AstraZeneca

第 2 部　CTD の概要

一般名：オシメルチニブメシル酸塩

版番号：[redacted]

2.5 臨床に関する概括評価

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	6
2.5.1	製品開発の根拠	8
2.5.1.1	緒言	8
2.5.1.2	医療上のアンメットニーズ	8
2.5.1.2.1	活性化 EGFR 変異を有する NSCLC 患者	8
2.5.1.2.2	活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に対する現在の治療	9
2.5.1.2.2.1	活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者への二次治療	10
2.5.1.2.2.2	活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者への三次治療	10
2.5.1.2.3	申請効能・効果における医療上のアンメットニーズ	14
2.5.1.3	科学的背景	14
2.5.1.3.1	NSCLC 患者における EGFR 変異の役割及び EGFR-TKI 耐性の発現	14
2.5.1.3.2	AZD9291 の作用機序	15
2.5.1.4	AZD9291 臨床開発プログラムの概要	16
2.5.1.4.1	今回の製造販売承認申請で用いる臨床データパッケージ	16
2.5.1.4.2	参考資料として提出する臨床薬理試験	19
2.5.1.4.3	患者の選択	19
2.5.1.4.4	規制当局によるこれまでの助言	20
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	20
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	21
2.5.3.1	薬物動態	21
2.5.3.2	薬力学	26
2.5.4	有効性の概括評価	27
2.5.4.1	第 II 相試験のデザインに関する考察	27
2.5.4.1.1	試験デザイン	27
2.5.4.1.2	評価項目	28
2.5.4.1.2.1	代替エンドポイント：奏効率	28
2.5.4.1.2.2	奏効期間データ	29
2.5.4.1.2.3	被験者の自己評価による医療効果	29
2.5.4.1.3	第 II 相試験の統計解析	30
2.5.4.1.3.1	症例数設定根拠	30
2.5.4.1.3.2	解析対象集団	30
2.5.4.1.3.3	併合解析の根拠	30
2.5.4.1.3.4	日本人集団の定義	31
2.5.4.2	AURA 試験第 I 相パートのデザイン	31

2.5.4.2.1 試験デザイン....31
2.5.4.2.2 有効性データセット....32
2.5.4.2.3 AZD9291 の用法・用量....32
2.5.4.3 有効性に関する主要な分析....34
2.5.4.3.1 患者背景....34
2.5.4.3.2 主要な有効性結果の要約....35
2.5.4.3.2.1 主要評価項目：客観的奏効率....35
2.5.4.3.2.2 サブグループにおける客観的奏効率....41
2.5.4.3.2.3 奏効期間....44
2.5.4.3.2.4 無増悪生存期間....48
2.5.4.3.2.5 被験者の自己評価による医療効果....49
2.5.4.3.2.6 既存データとの比較....49
2.5.4.3.3 対象患者選択に用いるバイオマーカー：EGFR T790M 変異....50
2.5.4.3.4 EGFR T790M 変異陽性患者の特定及び ctDNA 検査....52
2.5.4.4 有効性に関する全般的結論....54
2.5.5 安全性の概括評価....55
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析....55
2.5.5.2 曝露の程度及び対象集団の特徴....55
2.5.5.3 AZD9291 の安全性プロファイルの概要....56
2.5.5.4 有害事象の評価....56
2.5.5.4.1 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象....60
2.5.5.4.2 特に注目すべき有害事象....62
2.5.5.4.2.1 ILD 様事象....62
2.5.5.4.2.2 QT 延長....65
2.5.5.4.3 その他の注目すべき有害事象：EGFR-TKI クラスエフェクト....66
2.5.5.4.3.1 皮膚に対する影響....66
2.5.5.4.3.2 下痢....68
2.5.5.4.3.3 上部消化管炎症....68
2.5.5.4.3.4 爪に対する影響....69
2.5.5.4.3.5 眼に対する影響....69
2.5.5.4.4 その他の潜在的な安全性の懸念....70
2.5.5.4.4.1 心収縮性（心臓に対する影響）....70
2.5.5.4.4.2 血小板、白血球及び好中球....71
2.5.5.5 サブグループ患者における安全性....71
2.5.5.6 臨床検査所見....72
2.5.5.7 安全性所見と投与期間との関連性....72
2.5.5.8 生殖発生毒性....73
2.5.5.9 過量投与....73
2.5.5.10 市販後使用経験....73

2.5.5.11 安全性の裏付けデータ：EORTC QLQ-LC13、QLQ-C30 及び PRO-CTCAE 74
2.5.5.12 安全性に関する全般的結論 74
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 76
2.5.6.1 AZD9291 のベネフィット 76
2.5.6.2 AZD9291 のリスク 76
2.5.6.3 ベネフィット・リスク評価 77
2.5.6.4 ベネフィットとリスクに関する全般的な結論 79
2.5.7 参考文献 79

表目次

表 1 EGFR-TKI による治療後の活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に対する現在の治療の概要 12
表 2 二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした臨床試験の概要（本承認申請における臨床データパッケージ：評価資料） 17
表 3 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 36
表 4 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 36
表 5 中央判定による最良総合効果：第 II 相試験－全体集団（奏効解析対象集団） 37
表 6 中央判定による最良総合効果：第 II 相試験－日本人集団（奏効解析対象集団） 38
表 7 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 を投与したときの奏効期間－全体集団（奏効解析対象集団） 47
表 8 有害事象の発現状況の概略：第 II 相試験－全体集団（FAS） 57
表 9 有害事象の発現状況の概略：第 II 相試験－日本人集団（FAS） 57
表 10 発現率 10%以上の主な有害事象：第 II 相試験－全体集団（FAS） 58
表 11 発現率 10%以上の主な有害事象：第 II 相試験－日本人集団（FAS） 59
表 12 ILD の発現状況：全試験（データカットオフ日：2015 年 6 月 1 日） 63

図目次

図 1　標的病変サイズのベースラインからの最良変化率（中央判定）の Waterfall plot：第 II 相併合－全体集団（奏効解析対象集団）.....39
図 2　標的病変サイズのベースラインからの最良変化率（中央判定）の Waterfall plot：第 II 相併合－日本人集団（奏効解析対象集団）.....40
図 3　中央判定による客観的奏効率の Forest plot：サブグループ別－全体集団（奏効解析対象集団）.....42
図 4　中央判定による客観的奏効率の Forest plot：サブグループ別－日本人集団（奏効解析対象集団）.....43
図 5　中央判定による奏効期間の Kaplan-Meier plot（奏効解析対象集団、試験別及び併合解析）.....45
図 6　EGFR T790M 変異陽性進行 NSCLC 患者に AZD9291 80 mg を 1 日 1 回投与したときの奏効期間（中央判定）の Kaplan-Meier plot：AURA 試験第 I 相パート－全体集団（奏効解析対象集団）.....46
図 7　EGFR T790M 変異陽性進行 NSCLC 患者の用量別奏効期間：AURA 試験第 I 相パート用量拡大期－全体集団（奏効解析対象集団）.....48

略語及び専門用語一覧表

本概括評価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
ALK	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	アデノシン三リン酸
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
BCRP	Breast cancer resistance protein
CI	信頼区間
CL/F	経口クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{min}	トラフ血漿中濃度
CR	完全奏効
ctDNA	循環血中腫瘍 DNA
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	シトクロム P450
DNA	デオキシリボ核酸
EGFR	上皮成長因子受容体
EGFR-TKI	EGFR チロシンキナーゼ阻害剤
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
EORTC	欧州癌研究治療機関
EORTC QLQ-C30	患者の全般的な癌症状及び身体機能を測定するための 30 項目で構成される質問票
EORTC QLQ-LC13	肺癌症状並びに従来の化学療法及び放射線療法による副作用を測定するための 13 項目で構成される補完的な質問票
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	欧州連合
Ex19del	エクソン 19 欠失
FAS	最大解析対象集団
FDA	米国食品医薬品局
FFPET	ホルマリン固定パラフィン包埋組織
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
IC_{50}	50%阻害濃度
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ILD	間質性肺疾患
ISE	Integrated summary of efficacy
ISS	Integrated summary of safety
MATE	多剤・毒性物質排出輸送体

略語及び専門用語	用語の説明
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MHLW	厚生労働省
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	米国国立癌研究所
NOEL	無影響量
NSCLC	非小細胞肺癌
OAT	Organic anionic transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cationic transporter
OS	全生存期間
PD	進行
PFS	無増悪生存期間
P-gp	P-糖タンパク質
PR	部分奏効
PRO	被験者の自己評価による医療効果
QT	QRS 群の開始から T 波終了までの時間
QTc	補正式を用いて心拍数に対して補正した QT 間隔
QTcF	Fredericia 法により補正した QT 間隔
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）
RMS	Roche Molecular Systems
SD	安定
SMQ	MedDRA 標準検索式
TdP	トルサード ド ポアント
TKI	チロシンキナーゼ阻害剤
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
V/F	分布容積

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

AZD9291 は、上皮成長因子受容体（EGFR）のチロシンキナーゼ（TK）活性を強力かつ選択的に阻害する不可逆的経口 EGFR TK 阻害剤（EGFR-TKI）である。EGFR の中でも、EGFR-TKI 感受性と関連することが知られている活性化 EGFR 変異（G719X、エクソン 19 欠失［Ex19del］、L858R、L861Q）を有する活性化 EGFR のみならず、EGFR-TKI に二次的な薬剤獲得耐性をもたらす EGFR T790M 点突然変異を有する EGFR に対しても高い阻害活性を示すように、更に毒性に関連する野生型 EGFR に対する阻害活性は減弱するよう薬剤設計されている。

AZD9291 は EGFR に共有結合して不可逆的に TK 活性を阻害するユニークな構造特性を有しており、今までに得られている有効性及び安全性の臨床データより、既承認の EGFR-TKI による前治療後に病勢進行が認められ EGFR T790M 変異陽性が確認された進行期の非小細胞肺癌（NSCLC）患者の治療における医療上のアンメットニーズを満たすことができると考えられる。

今回、本邦の医薬品製造販売承認申請において、次の効能・効果（案）及び用法・用量（案）を設定している。臨床に関する概括評価を本文書にて以下に要約する。

効能・効果（案）	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、EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
用法・用量（案）	通常、成人にはオシメルチニブとして 1 日 1 回 80mg を経口投与する

2.5.1.2 医療上のアンメットニーズ

2.5.1.2.1 活性化 EGFR 変異を有する NSCLC 患者

肺癌は悪性かつ heterogeneous で致死的な疾患であり、数十年にわたり、世界で最も罹患者数の多い癌の一つである。2012 年に全世界で新たに癌と診断された患者のうち、肺癌は 180 万人（12.9%）を占める。2012 年の米国での新規患者は 21 万 4 千人と推定される（GLOBOCAN 2012）。国立がん研究センターがん対策情報センターによると、本邦での 2010 年の肺癌罹患数は 10 万 7 千人と推定されている。更に、肺癌は全世界で悪性腫瘍に伴う死因の第 1 位であり、2012 年には、米国での 16 万 8 千人、欧州での 38 万 8 千人を含め、肺癌による年間死亡者数は 159 万人（19.4%）を占め、癌により死亡した 5 人に 1 人が肺癌による死亡であると推定されている（GLOBOCAN 2012）。NSCLC は肺癌の 80～90%を占める（Cataldo et al 2011、Herbst et al 2008）。国立がん研究センターがん対策情報センターによると、本邦での肺癌による死亡例は 2013 年に約 7 万 3 千人で同年に生じた癌死（約 36 万 5 千人）の約 20%を占め、肺癌の 80～85%を NSCLC が占めている。切除可能な腫瘍を有する初期の NSCLC 患者では、外科治療が最も治癒をもたらす治療であると考えられている（Mountain 1997）。早期発見や治療の進歩にも関わらず、NSCLC は診断時に既に進行又は転移が認められるケースが多く、予後は不良である（Herbst et al 2008）。局所進行又は転移性 NSCLC に対しては完治する治療法がないことから、治療においては生存期間の延長、病勢進行の遅延、症状改善及び Quality of Life（QoL）に焦点が当てられる。

分子生物学の進歩により、NSCLC に対する治療法は変化しており、進行 NSCLC 治療は現在、EGFR 変異の有無及び未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）遺伝子転座の有無により決定される。

2004 年に NSCLC 患者における原発性腫瘍の EGFR 遺伝子とゲフィチニブ感受性との関連性を検討した結果が報告され、ゲフィチニブ感受性肺癌患者の多くに EGFR 遺伝子の体細胞変異が同定された（Lynch et al 2004）。それを契機に、EGFR 遺伝子体細胞変異と EGFR-TKI 感受性の関連性に関する研究が一気に加速した。EGFR のエクソン 18～21 に活性化 EGFR 変異を有する NSCLC 患者は発症、予後及び治療の異なる NSCLC の患者部分集団となっている。

また、活性化EGFR変異の保有頻度は患者特性と関連性があり、腺癌、女性、非喫煙者で高く、東アジア人患者の方が白人患者に比較して高いことが知られている（European Society for Medical Oncology［ESMO］診療ガイドライン［Reck et al 2014］）。近年、複数の試験より、地域別の変異保有頻度は、欧州経済地域で10%（Barlesi et al 2013、Esteban et al 2015、Gahr et al 2013、Rosell et al 2009）、米国で15%（American Society of Clinical Oncology（ASCO）provisional clinical opinion［Keedy et al 2011］）、アジアで30～50%（Han et al 2015、Herbst et al 2008、Reck et al 2015、Shi et al 2014a、Tokumo et al 2005、Yoshida et al 2007）と報告されている。NSCLC患者でEGFR変異陽性がみられる割合は、東洋人で約32%（日本肺癌学会 2009）、日本人で約40%（Kosaka et al 2004）であったと報告されている。

2.5.1.2.2 活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に対する現在の治療

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドライン及び日本肺癌学会肺がん診療ガイドライン 2014 年版のいずれにおいても、初期治療として、ベネフィット及び許容可能な毒性プロファイルが得られる可能性が最も高い治療レジメンを患者に施行し、全身療法の選択で重要な因子として、NSCLC の組織型、EGFR 遺伝子変異の有無、ALK 遺伝子転座の有無について検討することを推奨している。

既承認の EGFR-TKI（ゲフィチニブ［イレッサ®］、エルロチニブ［タルセバ®］、アファチニブ［ジオトリフ®］）の有効性を、標準療法である白金製剤を含む細胞障害性抗癌剤の 2 剤併用療法と比較した結果が多数報告されており、一貫して高い有効性と良好な忍容性が示されている（Maemondo et al 2010、Mitsudomi et al 2010、Mok et al 2009、Rosell et al 2012、Zhou et al 2011、Wu et al 2014）。メタ解析の結果、活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者における奏効率及び無増悪生存期間（PFS）は、ゲフィチニブ、エルロチニブ及びアファチニブでほぼ同じであった（Burotto et al 2015）。しかし、いずれの薬剤も生存期間に対するベネフィットは現時点で立証できていない。

EGFR-TKI の安全性及び忍容性プロファイルは、化学療法の細胞毒性に比べ、概ね良好であると考えられている（ESMO 診療ガイドライン［Reck et al 2014］、Maemondo et al 2010、Mok et al 2009、Qi et al 2012、Wu et al 2013、Zhou et al 2011）。現在、EGFR-TKI は、活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC の第一選択薬と考えられ、客観的奏効率は 60～70%、PFS 中央値は 9～14 カ月と報告されている（NCCN ガイドライン、ESMO 診療ガイドライン［Reck et al 2014］、Sebastian et al 2014）。本邦においても同様に、日本肺癌学会肺がん診療ガイドライン 2014 年版にて、EGFR-TKI は EGFR 変異陽性 NSCLC 患者の標準治療として位置付けられている。

EGFR は上皮に発現し、粘膜の完全性維持、消化管の粘膜修復、及び皮膚の保護バリアの維持等に関与している。そのため、一般的に EGFR-TKI との因果関係が否定できない有害事象は消化管及び皮膚で多くみられ、特に下痢及び発疹が多く発現する。

不可逆的経口 EGFR-TKI であるアファチニブでは、可逆的経口 EGFR-TKI であるゲフィチニブ及びエルロチニブで認められた有害事象と比べて、より多くの下痢、発疹及び爪囲炎が認められ

た（Burotto et al 2015）。これらの一般的な有害事象の多くは軽度から中等度である傾向がみられるが、これらの薬剤の添付文書（海外）には、重度の水疱／水疱形成／剥脱性事象、過敏症反応（例、スティーブンス・ジョンソン症候群）に対する警告、並びに下痢や重度消化管反応による重篤な臨床転帰（前者の例として脱水や腎への影響、後者の例として消化管穿孔、血性下痢）や臨床的に重要な眼表面に対する影響（角膜炎、潰瘍性事象など）に関する警告が含まれ、間質性肺疾患（ILD）に関する警告も含まれている。

活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC は、既承認の EGFR-TKI により優れた奏効率及び長期的なベネフィットが得られるが、最終的には薬剤への二次的な獲得耐性が生じ病勢進行が認められ、9～14 カ月後に難治性となる（Jackman et al 2009、Mok et al 2009、Oxnard et al 2011、Maemondo et al 2010、Mitsudomi et al 2010、Rosell et al 2012、Sebastian et al 2014）。

これらの患者の生存率は極めて低く、全生存期間（OS）の中央値は 1～2 年である（Fukuoka et al 2011、Katakami et al 2013、Miller et al 2012、Mok et al 2014、Wang et al 2012、Wu et al 2010、Yu et al 2013）。EGFR-TKI を用いた一次治療後に病勢進行が認められた場合は、患者の performance status、症状及び疾患範囲によって治療方針を決定する（NCCN ガイドライン）。従来は、当患者に対し化学療法が施行されてきた。EGFR-TKI 治療後の活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に対する現在の治療の概要は表 1 のとおりである。治療選択肢の順序は、例えば化学療法による一次治療後に EGFR-TKI を投与するなど、世界各地で様々であるが、前治療歴に関わらず、個々の治療薬を初めて投与したときの有効性は比較的類似している。

2.5.1.2.2.1 活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者への二次治療

白金製剤を含む 2 剤併用化学療法に忍容性を示す患者の場合は、二次治療として当該療法が推奨される。活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC に対する EGFR-TKI 治療後の二次治療として、白金製剤を含む 2 剤併用化学療法により奏効率 20～30%、PFS の中央値は 3～6 か月という成績が得られている（Gridelli et al 2012、Goldberg et al 2012、Maemondo et al 2010、Wang et al 2012、Wu et al 2010）。白金製剤を含む 2 剤併用化学療法の客観的奏効率の最も確実な推定値は、最近報告された IMPRESS 試験の結果と考えられ、客観的奏効率は 25%（95%信頼区間 17.9～33.3%）、PFS の中央値は 5.4 カ月であった（中央判定、アストラゼネカ社内資料、表 1）。

リスク面では、2 剤併用化学療法に伴う毒性面での大きな負担（悪心、嘔吐、発熱性好中球減少症、脱毛症、疲労、末梢性ニューロパチー等）がみられ、ほとんどの患者に治療による合併症が認められた。

2.5.1.2.2.2 活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者への三次治療

二次治療として EGFR-TKI 又は 2 剤併用化学療法を施行した後に病勢進行した場合、残される選択肢は EGFR-TKI の再投与、サルベージ化学療法、又は臨床試験による治験薬投与である（Langer et al 2012）。

サルベージ化学療法

白金製剤を含む 2 剤併用化学療法による治療後に病勢進行した進行 NSCLC 患者集団では、ドセタキセル又はペメトレキセドなどの単剤化学療法において、奏効率の低さ（約 10%）と PFS の短さ（PFS 中央値 2～3 カ月）が顕著である（表 1、Shepherd et al 2000、Fossella et al 2000、Hanna et al 2004、NCCN ガイドライン）。現在、当患者に奏効する治療法はなく、毒性面で臨床上問題となるリスクの増大を伴う。

EGFR-TKI の再投与又はその他の治験薬投与

患者の腫瘍は依然として EGFR-TKI に高い感受性を示す重要な細胞集団と考えられるため、局所又は緩徐な病勢進行がみられる患者では、病勢進行後も EGFR-TKI 治療を継続することでベネフィットが得られる可能性がある。更に、EGFR-TKI 投与を一旦中止する（drug holiday）ことで、治療抵抗性の原因となっていたエピジェネティックな変化が解除され、再び EGFR-TKI 感受性を取り戻すことが知られている。しかし、当治療法によるベネフィットを支持する十分な裏付けとなるデータは得られていない。EGFR-TKI の再投与（例えばゲフィチニブによる治療が無効であった場合のエルロチニブへの変更、又は休薬期間をおいた後に同じ EGFR-TKI を再投与）での奏効率も 10%前後と低く、PFS は単剤化学療法と同程度であった（表 1、Lee et al 2013）。最近、ゲフィチニブ治療後に病勢進行した患者を対象としたゲフィチニブと細胞障害性抗癌剤の併用療法について、報告されているが、臨床ベネフィットは得られていない（Mock et al 2014）。

また、EGFR-TKI 治療に対する獲得耐性を克服するための試みが継続されているが、未だ化学療法に比べ良好な奏効率を達成したものはなく、奏効率は概して 10%未満である（Janjigian et al 2012、EGFR-TKI 及びエベロリムスによる奏効率 0%［Riely et al 2007］、neratinib による奏効率 3%［Sequist et al 2010a］、IPI-504 による奏効率 4%［Sequist et al 2010b］）。アファチニブ及び抗 EGFR 抗体セツキシマブの併用療法も検討されているが、奏効率 29%、PFS 5 カ月未満であり、二次治療集団全体における化学療法の治療成績と同程度であった（Janjigian et al 2014）。更に、これら 2 剤の EGFR 阻害剤の併用により、臨床的に問題となる毒性が認められており、患者の 90%に発疹（うち 20%が有害事象共通用語規準［CTCAE］Grade 3 以上）、71%に下痢（うち 6%が CTCAE Grade 3 以上）が認められた。

表 1　　EGFR-TKI による治療後の活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に対する現在の治療の概要

	客観的奏効率（%）(95%信頼区間)	DoR 中央値（月）(95%信頼区間)	PFS/TTP 中央値（月）(95%信頼区間)	OS 中央値（月）(95%信頼区間)
EGFR-TKI による一次治療後の活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者における白金製剤を含む 2 剤併用化学療法				
プラセボ+ペメトレキセド／シスプラチン(132 例)[1] ゲフィチニブによる初回治療後に進行した転移性 活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者	*25.0 (17.9～33.3) [2]	NR	5.4 (4.6～5.5)	17.2 (15.6～NC) 28.0% maturity
化学療法後の NSCLC 患者における単剤化学療法又は EGFR-TKI 投与				
ドセタキセル (55 例) vs BSC (49 例)[3]	5.5 (1.1～15.1) vs N/A	6.1 vs N/A[4]	TTP: 2.8 (2.1～4.2) vs 1.6 (1.4～2.1)	7.5 (5.5～12.8) vs 4.6 (3.7～6.1)
ドセタキセル (125 例) vs ビノレルビン／イホスファミド(123 例)[3]	5.7 (2.3～11.3) vs 0.8 (0.0～4.5)	9.1 vs 5.9 [5,a]	TTP: 2.0 (1.6～2.7) vs 1.8 (1.5～2.3)	5.7 (5.1～7.1) vs 5.6 (4.4～7.9)
ペメトレキセド (283 例) vs ドセタキセル (288 例)[6] 非扁平上皮癌患者：ペメトレキセド (205 例) vs ドセタキセル (194 例)	8.5 (5.2～11.7) vs 8.3 (5.1～11.5)	4.6 vs 5.3 [7]	2.9 (2.4～3.1) vs 2.9 (2.7～3.4)	8.3 (7.0～9.4) vs 7.9 (6.3～9.2) 9.3 (7.8～9.7) vs 8.0 (6.3～9.3)
ペメトレキセド (54 例) vs ドセタキセル (55 例)[8] EGFR-TKI による治療後に進行した転移性 NSCLC 患者 [b]	22.2 vs 25.5	NR	NR	8.5 vs 8.4
エルロチニブ (488 例) vs プラセボ (243 例)[9]	8.9 vs 0.9	7.9 vs 3.7	2.2 vs 1.8[10]	6.7 vs 4.7[10]

表 1　　EGFR-TKI による治療後の活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に対する現在の治療の概要

	客観的奏効率（%）(95%信頼区間)	DoR 中央値（月）(95%信頼区間)	PFS/TTP 中央値（月）(95%信頼区間)	OS 中央値（月）(95%信頼区間)
活性化 EGFR 変異陽性を有する可能性を高めた NSCLC 患者集団における EGFR-TKI 再投与				
エルロチニブ (125 例)[11] ゲフィチニブによる治療後に進行した活性化 EGFR 変異陽性を有する可能性を高めた NSCLC 患者集団に対する EGFR-TKI 再投与のレトロスペクティブ解析	9 (5～15)	NR	2.0 (1.4～2.5)	11.8 (6.4～16.0)
ゲフィチニブが奏効し EGFR-TKI による治療の間に細胞障害性化学療法を受けた performance status 0 又は 1 の患者 (32 例)[11]	25 (12～43)	NR	3.4 (2.4～4.9)	NR
アファチニブ+BSC (390 例) vs プラセボ+BSC (195 例)[12] EGFR-TKI 及び化学療法による治療後に進行した転移性活性化 EGFR 変異陽性を有する可能性を高めた NSCLC 患者集団	*7 vs <1	*5.6 (3.7～9.3) vs NR	*3.3 (2.79～4.40) vs 1.1 (0.95～1.68)	10.8 (10.0～12.0) vs 12.0 (10.2～14.3)

BSC：ベストサポーティブケア、DoR：奏効期間、N/A：該当せず、NC：算出せず、NR：未報告、PFS：無増悪生存期間、TTP：無増悪期間、*：中央判定
a：奏効例 1 例のみ、b：EGFR 変異の有無は未判定、c：EGFR 変異陽性 50%、EGFR 野生型 23%、EGFR 変異の有無不明 27%、d：141 例で EGFR 変異を評価、96 例（68%）が陽性
1：IMPRESS 試験、Mok et al 2014、2：IMPRESS 試験、アストラゼネカ社内資料、3：タキソテール添付文書、4：Shepherd et al 2000、5：Fossella et al 2000、6：アリムタ添付文書、7：Hanna et al 2004、8：Dong et al 2014、9：タルセバ添付文書、10：Shepherd et al 2005、11：Hata et al 2011、12：Miller et al 2012

2.5.1.2.3 申請効能・効果における医療上のアンメットニーズ

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 患者において忍容性良好な新規治療薬の医療上のアンメットニーズは大きい。EGFR-TKI に対する耐性発現には複数の機序が報告されているが、最も頻度が高いのは EGFR T790M 変異であり、EGFR-TKI 治療後に病勢進行した患者の約 60%に観察される。EGFR T790M 変異は、EGFR TK ドメインのアデノシン三リン酸（ATP）結合部位に位置する 790 番目のアミノ酸スレオニンがメチオニンに置換された二次的 EGFR 点突然変異であり（2.5.1.3.1 項参照）、当該機序が EGFR-TKI に対する耐性発現の主要経路であると考えられている（Herbst et al 2008、Kobayashi et al 2005、Pao et al 2005、Su et al 2012、Yu et al 2013）。EGFR-TKI による治療により、活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者の腫瘍に二次的な耐性獲得変異が引き起こされ、NSCLC 患者の中に新たな部分集団が形成された。当耐性獲得変異の保有頻度は、東アジア人集団と白人集団で同等であると報告されている（Ji et al 2013、Nguyen et al 2009）。現在、EGFR T790M 変異を有する NSCLC 患者に対して承認されている治療法はない。したがって、当耐性機序を克服する有効な治療選択肢があれば、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた多くの患者の医療上のアンメットニーズに対応できると考えられる。

AZD9291 及び Rociletinib（CO-1686：Avila Therapeutics/Clovis Pharmaceuticals、Soria et al 2014）等の化合物は、EGFR-TKI に対する耐性を克服する目的で、EGFR T790M 変異に着目し薬剤設計されている。これらの薬剤は EGFR T790M 変異を標的とする最初の薬剤であり、EGFR T790M 耐性機序を克服するための分子標的アプローチを採用している。このため、EGFR T790M 変異陽性集団における医療上のアンメットニーズを充足することができると考えられている。

本邦においても、EGFR-TKI による治療歴を有し、かつ EGFR T790M 変異陽性の進行又は転移性の NSCLC 患者に対する治療の選択肢は海外と同様に限られており、T790M 変異陽性の進行 NSCLC 患者に対し、新たな治療法の導入が望まれている（Mitsudomi 2014、Harada and Nogami 2014）。

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 NSCLC 患者における EGFR 変異の役割及び EGFR-TKI 耐性の発現

EGFRはErbB受容体チロシンキナーゼファミリーに属し、EGFR（ErbB1）、HER2（ErbB2）、HER3（ErbB3）及びHER4（ErbB4）からなる。生理条件下では、各受容体はリガンドと結合してヘテロ又はホモ二量体を形成し、受容体を活性化させる。

最も頻繁に発生する活性化EGFR変異によって活性化EGFRが生じ、主に細胞の生存に関与するシグナル伝達が、野生型EGFRよりも亢進する。EGFR-TKIにおける活性化EGFRの阻害により大量のアポトーシスが誘導されることから、これらの細胞の生存は活性化EGFR変異誘導シグナルに依存していることが示唆される。これは癌遺伝子依存性の概念とも一致する。EGFR-TKIに対する二次的な獲得耐性に関与するEGFR T790M変異単独でもリガンド依存性EGFR活性がわずかに亢進されるが、EGFR T790M変異と活性化EGFR変異のシスエレメント二重変異が認められると、リガンド非依存性シグナル伝達が劇的に亢進され、EGFRに対する依存度がより増大する。

活性化EGFR変異陽性NSCLC患者は、進行NSCLC患者集団の約15%（欧米）及び30～50%（アジア）を占めている（2.5.1.2.1項参照）。活性化EGFR変異陽性腫瘍の約90%は、エクソン19におけるマルチヌクレオチドのインフレーム欠失（Ex19del）又はエクソン21の点突然変異による858番目のアミノ酸ロイシンのアルギニンへの置換（L858R）を有する細胞からなる。また、このよ

うに多くみられるEx19del及びL858R活性化変異は、EGFRに対するATPの親和性を高めることで、部分的にEGFR-TKIによる阻害に対する感受性をもたらす。しかし、既承認のEGFR-TKIによる治療後に極めて良好な初回奏効率（約60～70%）及び長期的なベネフィットが得られたにも関わらず、最終的には9～14カ月後に疾患が難治性となる（Jackman et al 2009、Mok et al 2009、Oxnard et al 2011、Maemondo et al 2010、Mitsudomi et al 2010、Rosell et al 2012、Sebastian et al 2014）。

EGFR-TKI に対する耐性発現には複数の機序が報告されているが、主要なものは T790M 変異であり、病勢が進行した患者の約 60%の腫瘍細胞で検出される（Arcila et al 2011、Kobayashi et al 2005、Yu et al 2013、Dearden et al 2014）。EGFR T790M 変異は、EGFR TK ドメインの ATP 結合部位の、ゲートキーパー領域に位置する 790 番目のアミノ酸スレオニンがメチオニンに置換された二次的 EGFR 点突然変異である。T790M 変異を有する EGFR は、ATP 結合部位の立体構造に変化が生じ、既存 EGFR-TKI に対する立体障害（Sos et al 2010）及び ATP に対する高い親和性（Yun et al 2008）を示す。その結果、既存 EGFR-TKI の EGFR 阻害活性を減弱させ、治療抵抗性を発現する（Pao et al 2005、Kobayashi et al 2005）。他の EGFR 薬剤感受性変異と同様に、T790M 変異は単独でキナーゼ活性や発癌性を野生型 EGFR に比べ増加させることが示されている。

