）、**消化管潰瘍**（非小細胞肺癌 0.4%、膵癌 0.7%）、**消化管出血**（非小細胞肺癌 0.3%、膵癌 1.5%）：消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、内視鏡、腹部 X 線、CT 等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行う

<table>
<tr><td>眼[注1]</td><td></td><td></td><td>結膜炎、眼瞼炎、角膜炎、角膜びらん[注2)]、眼乾燥[注3)]</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢</td><td>嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎</td><td>口内乾燥[注3)]</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>白血球減少、血小板減少</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>肝機能障害(AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇等)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>血管浮腫、蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>鼻出血、INR 上昇[注4)]、出血[注4)]、クレアチニン上昇、蛋白尿、発熱</td></tr>
</table>

注 1) 眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

注 2) 症状は可逆的である。異所性睫毛に伴い起こる場合もある。

注 3) 他の乾燥症状（主に皮膚症状）に関連して起こる場合もある。

注 4) ワルファリンとの併用時にこれら

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠
	(2) パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［ラット及びイヌにおいて AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄性生殖器の変化（精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少等）が認められている。また、ラットにおいて AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄受胎能への影響が認められている］ (3) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［本剤又は本剤の代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明である。動物実験（ラット）で授乳中の母動物へ本剤を投与した際、本剤および本剤の代謝物が授乳された児に検出され、成長および生存への悪影響が認められている。］ **7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 **8. 過量投与** 臨床試験において、80mg を超える用量を反復投与した際に、発疹、下痢等の副作用の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。過量投与が認められた場合には、本剤を休薬し、必要に応じて対症療法を行うこと。	な処置を行うこと。 **5. 高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 ［「薬物動態」の項参照］ **6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること。 ［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少並びに着床後胚損失の増加（ラット）、胎児体重の減少、矮小児、四肢の弯曲、大動脈弓及び右又は左頚動脈における過剰血管並びに矮小精巣等の変異（ウサギ）が認められている。］ (2) 授乳中の婦人には投与することを避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。 ［動物実験で乳汁中へ移行することが認められている（ラット）。］ **7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない	こと。 **8) 角膜穿孔**（非小細胞肺癌 0.1%未満、膵癌頻度不明）、**角膜潰瘍**（非小細胞肺癌 0.1%未満、膵癌 0.1%）：角膜穿孔、角膜潰瘍があらわれることがあるので、眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 注 2) 非小細胞肺癌における頻度は *EGFR* 遺伝子変異陽性例の国内第 II 相臨床試験（一次化学療法）、国内第 I 相臨床試験、国内第 I 相継続試験及び国内第 II 相臨床試験（二次治療以降）、特定使用成績調査（全例調査）（二次治療以降）に基づき記載した。膵癌における頻度は、国内第 II 相臨床試験、特定使用成績調査（全例調査）に基づき記載した。海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。 **≪タルセバ錠 150mg ≫** **1) 間質性肺疾患**（4.4%）：**間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）**があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。	の症状があらわれたとの報告がある。（「相互作用」の項参照） 発現頻度は特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」[1]から算出した。なお、本調査で認められなかった副作用については 1%未満に記載した。 **5. 高齢者への投与** 本剤の臨床試験成績から、65 歳以上と 65 歳未満で血漿中濃度及び副作用発現率並びにその程度に差はみられていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 **6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。［妊婦及び授乳婦における使用経験はない。動物実験で胎児重量の減少（ウサギ）、生存出生児数の減少（ラット）及び出生児の早期死亡（ラット）が認められている。］ (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。］ (3) 本剤投与中の婦人には妊娠を避ける

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠
	9. 適用上の注意 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ **10. その他の注意** ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量から消化管（舌を含む）及び皮膚の上皮の萎縮、炎症又は変性、並びに角膜の上皮萎縮、半透明化及び白濁が認められ、角膜の白濁については回復性が確認されていない。	（使用経験がない）。 **8. 過量投与** 海外の第 I 相臨床試験において、本剤 160mg を 1 日 1 回 3 日間及び本剤 100mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの主な副作用は、皮膚症状（発疹/ざ瘡）と消化管症状（特に下痢）であった。本剤 360mg を単回経口投与したときの主な副作用は、悪心、嘔吐、無力症、浮動性めまい、腹痛、アミラーゼ増加であった。 本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤はない。過量投与が認められた場合には、本剤を休薬し、必要に応じて適切な処置を行うこと。 **9. 適用上の注意** 薬剤交付時 (1) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 ［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ (2) 本剤は湿気と光に不安定なため、未使用の場合はアルミピロー包装のまま保存し、開封後は湿気と光を避けて保存すること。また、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。	**2) 肝炎**（0.1%未満）、**肝不全**（0.1%未満）、**肝機能障害**（1.5%）：ALT (GPT)、AST (GOT)、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 **3) 重度の下痢**（1.1%）：下痢があらわれることがあるので、患者状態により止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。なお、重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。 **4) 急性腎不全**（0.1%未満）：急性腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 **5) 重度の皮膚障害：重度の皮膚障害［ざ瘡様皮疹等の発疹**（6.5%）、**爪囲炎等の爪の障害**（0.8%）、**皮膚乾燥・皮膚亀裂**（0.3%）、**皮膚潰瘍**（0.2%）、**瘙痒症**（0.1%）**等**］があらわれることがあるので、本剤を減量、休薬するなど、適切な処置を行うこと。また、重	よう指導すること。 **7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 **8. 適用上の注意** 薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 ［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ **9. その他の注意** (1) 海外で実施された化学療法歴のない進行非小細胞肺癌患者を対象とした 2 つの臨床試験において、本剤とビノレルビンとの併用により、重症の好中球減少や発熱性好中球減少がみられ、臨床試験が中止された。また、日本においても、本剤とビノレルビンとの併用で重篤な好中球減少、白血球減少、血小板減少が報告されている。 (2) 国内で実施した特別調査「イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査」[1]における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態の悪い患者、本剤投与時の間質性肺炎の合併、化学療法歴有が急性肺障害、間質性肺炎の発現因子

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠
		10. その他の注意 細菌を用いた復帰突然変異試験において、陽性が認められているが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、Muta マウスを用いた遺伝子突然変異試験並びにラットを用いた小核試験及びコメットアッセイでは陰性であった。	度の皮膚障害発現後に、蜂巣炎、敗血症等の感染症を合併した症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。 **6) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（0.1%未満）、**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明）、**多形紅斑**（0.1%未満）：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 **7) 消化管穿孔**（0.1%未満）、**消化管潰瘍**（0.4%）、**消化管出血**（0.3%）：消化管穿孔、消化管潰瘍、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、内視鏡、腹部 X 線、CT 等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 **8) 角膜穿孔**（0.1%未満）、**角膜潰瘍**（0.1%未満）：角膜穿孔、角膜潰瘍があらわれることがあるので、眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 注 2) 頻度は EGFR 遺伝子変異陽性例の	として報告されている。また、全身状態の悪い患者、男性が予後不良因子（転帰死亡）として報告されている。 (3) 国内で実施した「非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ」（V-15-33）[4]において、本剤の急性肺障害・間質性肺炎発症の化学療法に対する相対リスクは、治療法間の患者背景の偏りを調整したオッズ比（調整オッズ比）で 3.23（95%信頼区間：1.94-5.40）であった。 (4) 国内で実施した 1 又は 2 レジメンの化学療法治療歴を有する、進行/転移性（IIIB 期/IV 期）又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象に本剤（250 mg/日投与）とドセタキセル（60 mg/m^2 投与）の生存期間を比較する第 III 相製造販売後臨床試験（V-15-32）[2]において、全生存期間の中央値は、イレッサ群で 11.5 ヵ月、ドセタキセル群で 14.0 ヵ月であり（ハザード比：1.12、95.24%信頼区間：0.89－1.40）、全生存期間における本剤のドセタキセルに対する非劣性は示されなかった。 (5) 海外で実施された 1～2 レジメンの化学療法歴のある再発又は進行非小

表 1　　同種同効品一覧

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>オシメルチニブメシル酸塩</th><th>アファチニブマレイン酸塩製剤</th><th>エルロチニブ塩酸塩錠</th><th>ゲフィチニブ錠</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>国内第 II 相臨床試験（一次化学療法）、国内第 I 相臨床試験、国内第 I 相継続試験及び国内第 II 相臨床試験（二次治療以降）、特定使用成績調査（全例調査）（二次治療以降）に基づき記載した。海外の臨床試験又は自発報告にて報告された副作用については頻度不明とした。

(2) その他の副作用^{注 2)}
次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
≪タルセバ錠 25mg ・100mg≫
非小細胞肺癌
（頻度不明は※）
<table>
<tr><th></th><th>5%以上又は頻度不明</th><th>1%以上 5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>皮膚^{注 3}</td><td>ざ瘡様皮疹等の発疹 (62.0%)、皮膚乾燥･皮膚亀裂 (9.3%)、爪囲炎等の爪の障害 (8.7%)、男性型多毛症※</td><td>瘙痒症</td><td>皮膚剥脱、紅斑、脱毛、皮膚潰瘍、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎、光線過敏症</td></tr>
<tr><td>眼^{注 4)}</td><td></td><td>結膜炎</td><td>眼乾燥、角膜炎、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常、眼瘙痒症、角膜びらん、眼脂、</td></tr>
</table>
</td><td>細胞肺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検第 III 相比較臨床試験（ISEL）[5)]において、腫瘍縮小効果では統計学的に有意差が認められたが、対象患者全体（HR=0.89, p=0.09, 中央値 5.6 ヵ月 vs 5.1 ヵ月）、腺癌患者群（HR=0.84, p=0.09, 中央値 6.3 ヵ月 vs 5.4 ヵ月）で生存期間の延長に統計学的な有意差は認められなかった。
(6) 非臨床の一般薬理試験において、本薬が心電図検査で QT 間隔の延長を示す可能性のあることが以下のように示唆されている。イヌプルキンエ線維を用いた刺激伝達試験（in vitro 系）において、本薬は濃度依存的に再分極時間を延長させた。また hERG（ヒト電位依存性カリウムチャンネルのαサブユニットをコードする遺伝子）を発現させたヒト胚腎細胞を用いた in vitro 試験において、本薬は遅延整流性カリウム電流を濃度依存的に阻害し、心筋の再分極阻害を示唆する結果が得られた。さらにイヌのテレメトリー試験では心電図には統計学的に有意な変化は認められなかったが、個体別に QTc 間隔の投与前値と投与後 2 時間の値を検討した結果、5 mg/kg 投与群の 6 例中 1 例、50 mg/kg 投与群の 6 例中 2 例に 10%を超える QTc 間隔の延長が認められ</td></tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠				ゲフィチニブ錠
						霧視、流涙増加、ぶどう膜炎	た。 (7) イヌを用いた反復投与毒性試験の心電図検査では、回復性のある PR 間隔の延長及び II 度の房室ブロックが単発的かつ少数例に認められた。 (8) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、投与量及び投与期間に依存すると考えられる角膜における異常（半透明化、混濁及び角膜上皮の萎縮等）がみられた。これらのうち、角膜混濁はイヌにおいてのみ認められたものの、回復試験終了時においても正常には回復しなかった。また、ラット角膜創傷モデルにおいて、創傷治癒を遅延させるものの、創傷治癒を完全には妨げないという以下の報告もある [6]。［溶媒対照群では創傷誘発後 84 時間までに完全治癒したのに対し、本薬投与群（40 及び 80 mg/kg/日）では、創傷誘発後 108 または 136 時間後に治癒したが、創傷誘発後 84 時間以降は、溶媒対照群及び本薬投与群において、角膜上皮の損傷面積に統計学的な有意差は認められなかった。］ (9) ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、皮膚（痂皮形成等）、腎臓（腎乳頭壊死等）及び卵巣（黄体数減少等）における所見が認められた。これらの所見は、本薬の EGFR チロシンキナーゼ阻害作用に起因した所見と考えられる。
			肝臓		ビリルビン上昇、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇	Al-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇	
			腎臓			クレアチニン上昇、BUN 上昇、血尿、尿沈渣異常	
			血液		貧血	血小板減少、白血球増加、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、好中球増加、INR 上昇	
			消化器	下痢(22.6%)、口内炎 (9.5%)、食欲不振 (7.0%)	悪心、嘔吐、口唇炎	便秘、腹痛、胃炎、口内乾燥、胸やけ、腸炎、アミラーゼ増加、食道炎	
			呼吸器			鼻出血、呼吸困難、咳嗽、喀血、口腔咽頭痛	
			精神神経系		味覚異常	不眠症、頭痛、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、意識障害	

表 1　　同種同効品一覧

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>オシメルチニブメシル酸塩</th><th>アファチニブマレイン酸塩製剤</th><th>エルロチニブ塩酸塩錠</th><th>ゲフィチニブ錠</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>その他</td><td></td><td>感染症(皮膚感染，肺感染，上気道感染等)、倦怠感、発熱、疲労</td><td>電解質異常、体重減少、血中アルブミン減少、CRP 上昇、浮腫、血圧上昇、筋肉痛、筋痙縮・筋痙攣、血糖値上昇、総蛋白減少、脱水、血栓・塞栓</td></tr>
</table>
注 3)　必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。
注 4)　眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

膵癌（ゲムシタビンとの併用療法)
（頻度不明は※)
<table>
<tr><th></th><th>5%以上又は頻度不明</th><th>1%以上 5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>皮膚[注3]</td><td>ざ瘡様皮疹等の発疹(66.6%)、爪囲炎等の爪の障害(11.8%)、、皮膚乾燥・皮膚亀裂(11.1%)、瘙痒症(8.6%)、脱毛(6.0%)、男性型多毛症※、光線過敏症※</td><td>手足症候群、皮膚色素沈着、皮膚剥脱</td><td>紅斑</td></tr>
<tr><td>眼[注4)]</td><td>ぶどう膜炎※</td><td></td><td>角膜炎、</td></tr>
</table>
</td><td>(10)2 年間がん原性試験において、ラットの高用量（10 mg/kg/日）投与群で有意な肝細胞腺腫（雌雄）と腸間膜リンパ節血管肉腫（雌）の発生増加が認められた。また、マウスの高用量（90 mg/kg/日、125 mg/kg/日を 22 週目から減量）投与群（雌）で有意な肝細胞腺腫の発生増加が認められた。</td></tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠				ゲフィチニブ錠
						結膜炎、眼乾燥、眼脂、霧視、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常	
			肝臓	ALT(GPT)上昇 (9.5%)、AST (GOT) 上昇 (8.5%)	γ-GTP 上昇、Al-P 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇		
			腎臓		血尿、尿中蛋白陽性、クレアチニン上昇、BUN 上昇		
			血液	白血球減少(18.1%)、血小板減少(17.7%)、貧血 (17.3%)、好中球減少(16.6%)	リンパ球減少、血小板増加、単球減少、好酸球減少	白血球増加	
			消化器	食欲不振(21.5%)、下痢 (21.0%)、口内炎(14.3%)、悪心(13.8%)、便秘(6.8%)、嘔吐(5.9%)	血中アミラーゼ増加、口唇炎、腹痛	腹部膨満、口内乾燥、食道炎、腸炎、胃炎、消化不良	
			呼吸器		鼻出血、咳嗽	呼吸困難	
			精神神経系	味覚異常(8.4%)	不眠症	浮動性めまい、末梢性ニューロパチ	

表 1　　同種同効品一覧

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>オシメルチニブメシル酸塩</th><th>アファチニブマレイン酸塩製剤</th><th>エルロチニブ塩酸塩錠</th><th>ゲフィチニブ錠</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>一、うつ病、頭痛、</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>疲労(12.0%)、発熱(8.2%)、血中アルブミン減少(5.8%)、体重減少(5.6%)、倦怠感(5.4%)、感染症 (皮膚感染、肺感染、上気道感染等)(5.2%)</td><td>電解質異常、CRP上昇、総蛋白減少、血糖値上昇、浮腫、血圧上昇</td><td>KL-6 増加、血中コレステロール減少、悪寒</td></tr>
</table>
≪タルセバ錠 150mg ≫
（頻度不明は※）
<table>
<tr><td></td><td>5%以上又は頻度不明</td><td>1%以上5%未満</td><td>1%未満</td></tr>
<tr><td>皮膚^{注3}</td><td>ざ瘡様皮疹等の発疹(62.0%)、皮膚乾燥･皮膚亀裂(9.3%)、爪囲炎等の爪の障害 (8.7%)、男性型多毛症※</td><td>瘙痒症</td><td>皮膚剥脱、紅斑、脱毛、皮膚潰瘍、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎、光線過敏症</td></tr>
<tr><td>眼^{注4)}</td><td></td><td>結膜炎</td><td>眼乾燥、角膜炎、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常、眼瘙痒症、角膜びらん、眼脂、霧視、流涙</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠				ゲフィチニブ錠
						増加、ぶどう膜炎	
			肝臓		ビリルビン上昇、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇	Al-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇	
			腎臓			クレアチニン上昇、BUN 上昇、血尿、尿沈渣異常	
			血液		貧血	血小板減少、白血球増加、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、好中球増加、INR 上昇	
			消化器	下痢 (22.6%)、口内炎(9.5%)、食欲不振 (7.0%)	悪心、嘔吐、口唇炎	便秘、腹痛、胃炎、口内乾燥、胸やけ、腸炎、アミラーゼ増加、食道炎	
			呼吸器			鼻出血、呼吸困難、咳嗽、喀血、口腔咽頭痛	
			精神神経系		味覚異常	不眠症、頭痛、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、意識障害	
			その他		感染症 (皮膚感染、	電解質異常、体重減	

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠
			<table><tr><td></td><td></td><td>肺感染, 上気道感染等)、倦怠感、発熱、疲労</td><td>少、血中アルブミン減少、CRP 上昇、浮腫、血圧上昇、筋肉痛、筋痙縮・筋痙攣、血糖値上昇、総蛋白減少、脱水、血栓・塞栓</td></tr></table>注 3) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。 注 4) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。 **≪タルセバ錠 25mg・100mg・150mg ≫** **5. 高齢者への投与** 一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 **6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること。また、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。［妊婦における使用経験はない。動物実験では、流産（ウサギ）、胚致死及び生存胎児数減少（ウサギ、ラット）が報告	

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠
			されている。また、胎児中（ラット）に移行することが報告されている。］ (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。［授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。また、動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。］ **7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 **8. 過量投与** 過量投与時に重度の下痢、発疹、ALT (GPT)、AST (GOT) の上昇等が発現することがある。このような場合には、本剤の投与を休薬し、必要に応じて適切な処置を行うこと。 **9. 適用上の注意** 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ **10. その他の注意** **≪タルセバ錠 25mg・100mg ≫** (1) 国内で実施した非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態不良（ECOG Performance Status：2-4）、間質性肺	

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠
			疾患の合併又は既往、肺感染症の合併又は既往、肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された。（2013 年 2 月集計時） 国内で実施した膵癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）における多変量解析の結果、肺疾患の合併又は既往、原疾患の転移臓器数が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された。（2014 年 8 月集計時） **≪タルセバ錠 150mg ≫** (1) 国内で実施した特定使用成績調査（全例調査）における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態不良（ECOG PerformanceStatus：2-4）、間質性肺疾患の合併又は既往、肺感染症の合併又は既往、肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された。（2013 年 2 月集計時） **≪タルセバ錠 25mg・100mg・150mg≫** (2) 海外において、*EGFR* 遺伝子変異の有無を問わず実施した化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした 2 つの第 III 相臨床試験が実施され、プラチナ製剤を含む化学療法（ゲムシタビン／シスプラチン、及びパクリタキセル／カルボプラチ	

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠
			ン）と本剤の同時併用にて臨床的な有用性は示されなかったとの報告がある。 (3) 海外において、$NSAID_S$との併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある。 (4) ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型の UGT1A1 を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert 症候群等のグルクロン酸抱合異常又は UGT1A1 発現量が低下している患者では、血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また、消失過程で主に UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を受けるイリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性がある。 (5) イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の 50mg/kg/日群で角膜の異常（浮腫、混濁、潰瘍、穿孔）が認められている。 (6) ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚（毛包の変性及び炎症：ラット、発赤及び脱毛：イヌ）、肝臓（肝細胞壊死：ラット）、消化管（下痢：イヌ）、腎臓（腎乳頭壊死及び尿細管拡張：ラット及びイヌ）及び卵巣（萎縮：ラット）への影響が報告されている。	
作成		2015 年 1 月	2015 年 7 月	2015 年 1 月

1.7　同種同効品一覧表
治験成分記号：AZD9291

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩製剤	エルロチニブ塩酸塩錠	ゲフィチニブ錠
年月日				
再審査再評価年月日				2011 年 12 月
備考				

1.8　添付文書（案）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1 効能・効果（案） 4
1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠 4
1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠 9
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠 9
1.8.2.1 用法・用量（案） 9
1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠 10
1.8.2.2.1 第 II 相試験以降の臨床用量を 80 mg 1 日 1 回と設定した背景 10
1.8.2.2.2 第 II 相試験で得られた 80 mg 1 日 1 回投与における有効性及び安全性の要約 22
1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠 25
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 25
1.8.4 添付文書（案） 35

表目次

表 1 モデリングの詳細：確定客観的奏効率（AURA 試験の第 I 相パート） 14
表 2 モデリングの詳細：用量を説明変数とした確定客観的奏効率に関するロジスティック回帰モデル（AURA 試験の第 I 相パート） 14
表 3 モデリングの詳細：腫瘍サイズの最良変化に関する線形モデル（AURA 試験の第 I 相パート） 15
表 4 AURA 試験の第 I 相パートの用量拡大期で報告された有害事象のグレード別頻度（安全性解析対象） 18
表 5 AZD9291 で注目される有害事象の集計（AURA 試験の第 I 相パートにおける用量拡大コホート：安全性評価対象例） 18
表 6 AURA 試験の第 I 相パートで減量あるいは投与中断に至った有害事象の集計（安全性解析対象） 18
表 7 皮疹に関するモデリングの詳細: 用量を説明変数とするロジスティック回帰モデル（AURA 試験の第 I 相コホートの用量漸増期と用量拡大期のデータを統合） 19

表 8　下痢に関するモデリングの詳細: 用量を説明変数とするロジスティック回帰モデル（AURA 試験の第 I 相コホートの用量漸増期と用量拡大期のデータを統合）.....20
表 9　EGFR-TKI 治療後に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 80 mg を 1 日 1 回投与したときの客観的奏効率－全体集団.....23
表 10　EGFR-TKI 治療後に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 80 mg を 1 日 1 回投与したときの客観的奏効率－日本人集団.....24

図目次

図 1　単一変異陽性及び複数変異陽性細胞株（PC9, H1975）を用いた非臨床の薬物動態－薬力学モデルをもとに、臨床薬物動態データを用いて予測した AZD9291 による増殖阻害曲線（95%予測区間）.....12
図 2　単一変異陽性細胞株（PC9）の脳転移モデルを用いた非臨床の薬物動態－薬力学モデルをもとに、臨床薬物動態データを用いて予測した AZD9291 による増殖阻害曲線（95%予測区間）.....13
図 3　腫瘍サイズの最良変化：直線モデル（AURA 試験の第 I 相パート）.....15
図 4　確定客観的奏効例及び非奏効例における AZD9291 の AUC_{ss} のボックスプロット（AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）.....16
図 5　奏効期間（月）に関する AZD9291 の AUCss の四分位別 Kaplan-Meier プロット（AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）.....16
図 6　腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率と AZD9291 の AUC_{ss} の関係（AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）.....17
図 7　皮疹に関する用量を説明変数とするロジスティック回帰モデル（AURA 試験の第 I 相コホート）.....19
図 8　下痢に関する用量を説明変数とするロジスティック回帰モデル（AURA 試験の第 I 相コホート）.....20
図 9　皮疹の発現確率の実測値とロジスティック回帰モデルによる予測値（AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）.....21
図 10　下痢の発現確率の実測値と曝露量－応答関係解析からのロジスティック回帰モデルによる予測値（AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）.....21
図 11　間質性肺炎（ILD）あるいは ILD 様事象の発現と AZD9291 の AUC_{ss} の関係性（AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）.....22

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

効能・効果（案）は以下のとおり設定した。

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

効能・効果に関連する使用上の注意（案）は以下のとおり設定した。

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. 本剤の術後化学補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

EGFR 活性化変異を有する NSCLC 患者に対し EGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ及びアファチニブ）を使用したときのエビデンスが数多く得られている。それらのエビデンスにおいて、EGFR-TKI は有効性を一貫して示し、さらに EGFR-TKI を初回治療として使用することで二剤併用化学療法と比較して良好なベネフィットが得られる可能性が高いことを示している（Maemondo et al 2010, Mitsudomi et al 2010, Mok et al 2009, Rosell et al 2012, Zhou et al 2011, Wu et al 2014）。EGFR-TKI は EGFR 活性化変異を有する NSCLC 患者における第一選択と考えられており、奏効率で 60～70%、PFS 中央値で 9～14 カ月の効果が期待される（NCCN guideline 2012, ESMO clinical practice guidelines [Reck et al 2014], Sebastian et al 2014）。海外と同様に、日本でも EGFR-TKI は EGFR 活性化変異を有する NSCLC 患者に対する標準的治療として位置付けられている（日本肺癌学会ガイドライン 2014）。