EGFR-TKI に対し耐性が生じた NSCLC 患者における EGFR T790M 変異陽性の発現頻度は、日本人 NSCLC 患者では Taniguchi らが 44%、Kosaka らが 50%、Uramoto らが 64%であったと報告している（Taniguchi et al 2011、Kosaka et al 2006、Uramoto et al 2011）。海外の報告においてもこれらと同程度の割合であった（Arcila et al 2011、Chen et al 2009、Balak et al 2006、Yu et al 2013）。

2.5.1.3.2 AZD9291 の作用機序

AZD9291 は、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた NSCLC 患者において、主要な耐性機序である EGFR T790M 変異陽性患者を治療する目的で開発されている。

AZD9291 は EGFR-TKI であり、活性化 EGFR 変異陽性のみならず、EGFR T790M 変異を有する EGFR TK に対して強力、選択的かつ不可逆的な阻害剤であるが、野生型 EGFR に対しては弱い阻害活性を示すようにデザインされている。非臨床データから、AZD9291 は EGFR 単一変異ヒト NSCLC 細胞株（活性化 EGFR 変異陽性：PC-9、H1650、H3255）及び EGFR 二重変異ヒト NSCLC 細胞株（活性化 EGFR 変異陽性かつ T790M 変異陽性：H1975、PC-9VanR）において、*in vitro* で強い EGFR リン酸化阻害活性を有しており、見かけの 50%阻害濃度（IC_{50}）は 6～54 nM であった。また、EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 細胞株を用いたマウス異種移植モデルで、強い腫瘍増殖抑制効果が観察されており、EGFR 単一変異ヒト NSCLC 細胞株 PC-9（Ex19Del）を用いた異種移植モデルでゲフィチニブに比べ明らかに強く腫瘍増殖を抑制することを示し、EGFR 二重変異ヒト NSCLC 細胞株 H1975（L858R/T790M）を用いた異種移植モデル又はトランスジェニック肺癌モデルではアファチニブに比べ優れた有効性を示した。更に、AZD9291 は *in vitro* において野生型 EGFR 細胞株のリン酸化に対して著しく低い阻害活性を示した（IC_{50} は 480～1865 nM）。これらのデータは、AZD9291 が *in vitro* で活性化 EGFR 変異及び EGFR T790M 変異を有する EGFR を強く阻害し、野生型 EGFR の阻害活性は弱いという、良好な選択性プロファイルを有していることを示しており、臨床試験において良好な忍容性プロファイルが得られることが期待される（詳細は非臨床に関する概括評価 2.4 項を参照）。

したがって、AZD9291 は、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR T790M 変異を有する進行 NSCLC 患者に対し、忍容性が良好であり、高い医療上のアンメットニーズに対応できる有用な分子標的薬になりうると考えられる。

2.5.1.4 AZD9291 臨床開発プログラムの概要

2.5.1.4.1 今回の製造販売承認申請で用いる臨床データパッケージ

二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対する申請効能・効果を裏付ける AZD9291 臨床試験の概要を表 2 に示す。本承認申請では、AURA 試験の第 I 相パート（試験 D5160C00001 第 I 相パート）、同試験の第 II 相延長コホート（試験 D5160C00001 第 II 相パート）、及び AURA2 試験（第 II 相試験 D5160C00002）を評価資料とした。これら第 I 相及び第 II 相試験から得られた臨床データは、AZD9291 投与により、既承認の治療を上回る高い奏効率や持続的な臨床効果を示唆している。高い医療上のアンメットニーズの存在、並びに既承認の治療よりも優れた治療選択肢を AZD9291 が提供できる可能性が高いことを踏まえれば、現在利用可能な臨床データを用いて医薬品製造販売承認申請することは妥当と考える。

評価資料の第 II 相試験（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）においては、対象の EGFR T790M 変異陽性の進行 NSCLC 患者に対し、最良のベネフィット・リスクプロファイルを示すと考えられる AZD9291 80 mg 1 日 1 回を選択した（2.5.4.2.3 項参照）。第 II 相試験の追跡調査は承認申請時に奏効期間（中央値）を推定するには不十分であったため、奏効の持続性を確認するために AURA 試験の第 I 相パートを当裏付けデータとして用いた。これまでに得られている第 II 相試験データより、AZD9291 の許容可能な安全性及び忍容性に加え、一貫した高い奏効率や持続的な臨床効果が示唆されている。

現在、EGFR-TKI による治療後（二次化学療法未治療）に進行が認められた NSCLC 患者 410 例を対象とし、AZD9291 と白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を比較する無作為化第 III 相試験として AURA3 試験（D5160C00003）が進行中である。20[redacted] 年[redacted]中に登録を完了し、20[redacted] 年[redacted]に PFS の主要解析結果が出る予定である。その他、活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象に AZD9291 を一次治療として投与する試験（FLAURA 試験）及び二次治療以降の活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象に他の新規治療薬と併用投与する試験が進行中である。これら進行中の試験は、本承認申請の臨床データパッケージには含めないが、開発プログラム全体での ILD 様事象の発現率や記述において予備的な未固定最新データを含めた（2.5.5.4.2.1 項参照）。

本邦における臨床データパッケージ：評価資料

今回の製造販売承認申請では、第 I 相パート及び第 II 相延長コホートから構成される AURA 試験と AURA2 試験（第 II 相試験）を評価資料として提出する。これらの臨床試験は国際共同試験として実施されており、日本の医療機関はいずれの試験にも参加している。また、食事の影響試験 D5160C00009 も評価資料として提出する（表 2）。

医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

全ての臨床試験において、治験審査委員会又は独立倫理委員会による承認を受け、ヘルシンキ宣言に則り、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の GCP ガイドラインに沿って実施し、GCP ガイドラインの要件に従い説明文書・同意文書への署名を全被験者から入手している。これらは品質保証監査プログラムによって保証されている。

表 2　二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした臨床試験の概要（本承認申請における臨床データパッケージ：評価資料）

試験	デザイン	例数	患者集団
D5160C00001（AURA 試験の第 I 相パート）	AZD9291 の安全性、忍容性、最大耐量、生物学的有効用量、薬物動態、及び予備的抗腫瘍効果を評価する非盲検用量漸増用量拡大多施設共同第 I 相試験	402 例 （カプセル剤を複数用量で投与した二次治療以降の 302 例、80 mg 錠剤を投与した二次治療以降の米国人患者 12 例、細胞診により EGFR T790M 変異陽性が確認され 80 mg 錠剤を投与された二次治療以降の日本人患者 28 例、カプセル剤を 2 用量で投与した EGFR-TKI 未治療の一次治療患者 60 例を含む） （うち日本人 67 例［用量漸増期 6 例、用量拡大期 33 例：二次治療以降 18 例及び一次治療 15 例、Cytology コホート 28 例］）	大多数が 1 種類以上の EGFR-TKI 及び 1 種類以上の他治療（2 剤併用細胞傷害性化学療法若しくは免疫療法、又は別の EGFR-TKI［大部分は 2 次治療以降の患者］など）を受けた後に進行が認められた、活性化 EGFR 変異陽性の進行 NSCLC 患者、並びに EGFR-TKI 未治療の活性化 EGFR 変異陽性の進行 NSCLC 患者からなる 2 つの一次治療コホート。 本試験の当パートには、二次治療以降の AZD9291 80 mg カプセル剤を投与された EGFR T790M 変異陽性患者 63 例（うち 59 例が中央判定による奏効解析対象集団）を含む。
D5160C00001（AURA 試験の第 II 相延長コホート）	AURA 試験の第 II 相延長コホートである単群非盲検非無作為化第 II 相試験	二次治療以降の AZD9291 80 mg 群 201 例 （うち日本人 35 例）	1 種類の EGFR-TKI による治療（二次化学療法未治療、61 例）又は EGFR-TKI 及び 1 種類以上の他治療（2 剤併用細胞障害性化学療法又は免疫療法など）の両方（三次治療以降、140 例）を受けた後に進行が認められた、EGFR T790M 変異陽性の進行 NSCLC 患者。
D5160C00002（AURA2 試験）	AURA 試験の第 II 相延長コホートで認められた有効性及び安全性データを再現するための単群非盲検非無作為化第 II 相試験	二次治療以降の AZD9291 80 mg 群 210 例 （うち日本人 45 例）	1 種類の EGFR-TKI による治療（二次化学療法未治療、68 例）又は 1 種類以上の EGFR-TKI 及び 1 種類以上の白金製剤を含む 2 剤併用化学療法（三次治療以降、142 例）を受けた後に進行が認められた、EGFR T790M 変異陽性の進行 NSCLC 患者。

表 2　　二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした臨床試験の概要（本承認申請における臨床データパッケージ：評価資料）

試験	デザイン	例数	患者集団
D5160C00009（食事の影響)	進行 NSCLC 患者を対象に AZD9291 を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する非盲検、無作為化、第 I 相試験	80 mg 錠剤を投与された全 38 例が、AZD9291 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するパート A の投与期を完了し、さらに安全性の情報を収集するためパート B に移行した。	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、EGFR T790M 変異陽性の進行 NSCLC 患者。

2.5.1.4.2 参考資料として提出する臨床薬理試験

本承認申請で提出する臨床薬理試験成績に基づき、AZD9291 の主要な薬物動態学的特性が明らかになっている。AURA 試験の第 I 相パートにおいて、進行 NSCLC 患者に AZD9291 を 20～240 mg の用量範囲で単回及び反復経口投与したときの薬物動態の成績が得られている。試験 D5160C00011 から、ヒトに[^{14}C]-AZD9291 を投与したときの AZD9291 の吸収、分布、代謝及び排泄に関する情報が得られている。試験 D5160C00005 及び試験 D5160C00009 から、AZD9291 の体内動態に及ぼす食事の影響に関する成績が得られており、試験 D5160C00010 から胃内 pH が AZD9291 の体内動態に及ぼす影響に関する成績が得られている。さらに、試験 D5160C00012、試験 D5160C00013、試験 D5160C00014、及び試験 D5160C00019 から、AZD9291 をそれぞれ強い CYP3A4 阻害薬、CYP3A4/5 誘導薬、CYP3A4 の基質、及び BCRP の基質と併用したときの薬物相互作用について検討した成績が得られている。試験 D5160C00005、試験 D5160C00010、試験 D5160C00011、D5160C00012、D5160C00013、D5160C00014 及び D5160C00019 は海外で実施されており、参考資料として提出する。これら以外にも臨床薬理試験を現在実施中である。現在実施中の試験一覧を臨床薬理試験 2.7.2.1.1 項の表 1 に示す。

2.5.1.4.3 患者の選択

先に 2.5.1.3.2 項で述べたとおり、AZD9291 は、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた NSCLC 患者を対象に、病勢進行の主原因である EGFR T790M 変異による耐性を克服する目的で開発している。

EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者に対し効果を発揮し、EGFR T790M 陰性患者に対しては効果が減弱するという仮説は、AURA 試験の第 I 相パートの臨床データより裏付けられている（2.5.4.3.3 項参照）。よって第 II 相試験では EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者を対象とした。

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験では、Roche 社のコバス®EGFR 変異検査を用いて EGFR T790M 変異を有する患者を選別した。アストラゼネカ社は AZD9291 のコンパニオン診断検査として本診断キットを開発する目的で Roche Molecular Systems, Inc（RMS、米国）と提携した。コバス®EGFR 変異検査は、リアルタイム PCR の手法で、ホルマリン固定パラフィン包埋ヒト NSCLC 腫瘍組織由来のデオキシリボ核酸（DNA）を用いて、EGFR 遺伝子のエクソン 18、19、20 及び 21 変異を定性的に検出及び識別する。直近の治療中に進行が認められてから実施した組織生検において、本検査を用いて前方視的に評価した EGFR T790M 変異の有無に従い、AURA 試験の患者を選択した。EGFR 変異検査における T790M 変異定量の感度は MiSeq の大量次世代シーケンシング（Illumina, Inc）に比べ 88.3%（95%信頼区間 83.8～91.7%）であり、特異度は 97.3%（95%信頼区間 92.4～99.1%）であった。臨床検体による EGFR T790M 定量の検出限界は 2.04%の変異頻度であることが確認されている。



2.5.1.4.4 規制当局によるこれまでの助言

第[redacted]相試験（[redacted]試験）の実施に先立ち、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に同試験の[redacted]に関する医薬品[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に基づき、[redacted]について、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談を行った。これらの治験相談における助言に関しては、第 1 部 1.5 項に詳述したとおりである。

AZD9291 は、米国において、2015 年 8 月 4 日に優先審査品目に指定され、迅速審査の結果、2015 年 11 月 13 日に承認された。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

市販用製剤には 80 mg の力価の製剤と 40 mg の力価の製剤が存在し、80 mg 力価の製剤が明るい灰みの黄赤の楕円形のフィルムコーティング錠、40 mg 力価の製剤が明るい灰みの黄赤の円形のフィルムコーティング錠であり、AZD9291 メシル酸塩をそれぞれ 95.4 mg 及び 47.7 mg 含有する経口製剤である。AURA 試験の第 I 相パートでは、当初カプセル剤を用いたが、1 コホートのみ第 I 相試験用錠剤を用いた。なお、第 I 相試験用錠剤はフィルムコーティング錠と添加剤の種類は同一で、錠剤総量も同一である。その後の臨床試験（AURA 試験の第 II 相延長コホート、AURA2 試験を含む）では、フィルムコーティング錠を用いた（各臨床試験で用いた製剤の情報は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.1.2 項の表 1 参照）。なお、後期試験で用いたフィルムコーティング錠は、刻印の有無を除き、市販用のフィルムコーティング錠と処方が同一である。

AURA 試験の第 I 相パートでは、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験で用いたフィルムコーティング錠ではなく、カプセル剤を進行 NSCLC 患者に投与した。しかしながら、相対バイオアベイラビリティを検討した試験（試験 D5160C00005）において、第 I 相試験用錠剤又は経口液剤を投与したときの AZD9291 の曝露量をカプセル剤投与時の曝露量と比較したところ、AZD9291 の曝露量はカプセル剤と第 I 相試験用錠剤とで同程度であったことから、AZD9291 の溶出速度及び溶解度は、AZD9291 の固形製剤を投与したときの吸収に影響を及ぼす因子ではないと考えられた。第 I 相試験用錠剤はフィルムコーティング錠と添加剤の種類は同一で、錠剤総量も同一である。AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験で得られた薬物動態パラメータを比較した結果、AZD9291 の曝露量はカプセル剤と第 I 相試験用錠剤と同程度であった（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.6 項の表 9 参照）。したがって、AURA 試験の第 I 相パートで得られた成績は、予定している市販用製剤で同様の結果が期待できるものと考えられた。

市販用のフィルムコーティング錠は後期試験で用いたフィルムコーティング錠と処方が同一であるものの、刻印の有無のみが異なる。なお、市販用のフィルムコーティング錠（刻印有り）が、後期試験で用いたフィルムコーティング錠（刻印無し）と同等であることは溶出試験により確認されている。

市販用のフィルムコーティング錠は頑健な *in vitro* 溶出性能を示し、AZD9291 の溶出は生理学的 pH の範囲において速やかであり、製剤処方及び製造工程の変更が AZD9291 の溶出性に大きな影響を及ぼさないことが示された。したがって、市販用のフィルムコーティング錠は良好な生物薬剤学的特性を有し、有効性及び安全性に影響を及ぼすことのない一貫した製剤性能を示すものと考えられた。市販後の製品の品質を管理可能な溶出試験法が確立されている。

市販用のフィルムコーティング錠として、80 mg の力価の製剤に加え、40 mg の力価の製剤も供給する。80 mg の用量では忍容でない患者においては、40 mg へ減量することが可能である。

80 mg から 40 mg への減量は AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験においても適用された。

現時点では AZD9291 の絶対バイオアベイラビリティは評価できていない。男性健康被験者に微量（マイクロドーズ）の[^{14}C]-AZD9291 を静脈内投与すると共に AZD9291 を単回経口投与し、絶対バイオアベイラビリティを検討する試験 D5160C00020 を実施中である。なお、ヒトに[^{14}C]-AZD9291 を経口投与した試験 D5160C00011 の成績から、AZD9291 の吸収率は高い（80%超）ことが示唆された。

進行 NSCLC 患者を対象に市販用フィルムコーティング錠を用いて 80 mg の用量で AZD9291 の曝露量への食事の影響を検討する試験（試験 D5160C00009）を実施した。AZD9291 高カロリー・高脂肪食とともに投与したとき、AZD9291 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$における空腹時投与に対する食後投与の幾何最小二乗平均の比はそれぞれ 92.75%（90%信頼区間：81.40%～105.68%）及び 106.05%（90%信頼区間：94.82%～118.60%）であり、本試験で事前に定めた「AZD9291 の曝露量に対する食事による影響がない」と判定する基準（70%～143%）の範囲内であった。試験 D5160C00009 に先立ち、試験 D5160C00005 のパート B において、健康被験者を対象に第 I 相試験用錠剤を用いて 20 mg の用量で食事の影響を予備的に検討した。試験 D5160C00005 は十分な検出力を有す試験ではなく、2 期から成る逐次デザインの試験であったものの、AZD9291 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$における空腹時投与に対する食後投与の幾何最小二乗平均の比及びその 90%信頼区間は事前に定めた基準（70%～143%）の範囲内であった。

AZD9291 は弱塩基性の化合物であり、その溶解度は pH に依存する。したがって、胃内 pH に影響を及ぼす薬剤と AZD9291 を併用したとき、胃内での AZD9291 溶解が低下し、AZD9291 の曝露量が低下する可能性がある。しかしながら、AZD9291 はメシル酸塩であり、中性域の pH における溶解度は AZD9291 の遊離塩基よりは高く、生理的 pH において市販用のフィルムコーティング錠からの AZD9291 の溶出は速やかであることから、胃内 pH が AZD9291 の吸収に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。試験 D5160C00010 において、健康被験者にオメプラゾールを 4 日間反復投与し、胃内 pH を上昇した条件において、5 日目に AZD9291 をオメプラゾールと併用投与したとき、AZD9291 の AUC 及び C_{max} は平均でそれぞれ 7%及び 2%増加した。AUC 及び C_{max} の増加比における最小二乗幾何平均及び 90%信頼区間（それぞれ 1.067［90%信頼区間：1.003～1.135］及び 1.017［90%信頼区間：0.947～1.092］）は 0.8～1.25 の範囲内であり、高い胃内 pH の条件で AZD9291 を投与しても AZD9291 の体内動態に臨床上問題となるような著しい影響は生じなかった。以上のことから、AZD9291 を胃内 pH に影響を及ぼす薬剤（H_2ブロッカー、プロトンポンプ阻害剤及び制酸剤等）と併用投与することに対し特に規制は必要ない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

AZD9291 の臨床薬理試験より、適応集団である進行 NSCLC 患者において AZD9291 の薬物動態学的特性を明らかにし、AZD9291 の曝露量における変動に影響を及ぼす可能性のある因子を検討した。AZD9291 を健康被験者に単回経口投与したとき並びに進行 NSCLC 患者に単回及び反復経口投与したときの AZD9291 の体内動態を評価した。以下に示す主な所見から、推奨臨床用法・用量（80 mg を 1 日 1 回投与）の設定は妥当であると考えられた。健康被験者に AZD9291 を 20 mg（試験 D5160C00005 及び試験 D5160C00011）又は 80 mg（試験 D5160C00010）の用量で単

回経口投与したときの AZD9291 の曝露量は、進行 NSCLC 患者における曝露量より 35%低かった（臨床薬理試験 2.7.2.2.2.6.1 項及び 2.7.2.3.2.5 項参照）。

AURA 試験の第 I 相パートで得られた成績から、検討した用量範囲（20～240 mg）において、AZD9291 の曝露量は用量に概ね比例して増加することが示された。また、AZD9291 の体内動態に反復投与による影響は認められず、定常状態における AZD9291 の曝露量は単回投与時の血漿中濃度から予測される値とほぼ一致していた（臨床薬理試験 2.7.2.3.2.4 項参照）。

健康被験者及び進行 NSCLC 患者に AZD9291 を経口投与したとき、AZD9291 の吸収は速やかであり、80 mg の用量での t_{max} は中央値で 6～8 時間であり、AZD9291 の分布容積（V/F）は大きく、経口クリアランス（CL/F）は低～中程度であった。母集団薬物動態解析の結果、V/F の母集団平均は 986 L（個体間変動は 51.8%）であり、CL/F の母集団平均は 14.2 L/h（個体間変動は 45.6%）であった。進行 NSCLC 患者に AZD9291 を 1 日 1 回反復経口投与したとき、AZD9291 の $t_{½}$は約 48 時間であることから、血漿中 AZD9291 濃度は投与開始後 15 日目には概ね定常状態に到達しているものと推察された。反復投与時の累積係数は約 3 であった。定常状態における血漿中 AZD9291 濃度推移は平坦であり、C_{max} と C_{min} の差は小さかった（C_{min} に対する C_{max} の比は約 1.6）。進行 NSCLC 患者に AZD9291 を反復投与したときの CL/F は概ね低く、分布容積は大きかった。また、反復投与時の血漿中 AZD9291 濃度は単回投与時のデータから予測される値と概ね同程度であった。

[^{14}C]-AZD9291 を健康被験者に単回経口投与したとき、84 日間での放射能の総回収率は約 81.9%であり、糞便中排泄率が 67.8%、尿中排泄率が 14.2%であった。ヒトにおいて放射能の血漿からの消失が緩徐であったのは、AZD9291 又は代謝物が血漿蛋白、肝細胞蛋白、血清アルブミンに共有結合していることに起因する可能性が考えられた。このことは、AZD9291 は EGFR のシステイン残基に結合し、ナノモルレベルで EGFR チロシンキナーゼを非可逆的阻害するように構造設計されていることからも予測し得ることである。

この非可逆的な結合によって、血漿及び糞便から放射能が抽出できたのはそれぞれ約 8%及び約 65%であった。抽出画分を分析したところ、酸化及び脱アルキル化による代謝が AZD9291 の主な消失経路であることが示された。これらの反応に主に関与する代謝酵素は CYP3A4 であることが *in vitro* 試験成績から示唆された。プールした尿及び糞便サンプル中には 12 種以上の成分が存在しており、うち 5 成分が投与量の 1%超の割合で存在していた。これら 5 成分は AZD9291、AZ5104、AZ7550、システインが付加した代謝物（M21）及び構造が推定されていない代謝物（M25）であり、それぞれ投与量の 1.9%、6.6%、2.7%、1.5%及び 1.9%の割合で存在していた。

進行 NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量で反復経口投与したときの定常状態に採取した血漿サンプルの代謝物分析を行ったところ、血漿中に主に存在する成分は AZD9291 であり、AZ5104 及び AZ7550 のピーク面積は AZD9291 のピーク面積の 10%未満であった。定常状態において、血漿サンプル中に AZD9291 由来成分の総ピーク面積に対して 10%超の割合で存在する代謝物は認められなかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.3 項参照）。

AZD9291 は主に肝臓で代謝され、血漿より消失する。したがって、AZD9291 の曝露量は肝機能障害の影響を受ける可能性が考えられる。肝機能障害が AZD9291 の体内動態に及ぼす影響を検討する臨床薬理試験（試験 D5160C00008）を現在実施中である。AZD9291 の臨床試験ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常値上限（ULN）の 2.5 倍を超える被験者あるいは原疾患により AST 又は ALT が ULN の 5 倍を超えるか又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超える被験者は除外した。母集団薬物動態解析の結果、肝機能検査値（ALT、AST 及びビリルビン）と AZD9291 の曝露量との間に関連性は認められなかった。また、米国 National Cancer Institute（NCI）の Organ Dysfunction Working Group 基準に従い、軽度肝機能障害（総ビリルビンが ULN 未満かつ AST が ULN 超で

ULN の 1.5 倍未満、あるいは AST はいかなる値であろうと総ビリルビンが ULN 超で ULN の 1.5 倍未満）を有する 44 例の進行 NSCLC 患者と肝機能障害の正常（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 以下）な 330 例の進行 NSCLC 患者のデータを解析したところ、定常状態における AZD9291 の曝露量は両集団で同程度であった。したがって、AZD9291 は用量を調節することなく、軽度肝機能障害を有する進行 NSCLC 患者に投与することが可能である。中等度及び重度肝機能障害を有する進行 NSCLC 患者に対する適切な用量は確立されていない（臨床薬理試験 2.7.2.3.3.4 項参照）。

AZD9291 及び代謝物が腎クリアランスにより消失する割合は低い（腎排泄される AZD9291 及び代謝物の割合は投与量の 15%未満であり、主に代謝物として腎排泄される。腎排泄される AZD9291 の割合は投与量の 1%未満であった）ことから、腎機能障害が AZD9291 の体内動態に及ぼす影響を検討する臨床薬理試験は計画されていないものの、腎機能障害が AZD9291 の曝露量に及ぼす影響は小さいものと推察される。軽度（クレアチニンクリアランス［CLcr］が 60 mL/min 以上、90 mL/min 未満）、中等度（CLcr が 30 mL/min 以上、60 mL/min 未満）及び重度（CLcr が 15 mL/min 以上、30 mL/min 未満）の腎機能障害を有する進行 NSCLC 患者及び腎機能の正常（CLcr が 90 mL/min 以上）な進行 NSCLC 患者のデータを含めて実施した母集団薬物動態解析の結果、AZD9291 の曝露量はいずれの患者集団においても同程度であり、腎機能障害は AZD9291 の体内動態にほとんど影響を及ぼさないことが示された。但し、CLcr が 15 mL/min 未満又は透析を要する末期腎機能障害を有する進行 NSCLC 患者は臨床試験に組み入れられていない。したがって、AZD9291 は用量を調節することなく、軽度及び中程度の腎機能障害（CLcr が 15 mL/min 以上）を有する進行 NSCLC 患者に投与することが可能である。重度及び末期腎機能障害を有する患者に AZD9291 を投与する際には注意喚起を徹底する必要がある（臨床薬理試験 2.7.2.3.3.3 項参照）。

併用薬が AZD9291 の体内動態に及ぼす影響

In vitro 試験において、AZD9291 の代謝に主に関与するシトクロム P450（CYP）の分子種は 3A4/5（CYP3A4/5）であり、その他の CYP 分子種の寄与は小さいことが示唆された。AZD9291 を強力な CYP3A 阻害剤と併用投与したとき、AZD9291 の曝露量は増加する可能性が考えられた。また、AZD9291 を強力な CYP3A 誘導剤と併用投与したとき、AZD9291 の曝露量は低下する可能性が考えられた。

進行 NSCLC 患者を対象に CYP3A4 の強力な阻害剤であるイトラコナゾールとの相互作用を検討する臨床試験を実施した（試験 D5160C00012）。AZD9291 をイトラコナゾール（200 mg を 1 日 2 回 13 日間投与）と併用投与したとき、AZD9291 の C_{max} は 20%低下し、AUC は 24%増加したものの、比（イトラコナゾール併用投与／AZD9291 単独投与）の幾何最小二乗平均の 90%信頼区間の上限は事前に定めた判定基準（200%）の範囲内であり、AZD9291 の曝露量にイトラコナゾールとの併用投与による著しい影響は認められなかった（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.4.2.1 項参照）。したがって、AZD9291 と CYP3A4 阻害剤との併用投与に特に規制を設ける必要はないと考えられた。

進行 NSCLC 患者を対象に CYP3A の強力な誘導剤であるリファンピシンとの相互作用を検討する臨床試験を実施した（試験 D5160C00013）。AZD9291 をリファンピシン（600 mg を 1 日 1 回 21 日間投与）と併用投与したとき、AZD9291 の AUC_{ss} 及び C_{max} はそれぞれ 78%及び 73%低下した。AZD9291 の AUC_{ss} 及び C_{max} の比の幾何最小二乗平均（リファンピシンとの併用投与／AZD9291 単独投与）はそれぞれ 21.55%（90%信頼区間：19.50%～23.83%）及び 27.16%（90%信頼区間：24.36%～30.29%）であった。生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いたソフトウェアである [redacted] を用いてシミュレーションを行ったところ、リファンピシン等の強力な CYP3A4 誘導剤は AZD9291 の AUC は幾何平均で 36%（95%信頼区間：34%～38%）、C_{max} は幾

何平均で 45%（95%信頼区間：44%～47%）に低下させることが予測された。PBPK モデルを用いた予測された CYP3A 誘導の影響（64%の低下）は、試験 D5160C00013 における影響（78%の低下）よりもやや小さかった。PBPK モデルを用いたシミュレーションの結果から、AZD9291 を 160 mg の用量で強力な CYP3A 誘導剤と併用投与したときの AZD9291 の曝露量は、AZD9291 を 80 mg の用量で単独投与したときの値の 77%に相当すると予測され、AZD9291 の用量を 80 mg から 160 mg に増量することで、強力な CYP3A 誘導剤との併用による影響を部分的に補完することができるものと推測された。また、中程度の CYP3A 誘導剤（エファビレンツ）との併用では、AZD9291 の曝露量は約 60%に低下し、弱い CYP3A 誘導剤（デキサメタゾン）との併用では AZD9291 の曝露量に対する影響は認められなかった。用量設定の根拠（第 5 部 5.3.5.3 項参照）で考察しているように、AZD9291 の曝露量が 40%低下しても、AZD9291 を 80 mg の用量で投与したときの臨床上のベネフィットに影響を及ぼす可能性は低いものと考えられる。したがって、AZD9291 を中程度又は弱い CYP3A4 誘導剤と併用投与する際には特に用量を調節する必要はないと考えられる。AZD9291 を既知の強力な CYP3A4 誘導剤と併用投与することは避けることが推奨される。強力な CYP3A 誘導剤との併用が避けられない場合には、当該 CYP3A 誘導剤の投与期間中は AZD9291 の用量を 160 mg に増量することを考慮することが望ましい。リファンピシン投与による酵素誘導は、リファンピシンの投与中止後 3 週間でほぼ消失していることが示唆されているため、強力な CYP3A 誘導剤の投与を中止した後 3 週以降に AZD9291 の用量を 80 mg に減量することが望ましい。

AZD9291 が併用薬の体内動態に及ぼす影響

AZD9291 は血漿中で不安定であり、また、非特異的な結合が生じるため、*in vitro* 試験において AZD9291 の血漿蛋白結合率を求めることはできなかった。AZD9291 の物理化学的特性に基づく弊社の演算アルゴリズムから、AZD9291 の血漿蛋白結合率は高く（約 99%）、非結合率は 1%であると推測された（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.2 項参照）。しかしながら、生理学的薬物速度論モデルを用いて、薬物－薬物間相互作用の可能性を評価するに際して、ヒトにおける AZD9291 の血漿蛋白結合率を保守的な値として 90%（非結合率 10%）に設定した。非結合率を高く設定することで、*in vitro* 試験成績に基づく薬物間相互作用の可能性を厳しく見積もることになる。