EGFR-TKI の投与中に病勢進行した患者における、後治療による全生存期間の中央値は概して 1 年から 2 年の範囲内である報告されている（Wang et al 2012, Wu et al 2010, Fukuoka et al 2011）。初回治療として EGFR-TKI を用いた治療後に病勢進行した NSCLC 患者において、2 次治療として白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を使用した場合の奏効率は概して 20%から 30%の範囲内であり、PFS は 3～6 カ月の範囲内と報告されている（Wu et al 2010, Maemondo et al 2010, Wang et al 2012, Goldberg et al 2013, Gridelli et al 2012）。市販薬を用いた 3 次あるいはそれ以降の治療としては、化学療法単剤あるいは EGFR-TKI の再投与が治療選択肢として挙げられるが、化学療法単剤による奏効率は 10%未満、PFS は 2～3 カ月の範囲内であると考えられる。また、同様に第二世代を含む EGFR-TKI の再投与による治療成績も限定的（奏効率 10%未満）である（Watanabe et al 2011, Miller et al 2012, Lee et al 2013, Katakami et al 2013）。EGFR T790M 変異を有する患者に対す

る EGFR-TKI の再投与による治療成績についても奏効率は 5～10 数%、PFS は 3～5 カ月との予備的な報告がある（Sun et al 2013, Hata et al 2013）。EGFR-TKI と化学療法の両方による治療が既に実施され後に病勢が悪化した患者に対して、国内外において用いることのできる標準的な治療法は存在しない。

EGFR-TKI への耐性獲得の主な機序は EGFR 遺伝子の T790M 変異（EGFR T790M 変異）である。EGFR T790M 変異は、エクソン 20 の 790 番目のトレオニンがメチオニンに置換された二次的変異（ゲートキーパー変異）であり、この二次的変異により EGFR-TKI が結合する部位の立体構造が変化し、従来の EGFR-TKI は結合ができなくなる。EGFR 活性型変異に加え EGFR T790M 変異が入ることにより、EGFR の ATP 親和性が相対的に高まり、既存の EGFR-TKI ではキナーゼ活性が阻害されず、Oncogenic な EGFR の活性化及びその下流の増殖シグナルの活性化が促進され癌が進行する。結果として、EGFR T790M 変異腫瘍では EGFR-TKI 治療に対して耐性を示し、疾患が進行すると考えられる。EGFR-TKI に対し耐性を示す EGFR T790M 変異腫瘍では、T790M 変異の存在下でも Oncogenic な EGFR の活性化を阻害する新規薬剤の開発が期待される。

AZD9291 は、ユニークな構造骨格を有する新規 EGFR-TKI であり、EGFR 活性化変異だけでなく T790M 耐性変異に対しても強力かつ不可逆的な阻害作用を示し、かつ野生型 EGFR に対する阻害作用が弱い新規の薬理プロファイルを有する。国際共同第 I/II 相試験 D5160C00001（AURA）、並びに国際共同第 II 相試験 D5160C00002（AURA2）で、EGFR-TKI に治療後に病勢進行し、かつ EGFR T790M 変異陽性が確認された患者において、AZD9291 は高い臨床効果を試験間で一貫して示した。

奏効解析対象集団全例における中央判定による奏効率（2015 年 5 月 1 日データカットオフ）は、AURA 試験の第 II 相延長コホートで 61.3%（122/199 例）、AURA2 試験で 70.9%（141/199 例）であった。またこれらの試験における日本人集団における奏効率は AURA 試験の第 II 相延長コホートで 58.8%（20/34 例）、AURA2 試験で 66.7%（28/42 例）であった。これらの第 II 相試験における病勢コントロール率は、奏功解析対象集団全例及び日本人集団のいずれも 90%以上であった（2.5.4.3.2.1 項参照）。

第 II 相試験で得られた高い奏効率の結果は、AURA 試験の第 I 相パートで得られた奏効期間及び PFS の結果（2015 年 5 月 1 日時点のカットオフデータ）からも裏付けられる（以下 2.5.4.3.2.3 及び 2.5.4.3.2.4 項参照）。主治医評価による奏効例での奏効期間の中央値は、EGFR T790M 変異が確認された全奏効例（n=108）で 11.1 カ月（95%信頼区間 8.3～13.8 カ月）であった。PFS の中央値は EGFR T790M 変異が確認された全患者で 9.7 カ月（n=182: PFS イベント 101 件 [maturity 55.5%]）であった。EGFR T790M 変異を有する患者のうち、1 日 80 mg が投与された患者（n=63）では、中央判定による PFS は 11.0 カ月であった（PFS イベント 33 件 [maturity 52.4%]）。上記した PFS の結果は、白金製剤を含む 2 剤併用化学療法について報告されている PFS と比べて優れていると考えられる。従って AURA 試験の第 I 相パートで得られた PFS の結果は、AZD9291 投与により、現在利用可能な治療選択肢と比較して臨床的に意義のある PFS の改善が得られることを強く示唆していると考えられる。

AZD9291 80 mg 1 日 1 回投与時の安全性プロファイルは、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、治療対象とする進行 NSCLC 患者集団に対し許容されるものであった。第 II 相試験より得られた主な安全性の結果及び結論を以下に示す（2.5.5.12 項参照）：

- 全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、AZD9291 投与時に報告された因果関係が否定できない有害事象の大部分は軽度から中等度であった。Grade 3 以上の事象は全体集団の 29.4%（日本人集団の 38.8%）に報告され、重篤な有害事象は全体集団の 20.2%（日本人集団の 18.8%）に報告された。

- 有害事象により死亡に至ったのは 13 例 3.2%（2 例は日本人、頻度 2.5%）であり、うち 4 例（ILD 3 件［2 例は日本人］）においては AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された）。死亡に至った有害事象がみられた 13 例中 8 例の死因について、治験担当医師は NSCLC によるものと判断した。
- 用量強度（予定投与量に対する割合［%］）の平均値及び中央値は、それぞれ 96.3%及び 100%（日本人集団では 95.3%及び 100%）であり、減量及び投与中止に至った有害事象の発現率は低かった（それぞれ 4.4%［日本人集団で 11.3%］及び 5.6%［日本人集団で 8.8%］）。AZD9291 の忍容性は良好であることが示唆されている。
- 比較的よく見られた有害事象は、Grade の低い胃腸障害（主に下痢：全 Grade 42.3%、Grade 3 以上 1.0%［日本人集団では全 Grade 41.3%、Grade 3 以上 2.5%］）、皮膚に対する影響（主に発疹及びざ瘡：全 Grade 41.4%、Grade 3 以上 0.5%［日本人集団では全 Grade 61.3%、Grade 3 以上 2.5%］）、皮膚乾燥（全 Grade 30.9%、Grade 3 以上なし［日本人集団では全 Grade 32.5%、Grade 3 以上なし］）、爪に対する影響（全 Grade 25.1%、Grade 3 以上なし［日本人集団では全 Grade 40.0%、Grade 3 以上なし］）であった。
  - AZD9291 投与と消化管穿孔又は血性下痢との関連性は認められておらず、下痢に続発した脱水又は腎不全に至った事象は発現しなかった。全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、重度の水疱、水疱形成又は剥脱性皮膚事象は認められなかった。
- AZD9291 投与時に認められた ILD 発現状況は以下のとおりであった。
  - 第 II 相試験 2 試験で AZD9291 を投与した 411 例中 11 例（2.7%）に、ILD 又は ILD 様の副作用が発現し、0.7%が Grade 3 又は 4 で、1.0%が死亡した。当事象の発現率は、日本人 6.3%、日本人以外のアジア人 1.2%、非アジア人で 2.4%であった。
  - 2015 年 6 月 1 日時点の予備的な最新データによると、臨床開発プログラム全体で、AZD9291 投与された 1221 例のうち 35 例（2.9%）に ILD 又は ILD 様の副作用が報告され、0.3%は死亡した。AZD9291 投与後の ILD 発現率は、外国人（1.8%）に比べ日本人（8.5%）の方が高かった。
- AZD9291 80 mg による因果関係が否定できない QTc 間隔延長は推定 14.2 ms で、90%信頼区間上限値は 15.8 ms であるが、心不整脈又は TdP のリスク増大と関連していることを示すエビデンスはなく、Grade 3 の QT 延長（QTcF 500 ms 超）の発現率は低かった（0.1%超及び 1%未満）。
- 心機能又は心収縮性の低下と AZD9291 との因果関係を示すエビデンスは得られていない。
- 臨床的に重要な眼表面に対する影響（潰瘍性角膜炎又は重度／重篤な眼事象）と AZD9291 との関連性は認められていない。
- 全体集団及び日本人集団のいずれも、AZD9291 投与により、血小板、好中球及び白血球において、投与前後で中央値の軽微な変動がみられたが、当該減少（中央値）は投与初期にみられた後に安定しており、概して grade は投与前後で不変又は 1 grade の移行であった。臨床的に問題となる後遺症は認められていない。
- 肝毒性の評価においては、AZD9291 と薬物誘発性肝障害との明らかな関連性は認められなかった。第 II 相試験で約 6%の患者に ALT 又は AST の上昇が有害事象として報告されたが、多くは Grade 1 又は 2 であった。

- AZD9291 と腎毒性に明らかな関連性は認められない。

日本人集団における AZD9291 の安全性プロファイルは、全体集団に比べ発現率に数値的な差異を認めたものの、質的には同様であると考えられた。日本人集団と全体集団の例数に差があったため、安全性プロファイルとして認められた有害事象の発現率の数値的な差異については、注意深く解釈する必要がある。これまでの臨床開発プログラムで確認された日本人集団における安全性プロファイルを踏まえれば、AZD9291 は欧米人患者に投与したときと同様に日本人患者に対しても良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すものと考えられる。

以上の臨床試験結果から、AZD9291 は EGFR-TKI による使用中又は使用後に病勢進行し、かつ EGFR T790M が確認された進行 NSCLC 患者において、二次治療以降の治療薬としての高い有用性が示されたと判断した。従って、効能・効果を「EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の使用中又は使用後に病勢進行した、EGFRT790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と申請時に設定した。なお効能・効果は承認審査の過程において「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」と変更した。

引用文献

ESMO clinical practice guidelines [Reck et al 2014]
Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S, et al.　Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.　Ann Oncol. 2014; Suppl 3:iii27-39.

Fukuoka et al 2011
Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong S-S, Sriuranpong V, et al.　Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS).　J Clin Oncol 2011;29:2866-74.

Goldberg et al 2013
Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, Muzikansky A, Jackman DM, Lennes IT, et al.　Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors.　Oncologist. 2013;18(11):1214-20

Gridelli et al 2012
Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, et al.　First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer:The TORCH Randomized Trial.　J Clin Oncol 2012;30:3002-11.

Hata et al 2013
Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Takeshita J, Tanaka K, Nanjo S, et al.　Rebiopsy of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: Comparison between T790M mutation-positive and mutation-negative populations.　Cancer 2013; 119: 4325-32.

Katakami et al 2013
Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A, et al.　LUX-Lung 4: A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Who Progressed During Prior Treatment With Erlotinib, Gefitinib, or Both.　J Clin Oncol 2013;31:3335-41.

Lee et al 2013
Lee JC, Jang SH, Lee KY, Kim Y-C. Treatment of Non-small Cell Lung Carcinoma after Failure of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor. Cancer Res Treat 2013;45(2):79-85.

Maemondo et al 2010
Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with mutated EGFR. New Engl J Med 2010; 362:2380-8.

Miller et al 2012
Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. Lancet Oncol 2012;13:528-38.

Mitsudomi et al 2010
Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010 Feb;11(2):121-8.

Mok et al 2009
Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361(10):947 57.

NCCN guideline 2012
National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Treatment of Cancer by Site. 2012. Available from URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site

Rosell et al 2012
Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 239–46.

Sebastian et al 2014
Sebastian M, Schmittel A, Reck M. First-line treatment of EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer: critical review on study methodology. Eur Respir Rev 2014;23(131):92-105

Sun et al 2013
Sun JM, Ahn MJ, Choi YL, Ahn JS, Park KC. Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Lung Cancer 2013;82:294-8.

Wang et al 2012
Wang F, Guo G-F, Qiu H-J, He W-Z, Zhou F-F, Chen X-X, et al. Initial progression-free survival after non-first line TKIs therapy potentially guides immediate treatment after its failure in advanced non-small cell lung cancer. Cancer Biol Med 2012; 9:38-43.

Watanabe et al 2011
Watanabe S, Tanaka J, Ota T, Kondo R, Tanaka H, Kagamu H, et al. Clinical responses to EGFR-tyrosine kinase inhibitor retreatment in non-small cell lung cancer patients who benefited from prior effective gefitinib therapy: a retrospective analysis. BMC Cancer 2011, 11:1

Wu et al 2010
Wu JY, Shih JY, Yang CH, Chen KY, Ho CC, Yu CJ, et al. Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced non small cell lung cancer. Int J Cancer 2012; 126:247-55.

Wu et al 2014
Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15(2):213-22.

Zhou et al 2011
Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2011;12(8):735-42.

1.8.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

1.8.1.1項で示した効能・効果に関連する使用上の注意（案）1～3 の設定根拠は以下のとおりである。

1. 本剤により期待される効果を得るためには、EGFR T790M 変異陽性を適切な検査により確認することが重要であると考え設定した。
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、適応患者の選択を行うことが重要であることから設定した。
3. 本剤の術後化学補助療法における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

用法・用量（案）は以下のとおり設定した。

通常、成人にはオシメルチニブとして 80 mg を 1 日 1 回経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意（案）は以下のとおり設定した。

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	500 msec を超える QTc 値が認められる	481 msec 未満又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。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。

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.2.1 第 II 相試験以降の臨床用量を 80 mg 1 日 1 回と設定した背景

EGFR-TKI に治療後に病勢進行し、かつ EGFR T790M 変異陽性が確認された患者を対象とした AZD9291 の第 II 相試験（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）を開始するにあたり、AURA 試験の第 I 相パートから得られたデータに基づき、第 II 相試験以降の試験で検討する臨床用量として 80 mg 1 日 1 回を設定した。その根拠は以下のとおりである。なお本項で示す AURA 試験の第 I 相パートの結果は、2014 年 12 月 2 日のカットオフデータに基づく。

(1) 要約

推奨 1 日用量の評価は頑健性の高い非臨床及び臨床データパッケージに基づいている。重要なことに、AURA 試験の第 I 相パートは頑健性の高い用量選択が行えるようデザインされており、EGFR-TKI の投与歴を有する多くの患者が用量漸増期（n=31）及び用量拡大期（n= 252）に参加しており、計 283 例の患者が AZD9291 の投与を受けた。検討した用量は 1 日量で 20 mg、40 mg、80 mg、160 mg 及び 240 mg であった。これらの 283 例のうち、103 例がカプセル剤にて推奨 1 日量である 80 mg の投与を受けた。

有効性及び安全性の用量反応のモデリングは AURA 試験の第 I 相パートのデータを用いて行った。曝露量と有効性及び安全性との関係性の評価は、AURA 試験の第 I 相パート及び第 II 相試験（AURA 試験の第 II 相延長コホート [n=201] 及び AURA2 試験 [n=210]）のデータを用いて行った。

AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験で AZD9291 の投与を受けた患者は、遺伝子変異状態等の疾患の状態や患者背景から、対象患者を代表すると考えられる。推奨 1 日用量 80 mg（経口投与）は、以下の所見から裏付けられる。

非臨床データ

- 単一変異（PC9、EGFR 活性化変異）あるいは二重変異（H1975、EGFR 活性化変異/T790M 変異陽性）細胞株を用いた薬物動態-薬力学モデリングから、腫瘍増殖の阻害活性は臨床用量の 80 mg で最大になることが示された。

- マウスの異種移植モデルを用いた薬物動態-薬力学モデリング、並びに有効性と臨床薬物動態を用いたモデルを統合した数学的モデリングによると、1 日 80 mg を超える臨床用量ではさらなるベネフィットが期待されないと考えられる。
- 非臨床データを用いたモデリングに基づくと、1 日 80 mg は脳転移に対し 1 日 40 mg と比較してより活性が高いことが示された。

臨床薬理

- 母集団薬物動態解析の結果から、患者の年齢、性別、体重、人種及び喫煙歴に基づく用量調節は必要ないと考えられ、AZD9291 は固定用量で投与することが可能であると考えられる。
- 1 日 80 mg を投与したときの定常状態における AZD9291 の曝露量（AUC_{ss}）が最低であった被験者においても、その AUC_{ss} は 1 日 20 mg を投与時の AUC_{ss} の幾何平均の約 2 倍であった。1 日 80 mg の用量を選択することにより、全ての患者が 1 日 20 mg 投与時（20 mg 投与時にも臨床効果は認められている）に認められる曝露量よりも十分に高い曝露量に到達することが可能である。

臨床的有効性

- 臨床効果は 1 日 20 mg から 240 mg の範囲で認められている。1 日 160 mg 以上の用量では、有効性の観点から更なるベネフィットが得られる可能性は低いと考えられた。
- 1 日 80 mg は、高い奏効率及び腫瘍縮小効果から示されるように、十分に高い臨床的有効性を示す。
- 1 日 40 mg も同様に高い奏効率と腫瘍縮小効果を示す。しかしながら曝露量の変動から、40 mg 投与時の曝露量は一部の患者では 20 mg（検討した用量のなかで最も低い用量）と同程度と予想され、減量の観点からは推奨用量としての使用が限定される。

臨床的安全性

AZD9291 は 1 日 80 mg を超える用量では忍容性が低下すると考えられる。

- 1 日 80 mg を超える用量では皮膚障害、爪への影響及び下痢の頻度が約 2 倍に増加し、うちグレード 3 以上の事象も 1 日 160 mg 及び 240 mg ではより高い頻度で認められる。
- 有害事象発現により減量した患者の割合は、1 日 80 mg 投与時（1.0%）と比較して 160 mg（20.3%）及び 240 mg 投与時（57.1%）に大幅に増加した。

これらの知見から、1 日 160 mg 及び 240 mg は 80 mg と比較して明らかに忍容性は低く、有効性においてもベネフィットは得られないと考えられる。1 日 20 mg、40 mg 及び 80 mg では臨床活性が示されている一方で、皮疹や下痢の発現に関してわずかに用量反応性が認められたが、その臨床的意義は限定されている。薬物動態の患者間の変動及び AZD9291 が使用される疾患が進行癌であることを考慮すると、可能な限り多くの EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者で全身及び脳の両方で十分な曝露が得られる可能性が最も高い用量を用いることが重要である。

以上、推奨用量である 1 日 80 mg は、EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者における臨床活性を最大化し、その一方で副作用の頻度や重症度、並びに用量調節の必要性を最小化させることで好ましいベネフィット/リスク比を示す。重要なことに、当用量を用いることで患者間の個体差にもかかわらず臨床的に効果を発揮する用量の投与を患者は受けることができ、また薬剤を処方する医師は必要な際に減量が可能となる。

これらの主張を裏付ける根拠となるデータを以下にまとめた。

(2)　非臨床の薬物動態－薬力学モデルに基づくシミュレーション

単一変異陽性（PC9、EGFR 活性化変異）及び二重変異陽性（H1975、EGFR 活性化変異/T790M 変異）細胞株の両方を用い予め構築した非臨床の薬物動態－薬力学モデルをもとに、臨床試験で得られた薬物動態データを用いてシミュレーションを行った（図 1）。当該シミュレーションでは臨床薬物動態データの個体間変動を考慮した。その結果、AZD9291 を 1 日 20 mg 以上の用量で投与したとき活性型変異及び耐性変異（T790M 変異）の両方を有する腫瘍に対して意味のある増殖阻害が認められるものと推測された。さらに、上記のシミュレーションにより、1 日 80 mg を超える用量を投与しても更なるベネフィットは認められないと推測された。すなわち、腫瘍増殖に対する阻害効果は、80 mg 1 日 1 回の臨床用量において最大に達すると考えられる。

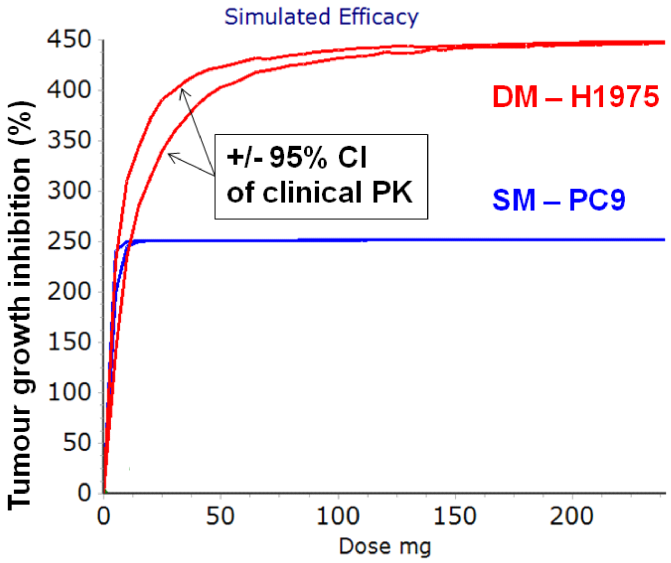


図 1　　単一変異陽性及び複数変異陽性細胞株（PC9, H1975）を用いた非臨床の薬物動態－薬力学モデルをもとに、臨床薬物動態データを用いて予測した AZD9291 による増殖阻害曲線（95%予測区間）

また、非臨床の薬物動態－薬力学モデルをもとに、臨床試験で得られた薬物動態データを用いて、脳転移を伴う EGFR 活性型変異陽性 NSCLC 患者における腫瘍増殖の阻害効果を予測した（図 2）。この図で、紫線が脳転移モデル（PC9 BM）を用いて予測した AZD9291 による増殖阻害曲線を示す。なお、青線は皮下腫瘍移植モデル（PC9 SC）を用いて予測した AZD9291 による増殖阻害曲線を示し、参考データとして示した。

このモデルの結果、80 mg 1 日 1 回の用量を投与したとき、曝露量の 95%信頼区間下限においてさえ、160%の腫瘍増殖の阻害率を示すことが十分可能であると推察された（阻害率 100%超で腫瘍の縮小が認められたと考える）。なお AZD9291 投与による脳転移の縮小に関する報告が認められており、1 日 80 mg 以上の用量を投与された患者では脳転移に対する確定完全奏効例が認められ、うち 1 例の患者では脳脊髄液中に AZD9291 が存在することが認められている（2.7.2.3.1.2 項参照）。

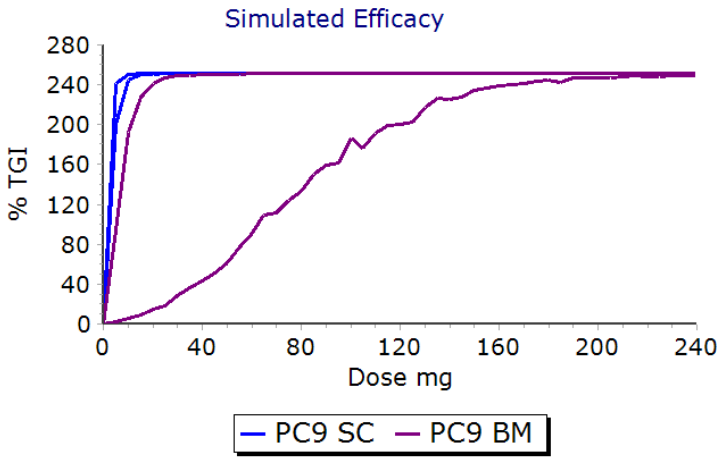


図 2　　単一変異陽性細胞株（PC9）の脳転移モデルを用いた非臨床の薬物動態－薬力学モデルをもとに、臨床薬物動態データを用いて予測した AZD9291 による増殖阻害曲線（95%予測区間）

(3)　用量設定において薬物動態が臨床的共変量に与える影響

母集団薬物動態解析の結果から、患者の年齢、性別、体重、人種及び喫煙歴に基づく用量調節は必要ないと考えられ、AZD9291 は固定用量で投与することが可能であると考えられる（2.7.2.3.3 項参照）。

また 1 日 80 mg をカプセル剤又は錠剤として投与したときの定常状態における AZD9291 の曝露量（AUC_{ss}）が最低であった被験者においても、その曝露量は、最低用量の 1 日 20 mg を投与したときの定常状態における AUC_{ss} の幾何平均（1965 nM.h）の約 2 倍であった。このように、80 mg の用量を選択することで、全ての患者が、1 日 20 mg を投与後に認められた曝露量よりも十分に高い曝露量に到達することが可能となる。その結果、高い奏効率を確保する一方で、既承認の EGFR-TKI による毒性として知られており、160 mg 1 日 1 回以上の用量で明らかに認められた皮疹と下痢の発現率及び重症度の増加を最小限に抑えることが可能になると判断した。

(4)　推奨用量を裏付ける臨床試験データ

AURA 試験の第 I 相パートにおける患者背景から、対象患者における用量を決定することが可能と判断した。

- 当試験は大規模な国際共同第 I 相試験であり、対象患者に関連の深い被験者（EGFR T790M 変異陽性患者を含む EGFR-TKI に不応となった NSCLC 患者）を組み入れた
- EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の特性を考慮し、本試験にはアジア人及び非アジア人の患者の両方が組み入れられており、このタイプの NSCLC 患者に認められる様々な人口統計学的特性を反映していると考えられる。

(5)　臨床的有効性データ

EGFR T790M 変異陽性の腫瘍を有する患者において、奏効は検討した全ての用量（1 日 20 mg から 240 mg）で認められているが、80 mg を超える用量では明らかな奏効率の増加は認められなかった。中央検査にて EGFR T790M 変異陽性を確認した NSCLC 患者を対象に 80 mg を投与した

コホートで、奏効評価対象の 61 例中 40 例で完全奏効又は部分奏効が認められ（主治医判定に基づく）、奏効率は 65.6%（95%信頼区間 52.3%～77.3%）であった。

統計モデリングでは用量を説明変数とし、奏効を 2 値変数とするロジスティック回帰モデルを用いた。用量漸増期では中央検査は行われていないため、当モデリング解析では用量拡大期に T790M 変異陽性が確認された患者のみを対象とした。解析結果は用量と奏効率の間に関連性がないことを示すものであり、その結果は観察期間が十分でなく確定客観的奏効の評価が得られなかった 8 例を解析に含めた場合（表 1）でも除外した場合（表 2）でも同様であった。

表 1　　モデリングの詳細：確定客観的奏効率（AURA 試験の第 I 相パート）

1 日量	例数 (奏効例/評価対象例)	奏効率の実測値 （95%信頼区間）
20 mg	5/10	50% (19, 81)
40 mg	19/32	59% (41, 76)
80 mg	40/61	66% (52, 77)
160 mg	21/41	51% (35, 67)
240 mg	7/13	54% (25, 81)

当集計は中央検査により EGFR T790M 変異陽性が確認され、主治医判定による奏効の評価対象とされた患者を対象に行った。

表 2　　モデリングの詳細：用量を説明変数とした確定客観的奏効率に関するロジスティック回帰モデル（AURA 試験の第 I 相パート）

1 日量	例数 (奏効例/評価対象例)	奏効率の実測値 （95%信頼区間）	モデリングによる奏効率 （95%信頼区間）
20 mg	5/10	50% (19, 81)	62% (49, 74)
40 mg	19/32	59% (41, 76)	62% (51, 72)
80 mg	40/60	67% (53, 78)	62% (54, 70)
160 mg	21/34	62% (44, 78)	62% (51, 73)
240 mg	7/12	58% (28, 85)	63% (42, 80)

モデル：logit(p) = 0.4782 +0.000184 dose
用量の増加 1 単位に対するオッズ比は 1.00（95%信頼区間 0.995-1.006）である。すなわち、用量が増量されても奏効率は上昇しない。
当集計は中央検査により EGFR T790M 変異陽性が確認され、主治医判定による奏効の評価対象とされた患者を対象に行ったが、試験の参加期間が十分ではなく確定客観的奏効の評価が得られなかった 8 例は除外した（これらの患者の最良効果は評価不能である）。

腫瘍の縮小に関するデータを評価したしたところ、腫瘍の縮小率と用量との間に関連性は示唆されなかった（表 3）。線形モデルからは関連性は認められなかった。

表 3　　モデリングの詳細：腫瘍サイズの最良変化に関する線形モデル（AURA 試験の第 I 相パート）

1 日量	例数	変化率の実測値 （95%信頼区間）	モデリングによる変化率 （95%信頼区間）
20 mg	10	-32% (-46, -18)	-44% (-51, -37)
40 mg	32	-45% (-54, -37)	-44% (-50, -38)
80 mg	60	-46% (-53, -39)	-45% (-50, -41)
160 mg	35	-50% (-60, -39)	-47% (-53, -41)
240 mg	12	-43% (-66, -19)	-49% (-60, -38)

モデル：Change in tumour size = -43.1 – 0.0248 dose
用量の増加 1 単位に対する腫瘍サイズの変化率は-0.0248%（95%信頼区間 -0.095, 0.0458）である。
当集計は中央検査により EGFR T790M 変異陽性が確認され、主治医判定による奏効の評価対象とされた患者を対象に行った。
用量を共変量とした線形モデルで腫瘍の縮小率を解析した。

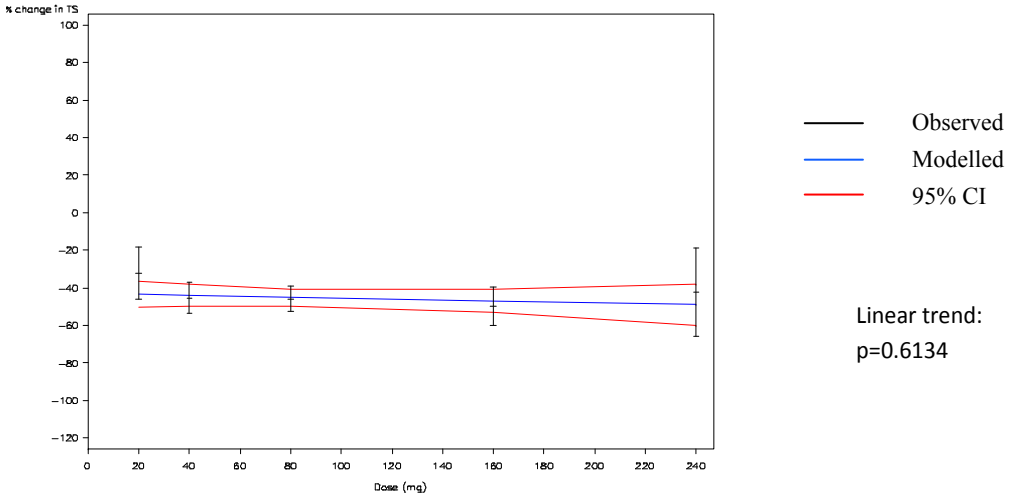


図 3　　腫瘍サイズの最良変化：直線モデル（AURA 試験の第 I 相パート）

20mg から 240mg の範囲での曝露量と有効性との関連性を評価したところ、EGFR-TKI による治療後に病勢進行し、EGFR T790M 変異が確認された進行 NSCLC 患者において、曝露量（定常状態の AUC）と奏効の有無（図 4）、奏効期間（図 5）、あるいは腫瘍サイズの最良変化率（図 6）との関連性を示唆する結果は認められなかった。なお AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験に組み入れられた患者の奏効期間のデータは immature であり、結果の解釈には注意を要する。

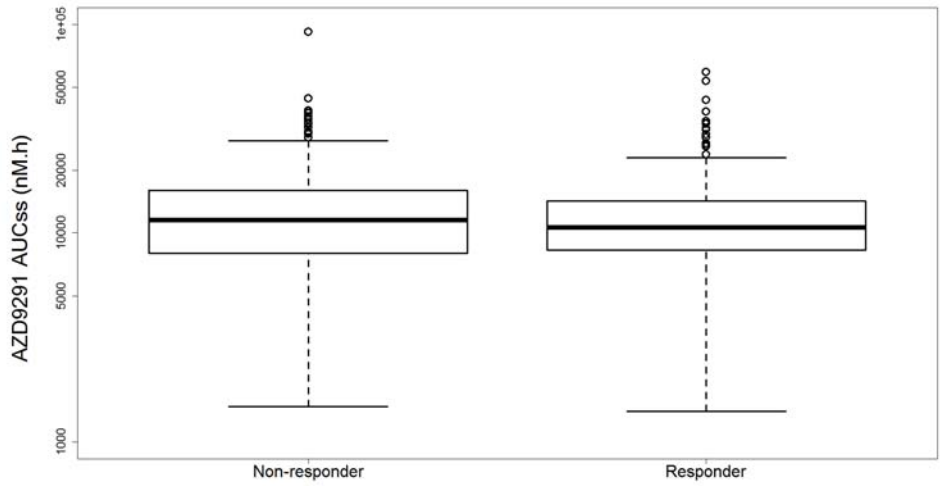


図 4　　確定客観的奏効例及び非奏効例における AZD9291 の AUC_{ss} のボックスプロット（AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）

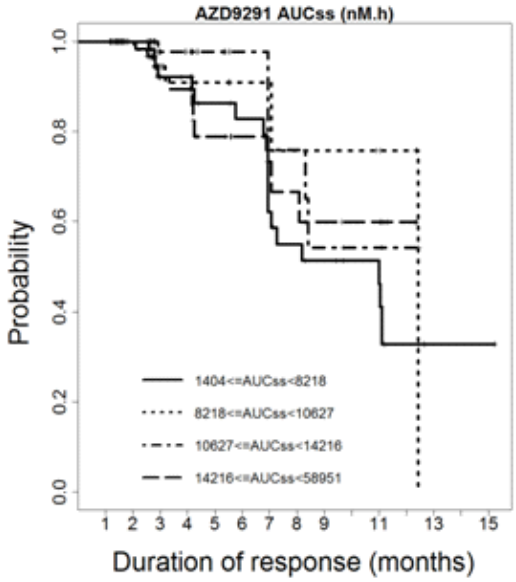
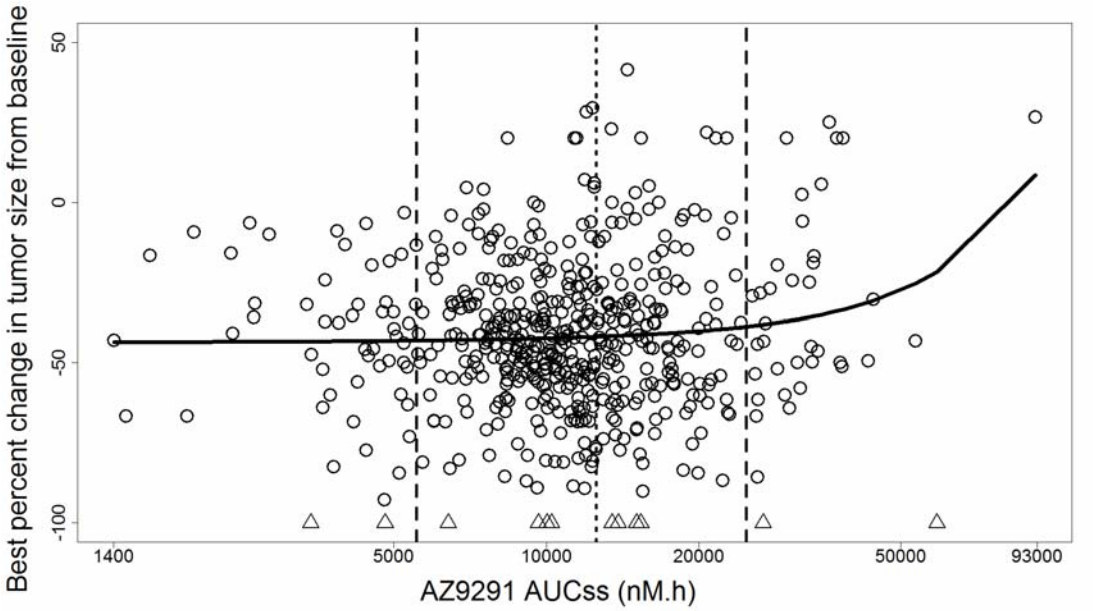


図 5　　奏効期間（月）に関する AZD9291 の AUCss の四分位別 Kaplan-Meier プロット（AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）



点線は 80mg 投与を受けた患者の AUCss の平均値（破線は 5 及び 95 パーセンタイル値）を示す

図 6　　腫瘍サイズのベースラインからの最良変化率と AZD9291 の AUC_{ss} の関係（AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）

AURA 試験の第 I 相パートで AZD9291 1 日 80mg 投与は持続的な奏効を示した。中央判定による奏効率は 54.2%（95%信頼区間 40.8, 67.3）であり、奏効期間は 12.4 カ月（95%信頼区間 8.3 カ月, 算出不能）であった。この結果は 1 日 80 mg 投与により高く持続的な奏効率が得られることを示すエビデンスとなるものである。

なお AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の結果に基づくと、奏効評価対象全例と日本人サブグループの間で有効性プロファイルは同様と考えられ、上記の考察は日本人サブグループにも適応可能と考える。

(6)　臨床的安全性と忍容性のデータ

AURA 試験の第 I 相パートでは、2014 年 12 月 2 日のデータカットオフ日の時点において、AZD9291 のカプセル剤が 20 mg から 240 mg の範囲で EGFR-TKI が不応になった NSCLC 患者に対し計 283 例（31 例が用量漸増期、252 例が用量拡大期）の患者に投与されている。1 日量別内訳は 20 mg が 21 例、40 mg が 58 例、80 mg が 103 例、160 mg が 80 例、240 mg が 21 例であった。

用量漸増期における 21 日間の用量制限毒性の評価期間中に、いずれの用量においても用量制限毒性は認められなかった。用量群により異なるが、第 II 相試験開始のための用量選択が行われた時点における投与期間は最長約 10 カ月であった。

用量拡大期で検討された用量の安全性データを検討したところ（EGFR T790M 変異の状態で患者を区別しない）、グレード 3 以上の有害事象の頻度は用量増加に伴って増加した（表 4）。

表 4　AURA 試験の第 I 相パートの用量拡大期で報告された有害事象のグレード別頻度（安全性解析対象）

有害事象 発現例数	20 mg (N=15)	40 mg (N=52)	80 mg (N=97)	160 mg (N=74)	240 mg (N=14)	合計 (N=252)
グレード 1	6 (40.0%)	10 (19.2%)	23 (23.7%)	15 (20.3%)	1 (7.1%)	55 (21.8%)
グレード 2	6 (40.0%)	18 (34.6%)	35 (36.1%)	27 (36.5%)	6 (42.9%)	92 (36.5%)
グレード 3	2 (13.3%)	16 (30.8%)	30 (30.9%)	27 (36.5%)	6 (42.9%)	81 (32.1%)
グレード 4	0	4 (7.7%)	3 (3.1%)	3 (4.1%)	0	10 (4.0%)
グレード 5	1 (6.7%)	2 (3.8%)	5 (5.2%)	0	1 (7.1%)	9 (3.6%)
合計	15 (100.0%)	50 (96.2%)	96 (99.0%)	72 (97.3%)	14 (100.0%)	247 (98.0%)

データカットオフ日: 2014 年 12 月 2 日

用量拡大期において、EGFR-TKI の毒性として知られている皮疹と下痢の頻度は 160 mg 以上の用量で増加した（表 5）。

表 5　AZD9291 で注目される有害事象の集計（AURA 試験の第 I 相パートにおける用量拡大コホート：安全性評価対象例）

注目される有害事象 (グループ用語)	20 mg (N=15)	40 mg (N=52)	80 mg (N=97)	160 mg (N=74)	240 mg (N=14)	合計 (N=252)
皮疹及びざ瘡	4 (26.7%)	17 (32.7%)	35 (36.1%)	47 (63.5%)	10 (71.4%)	113 (44.8%)
皮膚乾燥	2 (13.3%)	10 (19.2%)	23 (23.7%)	31 (41.9%)	8 (57.1%)	74 (29.4%)
爪への影響	3 (20.0%)	6 (11.5%)	20 (20.6%)	30 (40.5%)	7 (50.0%)	66 (26.2%)
下痢	2 (13.3%)	24 (46.2%)	34 (35.1%)	50 (67.6%)	11 (78.6%)	121 (48.0%)

データカットオフ日: 2014 年 12 月 2 日

表 6で示したとおり、毒性管理のために減量を必要とした患者の割合は、80 mg（1.0%）と比較して 160 mg（20.3%）及び 240mg（57.1%）ではより多かった。概して用量中断を必要とした有害事象の頻度と用量との明らかな関連性は認められなかった。

表 6　AURA 試験の第 I 相パートで減量あるいは投与中断に至った有害事象の集計（安全性解析対象）

有害事象の区分	20 mg (N=15)	40 mg (N=52)	80 mg (N=97)	160 mg (N=74)	240 mg (N=14)	合計 (N=252)
減量に至った 有害事象	0	2 (3.8%)	1 (1.0%)	15 (20.3%)	8 (57.1%)	26 (10.3%)
投与中断に 至った有害事象	2 (13.3%)	6 (11.5%)	22 (22.7%)	20 (27.0%)	3 (21.4%)	53 (21.0%)

データカットオフ日: 2014 年 12 月 2 日

上記の EGFRに関連する有害事象と用量との関連性の有無を検討するロジスティック回帰モデルにおいて、特に 80 mg 1 日 1 回を超える用量で用量反応性が認められた（表 7, 図 7, 表 8, 図 8）

表 7　　皮疹に関するモデリングの詳細: 用量を説明変数とするロジスティック回帰モデル（AURA 試験の第 I 相コホートの用量漸増期と用量拡大期のデータを統合）

1 日量	例数	発現率の実測値 (95%信頼区間)	モデリングによる発現率 (95% 信頼区間)
20 mg	5/21	24% (8, 47)	26% (19, 35)
40 mg	19/58	33% (21, 46)	30% (23, 38)
80 mg	39/103	38% (28, 48)	40% (34, 46)
160 mg	50/80	63% (51, 73)	61% (52, 69)
240 mg	16/21	76% (53, 92)	78% (66, 87)

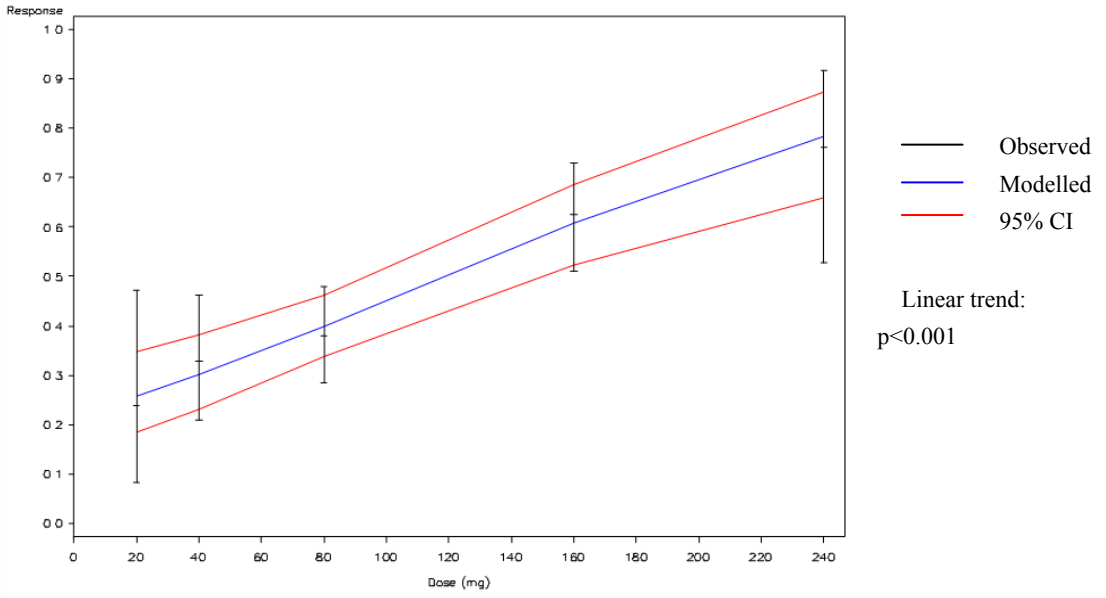


図 7　　皮疹に関する用量を説明変数とするロジスティック回帰モデル（AURA 試験の第 I 相コホート）

表 8　　下痢に関するモデリングの詳細: 用量を説明変数とするロジスティック回帰モデル（AURA 試験の第 I 相コホートの用量漸増期と用量拡大期のデータを統合）

1 日量	例数	発現率の実測値 (95%信頼区間)	モデリングによる発現率 (95%　信頼区間)
20 mg	6/21	29% (11, 52)	31% (23, 41)
40 mg	27/58	47% (33, 60)	36% (28, 44)
80 mg	37/103	36% (27, 46)	45% (38, 51)
160 mg	54/80	68% (56, 78)	63% (55, 71)
240 mg	16/21	76% (53, 92)	78% (66, 87)

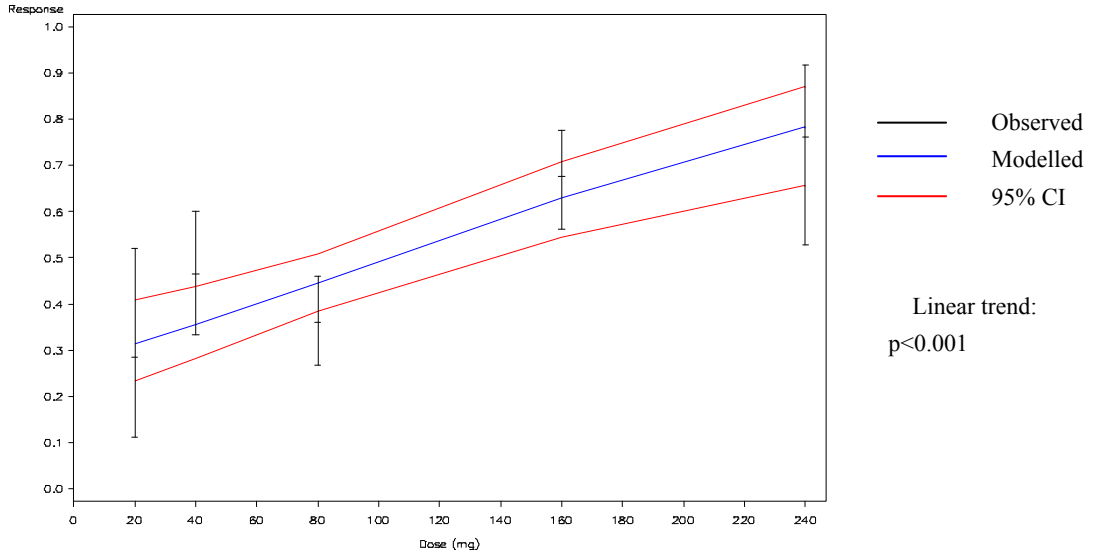
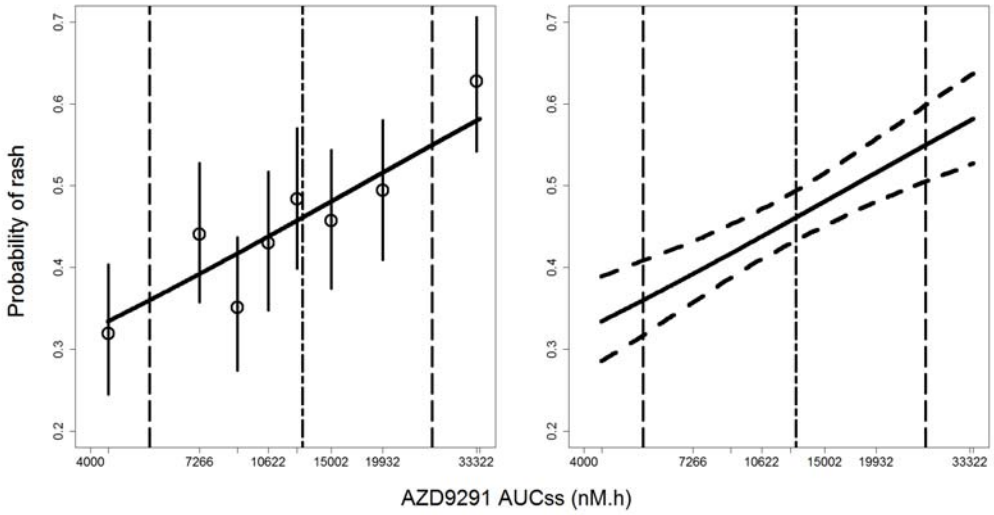


図 8　　下痢に関する用量を説明変数とするロジスティック回帰モデル（AURA 試験の第 I 相コホート）

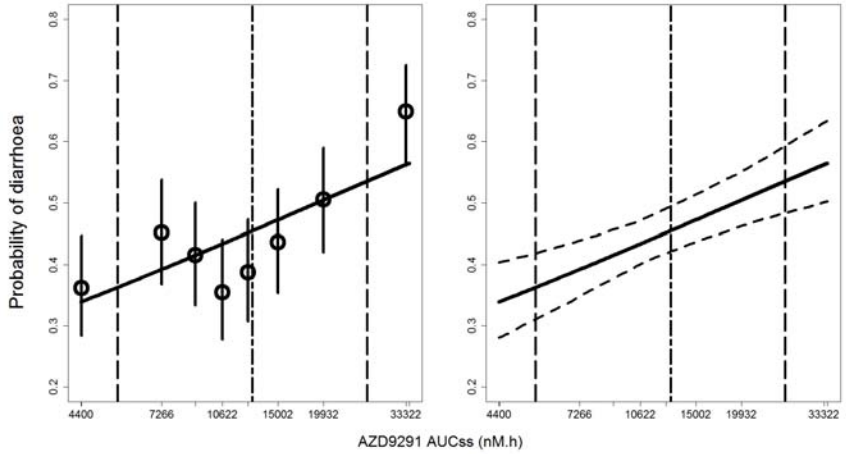
曝露量と EGFR に関連した有害事象の発現との関係

1 日 20 mg から 240 mg の用量範囲での曝露量と EGFR に関連した有害事象の発現との関係を評価したところ、患者が皮疹又は下痢を発現する確率は、曝露量の増加に伴い増加すると考えられた（図 9及び図 10）。患者が皮疹及び下痢の両方を発現する確率も曝露量の増加に伴い増加すると考えられ、これは曝露量と皮疹の発現、並びに曝露量と皮疹の発現の関係から説明可能である。