In vitro 試験において、AZD9291 は CYP3A4/5 に対して競合的阻害作用を示したが、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 に対して臨床用量での濃度範囲では阻害作用を示さなかった。別の *in vitro* 試験において、AZD9291 は Breast cancer resistance protein（BCRP）を阻害したが、P-糖タンパク質（P-gp）、organic anion transporter（OAT）1、OAT3、organic aniontransporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、multidrug and toxin extrusion（MATE）1、MATE2K 及び organic cation transporter（OCT）2 に対して臨床用量での濃度範囲では阻害作用を示さなかった。これらの成績を鑑み、AZD9291 は CYP3A4/5 及び BCRP を阻害することにより併用薬に相互作用を及ぼす可能性が考えられた。

In vitro 試験成績から、AZD9291 は CYP3A4、CYP1A2 を誘導することにより、併用薬に相互作用を及ぼす可能性が考えられた。なお、AZD9291 による CYP2B6 への誘導作用は認められなかった。CYP3A4 の誘導は pregnane X receptor（PXR）の活性化により生じるが、PXR は CYP2C 及び P-gp の調節にも関与している。結果的に、AZD9291 が臨床において CYP3A4 を誘導する場合には、CYP2C 及び P-gp も誘導する可能性がある。進行 NSCLC 患者を対象に CYP3A の代表的な基質であるシンバスタチンとの相互作用を検討する臨床試験を実施した（試験 D5160C00014）。AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後の定常状態においてシンバスタチンを併用投与したとき、シンバスタチンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 9%（90%信頼区間：23%～-8%）及び約 23%（90%信頼区間：37%～6%）低下した。AUC 比の 90%信頼区間は「影響がない」と判断し得る基準（70%～143%）の範囲内に含まれたものの、C_{max} 比の 90%信頼区間は上記基準

（70%～143%）の範囲内に完全には含まれなかった。当該成績から、AZD9291 は *in vivo* において CYP3A をほとんど阻害又は誘導しないことが示唆された。AZD9291 との併用によるシンバスタチンの曝露量の変化は小さく、AZD9291 と CYP3A4 の基質との間で臨床的に問題となるような薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.4.4.1 項参照）。

進行 NSCLC 患者を対象に breast cancer resistance protein（BCRP）の代表的な基質であるロスバスタチンとの相互作用を検討する臨床試験を実施した（試験 D5160C00019）。AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後の定常状態においてロスバスタチンを併用投与したとき、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 35%（90%信頼区間：15%～57%）及び約 72%（90%信頼区間：46%～103%）増加した。AUC 比、C_{max} 比ともに、90%信頼区間は「影響がない」と判断し得る基準（70%～143%）の範囲内に含まれなかった。したがって、体内動態が BCRP に依存し、治療域の狭い薬剤と AZD9291 を併用投与する際には、併用薬の曝露量増加に伴って、忍容性に変化の徴候がないか十分に観察する必要がある（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.4.4.2 項参照）。

活性代謝物 AZ5104 及び AZ7550

非臨床試験において 2 種の活性代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の存在が確認された。AZ7550 は AZD9291 と同様の薬理作用を示した。一方、AZ5104 は定性的には AZD9291 と同様の薬理作用を示したものの、当強度は AZD9291 と異なっていた。AZD5104 は変異型及び野生型 EGFR チロシンキナーゼの両方に対して AZD9291 より明らかに強い作用を示し、野生型 EGFR チロシンキナーゼに対する阻害作用と変異型 EGFR チロシンキナーゼに対する阻害作用の選択性が AZD9291 よりも AZ5104 の方が低いことが示唆された。以上を考慮して、臨床試験において AZ5104 及び AZ7550 の曝露量も評価した。

AZ5104、AZ7550 ともに AZD9291 より直接生成し、その代謝には主に CYP3A4/5 が関与する。AZD9291 を反復投与したときの定常状態において、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度は AZD9291 と同様に平坦な推移を示し、これら代謝物の曝露量は血漿中に存在する未変化体及び代謝物の総曝露量の 10%未満であった。結果的に AZD9291 投与時の臨床効果（安全性及び有効性）は主に AZD9291 に起因すると考えられる。*In vitro* 試験における AZD5104 は変異型及び野生型 EGFR チロシンキナーゼに対して AZD9291 より明らかに強い作用を示すことから、AZD9291 投与時の臨床効果（安全性及び有効性）に AZ5104 も一部寄与している可能性も考えられるが、AZ7550 の寄与はほとんどないものと推察された。非臨床試験において、動物は AZ5104 及び AZ7550 に十分曝露していることが確認された。AZ5104、AZ7550 ともに曝露量は AZD9291 の曝露量の 25%未満であり、AZD9291 及び代謝物の総曝露量の 10%未満であったことから、相互作用のリスクを厳密に評価する必要はないと考えた（FDA 及び EMA のガイドライン［それぞれ FDA 2012 及び EMA 2012］を参考にした）。しかしながら、*in vitro* 試験成績から、AZ5104 及び AZ7550 が薬物相互作用を生じさせる可能性は低いものと推察された（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.4 項参照）。

母集団薬物動態解析

進行 NSCLC 患者に対する AZD9291 の推奨臨床用法・用量は 80 mg の 1 日 1 回投与である（2.5.4.3 項参照）。AZD9291 の AUC_{ss} における個体間変動は 45.6%であり、進行癌を適応とする他の EGFR-TKI で報告されている値（Hidalgo and Bloedow 2003、Baselga et al 2002）と遜色なかった。AURA 試験の第 I 相パートにおいて検討した全用量（20～240 mg）で有効性が認められ、最高用量の 240 mg まで最大耐量に到達しなかったことから、AZD9291 の治療域は比較的広く、この程度の個体間変動が臨床上問題となる可能性は低いと考えられた。AZD9291 の曝露量が平均で 2 倍の増加（160 mg の用量における曝露量に相当）又は 50%の低下（40 mg の用量における曝露量に相当）であれば、用量調節の必要はないと考えられる。

AURA 試験の第 I 相パートの 337 例、AURA 試験の第 II 相延長コホートの 201 例、AURA2 試験の 210 例の合計 680 例の進行 NSCLC 患者並びに試験 D5160C00005 の 32 例の健康被験者から得られた血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施したところ、年齢、性別、体重、人種及び腎機能（クレアチニンクリアランス）及び肝機能（ALT、AST 及びビリルビン）は AZD9291 の体内動態に臨床上問題となるような共変量ではなく、これらの因子に関連して AZD9291 の用量を調節する必要はないことが示唆された。

健康被験者と進行 NSCLC 患者との間に CL/F に差異が認められた。AZD9291 の AUC_{ss} は進行 NSCLC 患者に比べ、健康被験者の方が約 35%低かった。

母集団薬物動態モデルにおいて AZD9291 の体内動態に最も影響の大きい因子は体重であり、体重は CL/F 及び V/F の両方の共変量としてモデルに組み込まれた。母集団薬物動態解析の解析対象集団の 5%点から 95%点の範囲の患者の体重が 43～90 kg であり、当該範囲において、AZD9291 の AUC_{ss} は中央値（62 kg）における推定値から-20%から+30%の変動を示すと推定された。同様に、AZ5104 の AUC_{ss} は-40%から+50%の変動を示すと推定された。患者の体重分布の範囲内において、最大曝露量が 160 mg 群の平均曝露量を上回らず、最小曝露量が 40 mg 群の平均曝露量を下回らないことから体重に基づいた用量調節は不要であると考えられた。

添付文書（案）では AZD9291 の体内動態は食事による影響をほとんど受けず、また、患者の背景因子に基づく用量調節は必要ない旨を記載している。

薬物動態の要約

臨床薬理試験のデータパッケージ（進行 NSCLC 患者に AZD9291 を 20～240 mg の用量範囲で単回及び反復経口投与したときの血漿中濃度測定、健康被験者を対象に[^{14}C]-AZD9291 を投与した代謝及び排泄試験、食事の影響を検討した試験、胃内 pH の影響を検討した試験及び薬物相互作用試験）から、AZD9291 の薬物動態学的特性が明らかになった。また、現在実施中の臨床薬理試験から AZD9291 を臨床使用する上で有用な情報が更に得られるものと考えられる。これらのデータは現時点では得られていないものの、*in vitro* 試験成績及び母集団薬物動態学解析の結果から、進行 NSCLC 患者に対して推奨される AZD9291 の用法・用量は 80 mg の 1 日 1 回投与であることが支持され、添付文書（案）に記載すべき特殊集団に関する情報が得られている。

2.5.3.2 薬力学

薬物動態－薬力学の関係

母集団薬物動態解析における最終モデルを用いて推定した定常状態における投与間隔での血漿中濃度－曲線下面積（AUC_{ss}）の個体値を用いて、AZD9291 の曝露量と有効性及び安全性との関係を評価した。

AZD9291 の曝露量と有効性との関係

AZD9291 又は AZ5104 の曝露量（AUC_{ss}）と EGFR-TKI による治療中又は治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者における奏効率（ORR）、腫瘍径の変化及び奏効期間との間に関連性は認められなかった。当該解析は、有効性データとして AZD9291 を 80 mg の用量で投与した AURA 試験の第 II 相延長コホート、AURA2 試験、AURA 試験の第 I 相コホートの用量拡大期における中央判定による RECIST 判定、及び他の用量を投与された AURA 試験の第 II 相延長コホートでの主治医判定に基づいて実施した。しかしながら、AURA 試験の第 II 相延長コホートと AURA2 試験において、患者の奏効期間評価は十分なものではないため、当結果は慎重に取り扱う必要があることに留意されたい。これらの結果は、用量－応答関係解析において AZD9291 の用量と有効性との間に明確な関連性が認められなかったことと一貫した結果であった（5.3.5.3 項

Dose Justification Document 参照）。検討した全用量範囲（20～240 mg）で有効性が認められた。AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験で AZD9291 を 80 mg の用量で投与された進行 NSCLC 患者で曝露量が最低であった被験者は有効性が認められた 20 mg での曝露量の中央値より 2 倍高かった。

AZD9291 の曝露量と有害事象（発疹／下痢）発現との関係

EGFR-TKI に関連する有害事象である発疹（発疹及びざ瘡：グループ化事象）、下痢、及びその両方の発現と AZD9291 の曝露量との関係を AURA 試験、AURA2 試験の進行 NSCLC 患者を対象に解析したところ、AZD9291 又は AZ5104 の曝露量（AUC_{ss}）の増加に伴い発疹の発現率及び下痢の発現率はいずれも増加することが示された。AZD9291 の AUC_{ss} の対数変換値の線形モデルが実際のデータを良く説明した（臨床薬理試験 2.7.2.3.5.2.2 項参照）。また、AZD9291 又は AZ5104 の曝露量（AUC_{ss}）の増加に伴い発疹と下痢の両事象を発現する患者の割合も増加することが示された。これは、AZD9291 又は AZ5104 の曝露量（AUC_{ss}）と発疹の発現率又は下痢の発現率との間にそれぞれ関連性があったことに起因するものと考えられた。以上の結果は、160 mg 以上の用量では用量の増加に伴い発疹及び下痢の発現率が増加したこと（5.3.5.3 項 Dose Justification Document 参照）と一貫した結果であり、推奨臨床用量として 80 mg を選択したことを支持するものであった。

AZD9291 の曝露量と ILD 発現、QT 間隔延長及び血液学的検査値との関係

AZD9291 の曝露量と ILD 又は ILD 様事象の発現との関連性は 2.5.5.4.2.1 項に、血漿中 AZD9291 濃度と QTc 間隔の延長との関連性は 2.5.5.4.2.2 項に、AZD9291 の曝露量と血液学的検査値との関連性を 2.5.5.4.4.2 項に記載する。

2.5.4 有効性の概括評価

EGFR-TKI による治療後に進行が認められた患者において、医療上のアンメットニーズがあることは明確である。AZD9291 は、当患者集団の中で EGFR T790M 変異を有する患者に対し、高い奏効率を一貫して示し、持続的な臨床効果を示唆している。本項には、第 I 相及び第 II 相試験で示された AZD9291 の有効性の概要を記載し、現在利用可能な治療選択肢を考慮した上で、これらの有効性の結果の臨床的解釈を示す。なお、アストラゼネカ社は、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC を適応として、AZD9291 の医薬品製造販売承認を世界各国で申請中である。

2.5.4.1 第 II 相試験のデザインに関する考察

2.5.4.1.1 試験デザイン

対象となる患者集団において確固とした再現性のある有効性の結果を得ることを目的に、第 II 相単群試験を 2 試験デザインして同時に実施した。両試験（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）とも、患者背景、評価項目、実施及び地域に関して同様のデザインであったが、異なる実施医療機関で実施された。両試験とも推奨 1 日用量である 80 mg を用いた（2.5.4.2.3 項参照）。明確に定義され分子レベルでの特徴が明らかな患者集団を確保する目的で、EGFR-TKI による治療歴を有し、直近の治療で病勢進行が確認され、腫瘍組織を用いた中央検査で EGFR T790M 変異陽性が確認されている患者を組み入れた。

AZD9291 の作用機序は、EGFR T790M 変異陽性の NSCLC 患者に対し、治療ラインに関係なく有効性を示す可能性を示唆している。AURA 試験の第 II 相延長コホートでは、前治療の EGFR-TKI 以外の、その他の前治療歴は問わなかった。AURA2 試験では、EGFR-TKI による治療以外その他の前治療を行っていない患者、又は、EGFR-TKI 及び白金製剤を含む 2 剤併用療法による治療歴を有しその他の前治療歴は問わない患者を選択基準の一つとした。よって、AZD9291 の投与を受けた患者は、EGFR-TKI による治療のみを受けた二次治療群と、EGFR-TKI による治療に加えて 1 種類以上の他治療を受けた三次治療以降群に分けることが可能となった。

試験間の主な相違点は、三次治療以降群で AURA 試験の第 II 相延長コホートは白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を必須としなかったのに対し、AURA2 試験は白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を必須とした点である。しかし、治療歴として白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を受けた患者の割合は、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験でそれぞれ 87%及び 95%であり、患者集団は極めて類似していた（2.5.4.3.1 項参照）。その他、若干の試験デザインの相違については、臨床的有効性 2.7.3.1.2.4 項に記載する。

2.5.4.1.2 評価項目

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の主要評価項目は客観的奏効率とし、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づいた中央判定で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が確定した患者の割合と定義した。患者には、ベースライン時及び客観的な病勢進行が認められるまで 6 週間ごとに画像検査を実施した。治験実施計画書に従い、客観的奏効率の解析は最後の患者の組入れ日から約 3 カ月後及び 8 カ月後に実施することとし、奏効期間、PFS 及び OS について患者を追跡調査した。本承認申請は、2015 年 5 月 1 日のデータカットオフ時点におけるデータに基づいて行っている。当該データカットオフ時点において、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全例が、初回投与から少なくとも 6 カ月間の追跡調査を終えている。なお、当該データカットオフ時点は、AURA 試験の第Ⅱ相延長コホート及び AURA2 試験の最初のデータカットオフ時点（最後の患者の組入れ日から 3 カ月後）（2015 年 1 月 9 日）から 4 カ月を経過した時点であった。2015 年 5 月 1 日のデータカットオフは、AURA 試験の第 I 相パートの成績の再解析を実施するためにも用いられた。なお、当該データカットオフ時点は、AURA 試験の第 I 相パートにおける主要なデータカットオフ時点である 2014 年 12 月 2 日から 5 カ月後であった。最終的なデータベースロックは、最後の患者が組み入れられてから 12～24 カ月後の間に行われる予定である。

2.5.4.1.2.1 代替エンドポイント：奏効率

奏効期間によって裏付けられる奏効率は薬剤の抗腫瘍効果の直接的な指標であることから、単群試験で使用可能な、二次治療以降の患者の臨床ベネフィットを予測できる可能性が高い代替評価項目と考えられる（Pazdur 2008）。

既存の EGFR-TKI の有効性を評価する目的で活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象に実施されたいくつかの臨床試験の結果より、PFS と客観的奏効率の関連性が強く示唆されている。Blumenthal らの報告では、EGFR-TKI を用いた 3 種類の臨床試験を解析した結果、客観的奏効率は 56～65%、PFS 中央値は 8～11 カ月、OS 中央値は 20～28 カ月であり、相関係数 R^2 は 0.89（95%信頼区間 0.80～0.98）であった（Blumenthal et al 2015）。活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象とした一次治療の結果、アファチニブ及び化学療法剤の客観的奏効率は、それぞれ 56%及び 23%であり、PFS はそれぞれ 11.1 カ月及び 6.9 カ月であった（PFS のハザード比 0.58）。これらの結果より、進行 NSCLC 患者を対象に EGFR-TKI を用いた臨床試験において客観的奏効率と PFS の相関性は比較的高いことが示唆されている。

臨床試験の結果得られた PFS の値が顕著で再現性の高いものであれば、進行 NSCLC 患者に対する臨床ベネフィットを評価するための代替評価項目として容認可能であると考えられ、エルロチニブ、アファチニブ、クリゾチニブなどの既承認の EGFR-TKI で、臨床ベネフィットを示すためのエビデンスとして用いられている。

AZD9291 で得られた客観的奏効率（2.5.4.2.2 項参照）は、一次治療の EGFR-TKI や一次治療以降の ALK 阻害剤など、主な oncogenic driver を阻害する分子標的薬と類似している。例えば、クリゾチニブ及び ceritinib では、承認申請時に、従来の化学療法に比べ高い奏効率と奏効期間の延長が認められたことから、PFS ひいては生存期間の改善が見込まれるとして欧米で承認された。特に、AZD9291 の第 I 相試験で得られた PFS データから、AZD9291 による PFS 延長の程度は、他の既承認の分子標的薬と同程度である可能性が示唆されている。

2.5.4.1.2.2 奏効期間データ

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の奏効期間データは immature である（中央判定に基づく maturity 22.8%）。奏効期間は、RECIST 評価で最初に奏効が確認された日（通常は初回投与後 6 週）から算出した。当時点は、患者の奏効が記録される最も早い日である。データカットオフ時点では、第 II 相試験の患者の 77%で奏効が持続していたため、当時点で奏効期間の中央値を推定することはできなかった。そのため、当該患者集団における推奨用量での奏効持続性を示す初期データとして、AURA 試験の第 I 相パートで 80 mg カプセルを投与した二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性患者のデータを補足的に用いた（2.5.4.2.2 項参照）。

2.5.4.1.2.3 被験者の自己評価による医療効果

治療前、治療中及び治療後の NSCLC 患者の経験に基づき、癌治療において本質的に起こり得る潜在的影響に関する重要な見識を得ることができる。NSCLC には様々な徴候と症状が伴い、患者の生活に著しい影響を及ぼす。当徴候と症状の管理が、薬物療法を施行される NSCLC 患者で最も重要であるため、状態を包括的に把握し、AZD9291 によってもたらされる治療ベネフィット及び治療関連症状による潜在的な影響を総合的に評価するには、症状データの収集が不可欠である。また、NSCLC が健康関連 QoL に及ぼす影響は多大であり、患者の社会的機能、感情的機能及び日常生活活動の全てに影響を及ぼす（Ostroff et al 2011、Poghosyan et al 2013、Iyer et al 2013、Iyer et al 2014）。これらの徴候と症状の影響は、質的な質問票を用いて、AURA 試験の第 II 相延長コホートの治療初期及び後期（それぞれ AZD9291 の投与開始後 4～6 週間及び 4～6 カ月）に確認された。

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験では、これらの徴候と症状に対する AZD9291 の潜在的ベネフィットと患者の生活に及ぼす影響を評価するため、患者自身の状態や治療に関連してどのように感じているか又は機能しているかを反映できるようデザインした（Patrick et al 2011a、Patrick et al 2011b）。患者の経験に関する直接的な指標として、被験者の自己評価による医療効果（PRO）を評価項目に加えた。

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験において、PRO をそれぞれ探索的評価項目及び副次的評価項目として加え、欧州癌研究治療機関（EORTC）により開発された 2 種類の質問票（EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13）を用いて評価した。患者の症状を直接示すために QLQ-LC13 を用い、患者の健康関連 QoL を示すために QLQ-C30 を用いた。また、患者評価による治療関連症状を管理するために、米国国立癌研究所（NCI）の患者自己評価式の有害事象共通用語規準（PRO-CTCAE）を用いた新しい手法を導入した。NCI の PRO-CTCAE は、CTCAE の手引きとして開発された PRO 評価システムである（Basch et al 2014）。アストラゼネカ社は PRO-

CTCAE 項目（合計 81 項目）から NSCLC において顕著な 28 症状を選択し、AURA2 試験でデータを収集した。

現在、無作為化比較試験の結果がまだ得られていないため、これらの PRO データは、ある特定の主張の立証には使用せず、患者自身の経験の叙述及び総合的なベネフィット・リスク評価をサポートするために使用した。

2.5.4.1.3 第 II 相試験の統計解析

上記第 II 相試験の治験実施計画書及び統計解析計画書に従って、客観的奏効率の主要解析及び中央判定によるその他の RECIST 評価は、AZD9291 を 1 回以上投与し、ベースライン時の画像データの中央判定により測定可能病変が認められた全ての患者を含む奏効解析対象集団に基づいている。また、統計解析計画書に従って、主要目的である確定客観的奏効率を報告するために客観的奏効率の最初の解析のデータカットオフ日をあらかじめ最後の患者の組入れ日から約 13 週間後に設定し、RECIST に基づく追跡画像検査を全ての患者が 2 回以上実施できるようにした（確定的な RECIST に基づくスキャンに更に 1 週間）。

全ての評価項目について、2015 年 5 月 1 日のデータカットオフ時点のデータに基づき、本承認申請を目的とした再解析が行われた。なお、当該データカットオフ時点は、最初の解析に用いたデータカットオフ時点から 4 カ月後であった。

2.5.4.1.3.1 症例数設定根拠

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験では、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者各 175 例（計 350 例）を組み入れ、EGFR-TKI による 1 種類の治療後に進行した患者（化学療法未使用例）各 50 例（計 100 例）、EGFR-TKI による治療と他の抗癌剤治療後に進行した患者を各 125 例（計 250 例）とした。

これは、適切な客観的奏効率の推定精度を得ると共に、安全性プロファイルを明らかにするのに十分な例数と考えられた。目標例数を 350 例とした場合の客観的奏効率の推定精度は± 6%以内であり、第 II 相試験の投与例数 411 例とした場合の推定精度は± 5%以内である。

2.5.4.1.3.2 解析対象集団

奏効解析対象集団は、AZD9291 を 1 回以上投与し、中央判定によるベースライン時の画像データのレビューにより測定可能病変が認められた全ての患者と定義した。奏効解析対象集団について、RECIST に基づいた第三者による中央判定に基づく客観的奏効率及び他の評価項目の解析を実施した。これらの RECIST に基づく評価項目は、最大解析対象集団（FAS）についても解析を実施した。全患者がベースライン時の主治医判定により測定可能病変を有していた。いずれの試験でも両集団は極めて類似しており、相違が認められたのは全体で 13 例のみ（ベースライン時に中央判定で測定可能病変が認められなかった AURA 試験の第 II 相延長コホートの 2 例及び AURA2 試験の 11 例）であった。

2.5.4.1.3.3 併合解析の根拠

AURA2 試験の目的は、申請効能・効果において臨床的に意義のあるベネフィットを示すと共に、AURA 試験の第 II 相延長コホートとの再現性を示すことであった。両試験の結果には一貫性があることが推測され、両試験全体で認められた客観的奏効率の程度及び副次的評価項目に関するデータの解釈をすることが計画された。両試験は患者集団（同様の選択基準、同様の二次治療及び三次治療以降の割合）、実施及び評価項目（同じ RECIST 評価スケジュール）に関して極め

て類似したデザインであった。これらの試験では、十分に定義され、かつ分子レベルでの特徴が明らかな患者集団を対象としており、全ての患者は中央検査により EGFR T790M 変異陽性が確認されていた。

両試験の安全性及び有効性データを併合して推定精度を高めた。上記 2 試験で得られたデータは、三次治療以降群の 282 例及び二次治療群の 129 例を含む、合計 411 例の患者集団を反映した。治療レジメン別及び試験別の結果は、概して一貫性があることが確認され、併合データの適切な解析を行うことが可能と判断された。

AURA 試験の第 I 相パートで得られた二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性患者の全用量群（182 例）の有効性データを用いて AZD9291 の有効性を詳細に評価し、更に 80 mg 群（63 例）を対象として別途解析を行った。AURA 試験の第 I 相パートのデータは、第 II 相試験のデータと併合しないこととした。

2.5.4.1.3.4 日本人集団の定義

症例報告書で民族が「日本人」であり、日本の実施医療機関で組み入れられた患者（被験者番号の最初の 3 桁が「E43」）を、日本人集団として定義し集計した。本定義に基づき民族が「日本人」であっても、海外の実施医療機関で組み入れられた患者は、日本人集団から除外した。

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験において、AZD9291 80 mg の投与を受けた日本人患者はそれぞれ 35 例及び 45 例であり、当該 80 例の日本人患者（三次治療以降患者 68 例及び二次治療患者 12 例）について併合解析を行った。

AURA 試験第 I 相パートでは、用量漸増期において、計 6 例の日本人患者（EGFR T790M 変異の状態による選別なし）が AZD9291 カプセル剤 1 日 1 回投与を受け、用量拡大期においては、計 33 例の日本人患者が AZD9291 カプセル剤 1 日 1 回投与を受けた（詳細は 2.5.4.2.1 項参照）。

2.5.4.2 AURA 試験第 I 相パートのデザイン

2.5.4.2.1 試験デザイン

AURA 試験の第 I 相パートは、用量漸増期後、活性化 EGFR 変異陽性の進行 NSCLC 患者（腫瘍組織の EGFR T790M 変異の状態によって定義されたコホート）にて様々なコホートからなる、ヒトで初めて実施される試験であった。全試験対象集団は 402 例であり、その内訳は、用量漸増期の二次治療以降の患者 31 例、複数用量を投与され EGFR T790M 変異の状態が中央検査で確認された二次治療以降の患者 271 例、第 I 相試験用の 80 mg 錠剤を投与された二次治療以降の米国患者 12 例、細胞診により EGFR T790M 変異陽性が確認され 80 mg 錠剤を投与された二次治療以降の日本人患者 28 例、及び 2 用量を投与された EGFR-TKI による前治療歴がない一次治療の患者 60 例であった。用量拡大期の二次治療以降の患者 271 例中、中央検査により EGFR T790M 変異陽性が確認された患者は 182 例（全用量）であり、うち 63 例に 80 mg が投与された。用量拡大期の残りの患者は中央検査による EGFR T790M 変異判定が陰性又は不明であった患者のいずれかで、患者選択方針の妥当性を検証するために別途分けて解析した。

AURA 試験第 I 相パートの用量漸増期において、計 6 例の日本人患者（EGFR T790M 変異の状態による選別なし）が AZD9291 カプセル剤 1 日 1 回投与を受け、各用量の内訳は、40 mg 2 例、80 mg 1 例、160 mg 2 例、240 mg 1 例であった。AURA 試験第 I 相パートの用量拡大期においては、計 33 例の日本人患者が AZD9291 カプセル剤 1 日 1 回投与を受け、うち 18 例は二次治療以降（40 mg 2 例、80 mg 7 例、160 mg 9 例）、15 例は一次治療（80 mg 7 例、160 mg 8 例）の患者

であった。用量拡大期の二次治療以降の患者 18 例中 10 例が中央検査により EGFR T790M 変異陽性が確認され、うち 3 例に 80 mg が投与された。

本試験の二次治療以降の患者は、EGFR-TKI による治療後に進行が認められ、1 種類以上の他治療（白金製剤を含む 2 剤併用化学療法、免疫療法又は別の EGFR-TKI）を可能とした。

用量拡大期の患者は、活性化 EGFR 変異及び EGFR T790M 変異に関する施設判定に基づき組入れが可能であったが、中央検査で変異状態を再度確認した（詳細は AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書を参照）。

本承認申請の有効性評価に用いた第 I 相試験の二次治療以降の EGFR 790M 変異陽性患者は、変異状態が中央検査で確認され（コバス®EGFR 変異検査に対する軽微な逸脱 2 例）、第 II 相試験で用いられた AZD9291 のフィルムコーティング錠ではなくカプセル剤が投与された。両製剤間での AZD9291 の曝露量が同程度であることが、臨床薬理試験の結果より示されている（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3.1 項、臨床薬理試験 2.7.2.3.2 項、試験 D5160C00005 治験総括報告書を参照）。

2.5.4.2.2 有効性データセット

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期において、二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性患者に対する様々な用量での有効性データが得られている。推奨 1 日用量 80 mg は 63 例に投与され、うち 60 例が中央判定で奏効解析対象とされた。

用量漸増期の有効性の主要解析は、RECIST に基づく主治医判定によるものであったが、第 II 相試験とデータの信頼性を確保する目的で、当該患者の画像検査の中央判定も実施した。

本パートの患者の一部は早期に組み入れられたことから、長期間の追跡調査を行うことにより、部分集団の解析から全患者集団における奏効期間及び PFS 推定値を算出した。

2.5.4.2.3 AZD9291 の用法・用量

進行 NSCLC 患者における AZD9291 の推奨用量は 1 日 1 回 80 mg の経口投与である（詳細は臨床的有効性 2.7.3.4 項及び第 5 部 5.3.5.3 項 Dose Justification Document を参照）。

推奨 1 日用量は、非臨床及び最初のデータカットオフ日（2014 年 12 月 2 日時点）における AURA 試験の第 I 相パートの臨床データの総合的な解析に基づいて選択したが、特に AURA 試験の第 I 相パートが重要であった。AURA 試験の第 I 相パートの用量漸増期 31 例及び用量拡大期 252 例において、EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者に二次治療以降として AZD9291 カプセル剤 20、40、80、160 又は 240 mg を 1 日 1 回投与した。これら 283 例のうち 103 例は推奨 1 日用量である AZD9291 80 mg カプセル剤の投与であった。

有効性及び安全性に関する用量－反応モデリングを AURA 試験の第 I 相パートのデータを基に実施した。有効性及び安全性に関する曝露量－反応の評価には、AURA 試験の第 I 相パート 337 例並びに第 II 相試験の AURA 試験第 II 相延長コホート 201 例及び AURA2 試験 210 例のデータを用いた。

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 投与を受けた患者は、疾患状態（変異状態を含む）及び人口統計学的特性の点から治療適応患者集団を代表するものと考えられる。下記を踏まえ、1 日 1 回 80 mg 経口投与を推奨 1 日用量とすることは妥当と考えられる。

非臨床データ

- EGFR 単一変異ヒト NSCLC 細胞株（PC-9、活性化 EGFR 変異陽性）及び EGFR 二重変異ヒト NSCLC 細胞株（H1975、活性化 EGFR 変異陽性かつ T790M 変異陽性）を用いたマウス異種移植モデルで、80 mg の臨床用量に相当する濃度において最も強い腫瘍増殖抑制効果が得られた。
- マウス異種移植モデルを用いた曝露量－反応関係及び有効性データを臨床薬物動態データと統合した数理モデリングにより、80 mg を超える用量を投与しても追加効果が得られる可能性は低いことが示された。
- 非臨床モデリングにより、80 mg 用量は 40 mg 用量に比べ脳転移に対して優れた効果を示す可能性が示された。

臨床薬理データ

- 母集団薬物動態解析により、年齢、性別、体重、民族又は喫煙歴による用量調節が必要なく、AZD9291 の投与は固定用量で行うことが適切であることが示された。
- AZD9291 80 mg 1 日 1 回投与で AZD9291 の曝露量が最も低かった患者の曝露量は、20 mg 1 日 1 回投与したときの定常状態でみられた AUC 幾何平均値の約 2 倍であった。したがって、80 mg 投与により 20 mg 投与を超える曝露量が得られると考えられた。