注:　AZD9291 の AUCss のカテゴリーは、AUC_{ss} **の分**位点（ただし各分位点に関して確率の間隔は 0.125）に基づき設定した。実線はロジスティック回帰モデルによる予測値である。右側の図はロジスティック回帰モデルによる予測値（点線：90%信頼区間）を示している。縦線は母集団薬物動態解析から得られた 1 日 80 mg を投与した患者における AUC_{ss} の平均値（5%及び 95%パーセンタイル値）を示している。

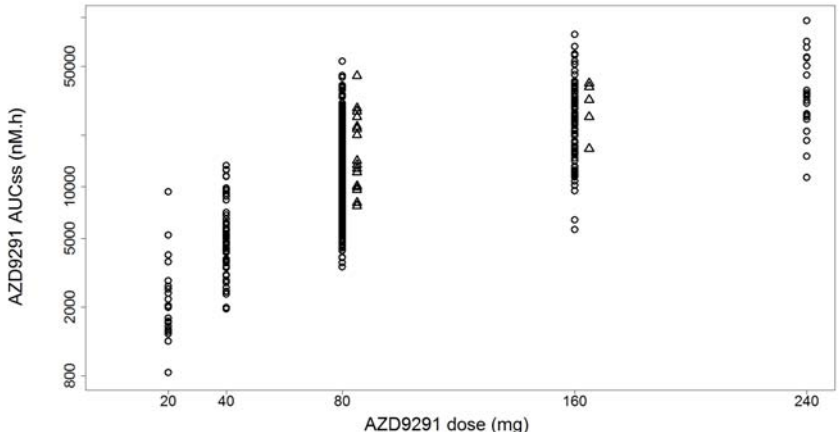
図 9　　皮疹の発現確率の実測値とロジスティック回帰モデルによる予測値（AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）



注:　AZD9291 の AUCss のカテゴリーは、AUC_{ss} の分位点（ただし各分位点に関して確率の間隔は 0.125）に基づき設定した。実線はロジスティック回帰モデルによる予測値である。右側の図はロジスティック回帰モデルによる予測値（点線：90%信頼区間）を示している。縦線は母集団薬物動態解析から得られた 1 日 80 mg を投与した患者における AUC_{ss} の平均値（5%及び 95%パーセンタイル値）を示している。

図 10　　下痢の発現確率の実測値と曝露量－応答関係解析からのロジスティック回帰モデルによる予測値（AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）

曝露量と間質性肺疾患（ILD）又は ILD 様事象との関係について視覚的な評価を行ったが、結論を得ることはできなかった（図 11）。



注: 三角形は ILD あるいは ILD 様事象を発現した患者である。

図 11　間質性肺炎（ILD）あるいは ILD 様事象の発現と AZD9291 の AUC_{ss} の関係性（AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）

なお AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の結果に基づくと、安全性評価対象全例と日本人サブグループの間で安全性プロファイルは概して類似しており（2.5.5.12 項参照）、また日本人と外国人で AZD9291 の体内動態に臨床上問題となる差異はないと考えられる。従って上記の安全性に関する考察は日本人サブグループにも適応可能と考える。

(7)　結論

推奨用量である 1 日 80 mg は、EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者における臨床活性を最大化し、その一方で副作用の頻度や重症度や用量調節の必要性を最小化させることで好ましいベネフィット/リスク比を示す。重要なことに、当用量は患者間の個体差にもかかわらず臨床的に活性な用量の投与を受けることができ、また必要な時には薬剤を処方する医師は減量が可能となる。

1.8.2.2.2　第 II 相試験で得られた 80 mg 1 日 1 回投与における有効性及び安全性の要約

第 II 相試験のデータカットオフ（2015 年 5 月 1 日）時点で、中央判定による確定客観的奏効率は 66.1%（95%信頼区間 61.2～70.7%）であった（第 II 相 2 試験併合の T790M 変異陽性の評価可能例合計 398 例中 263 例：表 9）。また、日本人集団において、奏効解析評価可能な EGFR T790M 変異陽性 76 例中 48 例で客観的奏効が確認され、第 II 相併合の中央判定による確定客観的奏効率は 63.2%（95%信頼区間 51.3～73.9）であった（表 10）。

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験では、中央判定及び主治医判定による客観的奏効率はほぼ同じであった。さらに、奏効解析対象集団及び FAS を用いて算出された客観的奏効率もほぼ同じであった（表 9）。

これら第 II 相試験における客観的奏効率は、全体集団と日本人集団において類似していた（表 9及び表 10）。

第 II 相試験の中央判定及び主治医判定による客観的奏効率は、AURA 試験の第 I 相パートの 80 mg 群 EGFR T790M 変異陽性集団の結果と類似していた（表 9）。

表 9　EGFR-TKI 治療後に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 80 mg を 1 日 1 回投与したときの客観的奏効率－全体集団

	客観的奏効率(%)[a] (95%信頼区間)			
	AURA 試験 第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (199 例)[c]	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (199 例)[c]	第 II 相併合 AZD9291 80 mg (398 例)[c]	AURA 試験 第 I 相パート AZD9291 80 mg (60 例)[c]
中央判定 (奏効解析対象集団)	61.3 (54.2～68.1)	70.9 (64.0～77.1)	66.1 (61.2～70.7)	61.7 (48.2～73.9)
中央判定 (FAS)[b]	60.7 (53.6～67.5)	67.6 (60.8～73.9)	64.2 (59.4～68.9)	54.0 (40.9～66.6)
主治医判定 (FAS)[b]	70.6 (63.8～76.8)	70.5 (63.8～76.6)	70.6 (65.9～74.9)	68.3 (55.3～79.4)

FAS：最大解析対象集団、客観的奏効率：RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく（未確定の奏効は除外）
a：客観的奏効率 = 完全奏効（CR）+ 部分奏効（PR）
b：AURA 試験の第 II 相延長コホート 201 例、AURA2 試験 210 例、第 II 相併合集団 411 例、AURA 試験の第 I 相パート 63 例
c：中央判定による奏効解析対象集団の例数
Integrated summary of efficacy（ISE）の表 2.1.1.1、表 2.1.1.2 及び表 2.1.1.4、並びに AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 7.1.2 項から引用

表 10　EGFR-TKI 治療後に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 80 mg を 1 日 1 回投与したときの客観的奏効率－日本人集団

	客観的奏効率(%)[a] (95%信頼区間)		
	AURA 試験 第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (34 例)[c]	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (42 例)[c]	第 II 相併合 AZD9291 80 mg (76 例)[c]
中央判定 (奏効解析対象集団)	58.8 (40.7～75.4)	66.7 (50.5～80.4)	63.2 (51.3～73.9)
中央判定 (FAS)[b]	57.1 (39.4～73.7)	62.2 (46.5～76.2)	60.0 (48.4～70.8)
主治医判定 (FAS)[b]	60.0 (42.1～76.1)	80.0 (65.4～90.4)	71.3 (60.1～80.8)

FAS：最大解析対象集団、客観的奏効率：RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく（未確定の奏効は除外）
a：客観的奏効率 = 完全奏効（CR）+ 部分奏効（PR）
b：AURA 試験の第 II 相延長コホート 35 例、AURA2 試験 45 例、第 II 相併合集団 80 例
c：中央判定による奏効解析対象集団の例数
ISE 日本人集団の表 2.1.1.1、表 2.1.1.2 及び表 2.1.1.4 から引用

第 II 相試験（2 試験の併合）で認められた確定客観的奏効率は、十分な期間及び精度で得られた頑健性のあるデータである。詳細を以下に示す。

- **追跡調査期間：**第 II 相試験において、全ての患者は少なくとも最初の 2 回の RECIST に基づく追跡画像検査を実施するのに十分な期間、参加しており、2 回目の画像検査で奏効を確定することが可能であった。
- **速やかな奏効の発現：**AZD9291 初回投与から客観的奏効が確認されるまでの期間は短かった。初回評価の時期及び奏効例の大多数で初回追跡調査の画像検査までに奏効がみられていたことを考慮すると、客観的奏効が最初に認められるまでの期間の中央値は全体集団で 5.9 週間（日本人集団では 6.1 週間）であった。奏効解析対象の奏効例の 86.3%（日本人集団では 85.4%）が初回の RECIST に基づく追跡画像検査（投与 6 週±1 週）で確認され、全体集団の 96.2%（日本人集団の 95.8%）が 2 回目の RECIST に基づく追跡画像検査（投与 12 週±1 週）で確認された。
- **十分な精度の症例数：**第 II 相試験を併合した症例数（中央判定による奏効解析対象 398 例［日本人 76 例を含む］）から十分な精度で客観的奏効率が得られており、95%信頼区間は狭く、全体集団で± 5%の範囲内であった。
- **頑健性のある中央判定：**結果は独立委員会による中央判定によって得られている。

第 II 相併合において、病勢コントロール率（完全奏効［CR］+ 部分奏効［PR］+ 6 週間以上の安定［SD］と定義）は高かった。中央判定による病勢コントロール率は、全体集団で 91.0%（95%信頼区間 87.7～93.6%）及び日本人集団で 93.4%（95%信頼区間 85.3～97.8%）であり、全体集団と日本人集団で類似しており、試験間においても病勢コントロール率は同程度であった（2.5.4.3.2.1 項参照）。

AZD9291 は、第 II 相試験で 80 mg 1 日 1 回投与された際に概して忍容可能な安全性プロファイルを示した。第 II 相試験における安全性の要約は1.8.1.2項を参照されたい。

以上、結論として、EGFR-TKI による治療歴を有し、EGFR T790M 変異陽性が確認された患者を対象とした第 II 相試験において、AZD9291 80 mg 1 日 1 回投与での高い有用性が示された。従って、80 mg 1 日 1 回を用法・用量として設定することは適切であると判断し、用法・用量を「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」と申請時に設定した。なお承認審査の過程において、用法・用量を「通常、成人にはオシメルチニブとして 80 mg 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。」に変更した。

1.8.2.3　用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

1.8.2.1項で示した効能・効果に関連する使用上の注意（案）1 及び 2 の設定根拠は以下のとおりである。

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。
2. 副作用発現時に、本剤投与の継続に関し、症状及び重症度に応じた適切な対応が必要であることから設定した。
   (1) 間質性肺疾患/肺臓炎が発現した場合に推奨される休薬、減量又は中止の実施基準は、安全性評価資料である 2 つの第 II 相試験（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）の治験実施計画書に記載されたガイダンスに沿って設定した。
   (2) QTc 間隔延長が発現した場合に推奨される休薬、減量又は中止の実施基準は、安全性評価資料である 2 つの第 II 相試験（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）の治験実施計画書に記載されたガイダンスに沿って設定した。
   (3) 上記以外のグレード 3 以上の毒性が発現した場合に推奨される休薬、減量又は中止の実施基準は、安全性評価資料である 2 つの第 II 相試験（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）の治験実施計画書に記載されたガイダンスに沿って記載されたものである。注目すべきことに、これらの第 II 相試験で有害事象発現により本剤の投与を中止した患者の割合は 5.6%（23/411 例）、有害事象発現により休薬した患者の割合は 18.7%（77/411 例）であった。なお、当該 77 例において計 115 回の休薬が行われた。また有害事象のために減量となった患者は 4.4%（18/411 例）であった（以上 2015 年 5 月 1 日データカットオフ）。従って、大多数の患者では用量調整の必要はないものと考えられるが、一部の患者のために、減量、休薬又は中止基準を設定しておくことは有用であると考えた。

1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号、平成 9 年 4 月 25 日付）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬安第 59 号、平成 9 年 4 月 25 日付）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号、平成 9 年 4 月 25 日付）及び「医療用医薬品の使用上の注意の記載について」（事務連絡、平成 12 年 12 月 25 日付）に準拠し、臨床試験成績に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照） 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。（「慎重投与」の項参照）	1.　間質性肺疾患について、本剤を使用する医師へ注意喚起を行い、患者又はその家族へ情報を提供することが重要と考えたため、設定した。また、間質性肺疾患について、警告欄で注意喚起している既存の他抗癌剤の使用上の注意も参考にした。 2.　臨床試験において、本剤投与後に間質性肺疾患による死亡と報告された症例が集積されていること、また入院又はそれに準ずる管理下の期間は、特に治療初期に発現していたことから、観察を十分に行うよう、設定した。 また、間質性肺疾患について、警告欄で注意喚起している既存の他抗癌剤の使用上の注意も参考にした。 3.　本剤投与の可否を判断するために、投与開始前の検査及び問診が重要と考えたため、設定した。間質性肺疾患について、警告欄で注意喚起している既存の他抗癌剤の使用上の注意も参考にした。
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (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（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	(1)　当該医薬品に対して、過敏症のおそれがあるため設定した。 (2)　本剤の生殖毒性データに基づき設定した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)　間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。］（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）	(1)　間質性肺疾患が増悪し、死亡に至るおそれがあるため、設定した。間質性肺疾患について、慎重投与欄で注意喚起している既存の他抗癌剤の使用上の注意も参考にした。なお、治験実施計画書の除外基準にあるため、このような患者における安全性は確立されていない。

使用上の注意（案）	設定根拠
(2) 中等度又は重度の肝障害のある患者［血漿中濃度が上昇するおそれがある。］	(2) 中等度の肝障害患者に本剤を投与経験は十分でなく、重度の肝障害患者を対象としたデータは得られていない。本剤は主に肝代謝により消失されるため設定した。
(3) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT 間隔延長が起こるおそれがある。］（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）	(3) 臨床試験において本剤 80 mg を投与された患者の薬物動態について検討したところ、QTc 間隔延長（平均 14 msec）が発現すると考えられた（90% 信頼区間の上限 16 msec）。QT 間隔延長のリスクが高いと考えられる患者に関する注意を喚起するために設定した。 なお、臨床試験においては、安静時心電図により臨床的に意義のある調律又は伝導異常（例：QTc 間隔が 470 ms 超）が確認されている患者は除外されている。
2. 重要な基本的注意	
(1) 間質性肺疾患があらわれることがあり、特に本剤投与開始 12 週間以内の発現が多いことが報告されている。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。必要に応じて、動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）	(1) 臨床試験において、本剤投与後に間質性肺疾患による死亡と報告された症例が集積されていることから、定期的な検査、異常が認められた場合の適切な処置は、重要な注意事項と考え設定した。
(2) QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）	(2) 重大な副作用を防止する上で、定期的な検査や適切な管理は、重要な注意事項と考え設定した。
(3) 血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）	(3) 重大な副作用を防止する上で、定期的な検査や適切な管理は、重要な注意事項と考え設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>(4) ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）</td><td>(4) 重大な副作用を防止する上で、定期的な検査や適切な管理は、重要な注意事項と考え設定した。</td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
本剤は主に CYP3A により代謝される。また、本剤は Breast Cancer Resistance Protein（BCRP）を阻害することが示されている。
[併用注意]（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A 誘導剤
フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ（St John’s Wort）等</td><td>本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（【薬物動態】の項参照）</td><td>左記薬剤の CYP3A 誘導作用により、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>BCRP の基質となる薬剤
ロスバスタチン、サラゾスルファピリジン等</td><td>左記薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態をよく観察して、副作用の発現に十分注意すること。（【薬物動態】の項参照）</td><td>本剤の BCRP 阻害作用により、左記薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤
キニジン、プロカインアミド、オンダンセトロン、クラリスロマイシン等</td><td>QT 間隔延長を増強するおそれがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。</td></tr>
</table></td><td>in vitro 試験結果から、本剤をシトクロム P450 により代謝される薬剤（阻害剤、誘導剤、又は基質）と併用したとき、併用薬又は本剤の曝露量が増減する可能性があると考えられた。そこで、こらの薬剤との相互作用を検討する臨床薬理試験を実施した。本剤を強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンと併用投与したところ、本剤の AUC が約 78%低下したことから、本剤を強力な CYP3A 誘導剤と併用する場合には、有効性の低下が起こる可能性があるため、本剤の用量変更等を考慮することが望ましい。
また、in vitro 試験において、本剤が BCRP に対して競合的阻害を示したことから、BCRP の基質との相互作用を検討する臨床薬理試験を実施した。本剤を BCRP の代表的基質であるロスバスタチンと併用投与したとき、ロスバスタチンの AUC が 35%増加した。したがって、BCRP の基質であり、治療域の狭い薬剤を本剤と併用する場合には、併用薬の曝露量の増加を示唆する徴候がないか、十分に観察する必要がある。
さらに QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と併用する場合には、QT 間隔延長作用が増強するおそれがあるため、十分に注意する必要がある。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
4. 副作用 EGFR T790M 変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（AURA 試験）の第 II 相部分及び国際共同第 II 相試験（AURA2 試験）の併合成績において、安全性評価対象症例 411 例（日本人 80 例を含む）中 355 例（86.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等 155 例（37.7%）、下痢 150 例（36.5%）、皮膚乾燥・湿疹等 117 例（28.5%）、爪の障害（爪囲炎を含む）96 例（23.4%）等であった。また、日本人集団では 80 例中 75 例（93.8%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等 45 例（56.3%）、爪の障害（爪囲炎を含む）31 例（38.8%）、下痢 29 例（36.3%）、皮膚乾燥・湿疹等 24 例（30.0%）、間質性肺疾患 5 例（6.3%）等であった。（承認時） 副作用の頻度については、EGFR T790M 変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（AURA 試験）の第 II 相部分及び国際共同第 II 相試験（AURA2 試験）の併合成績に基づき記載した。	
(1) 重大な副作用 **1) 間質性肺疾患（2.7%）**：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。	1) 臨床試験において、本剤投与後に間質性肺疾患が報告された症例（死亡例を含む）が集積されていることから設定した。
2) QT 間隔延長（2.9%）：QT 間隔延長があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。	2) 臨床試験において、本剤投与後に Grade 3 以上の QT 間隔延長関連事象が認められたことから、設定した。
3) 血小板減少（12.7%）、好中球減少（8.0%）、白血球減少（9.2%）、貧血（5.1%）：血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。	3）臨床試験において、本剤投与後に Grade 3 以上の血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血が認められたことから、設定した。
4) 肝機能障害（7.8%）：ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。	4) 臨床試験において、本剤投与後に Grade 3 以上の肝機能障害として報告された事象が認められたことから、設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(2) その他の副作用 10%以上 皮膚：発疹・ざ瘡等、皮膚乾燥・湿疹等、爪の障害（爪囲炎を含む）、そう痒症 消化器：下痢、口内炎 10%未満 1%以上 皮膚：脱毛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱 消化器：嘔吐、食欲減退、便秘、口内乾燥、腹痛、胃食道逆流性疾患 血液：リンパ球減少症 1%未満 皮膚：皮膚潰瘍、毛髪障害、毛質異常、多毛症、爪毒性、爪痛、皮膚疼痛、皮膚変色、皮膚感染、皮膚反応、皮膚嚢腫、蕁麻疹、黄色板腫、皮脂欠乏性湿疹、過角化、斑、類天疱瘡、光線過敏性反応、毛細血管拡張症、蜂巣炎、裂傷、皮膚擦過傷、メラノサイト性母斑 消化器：口唇炎、口唇びらん、舌痛、口腔知覚不全、腹部膨満、上部消化管炎症、消化不良、腹部不快感、心窩部不快感、食道痛、胃腸炎、呼気臭、便意切迫、肛門周囲痛、痔出血、放屁 血液：活性化部分トロンボプラスチン時間延長、内出血発生の増加傾向、播種性血管内凝固、汎血球減少症、脾臓梗塞	本剤の国際共同第 II 相併合 2 試験で認められた有害事象のうち、因果関係があると考えられた事象を副作用として表にまとめた。

使用上の注意（案）	設定根拠

	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満
神経		味覚異常、頭痛、めまい、末梢性ニューロパチー	末梢性感覚ニューロパチー、感覚鈍麻、振戦、脳梗塞、回転性めまい、体位性めまい、記憶障害、異常感覚、構語障害、知覚過敏
眼		眼乾燥、結膜炎、霧視	眼瞼炎、角膜炎、黄斑浮腫、網膜出血、眼感染、白内障、流涙増加、眼刺激、羞明、視力低下、視力障害、夜盲、眼そう痒症、眼精疲労、眼の異物感
呼吸		呼吸困難、鼻乾燥	気管支炎、肺感染、細菌性肺炎、肺塞栓症、インフルエンザ、鼻出血、鼻漏、鼻の炎症、鼻咽頭炎、咽頭炎、鼻炎、鼻粘膜障害、咽頭出血、咽頭潰瘍、咽喉乾燥、喉頭痛、気胸、気縦隔症、胸膜炎、咳嗽、湿性咳嗽、労作性呼吸困難、しゃっくり、発声障害
循環器			駆出率減少、動悸、非心臓性胸痛、房室ブロック
腎臓			クレアチニン増加、頻尿、尿路感染、膀胱炎、排尿困難、血尿、腎結石症、腎機能障害
全身		疲労、無力症、発熱、ほてり	末梢性浮腫、悪寒、四肢膿瘍、倦怠感、顔面浮腫

使用上の注意（案）	設定根拠

	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満
筋骨格系		筋痙縮、関節痛	筋肉痛、四肢痛、背部痛、筋骨格痛、頚部痛、筋骨格硬直、後天性鉤爪趾、骨盤痛
感染症			耳感染、外耳炎、乳頭炎
代謝及び栄養障害			脱水、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低リン酸血症、高コレステロール血症
精神障害			うつ病、錯乱状態、幻覚、易刺激性
血管障害			深部静脈血栓症、静脈炎、高血圧
泌尿器・生殖器			外陰腟痛
その他		体重減少、ALP 増加	低アルブミン血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、高リパーゼ血症、アミラーゼ増加、血中コレステロール増加

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

本剤の臨床試験において、高齢者では、若年患者に比べて、グレード 3 の副作用の発現が高かった（23.5%対 16.1%）ため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［ラットにおいてAUC 比較で臨床曝露量に相当する用量から胚死亡、胎児重量の減少、胎児及び出生児の生存率低下、並びに成長抑制が認められている。また、ラットにおいて AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量から卵巣の黄体変性、子宮及び膣の上皮菲薄化、炎症又は変性、並びに雌受胎能への影響が認められている。］ (2) パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［ラット及びイヌにおいて AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄性生殖器の変化（精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少等）が認められている。また、ラットにおいて AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄受胎能への影響が認められている］ (3) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［本剤又は本剤の代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明である。動物実験（ラット）で授乳中の母動物へ本剤を投与した際、本剤及び本剤の代謝物が授乳された児に検出され、成長及び生存への悪影響が認められている。］	本剤の動物実験の結果より、胚・胎児毒性及び生殖毒性を発現する可能性があるため設定した。
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	小児を対象とした本剤の試験は実施されていないため。

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 過量投与 臨床試験において、80mg を超える用量を反復投与した際に、発疹、下痢等の副作用の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。過量投与が認められた場合には、本剤を休薬し、必要に応じて対症療法を行うこと。	国際共同第 II 相試験及び第 I 相試験において、複数の過量投与が報告されているため設定した。 そのうち第 I 相試験に組み入れられた被験者は、誤って本剤 240 mg を 1 日 2 回（480mg/日）服用し、いずれも CTCAE グレード 1 の皮疹及びそう痒症の非重篤な有害事象が発現し、治験責任医師により過量投与に関連性有りと評価された。そう痒症に対する治療は行われなかった。なお、本剤の過量投与に関するデータは限られているため、特定の治療法はない。
9. 適用上の注意 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	PTP 包装の薬剤に共通の注意事項であるため設定した。
10. その他の注意 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、AUC 比較で臨床曝露量未満に相当する用量から消化管（舌を含む）及び皮膚の上皮の萎縮、炎症又は変性、並びに角膜の上皮萎縮、半透明化及び白濁が認められ、角膜の白濁については回復性が確認されていない。	本剤の動物実験において認められている所見について、情報を提供するため記載した。

1.8.4　　添付文書（案）

添付文書（案）を添付する。

2016年3月作成（第1版）

最新の添付文書を参照する

日本標準商品分類番号
874291

劇薬、処方箋医薬品：
注意－医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

タグリッソ®錠40mg
タグリッソ®錠80mg

オシメルチニブメシル酸塩錠

TAGRISSO®

	タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	2015年11月	

貯　　法：室温保存
有効期間：製造後1.5年（外箱に表示の期限内に使用すること）

【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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）
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。（「慎重投与」の項参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