有効性データ

- 全用量範囲（20～240 mg）で有効性が確認されたが、160 mg 以上を投与してもさらなる効果増強の可能性は低いと考えられた。
- 第 I 相及び第 II 相試験を通して高い客観的奏効率及び奏効の程度（腫瘍縮小効果）がみられ、80 mg 投与時の高い有効性が示された。第 I 相試験からは、80 mg 用量が臨床的に意義のある奏効持続及び PFS を示唆するエビデンスが得られた。
- 40 mg 投与でも高い客観的奏効率と腫瘍縮小効果が得られたが、曝露量の薬物動態変動が大きいことを考慮すると、40 mg 用量では一部の患者で試験最小用量（20 mg）での曝露量程度にしか達しない可能性があり、40 mg を推奨用量とすると減量により曝露量が低くなり、用量減量に制限が生じる可能性があった。

安全性データ

下記を踏まえ、AZD9291 は 80 mg を超える用量では忍容性が低くなると考えられた。

- 80 mg を超える用量群では皮膚障害、爪に対する影響及び下痢の発現率が約 2 倍となり、160 mg 群及び 240 mg 群では重度（Grade 3 以上）の事象の発現率が高かった。
- 減量に至った有害事象の発現率は、80 mg 群（1.0%）に比べ、160 mg 群（20.3%）及び 240 mg 群（57.1%）で高かった。

要約すると、有効性に関しては明らかな用量相関はみられず、20、40 及び 80 mg 群で臨床効果が認められた一方で、忍容性は 80 mg 群に比べ 160 及び 240 mg 群で低くなり、発疹及び下痢の発現率及び程度は用量依存的であった。また、患者間の薬物動態変動が大きいこと、並びに AZD9291 の投与対象が進行癌患者であることを考慮し、全身及び脳内の両方に十分な量の AZD9291 を到達させることができる用量の使用が不可欠であり、血中濃度、有効性及び安全性を考慮して、80 mg を推奨 1 日用量とした。

推奨 1 日用量の 80 mg は最良のベネフィット・リスクプロファイルを示し、EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者に最大の臨床効果をもたらすと同時に、副作用の発現率及び重症度並びに用量変更の必要性は最小限であった。当該推奨用量であれば、患者間変動に関係なく臨床効果が得ら

れる用量を患者に投与することが可能であり、添付文書（案）に記載のとおり、処方医が必要に応じて用量を減量することが可能である。

2.5.4.3 有効性に関する主要な分析

2.5.4.3.1 患者背景

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験における AZD9291 投与の対象患者は、高い医療上のアンメットニーズが存在する患者集団である。AZD9291 の作用機序によるベネフィットが得られる可能性の高い患者集団を正確に選択することを目的とし、コバス®EGFR 変異検査を用いた中央検査で EGFR T790M 変異陽性が確認された患者を組み入れた。

患者の人口統計学的特性及びベースライン特性を臨床的有効性 2.7.3.3.1 項に示す。患者の人口統計学的特性及びベースライン特性は第 II 相の両試験で極めて類似しており（臨床的有効性 2.7.3.3.1.4 項参照）、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、二次治療以降の活性化 EGFR 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者集団の一般的な特徴を有していた。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、全体集団と日本人集団において概ね類似していた。

全患者（第 II 相併合）の 96.1%は転移性 NSCLC であり、組織型は腺癌 96.1%、WHO performance status は 1 が 62.8%であった。全患者の 83.0%でベースライン時に内臓転移が認められ、39.2%で（安定した）脳転移が認められた。ベースライン時の標的病変の最長径和に基づく組入れ時の腫瘍サイズ中央値は 51.8 mm（範囲 10～229 mm）であった。ベースライン時の疾患特性は、これら第 II 相の 2 試験間及び集団間（全体 vs 日本人）で類似していた。日本人患者の 96.3%は転移性 NSCLC であり、組織型は腺癌 95.0%、WHO performance status は 1 が 63.8%であり、日本人患者の 73.8%に内臓転移、40.0%に脳転移が認められた。ベースライン時の標的病変の最長径和に基づく組入れ時の腫瘍サイズ中央値は 51.0 mm（範囲 12～184 mm）であった。

活性化 EGFR 変異陽性を有する可能性が最も高い患者集団を反映し、女性が 67.9%を占め、非喫煙者が 71.5%を占めた。それ以外は主に元喫煙者（26.8%）であった。年齢の中央値は 63 歳（範囲 35～89 歳）であり、65 歳未満 54.5%、65～74 歳 32.4%、75 歳以上 13.1%であった。人口統計学的特性は全体集団と日本人集団において概ね類似していた。日本人集団では、女性が 66.3%を占め、非喫煙者が 71.3%を占めた。それ以外は主に元喫煙者（27.5%）であった。日本人集団における年齢の中央値は 66 歳（範囲 35～87 歳）であり、65 歳未満 40.0%、65～74 歳 41.3%、75 歳以上 18.8%であった。いずれの試験も国際共同試験であったが、全患者の 51.3%をアジアで組み入れ（日本で組み入れた 19.7%を含む）、26.3%を北米、22.4%を欧州及びその他の国で組み入れたため、アジア人と非アジア人の人種を概ね代表しており、全患者の 60.1%がアジア人、36.2%は白人であった。

全患者（第 II 相併合）の 68.6%が三次治療以降群、即ち、EGFR-TKI による治療以外に追加の抗癌治療を受けており、三次治療以降群の 91.1%（AURA 試験の第 II 相延長コホートの 87.1%、AURA2 試験の 95.1%）の患者が、抗癌治療として白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を受けていたことから、患者の 62.5%が EGFR-TKI に加え白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を受けていたことになる。日本人集団においては 85.0%が三次治療以降群であり、76.3%が抗癌治療として白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を受けており、全体集団に比べ日本人集団の方がより多くの NSCLC に対する前治療を受けていた。前治療数の中央値は、全体集団が 2 であったのに対し、日本人集団では 3 であった。

第 II 相試験への組入れ患者は、直近の治療中に病勢進行が認められた後、腫瘍組織を用いたコバス®EGFR 変異検査で、EGFR T790M 変異の有無を確認してから選択した。4 例を除く全ての投

与例で腫瘍組織に EGFR T790M 変異陽性が確認された。T790M 変異の有無の確認と併せて、中央検査を実施した主な活性化 EGFR 変異型は Ex19del（67.9%）及び L858R（28.7%）であり、文献報告におけるこれらの変異型の頻度と一致していた。日本人集団においても同様に、中央検査で最も多く認められた EGFR 感受性変異の種類は、Ex19del（70.0%）及び L858R（30.0%）であった。

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の対象集団は、主な臨床特性（年齢、性別、組織型、performance status 等）に関して、文献で報告されている活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC を対象とした患者集団と類似していた（Mok et al 2014、Sequist et al 2013［LUX-Lung 3］、Rosell et al 2012、Miller et al 2012 等）。また、EGFR T790M 変異陽性集団を対象としたその他の試験（Janjigian et al 2014、Oxnard et al 2011、Yu et al 2013）とも類似していた。

AURA 試験の第 I 相パートでは、20～240 mg 群の 182 例（うち前治療歴を有する日本人患者 39 例中 10 例）において、中央検査で EGFR T790M 変異陽性が確認された。このうち 63 例（うち日本人患者 3 例）が 80 mg 群であった。AURA 試験の第 I 相パートの部分集団における人口統計学的特性及び疾患特性は、第 II 相併合集団と同様であり（臨床的有効性 2.7.3.3.4.1.3 項参照）、AZD9291 適応集団の活性化 EGFR 変異陽性進行 NSCLC 患者集団で予想される特性と類似していた。したがって、AZD9291 の奏効持続性の特性を示すために、AURA 試験の第 I 相パートの部分集団を利用することは妥当であると考えられる。

2.5.4.3.2 主要な有効性結果の要約

2.5.4.3.2.1 主要評価項目：客観的奏効率

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験では、中央検査で T790M 変異陽性が確認され、AZD9291 80 mg 投与を受けた患者で、高い客観的奏効率が得られ、95%信頼区間下限値は 50%を超えていた。各試験の主要解析（中央判定及び主治医判定を含む）及びサブグループ解析でも同様に、高い客観的奏効率が認められた（臨床的有効性 2.7.3.3.2.1 項及び 2.7.3.3.3 項参照）。

当初、治験実施計画書に予め規定されていた第 II 相試験のデータカットオフ（2015 年 1 月 9 日）時点で、中央判定による確定客観的奏効率は 61.0%（95%信頼区間 56.0～65.8%）であった（第 II 相 2 試験併合の EGFR T790M 変異陽性の評価可能例合計 397 例中 242 例）。

第 II 相 2 試験の併合再解析（本書に記載）に用いたデータカットオフ（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 EGFR T790M 変異陽性の評価可能例合計 398 例中 263 例）（表 3）。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。更に、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 3）。

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 4）。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 3 及び表 4）。

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 3）。

表 3　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 試験第 II 相延長コホート 201 例、AURA2 試験 210 例、第 II 相併合 411 例、AURA 試験第 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 4　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 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）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（臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.1 項及び 2.7.3.3.4.2.2 項、並びに表 5 及び表 6 を参照）。中央判定による RECIST に基づく最良総合効果が進行（PD）であった例から示唆されるように、少数の患者（全体集団 398 例中 34 例［8.5%］、日本人集団 5/76 例［6.6%］）に AZD9291 に対する一次耐性が認められた（表 5 及び表 6）。

表 5　　中央判定による最良総合効果：第 II 相試験－全体集団（奏効解析対象集団）

奏効/非奏効	最良総合効果	例数 (%)		
		AURA 試験 第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (199 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (199 例)	第 II 相併合 AZD9291 80 mg (398 例)
奏効	合計	122 (61.3)	141 (70.9)	263 (66.1)
	完全奏効 (CR)[a]	0	2 (1.0)	2 (0.5)
	部分奏効 (PR)[a]	122 (61.3)	139 (69.8)	261 (65.6)
非奏効	合計	77 (38.7)	58 (29.1)	135 (33.9)
	6 週間以上の安定 (SD)[b]	58 (29.1)	41 (20.6)	99 (24.9)
	進行 (PD)	19 (9.5)	15 (7.5)	34 (8.5)
	判定不能	0	2 (1.0)	2 (0.5)

a：奏効が認められた 4 週間後に奏効の確定が必要。
b：6 週間以上の安定（SD）には RECIST 判定のための Visit の猶予期間（±7 日）が含まれる。

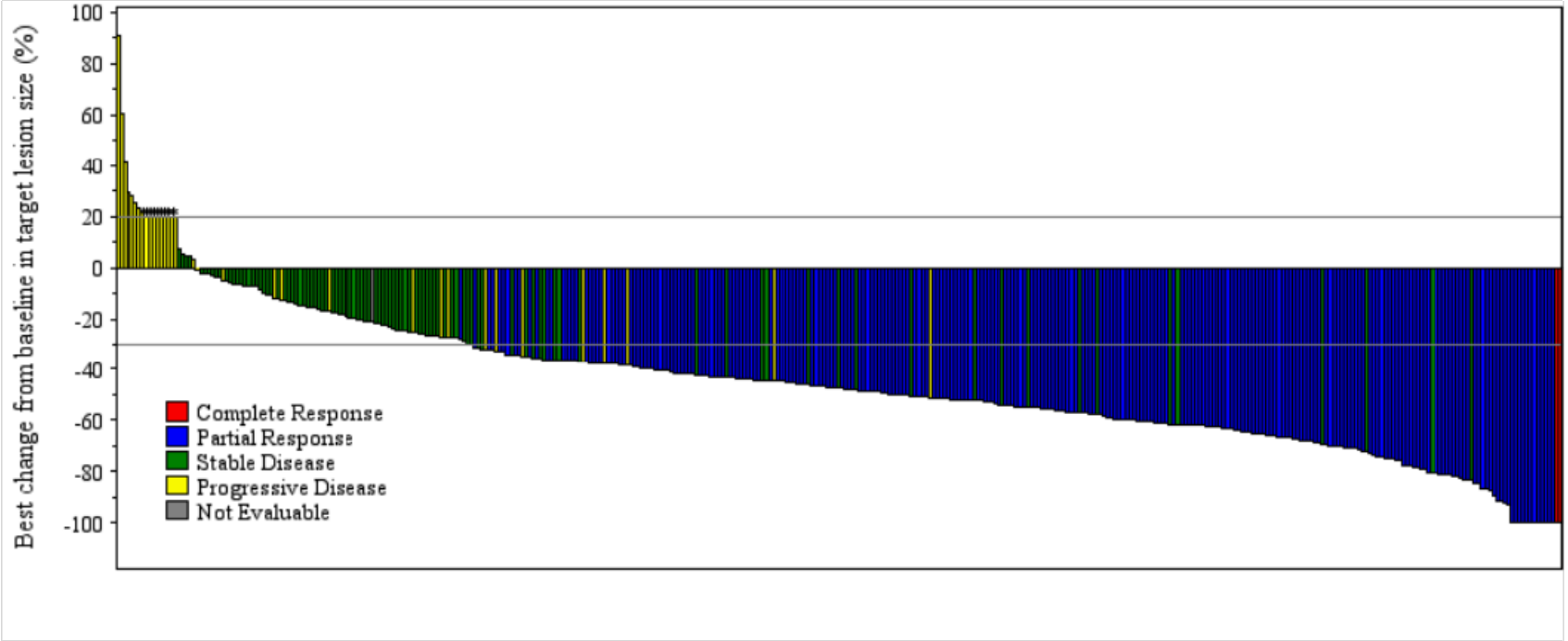
RECIST 第 1.1 版
ISE の表 2.2.1.1 から引用

表 6　　中央判定による最良総合効果：第 II 相試験－日本人集団（奏効解析対象集団）

奏効/非奏効	最良総合効果	例数 (%)		
		AURA 試験 第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (34 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (42 例)	第 II 相併合 AZD9291 80 mg (76 例)
奏効	合計	20 (58.8)	28(66.7)	48 (63.2)
	完全奏効 (CR)[a]	0	0	0
	部分奏効 (PR)[a]	20 (58.8)	28(66.7)	48 (63.2)
非奏効	合計	14 (41.2)	14 (33.3)	28 (36.8)
	6 週間以上の安定 (SD)[b]	12 (35.3)	11 (26.2)	23 (30.3)
	進行 (PD)	2 (5.9)	3 (7.1)	5 (6.6)
	判定不能	0	0	0

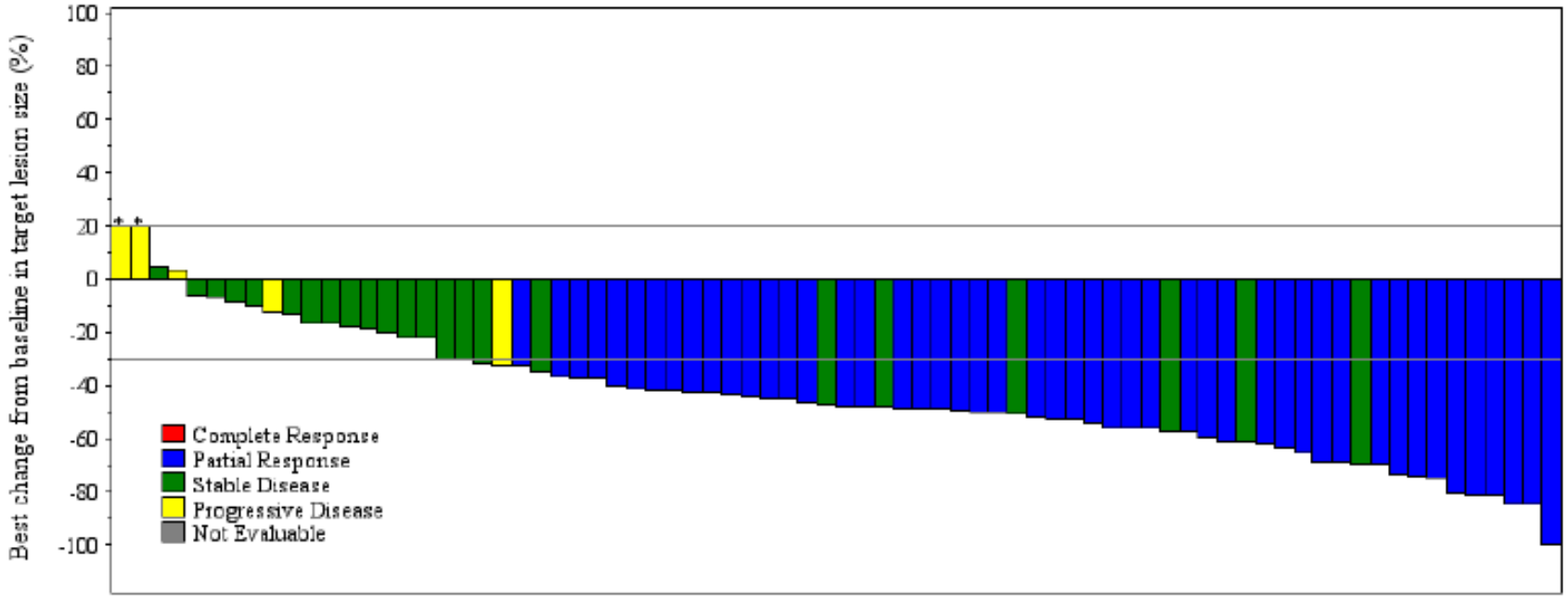
a：奏効が認められた 4 週間後に奏効の確定が必要。
b：6 週間以上の安定（SD）には RECIST 判定のための Visit の猶予期間（±7 日）が含まれる。
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の表 2.2.1.1 から引用

全患者の 94%において腫瘍縮小のエビデンスが認められた（図 1、臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.3 項を参照）。第 II 相併合の奏効解析対象集団において、中央判定による標的病変サイズの最良変化率の平均値は–45.0%（標準偏差 28.0）であった（最良変化率の中央値–47.6%、範囲–100～+90.8%）。日本人集団においても、大多数で腫瘍縮小がみられ（図 2）、第 II 相併合の中央判定による標的病変サイズの最良変化率の平均値は–43.89%（標準偏差 24.3）であった（最良変化率の中央値–47.9%、範囲–100.0%～+20.0%）。腫瘍縮小パターンは全体集団と日本人集団で類似していた（図 1 及び図 2）。



標的病変サイズの最良変化は、ベースラインからの最大縮小、又は縮小しなかった場合の最小増大。
*は補完値：患者が死亡した、新たな病変又は非標的病変の進行が認められた、病勢進行により試験中止となった、及び評価可能な標的病変の評価を実施しなかった（進行前又は進行時）場合、最良変化に 20%の補完値を用いた。
RECIST 第 1.1 版
ISE の図 2.5.3.1 から引用

図 1　　標的病変サイズのベースラインからの最良変化率（中央判定）の Waterfall plot：第 II 相併合－全体集団（奏効解析対象集団）



標的病変サイズの最良変化は、ベースラインからの最大縮小、又は縮小しなかった場合の最小増大。
*は補完値：患者が死亡した、新たな病変又は非標的病変の進行が認められた、病勢進行により試験中止となった、及び評価可能な標的病変の評価を実施しなかった（進行前又は進行時）場合、最良変化に 20%の補完値を用いた。
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の図 2.5.3.1 から引用

図 2　　標的病変サイズのベースラインからの最良変化率（中央判定）の Waterfall plot：第 II 相併合－日本人集団（奏効解析対象集団）

中央判定及び主治医判定の一致率

奏効解析対象集団における中央判定及び主治医判定による客観的奏効率の一致率は、AURA 試験の第 II 相延長コホートで 73.9%（95%信頼区間 67.2～79.8%）、AURA2 試験で 81.4%（95%信頼区間 75.3～86.6%）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書の 7.1.1 項及び試験 D5160C00002 の治験総括報告書の 7.1.1 項を参照）。個々の試験でも併合した場合でも、中央判定及び主治医判定による奏効率は同程度であった（表 3）。

同様に、AURA 試験の第 I 相パートでは、主治医判定及び中央判定による評価は同程度であり、客観的奏効率の一致率は 73.3%（95%信頼区間 60.3～83.9%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の 7.1.2.2 項を参照）。

中央判定及び主治医判定による奏効率の一致は、クリゾチニブ（単群 2 試験で 66%及び 77%、FDA Medical Review for crizotinib 2011）や ceritinib（79.5%、FDA Medical Review for ceritinib 2014）など、最近 FDA が承認した他剤の NSCLC 患者における奏効率の一致率と類似していた。

2.5.4.3.2.2 サブグループにおける客観的奏効率

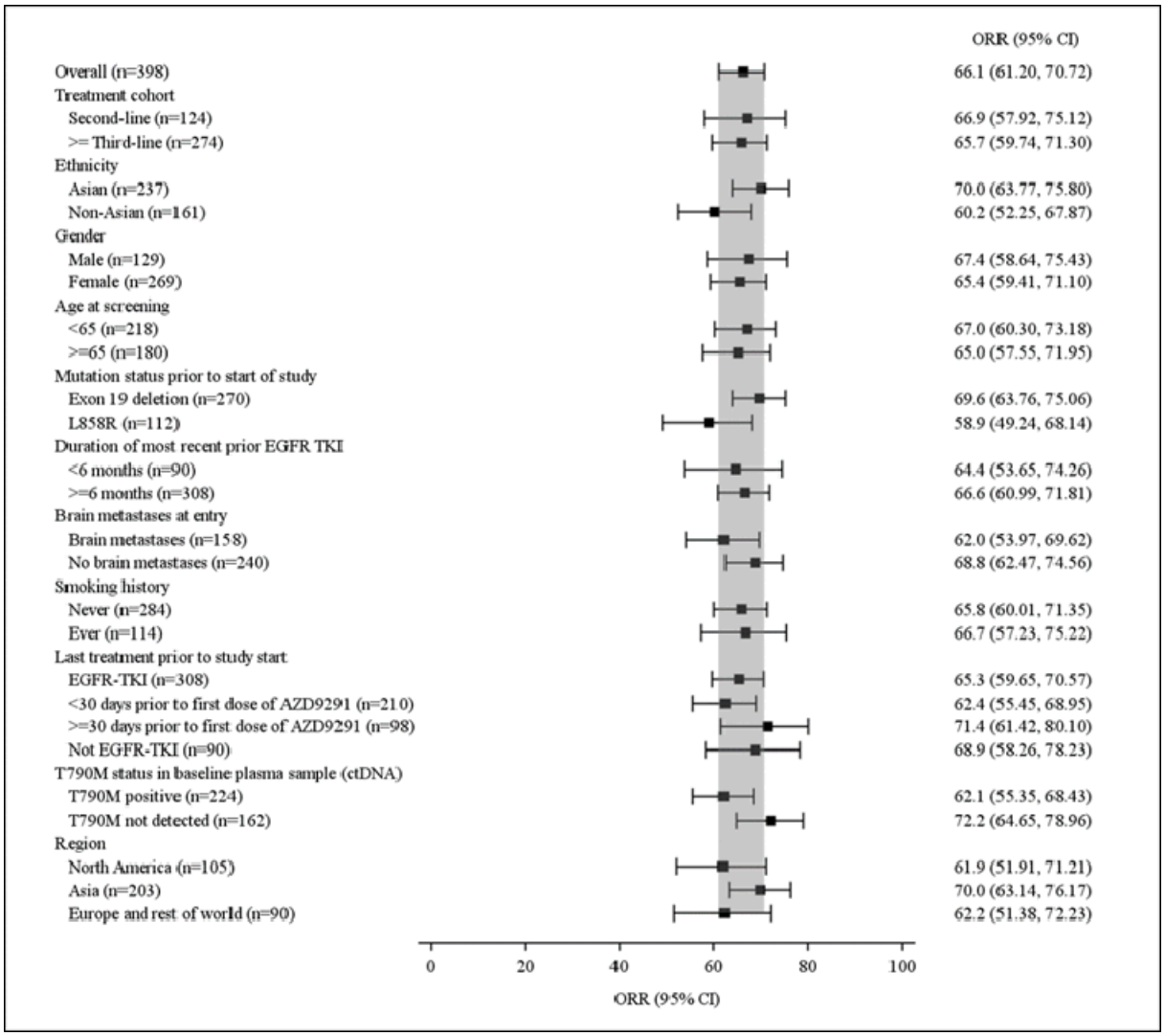
全てのサブグループで 58.9～72.2%の高い客観的奏効率が認められ、治療ラインやその他の人口統計学的特性又は疾患特性に関係なく、AZD9291 は EGFR T790M 変異陽性の NSCLC 患者における有効な治療選択肢になる可能性が示唆された。

客観的奏効率の数値的な差異は以下のとおり（図 3、臨床的有効性 2.7.3.3.3 項を参照）。

- アジア人 70.0%（95%信頼区間 63.8～75.8%）に対し、非アジア人 60.2%（95%信頼区間 52.3～67.9%）
- アジア地域 70.0%（95%信頼区間 63.1～76.2%）に対し、北米地域 61.9%（95%信頼区間 51.9～71.2%）
- EGFR Ex19del を有する患者 69.6%（95%信頼区間 63.8～75.1%）に対し、L858R 変異を有する患者 58.9%（95%信頼区間 49.2～68.1%）

上記差異は個々の試験においても同様にみられた。EGFR の変異型による EGFR-TKI の有効性の差異を明確に証明した試験はないが、複数の文献において Ex19del は L858R よりも EGFR-TKI に対する感受性が高いことが報告されており（Jackman et al 2006、Karachaliou et al 2015、Kim et al 2011、Riely et al 2006、Rosell et al 2009、Sun et al 2011、Won et al 2011、Yang et al 2015）、アファチニブの LUX-LUNG 3 試験においてアジア人と非アジア人の比較において同様な差異及び傾向が報告されている（Sequist et al 2013）。

休薬後又は化学療法後は、薬剤感受性クローンの再出現により腫瘍が EGFR-TKI に対して再び感受性になる可能性があるとの仮説があるが、当治療方針で高い客観的奏効率は得られていない（2.5.1.2.2.2 項参照）。EGFR T790M 変異の EGFR-TKI 耐性獲得機序及び各種 EGFR 変異細胞株を用いた非臨床試験の結果から、AZD9291 の客観的奏効率は前治療歴やウォッシュアウト期間の長さに関係なく同等であると予測される。当該予測は前治療歴の異なる 2 群間の比較により裏付けられており、客観的奏効率は二次治療群で 66.9%（95%信頼区間 57.9～75.1%）、三次治療以降群で 65.7%（95%信頼区間 59.7～71.3%）であった。



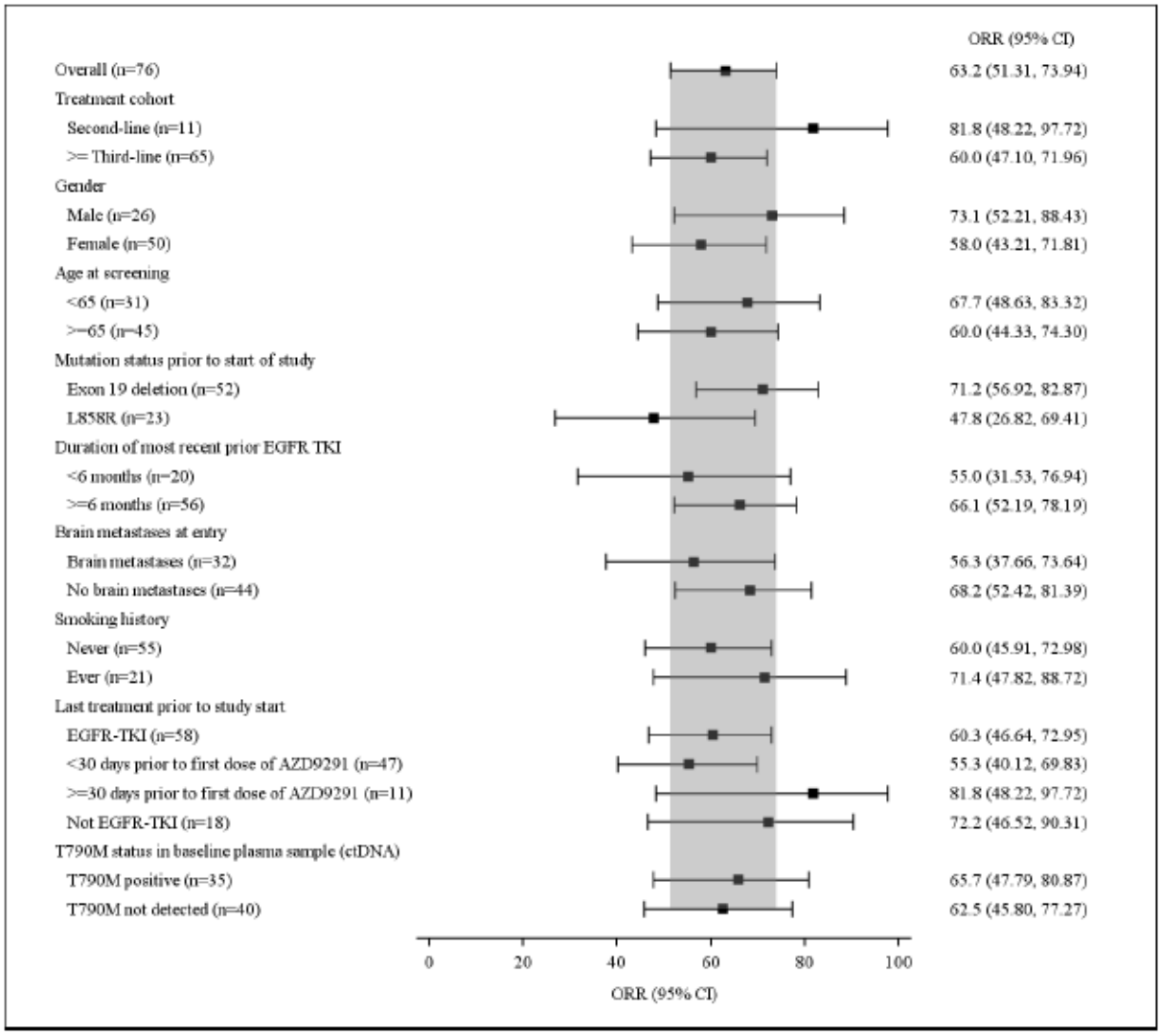
BICR：独立委員会による中央判定、ORR：客観的奏効率、95%CI：95%信頼区間
信頼区間は二項比率に関する Clopper-Pearson 法（正確法）を用いて算出。
縦点線部分は患者全体の客観的奏効率の 95%信頼区間を示す。
ISE の図 2.1.4.1 から引用

図 3　　中央判定による客観的奏効率の Forest plot：サブグループ別－全体集団（奏効解析対象集団）

NSCLC 患者に対する他の分子標的薬（例、クリゾチニブ）において、客観的奏効率はサブグループ間で同程度である。AZD9291 を投与したときの客観的奏効率は、サブグループ間で概ね一貫していたことから、本患者集団における主な oncogenic driver は EGFR T790M 変異であると考えられ、AZD9291 が各サブグループにおいて臨床ベネフィットを提供可能であることが示唆された。

日本人集団

客観的奏効率は、試験開始前に確認された活性化 EGFR 変異状態（Ex19del 71.2%［95%信頼区間 56.9～82.9%］、L858R 47.8%［95%信頼区間 26.8～69.4%］）を除き、サブグループ間で概ね一貫していた。治療群や試験開始直前の治療など、その他のサブグループにおいて、客観的奏効率の点推定値に数値上の若干の差が認められたが、各サブグループの例数が少ないこと、また各サブグループに関して客観的奏効率の信頼区間が広く、日本人集団全体の客観的奏効率の信頼区間と重なる部分も大きいことから、各サブグループの客観的奏効率は日本人集団全体での結果と概ね一貫していると考えられた（図 4）。



ORR：客観的奏効率、95%CI：95%信頼区間
信頼区間は二項比率に関する Clopper-Pearson 法（正確法）を用いて算出。
グレー部分は患者全体の客観的奏効率の 95%信頼区間を示す。
ISE 日本人集団の図 2.1.4.1 から引用

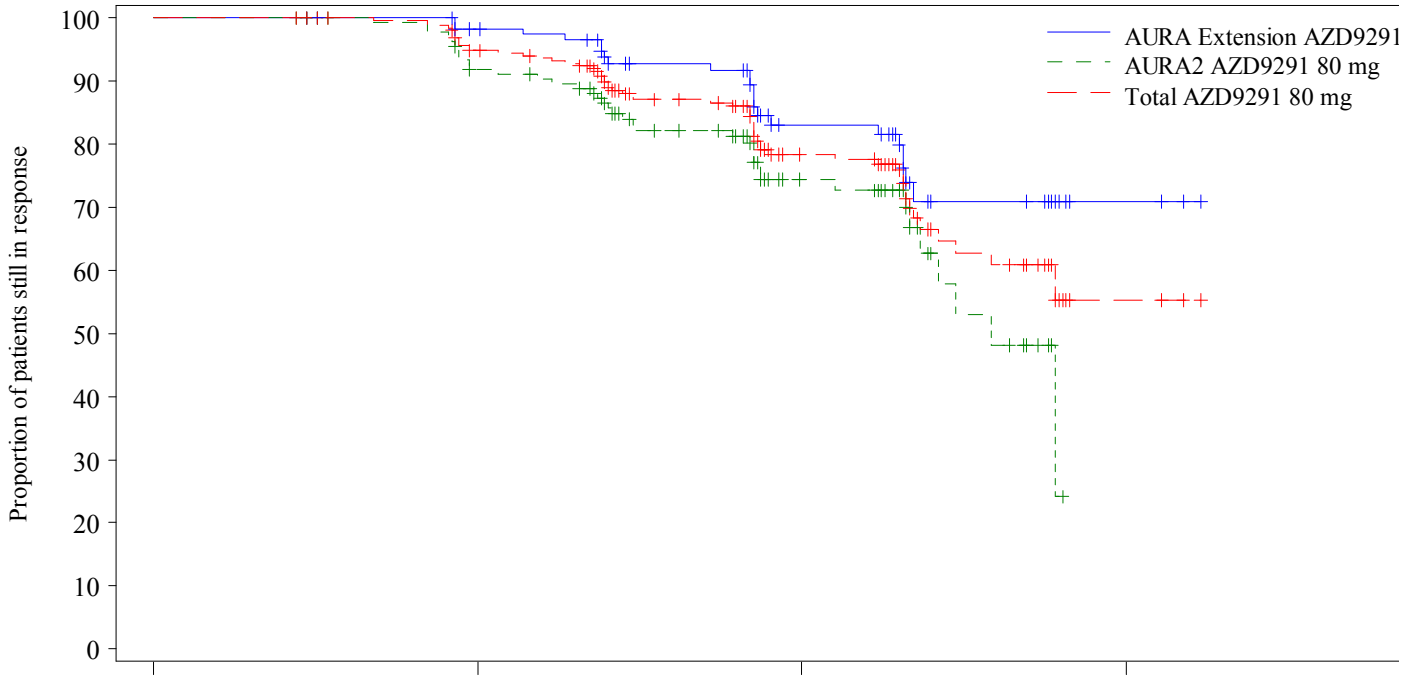
図 4　中央判定による客観的奏効率の Forest plot：サブグループ別－日本人集団（奏効解析対象集団）

2.5.4.3.2.3 奏効期間

第 II 相試験の併合解析の結果、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%）。RECIST に基づく追跡調査期間の中央値は 6.8 カ月（投与期間の中央値は 7.7 カ月［範囲 0.1 カ月未満～11.6 カ月］）であった。また、日本人集団においては、客観的奏効が確認された 48 例のうち、病勢進行又は死亡した患者は 13 例であった。RECIST に基づく追跡調査期間の中央値は 8.1 カ月、投与期間の中央値は 8.7 カ月（範囲 0.1 カ月未満～11.1 カ月）であった。

中央判定で奏効が確定した 263 例中 203 例（77.2%）においてデータカットオフ時点で奏効が持続しており、奏効期間の範囲は 1.3～9.7 カ月であった。Kaplan-Meier 推定値に基づくと、奏効例の 94.9%（95%信頼区間 91.3～97.0%）で奏効期間が 3 カ月超、78.4%（95%信頼区間 72.1～83.5%）で奏効期間が 6 カ月超、55.3%（95%信頼区間 40.6～67.8%）で奏効期間が 9 カ月超と推定されている。また、日本人集団においては、中央判定で客観的奏効が確定した 48 例中 35 例（72.9%）においてデータカットオフ時点で奏効が持続しており、奏効期間の範囲は 2.0～9.7 カ月であった。

試験別にみると、AURA 試験の第 II 相延長コホートでは奏効期間の中央値に達していなかった（maturity 18.0%）が、AURA2 試験は maturity 27.0%で奏効期間の中央値が 7.8 カ月（95%信頼区間 7.1 カ月～NC）と報告された（臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.2 項を参照）。これらの中央値は、immature であるデータ及び得られた Kaplan-Meier 曲線の右端に基づくものであることから、結果の解釈には注意が必要である（図 5）。



No. of Patients at Risk

AURA Extension AZD9291 80 mg	122	113	55	3
AURA2 AZD9291 80 mg	141	123	43	
Total AZD9291 80 mg	263	236	98	3

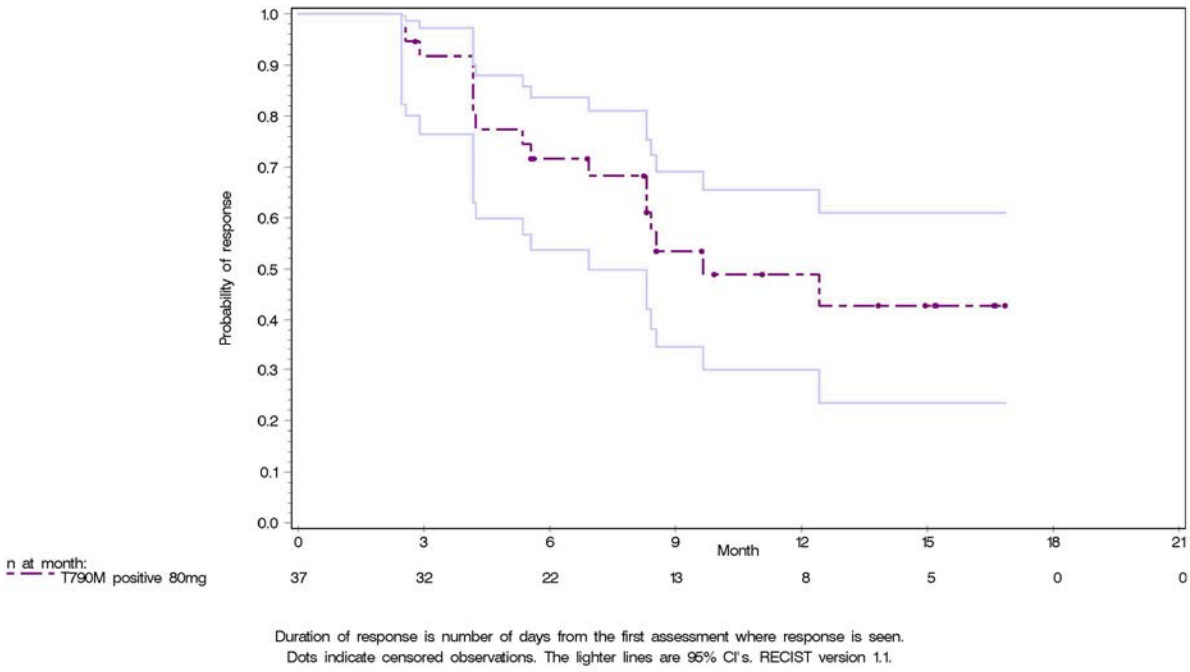
'|' 観察打ち切りを示す。
RECIST 第 1.1 版
ISE の図 2.3.1.3 から引用

図 5　　中央判定による奏効期間の Kaplan-Meier plot（奏効解析対象集団、試験別及び併合解析）

第 I 相試験の二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者のデータから、奏効の持続性に関するエビデンスが得られている。これらの患者の追跡調査期間は第 II 相試験の患者より長く、特に二次治療以降の AZD9291 80 mg 群の EGFR T790M 変異陽性（中央検査）NSCLC 患者 63 例の患者集団（うち日本人 3 例）から、推奨用量における奏効の持続性に関する直接的なエビデンスが得られている。患者は、AZD9291 カプセル剤を投与され、腫瘍組織の EGFR T790M 変異の状態を中央検査（コバス®EGFR 変異検査）によって事後確認された。第 II 相試験で使用した錠剤と第 I 相試験で使用したカプセル剤のバイオアベイラビリティの同等性が確認されていることから、当該患者データは市販予定の製剤にとって意義のあるものと考えられる。

AURA 試験の第 I 相パートの全用量群で、EGFR T790M 変異陽性の NSCLC 患者の奏効例 108 例における主治医判定による奏効期間中央値は 11.1 カ月（95%信頼区間 8.3～13.8 カ月）であった（表 7）。これらの患者における RECIST に基づいた追跡調査期間の中央値は 8.2 カ月であった（投与期間の中央値 9.7 カ月［範囲 0.1～21.6 カ月］）。

推奨用量の 80 mg を投与された EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者 63 例のうち、60 例を中央判定で奏効解析対象とした。これら 60 例の奏効率は 61.7%（37/60 例）であり、奏効期間中央値は 9.7 カ月、95%信頼区間下限値は 8.3 カ月であった（図 6、表 7）。



AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の図 11.2.10.9.1 から引用

図 6　EGFR T790M 変異陽性進行 NSCLC 患者に AZD9291 80 mg を 1 日 1 回投与したときの奏効期間（中央判定）の Kaplan-Meier plot：AURA 試験第 I 相パートー全体集団（奏効解析対象集団）

AURA 試験の第 I 相パートの二次治療以降の AZD9291 80 mg 群における RECIST に基づいた追跡調査期間（中央判定）の中央値は 8.1 カ月であった（投与期間の中央値 10.3 カ月［範囲 0.1～19.5 カ月］）。

中央判定で奏効が確定した 37 例中 20 例（54.1%）で奏効が持続しており、奏効期間は 2.5～16.9 カ月であった。Kaplan-Meier 推定値に基づくと、奏効例の 91.7%で奏効期間が 3 カ月を超えると推定され、71.7%で 6 カ月、53.4%で 9 カ月を超えると推定される（図 6、表 7）。第 II 相 2 試験のデータはまだ immature であり、信頼性のある奏効期間の中央値を推定することはできないが、3 カ月後及び 6 カ月後における Kaplan-Meier 推定値は、よりデータが mature である第 I 相試験と同様のカーブを描き続けており、確定した客観的奏効が確認された患者の多く（78.4%）で奏効期間が 6 カ月を超えると推定された（表 7）。

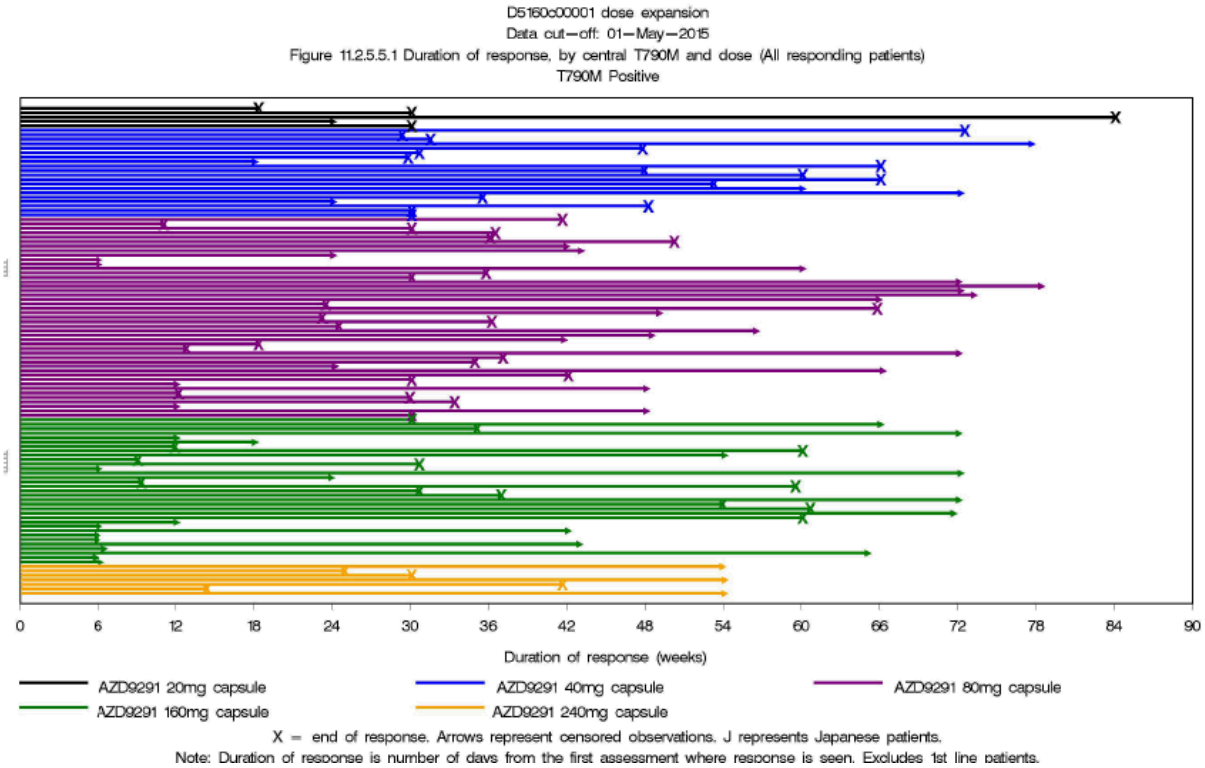
表 7　EGFR-TKI 治療後に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 を投与したときの奏効期間－全体集団（奏効解析対象集団）

	第 II 相併合 AZD9291 80 mg (398 例) [c]	AURA 試験 第 I 相パート AZD9291 全用量 (175 例) [c]	AURA 試験 第 I 相パート AZD9291 80 mg (60 例) [c]
奏効例数 (中央判定) [a]	263	108	37
奏効期間 中央値 (月) (95%信頼区間)			
中央判定	NC (8.3～NC)	80 mg についてのみ実施	9.7 (8.3～NC)
主治医判定 [b]	8.5 (8.5～NC)	11.1 (8.3～13.8)	9.6 (8.0～NC)
奏効期間 Kaplan-Meier 推定値 (%) (95%信頼区間) [a]			
3 カ月超	94.9 (91.3～97.0)	94.0 (87.1～97.2)	91.7 (76.5～97.3)
6 カ月超	78.4 (72.1～83.5)	86.5 (77.8～91.9)	71.7 (53.7～83.6)
9 カ月超	55.3 (40.6～67.8)	56.1 (45.3～65.6)	53.4 (34.5～69.2)

a：第 II 相併合及び AURA 試験の第 I 相パートの 80 mg 群における中央判定による解析、並びに AURA 試験の第 I 相パートの全用量群における主治医判定による解析に基づいた奏効例数及び Kaplan-Meier 推定値。
b：第 II 相併合の FAS（411 例）及び AURA 試験の第 I 相パートの全用量群及び 80 mg 群の奏効解析対象集団それぞれ 157 例及び 61 例における主治医判定による。
c：奏効期間の主要解析の対象とした奏効解析対象集団の例数。
NC：病勢進行イベントが少なすぎたため算出せず。
ISE の表 2.3.1.1 及び 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

日本人集団

AURA 試験第 I 相パートの用量拡大期に AZD9291 のいずれかの用量が投与された EGFR T790M 変異陽性の日本人評価可能症例 10 例のうち 7 例において最良総合効果が部分奏効（PR）であった。AZD9291 80 mg を投与された EGFR T790M 変異陽性の日本人評価可能症例 3 例のうち 2 例で最良総合効果が部分奏効（PR）であり、奏効期間はデータカットオフ時点において各々 13.8 カ月（奏効持続）及び 8.2 カ月（奏効終了）であった。



J：日本人患者
AURA 試験の第 I 相パートの日本人サブグループ解析 図 11.2.5.5.1（用量拡大期）から引用

図 7　EGFR T790M 変異陽性進行 NSCLC 患者の用量別奏効期間：AURA 試験第 I 相パート用量拡大期－全体集団（奏効解析対象集団）

2.5.4.3.2.4　無増悪生存期間

FAS における予備的に推定した PFS 中央値は、中央判定（maturity 38.7%）及び主治医判定（maturity 38.4%）のいずれでも 9.7 カ月（95% CI：8.3 カ月～NC）であった。データカットオフ時点で、全患者は 6 カ月以上の放射線画像診断による追跡調査を受ける機会があった。EGFR T790M 変異陽性患者 411 例（FAS）のうち、159 例（38.7%）で病勢進行又は死亡が認められた（中央判定）。データカットオフ時点で 248 例（60.3%）が無増悪生存しており、投与後 3 カ月時点における中央判定による無増悪生存率は 83.2%（95%信頼区間 79.2～86.5%）、投与後 6 カ月時点における無増悪生存率は 70.9%（95%信頼区間 66.1～75.1%）と推定された。また、日本人集団においては、中央判定による FAS の EGFR T790M 変異陽性患者 80 例のうち、病勢進行又は死亡した患者は 31 例（maturity 38.8%）であり、残る 49 例（61.3%）は解析時点でまだ無増悪状態で生存していた。データカットオフ時点での追跡調査によれば、投与後 3 カ月時点での無増悪生存率は 82.0%、6 カ月時点での無増悪生存率は 74.0%と推定された。

AURA 試験の第 I 相パートでも PFS 中央値の推定値が得られている。全用量群において、主治医判定による PFS 中央値は 9.7 カ月（95%信頼区間 8.3～12.5 カ月）であった（データカットオフ時点の maturity は 55.5%：182 例、PFS イベント 101 件）。第 I 相パートの 80 mg 群では、中央判定による PFS 中央値は 11.0 カ月であり、95%信頼区間は 7.0～15.2 カ月であった（データカット

オフ時点の maturity は 52.4%：63 例、PFS イベント 33 件）。主治医判定では 9.7 カ月であり、95%信頼区間は 8.3～12.9 カ月であった（60.3% maturity）。

先に 2.5.4.1.2.1 項で述べたとおり、Blumenthal らの報告によると、他の分子標的薬を用いた試験では、高い客観的奏効率は PFS の延長に顕著な関連性があることが示されている（Blumenthal et al 2015）。AZD9291 の客観的奏効率は、報告されている白金製剤を含む 2 剤併用又は単剤化学療法の客観的奏効率よりも顕著に高い（2.5.1.2.2 項及び 2.5.4.3.2.6 項参照）。第 I 相パートの PFS も化学療法で報告されているデータに比べ極めて良好である（2.5.1.2.2 項及び 2.5.4.3.2.6 項参照）。第 II 相試験において AZD9291 は顕著な PFS の延長を示すことが期待される。

2.5.4.3.2.5 被験者の自己評価による医療効果

統計学的有意性検定は実施していないが、EORTC QLQ-LC13 及び QLQ-C30 のベースラインからの変化は、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の双方において、投与期間中に主な徴候と症状が改善したことを示していた。EORTC QLQ-LC13 質問票で測定する全ての症状について、大多数の患者で改善が認められた（症状毎の範囲 45～94%）（AURA 試験の第 II 相延長コホート治験総括報告書 7.1.4 項及び AURA2 試験治験総括報告書 7.1.3.7 項を参照）。PRO Consortium NSCLC Working Group が以前公表したとおり、患者に最も重要な徴候及び症状は、全身性疼痛、胸痛、咳嗽、息切れ、呼吸困難、食欲変動及び疲労（PRO Consortium NSCLC Working Group 2014）であり、EORTC QLQ-LC13 及び QLQ-C30 でこれらの徴候及び症状（呼吸困難、咳嗽、胸痛、上肢痛又は肩痛、その他の身体部分の疼痛）が AZD9291 投与期間中に改善していることが示された。これは、主に報告されている NSCLC 患者の徴候及び症状の多くが、AZD9291 で改善する可能性があることを示している。QLQ-C30 で評価した健康関連 QoL においても同様に改善が認められた。

これらの症状で改善がみられるまでの期間は短く、概ね投与後 2 週又は 4 週でみられ、追跡調査の時点でも持続していた。さらに、悪化までの期間について解析を行ったところ、患者自身の評価に基づく病勢進行のエビデンスが認められた。いずれの第 II 相試験においても、肺癌の主な症状（呼吸困難、疼痛全般及び咳嗽）のうち咳嗽及び胸痛に対する治療効果が最も大きかった。（AURA 試験の第 II 相延長コホート治験総括報告書 7.1.4 項、試験 D5160C00002 治験総括報告書 7.1.3.7 項、及び臨床的有効性 2.7.3.3.2.2.7 項を参照）。

転移/進行 NSCLC は極めて症候性が高い疾患であり、症状の改善は患者にとって重要な意義を持つ。これらの PRO データは、報告されている有効性データを裏付けており、AZD9291 の臨床ベネフィットにより、肺癌症状が改善されたことを示している。EORTC QLQ-LC13 を指標とする肺癌関連症状の改善が早期に認められたことは、2 つの第 II 相試験で客観的奏効が早期に認められたことに対応しており（2.5.4.3.2.1 項参照）、AZD9291 による奏効の多くが、初回画像検査時（投与 6 週時）よりも早い時期に発現していることが示唆される。

2.5.4.3.2.6 既存データとの比較

AZD9291 は、二次治療以降の活性化 EGFR 変異陽性進行 NSCLC 患者に対し、現在利用可能な治療に比べ、より顕著な効果を示すと考えられる（2.5.1.2.2 項、表 1 参照）。AZD9291 投与による客観的奏効率は、現在利用可能な治療薬よりも明らかに高く、白金製剤を含む 2 剤併用化学療法で報告されている客観的奏効率は 20～30%であるが、これは AZD9291 の半分程度の奏効率である（第 5 部 5.3.5.3 項の図 1 参照）。単剤化学療法又は EGFR-TKI 再投与における奏効率は概して 10%未満であり、AZD9291 の数分の 1 となる（第 5 部 5.3.5.3 項の図 2 及び図 3 参照）。

AZD9291 投与時の客観的奏効率（第 II 相併合）の 95%信頼区間下限値は 61%（中央判定）であり、二次治療以降の化学療法で得られる客観的奏効率の推定値 20～30%を大幅に上回っていたことから、当患者集団において AZD9291 の有効性は化学療法に比べ大幅に改善することが推察される。

AZD9291 の奏効率は、奏効の評価に中央判定を用いた試験で報告された一次治療の EGFR-TKI（アファチニブ等）の奏効率と同程度であり（アファチニブの LUX-Lung 3 試験及び LUX-Lung 6 試験で客観的奏効率はそれぞれ 56%及び 67%）、NSCLC に対する他の分子標的薬と同程度であった。例えば、ceritinib（米国添付文書：客観的奏効率 43.6%、95%信頼区間 36～52%）及び前治療後の ALK 陽性 NSCLC に対するクリゾチニブ（米国添付文書：客観的奏効率 48%［95%信頼区間 44～51%］、単群試験 2 試験で 61%［95%信頼区間 52～70%］、無作為化第 III 相試験で 65%［95%信頼区間 58～72%］）とほぼ同じであった。

EGFR-TKI が効果を示さなかった集団における 2 剤併用化学療法の奏効期間について、確固とした公表データはない。しかし、一次治療試験のデータは奏効期間中央値の“最良”推定値を提示していると考えられる。したがって、奏効期間中央値は、一次治療の活性化 EGFR 変異陽性患者を対象とした国際共同 LUX-LUNG 3 試験（Sequist et al 2013）及びアジアでの LUX-LUNG 6 試験（Wu et al 2014）から推定した。これらの試験で報告された 2 剤併用化学療法の奏効期間は比較的短く、それぞれ 5.5 カ月及び 4.3 カ月であった。対照的に、AURA 試験の第 I 相パートで確認された AZD9291 の奏効期間中央値は 9.7 カ月（95%信頼区間下限値 8.3 カ月）であった。これは、二次治療以降の活性化 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象とした 2 剤併用化学療法に関して最近報告されたデータに比べ明らかな改善を示していると考えられ、また、他の分子標的薬の奏効期間と同程度であった。例えば、分子標的薬クリゾチニブで報告された奏効期間中央値は、単群試験 2 試験で約 11 カ月、二次治療の無作為化第 III 相試験で 7.4 カ月（95%信頼区間 6.1～9.7 カ月）であった（米国添付文書）。

更に、高い奏効率及び長い奏効期間が PFS の延長につながることも考えられる。AURA 試験の第 I 相パート AZD9291 80 mg 群で得られている PFS 中央値は、現時点において、9.7 カ月（第 II 相併合解析における中央判定及び主治医判定、及び AURA 試験の第 I 相パートにおける主治医判定）から（上記の全推定値に対して 95%信頼区間下限値は 8.3 カ月）、11.0 カ月（AURA 試験の第 I 相パートにおける中央判定）であった（95%信頼区間 7.0～15.2 カ月）。一方、化学療法で報告されている PFS 中央値は大きくなく（二次治療群では 3～6 カ月、三次治療以降群では 2～3 カ月）、他の分子標的薬でみられた客観的奏効率と PFS の関係（Blumenthal et al 2015）を考慮すると、当該データは AZD9291 が PFS に対し臨床的に意義のあるベネフィットを示唆し、利用可能な治療選択肢を上回る効果が得られることを示唆している（第 5 部 5.3.5.3 項の図 4、図 5 及び図 6 を参照）。

特定の二次治療以降 EGFR T790M 変異陽性集団において、利用可能な治療薬による奏効率及び奏効の持続性の推定値は不明である。間接的に比較することに限界はあるものの、二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者における AZD9291 の有効性データ（客観的奏効率、奏効期間及び PFS）は、二次治療以降の不特定の化学療法に比べ大幅に改善していることが示されている（表 1）。AZD9291 でみられた有効性は、一次治療の EGFR-TKI（エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ等）や一次治療以降の ALK 阻害剤（クリゾチニブ、ceritinib 等）など主な oncogenic driver を阻害する他の分子標的薬と大差ないものと考えられる。

2.5.4.3.3 対象患者選択に用いるバイオマーカー：EGFR T790M 変異

EGFR T790M 変異は、AZD9291 の投与でベネフィットが得られる可能性が高い患者を確実に選択するのに用いることができるバイオマーカーである。

先に 2.5.1.2.3 項で記述したとおり、EGFR-TKI による治療後に進行した NSCLC 患者は、医療上のアンメットニーズの高い集団である。EGFR-TKI 投与患者における耐性機序として最も一般的なのが EGFR T790M 変異の発現であることは既に認識されている。病勢進行がみられた患者の約 60%で、腫瘍細胞に EGFR T790M 変異が検出されている（2.5.1.3.1 項参照）。当耐性獲得機序を標的として承認された治療法はない。EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者の予後における重要性については引き続き検討を要するが、当患者の余命は限られており（Yu et al 2013）、疾患による症状と衰弱がみられることが多いため、医療上のアンメットニーズの高い集団として認識されている。主要な耐性機序を克服するために、AZD9291 が開発されており、AZD9291 は、活性化 EGFR 変異陽性かつ T790M 変異陽性の EGFR 蛋白質と不可逆的に共有結合し、高い細胞内 TK 阻害活性を有し、ATP の EGFR に対する高い親和性に拮抗できるようデザインされた。

AZD9291 は、EGFR T790M 変異を有する EGFR を標的とし、非臨床試験で当該コンセプトが証明されていることから、AURA 試験の第 I 相パートでは、EGFR T790M 変異陽性及び陰性の NSCLC 患者集団を対象に有効性を評価することを目的とした（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書を参照）。

AURA 試験の第 I 相パートのデータより、AZD9291 の有効性は、EGFR T790M 変異陰性 NSCLC 患者に比べ、EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者の方が顕著に高いことが示唆された。

- AURA 試験の第 I 相パートの全用量群における EGFR T790M 変異陽性患者 175 例及び EGFR T790M 変異陰性患者 69 例の確定客観的奏効率は、それぞれ 61.7%（95%信頼区間 54.1～68.9%、主治医判定）及び 24.6%（95%信頼区間 15.1～36.5%、主治医判定）であった。EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者の 95%信頼区間下限値が、EGFR T790M 変異陰性 NSCLC 患者の 95%信頼区間上限値を上回っていた。

- EGFR T790M 変異陰性患者 69 例のうち、42 例で腫瘍縮小が認められ、標的病変サイズの最大変化の平均値は–13.1%であった。一方、EGFR T790M 変異陽性患者では–45.3%であった（全用量群、主治医判定）。

- EGFR T790M 変異陽性で奏効が確定した 108 例の奏効期間中央値は 11.1 カ月（95%信頼区間 8.3～13.8 カ月）であった。EGFR T790M 変異陰性で奏効が確定した 17 例（全用量群）の奏効期間中央値は 5.6 カ月（95%信頼区間 2.8～13.8 カ月）であった。よって、奏効例の一部には持続性があることが示唆された。但し、これらの推定値の信頼区間下限値からは、2 集団の奏効の持続性には異なる特性がみられる可能性が示唆された。

- EGFR T790M 変異陽性患者 182 例の PFS 中央値は、9.7 カ月（95%信頼区間 8.3～12.5 カ月、maturity 55.5%）であり、安全性解析対象集団の EGFR T790M 変異陰性患者 69 例の PFS 中央値 3.0 カ月（95%信頼区間 2.1～4.2 カ月）に比べ、かなり長い値であった（データカットオフ日までに 61 例［88.4%］が進行）。EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者の 95%信頼区間下限値は、EGFR T790M 変異陰性 NSCLC 患者の 95%信頼区間上限値を上回っていた。