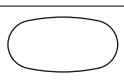
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名	タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
成分・含量（1錠中）	オシメルチニブ40mg（オシメルチニブメシル酸塩として47.7mg）	オシメルチニブ80mg（オシメルチニブメシル酸塩として95.4mg）
添加物	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、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄	

2. 性状

販売名	タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
剤形	明るい灰みの黄赤の円形のフィルムコーティング錠	明るい灰みの黄赤の楕円形のフィルムコーティング錠
外形 表面		
外形 裏面		
外形 側面		
直径	約9mm	約14.5mm x 約7.3mm
厚さ	約4.0mm	約5.3mm
重量	約0.26g	約0.52g
識別コード	AZ40	AZ80

【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

＜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】

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。

＜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剤を休薬する。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	Grade3以上	Grade2以下に改善するまで本剤を休薬する。Grade2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Grade2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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。］（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

(2) 中等度又は重度の肝機能障害のある患者［血漿中濃度が上昇するおそれがある。］

(3) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT間隔延長が起こるおそれがある。］（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) 間質性肺疾患があらわれることがあり、特に本剤投与開始12週間以内の発現が多いことが報告されている。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。必要に応じて、動脈血酸素分圧（PaO_2）、動

脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）

(2) QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照）

(3) 血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

(4) ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「重大な副作用」の項参照）

3. **相互作用**

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はBreast Cancer Resistance Protein（BCRP）を阻害することが示されている。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導剤 フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ（St John's Wort）等	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（【薬物動態】の項参照）	左記薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン、サラゾスルファピリジン等	左記薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態をよく観察して、副作用の発現に十分注意すること。（【薬物動態】の項参照）	本剤のBCRP阻害作用により、左記薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン、プロカインアミド、オンダンセトロン、クラリスロマイシン等	QT間隔延長を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

4. **副作用**

EGFR T790M変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第II相部分及び国際共同第II相試験（AURA2試験）の併合成績において、安全性評価対象症例411例（日本人80例を含む）中355例（86.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等155例（37.7%）、下痢150例（36.5%）、皮膚乾燥・湿疹等117例（28.5%）、爪の障害（爪囲炎を含む）96例（23.4%）等であった。また、日本人集団では80例中75例（93.8%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等45例（56.3%）、爪の障害（爪囲炎を含む）31例（38.8%）、下痢29例（36.3%）、皮膚乾燥・湿疹等24例（30.0%）、間質性肺疾患5例（6.3%）等であった。（承認時）

副作用の頻度については、EGFR T790M変異陽性の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第II相部分及び国際共同第II相試験（AURA2試験）の併合成績に基づき記載した。

(1) **重大な副作用**

1) **間質性肺疾患**（2.7%）：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。

2) **QT間隔延長**（2.9%）：QT間隔延長があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

3) **血小板減少**（12.7%）、**好中球減少**（8.0%）、**白血球減少**（9.2%）、**貧血**（5.1%）：血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

4) **肝機能障害**（7.8%）：ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

	10%以上	10%未満1%以上	1%未満
皮膚	発疹・ざ瘡等、皮膚乾燥・湿疹等、爪の障害（爪囲炎を含む）、そう痒症	脱毛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱	皮膚潰瘍、毛髪障害、毛質異常、多毛症、爪毒性、爪痛、皮膚疼痛、皮膚変色、皮膚感染、皮膚反応、皮膚嚢腫、蕁麻疹、黄色板腫、皮脂欠乏性湿疹、過角化、斑、類天疱瘡、光線過敏性反応、毛細血管拡張症、蜂巣炎、裂傷、皮膚擦過傷、メラノサイト性母斑
消化器	下痢、口内炎	嘔吐、食欲減退、便秘、口内乾燥、腹痛、胃食道逆流性疾患	口唇炎、口唇びらん、舌痛、口腔知覚不全、腹部膨満、上部消化管炎症、消化不良、腹部不快感、心窩部不快感、食道痛、胃腸炎、呼気臭、便意切迫、肛門周囲痛、痔出血、放屁
血液		リンパ球減少症	活性化部分トロンボプラスチン時間延長、内出血発生の増加傾向、播種性血管内凝固、汎血球減少症、脾臓梗塞
神経		味覚異常、頭痛、めまい、末梢性ニューロパチー	末梢性感覚ニューロパチー、感覚鈍麻、振戦、脳梗塞、回転性めまい、体位性めまい、記憶障害、異常感覚、構語障害、知覚過敏
眼		眼乾燥、結膜炎、霧視	眼瞼炎、角膜炎、黄斑浮腫、網膜出血、眼感染、白内障、流涙増加、眼刺激、羞明、視力低下、視力障害、夜盲、眼そう痒症、眼精疲労、眼の異物感
呼吸		呼吸困難、鼻乾燥	気管支炎、肺感染、細菌性肺炎、肺塞栓症、インフルエンザ、鼻出血、鼻漏、鼻の炎症、鼻咽頭炎、咽頭炎、鼻炎、鼻粘膜障害、咽頭出血、咽頭潰瘍、咽喉乾燥、喉頭痛、気胸、気縦隔症、胸膜炎、咳嗽、湿性咳嗽、労作性呼吸困難、しゃっくり、発声障害
循環器			駆出率減少、動悸、非心臓性胸痛、房室ブロック
腎臓			クレアチニン増加、頻尿、尿路感染、膀胱炎、排尿困難、血尿、腎結石症、腎機能障害
全身		疲労、無力症、発熱、ほてり	末梢性浮腫、悪寒、四肢膿瘍、倦怠感、顔面浮腫
筋骨格系		筋痙縮、関節痛	筋肉痛、四肢痛、背部痛、筋骨格痛、頚部痛、筋骨格硬直、後天性鉤爪趾、骨盤痛
感染症			耳感染、外耳炎、乳頭炎
代謝及び栄養障害			脱水、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低リン酸血症、高コレステロール血症
精神障害			うつ病、錯乱状態、幻覚、易刺激性
血管障害			深部静脈血栓症、静脈炎、高血圧
泌尿器・生殖器			外陰腟痛
その他		体重減少、ALP増加	低アルブミン血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、高リパーゼ血症、アミラーゼ増加、血中コレステロール増加

5. **高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量に相当する用量から胚死亡、胎児重量の減少、胎児及び出生児の生存率低下、並びに成長抑制が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相

当する用量から卵巣の黄体変性、子宮及び膣の上皮菲薄化、炎症又は変性、並びに雌受胎能への影響が認められている。］

(2) パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［ラット及びイヌにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄性生殖器の変化（精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少等）が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄受胎能への影響が認められている。］

(3) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［本剤又は本剤の代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明である。動物実験（ラット）で授乳中の母動物へ本剤を投与した際、本剤及び本剤の代謝物が授乳された児に検出され、成長及び生存への悪影響が認められている。］

7. **小児等への投与**

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. **過量投与**

臨床試験において、80mgを超える用量を反復投与した際に、発疹、下痢等の副作用の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。過量投与が認められた場合には、本剤を休薬し、必要に応じて対症療法を行うこと。

9. **適用上の注意**

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

10. **その他の注意**

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から消化管（舌を含む）及び皮膚の上皮の萎縮、炎症又は変性、並びに角膜の上皮萎縮、半透明化及び白濁が認められ、角膜の白濁については回復性が確認されていない。

【薬物動態】

1. **血中濃度**[1)]

(1) 外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤を単回経口投与したときの血漿中濃度

国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第I相部分において、外国人進行非小細胞肺癌患者（11例）に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は中央値で約6時間（範囲：2～24時間）であり、終末相における消失半減期は平均で48.6時間（標準偏差：6.5時間）であった。なお、本剤投与時のオシメルチニブの最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与後0時間から72時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}72)}$）は20～240mg[注)]の用量範囲で用量に比例して増加した。外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りである。

注）本剤の承認用法・用量は80mgの1日1回投与である。

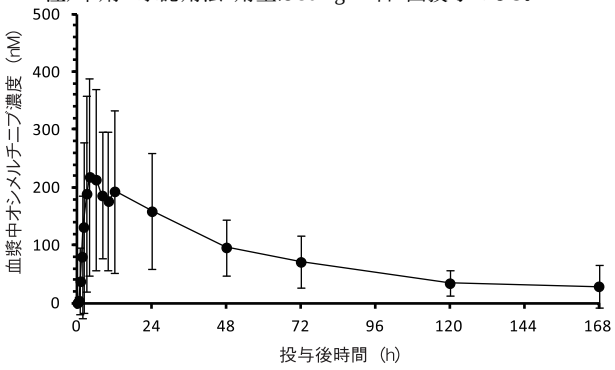


図　外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときの血漿中オシメルチニブ濃度推移（算術平均±標準偏差、n=11）

表　外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=11）

C_{max}（nM）	t_{max}（h）[a]	AUC（nM･h）[b]	$t_{1/2}$（h）[b]
247.2±173.6	6（2.07～23.83）	12170±7340	48.6±6.5

C_{max}　最高血漿中濃度
t_{max}　最高血漿中濃度到達時間
AUC　投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$t_{1/2}$　終末相における消失半減期
a　中央値（範囲）
b　n=9

(2) **日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを反復経口投与したときの血漿中濃度**

国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第II相部分において、日本人進行非小細胞肺癌患者（32例）に本剤80mgを1日1回反復経口投与したとき、オシメルチニブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間（$t_{ss,max}$）は中央値で約6時間（範囲：2～11時間）であった。日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを反復経口投与したときのオシメルチニブの血漿中濃度推移並びにオシメルチニブ及びその活性代謝物（AZ5104及びAZ7550）の薬物動態パラメータは以下の通りである。

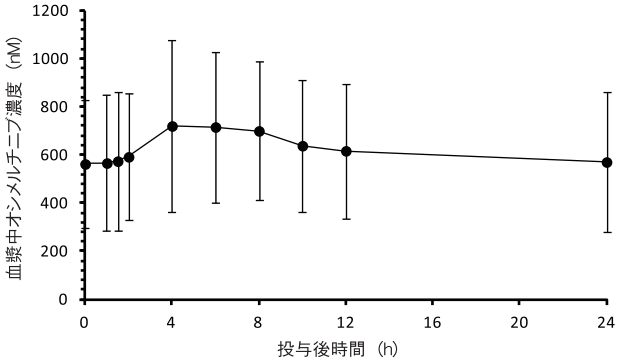


図　日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目における血漿中オシメルチニブ濃度推移（算術平均±標準偏差、n=32）

表　日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目におけるオシメルチニブ、AZ5104及びAZ7550の薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=32）

	$C_{ss,max}$（nM）	$t_{ss,max}$（h）[a]	AUC_{ss}（nM･h）
オシメルチニブ	782.4±333	6（2～11.05）	14980±6809
AZ5104	80.43±46.83	6.04（0～23.93）	1619±972.3
AZ7550	60.75±17.09	8（0～11.95）	1260±378.5

$C_{ss,max}$　定常状態における最高血漿中濃度
$t_{ss,max}$　定常状態における最高血漿中濃度到達時間
AUC_{ss}　定常状態における投与間隔での血漿中濃度時間曲線下面積
a　中央値（範囲）

(3) **食事の影響**（外国人における成績）[2)]

進行非小細胞肺癌患者（34例）に本剤80mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、オシメルチニブのAUC及びC_{max}に食事による影響は認められなかった。

2. **分布**

国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第I相部分において、外国人進行非小細胞肺癌患者（11例）に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの定常状態におけるみかけの分布容積は約1200Lであり、全身の組織に広く分布することが示唆された[1)]。オシメルチニブは血漿中タンパク質と共有結合することにより、血漿中で不安定であるため、血漿蛋白結合率は算出できなかった。

3. **代謝**

*In vitro*試験において、オシメルチニブの代謝には主にCYP3A4及びCYP3A5が関与することが示唆された[3)]。

血漿中に2種の活性代謝物（AZ5104及びAZ7550：ともにN-脱メチル体。ただし、代謝部位が異なる）が認められたが、これら代謝物の曝露量はオシメルチニブの約10%であった[1)]。ヒトの尿及び糞便には12種以上の成分が検出されたが、そのうちの5種の成分が投与量の1%以上の割合で存在しており、オシメルチニブ（1.9%）、AZ5104（6.6%）及びAZ7550（2.7%）が含まれていた[4)]。

4. **排泄**（外国人における成績）[4]
健康被験者に^{14}Cで標識した本剤20mg[注)]を単回経口投与したとき、84日間までに放射能（投与量の67.8%）は主に糞便中に未変化体又は代謝物として排泄され、尿中排泄率は約14.2%であった。尿中に排泄された未変化体は投与量の2%未満であった。
注）本剤の承認用法・用量は80mgの1日1回投与である。

5. **薬物相互作用**
(1) **オメプラゾールとの相互作用**（外国人における成績）[5]
健康被験者（57例）にオメプラゾールを5日間投与し、胃内pHを上昇させた条件にて、5日目に本剤80mgを併用投与したとき、オシメルチニブのAUC及びC_{max}に臨床上問題となる影響は認められなかった。
(2) **CYP1A2及びCYP3A4の誘導並びにP-糖蛋白質（P-gp）及びBCRPの関与**（*in vitro*試験成績）
*In vitro*試験成績から、オシメルチニブはCYP1A2及びCYP3A4を誘導すること、並びにオシメルチニブがP-gp及びBCRPの基質であることが示された[6),7)]。
(3) **CYP3A阻害剤との相互作用**（外国人における成績）[8]
進行非小細胞肺癌患者（36例）に本剤80mgを強力なCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール（200mgを1日2回）と併用投与したとき、オシメルチニブの曝露量に臨床上問題となる影響は認められなかった（C_{max}は20%［90%信頼区間：13%～27%］低下、AUCは24%［90%信頼区間：15%～35%］増加）。
(4) **CYP3A誘導剤との相互作用**（外国人における成績）[9]
進行非小細胞肺癌患者（41例）に本剤80mg/日を強力なCYP3A誘導剤であるリファンピシン（600mg/日を21日間投与）と併用投与したとき、オシメルチニブのAUC_{ss}は78%（90%信頼区間：76%～81%）、$C_{ss,max}$は73%（90%信頼区間：70%～76%）低下した。
(5) **CYP3A基質との相互作用**（外国人における成績）[10]
進行非小細胞肺癌患者（49例）に本剤80mg/日を反復投与した後、CYP3Aの基質であるシンバスタチン（40mg）を併用投与したとき、シンバスタチンの曝露量に臨床上問題となる影響は認められなかった（AUC及びC_{max}はそれぞれ9%［90%信頼区間：-8%～23%］及び23%［90%信頼区間：6%～37%］低下）。
(6) **BCRP基質との相互作用**（外国人における成績）[11]
進行非小細胞肺癌患者（44例）を対象に本剤80mg/日を反復投与した後、BCRPの基質であるロスバスタチン（20mg）を併用投与したとき、ロスバスタチンのAUC及びC_{max}はそれぞれ35%（90%信頼区間：15%～57%）及び72%（90%信頼区間：46%～103%）増加した。

6. **薬物動態とQT間隔との関連性**[12]
国際共同第II相試験（AURA2試験）において、本剤を80mgの用量で1日1回反復投与された210例の進行非小細胞肺癌患者において本剤がQT間隔に及ぼす影響を評価した。単回投与時及び反復投与後の定常状態時にデジタルECGを頻回測定し、血漿中未変化体濃度とQT間隔との関連性を評価した。血漿中未変化体濃度とQTc間隔との関係を解析したところ、本剤の投与に起因するQTc間隔の延長は平均で14ms、その90%信頼区間の上限は16msと予測された。

【臨床成績】

1. **国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第II相部分**[13]
EGFRチロシンキナーゼ阻害薬による治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性[注)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（201例）を対象として、本剤80mgの有効性及び安全性について検討した。有効性解析対象集団（199例）における奏効率は61.3%（122/199例）（95%信頼区間54.2～68.1%）であった。（2015年5月時点のカットオフデータに基づく集計）

2. **国際共同第II相試験（AURA2試験）**[14]
EGFRチロシンキナーゼ阻害薬による治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性[注)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（210例）を対象として、本剤80mgの有効性及び安全性について検討した。有効性解析対象集団（199例）における奏効率は70.9%（141/199例）（95%信頼区間：64.0～77.1%）であった。（2015年5月時点のカットオフデータに基づく集計）
※本剤の生存期間等に関する試験成績は得られていない。
注）コバスEGFR変異検出キットが使用された。当該検査法との同等性が確認されたコバスEGFR変異検出キットv2.0がコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

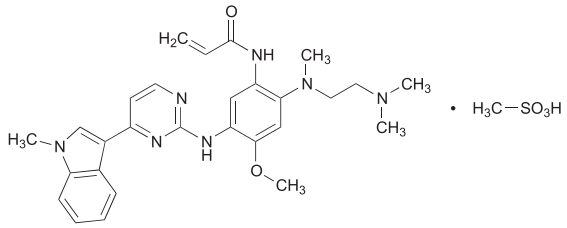
【薬効薬理】

作用機序：
本剤は、活性化変異（L858R等）のみでなく、T790M変異も有するEGFRチロシンキナーゼに対して阻害作用を示し、EGFR T790M変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[15]。

抗腫瘍効果
*In vitro*試験：
本剤は、EGFR活性化変異を有する非小細胞肺癌（NSCLC）由来PC9細胞株（Ex19del）、EGFR活性化変異及びT790M変異を有するNSCLC由来H1975（L858R/T790M）及びPC9VanR（Ex19del/T790M）細胞株の増殖を抑制した[16]。
*In vivo*試験：
本剤は、EGFR活性化変異を有するNSCLC由来H3255（L858R）及びPC9細胞株、並びにH1975及びPC9VanR細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[17)]。また、EGFR活性化変異及びT790M変異を肺で発現させたトランスジェニックマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[18)]。さらに、本剤は、PC9細胞株を脳内[19)]及び軟膜腔[20)]に移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オシメルチニブメシル酸塩（Osimertinib Mesilate）（JAN）
化学名：*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
構造式：



分子式：$C_{28}H_{33}N_7O_2 \cdot CH_4O_3S$
分子量：595.71
性　状：本品は白色～褐色の粉末である。

【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。

【包装】

タグリッソ錠40mg：［PTP］28錠（7錠×4）
タグリッソ錠80mg：［PTP］14錠（7錠×2）

【主要文献】

1) 社内資料（非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/II相試験（AURA試験）及び国際共同第II相試験（AURA2試験）で認められた体内動態，2015）
2) 社内資料（体内動態に及ぼす食事の影響，2015）
3) 社内資料（代謝に関与する代謝酵素，2014）
4) 社内資料（ヒトに［^{14}C］-オシメルチニブを投与したマスバランス試験，2015）
5) 社内資料（プロトンポンプ・インヒビターとの相互作用試験，2015）
6) 社内資料（CYPに対する誘導作用［*in vitro*試験］，2014）
7) 社内資料（P-糖蛋白質及びBreast Cancer Resistance Proteinの関与［*in vitro*試験］，2013）
8) 社内資料（CYP3A阻害剤との相互作用試験，2015）
9) 社内資料（CYP3A誘導剤との相互作用試験，2015）
10) 社内資料（CYP3A基質との相互作用試験，2015）
11) 社内資料（BCRP基質との相互作用試験，2015）
12) 社内資料（血漿中濃度とQT間隔との関連性，2015）
13) 社内資料（非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第II相部分，2015）
14) 社内資料（非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相試験

（AURA2試験），2015）
15) Cross, D.A., et al.: Cancer Discov., 4(9), 1046, 2014
16) 社内資料（*In vitro*における細胞増殖抑制作用，2014）
17) 社内資料（EGFR依存性腫瘍異種移植モデルにおける抗腫瘍作用，2013～2014）
18) 社内資料（EGFRm/T790M変異を有するトランスジェニックモデルにおける抗腫瘍作用，2012）
19) 社内資料（脳転移異種移植モデルにおける抗腫瘍作用，2014）
20) Nanjo, S., et al.: Oncotarget, 7(4), 3847, 2016

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号
0120-189-115
FAX 06-6453-7376

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、薬価基準収載から1年を経過する月の末日まで、投薬（あるいは投与）は1回14日分を限度とされています。

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2016

AstraZeneca

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

TAG
PI590イ
BBG63A

1.9 一般的名称に係る文書

タグリッソ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.9.1　JAN

（日本名）オシメルチニブメシル酸塩、（英名）Osimertinib Mesilate

1.9.2　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 一メタンスルホン酸塩

（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

1.9.3　INN

osimertinib

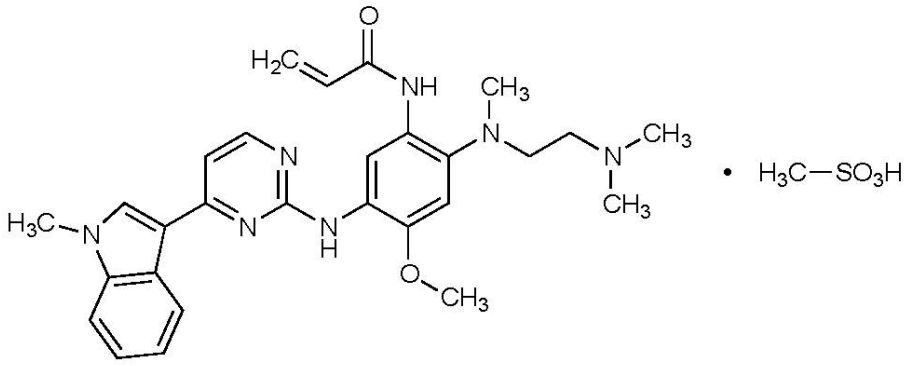
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

タグリッソ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	*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
構造式	
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 80 mg 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	タグリッソ錠 40 mg は 1 錠中、オシメルチニブメシル酸塩として 47.7 mg を含有する。 タグリッソ錠 80 mg は 1 錠中、オシメルチニブメシル酸塩として 95.4 mg を含有する。
毒性	単回投与毒性 （反復投与毒性試験の結果より推定）

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	最小致死量 (mg/kg)
ラット	経口	100, 300, 1000	300～1000
イヌ	経口	100, 200, 400	＞400

表 1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

反復投与毒性

動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	1 カ月間 経口	4, 10, 40/20	＜4	中性脂肪、コレステロール及び蛋白の減少、白血球数増加、赤血球系パラメーター減少、角膜上皮萎縮、精細管変性、精巣上体の精子減少、子宮の上皮菲薄化、卵巣の黄体変性、腸間膜リンパ節の赤血球貪食
ラット	3 カ月間 経口	1, 10, 40/20	1	白血球数増加、フィブリノーゲン増加、角膜上皮萎縮、皮膚の痂皮形成、舌上皮萎縮、胃の上皮萎縮、泡沫状肺胞マクロファージ集簇の増加、精巣の精子滞留、精巣上体・前立腺重量減少、子宮・膣の上皮菲薄化、ハーダー腺（単細胞壊死、細胞浸潤）、雄乳腺萎縮、腸間膜リンパ節（赤血球貪食）、脾臓の造血亢進
イヌ	1 カ月間 経口	2, 6, 20/12	＜2	フィブリノーゲン・コレステロール増加、アルブミン減少、上皮萎縮（角膜、皮膚、舌）、精細管萎縮、精巣上体（円形胚細胞）、腸粘膜の萎縮・炎症、
イヌ	3 カ月間 経口	1, 3, 10/6	3	フィブリノーゲン・コレステロール増加、アルブミン減少、好中球増加、角膜上皮萎縮、精細管萎縮、精巣上体（精子減少）

副作用

副作用発現率（臨床検査異常を含む）
国際共同第Ⅱ相試験の日本人の安全性評価対象症例 80 例中 75 例（93.8%）

副作用	例数
下痢	29 例（36.3%）
爪囲炎	26 例（32.5%）
発疹	20 例（25.0%）
血小板数減少	20 例（25.0%）
白血球数減少	20 例（25.0%）
皮膚乾燥	19 例（23.8%）

会社：アストラゼネカ株式会社　　製剤：輸入

1.12 添付資料一覧
AZD9291

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
第3部（モジュール3） 品質に関する文書						
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬						
3.2.S.1 一般情報						
3.2.S.1.1	名称	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	構造	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	一般特性	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2 製造						
3.2.S.2.1	製造業者	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	原材料の管理	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3 特性						
3.2.S.3.1	構造及びその他の特性の解明	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	不純物	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	ロット分析	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質						
3.2.S.5	標準品又は標準物質	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系						
3.2.S.6	容器及び施栓系	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性						
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	安定性データ	AstraZeneca	20[redacted]-	海外	社内資料	評価資料
3.2.P 製剤						
3.2.P.1 製剤及び処方						
3.2.P.1	製剤及び処方	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
3.2.P.2.1	製剤成分	AstraZeneca	ー	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
AZD9291