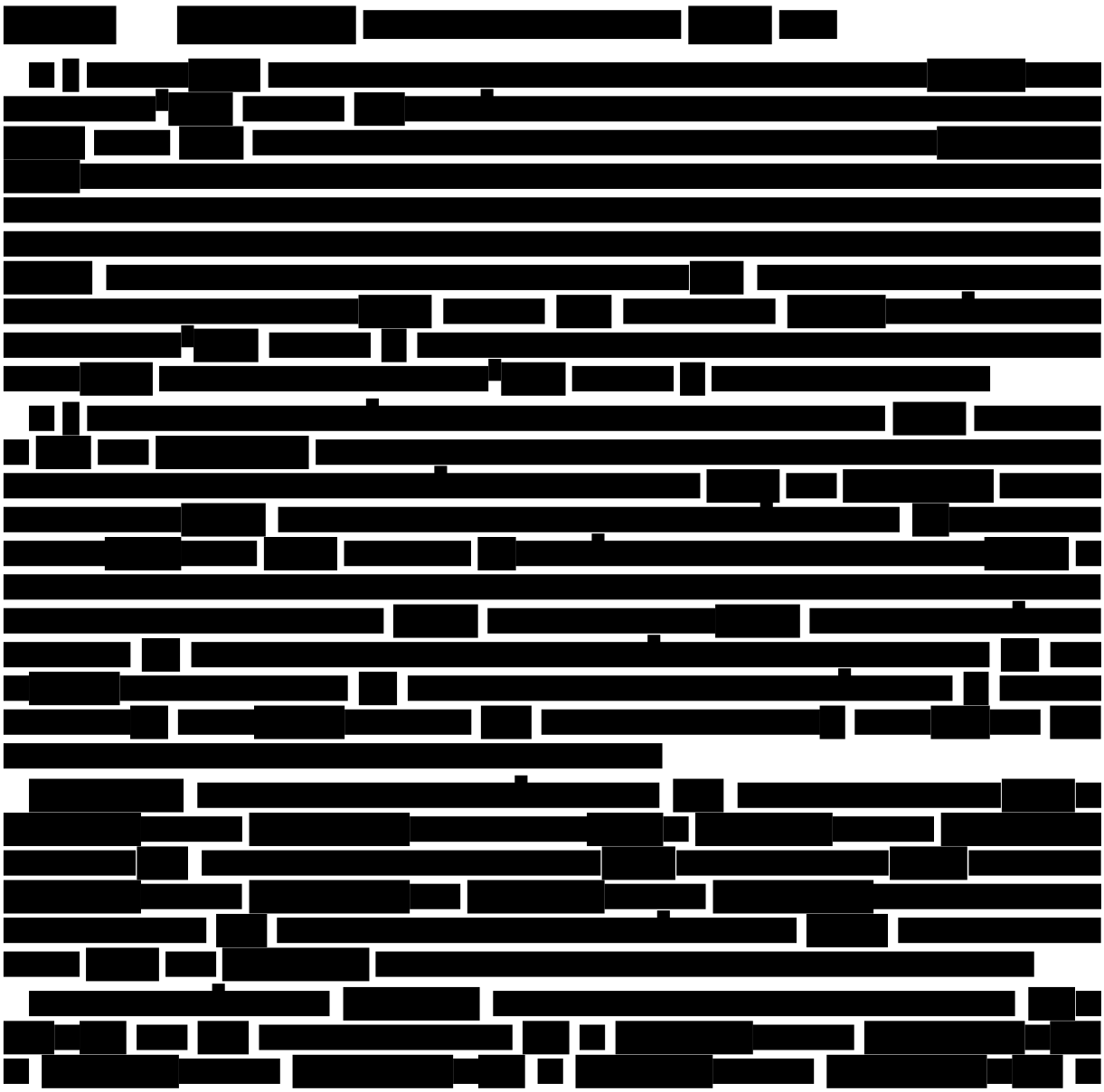
AURA 試験の第 I 相パートのデータから、コバス®EGFR 変異検査で確認された T790M 変異陰性患者の少数で、AZD9291 はある程度の効果を有することが示された。

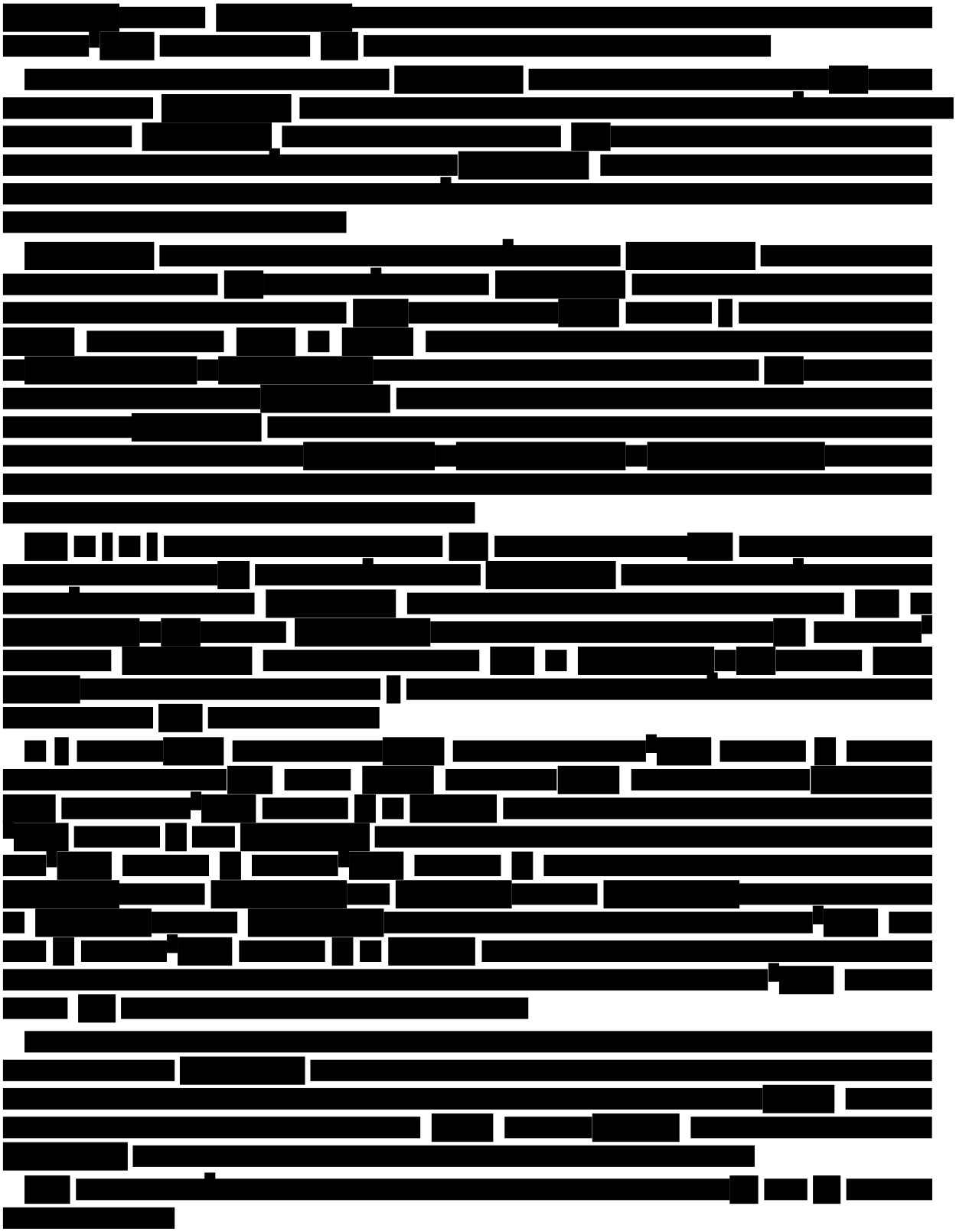
T790M 変異陰性集団で AZD9291 の効果が観察された理由は不明であるが、当所見には複数の要因が関連していると考えられる。要因として、腫瘍の不均一性及び／又は組織診断検査の限界（偽陰性）が考えられる。AZD9291 に部分奏効（PR）を示した EGFR T790M 変異陰性患者（中央検査により確認）17 例中、6 例は実施医療機関による組織検査結果で EGFR T790M 変異陽性であったと報告されていた。別の 4 例では、スクリーニング時の血漿検体から抽出した ctDNA の解析で行った探索的検査に T790M 変異陽性結果が出ていた。つまり、コバス®EGFR 組織検査で

EGFR T790M 変異陰性と判断されたの患者で部分奏効（PR）が確認された 17 例中 10 例（59%）は、他の検査によって EGFR T790M 変異陽性患者と判定されたことになる。また、EGFR T790M 変異陰性集団での臨床効果は、活性化 EGFR 変異に依存して増殖する腫瘍細胞に対する阻害作用によるものと考えられた。

臨床データより、EGFR T790M 変異陰性集団でも臨床効果が認められたものの、EGFR T790M 変異陽性患者が AZD9291 投与により予測されるベネフィットの方がはるかに高かった。EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者集団における臨床効果が、第 I 相試験及び第 II 相試験並びにサブグループ間で同程度であったことから、EGFR T790M 変異は oncogenic driver であると考えられ、コバス®EGFR 変異検査により確実に特定可能で再現性のある集団選択が可能であることが示唆された（2.5.1.4.2 項参照）。

当該データは、AZD9291 投与により、ベネフィットが得られる可能性の高い患者を特定するバイオマーカーとして EGFR T790M 変異状態を用いることができることを裏付けている。





2.5.4.4 有効性に関する全般的結論

AZD9291 80 mg 1 日 1 回投与したときの主な有効性の結果及び結論を以下に示す。

- 第 II 相試験において評価可能な EGFR T790M 変異陽性患者 398 例中 263 例で奏効が認められ、第 II 相併合の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。
  - 試験、中央判定及び主治医判定による解析、及び前治療歴又はその他の人口統計学的特性若しくは疾患特性に関係なく、客観的奏効率は高かった。
  - 評価可能な EGFR T790M 変異陽性の日本人患者 76 例中 48 例に奏効が確認され、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）であり、日本人集団の客観的奏効率は、全体集団と同様に高かった。
- AURA 試験の第 I 相パートでの、中央判定による奏効期間中央値は 12.4 カ月（主治医判定による奏効期間中央値は算出不能）であり、95%信頼区間下限値は 8.3 カ月であった。用量拡大期に組み入れられ AZD9291 80 mg 投与を受けた EGFR T790M 変異陽性の日本人評価可能症例 3 例のうち 2 例で最良総合効果が部分奏効（PR）であり、奏効期間はデータカットオフ時点において各々13.8 カ月（奏効持続）及び 8.2 カ月（奏効終了）であった。
- AURA 試験の第 I 相パートにおける中央判定及び主治医判定による奏効期間の中央値は、それぞれ 9.7 カ月（95%信頼区間 8.3 カ月～NC）及び 9.6 カ月（95%信頼区間 8.0 カ月～NC）であった。第 II 相 2 試験のデータはまだ immature であり、信頼性のある奏効期間の中央値を推定することはできないが、3 カ月後及び 6 カ月後における Kaplan Meier 推定値はよりデータが mature である第 I 相試験と同様のカーブを描き続けている。AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験において、確定した客観的奏効が確認された患者の多く（78.4%、95%信頼区間 72.1～83.5%）で奏効期間が 6 カ月を超えると推定された。
- 第 II 相試験の併合データ（maturity 39%、411 例）における中央判定及び主治医判定による PFS 中央値 9.7 カ月（95%信頼区間 8.3 カ月～NC）は、AURA 試験の第 I 相パート（63 例）での、中央判定による PFS 中央値 11.0 カ月（95%信頼区間 7.0～15.2 カ月、52.4% maturity）及び主治医判定による PFS 中央値 9.7 カ月（95%信頼区間 8.3～12.9 カ月、60.3% maturity）と一貫していた。
- PRO 報告にみられた肺癌症状の改善は、RECIST に基づく有効性データを裏付けるものであった。

データの信頼性及び試験間の再現性は高く、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者における AZD9291 80 mg の有効性に関する明確なエビデンスが示された。

全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、AZD9291 80 mg 投与により、高い奏効率を一貫して示し、持続的な臨床効果を示唆している。

AZD9291 は臨床的に重要な評価項目に対し、現在利用可能な治療を大幅に上回る改善を示していることから、高い医療上のアンメットニーズを有する NSCLC 患者に対し明らかな臨床ベネフィットをもたらす可能性がある（2.5.6.1 項参照）。AZD9291 の有効性（客観的奏効率、奏効期間及び PFS）は、一次治療の EGFR-TKI 及び一次治療以降の ALK 阻害剤等、主な oncogenic driver を阻害する他の分子標的薬と類似しており、二次治療以降の化学療法よりも大幅に改善している。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

本承認申請における安全性評価は、AZD9291 80 mg 投与時の安全性プロファイルにフォーカスし、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の併合解析結果を用いて行った。当該 2 試験より、計 411 例（二次治療及び三次治療以降）の大規模な安全性併合データが得られ、本対象集団の 1%に発現する稀な事象であっても、95%を超える確率で 1 件以上の事象を検出することが可能であった。また、AURA 試験の第 I 相パートで第 II 相試験より長い追跡調査期間のデータが得られ、併合データの裏付けと共に AZD9291 用量関連の安全性評価も可能であった。また、ILD リスクの詳細な検討のため、臨床開発プログラム全体の安全性データを当該評価に用いた。

有害事象の読み替えは MedDRA（version 17.1 及び version 18.0）を用いた。有害事象の重症度は NCI-CTCAE（version 4.0）に従い判定した。安全性データの集計及び解析は FAS に基づいて実施した。

AZD9291 の受容体結合親和性、非臨床所見及び安全性プロファイルに基づき、注目すべき有害事象をプロスペクティブに特定した。AZD9291 の安全性リスクに関する追加情報を提供し、添付文書（案）の記載を裏付けるために、皮膚に対する影響、下痢、上部消化管炎症、ILD 様事象、爪に対する影響、眼に対する影響、心臓に対する影響（QT 及び心収縮性を含む）について、注目すべき有害事象として評価した（当事象の定義については臨床的安全性 2.7.4.2.1.5 項参照）。

これら臨床試験における安全性評価により、添付文書（案）に記載する安全性上の特性を明らかにし、進行 NSCLC 患者の治療における AZD9291 の安全性に関する適切な評価を行った。

因果関係の判定

治験担当医師は、AZD9291 と有害事象との因果関係を判定し、「有害事象が AZD9291 によるものかもしれないという合理的な可能性があると考えますか？」という質問に対して「はい」又は「いいえ」のいずれかを明示した。重篤な有害事象の場合、他の薬剤及び治験の手順との因果関係も判定した。重篤な有害事象が治験の手順と関連すると考えられる場合は、因果関係は「あり」とした。

2.5.5.2 曝露の程度及び対象集団の特徴

AZD9291 の曝露期間の中央値は、第 II 相試験の併合データ 411 例において 7.7 カ月（範囲 0.0～11.6 カ月）であり、日本人集団 80 例においては中央値 8.8 カ月（範囲 0.0～11.1 カ月）であった。一方、AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期 271 例における曝露期間の中央値は、8.2 カ月（範囲 1 未満～22 カ月）であり、第 II 相試験に比べて長かったことから、曝露期間データが第 II 相試験の安全性データを補足するものと考えられた。これらの曝露期間を踏まえ、申請効能・効果に対する AZD9291 80 mg の安全性プロファイルを評価するのに適切であると考えられた。また、第 II 相試験の併合データにおける用量強度（予定投与量に対する割合）の平均値と中央値は、それぞれ 96.3%及び 100%（日本人集団では 95.3%及び 100%）であった。第 II 相試験での曝露期間中央値は、NSCLC 患者で予想される AZD9291 投与期間より短いが（推定奏効期間に基づく［2.5.4.3.2.3 項参照］）、主な有害事象（発疹、下痢等）の多くは投与を開始してから数週間以内に発現している点（2.5.5.4.3 項参照）、高い用量強度で投与している点や AZD9291 80 mg の投与中止率が低い点（2.5.5.4.1 項参照）を踏まえ、進行 NSCLC 患者に AZD9291 を推奨用量にて投与したときの忍容性は良好であることが示唆されている。また、AZD9291 は安全性プロファイル

の知見が十分蓄積されている EGFR-TKI の一種であり、他の EGFR-TKI に比べ野生型 EGFR に対する阻害活性が弱いことから、AZD9291 の許容可能な安全性プロファイルが裏付けられている。

第 II 相試験で AZD9291 を投与された患者の人口統計学的特性及び疾患特性は、臨床現場における AZD9291 による適応の患者集団を代表していた（2.5.4.3.1 項参照）。選択基準は、標的集団に適した患者を対象とし、安全上の理由から参加が不適切と考えられた患者は除外するようデザインしている（臨床的有効性 2.7.3.3.1.1 項参照）。

第 II 相試験の併合データを用いて内因性及び外因性要因別のサブグループ患者における安全性を検討することにより、AZD9291 の安全性プロファイルについて評価している。

2.5.5.3 AZD9291 の安全性プロファイルの概要

AZD9291 の安全性プロファイルは、進行 NSCLC 患者に投与される既承認の EGFR-TKI で知られているものと質的にほぼ同じであり、主な有害事象は Grade の低い胃腸障害（主に下痢）、皮膚に対する影響（主に発疹、ざ瘡、皮膚乾燥）及び爪に対する影響であった。胃腸障害及び皮膚に対する影響については、日本人集団と全体集団における頻度及び重症度は概ね類似していた。発疹及びざ瘡（グループ化事象）並びに爪に対する影響（グループ化事象）の発現頻度は、全体集団に比べ日本人集団の方が高かったものの、日本人集団でみられた有害事象の多くは軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であり、重篤な有害事象（死亡を含む）又は投与中止に至った事象はなかった。AZD9291 投与例でみられた主な有害事象は、野生型 EGFR に由来するものであり、当頻度は阻害程度に沿うものであった。野生型 EGFR 阻害により発現する重度の事象の頻度は低く、重度の水疱、水疱形成及び剥脱性皮膚事象、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、血性下痢等の臨床上問題となる事象は認められなかった。AZD9291 は他の既承認の EGFR-TKI に比べ野生型 EGFR に対する阻害活性が弱いことが示されており、いずれも当非臨床所見に沿ったものであった。

AZD9291 80 mg 投与時にみられた注目すべき安全性所見は、臨床開発プログラム全体（2015 年 6 月 1 日時点）で患者 1221 例のうち 35 例（2.9%）に報告されている ILD 様事象、並びに血小板数、白血球数及び好中球数の軽微な減少、予測される治験薬との因果関係を否定できない QTcF 間隔 14.2 ms（90%信頼区間上限値 15.8 ms）の延長等であった。これらの所見及び注目すべき有害事象に関しては以下の項で考察する。2015 年 6 月 1 日時点の ILD 最新情報に関しては 2.5.5.4.2.1 項を参照のこと。

以上より、AZD9291 の安全性プロファイルは、標準治療である白金製剤を含む 2 剤併用又は単剤化学療法に伴う毒性面での負荷（悪心、嘔吐、発熱性好中球減少症、脱毛症、疲労及び末梢性ニューロパチー等の有害事象［60～70%が Grade 3 以上］）（Mok et al 2009、Maemondo et al 2010、Zhou et al 2011）に比べ、概して良好であると考えられる。

2.5.5.4 有害事象の評価

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の安全性データは、AURA 試験の第 I 相パートで得られた一貫したデータによって裏付けられ、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、AZD9291 80 mg は、申請効能・効果における使用に対し、事象の種類、発現率及び重症度の観点から、許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを有することが示唆された（表 8 及び表 9）。

表 8　　有害事象の発現状況の概略：第 II 相試験－全体集団（FAS）

有害事象の分類	発現例数 (%) [a]		
	AURA 試験 第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (201 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (210 例)	合計 AZD9291 80 mg (411 例)
有害事象	198 (98.5)	203 (96.7)	401 (97.6)
Grade 3 以上の有害事象	60 (29.9)	61 (29.0)	121 (29.4)
重篤な有害事象	41 (20.4)	42 (20.0)	83 (20.2)
死亡に至った重篤な有害事象	8 (4.0)	5 (2.4)	13 (3.2)
投与中止に至った有害事象	12 (6.0)	11 (5.2)	23 (5.6)
用量変更に至った有害事象	41 (20.4)	41 (19.5)	82 (20.0)

a：同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。治験薬投与開始日から投与終了後 28 日以内に発現した有害事象を集計した。
CTCAE version 4.0、MedDRA version 18.0.
Integrated summary of safety（ISS）表 3.2.1 から引用

表 9　　有害事象の発現状況の概略：第 II 相試験－日本人集団（FAS）

有害事象の分類	発現例数 (%) [a]		
	AURA 試験 第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (35 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (45 例)	合計 AZD9291 80 mg (80 例)
有害事象	35 (100)	42 (93.3)	77 (96.3)
Grade 3 以上の有害事象	15 (42.9)	16 (35.6)	31 (38.8)
重篤な有害事象	7 (20.0)	8 (17.8)	15 (18.8)
死亡に至った重篤な有害事象	2 (5.7)	0	2 (2.5)
投与中止に至った有害事象	3 (8.6)	4 (8.9)	7 (8.8)
用量変更に至った有害事象	14 (40.0)	13 (28.9)	27 (33.8)

a：同一分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は当該分類に 1 回のみ計上した。複数分類の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各分類で 1 回のみ計上した。治験薬投与開始日から投与終了後 28 日以内に発現した有害事象を集計した。
CTCAE version 4.0、MedDRA version 18.0.
ISS 日本人集団 表 3.2.1 から引用

全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、報告された重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現パターンは AURA 試験の第 I 相パートと類似しており、各発現率は第 II 相試験より高かった（臨床的安全性 2.7.4.2.1 項参照）。

報告された AZD9291 の主な有害事象は、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、AURA 試験の第 II 相延長コホートと AURA2 試験で類似しており、予測された EGFR-TKI のプロファイルに沿うものであった（表 10 及び表 11）。その他の有害事象として、悪心、食欲減退、疲労、咳嗽、背部痛、頭痛、及び便秘の発現率は 10%を超えていたが（表 10）、多くは軽度であり重篤ではなかった。当該事象は概して NSCLC 及び当治療に関連する症状であり（Ellis et al 2014、Miller et al 2012、Thatcher et al 2005）、本患者集団の既往歴で高頻度に報告されている（第 II 相試験において悪心 6.7～9.0%、食欲減退 12.9～16.9%、疲労 15.7～18.4%、咳嗽 18.1～26.4%、背部痛 7.1～20.4%、頭痛 4.3～5.0%、便秘 16.2～19.4%；臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.1 項を参照）。

全体集団に比べ日本人集団における発現率が 10%以上高かった有害事象は、爪囲炎（日本人集団 33.8%、全体集団 17.5%）、血小板数減少（日本人集団 25.0%、全体集団 11.4%）、口内炎（日本人集団 23.8%、全体集団 11.9%）、白血球数減少（日本人集団 26.3%、全体集団 7.5%）、鼻咽頭炎（日本人集団 18.8%、全体集団 8.5%）であった（表 10 及び表 11）。当該事象の多くは軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。白血球数減少（3 例）及び血小板数減少（1 例）を除き、爪囲炎、口内炎及び鼻咽頭炎に重度（Grade 3）以上の事象は報告されなかった。日本人集団と全体集団における発現率に 10%以上の差が認められた有害事象のうち、血小板数減少（重篤な有害事象 1 例）を除き、重篤な有害事象（死亡を含む）又は投与中止に至った事象は報告されなかった。日本人集団における臨床検査値の傾向は全体集団と概ね類似していた。

表 10　　発現率 10%以上の主な有害事象：第 II 相試験－全体集団（FAS）

MedDRA 基本語	発現例数 (%) [a]		
	AURA 試験 第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (201 例	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (210 例)	合計 AZD9291 80 mg (411 例)
下痢	93 (46.3)	81 (38.6)	174 (42.3)
発疹	49 (24.4)	49 (23.3)	98 (23.8)
皮膚乾燥	43 (21.4)	52 (24.8)	95 (23.1)
爪囲炎	40 (19.9)	32 (15.2)	72 (17.5)
悪心	35 (17.4)	34 (16.2)	69 (16.8)
食欲減退	36 (17.9)	29 (13.8)	65 (15.8)
便秘	30 (14.9)	32 (15.2)	62 (15.1)
咳嗽	32 (15.9)	25 (11.9)	57 (13.9)
疲労	25 (12.4)	32 (15.2)	57 (13.9)
そう痒症	25 (12.4)	32 (15.2)	57 (13.9)
背部痛	27 (13.4)	25 (11.9)	52 (12.7)
口内炎	27 (13.4)	22 (10.5)	49 (11.9)
血小板数減少	27 (13.4)	20 (9.5)	47 (11.4)
頭痛	22 (10.9)	20 (9.5)	42 (10.2)

a：有害事象の発現例数（%）は合計の発現率の降順に表示。

治験薬投与開始日から投与終了後 28 日以内に発現した有害事象を集計した。
MedDRA version 18.0.
ISS 表 3.2.2 から引用

表 11　　発現率 10%以上の主な有害事象：第 II 相試験－日本人集団（FAS）

MedDRA 基本語	発現例数 (%) [a]		
	AURA 試験 第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (35 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (45 例)	合計 AZD9291 80 mg (80 例)
下痢	13 (37.1)	20 (44.4)	33 (41.3)
爪囲炎	12 (34.3)	15 (33.3)	27 (33.8)
発疹	9 (25.7)	14 (31.1)	23 (28.8)
白血球数減少	10 (28.6)	11 (24.4)	21 (26.3)
皮膚乾燥	7 (20.0)	13 (28.9)	20 (25.0)
血小板数減少	8 (22.9)	12 (26.7)	20 (25.0)
口内炎	9 (25.7)	10 (22.2)	19 (23.8)
鼻咽頭炎	5 (14.3)	10 (22.2)	15 (18.8)
ざ瘡様皮膚炎	5 (14.3)	7 (15.6)	12 (15.0)
悪心	8 (22.9)	4 (8.9)	12 (15.0)
好中球数減少	2 (5.7)	10 (22.2)	12 (15.0)
貧血	4 (11.4)	7 (15.6)	11 (13.8)
発熱	7 (20.0)	4 (8.9)	11 (13.8)
便秘	4 (11.4)	6 (13.3)	10 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.6)	6 (13.3)	9 (11.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (11.4)	5 (11.1)	9 (11.3)
食欲減退	6 (17.1)	2 (4.4)	8 (10.0)
疲労	3 (8.6)	5 (11.1)	8 (10.0)
斑状丘疹状皮疹	3 (8.6)	5 (11.1)	8 (10.0)

a：有害事象の発現例数（%）は合計の発現率の降順に表示。
治験薬投与開始日から投与終了後 28 日以内に発現した有害事象を集計した。
MedDRA version 18.0.
ISS 日本人集団 表 3.2.3 から引用

2.5.5.4.1 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

死亡

進行 NSCLC に伴う死亡率は高い。肺癌は進行期に発見される場合が多い複雑な病態を示す疾患であり、特に急速な経過をたどる（2.5.1.2 項参照）。死亡に関する詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.2 項を参照のこと。

現時点では、AZD9291 の第 II 相試験でみられた死亡の大多数（52 例中 39 例［うち日本人は 8 例中 6 例］）が、有害事象による死亡ではなく、試験対象の原疾患による死亡であると判断された。第 II 相試験 2 試験で計 411 例のうち 13 例（3.2%）に死亡に至った有害事象が報告された。内訳は、肺炎／誤嚥性肺炎 4 例、ILD 4 例（うち日本人 1 例）、呼吸不全 2 例（肺臓炎により死亡した 1 例を含む）、脳血管発作 1 例、脳出血 1 例、成長障害 1 例、肝障害及び尿路感染悪化を伴ううっ血性心不全の悪化 1 例であった。死亡に至った有害事象が発現した 13 例中 8 例の死因は、治験担当医師により NSCLC（試験対象疾患）及び死亡に至った有害事象の双方によるものと判断された。

同様に、AURA 試験の第 I 相パートでも、死亡の大多数（43 例中 29 例）は試験対象の原疾患によるものと判断されている。全ての試験において、402 例中 14 例（3.5%）で死亡に至った有害事象が報告された。内訳は、肺炎 7 例、肺感染症 1 例、呼吸困難 1 例、細菌性気道感染 1 例、敗血症性ショック 1 例、自殺企図 1 例、無脈性電気活動 1 例及び腎不全 1 例であった。AURA 試験の用量漸増期において、AZD9291 カプセル製剤を投与した日本人患者において、死亡に至った有害事象はみられなかった。

臨床プログラム全体で最も発現率の高かった死亡に至った有害事象は、進行 NSCLC 患者群で予期され得る肺炎であった。肺炎は NSCLC の合併症と考えられており、患者では一般集団より背景的に発現率が高い。肺炎は、呼吸予備力の低下している患者で致命的となることが多い。肺炎の発現率及び Grade 5（死亡）の発現例数は、当患者集団で予測され得るものであり、安全性の新たな徴候を示唆するものではなかった。AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された肺炎は 1 件のみで、第 I 相及び第 II 相試験全体でみられた肺炎 11 件中 5 件は試験対象疾患に関連があった。

AZD9291 投与例で ILD が報告され、臨床プログラム全体で 4 例の死亡が報告された（日本人 2 例、外国人 2 例；ILD の詳細な考察は 2.5.5.4.2.1 項を参照）。死亡に至った ILD のいずれも AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された（臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.4 項を参照）。

重篤な有害事象

第 II 相試験の併合解析では、411 例中 83 例（20.2%）で重篤な有害事象が報告された。第 II 相試験でみられた主な重篤な有害事象は、肺炎及び肺塞栓症（それぞれ 2.7%、11/411 例）であった。日本人集団では、重篤な有害事象は 80 例中 15 例（18.8%）に報告され、疲労、上気道感染、肺塞栓症、脳梗塞及び胃腸炎を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象の発現率は、第 II 相試験に比べ AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期（全用量群）で高かった（28.8%、78/271 例）。最も高頻度に報告された重篤な有害事象は、肺塞栓症（3.7%、10/271 例）、肺炎（3.0%、8/271 例）、呼吸困難及び下痢（それぞれ 1.5%、4/271 例）、肺臓炎、胸水及び悪心（それぞれ 1.1%、3/271 例）であった。AURA 試験の用量漸増期及び用量拡大期に、二次治療以降として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、重篤な有害事象は、肺臓炎（80 mg コホート 1 例）、肺塞栓症（80 mg コホート 1 例）、気管支炎（160 mg コホート 1 例）が認められた。

全体的に、報告された重篤な有害事象は、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、進行肺癌患者でよく見られるものであった。重篤な有害事象の詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.3 項を参照のこと。

Grade 3 以上の有害事象

重度（Grade 3 以上）の有害事象は、第 II 相試験で 411 例中 121 例（29.4%）に認められた。日本人集団における Grade 3 以上の有害事象は、第 II 相試験で 80 例中 31 例（38.8%）にみられ、最大 Grade 3 の有害事象は 35.0%、Grade 4 の有害事象は 1.3%、Grade 5（死亡）の有害事象は 2.5%の患者でみられた。

Grade 3 以上の主な有害事象（器官別大分類）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（8.3%、34/411 例）、臨床検査（5.8%、24/411 例）、感染症および寄生虫症（5.8%、24/411 例）、血液およびリンパ系障害（3.9%、16/411 例）であった。日本人集団における Grade 3 以上の主な有害事象（器官別大分類）は、臨床検査（12.5%、10/80 例）であった。

Grade 3 以上の主な有害事象（基本語）は、肺炎（2.7%、11/411 例）、肺塞栓症（2.2%、9/411 例）、呼吸困難及び好中球数減少（それぞれ 1.7%、7/411 例）であった。日本人集団における Grade 3 以上の主な有害事象（基本語）は、好中球数減少（5.0%、4/80 例）、貧血及び白血球数減少（それぞれ 3.8%、3/80 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、下痢、低ナトリウム血症、間質性肺疾患及び肺塞栓症（それぞれ 2.5%、2/80 例）であった。日本人集団において認められた重度の有害事象（基本語）は、概して全体集団に認められた種類と同様であった。したがって、基本語に基づき評価した場合、日本人集団と全体集団との間に、有害事象に関する質的に明らかな差は認められていない。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は、第 II 相試験に比べ AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期（全用量群）で高かった（43.9%、119/271 例）。5 例以上に報告された Grade 3 以上の有害事象は、肺塞栓症及び肺炎（それぞれ 3.7%、10/271 例）、貧血（3.0%、8/271 例）、呼吸困難（2.6%、7/271 例）、爪囲炎及び下痢（それぞれ 2.2%、6/271 例）、好中球減少症（1.8%、5/271 例）であった。AURA 試験の用量漸増期及び用量拡大期に、二次治療以降として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、爪囲炎、白血球減少症及び好中球減少症（それぞれ 12.5%、3 例）、リンパ球減少症、リンパ球数減少及び白血球数減少（それぞれ 8.3%、2 例）であった。

全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、報告された Grade 3 以上の有害事象の種類は、進行肺癌の治療を受けている患者で一般的にみられるものであった。Grade 3 以上の有害事象の詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.1.3 項を参照のこと。

投与中止に至った有害事象

第 II 相試験の併合解析では、投与中止に至った有害事象の発現率は低かった（全体集団 5.6%［23/411 例］、日本人集団 8.8%［7/80 例］）。AZD9291 の安全性プロファイルを特徴付ける主な有害事象（下痢、発疹）は、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、多くは投与中止に至るものではなかった。

第 II 相試験では、2 例以上に報告された投与中止に至った有害事象は、ILD 及び肺臓炎（それぞれ 1.2%、5/411 例）並びに脳血管発作及び肺塞栓症（それぞれ 0.5%、2/411 例）であった。日本人集団における投与中止に至った有害事象は、ILD（3.8%、3/80 例［Grade 5 が 2 例及び Grade 1 が 1 例］）、肺臓炎及び斑状丘疹状皮疹（各 1.3%、1/80 例［Grade 3 が各 1 例］）であった。ILD 又は ILD 様事象については、発現時に AZD9291 の投与中止を治験実施計画書で規定していた。

AURA 試験の第 I 相パートの全用量群でも同様に投与中止に至った有害事象の発現率は低く（10.0%、27/271 例）、最も報告頻度が高かった投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（1.5%、4/271 例）及び肺炎（1.1%、3/271 例）であった。AURA 試験の第 I 相パートにおいて、二次治療以降として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、投与中止に至った有害事象は 8.3%（2/24 例）に認められた（発疹 1 例［Grade 3］、肺臓炎 1 例［Grade 1］）。

全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、AZD9291 80 mg 群の投与中止率が低かったことから、当該進行 NSCLC 患者集団において AZD9291 推奨用量における忍容性は良好であることが示された。投与中止に至った有害事象の詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.4.1 項を参照のこと。

用量変更に至った有害事象

第 II 相試験の併合解析では、休薬に至った有害事象は 411 例中 77 例（18.7%）に 115 件みられた。5 例以上にみられた休薬に至った有害事象は、心電図 QT 延長（8/411 例、1.9%）、好中球数減少（6/411 例、1.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5/411 例、1.2%）であった。日本人集団においては、第 II 相試験で休薬に至った有害事象は、計 80 例中 24 例（30.0%）に認められた。日本人患者で 3 例以上にみられた休薬に至った有害事象は、心電図 QT 延長及び好中球数減少（各 3/80 例、3.8%）であった。

有害事象により AZD9291 用量を 40 mg に減量したのは 18 例（4.4%）であり、2 例以上にみられた減量に至った有害事象は心電図 QT 延長（3/411 例、0.7%）、悪心（2/411 例、0.5%）であった。日本人集団においては、第 II 相試験で 40 mg への減量に至った有害事象は、計 80 例中 9 例（11.3%）であった。減量に至った有害事象の基本語は、心電図 QT 延長、爪囲炎/筋肉痛、白血球数減少、好中球減少症、発疹、食欲減退、疲労、悪心及び嘔吐であり、いずれも各 1 例でみられた。

有害事象で投与を一時中断した 77 例で、更に減量又は投与中止に至った患者は稀であった。このうち 56 例（72.7%）が AZD9291 の用量を減量することなく同じ用量で継続し、17 例（22.1%）が減量した。6 例は有害事象の発現後に AZD9291 の投与中止に至り、うち 2 例では有害事象のために休薬後に減量した。

用量を 40 mg に減量した患者が、その後、有害事象で投与中止になることは稀であった。用量を 40 mg に減量した 18 例（4.4%）のうち、16 例（3.9%）が AZD9291 の投与を継続し、2 例（0.5%）が、その後、有害事象のために投与を中止した（1 例は斑状丘疹状皮疹による投与中止で、当該患者は低ナトリウム血症により休薬もしていた。残りの 1 例は薬物性肝障害による投与中止）。有害事象による用量変更についての詳細は、臨床的安全性 2.7.4.2.1.4 項を参照のこと。

2.5.5.4.2 特に注目すべき有害事象

2.5.5.4.2.1 ILD 様事象

ILD の発現は、進行 NSCLC 及び NSCLC に用いる治療（化学療法及び EGFR-TKI 等）に伴う潜在的リスクであることから、ILD は AZD9291 臨床開発プログラムにおいて特に注目すべき有害事象と考えられる。報告された事象の徴候及び件数に基づき、ILD は AZD9291 の重要な特定されたリスクと考えられた（詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.4 項参照）。

ILD 様事象の安全性データについては、2 つの異なるデータカットオフ時点における解析を行った。第 II 相試験（2015 年 5 月 1 日データカットオフ）で認められた有害事象の発現状況に加え、AZD9291 臨床開発プログラムを通して蓄積している未固定の最新安全性データ（2015 年 6 月 1 日時点）も用いて、より詳細な解析を予備的に行った（AZD9291 単剤投与を受けた 1151 例及び AZD9291 と他の新規薬剤による併用投与を受けた 70 例を含むが、AZD9291 の単回投与の

みを受けた健康成人及び二重盲検無作為化試験に組み入れた患者は除外した、NSCLC 患者 1221 例）。ILD 様事象は、特に注意を要する有害事象の一つであり、間質性肺疾患、肺臓炎、急性間質性肺臓炎、胞隔炎、びまん性肺胞障害、特発性肺線維症、肺障害、肺毒性、肺線維症（いずれも MedDRA 基本語）をグループ化していたが、今回、本承認申請において、より詳細に評価するために、臨床開発プログラムのデータベースに入力されている有害事象を検索の上、器質化肺炎、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群（いずれも MedDRA 基本語）に関しても ILD 様事象（グループ化事象）に含めて解析した。

2015 年 5 月 1 日データカットオフ時点の第 II 相試験における ILD 様事象（グループ化事象）の発現率は 2.7%（11/411 例）であり、Grade 3 が 0.7%（3/411 例）、死亡は 1.0%（4/411 例）に報告された。2015 年 6 月 1 日時点における ILD 様事象（グループ化事象）の日本人及び外国人患者別の発現状況を表 12 に示す。2015 年 6 月 1 日時点の予備的な未固定最新データによれば、AZD9291 併用投与試験を含む臨床開発プログラム全体（但し健康被験者対象試験及び盲検試験 FLAURA を除く）において、AZD9291 のいずれかの用量の投与を受けた患者計 1221 例中 35 例（2.9%）に ILD が疑われる ILD 様事象（グループ化事象）が報告されている。当時点において、死亡は 4 例（0.3%）報告されており、うち 2 例の剖検報告書が入手され、うち 1 例では、ILD の病理組織学的所見は認められておらず、2 例とも死亡の主因は進行肺癌であると考えられた。

表 12　　ILD の発現状況：全試験（データカットオフ日：2015 年 6 月 1 日）

ILD 様事象(グループ化事象)		発現例数 (%) [a]	
		日本人 (189 例)	外国人 (1032 例)
有害事象		16 (8.5) [a]	19 (1.8) [a]
最大 CTC Grade 別	1	5 (2.6)	4 (0.4)
	2	3 (1.6)	3 (0.3)
	3	5 (2.6)	6 (0.6)
	4	0	3 (0.3)
	5	2 (1.1)	2 (0.2)
	不明	1 (0.5)	1 (0.1)
Grade 3 以上の有害事象		7 (3.7)	11 (1.1)
重篤な有害事象		11 (5.8)	11 (1.1)
死亡に至った有害事象		2 (1.1)	2 (0.2)

a：治験実施計画書の規定に基づき、当該症例に対しては治験薬の投与を中止している。

ILD の発現率は原疾患及び被験者が受けた癌に対する前治療と関連付けて検討するべきであり、NSCLC 及び当該治療は ILD の発現要因として知られている。EGFR-TKI で報告されている ILD の発現率は様々であり、投与例の 5.8%まで、重度の ILD に関しては投与例の 2.6%まで報告されている（Qi et al 2015、Yoshida 2005）。化学療法及び放射線療法を受けた患者においては、急性 ILD の発現率が 10%以上であった（Kosaka et al 2004）。現在承認されている EGFR-TKI の投与により ILD が発現した場合、多くは致死的であり、死亡に至った ILD の発現率が 30%を超えた試験も報告されている（Shi et al 2014b）。ゲフィチニブ（イレッサ®）の 2014 年定期的ベネフィッ

ト・リスク評価報告によれば、2013 年 7 月時点で 3092 件の ILD が有害事象として報告されており、33.8%が死亡に至ったと報告されている。不可逆的 EGFR 阻害剤に関して入手しているデータには限りがあるため、EGFR 阻害剤による不可逆的阻害に伴って ILD のリスクレベルが上昇するというエビデンスはない。アファチニブで報告されている ILD の発現率は 1.5%、死亡率は 0.4%であり、他の EGFR 阻害剤に沿ったものである（アファチニブの米国添付文書）。

実薬対照群又はプラセボ群を設定していないため、報告されている ILD の発現率に AZD9291 がどの程度寄与しているのか確定することはできないが、NSCLC 患者の疫学データ（範囲 2～8%、Raghu et al 2004）で報告されている発現率と類似している。

EGFR-TKI における ILD が発現するまでの期間は、極めて短期間であることが多く（Kudoh et al 2008）、ゲフィチニブにおいては主に投与開始後 4 週間以内であった（Kudoh et al 2008）。AZD9291 においては、主に 4～12 週（第 II 相試験における発現期間の中央値は 2.7 カ月）であった。

稀な事象のモデリングに適切であると考えられる penalized ロジスティック回帰モデルを用いて曝露量と反応の関連性について解析を行った結果、AZD9291 及び AZ5104 の曝露量の増加に対して直線的に ILD の発現率が増加する可能性がある。定常状態における AUC の中央値を評価した結果、AZD9291 40 mg、80 mg、及び 160 mg を投与したときの ILD の発現率の推定値（95%信頼区間）は、それぞれ 1.0%（0.4～2.3%）、2.4%（1.5～3.9%）及び 6.1%（4.1～9.1%）であった（臨床薬理試験 2.7.2.3.5.2.2 項を参照）。申請用量としては全患者に対し 80 mg で投与開始する。

2015 年 6 月 1 日時点における AZD9291 臨床開発プログラム全体での ILD 様事象（グループ化事象）の発現率は、日本人患者 8.5%、外国人患者 1.8%であった。また、AZD9291 の第 II 相試験での ILD 様事象（グループ化事象）の発現率は、日本人 6.2%、日本人以外のアジア人 1.2%、非アジア人患者 2.4%であった。公表論文によれば、海外に比べ日本における ILD の発現率が高いことはすでに認識されている（Kudoh et al 2008）。化学療法及び放射線療法の両方を受けた患者における急性 ILD イベントの発現率は 10%以上である（Kudoh et al 2008）。他剤についても、海外に比べ日本において ILD の発現率が高いとの報告がある（ゲフィチニブ：全体集団 0.3%に対し日本人 5.8%、エルロチニブ：全体集団 0.7%に対し日本人 4.5%、薬剤性肺障害の診断及び治療に関する手引き 2012 年、Yoshida 2005）。日本人患者と外国人患者の間で ILD の発現率になぜ差が認められるのか未だに不明であるが、日本人患者又は日本に特異的な体質的因子及び環境因子の両方が関連している可能性があると考えられている（Kudoh et al 2008、Koo et al 2005）。したがって、日本人患者と外国人患者で ILD の発現率に数値的な差はあるものの、日本と他国間の背景因子や既知の報告の差異等から、当該差異の重要性と妥当性を評価することは困難な状況にある。

今回、本承認申請において、より詳細な検討を行うために、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 試験から得られた AZD9291 のデータを用いてリスク因子解析を行った。AURA 試験の第 I 相パートは 2014 年 12 月 2 日データカットオフ時点、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験は 2015 年 1 月 9 日データカットオフ時点のデータベースに含まれる患者データを用いた。当データは本承認申請の主要解析に用いたデータと同一である。これらのデータカットオフ時点以前に AZD9291 の投与を受けた各患者の ILD 発現状況に関する情報については、その後 6 月 1 日付けで更新し、リスク因子の解析に含めている。

リスク因子解析は、全体集団及び日本人集団のそれぞれに対して実施したが、いずれの集団においても ILD の報告件数は少なく、1 カテゴリー又は複数のカテゴリーにまたがる潜在的リスク因子がいくつか見受けられたものの、いずれも症例数は非常に少なかった。したがって、リスク因子解析結果の解釈には注意を要する。オッズ比の信頼区間の下限値が 1 を超えた因子は、人種（日本人 vs 非アジア人）のみであった（オッズ比 2.94、95%信頼区間 1.16～7.42、日本人、日

本人以外のアジア人、非アジア人の 3 グループに分類）。但し、本解析では調整は行っておらず、他の因子が交絡因子として関与していた可能性がある。他剤において日本人の ILD 発現率は非アジア人に比べ高いことが報告されているが、AZD9291 も同様な解析結果が得られている（Azuma and Kudoh 2007）。詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.4 項を参照のこと。

ILD 発現の一定の傾向を示唆した因子（例、performance status、年齢）もあったが、信頼区間限界値がオッズ比 1 をまたいでおり、いずれも例数が少なく、信頼区間の幅が非常に広かった。したがって、当該データベースに基づくリスク因子解析では、明らかな傾向は確認できなかった。

以上のとおり、今回検討した潜在的リスク因子の多くについては、文献にも記載されている（Kudoh et al 2008、Camus et al 2004、Alarcón et al 1997）。本リスク因子解析の ILD 発現例数が少なかったため、AZD9291 の投与例における ILD 発現のリスク因子に関して、確固とした結論を導くことはできなかった。今後、より多くの例数を集めて追加解析を行う予定であり、これによりオッズ比の推定値の精度を上げ、結果に対する交絡因子と成り得る複数の因子間の関係についても探索的に検討できると考えられる。

ILD 様事象は AZD9291 投与に関連しており、アストラゼネカ社は、実施中の医薬品安全性監視及び調査と同時に、ILD 様事象のレビューを継続して行い、局所進行又は転移性 NSCLC 患者を治療している腫瘍内科医に、ILD の診断及び治療について得られた知見を提供する。また、ILD を示唆する呼吸器症状の悪化を呈する患者に関する注意喚起について、患者向け資材に記載する予定である。

添付文書（案）等に記載する処方医又は患者向け資料の内容は、既承認の EGFR-TKI と概ね同様であり、AZD9291 臨床試験で規定した内容と同様である。本警告により、処方医及び患者が ILD 様事象のリスクを確実に認識し、適切なモニタリング及び用量調整を行うことができると考えられる。

日本人において重要な特定されたリスクである ILD を最小化するための対策に関しては、医薬品リスク管理計画書（案）に詳述した。詳細は、第 1 部 1.11 項、医薬品リスク管理計画書（案）を参照のこと。

2.5.5.4.2.2 QT 延長

これまでに得られている臨床データより、AZD9291 は QTcF を約 15 ms 延長させることが示唆されているが、心不整脈又はトルサード ド ポアント（TdP）のリスク増大と関連することを示すエビデンスは得られていない。いずれの試験においても QTcF 中央値がベースラインからの延長を示し、サイクル 3 の投与 1 日（投与 6 週）までにプラトーに達した。QT 延長に関する詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.5 項を参照のこと。

いずれの臨床試験においても、治験薬投与中に PR、RR 又は QRS 間隔において、臨床的に特に問題となる変動は認められなかった。

AURA2 試験では、ICH E14 に基づき、AZD9291 の催不整脈作用のリスクを評価した。AZD9291 単回投与及び反復投与が QT／QTc 間隔に及ぼす影響については、大規模なデジタル心電図サンプリング（時間を一致させた投与前ベースライン、並びに複数の同一時点における投与後心電図サンプルと投与後薬物動態サンプル）を用いて評価し、AZD9291 が QTc へ及ぼす潜在的な影響の確固とした評価を可能とした。本試験では、ベースラインから投与 6 週までの QTcF 平均変化幅は 14.5 ms、90%信頼区間 14.0～15.0 ms（日本人集団では 16.8 ms、90%信頼区間 15.8～17.8 ms）、全ての測定時点の 90%信頼区間上限値は 17.5 ms（日本人集団では 23.4 ms）であった。AURA 試験の第 II 相延長コホートでも同様の影響がみられた（投与 6 週でベースラインに比べ QTcF が中央値で 14.7 ms 延長［日本人集団では 13.1 ms 延長］）。

AURA2 試験で c-QTc 解析を行ったところ、治験薬と因果関係が否定できない QTc 間隔の延長がみられた。線形混合効果モデルに基づくと、AZD9291 血漿中濃度が 10 nM 上昇するごとに、ΔQTcF 間隔の平均延長時間は推定 0.271 ms（90%信頼区間 0.241～0.301）であり（ベースラインからの時間を一致させた変化に基づく）、本モデルでは、性別により、問題となるような影響はみられなかった。AZD9291 の申請用量 80 mg で予測される薬剤に関連する QTcF 間隔の延長は平均 14.2 ms であり、90%信頼区間上限値は 15.8 ms であった。

第 II 相試験において、QT 延長（SMQ）に関連する有害事象の報告は少なかった。全体集団においては、心電図 QT 延長が 17 例（4.1%）報告され、最大 Grade 1 が 9 例（2.2%）、最大 Grade 2 が 3 例（0.7%）、最大 Grade 3 が 5 例（1.2%）であった。日本人集団においては、心電図 QT 延長が 5 例（6.3%）報告され、最大 Grade 1 が 3 例（3.8%）（うち 2 例は休薬後いずれも回復）、最大 Grade 2 が 1 例（1.3%）（継続投与にて回復）、最大 Grade 3 が 1 例（1.3%）（休薬後に回復）であった。全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、AZD9291 による影響の程度は限定的と考えられる。

AURA 試験の第 I 相パートでは、用量と共に QTcF に対する影響が増大していると考えられた。サイクル 3 の投与 1 日（投与 6 週）における QTcF 延長の中央値は、20、40、80、160、240 mg において、それぞれ 4.0、9.0、12.7、16.3、14.5 ms であった。AURA 試験の第 I 相パートのデータを含めたシグモイド E_{max} モデルを用いることで、AURA2 試験のみで線形モデルを用いた場合よりも血漿中濃度と QTc との関係はより適切に説明された。シグモイド E_{max} モデルに基づくと、80 mg を投与したときの QTcF 間隔延長の予測値の平均及び範囲（90%信頼区間）の上限はそれぞれ 10.9 ms 及び 11.7 ms であり、臨床用量を超える 240 mg を投与したときの予測値は 11.7 ms、範囲（90%信頼区間）の上限は 12.7 ms であった。

治験実施計画書に従い、ベースラインの QTc が 470 ms を上回る患者はいずれの試験においても除外した。投与期間中、QTcF 値が 450 ms を上回った患者の割合は第 II 相試験で約 25～30%、QTcF 値が 480 ms を上回った患者は約 4%であった。第 II 相試験では、1 例（0.24%）で QTcF 値が 500 ms を上回り、11 例（2.7%）で QTc のベースラインからの延長が 60 ms を上回った。

上述の QT 延長を除き、第 II 相試験では、不整脈又は QT／TdP（SMQ）に属する他の有害事象は報告されなかった。AURA 試験の第 I 相パートで、240 mg 投与されていた患者（外国人）において、死亡に至った有害事象（Grade 5 の無脈性電気活動）が 1 例報告された。いずれの試験においても、AZD9291 80 mg でみられた QTcF の延長が TdP 又は心不整脈のリスク増大と関連することを示すエビデンスは得られていない。

安静時心電図において調律及び伝導に臨床的に問題となる異常がみられた患者（470 ms を上回る QTc 延長等）は試験から除外したため、ベースライン時に当該リスク因子を有する患者にどのようなリスクがあるかは定かでない。第 II 相試験において、不整脈事象（不整脈 SMQ）はみられなかったが、QTc 延長リスクの高い可能性がある患者、及び臨床試験で対象としていない患者（先天性 QT 延長症候群の患者又は催不整脈作用のある薬剤を服用している患者等）に対し、処方医は注意を払うことが望ましい。

2.5.5.4.3 その他の注目すべき有害事象：EGFR-TKI クラスエフェクト

2.5.5.4.3.1 皮膚に対する影響

注目すべき皮膚に対する影響に関する有害事象を、4 つのサブグループ（発疹及びざ瘡、そう痒症、皮膚乾燥、剥脱性発疹）から成るグループ化事象に分類して検討することにより、皮膚疾患を評価した。皮膚に対する影響の有害事象（グループ化事象）の発現率は、全体集団では

59.9%（246/411 例）であったのに対し、日本人集団では 70.0%（56/80 例）であった（注目すべき有害事象として、詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.2 項参照）。

皮膚に対する影響（グループ化事象）は、全体集団において、Grade 1 が 411 例中 213 例（51.8%）で認められ、Grade 2 は 411 例中 31 例（7.5%）、Grade 3 は 411 例中 2 例（0.5%）にみられた。日本人集団では、Grade 1 が 80 例中 39 例（48.8%）、Grade 2 が 80 例中 15 例（18.8%）、Grade 3 は 80 例中 2 例（2.5%）に認められた。Grade 3 の 2 件の有害事象は、紅斑（AZD9291 を 4 日間休薬したが特に治療なしで回復）及び（皮疹に関連した併用薬を含む）複数の交絡因子を有する患者 1 例で認められた斑状丘疹状皮疹（脚のみに発現：体表面積の 10%未満）であり、日本人患者で認められた。斑状丘疹状皮疹は、投与中止に至った有害事象として報告された。重篤な有害事象に関しては、報告されていない。

- 発疹及びざ瘡（グループ化事象）は、全体集団の 41.4%（170/411 例）に報告されたのに対し、日本人集団では 61.3%（49/80 例）に認められた。当グループ化事象における主な有害事象（基本語）は、全体集団では発疹（23.8%、98/411 例）、ざ瘡様皮膚炎（6.8%、28/411 例）、斑状丘疹状皮疹（5.6%、23/411 例）であり、日本人集団では発疹（28.8%、23/80 例）、ざ瘡様皮膚炎（15.0%、12/80 例）、斑状丘疹状皮疹（10.0%、8/80 例）であった。他の事象（基本語）の発現率は 3.0%未満であった。発疹及びざ瘡（グループ化事象）の発現時期は、AZD9291 投与 1 カ月後が約 20～30%を占め、投与期間を通して比較的一定していた。発疹及びざ瘡が発現するまでの期間の中央値は 20.5 日（範囲 1～266 日）であり、持続期間の中央値は 122.0 日であった。発疹及びざ瘡が 37.4%の患者で報告された際に使用されていた薬剤は主に外用ステロイドであった。

- 皮膚乾燥（グループ化事象）は、全体集団の 30.9%（127/411 例）に報告され（いずれも Grade 1 又は 2）、主な有害事象（基本語）は皮膚乾燥（23.1%）及び皮膚亀裂（5.8%）であり、他の事象（基本語）の発現率は 4%未満であった。皮膚乾燥（グループ化事象）が発現するまでの期間の中央値は 44 日（範囲 1～255 日）であった。日本人集団における皮膚乾燥の発現率（32.5%、26/80 例）及び重症度（多くは Grade 1 又は 2）は全体集団と類似していた。

- そう痒症（グループ化事象）は、全体集団の 13.9%（57/411 例）及び日本人集団の 7.5%（6/80 例）に報告され、いずれの集団においても重症度は Grade 1 又は 2 であり、発現率及び重症度は全体集団と日本人集団で概ね類似していた。

- 皮膚剥脱が 6 例（1.5%）に報告された（Grade 1 が 5 例、Grade 2 が 1 例）。いずれも体表面積の 10%未満であった（いずれも外国人）。

AURA 試験の第 I 相パートでみられた皮膚に対する影響（グループ化事象）は、第 II 相試験と同様であった。

AZD9291 臨床試験で認められた皮膚に対する影響の重症度が低いことは、他の EGFR-TKI に比べ AZD9291 による野生型 EGFR に対する選択性マージンを反映している。特に、重度の水疱、水疱形成又は剥脱性発疹、過敏症反応（スティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死融解症［ライエル症候群］）及び光毒性などの重度の事象は認められていない。

事象レベルでみると、第 II 相試験において AZD9291 投与期間中に発現した発疹及びざ瘡により、用量変更に至った事象は 227 件中 2 件（0.9%）であり、投与中止に至った事象は 227 件中 1 件（0.4%）であった。発疹及びざ瘡の発現に伴い治療を施したのは 227 件中 85 件（37.4%）であり、治療の有無に関わらず 227 件中 122 件（53.7%）は回復に至っている。これらのデータより、AZD9291 投与時に認められた発疹及びざ瘡は、進行 NSCLC 患者において忍容性を損なうもので

はないことが示唆されており、NSCLC 患者に対し AZD9291 の投与継続を妨げる可能性は低いと考えられる。

2.5.5.4.3.2 下痢

下痢は、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、AZD9291 投与時に最もよく見られた有害事象（基本語）であり、第 II 相試験において、全体集団の 42.3%（174/411 例）、日本人集団の 41.3%（33/80 例）に認められた。下痢の発現率及び重症度は、全体集団と日本人集団で類似していた（注目すべき有害事象として、詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.1 項参照）。AZD9291 1 カ月投与後の下痢の発現率は約 20%であり、投与期間を通して比較的一定である。全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、有害事象として報告された下痢の多くは軽度（Grade 1）であった（全体集団で 35.8%［147/411 例］、日本人集団で 33.8%［27/80 例］）。Grade 3 以上（全体集団で 1.0%［4/411 例］、日本人集団で 2.5%［2/80 例］）又は重篤な有害事象（全体集団で 0.2%［1/411 例］、日本人集団で 1.3%［1/80 例］）として報告されたのは稀であり、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、多くは投与中止に至ることはなかった（全体集団で 0.2%［1/411 例］、日本人集団で 0%）。Grade 3 の下痢 4 件のうち 2 件については、治験責任医師により AZD9291 との因果関係が否定されたが、残りの 2 件については AZD9291 との因果関係は否定できないと判定された。このうちの 1 例では、当該有害事象はサインバルタ®（デュロキセチン）の投与開始後に重篤な有害事象として発現し、治験責任医師はこの重篤な有害事象はサインバルタ®（デュロキセチン）の併用投与にも関連性があったかもしれないと報告している。なお、下痢はサインバルタ®（デュロキセチン）の主な副作用と考えられている（サインバルタ®製品概要）。残りの 1 例では、当該有害事象は発熱を伴っており、Grade 1 に改善する前の 1 日間は Grade 3 であった。下痢の初回発現までの期間の中央値は 18.0 日（174 例：平均 43.0 日、範囲 1～251 日）であり、下痢の全エピソードの総持続期間の中央値は 81.0 日であった。上記の計算には間欠的、散発性、又は偶発的な下痢も含まれており、下痢が発現していなかった日数/期間も含まれていたため、持続期間の中央値を過大評価している可能性があることに注意すべきである。下痢 263 件中 95 件（36.1%）において治療が施されており、最も使用頻度の高かった当薬剤は止瀉薬（ロペラミド等）であった。

第 I 相及び第 II 相試験において、血性下痢又は消化管穿孔の報告はなかった。概して、報告された有害事象の臨床的な意義は低く、下痢の合併症（脱水、電解質失調等）の発現を予防するための薬剤の投与を必要としなかった。臨床試験で認められた下痢の重症度は、他の EGFR-TKI に比べ AZD9291 による野生型 EGFR に対する選択性マージンを反映している。

事象レベルでみると、第 II 相試験において AZD9291 投与期間中に発現した下痢により、減量に至った事象はなく、休薬に至った事象は 263 件中 5 件（1.9%）、投与中止に至った事象は 263 件中 1 件（0.4%）であった。下痢の発現に伴い治療を施したのは 263 件中 95 件（36.1%）であり、治療の有無に関わらず 263 件中 184 件（70.0%）は回復に至っている。これらのデータより、AZD9291 投与時に認められた下痢は、進行 NSCLC 患者において忍容性を損なうものではないことが示唆されており、NSCLC 患者に対し AZD9291 の投与継続を妨げる可能性は低いと考えられる。

2.5.5.4.3.3 上部消化管炎症

第 II 相試験において、上部消化管炎症（グループ化事象）が 22.6%（93/411 例）に報告され、口内炎 11.9%（49/411 例）、口腔咽頭痛 3.2%（13/411 例）、鼻出血 2.9%（12/411 例）及び嚥下障害 2.4%（10/411 例）が含まれていた。日本人集団においては、第 II 相試験で上部消化管炎症（グループ化事象）が 28.8%（23/80 例）に報告され、口内炎 23.8%（19/80 例）及び口腔咽頭痛

2.5% （2/80 例）が含まれていた。他の有害事象（基本語）の発現率は、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても 2%未満であった（注目すべき有害事象として、詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.9 項参照）。有害事象として報告された上部消化管炎症の最大重症度は、全体集団及び日本人集団のそれぞれにおいて、軽度（Grade 1：全体集団で 78/411 例［19.0%］、日本人集団で 20/80 例［25.0%］）又は中等度（Grade 2：全体集団で 14/411 例［3.4%］、日本人集団で 3/80 例［3.8%］）であった。重度（Grade 3）の胃炎が 1 例、重篤な有害事象として報告され、休薬に至った。投与中止に至った有害事象はなかった。

AURA 試験の第 I 相パートにおいても、上部消化管炎症（グループ化事象）の発現は同様であり（33.6%、91/271 例）、主な有害事象（基本語）は口内炎（18.5%、50/271 例）であった。

本事象に関しては、追加の医学処置を必要としておらず、臨床的影響は軽微と考えられた。

2.5.5.4.3.4 爪に対する影響

第 II 相試験において、爪に対する影響（グループ化事象）が全体集団の 25.1%（103/411 例）、日本人集団の 40.0%（32/80 例）に報告された（注目すべき有害事象として、詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.3 項参照）。主な有害事象（基本語）は、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても爪囲炎であった（全体集団で 72/411 例［17.5%］、日本人集団で 27/80 例［33.8%］）。有害事象として報告された爪に対する影響は、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、軽度（Grade 1：全体集団で 81/411 例［19.7%］、日本人集団で 20/80 例［25.0%］又は中等度（Grade 2：全体集団で 22/411 例［5.4%］、日本人集団で 12/80 例［15.0%］）であった。いずれも重度（Grade 3 以上）ではなく、投与中止に至った有害事象はなかった。減量に至った有害事象として爪囲炎が 1 例認められた。爪に対する影響に関する有害事象の初回発現までの期間の中央値は 70 日（範囲 1～296 日）であった。

AURA 試験の第 I 相パートにおいても、爪に対する影響（グループ化事象）の発現は同様であり（29.5%、80/271 例）、主な有害事象（基本語）は爪囲炎（23.6%、64/271 例）であった。AURA 試験（用量漸増期［全用量］及び用量拡大期）において二次治療以降として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団においては、爪に対する影響（グループ化事象、爪及び爪床の状態）は 58.3%（14/24 例）に報告され、重症度は Grade 1 が 33.3%（8/24 例）、Grade 2 が 12.5%（3/24 例）、Grade 3 が 12.5%（3/24 例）であった。