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
3.2.P.2.2	製剤	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3　製造						
3.2.P.3.1	製造者	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4　添加剤の管理						
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5　製剤の管理						
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.6　標準品及び標準物質						
3.2.P.6	標準品又は標準物質	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7　容器及び施栓系						
3.2.P.7	容器及び施栓系	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8　安定性						
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	安定性データ	AstraZeneca	20[redacted]-	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
3.2.A その他						
該当なし						
3.2.R 各極の要求資料						
該当なし						
3.3 参考文献						
3.3.1	[redacted]	[redacted]	－	－	[redacted]	－
3.3.2	[redacted]	[redacted]	－	－	[redacted]	－
3.3.3	[redacted]	[redacted]	－	－	[redacted]	－
3.3.4	[redacted]	[redacted]	－	－	[redacted]	－
3.3.5	[redacted]	[redacted]	－	－	[redacted]	－
3.3.6	[redacted]	[redacted]	－	－	[redacted]	－
3.3.7	[redacted]	[redacted]	－	－	[redacted]	－

1.12 添付資料一覧
AZD9291

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書						
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	AZD9291, AZ13575104 and AZ13597550 Secondary Kinase Selectivity	AstraZeneca , [redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.2	In Vitro Enzyme and Cellular primary pharmacology for AZD9291 and metabolites AZ13575104 and AZ13597550	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.3	AZD9291 Mechanism of action	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.4	To test the activity of AZD9291 and its metabolite AZD5104 and competitor compounds against Her2 and Her3 in ligand driven system and in an amplified setting	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.5	Mass Spectrometric Analysis of Recombinant EGFRm (T790M) to Determine the Binding Site of AZ13552748	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.6	To test the ability of AZD9291, AZ13575104 and AZ13597550 to inhibit in vitro proliferation of a panel of NSCLC cell lines expressing either mutant or wild type EGFR	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.7	In vitro investigation to determine whether the EGFR T790M mutation would be an acquired resistance mechanism to AZD9291 when used in a first line mutant EGFR NSCLC setting	AstraZeneca, [redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.8	In vitro investigation of resistance to gefitinib, afatinib, WZ4002 or AZD9291 in PC9 cells comparing time to resistance in an EGFR mutant first line setting	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.9	Effect of AZD9291 on In Vivo Tumour Growth of EGFR Single Mutant, EGFR Double Mutant and EGFR Wild Type Xenograft Models	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.10	Long Term Administration of AZD9291 and Gefitinib in a PC9 NSCLC Xenograft Model (Study 2)	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.11	Long Term Administration of AZD9291, Gefitinib and Afatinib in the NCIH3255 NSCLC Xenograft Model	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.12	Long Term Administration of AZD9291 in the NCI-H1975 NSCLC Xenograft Model	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.1.1.13	Effect of AZ13575104, an Active Metabolite of AZD9291, on In Vivo Tumour Growth of EGFR Single Mutant, EGFR Double Mutant and EGFR Wild Type Xenograft Models	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.14	Effect of AZD9291 on phosphorylated biomarkers from in vivo xenografts representing EGFR wild type (A431), activating (PC9) and resistant (H1975) NSCLC disease settings	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.15	Effect of AZD9291 on In Vivo Tumour Growth of EGFR Double Mutant bi-transgenic NSCLC model	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.16	In Vivo Anti-tumour Efficacy of AZD9291 in Brain Metastasis Xenograft Models in Mice	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験						
4.2.1.2.1	AZD9291: Selectivity Screening in Radioligand Binding, Enzyme, Functional and Electrophysiological Assays in vitro	[redacted], AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.2.2	AZ13575104: Selectivity Screening in Radioligand Binding, Enzyme, Functional and Electrophysiological Assays in vitro	[redacted], AstraZeneca, [redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.2.3	AZ13597550: Selectivity Screening in Radioligand Binding, Enzyme and Electrophysiological Assays in vitro	[redacted], AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.2.4	AZD9291: Selectivity Screening in Radioligand Binding, Enzyme Activity and Functional Assays in vitro	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2.5	AZ13575104: Selectivity Screening in Radioligand Binding, Enzyme Activity and Functional Assays in vitro	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2.6	AZ13597550: Selectivity Screening in Radioligand Binding, Enzyme Activity and Functional Assays in vitro	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2.7	AZ13540729; AZ13538357, AZ13540484, AZ13455821, AZ13552748 and AZ13370551: One Day Oral Toxicity Study in the Rat with Assessment of Insulin and Glucose	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3.1	AZD9291: Nervous System, Visual, Respiratory and Gastrointestinal Transit Effects in the Han Wistar Rat following Single Oral Administration	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.1.3.2	AZD9291: Effects on Human Ether-a-go-go-related Gene (hERG) Encoded Potassium Channel in vitro	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.3	AZ13552748 : Selectivity Screening in Cardiac Ion Channel Electrophysiological Assays in vitro	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.4	AZ13575104 : Selectivity Screening in Cardiac Ion Channel Electrophysiological Assays in vitro	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.5	AZ13597550 : Selectivity Screening in Cardiac Ion Channel Electrophysiological Assays in vitro	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.6	AZD9291: Cardiovascular Effects in Conscious, Telemetered Beagle Dogs following Single Oral Administration	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.7	Cardiovascular Effects of AZ13552748 in vivo: Rat Telemetry Author: Jon Curwen BSc M.Phil AstraZeneca Cancer	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.8	AZ13540484 and AZ13552748: Cardiovascular Effects in Anaesthetised Guinea-Pigs following Intravenous Infusion	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
該当なし						
4.2.1 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1	Validation of a high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) method for the determination of AstraZeneca AZD9291, AZ13597550 and AZ13575104 concentrations in rat and dog plasma	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.2	AZD9291: Validation of an analytical method for the determination of AZD9291 and metabolites (AZ13597550 and AZ13575104) in rat plasma using protein precipitation followed by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.3	AZD9291: Partial validation of a method for the determination of AZD9291 and metabolites (AZ13597550 and AZ13575104) in dog plasma using protein precipitation followed by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.4	Investigation of ISR Failure and Further Development of an Analytical Method for the Determination of AZ13575104 in Rat and Dog Plasma by LC MS/MS	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧
AZD9291

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.1.5	Qualification of a method for the determination of AZD9291, AZ13575104 and AZ13597550 in rat plasma using protein precipitation followed by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (LC-MS/MS)	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.6	Administration of AZD9291 in the rat following oral administration to produce plasma to investigate a rat bioanalytical method	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.7	AZD9291: Validation for the Determination of AZD9291 and its metabolites AZ13597550 and AZ13575104 in Human Plasma	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.8	AZD9291: Validation for the Determination of AZD9291 and its Metabolites AZ13597550 and AZ13575104 in Human Plasma (Increased Range)	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.9	AZD9291: Validation for the Determination of AZD9291, AZ13575104 and AZ13597550 in Human Cerebrospinal Fluid (CSF): Bovine Serum Albumin (10: 1 v/v) by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.10	AZD9291: Validation for the Determination of AZD9291, AZ13575104 and AZ13597550 in Human Plasma Ultrafiltrate (PUF)	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.11	AZD9291: Validation for the Determination of AZD9291, AZ13575104 and AZ13597550 in Human Urine	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.12	Bioanalytical Method for the Determination of AZD9291, AZ13597550 and AZ13575104 in Rat and Dog EDTA Plasma after Protein Precipitation using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry Detection	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.13	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Itraconazole and its Metabolite Hydroxy-itraconazole in Human	[redacted] (UK)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1.14	An Investigation into the Long term Storage Stability of Itraconazole and Hydroxy-Itraconazole in Human Plasma using Liquid	[redacted] (UK)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1.15	Partial Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Itraconazole and Hydroxy-Itraconazole in Human Plasma	[redacted] (UK)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1.16	Validation of a Method for the Determination of Rifampin in human plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted] (UK)	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.1.17	Validation of an analytical procedure for the determination of 4 beta hydroxycholesterol in human plasma using liquid/liquid extraction	[redacted] (UK)	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1.18	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma using Liquid-Liquid	[redacted] (UK)	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1.19	Validation of a Method for the Determination of Simvastatin and Simvastatin Acid in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted] (UK)	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1.20	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Simvastatin and Simvastatin Acid in Human Plasma using Solid Phase	[redacted] (UK)	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1.21	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of Simvastatin and Simvastatin Acid in Human Plasma using Solid Phase	[redacted] (UK)	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1.22	Validation of a Method for the Determination of Rosuvastatin and Metabolites (n-desmethyl Rosuvastatin and Rosuvastatin Lactone) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted] (UK)	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2.1	The plasma, brain and tumour pharmacokinetics of AZD9291, AZ13575104 and AZ13597550 following oral administration of AZD9291 to tumour bearing (H1975 cell line) female SCID mice	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.2	Pharmacokinetics of AZD9291 following intravenous and oral administration in the rat	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.3	AZD9291: The disposition of [14C]AZD9291 following oral and intravenous administration in the dog	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.4	Exposure in male beagle dogs following oral administration of a 20 mg dose of AZD9291 mesylate salt as a solution, or solid in a capsule and tablets	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3.1	The tissue distribution of total radioactivity in the rat following oral administration of [14C]AZD9291 (quantitative whole body autoradiography)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3.2	AZD9291 and metabolites AZ13575104 and AZ13597550: investigation of plasma protein binding in vitro in mouse, rat, rabbit, dog, and human and in human albumin and α1-acid glycoprotein by ultrafiltration	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.3.3	Investigation into the in vitro stability of AZD9291 with mouse, rat, dog and human plasma and plasma protein solutions	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3.4	The stability, non-specific binding and covalent binding of [14C]AZD9291 in rat and human plasma and human serum albumin	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3.5	In vitro covalent binding of [3H]-labelled AZD9291 to human hepatic proteins in human hepatocyte incubations	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3.6	In vitro covalent binding of [3H]-labelled AZD9291 to rat hepatic proteins in rat hepatocyte incubations	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4.1	Metabolism of AZD9291 in rat, mouse, dog and human hepatocytes	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.2	Determination of the human Cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of AZ5104 and AZ7550	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.3	Report CYP Reaction Phenotyping	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.4	Determination of the human cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of AZD9291 and formation of metabolites AZ5104 and AZ7550.	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.5	Determination of the human CYP isoforms responsible for the formation of the N-desmethyl and N-oxide metabolites of AZD9291.	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.6	AZD9291: Metabolite Profiling and Characterisation Following Multiple Oral Administration of AZD9291 to Patients in a Phase-I/II, Open Label, Multi-Centre Clinical Study (D5160C00001)	AstraZeneca	2015.1 - 2015.5	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.7	Metabolite Profiles of AZD9291 in Healthy Male Volunteers Following Single Oral Administration of [14C]-AZD9291	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.5.1	AZD9291: Mass balance and radioactive pharmacokinetics following oral and intravenous administration of [14C]AZD9291 to the rat	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
4.2.2.6.1	The classification of AZD9291 permeability characteristics in Caco-2 Cells, as part of the biopharmaceutical classification system	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.6.2	Evaluation of induction potential of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 by AZD9291 in human hepatocytes	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.3	Evaluation of induction properties of AZ13552748 (AZD9291) on cytochromes P450 mRNA level: in vitro experiments using HepaRG cells	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.4	Evaluation of induction properties of AZ5104 on cytochromes P450 mRNA Level: in vitro experiments using HepaRG® cells	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.5	Evaluation of induction properties of AZ13597550 on cytochromes P450 mRNA Level: in vitro experiments using HepaRG® cells	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.6	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in Human Liver Microsomes	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.7	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in Human Liver Microsomes	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.8	Assessment of the Cytochrome P450 CYP2A6 and CYP2E1 Inhibition Potential of AZ13575104 and AZ13552748 in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.9	Assessment of the CYP3A4/5 Time Dependent Inhibition (K_I/k_{inact}) Potential of AZD9291 in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.10	Assessment of the Cytochrome P450 Time Dependent Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in Human Liver Microsomes	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.11	Assessment of the Cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4/5 inhibition potential of AZ5104 in human liver microsomes	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.12	Assessment of the Cytochrome P450 2B6, 2C8 and 3A4/5 inhibition potential of AZ5104 in human liver microsomes	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.13	Assessment of the Cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4/5 time dependent inhibition potential of AZ5104 in human liver microsomes	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.14	Assessment of the Cytochrome P450 inhibition potential of AZ7550 in human liver microsomes for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.2.6.15	Assessment of the Cytochrome P450 inhibition potential of AZ7550 in human liver microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.16	Assessment of the Cytochrome P450 Time Dependent Inhibition Potential of AZ13597550 in Human Liver Microsomes	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.17	AZD9291: The assessment of AZD9291 as an inhibitor of UGT1A1 and UGT2B7	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.18	Assessment of AZD9291, and its metabolites AZ7550 and AZ5104, as substrates of the human efflux transporters P-gp and BCRP in transfected MDCK cells, and of the human hepatic uptake transporters OATP1B1 and OATP1B3 in transfected HEK293 cells	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.19	Assessment of the human P-gp (P-glycoprotein, ABCB1) inhibition potential of AZ2748 (AZD9291) in MDCKII-MDR1 cells	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.20	AZD9291: Assessment of AZD9291 as an inhibitor of human transporter protein BCRP	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.21	Assessment of the Human BCRP (Breast cancer resistance protein, ABCG2) Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in Caco-2 Cells	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.22	Assessment of AZD9291 as an inhibitor of the human uptake transporters OATP1B3, OAT1, and OAT3, and as an inhibitor of the human efflux transporters MATE1 and MATE2K in transfected HEK293 cells	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.23	Assessment of the OATP1B1 (SLCO1B1) inhibition potential of AZ2748 (AZD9291) in HEK293-OATP1B1 cells	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.24	Assessment of the OCT2 (SLC22A2) inhibition potential of AZ13552748 (AZD9291) in HEK293-OCT2 cells	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6.25	Simulating the Drug-Drug Interaction Potential of AZD9291 as a Victim or as a Perpetrator using Simcyp® (V14R1) Based on Data from in vitro Studies and Clinical Studies	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
該当なし						
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 急性毒性試験						
該当なし						

1.12 添付資料一覧
AZD9291

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1	AZD9291: Maximum Tolerated Dose Oral Toxicity Study in the Rat	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2.2	AZ13540484, AZ13552748: 7 Day Oral Gavage MTD Toxicity Study in the Rat	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2.3	AZ13552748: 14 Day Oral Toxicity Study in the Rat	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2.4	AZ13552748: Maximum Tolerated Dose and Repeated Dose Oral Toxicity Study in the Dog	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2.5	AZD9291: One Month Oral Toxicity Study with Assessment of Recovery in the Rat - report Amendment	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.6	AZD9291: Three Month Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat - Report Amendment	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.7	AZD9291: One Month Oral Toxicity Study with Assessment of Recovery in the Dog - Report Amendment	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.8	AZD9291: Three Month Oral (Gavage) Toxicity Study in the Dog	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 In Vitro試験						
4.2.3.3.1.1	AZD9291: Genetic Toxicity Evaluation Using the Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium TA 1535, TA 100, TA 1537 and TA 98 and Escherichia coli WP2uvrA (pKM101)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1.2	AZD9291: Genetic Toxicity Evaluation using the Mouse Lymphoma Cell Thymidine Kinase Locus Assay	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2 In Vivo試験						
4.2.3.3.2.1	AZD9291: Genetic Toxicity Evaluation Using the Rat Micronucleus Test After Two Oral Doses	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
該当なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
該当なし						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1	AZD9291: Oral (Gavage) Investigative Dose Range Finding Embryofetal Development and Pre and Post Natal Study in the Rat	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
該当なし						
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
該当なし						

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.2.3.6 局所刺激性試験						
該当なし						
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
該当なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験						
該当なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験 (雌ラットにおける腫瘍プロファイルの変化のメカニズムに関する試験)						
4.2.3.7.3.1	Ultrastructural Evaluation of Lungs Taken from the AZD9291 3-Month Rat Study	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.4 依存性試験						
該当なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
4.2.3.7.5.1	AZ13575104 and AZ12656575: One Month Investigatory Toxicity Study in the Rat	AstraZeneca	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6.1	AZ13548756: Genetic Toxicity Evaluation Using the Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium TA1535, TA100, TA1537 and TA98 and Escherichia coli WP2 uvrA pKM101	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6.2	AZ13550865: Genetic Toxicity Evaluation Using the Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium TA1535, TA100, TA1537 and TA98 and Escherichia coli WP2 uvrA (pKM101)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6.3	AZ13595454: Genetic Toxicity Evaluation Using the Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium TA1535, TA100, TA1537 and TA98 and Escherichia coli WP2 uvrA (pKM101)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6.4	AZ13564821: Genetic Toxicity Evaluation Using the Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium TA1535, TA100, TA1537 and TA98 and Escherichia coli WP2 uvrA (pKM101)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6.5	AZD9291: One Month Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7 光毒性試験						
4.2.3.7.7.1	AZD9291: Evaluation of in vitro phototoxicity on Balb/c 3T3 fibroblasts using the Neutral Red Uptake assay	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.3 参考文献						
4.3.1 薬理試験						
4.3.1.1	Cardiotoxicity of systemic agents used in breast cancer	Ades F, Zardavas D, Pinto AC, Criscitiello C, Aftimos P, Azambuja E.	—	—	The Breast 2014; 23(4): 317-28.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.1.2	Pharmacology Review section of the FDA Approval Package for afatinib (Gilotrif) NDA #201292. April 2013	—	—	—	—	—
4.3.1.3	Rebiopsy of Lung Cancer Patients with Acquired Resistance to EGFR Inhibitors and Enhanced Detection of the T790M Mutation using a Locked Nucleic Acid-Based Assay	Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, Riely GJ, Solomon SB, Zakowski MF, et al.	—	—	Clin. Cancer Res. 2011; 17: 1169-80.	—
4.3.1.4	Cellular hyperplasia in rats following continuous intravenous infusion of recombinant human epidermal growth factor	Breider MA, Bleavins MR, Reindel JF, Gough AW and de la Iglesia FA.	—	—	Vet Pathol 1996;33:184-94.	—
4.3.1.5	Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling	Chmielecki J, Foo J, Oxnard GR, Hutchinson K, Ohashi K, Somwar R, et al	—	—	Science Translational Medicine. 2011;3:90ra59.	—
4.3.1.6	The impact of EGFR T790M mutations and BIM mRNA expression on outcome in patients with EGFR-mutant NSCLC treated with erlotinib or chemotherapy in the randomized phase III EURTAC trial	Costa C, Molina MA, Drozdowskyj A, Gimenez-Capitán A, Bertran-Alamillo J, Karachaliou N, et al.	—	—	Clinical Cancer Research. 2014;20:2001-10.	—
4.3.1.7	AZD9291, an Irreversible EGFR TKI, Overcomes T790M-Mediated Resistance to EGFR Inhibitors in Lung Cancer	Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al.	—	—	Camcer Discov 2014; 4(9):1046-61.	—
4.3.1.8	Reduced NF1 expression confers resistance to EGFR inhibition in lung cancer	de Bruin EC, Cowell CF, Warne PH, Jiang M, Saunders RE, Melnick MA, et al.	—	—	Cancer Discovery. 2014;4:606-19.	—
4.3.1.9	MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling	Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al.	—	—	Science. 2007;316:1039-43.	—
4.3.1.10	PF00299804, an irreversible pan-ERBB inhibitor, is effective in lung cancer models with EGFR and ERBB2 mutations that are resistant to gefitinib	Engelman JA, Zejnullahu K, Gale CM, Lifshits E, Gonzales AJ, Shimamura T, et al.	—	—	Cancer Research. 2007;67:11924-32.	—
4.3.1.11	Pharmacology Review section of the FDA Approval Package for erlotinib (Tarceva) NDA 21-743. November 2004	—	—	—	—	—
4.3.1.12	A phase I dose escalation study of BIBW 2992, an irreversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor 1 (EGFR) and 2 (HER2) tyrosine kinase in a 2-week on, 2-week off schedule in patients with advanced solid tumours	Eskens FA, Mom CH, Planting AS, Gietema JA, Amelsberg A, Huisman H, et al.	—	—	British Journal of Cancer. 2008;98:80-5.	—
4.3.1.13	Cardiac safety of afatinib: review of clinical trial data	Ewer MS, Patel K, O'Brien D, Lorence RM.	—	—	J Clin Oncol 2014; 32 (suppl abstr e19037)	—
4.3.1.14	Cardiac toxicity of Trastuzumab-related regimens in HER2-overexpressing breast cancer	Ewer MS and O'Shaughnessy JA.	—	—	Clin Breast Cancer 2007;7(8):600-7.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.1.15	Discovery of a Potent and Selective EGFR Inhibitor (AZD9291) of Both Sensitizing and T790M Resistance Mutations That Spares the Wild-type Form of the Receptor	Finlay MR, Anderton M, Ashton S, Ballard P, Bethel PA, Box MR, et al.	－	－	J Med Chem 2014 Oct 1. [Epub ahead of print]	－
4.3.1.16	Managing treatment-related adverse events associated with egfr tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer	Hirsh V.	－	－	Curr Oncol. 2011;18:126-38.	－
4.3.1.17	ICH Topic S7A: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals; November 2000	－	－	－	－	－
4.3.1.18	ICH Topic S7B: The Nonclinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals; May 2005	－	－	－	－	－
4.3.1.19	ICHM3(R2) Guidance on Nonclincal Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (June 2009)	－	－	－	－	－
4.3.1.20	Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials	Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, Yeap BY, Jänne PA, Riely GJ, et al.	－	－	Clinical Cancer Res. 2009; 15(16):5267-73.	－
4.3.1.21	Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations	Janjigian YY, Smit EF, Groen HJ, Horn L, Gettinger S, Camidge DR, et al.	－	－	Cancer Discov. 2014;4:1036-45	－
4.3.1.22	LUX-Lung 4: A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Who Progressed During Prior Treatment With Erlotinib, Gefitinib, or Both	Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A, et al.	－	－	J Clin Oncol. 2013;31:3335-41.	－
4.3.1.23	The EGFR T790M mutation in acquired resistance to an irreversible second-generation EGFR inhibitor	Kim Y, Ko J, Cui Z, Abolhoda A, Ahn JS, Ou SH, et al.	－	－	Molecular Cancer Therapeutics. 2012;11:784-91.	－
4.3.1.24	EGFR mutation and resistance of non small-cell lung cancer to gefitinib	Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, et al.	－	－	N. Engl. J. Med. 2005; 352: 786-92.	－
4.3.1.25	BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models	Li D, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac LR, et al.	－	－	Oncogene. 2008;27:4702-11.	－
4.3.1.26	Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR	Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al.	－	－	The New England Journal of Medicine. 2010;362:2380-8.	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.1.27	Management of common toxicities in metastatic NSCLC related to anti-lung cancer therapies with EGFR-TKIs	Melosky B and Hirsh V.	―	―	Frontiers in Oncology 2014;4:238:1-6.	―
4.3.1.28	Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial	Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al.	―	―	The Lancet Oncology. 2012;13:528-38.	―
4.3.1.29	Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial	Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al.	―	―	The Lancet Oncology. 2010;11:121-8.	―
4.3.1.30	Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer	Mitsudomi T and Yatabe Y.	―	―	FEBS J. 2010; 277:301-8.	―
4.3.1.31	Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma	Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al.	―	―	N. Engl. J. Med. 2009; 361: 947-57.	―
4.3.1.32	Expression of a dominant negative mutant of epidermal growth factor receptor in the epidermis of transgenic mice elicits striking alterations in hair follicle development and skin structure	Murillas R, Larcher F, Conti CJ, Santos M, Ullrich A and Jorcano JL.	―	―	EMBO Journal 1995;14:5216-23.	―
4.3.1.33	Lung cancers with acquired resistance to EGFR inhibitors occasionally harbor BRAF gene mutations but lack mutations in KRAS, NRAS, or MEK1	Ohashi K, Sequist LV, Arcila ME, Moran T, Chmielecki J, Lin YL, et al.	―	―	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012;109:E2127-33.	―
4.3.1.34	Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumours harboring the T790M mutation	Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, Riely GJ, Chmielecki J, Kris MG, et al.	―	―	Clin. Cancer Res. 2011;17:1616-22.	―
4.3.1.35	Screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotyping	Oxnard GR, Miller VA, Robson ME, Azzoli CG, Pao W, Ladanyi M, et al.	―	―	J Thorac Oncol. 2012;7:1049-52.	―
4.3.1.36	Acquired Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib Is Associated with a Second Mutation in the EGFR Kinase Domain	Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al.	―	―	PloS Med 2005;2:e73.	―
4.3.1.37	Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer	Pao W, Chmielecki J.	―	―	Nature Reviews Cancer. 2010;10:760-74.	―
4.3.1.38	Cardiac safety of Lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials	Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS.	―	―	Mayo Clin Proc 2008;83(6):679-86.	―

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.1.39	Randomized phase II study of dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor inhibitor, versus erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer	Ramalingam SS, Blackhall F, Krzakowski M, Barrios CH, Park K, Bover I, et al.	－	－	J Clin Oncol. 2012;30:3337-44.	－
4.3.1.40	Evaluation of a convenient method of assessing rodent visual function in safety pharmacology studies: Effects of sodium iodate on visual acuity and retinal morphology in albino and pigmented rats and mice	Redfern WS, Storey S, Tse K, Hussain Q, Maung, KP, Valentin JP, et al.	－	－	J Pharmacol Toxicol Methods 2011;63(1):102-14.	－
4.3.1.41	Recombinant human epidermal growth factor induced structural changes in the digestive tract of cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis)	Reindel JF, Pilcher GD, Gough AW, Haskins JR and de la Iglesia FA.	－	－	Toxicologic Pathology 1996;24:669-80.	－
4.3.1.42	Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer	Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al.	－	－	N. Engl. J. Med. 2009;361:958-67.	－
4.3.1.43	Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial	Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al.	－	－	The Lancet Oncology. 2012;13:239-46.	－
4.3.1.44	Covalent EGFR inhibitor analysis reveals importance of reversible interactions to potency and mechanisms of drug resistance	Schwartz PA, Kuzmic P, Solowiej J, Bergqvist S, Bolanos B, Almaden C, et al.	－	－	PNAS 2014: 111(1):173-8.	－
4.3.1.45	First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations	Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Jänne PA, et al.	－	－	J Clin Oncol. 2008;26:2442-9.	－
4.3.1.46	Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors	Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al.	－	－	Science Translational Medicine. 2011;3:75ra26.	－
4.3.1.47	Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations	Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al.	－	－	J Clin Oncol. 2013;31:3327-34.	－
4.3.1.48	Chemogenomic profiling provides insights into the limited activity of irreversible EGFR Inhibitors in tumor cells expressing the T790M EGFR resistance mutation	Sos ML, Rode HB, Heynck S, Peifer M, Fischer F, Klüter S, et al.	－	－	Cancer Research. 2010;70:868-74.	－
4.3.1.49	HER2 Amplification: A Potential Mechanism of Acquired Resistance to EGFR Inhibition in EGFR-Mutant Lung Cancers That Lack the Second-Site EGFRT790M Mutation	Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME, Nebhan CA, Song X, de Stanchina E, et al.	－	－	Cancer Discovery. 2012;2:922-33.	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.1.50	Pharmacological effects of epidermal growth factor (EGF) with focus on the urinary and gastrointestinal tracts	Vinter-Jensen L.	―	―	APMIS 1999;107(Suppl 93):5-42.	―
4.3.1.51	Phase 1 evaluation of CO-1686, an irreversible, mutant-selective inhibitor of EGFR mutations (activating and T790M)	Wakelee H, Soria J, Camidge R, Gadgeel S, Goldman J, Varga A, et al	―	―	Oral presentation 93O at the European Lung Cancer Conference (ELCC), Geneva, Switzerland, 26-29 March 2014.	―
4.3.1.52	Structure- and Reactivity-Based Development of Covalent Inhibitorscof the Activating and Gatekeeper Mutant Forms of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)	Ward RH, Anderton MJ, Ashton A, Bethel PA, Box M, Butterworth S, et al.	―	―	J. Med. Chem. 2013;56:7025-48	―
4.3.1.53	Distribution and function of EGFR in human tissue and the effect of EGFR tyrosine kinase inhibition	Yano S, Kondo K, Yamaguchi M, Richmond G, Hutchison M, Wakeling A et al.	―	―	Anticancer Research 2003;23:3639-50.	―
4.3.1.54	Predicting QT prolongation in humans during early drug development using hERG inhibition and an anaesthetized guinea-pig model	Yao X, Anderson DL, Ross SA, Lang DG, Desai BZ, Cooper DC, et al.	―	―	Br J Pharmacol 2008; 154(7): 1446-56.	―
4.3.1.55	High T790M detection rate in TKI-naive NSCLC with EGFR sensitive mutation: truth or artifact?	Ye X, Zhu ZZ, Zhong L, Lu Y, Sun Y, Yin X, et al.	―	―	J Thoracic Oncol. 2013;8:1118-20.	―
4.3.1.56	Insulin-like growth factor receptor inhibitors: baby or the bathwater?	Yee D.	―	―	J. Natl. Cancer Inst. 2012; 104: 975-81.	―
4.3.1.57	Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers	Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al.	―	―	Clin Cancer Res. 2013;19:2240-7.	―
4.3.1.58	The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP	Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong KK, et al.	―	―	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008;105:2070-5.	―
4.3.2 薬物動態試験						
4.3.2.1	Guideline on the investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr.*) 2012	―	―	―	―	―
4.3.2.2	FDA Guidance for Industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System, CDER/FDA, August 2000	―	―	―	―	―
4.3.2.3	Guidance for industry. Drug interaction studies – study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft document 2012	―	―	―	―	―

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.2.4	Guidance on photosafety evaluation of pharmaceuticals. (EMA/CHMP/ICH/752211/2012) 2012	–	–	–	–	–
4.3.2.5	The melanin binding of drugs and its implications.	Ings RM.	–	–	Drug Metab Rev. 1984; 15:1183-212	–
4.3.2.6	Membrane transporters in drug development.	Giacomini KM et al.	–	–	Nat Rev Drug Disc. 2010 9, 215-236	–
4.3.2.7	Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity.	Leblanc B, Jezequel S, Davies T, Hanton G, Taradach C.	–	–	Regul Toxicol Pharmacol. 1998 Oct; 28(2):124-32.	–
4.3.2.8	Biochemical basis of sex differences in drug metabolism.	Skett P.	–	–	Pharmac. Ther. 1988; 38: 269-304.	–
4.3.2.9	Automated QSAR with a Hierarchy of Global and Local Models.	Wood DJ, Buttar D, Cumming JG, Davis AM, Norinder U, Rodgers SL.	–	–	Mol. Inf. 2011 30, 960-972.	–
4.3.3 毒性試験						
4.3.3.1	Pharmacology Review section of the FDA Approval Package for afatinib (Gilotrif) NDA #201292. April 2013	–	–	–	–	–
4.3.3.2	Emerging toxicities in the treatment of non-small cell lung cancer: Ocular disorders.	Agustoni F, Platania M, Vitali M, Zilembo N, Haspinger E, Sinno V, Gallucci R, De Braud F and Garassino MC.	–	–	Cancer Treatment Reviews 2014; 40: 197-203	–
4.3.3.3	Ovarian levels of epidermal growth factor receptor mRNA in the rat - a postovulatory decrease.	Assarsson B, Nilsson I and Selstam G.	–	–	Acta Physiol Scand 1995;154(2):177-183	–
4.3.3.4	Cellular hyperplasia in rats following continuous intravenous infusion of recombinant human epidermal growth factor.	Breider MA, Bleavins MR, Reindel, JF, Gough AW and de la Iglesia FA.	–	–	Vet Pathol 1996;33:184-194	–
4.3.3.5	Cutaneous lesions in the Rat Following Administration of an Irreversible Inhibitor of erbB Receptors, Including the Epidermal Growth Factor Receptor.	Brown AP. Dunstan RW, Courtney, CL, Criswell KA and Graziano MJ.	–	–	Toxicologic Pathology 2008; 36(3): 410-419	–
4.3.3.6	The epidermal growth factor family. In: Sporn MB, Roberts AB, editors. Handbook of Experimental Pharmacology, Peptide Growth Factors and their Receptors.	Carpenter G and Wahl MI.	–	–	Berlin: Springer-Verlag; 1990: p. 69–171	–
4.3.3.7	Distribution of epidermal growth factor receptors in the rat ovary.	Chabot J-G, St-Arnaud R, Walker P and Pelletier G.	–	–	Molec and Cell Endocrin 1986;44:99-108	–
4.3.3.8	Strategy for risk management of drug-induced phospholipidosis.	Chatman, LA, Morton, D, O'Johnson, TO and Anway, SD.	–	–	Toxicologic Pathology 2009; 37: 997-1005	–
4.3.3.9	Pharmacologically Guided Phase I Clinical Trials based upon Preclinical Drug Development.	Collins JM, Grieshaber CK, Chabner BA.	–	–	Journal of the National Cancer Institute 1990;82 (16):1321-1326	–
4.3.3.10	Down-regulation of epidermal growth factor receptor signalling within multivesicular bodies.	Eden ER, White IJ and Futter CE	–	–	Biochemical Society Transations 2009; 37: 173-177	–

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.3.11	Pharmacology Review section of the FDA Approval Package for erlotinib (Tarceva) NDA 21-743. November 2004	－	－	－	－	－
4.3.3.12	Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact and assessment.	Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, Bolon B, Creasey DM, Foley GL, Rosol TJ and Sellers T.	－	－	Toxicologic Pathology 2013; 41: 560-614	－
4.3.3.13	Pharmacology Review section of the FDA Approval Package for gefitinib (Iressa) NDA 21-399.	－	－	－	－	－
4.3.3.14	ICHM3(R2) Guidance on Nonclincal Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (June 2009)	－	－	－	－	－
4.3.3.15	ICHM7 Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk (June 2014)	－	－	－	－	－
4.3.3.16	ICHQ3A(R2) Impurities in New Drug Substances (October 2006)	－	－	－	－	－
4.3.3.17	ICHS9 Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals (October 2009)	－	－	－	－	－
4.3.3.18	ErbB2 is required for ductal morphogenesis of the mammary gland.	Jackson-Fisher AJ, Bellinger G, Ramabhadran R, Morris JK, Lee K-F and Stern DF.	－	－	PNAS 2004; 101(49): 17138-17143	－
4.3.3.19	Expression of dominant-negative ErbB2 in the mammary gland of transgenic mice reveals a role in lobuloalveolar development and lactation.	Jones FE and Stern DF.	－	－	Oncogene 1999: 18: 3481-3490	－
4.3.3.20	Stem cells and corneal epithelial regeneration.	Kruse FE.	－	－	Eye 1994;8:170-183	－
4.3.3.21	Pharmacology Review section of the FDA Approval Package for lapatinib (Tykerb) NDA 22-059. March 2007	－	－	－	－	－
4.3.3.22	Effects of sialoadenectomy and epidermal growth factor on testicular function of sexually mature male mice.	Liu A, Flores C, Kinkead T, Carboni AA, Menon M and Seethalakshmi L.	－	－	The Journal of Urology 1994; 152:554-561	－
4.3.3.23	Management of common toxicities in metastatic NSCLC related to anti-lung cancer therapies with EGFR-TKIs	Melosky B and Hirsh V.	－	－	Frontiers in Oncology 2014;4:238:1-6.	－
4.3.3.24	Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor.	Miettinen PJ, Berger JE, Meneses J, Phung Y, Pedersen RA, Werb Z and Derynck R.	－	－	Nature 1995; 376: 337-341	－
4.3.3.25	Expression of a dominant negative mutant of epidermal growth factor receptor in the epidermis of transgenic mice elicits striking alterations in hair follicle development and skin structure.	Murillas R, Larcher F, Conti CJ, Santos M, Ullrich A and Jorcano JL.	－	－	EMBO Journal 1995;14:5216-5223	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.3.26	OECD Guideline for testing for chemicals: 432. In vitro 3T3 NRU phototoxicity test (2004)	－	－	－	－	－
4.3.3.27	Histopathology of the thymus.	Pearse, G.	－	－	Toxicologic Pathology 2006; 34: 515-547	－
4.3.3.28	Expression of the HER2/neu proto-oncogene in normal human adult and fetal tissues.	Press MF, Cordon-Cardo C and Slamon DJ.	－	－	Oncogene 1990; 5: 953-962	－
4.3.3.29	Evaluation of a convenient method of assessing rodent visual function in safety pharmacology studies: Effects of sodium iodate on visual acuity and retinal morphology in albino and pigmented rats and mice.	Redfern WS, Storey S, Tse K, Hussain Q, Maung, KP, Valentin J-P, Ahmed G, Bigley A, Heathcote D and McKay JS.	－	－	Journal of Pharmacological and Toxicological Methods; 63: 102-114	－
4.3.3.30	Recombinant human epidermal growth factor induced structural changes in the digestive tract of cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis).	Reindel JF, Pilcher GD, Gough AW, Haskins JR and de la Iglesia FA.	－	－	Toxicologic Pathology 1996;24:669-680	－
4.3.3.31	Systemic proliferative changes and clinical signs in cynomolgus monkeys administered a recombinant derivative of human epidermal growth factor.	Reindel JF, Gough AW, Pilcher GD, Bobrowski WF, Sobocinski GP and de la Iglesia FA.	－	－	Toxicologic Pathology 2001;29:159-173	－
4.3.3.32	Strain-dependent epithelial defects in mice lacking the EGF receptor.	Sibilia M and Wagner EF.	－	－	Science 1995; 269: 234-238	－
4.3.3.33	Effects of Growth Factors on Corneal Wound Healing.	Schultz G, Chegini N, Grant M, Khaw P and Mackay S.	－	－	Acta Opthalmologica 1992:70, Suppl.: 202:60-66	－
4.3.3.34	Targeted disruption of mouse EGF receptor: effect of genetic background on mutant phenotype.	Threadgill DW, Dlugosz AA, Hansen LA, Tennenbaum T, Lichti U, Yee D, et al.	－	－	Science 1995; 269: 230-234	－
4.3.3.35	Regulation and clinical implications of corneal stem cells.	Tseng SCG.	－	－	Molec Biol Reports 1996;23:47-58	－
4.3.3.36	Pharmacological effects of epidermal growth factor (EGF) with focus on the urinary and gastrointestinal tracts.	Vinter-Jensen L.	－	－	APMIS 1999;107(Suppl 93):5-42	－
4.3.3.37	Epidermal growth factor and spermatogenesis.	Wald M.	－	－	The Journal of Urology 2005;174: 2089-2090	－
4.3.3.38	Distribution of epidermal growth factor in rat ocular and periocular tissues.	Watanabe H, Ohashi Y, Kinoshita S, Manabe R and Oshiden K.	－	－	Grave's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 1993;231:228-232	－
4.3.3.39	The epidermal growth factor receptor family: Biology driving targeted therapeutics.	Wieduwilt MJ and Moasser MM.	－	－	Cell Mol. Life Sci 2008; 65: 1566-1584	－
4.3.3.40	Signalling through the stromal epidermal growth factor receptor is necessary for mammary ductal development.	Wiesen JF, Young P, Werb Z and Cunha GR.	－	－	Development 1999;126:335-344	－
4.3.3.41	Epidermal growth factor, epidermal growth factor receptors, intestinal growth, and adaptation.	Wong W-M and Wright NA.	－	－	J Parenter Enteral Nutr 1999;23 (Suppl 5) S83-88	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
4.3.3.42	Testis epidermal growth factor and spermatogenesis.	Yan YC, Sun YP and Zhang ML.	－	－	Archives of Andrology 1998;40:133-146	－
4.3.3.43	Distribution and Function of EGFR in human tissue and the effect of EGFR tyrosine kinase inhibition.	Yano S, Kondo K, Yamaguchi M, Richmond G, Hutchison M, Wakeling A, et al.	－	－	Anticancer Research 2003:23:3639-3650	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
第5部（モジュール5） 臨床試験報告書						
5.2 臨床試験一覧表						
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－
5.3 臨床試験報告書及び関連情報						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
5.3.1.1.1	D5160C00009試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2014.11 - 2015.3	海外	社内資料	評価資料
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
5.3.1.2.1	D5160C00005試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2013.10 - 2014.6	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書						
該当なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
該当なし						
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書						
該当なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
該当なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
該当なし						
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1.1	試験D5160C00011 治験総括報告書	AstraZeneca	2014.5 - 2014.8	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
該当なし						
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.3.1	試験D5160C00010 治験総括報告書	AstraZeneca	2014.9 - 2015.1	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.4.1	試験D5160C00012 治験総括報告書	AstraZeneca	2014.11 - 2015.4	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4.2	試験D5160C00013 治験総括報告書	AstraZeneca	2014.12 - 2015.7	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4.3	試験D5160C00014 治験総括報告書	AstraZeneca	2014.12 - 2015.4	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4.4	試験D5160C00019 治験総括報告書	AstraZeneca	2015.3 - 2015.7	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5.1	母集団薬物動態解析報告書（試験D5160C00001、試験D5160C00002及び試験D5160C00005の併合解析）	AstraZeneca	－	－	社内資料	－
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
該当なし						
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.2.1	PK/PD解析報告書（試験D5160C00001及び試験D5160C00002の併合解析）	AstraZeneca	－	－	社内資料	－
5.3.4.2.2	QTcに関するPK/PD解析報告書（試験D5160C00002）	AstraZeneca	－	－	社内資料	－
5.3.4.2.3	QTcに関するPK/PD解析報告書（AURA試験の第Iパート、第II相延長コホート及びAURA2試験の併合解析）	AstraZeneca	－	－	社内資料	－
5.3.4.2.4	血液学的検査値に関するPK/PD解析報告書（AURA試験の第Iパート、第II相延長コホート及びAURA2試験の併合解析）	AstraZeneca	－	－	社内資料	－
5.3.4.2.5	ILD及びILD様事象の発現に関するPK/PD解析報告書（AURA試験の第Iパート、第II相延長コホート及びAURA2試験の併合解析）	AstraZeneca	－	－	社内資料	－
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1	試験D5160C00001 (AURA) 治験総括報告書（第I相パート）	AstraZeneca	2013.3 - 2014.12	国際共同	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.3.5.1.1-1	試験D5160C00001 (AURA) 治験総括報告書（第I相パート: 2015年5月1日データカットオフ）	AstraZeneca	2013.3 - 2015.5	国際共同	社内資料	評価資料
5.3.5.1.2	試験D5160C00001 (AURA) 治験総括報告書（第II相延長コホート）	AstraZeneca	2014.4 - 2015.1	国際共同	社内資料	評価資料
5.3.5.1.2-1	試験D5160C00001 (AURA) 治験総括報告書（第II相延長コホート: 2015年5月1日データカットオフ）	AstraZeneca	2014.4 - 2015.5	国際共同	社内資料	評価資料
5.3.5.1.3	試験D5160C00002 (AURA2) 治験総括報告書	AstraZeneca	2014.4 - 2015.1	国際共同	社内資料	評価資料
5.3.5.1.3-1	試験D5160C00002 (AURA2) 治験総括報告書（2015年5月1日データカットオフ）	AstraZeneca	2014.4 - 2015.5	国際共同	社内資料	評価資料
5.3.5.2 非対照試験報告書						
該当なし						
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	海外における申請資料	AstraZeneca	－	－	社内資料	－
5.3.5.3.2	日本人集団における解析結果	AstraZeneca	－	－	社内資料	－
5.3.5.3.3	循環血中腫瘍DNA検査に関するデータの要約	AstraZeneca	－	－	社内資料	評価資料
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書						
該当なし						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
該当なし						
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	症例一覧表	AstraZeneca	－	－	社内資料	－
5.3.7.2	有害事象一覧表	AstraZeneca	－	－	社内資料	－
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	AstraZeneca	－	－	社内資料	－
5.3.7.4	臨床検査異常値一覧表	AstraZeneca	－	－	社内資料	－
5.3.7.5	臨床検査値変動図	AstraZeneca	－	－	社内資料	－
5.4 参考文献						
5.4.1	Cardiotoxicity of systemic agents used in breast cancer.	Ades F, Zardavas D, Pinto AC, Criscitiello C, Aftimos P, de Azambuja E.	－	－	Breast. 2014 Aug;23(4):317-28.	－
5.4.2	Infectious complications in patients with lung cancer.	Akinosoglou KS1, Karkoulias K, Marangos M.	－	－	Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17(1): 8-18.	－
5.4.3	Risk Factors for Methotrexate-Induced Lung Injury in Patients with Rheumatoid Arthritis. A Multicenter, Case-Control Study.	Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al.	－	－	Ann Intern Med 1997; 127: 356-364	－
5.4.4	Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay.	Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, Riely GJ, Solomon SB, Zakowski MF, Kris MG, Pao W, Miller VA, Ladanyi M.	－	－	Clin. Cancer Res. 2011; 17: 1169-80.	－
5.4.5	High Prevalence of Drug-induced Pneumonia in Japan.	Azuma A and Kudoh S.	－	－	JMAJ 2007; 50(5): 405-11.	－
5.4.6	Novel D761Yand Common Secondary T790M Mutations in Epidermal Growth Factor Receptor - Mutant Lung Adenocarcinomas with Acquired Resistance to Kinase Inhibitors.	Balak M, Gong Y, Riely G, Somwar R, Li A, Zakowski M, et al.	－	－	Clin Cancer Res 2006; 12: 6494-501.	－
5.4.7	Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts).	Barlesi F, Blons H, Beau-Faller M, Rouquette I, Ouafik L, Mosser J, et al.	－	－	J Clin Oncol 2013;31 ([Suppl; abstr 8000]).	－
5.4.8	Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: Relationships with clinical outcomes.	Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M et al.	－	－	JNCI 2009; 101(23): 1624-1632.	－
5.4.9	Development of the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE).	Basch E, Reeve B.B, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC et al.	－	－	JNCI 2014; 106(9): dju244.	－
5.4.10	Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types.	Baselga J, Rischin D, Ranson M, Calvert H, Raymond E, Kieback DG, et al.	－	－	J Clin Oncol. 2002;20(21):4292-302.	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.11	Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: A US Food and Drug Administration trial-level and patient-analyses.	Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandijian D, et al.	–	–	J Clin Oncol 2015;33(9):1008-14.	–
5.4.12	Gefitinib and Erlotinib in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Toxicity and Efficacy of Randomized Clinical Trials.	Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T.	–	–	The Oncologist 2015;20:400-410.	–
5.4.13	Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease.	Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P	–	–	Clin Chest Med 2004; 25: 479-519.	–
5.4.14	Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib.	Cataldo VD, Gibbons DL, Pérez-Soler R, Quintás-Cardama A.	–	–	N Engl J Med 2011;364(10):947-55.	–
5.4.15	Disease flare after Tyrosine Kinase Inhibitor discontinuation in patients with EGFR-Mutant Lung Cancer and acquired resistance to Erlotinib or Gefitinib: Implications for Clinical Trial Design.	Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, et al.	–	–	Clin Cancer Res 2011; 17: 6298-6303.	–
5.4.16	Gefitinib-Related Interstitial Lung Disease in Taiwanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer.	Chang S-C, Chang C-Y, Chang S-J, Yuan M-K, Lai Y-C, Liu Y-C, et al.	–	–	Clinical Lung Cancer 2013;14(1):55-61.	–
5.4.17	Clinicopathologic and Molecular Features of Epidermal Growth Factor Receptor T790M Mutation and c-MET Amplification in Tyrosine Kinase Inhibitor-resistant Chinese Non-small Cell Lung Cancer.	Chen H, Mok T, Chen Z, Guo A, Zhang X, Su J, et al.	–	–	Pathol Oncol Res 2009; 15: 651-8.	–
5.4.18	Cymbalta SPC	Cymbalta SPC	–	–	–	–
5.4.19	EGFR T790M mutation testing within a phase I study with AZD9291.	Dearden SP, Brown H, Rebecca Cole R, Jenkins S.	–	–	J Clin Oncol 2014; 32 (suppl; abstr e19051).	–
5.4.20	Vandetanib plus pemetrexed for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind phase III trial.	de Boer RH, Arrieta Ó, Yang CH, Gottfried M, Chan V, Raats J, et al.	–	–	J Clin Oncol 2011; 29(8): 1067-74.	–
5.4.21	4beta-hydroxycholesterol as an endogenous marker for CYP3A4/5 activity. Stability and half-life of elimination after induction with rifampicin.	Diczfalusy U, Kanebratt KP, Bredberg E, Andersson TB, Böttiger Y, Bertilsson L.	–	–	Br J Clin Pharmacol. 2009 Jan;67(1):38-43.	–
5.4.22	Comparison of pemetrexed and docetaxel as salvage chemotherapy for the treatment for nonsmall-cell lung cancer after the failure of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors.	Dong L, Han ZF, Feng ZH, Jia ZY.	–	–	J Int Med Res 2014;42(1):191-7.	–
5.4.23	First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study.	Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, McCormack R, Webster A, et al.	–	–	Br J Cancer 2014 Jan 7; 110(1): 55-62.	–
5.4.24	Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status.	Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, Cole R, McWalter G, et al.	–	–	J Thorac Oncol. 2014 Sep;9(9):1345-53	–
5.4.25	Dacomitinib compared with placebo in pretreated patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NCIC CTG BR.26): a double-blind, randomised, phase 3 trial.	Ellis PM, Shepherd FA, Millward M, Perrone F, Seymour L, Liu G, et al.	–	–	Lancet Oncol 2014;15(12):1379-88.	–
5.4.26	EMA 2012 Guideline on the investigation of drug interactions	EMA 2012 Guideline on the investigation of drug interactions	–	–	–	–
5.4.27	Erlotinib SPC	Erlotinib SPC	–	–	–	–
5.4.28	Prevalence of EGFR mutations in newly diagnosed locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer Spanish patients and its association with histological subtypes and clinical features: The Spanish REASON study.	Esteban E, Majem M, Martinez Aguillo M, Martinez Banaclocha N, Dómine M, Gómez Aldaravi L, et al.	–	–	Cancer Epidemiol. 2015 In Press. Published online March 10, 2015.	–
5.4.29	Interpreting Stress Responses during Routine Toxicity Studies: A Review of the Biology, Impact, and Assessment.	Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, Bolon B, Creasy DM, Foley GL, et al.	–	–	Toxicologic Pathology 2013; 41: 560-614.	–
5.4.30	Cardiac Toxicity of Trastuzumab-related regimens in HER2-Overexpressing Breast Cancer.	Ewer M, O'Shaughnessy JA.	–	–	Clinical Breast Cancer 2007; 7(8): 600-607.	–
5.4.31	Cardiac safety of afatinib: Review of clinical trial data.	Ewer M, Patel K, OBrien D, Lorence R.	–	–	J Clin Oncol 2014; 32: 1-2	–
5.4.32	FDA 2000	FDA 2000	–	–	–	–

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.33	FDA 2012	FDA 2012	－	－	－	－
5.4.34	FDA Medical Review for ceritinib 2014	FDA Medical Review for ceritinib 2014	－	－	－	－
5.4.35	FDA Medical Review for crizotinib 2011	FDA Medical Review for crizotinib 2011	－	－	－	－
5.4.36	Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group.	Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al.	－	－	J Clin Oncol 2000;18(12):2354-62.	－
5.4.37	Model of Chemotherapy-Induced Myelosuppression With Parameter Consistency Across Drugs	Friberg LE, Henningsson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO.	－	－	J Clin Oncol. 2002 Dec 15;20(24):4713-21.	－
5.4.38	Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS).	Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong S-S, Sriuranpong V, et al.	－	－	J Clin Oncol 2011;29:2866-74.	－
5.4.39	EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice.	Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, et al.	－	－	Br J Cancer 2013;109(7):1821-8	－
5.4.40	Gefitinib SPC	Gefitinib SPC	－	－	－	－
5.4.41	GLOBOCAN 2012	GLOBOCAN 2012	－	－	－	－
5.4.42	Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced NSCLC with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI).	Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, Muzikansky A, Jackman DM, Lennes IT, et al.	－	－	J Clin Oncol 2012; 30(suppl;abstr 7524).	－
5.4.43	Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Status in Circulating Free DNA in Serum From IPASS, a Phase III Study of Gefitinib or Carboplatin/Paclitaxel in Non-small Cell Lung Cancer	Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, Yamamoto N, Negoro S, Nishio K, et al.	－	－	J Thorac Oncol. 2012 Jan;7(1):115-21.	－
5.4.44	EGFR-Driven Behavior and Intrapatient T790M Mutation Heterogeneity of Non–Small-Cell Carcinoma With Squamous Histology	Graziano P, de Marinis F, Gori B, Gasbarra R, Migliorino R, De Santis S, et al.	－	－	J Clin Oncol. 2015 Nov 1;33(31):e115-8	－
5.4.45	First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer:The TORCH Randomized Trial.	Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, et al.	－	－	J Clin Oncol 2012;30:3002-11.	－
5.4.46	Determining the prevalence of EGFR mutations in Asian and Russian patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (aNSCLC) of adenocarcinoma (ADC) and non-ADC histology: IGNITE study; presented at ELCC 2015, Geneva Switzerland.	Han B, Tjulandin S, Hagiwara K, Normanno N, Wulandari L, Konstantin Konstantinovich L, et al.	－	－	Annals of Oncology 2015;26 (Supplement 1): i29-i44.	－
5.4.47	Randomised phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy.	Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, DeMarinis F, von Pawel J, et al.	－	－	J Clin Oncol 2004;22:1589-97.	－
5.4.48	Third generation EGFR-TKI.	Harada D, Nogami H.	－	－	Clinical Oncology 2014; 13: 797-801.	－
5.4.49	Erlotinib after gefitinib failure in relapsed non-small cell lung cancer: clinical benefit with optimal patient selection.	Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Fujita S, Kunimasa K, Nanjo S et al.	－	－	Lung Cancer. 2011;74(2):268-73.	－
5.4.50	Spatiotemporal T790M heterogeneity in individual patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) after acquired resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI).	Hata A, Katakami N, Yoshioka H, et al.	－	－	J Clin Oncol 2014;32(15):8067.	－
5.4.51	Lung cancer.	Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM.	－	－	N Engl J Med. 2008; 359:1367-80.	－
5.4.52	Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial.	Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, Germonpré P, Saijo N, Zhou C, et al.	－	－	Lancet Oncol 2010; 11(7): 619-26.	－
5.4.53	Pharmacokinetics and pharmacodynamics: maximizing the clinical potential of Erlotinib (Tarceva).	Hidalgo M, Bloedow D.	－	－	Semin in Oncol. 2003;30(3):25-33.	－
5.4.54	ICH E14 2005	ICH E14 2005	－	－	－	－
5.4.55	ICH M4E[R1] 2002	ICH M4E[R1] 2002	－	－	－	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.56	ICHS9 2009	ICHS9 2009	－	－	－	－
5.4.57	Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany.	Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A.	－	－	Lung Cancer 2013;81(2):288-93.	－
5.4.58	The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study.	Iyer S, Roughley A, Rider A, Taylor-Stokes G.	－	－	Support. Care Cancer 2014;22(1):181-7.	－
5.4.59	Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib.	Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, et al .	－	－	Clin Cancer Res 2006;12(13):3908-14.	－
5.4.60	Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumour registry of clinical trials.	Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, Yeap BY, Jänne PA, Riely GJ, Ruiz MG, Giaccone G, Sequist LV, Johnson BE.	－	－	Clinical Cancer Res. 2009; 15: 5267-5273.	－
5.4.61	Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer.	Jackman D, Pao W, Riely GJ, Engelman JA, Kris MG, Jänne PA, et al.	－	－	J Clin Oncol 2010; 28(2): 357-60.	－
5.4.62	Activity of afatinib/cetuximab in patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) and acquired resistance to EGFR inhibitors.	Janjigian YY, Smit E, Horn L, Groen H, Camidge R, Gettinger S, et al.	－	－	Ann Oncol. 2012;23 (suppl9; abstr12270).	－
5.4.63	Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations.	Janjigian YY, Smit EF, Groen HJ, Horn L, Gettinger S, Camidge DR, et al.	－	－	Cancer Discov 2014;4(9):1036-45.	－
5.4.64	Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update.	Jantratid E, Janssen N, Reppas C, Dressman J. B.	－	－	Pharm. Res 2008; 25 (7): 1663–1676.	－
5.4.65	Mechanisms of acquired resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitor in Korean patients with lung cancer.	Ji W, Choi J-W, Rho JK, Jang SJ, Park YS, Chun SM, et al.	－	－	BMC Cancer 2013;13:606.	－
5.4.66	Association of EGFR L858R Mutation in Circulating Free DNA With Survival in the EURTAC Trial.	Karachaliou N, Mayo-de las Casas C, Queralt C, de Aguirre I, Melloni B, Cardenal F, et al.	－	－	JAMA Oncol. Published online February 26, 2015. doi:10.1001/ jamaoncol.2014.257.	－
5.4.67	LUX-Lung 4: A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Who Progressed During Prior Treatment With Erlotinib, Gefitinib, or Both.	Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A, et al.	－	－	J Clin Oncol 2013;31:3335-41.	－
5.4.68	Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA).	Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al.	－	－	J Clin Oncol 2014; 32(18): 1902-8.	－
5.4.69	American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy.	Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, Beasley MB, Johnson DH, McShane LM, et al.	－	－	J Clin Oncol. 2011; 29:2121-7.	－
5.4.70	Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial.	Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu Y-L, et al.	－	－	Lancet 2008;372:1809-18.	－
5.4.71	A multicenter phase II study to evaluate the efficacy and safety of gefitinib as first-line treatment for Korean patients with advanced pulmonary adenocarcinoma harboring EGFR mutations.	Kim DW, Lee SH, Lee JS, Lee MA, Kang JH, Kim SY, et al.	－	－	Lung Cancer 2011;71(1):65-9.	－
5.4.72	Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: a phase 3, open-label, randomised trial.	Kim ES, Neubauer M, Cohn A, Schwartzberg L, Garbo L, Caton J, et al.	－	－	Lancet Oncol 2013; 14(13): 1326-36.	－
5.4.73	EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib.	Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, et al.	－	－	N Engl J Med 2005;352(8):786-92.	－
5.4.74	National differences in reporting ‘pneumonia’ and ‘pneumonia interstitial’: an analysis of the WHO International Drug Monitoring Database on 15 drugs in nine countries for seven pulmonary conditions.	Koo LC, Clark JA, Quesenberry CP, Higenbottam T, Nyberg F, Wolf MK, et al.	－	－	Pharmacoepidemiology and drug safety 2005;14:775-87.	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.75	Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Lung Cancer: Biological and Clinical Implications.	Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T.	－	－	Cancer Res 2004; 64: 8919-23.	－
5.4.76	Analysis of Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutation in Patients with Non-Small Cell Lung Mutation in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Acquired Resistance to Gefitinib.	Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Yoshida K, Hida T, Tsuboi M et al.	－	－	Clin Cancer Res 2006; 12: 5764-9.	－
5.4.77	Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study.	Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y et al.	－	－	Am J Respir Crit Care Med 2008;177(12):1348-57.	－
5.4.78	Targeted agents in the third-/fourth-line treatment of patients with advanced (stage III/IV) non-small cell lung cancer (NSCLC).	Langer CJ, Mok T, Postmus PE.	－	－	Cancer Treatment Reviews 2012. http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.05.003.	－
5.4.79	Treatment of Non-small Cell Lung Carcinoma after Failure of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor.	Lee JC, Jang SH, Lee KY, Kim Y-C.	－	－	Cancer Res Treat 2013;45(2):79-85.	－
5.4.80	Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology	Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al.	－	－	J Thorac Oncol. 2013 Jul;8(7):823-59	－
5.4.81	Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib.	Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al.	－	－	N Engl J Med 2004;350:2129-39.	－
5.4.82	Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer with mutated EGFR.	Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al.	－	－	New Engl J Med 2010; 362:2380-8.	－
5.4.83	Management of common toxicities in metastatic NSCLC related to anti-lung cancer therapies with EGFR-TKIs.	Melosky B, Hirsh V.	－	－	Frontiers in Oncology 2014; 4: 238.	－
5.4.84	Afatinib versus placebo for patients with advanced metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial.	Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, et al.	－	－	Lancet Oncol 2012;13(5):528-38.	－
5.4.85	Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial.	Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al.	－	－	Lancet Oncol 2010 Feb; 11(2): 121-28.	－
5.4.86	Mechanisms of acquired resistance in EGFR- or ALK-tyrosine kinase inhibitors and its overcoming.	Mitsudomi T.	－	－	Journal of Molecular Targeted Therapy for Cancer 2014; 12: 136-43.	－
5.4.87	Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial.	Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al.	－	－	Lancet Oncol 2010 Feb;11(2):121-8.	－
5.4.88	Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma.	Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al.	－	－	N Engl J Med 2009 Sep 3;361(10):947 57.	－
5.4.89	Gefitinib/chemotherapy vs chemotherapy in epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC) after progression on first-line gefitinib: The phase III, randomised IMPRESS study.	Mok TS, Wu Y, Nakagawa K, Kim S, Yang J, Ahn M, et al.	－	－	Annals of Oncology 25 (Supplement): v1– v41, 2014. doi:10.1093/annonc/mdu438.45	－
5.4.90	Revisions in the International System for staging lung cancer.	Mountain CF.	－	－	Chest 1997; 111:1710-17.	－
5.4.91	NCCN 2012	NCCN 2012	－	－	－	－
5.4.92	Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway.	Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB.	－	－	Clin Lung Cancer 2009;10(4):281-9.	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.93	Causes of death of patients with lung cancer.	Nichols L, Saunders R, Knollmann FD.	－	－	Arch Pathol Lab Med 2012; 136(12): 1552-7.	－
5.4.94	Exploring Ethnic Differences in Toxicity in Early-Phase Clinical Trials for Oncology Drugs.	Ogura T, Morita S, Yonemori K, Nonaka T, and Urano T.	－	－	Therapeutic Innovation & Regulatory Science 2014;48(5):644-50.	－
5.4.95	Health-related quality of life among early-stage, non-small cell, lung cancer survivors.	Ostroff JS, Krebs P, Coups EJ, et al.	－	－	Lung Cancer 2011;71(1):103-8.	－
5.4.96	Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Lung Cancer: Distinct Natural History of Patients with Tumors Harboring the T790M Mutation.	Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, Riely GJ, Chmielecki J, Kris MG, et al.	－	－	Clin Cancer Res 2011;17:1616-22.	－
5.4.97	Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain.	Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF et al.	－	－	PloS Med 2005, 2(3):e73.	－
5.4.98	Establishing and reporting evidence of the content validity of newly-developed patient-reported outcome (PRO) instruments for medical product evaluation: Good research practices. Part I: Eliciting concepts for a new PRO instrument.	Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, Leidy NK, Martin ML, Molsen L, et al.	－	－	Value Health. 2011;14(8):967-977.	－
5.4.99	Establishing and reporting evidence of the content validity of newly-developed patient-reported outcome (PRO) instruments for medical product evaluation: Good research practices. Part II: Assessing respondent understanding.	Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, Leidy NK, Martin ML, Molsen L, et al.	－	－	Value Health. 2011;14(8):978-988.	－
5.4.100	Endpoints for assessing drug activity in clinical trials.	Pazdur R.	－	－	Oncologist 2008;13:19-21.	－
5.4.101	Histopathology of the Thymus.	Pearse G.	－	－	Toxicologic Pathology 2006; 34: 515-547.	－
5.4.102	Cardiac Safety of Lapatinib: Pooled Analysis of 3689 Patients Enrolled in Clinical Trials	Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS.	－	－	Mayo Clin Proc. 2008 Jun;83(6):679-86.	－
5.4.103	Health-related quality of life after surgical treatment in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review.	Poghosyan H, Kennedy Sheldon L, Leveille SG, Cooley ME.	－	－	Lung Cancer 2013;81:11-26.	－
5.4.104	PRO Consortium NSCLC Working Group 2014	PRO Consortium NSCLC Working Group 2014	－	－	－	－
5.4.105	Comparison of the Efficacy and Safety of EFGR Tyrosine Kinase Inhibitor Monotherapy with Standard Second-line Chemotherapy in Previously Treated Advanced Non-small-cell Lung Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis.	Qi W-X, Shen Z, Lin F, Sun Y-J, Min D-L, Tang L-N, et al.	－	－	Asian Pacific J Cancer 2012;13(10):5177-82.	－
5.4.106	Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell loung cancer: a meta-analysis of 24 phase III clinical trials.	Qi WX, Sun YJ, Shen Z, Yao Y.	－	－	J Chemother 2015;27(1):40-51.	－
5.4.107	The epidemiology of interstitial lung disease and its association with lung cancer.	Raghu G, Nyberg F, Morgan G.	－	－	British Journal of Cancer 2004;91:(Suppl 2) S3-S10.	－
5.4.108	Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S, et al.	－	－	Ann Oncol. 2014; 00:1-13.	－
5.4.109	Investigating the utility of circulating-free tumour-derived DNA (ctDNA) in plasma for the detection of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutation status in European and Japanese patients (pts) with advanced Non-Small Cell Lung Cancer (aNSCLC):ASSESS study	Reck M, Hagiwara K, Han B, Tjulandin S, Grohe C, Yokoi T, et al.	－	－	Annals of Oncology 2015;26 (Supplement 1): i29-i44.	－
5.4.110	Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib.	Riely GJ, Pao W, Pham D, Li AR, Rizvi N, Venkatraman ES, et al.	－	－	Clin Cancer Res 2006;12(3 Pt 1):839-44.	－
5.4.111	ProspectiveAssessment of Discontinuation and Reinitiation of Erlotinib or Gefitinib in Patients with Acquired Resistance to Erlotinib or Gefitinib Followed by the Addition of Everolimus.	Riely GJ, Kris MG, Zhao B, Akhurst T, Milton DT, Moore E, et al.	－	－	Clin Cancer Res 2007;13:5150-55.	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.112	Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer.	Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al.	－	－	New Engl J Med 2009;361:958-67.	－
5.4.113	Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial.	Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al.	－	－	Lancet Oncol 2012 Mar;13(3):239-46.	－
5.4.114	First-line treatment of EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer: critical review on study methodology.	Sebastian M, Schmittel A, Reck M.	－	－	Eur Respir Rev 2014;23(131):92-105.	－
5.4.115	Neratinib, an Irreversible Pan-ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor: Results of a Phase II Trial in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.	Sequist LV, Besse B, Lynch TJ, Miller VA, Wong KK, Gitlitz B, et al.	－	－	J Clin Oncol 2010;28:3076-83.	－
5.4.116	Activity of IPI-504, a Novel Heat-Shock Protein 90 Inhibitor, in Patients With Molecularly Defined Non-Small-Cell Lung Cancer.	Sequist LV, Gettinger S, Senzer NN, Martins RG, Jänne PA, Lilenbaum R, et al.	－	－	J Clin Oncol 2010;28:4953-60.	－
5.4.117	Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations.	Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al.	－	－	J Clin Oncol 2013;31(27):3327-34.	－
5.4.118	Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy.	Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al.	－	－	J Clin Oncol 2000;18(10):2095-103.	－
5.4.119	Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer.	Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsch V et al.	－	－	N Engl J Med 2005;353(2):123-32.	－
5.4.120	A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non small cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER).	Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, et al.	－	－	J Thorac Oncol 2014;9(2):154-62.	－
5.4.121	Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials.	Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z.	－	－	Lung Cancer 2014; 83(2):231-9.	－
5.4.122	Interim phase 2 results of study CO-1686-008: A phase 1/2 study of the irreversible, mutant selective, EGFR inhibitor rociletinib (CO-1686) in patients with advanced non small cell lung cancer.	Soria J, Sequist LV, Goldman JW, Wakelee HA, Gadgeel SM, Varga A, et al.	－	－	European Journal of Cancer 2014; v:50 p:199; 11/2014.	－
5.4.123	Chemogenomic profiling provides insights into the limited activity of irreversible EGFR Inhibitors in tumour cells expressing the T790M EGFR resistance mutation.	Sos ML, Rode HB, Heynck S, Peifer M, Fischer F, Kluter S, et al.	－	－	Cancer Research. 2010;70:868-74.	－
5.4.124	Genetic characterization to improve interpretation and clinical management of hepatotoxicity caused by tyrosine kinase inhibitors.	Spraggs, Xu, Hunt.	－	－	Pharmacogenomics 2013; 14(5): 541-554.	－
5.4.125	Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations—a review	Stewart EL, Tan SZ, Liu G, Tsao MS.	－	－	Transl Lung Cancer Res. 2015 Feb;4(1):67-81	－
5.4.126	Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer.	Su KY, Chen HY, Li KC, Kuo ML, Yang JCH, Chan WK, et al.	－	－	J Clin Oncol.2012; 30:433-40.	－
5.4.127	The different efficacy of gefitinib or erlotinib according to epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations in Korean non-small cell lung cancer patients.	Sun JM, Won YW, Kim ST, Kim JH, Choi YL, Lee J, et al.	－	－	J Cancer Res Clin Oncol 2011;137(4):687-94.	－
5.4.128	Quantitative Detection of EGFR Mutations in Circulating Tumor DNA Derived from Lung Adenocarcinomas.	Taniguchi K, Uchida J, Nishino K, Kumagai T, Okuyama T, Okami J, et al.	－	－	Clin Cancer Res 2011; 17: 7808-15.	－
5.4.129	Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer).	Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al.	－	－	Lancet 2005;366(9496):1527-37.	－
5.4.130	The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non small cell lung cancers.	Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, Shigematsu H, Tomii K, Aoe M, et al.	－	－	Clinical Cancer Research 2005:11;1167-73.	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.131	Phase III Trial of Everolimus in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Subgroup Analysis of Japanese Patients from RECORD-1	Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, Hamamoto Y, Maruoka M, Fujimoto H, et al.	－	－	Jpn J Clin Oncol 2011;41(1)17-24.	－
5.4.132	Expression of selected gene for acquired drug resistance to EGFR-TKI in lung Adenocarcinoma.	Uramoto H, Shimokawa H, Hanagiri T, Kuwano M, Ono M.	－	－	Lung Cancer 2011; 73: 361-5.	－
5.4.133	Initial progression-free survival after non-first line TKIs therapy potentially guides immediate treatment after its failure in advanced non-small cell lung cancer.	Wang F, Guo G-F, Qiu H-J, He W-Z, Zhou F-F, Chen X-X, et al.	－	－	Cancer Biol Med 2012; 9:38-43.	－
5.4.134	Comparison of clinical outcome of patients with non-small-cell lung cancer harbouring epidermal growth factor receptor exon 19 or exon 21 mutations.	Won YW, Han JY, Lee GK, Park SY, Lim KY, Yoon KA, Yun T, Kim HT, Lee JS.	－	－	J Clin Pathol 2011;64(11):947-52.	－
5.4.135	Automated QSAR with a Hierarchy of Global and Local Models.	Wood D, Buttar D, Cumming J, Davis A, Norinder U, Rodgers S.	－	－	Mol. Inf 2011, 30: 960-972.	－
5.4.136	Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced non small cell lung cancer.	Wu J-Y, Shih J-Y, Yang C-H, Chen K-Y, Ho C-C, Yu C-J, et al.	－	－	Int J Cancer 2012; 126:247-55.	－
5.4.137	First-line erlotinib versus cisplatin/gemcitabine (GP) in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC): interim analyses from the phase 3, open-label, ENSURE study; Abstract P1.11-021.	Wu Y-L, Liam C-K, Zhou C, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al.	－	－	J Thoracic Oncol 2013; 8(Suppl 2).	－
5.4.138	Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial.	Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al.	－	－	Lancet Oncol 2014;15(2):213-22.	－
5.4.139	Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials.	Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al.	－	－	Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):141-51.	－
5.4.140	Distribution and function of EGFR in human tissue and the effect of EGFR tyrosine kinase inhibition.	Yano S, Kondo K, Yamaguchi M, Richmond G, Hutchison M, Wakeling A, et al.	－	－	Anticancer Res 2003; 23: 3639-50.	－
5.4.141	The results of gefitinib prospective investigation.	Yoshida S.	－	－	Med Drug J 2005; 41: 772-789.	－
5.4.142	Prospective validation for prediction of gefitinib sensitivity by epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer	Yoshida K, Yatabe Y, Park JY, Shimizu J, Horio Y, Matsuo K.	－	－	J Thorac Oncol 2007:2(1); 22-8.	－
5.4.143	Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers.	Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al.	－	－	Clin Cancer Res 2013;19:2240-7.	－
5.4.144	The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP.	Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong KK, et al.	－	－	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008;105:2070-5.	－
5.4.145	Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study.	Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al.	－	－	Lancet Oncol 2011;12(8):735-42.	－
5.4.146	Overall survival (OS) results from OPTIMAL (CTONG0802), a phase III trial of erlotinib (E) versus carboplatin plus gemcitabine (GC) as first-line treatment for Chinese patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).	Zhou C, Wu YL, Liu X, Wang C, Chen G, Feng JF, et al.	－	－	J Clin Oncol 2012; 30(suppl; abstr 7520).	－
5.4.147	Pneumonia as a cause of death in patients with lung cancer.	Zięba M, Baranowska A, Krawczyk M, Noweta K, Grzelewska-Rzymowska I, Kwiatkowska S.	－	－	Radiol Oncol 2003; 37(3): 167-74.	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所報種類（国内/海外）	掲載誌	評価/参考の別
5.4.148	肺癌患者におけるEGFR 遺伝子変異検査の解説	日本肺癌学会	－	－	－	－
5.4.149	薬剤性肺障害の診断及び治療に関する手引き 2012年	日本呼吸器学会	－	－	－	－
5.4.150	Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI).	Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, et al.	－	－	Oncologist. 2013;18(11):1214-20	－
5.4.151	Rebiopsy of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: Comparison between T790M mutation-positive and mutation-negative populations.	Hata A, Katakami N, Yoshioka H, et al.	－	－	Cancer 2013; 119: 4325-32.	－
5.4.152	Targeted agents in the third-/fourth-line treatment of patients with advanced (stage III/IV) non-small cell lung cancer (NSCLC).	Langer CJ, Mok T, Postmus PE.	－	－	Cancer Treat Rev 2013; 39(3): 252-60.	－
5.4.153	Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer.	Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, et al.	－	－	J Clin Oncol. 2006 Jun 20;24(18):2800-7.	－
5.4.154	Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors.	Sun JM, Ahn MJ, Choi YL, et al.	－	－	Lung Cancer 2013;82:294-8.	－
5.4.155	Clinical responses to EGFR-tyrosine kinase inhibitor retreatment in non-small cell lung cancer patients who benefited from prior effective gefitinib therapy: a retrospective analysis.	Watanabe S, Tanaka J, Ota T, et al.	－	－	BMC Cancer 2011, 11:1	－