爪に対する影響を示す徴候を評価した結果、有害事象の臨床的影響は軽微であり概して忍容性は良好と考えられる。

2.5.5.4.3.5 眼に対する影響

AZD9291 投与時に臨床上問題となる眼表面に対する影響は認められていない（注目すべき有害事象として、詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.6 項参照）。眼に対する影響（グループ化事象）は、第 II 相試験において、全体集団の 11.2%（46/411 例）、日本人集団の 15.0%（12/80 例）に認められた。主な有害事象（基本語）は、全体集団で眼乾燥 5.6%（23/411 例）及び結膜炎 2.9%（12/411 例）であり、日本人集団では眼乾燥 6.3%（5/80 例）、結膜炎が 5.0%（4/80 例）、眼瞼炎が 3.8%（3/80 例）に認められた。この他に発現率が 2%を超える有害事象（基本語）はみられなかった。第 II 相試験では角膜障害が 3 件報告された（Grade 1 の点状角膜炎［外国人］及び Grade 2 の角膜炎 2 例［うち日本人 1 例］）。

眼に対する影響（グループ化事象）は、全体集団において、Grade 1 が 36/411 例（8.8%）、Grade 2 が 10/411 例（2.4%）でみられた。日本人集団では、Grade 1 が 8/80 例（10.0%）、Grade 2 が 4/80 例（5.0%）でみられ、重度（Grade 3 以上）の事象は報告されていない。AZD9291 の投与

中止に至った有害事象はなかった。休薬及び減量に至った有害事象として角膜炎が 1 例認められた。

第 II 相試験において、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、角膜びらん又は角膜潰瘍は認められていない。

眼に対する影響（グループ化事象）の発現率及び重症度は、全体集団と日本人集団で類似していた。

AURA 試験の第 I 相パートにおいても、眼に対する影響（グループ化事象）の発現は同様であり（14.0%、38/271 例）、主な有害事象（基本語）は眼乾燥（7.4%、20/271 例）及び結膜炎（1.8%、5/271 例）であった。240 mg 群の 1 例において、Grade 2 の角膜擦過傷が報告されている。

AZD9291 臨床開発プログラムにおいて、AURA 試験の第 I 相パートの一次治療で 1 例（外国人）に Grade 3 の角膜びらんが報告されている。本事象は、既存のシェーグレン症候群に関連するものと考えられた（臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.6 項参照）。

EGFR-TKI と眼の有害事象の発現との関連性が認められており、AZD9291 の非臨床所見から角膜上皮潰瘍／びらんの発現を示す徴候が示唆されているが、臨床データより眼に関わるリスクは特定されていない。

2.5.5.4.4 その他の潜在的な安全性の懸念

非臨床データ及び AZD9291 臨床開発プログラムにおける進行中の臨床データより、その他の潜在的な安全性の懸念として、心収縮性（左室駆出率低下）及び特定の血液学検査（血小板、白血球、好中球）に対する AZD9291 の影響が考えられる。以下に概要を示す。

2.5.5.4.4.1 心収縮性（心臓に対する影響）

AZD9291 と心機能又は心収縮性の低下との因果関係を示すエビデンスは得られていない。非臨床で認められた HER2 阻害のエビデンス及び麻酔下モルモットでみられた臨床的に特に問題ではないと考えられる心収縮性の軽微な低下に基づき、心収縮性について、AZD9291 の注目すべき有害事象として特定した（臨床的安全性 2.7.4.1.1.6 項参照）。

第 II 相併合解析において、ベースライン後に超音波検査による評価を受けた 375 例のうち、ベースラインから 10%以上の左室駆出率低下を認めたが左室駆出率 50%未満となった患者は 9 例（2.4%）であり、ベースラインから 10%以上の左室駆出率増加を認めた患者は 37 例（9.9%）であった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.5 項参照）。AZD9291 投与期間中、臨床的に特に問題となるような左室駆出率（中央値）の経時的変化は認められず、AZD9291 が心収縮性に関する副作用を引き起こすものではないと考えられた。

心不全又は心筋症（SMQ）等の心収縮性に関連した有害事象が、AURA 試験の第 II 相延長コホート、AURA2 試験、又は AURA 試験の第 I 相パートにおいて、AZD9291 の投与を受けた患者のうち 1.4%（11/813 例）に認められた。

第 II 相試験において、うっ血性心不全の既往歴を有する外国人患者に Grade 5 のうっ血性心不全が 1 件、駆出率減少が日本人患者に 2 件（Grade 3 及び Grade 2 が各 1 件）みられ、心収縮性に関連する有害事象は 5 件認められた（心不全［SMQ］又は心筋症［SMQ］）。日本人集団における QT 延長（SMQ）に属する有害事象は 6.3%（5/80 例）で報告され、いずれの事象も基本語は心電図 QT 延長であった。また、心不全（SMQ）又は心筋症（SMQ）に属する有害事象が 2.5%（2/80 例）で報告され、当事象の基本語はいずれも駆出率減少（Grade 3 及び Grade 2 が各 1 例）であった。よって、日本人集団においては、Grade 3 の事象は心電図 QT 延長（QTcF 値：ベースライン 403 ms、64 日後 454 ms）及び駆出率減少が各々1 例（1.3%）にみられたものの

Grade 4 又は 5 の事象は認められておらず、これらの発現率及び重症度は概して全体集団で類似していた。

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大コホートの全用量群において、271 例中 5 例（1.8%）に心不全（SMQ）の有害事象、271 例中 1 例（0.4%）に心筋症（SMQ）の有害事象が報告され、うち 2 例（1%未満）が Grade 3 又は 4 であった。いずれも既往歴及び他の病因（病勢進行を含む）を有していた。死亡に至った事象は報告されなかった。

AZD9291 投与と事象発現／回復時期に時間的な関連性があることから、AZD9291 と心不全との因果関係を完全に否定することはできないが、今までに得られているデータからは AZD9291 による心収縮性への悪影響は認められていない。

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 試験において、概して電気生理学的及び解剖学的な機能に変化はみられなかった。心疾患の性質、発現率及び重症度は、進行 NSCLC 患者において予想されるものであった（アストラゼネカ社内資料：NSCLC 試験 ISEL 及び ZEPHYR）。

心収縮性を含む心臓に対する影響については、臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.5 項を参照のこと。

2.5.5.4.4.2 血小板、白血球及び好中球

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、臨床的に特に問題のない減少が認められた（臨床的安全性 2.7.4.3.1 項参照）。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。曝露量と反応の関連性について解析を行った結果（AURA 試験の第 I 相パート及び第 II 相延長コホート、並びに AURA2 試験のデータを含む）、AZD9291 80 mg を投与したとき、AZD9291 の投与開始 12 週間後における好中球数、白血球数、及び血小板数のベースラインからの変化率（平均）は、それぞれ、-31.1%、-27.2%、及び-31.9%であると推定され、これまでに蓄積された臨床データの内容と一貫していた。また、ベースラインからの最大変化率（1000 例のデータでシミュレーションしたときの 5%点）は、それぞれ、約-74.0%、-63.8%、及び-57.7%であると推定された。これらの臨床検査値において、臨床的に特に問題となる変動は認められておらず、臨床介入を要した患者はほとんどいなかった。第 II 相試験において、AZD9291 投与中に好中球減少症の治療のため、7 例が輸血を受け、1 例がダルベポエチンアルファ（合成型エリスロポエチン）、4 例が顆粒球コロニー刺激因子を投与された（いずれも外国人）。投与期間中に 3 例が血小板輸血を受けた。このうちの 1 例は、血小板輸血とコロニー刺激因子の併用投与を受け、また重篤な有害事象として発現した貧血（Grade 3）、好中球数減少（Grade 4）、及び血小板数減少（Grade 4）の治療のための輸血も受けていた。報告された出血又は感染症の種類及び発現率は、進行癌患者で予期されたものであり、臨床検査値の変動による影響であることを示すエビデンスは得られていない。血小板数が基準値下限を下回った患者において、16 件の出血性事象の併発が報告されているが、いずれも Grade 1 又は Grade 2 であった（詳細は臨床的安全性 2.7.4.3.1.1 項を参照のこと）。

2.5.5.5 サブグループ患者における安全性

サブグループ患者で AZD9291 の安全性を評価したところ、性別、人種、年齢、体表面積、WHO performance status、高血圧の合併の有無、治療ライン、喫煙歴又はスタチン系の併用の有無に関わらず、許容可能な安全性プロファイルを示した（詳細は臨床的安全性 2.7.4.5 項参照）。

AZD9291 は対象患者において良好な忍容性を示しており、サブグループ患者のいずれにおいても用量調整は不要と考えられるため推奨していない。これまでに得られている安全性データより、添付文書（案）に記載以外の安全性モニタリングを追加する必要性は示唆されていない。

2.5.5.6 臨床検査所見

AURA 試験の第 I 相パート及び第 II 相試験において、AZD9291 投与により臨床的に特に問題となる変動を示唆する傾向はみられなかった。

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、臨床的に特に問題のない減少が認められた（2.5.5.4.4.2 項参照）。その他の血液学検査値又は血液生化学検査値における変動は、事象発現までの期間や臨床経過に一定の傾向はみられなかった。これらの臨床検査値の変動において、AZD9291 投与との関連性及び臨床的な問題はないと考えられた。

全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、概して肝機能検査値に投与前後での変動はみられなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.7 項参照）。ベースラインからの最大 grade 変化は、ほとんど軽度（Grade 1）から中等度（Grade 2）への悪化であった。AZD9291 投与中に肝機能検査値がベースラインから 3 grade 移行したのは 1%以下であった。第 I 相及び第 II 相試験において、肝胆道系の有害事象（主に臨床検査値の変化に関連した事象）の発現率は 6.6%未満であったが、Hy's Law が該当する AZD9291 投与例は報告されていない。

全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、AZD9291 投与中、クレアチニン値において、ベースラインから 1 grade の移行が多くの患者に認められた（全体集団 85.1%［349/410 例］、日本人集団 96.2%［76/79 例］）（臨床的安全性 2.7.4.3.2.3 項参照）。2 grade の移行が認められたのは 8.8%（36/410 例）（日本人集団では 1.3%［1/79 例］）であった。2 例（0.5%）でクレアチニン値がベースラインから最大 3 grade 移行したが、いずれの患者においても Grade 4 のクレアチニン値の移行は認められなかった。基準値上限を超える変化のみに注目すれば、治験期間中のいずれかの時点において基準値上限を超えるクレアチニン値の上昇が認められた患者は 39 例（9.5%）であった。全体集団において、血清クレアチニン中央値の軽微な上昇（及びこれに伴うクレアチニンクリアランス中央値の低下）が認められたが、サイクル 1 の期間中に安定していた。日本人集団においても同様に、クレアチニンクリアランス中央値の低下が認められた。第 II 相試験では、腎臓関連の有害事象の発現率は全体集団で 6.6%（27/411 例）、日本人集団で 3.8%（3/80 例）であり多くは軽度であった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.8 項参照）。

2.5.5.7 安全性所見と投与期間との関連性

第 II 相試験における AZD9291 の曝露期間は現時点で比較的短い（2.5.5.2 項参照）。AURA 試験の第 I 相パートにおける曝露期間は最長 22 カ月間であったことから、当該安全性データは第 II 相試験における安全性評価を補足しうるものであった。AURA 試験の第 I 相パートで報告された有害事象は概して第 II 相試験と類似しており、AZD9291 投与を継続しても患者状態は維持され、AZD9291 80 mg は許容可能な安全性プロファイルを有している。胃腸障害（下痢）及び皮膚反応（発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、そう痒症）は、通常、投与開始後 1 カ月以内に発現し、一般的に軽度であることから、投与中止に至ることは稀である。AURA 試験の第 I 相パートにおける安全性プロファイルは、概して第 II 相試験と類似していた。有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、用量変更及び投与中止に至った有害事象の発現率は、第 II 相試験に比べ、AURA 試験の第 I 相パートで数値的に高かったが、AZD9291 の曝露期間が長くなっても、新たな安全性の懸念は特に認められていない。

2.5.5.8 生殖発生毒性

妊婦を対象とした AZD9291 の適切かつ十分な比較対照試験は実施されていない。妊娠ラットに AZD9291 を投与すると、ヒトで予測されるのと同程度の曝露量で、胚死亡、胎児成長抑制及び新生児死亡が認められた（非臨床に関する概括評価 2.4.4.5 項参照）。

ラット及びイヌに AZD9291 を 1 カ月以上投与した後に精巣でみられた病理学的所見及びラットを用いた 3 カ月間試験でみられた雄の受胎能に対する悪影響に基づくと、AZD9291 は男性の受胎能に悪影響を及ぼす可能性が示唆されている。投与 1 カ月でみられた病理学的所見は、1 カ月間の休薬後に回復が認められた（非臨床に関する概括評価 2.4.4.5 項参照）。

ラットに AZD9291 を 1 カ月以上投与した後に卵巣及び雌生殖管でみられた病理学的所見に基づくと、AZD9291 は女性の受胎能にも悪影響を及ぼす可能性が示唆されている。投与 1 カ月でみられた病理学的所見は、1 カ月間の休薬後に回復が認められた（非臨床に関する概括評価 2.4.4.5 項参照）。

患者における AZD9291 及びその代謝物の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、半減期の 5～6 倍時間経過すれば、非臨床試験の生殖への影響に関する無影響量（NOEL）において、動物でみられた曝露量よりも低くなると予測される。半減期が約 48 時間であることから、薬物動態データに基づき算出したウォッシュアウト期間は 15 日とすることが望ましい（臨床薬理試験 2.7.2 項参照）。15 日間のウォッシュアウト期間に加えて、男性では薬物を投与しない 6 週間の回復期間（精子形成サイクルの精子回復期間に基づく）、女性では 4 週間の回復期間（月経サイクルに基づく）を設けることが望ましい。したがって、添付文書（案）では、妊娠可能な女性に対し、AZD9291 投与中は妊娠を避け、投与を終了してから少なくとも 6 週間は効果的な避妊法を用いるよう記載する。男性患者に対しては、AZD9291 の投与を終了してから 4 カ月は効果的な避妊法を用いるよう記載する。

2.5.5.9 過量投与

AZD9291 を過量投与した場合に特定の治療法はなく、予想される症状は確立していない。AURA 試験の第 I 相パートにおいて、一部の患者に対し AZD9291 を 1 日用量で最高 240 mg（160 mg 群 110 例、240 mg 群 21 例）が投与された。下痢や発疹等の EGFR 関連の有害事象の発現率は高くなる可能性があり、QT に対する影響も用量の増加に伴い増大すると考えられる。過量投与による副作用に対しては対症療法を行うべきである。

AZD9291 は、本適応、作用機序、生理学的及び薬理学的活性、並びに刺激性がないことから、乱用される可能性は低い。

添付文書（案）には、AZD9291 の過量投与に対する特別な治療法は記載せず、過量投与による症状は不明である旨を記載し、「過量投与が発生した場合、医師は一般的な対症療法を行い、治療管理する」旨を記載する。

2.5.5.10 市販後使用経験

該当せず。

2.5.5.11 安全性の裏付けデータ：EORTC QLQ-LC13、QLQ-C30 及び PRO-CTCAE

EORTC QLQ-LC13 及び EORTC QLQ-C30 において概して NSCLC 関連症状の改善が示された（2.5.4.3.2.5 項を参照）。しかし、AURA 試験の第 II 相延長コホートの試験対象集団では、下痢及び口腔内痛の評価スコアにおいて、事前に定めた LC13 スケールの変化に基づき、投与前後での変動（平均値）に臨床的に意義のある悪化が若干みられた時点があった。AURA2 試験では同様の変動（平均値）は報告されておらず、事前に定めた基準に合致する臨床的に意義のある変化は認められなかった（AURA 試験の第 II 相延長コホート治験総括報告書 7.1.4 項、試験 D5160C00002 治験総括報告書 7.1.3.6 項を参照）。

PRO-CTCAE は、有害事象を患者報告により評価するツールで、副作用に関する患者の主観を反映するものであり、医療従事者による評価が行われないため、報告されている有害事象や CTCAE Grade とは無関係である。PRO-CTCAE から得られた結果に基づき、AZD9291 投与に関連する重度の症状はほとんどないことが示唆された。Basch らの推奨事項に従い、PRO-CTCAE から得られたデータを、各項目の反応レベルごとの例数（%）として要約した（Basch et al 2009）。NCI が本ツールで定めたカテゴリー（皮膚、胃腸、神経、口腔、他の症状及び治療に関連する視覚の症状）の発現率が投与中に 5～10%増加した。自己評価から把握された有害事象の重症度について、治験薬投与に関連する大部分の症状は軽度又は中等度と判断されたため、経時的な傾向は特に認められなかった（試験 D5160C00002 治験総括報告書 7.1.4.1 項参照）。また、AURA 第 II 相延長コホートに参加した一部の患者（合計 23 例）から追加的な経験は報告されていない（AURA 試験の第 II 相延長コホート治験総括報告書の付録 12.6 項参照）。これらのデータは概して報告された有害事象データを裏付けるものであった。

2.5.5.12 安全性に関する全般的結論

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。

- 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 2.5%は日本人）であり、うち 4 例（ILD 3 件［2 例は日本人］及び肺臓炎 1 件）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（試験対象疾患）及び死亡に至った有害事象の双方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 36.3%、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 相試験で AZD9291 投与を受けた 411 例のうち 11 例（2.7%）に ILD 様事象（グループ化事象）がみられ、0.7%が Grade 3 であり、1.0%が死亡した。当事象の発現率は、日本人 6.2%、日本人以外のアジア人 1.2%、非アジア人 2.4%であった。
  - 2015 年 6 月 1 日時点の予備的な未固定最新データによれば、臨床開発プログラム全体で、AZD9291 投与を受けた 1221 例のうち 35 例（2.9%）に ILD 様事象（グループ化事象）が報告され、0.3%は死亡した。当事象の発現率は、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。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 AZD9291 のベネフィット

EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対する申請効能・効果に関して、AZD9291 は、明らかな医療上のアンメットニーズが存在する生命を脅かす疾患を有する患者集団に対し、高い奏効率を一貫して示し、持続的な臨床効果を示唆し、また、良好な安全性プロファイルを有していることから、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示している。臨床データは無作為化データではないものの、AZD9291 は現在利用可能な標準治療に比べ有用な治療選択肢となる可能性が高いことを示しており、AZD9291 の特定された安全性リスク（2.5.6.2 項参照）は申請効能・効果において許容されるものと考えられる。

AURA 両試験において、AZD9291 80 mg 1 日 1 回投与により、以下のベネフィットをもたらすことが確認されている。

- 客観的奏効率は 66.1%（日本人集団で 63.2%）であり、現在利用可能な二次治療以降の治療に比べ顕著に高かった。
- 客観的奏効率は、治療ライン、他の人口統計学的特性又は疾患特性に関わらず高かった。
- 臨床的に意義のある奏効の持続性（奏効期間の中央値 9.7 カ月）が認められている（AURA 第 I 相パートで AZD9291 80 mg 投与により奏効がみられた EGFR T790M 変異陽性日本人 2 例の奏効期間はデータカットオフ時点で 13.8 カ月［奏効持続］及び 8.2 カ月［奏効終了］であった）。
- 予備的な PFS 中央値の推定値 9.7 カ月より、標準的な化学療法に比べ、AZD9291 は PFS を顕著に延長させる可能性があることが示唆されている。
- 全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、AZD9291 80 mg 投与により、高い奏効率を一貫して示し、持続的な臨床効果を示唆している。
- PRO 報告にみられる肺癌症状の改善は、RECIST に基づく有効性データを裏付けるものであった。
- AZD9291 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、投与対象の NSCLC 患者集団において許容可能なものであり、標準治療である白金製剤を含む 2 剤併用又は単剤化学療法に比べ良好と考えられる。

AZD9291 投与で認められた有効性及び忍容性によるベネフィットは、このような再発状況下における薬剤に対する重要な長所と考えられる。EGFR-TKI による一次治療が無効であった場合には、静脈内投与を介した化学療法により、問題となるような毒性が発現することもあり、更なる生存又は有効性のベネフィットは現時点では限られている。AZD9291 は 1 日 1 回投与の経口剤である利点に加え、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、化学療法又は別の EGFR-TKI の再投与に比べ優れた有効性を有しており、化学療法に比べ毒性面での負担が少ない。

2.5.6.2 AZD9291 のリスク

臨床開発プログラムより得られた AZD9291 80 mg 1 日 1 回投与時におけるリスクを以下に示す。

- 全体集団及び日本人集団において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）、皮膚に対する影響（主に発疹、ざ瘡及び皮膚乾燥）及び爪に対する影響（主に爪囲炎）であった。
- 2015 年 6 月 1 日時点の予備的な未固定最新データによれば、臨床開発プログラム全体で、ILD 様事象（グループ化事象）は 2.9%にみられ、0.3%は死亡した。当事象の発現率は、外国人（1.8%）に比べ日本人（8.5%）の方が高かった。
- 80 mg 群における QTc 間隔の推定延長時間は全体集団で 14.2 ms（90%信頼区間上限値は 15.8 ms）であったが、これが不整脈又は 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得られていない。
- 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、臨床的に問題となる後遺症も認められていない。

上記事象の頻度及び当該リスクの影響を軽減させるための手段については、添付文書（案）に記載のとおりである。

全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、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／重症な事象）は報告されておらず、AZD9291 と心機能又は心収縮性の低下との因果関係を示すエビデンスは得られていない。

以上より、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 阻害剤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（Miller et al 2012、Mok et al 2009、Kim et al 2008、Rosell et al 2012、Shepherd et al 2000、ゲフィチニブ、エルロチニブ及びアファチニブの添付文書；第 5 部 5.3.5.3 項の図 7、図 8、図 9 及び図 10 を参照）。

AZD9291 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、申請効能・効果における使用において許容されると考えられ、標準治療である白金製剤を含む 2 剤併用又は単剤化学療法に比べ良好と考えられる。

2.5.6.3 ベネフィット・リスク評価

AURA 両試験から、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対する新たな治療薬となりうる裏付けデータが得られており、高い医療上のアンメットニーズが存在する本患者集団における AZD9291 の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

申請効能・効果に対し、AZD9291 は高い客観的奏効率（66.1%）と臨床的に意義のある奏効持続性（奏効期間中央値 9.7 カ月）をもたらし、現在利用可能な二次治療以降の治療薬に報告されている数字に比べ大幅に優れている。当有効性データは、PRO 報告にみられる肺癌症状の速やかな改善（QLQ-LC13 及び QLQ-C30 を用いた評価）によっても裏付けられており、症候性の高い進行 NSCLC 患者にとって極めて重要な価値を持つと予想される。

用量強度の平均値は 96.3%、中央値は 100%であり、減量（4.4%）や投与中止（5.6%）に至った有害事象の発現率が全体的に低かったことから、AZD9291 が良好な忍容性を有すること、並びに大多数の患者が AZD9291 の予定曝露量に達して最大のベネフィットを引き出すことができることが示唆されている。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は、化学療法で予測される発現率よりも低かったが、局所進行又は転移性 NSCLC 患者を診療している腫瘍内科医は、ILD などの有害事象を診断及び治療する状況が生じる可能性がある。AZD9291 との因果関係が否定できない重要な有害事象については添付文書（案）に反映している。

AZD9291 のベネフィット及び潜在的なリスクを評価する PRO データから、治療により患者の病状が改善されていることが示唆されている。具体的には、優れた抗腫瘍効果や速やかな奏効発現が一貫してみられ、PRO-CTCAE データ所見から有害事象報告で観察された全般的な安全性プロファイルが再確認され、また、報告された有害事象の重症度が軽度から中等度であったことが裏付けられている。AURA 試験の第 II 相延長コホートにおいても、AZD9291 投与に対する高い満足度が患者から報告されており、上記所見を裏付けている。

臨床現場においては、EGFR-TKI 治療後に進行が認められた場合、患者の performance status、症状及び疾患範囲によって治療が決定される（以下参照）。

- 白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を許容可能な患者においては、当該治療が最も多く推奨される二次治療と考えられるが、奏効率は低く、毒性が大きい。
- 2 剤併用化学療法後に進行した場合、僅かに残されている選択肢は、EGFR-TKI の再投与、単剤によるサルベージ化学療法、又はベストサポーティブケアである。これら三次治療以降の治療では、いずれも有効性が極めて限定的である。主治医は一般的に、個々の患者の病状、追加化学療法に対する忍容性及び本人の選好に応じて、利用可能な残り全ての選択肢を検討する。利用可能な全ての治療選択肢を試みた後でも、患者には末期癌の症状や、当症状を治療するために使用した併用薬による顕著な病状が認められる。

NSCLC に関する現行の NCCN ガイドラインでは、初期治療として医師や患者にベネフィットが得られ、かつ毒性プロファイルが許容可能な薬剤レジメンを実施し、全身療法を選択する際には重要な因子として NSCLC の組織型、EGFR 変異の有無及び ALK 転座の有無を検討することを推奨している。当ガイドラインから、AZD9291 投与に最も適した患者集団は、EGFR-TKI 治療後に進行が認められた二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者であり、結果として化学療法の開始を遅らせることができる。

適格患者に対する AZD9291 の使用に関連するベネフィットとリスクのバランスは良好であると考えられる。既承認の EGFR-TKI で一般的に観察される安全性プロファイルに精通した腫瘍内科医が治療を行うのであれば、AZD9291 の安全性及び忍容性プロファイルは申請効能・効果における使用において良好と考えられ、標準治療である白金製剤を含む 2 剤併用又は単剤化学療法に比べ良好であると考えられる。よって、AZD9291 のベネフィット・リスクプロファイルは医療上のアンメットニーズの高い当該患者集団の適応疾患に適したものであり、AZD9291 は本領域で現在利用可能な他の治療薬を上回る十分な臨床効果の改善をもたらすことができると考えられる。

活性化 EGFR 変異の患者は欧米人（10～15%）に比べアジア人/日本人（30～50%）で多く、EGFR 耐性獲得後の治療薬が非常に限られることから、本邦においては、EGFR 耐性獲得後の治療薬の医療上のアンメットニーズが非常に高い（Esteban et al 2015、Keedy et al 2011、Han et al 2015、Kosaka et al 2004）。AZD9291 は、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、高い客観的奏効率を一貫して示し、持続的な臨床効果を示唆している。AZD9291 臨床試験から得られている ILD 様事象の発現率は外国人に比べ日本人の方が高いものの、EGFR T790M 変異陽性の進行

NSCLC 日本人患者における AZD9291 80 mg 1 日 1 回経口投与時の安全性プロファイルは良好であった。現在ほとんど有効な薬剤のない既存の EGFR-TKI 治療に耐性を有する進行 NSCLC 患者におけるベネフィット・リスクを、全体集団及び日本人集団において総合的に評価した結果、申請適応症の対象となる日本人患者に対する AZD9291 80 mg 1 日 1 回の経口投与は、良好なベネフィット・リスクバランスを示すと考えられる。

2.5.6.4 ベネフィットとリスクに関する全般的な結論

EGFR-TKI による治療後に進行が認められた局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対する治療選択肢は限られている。EGFR-TKI に対する主な耐性機序として EGFR T790M 変異が約 60%の患者で確認されているが、当耐性獲得機序を標的とした既承認の治療法はない。当該患者は余命が限られており、原疾患による症状を呈し、衰弱している場合が多い。また、現在利用可能な治療選択肢の多くは、臨床上問題となる生命を脅かす可能性のある毒性プロファイルを有している。したがって、疾患を制御し、延命を図りながら、症状を緩和すると共に、重篤で生命を脅かす疾患を有する患者が経験してきた負担を更に増大させないような治療に対する医療上のアンメットニーズが存在することは明白かつ重要である。

EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対し、AZD9291 は、高い奏効率及び持続的な臨床効果、並びに許容可能な安全性プロファイルを示しており、ベネフィット・リスクプロファイルは良好である。上記の対象患者（全体集団及び日本人集団）を対象とした臨床データより、AZD9291 80 mg 1 日 1 回の経口投与は、単剤及び 2 剤併用化学療法剤に比べ、高い臨床効果及び良好な安全性プロファイルを有するため、欧米及び日本を含む各国において、医療上のアンメットニーズが高く、生命を脅かす疾患を有する EGFR T790M 変異陽性進行 NSCLC 患者（日本人を含む）に対し、新たな選択肢として重要な薬剤になると考えられる。

2.5.7 参考文献

Alarcón et al 1997

Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk Factors for Methotrexate-Induced Lung Injury in Patients with Rheumatoid Arthritis. A Multicenter, Case-Control Study. Ann Intern Med 1997; 127: 356-364.

Arcila et al 2011

Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, Riely GJ, Solomon SB, Zakowski MF, Kris MG, Pao W, Miller VA, Ladanyi M. 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: 1169-80.

Azuma and Kudoh 2007

Azuma A and Kudoh S. High Prevalence of Drug-induced Pneumonia in Japan. JMAJ 2007; 50(5): 405-11.

Balak et al 2006
Balak M, Gong Y, Riely G, Somwar R, Li A, Zakowski M, et al. Novel D761Yand 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.

Barlesi et al 2013
Barlesi F, Blons H, Beau-Faller M, Rouquette I, Ouafik L, Mosser J, et al. 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). J Clin Oncol 2013;31 ([Suppl; abstr 8000]).

Basch et al 2009
Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M et al. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: Relationships with clinical outcomes. JNCI 2009; 101(23): 1624-1632.

Basch et al 2014
Basch E, Reeve B.B, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC et al. Development of the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). JNCI 2014; 106(9): dju244.

Baselga et al 2002
Baselga J, Rischin D, Ranson M, Calvert H, Raymond E, Kieback DG, et al. 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. J Clin Oncol. 2002;20(21):4292-302.

Blumenthal et al 2015
Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandijian D, 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-analyses. J Clin Oncol 2015;33(9):1008-14.

Burotto et al 2015
Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and Erlotinib in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Toxicity and Efficacy of Randomized Clinical Trials. The Oncologist 2015;20:400-410.

Camus et al 2004
Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. Clin Chest Med 2004; 25: 479-519.

Cataldo et al 2011
Cataldo VD, Gibbons DL, Pérez-Soler R, Quintás-Cardama A. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. N Engl J Med 2011;364(10):947-55.

Chen et al 2009
Chen H, Mok T, Chen Z, Guo A, Zhang X, Su J, 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.

Chang et al 2013
Chang S-C, Chang C-Y, Chang S-J, Yuan M-K, Lai Y-C, Liu Y-C, et al. Gefitinib-Related Interstitial Lung Disease in Taiwanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. Clinical Lung Cancer 2013;14(1):55-61.

Dearden et al 2014
Dearden SP, Brown H, Rebecca Cole R, Jenkins S. EGFR T790M mutation testing within a phase I study with AZD9291. J Clin Oncol 2014; 32 (suppl; abstr e19051).

Dong et al 2014
Dong L, Han ZF, Feng ZH, Jia ZY. 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. J Int Med Res 2014;42(1):191-7.

Douillard et al 2014
Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, Cole R, McWalter G, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated Caucasian NSCLC: Circulating free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. J Thorac Oncol 2014;9(9):1345-53.

Ellis et al 2014
Ellis PM, Shepherd FA, Millward M, Perrone F, Seymour L, Liu G, et al. 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. Lancet Oncol 2014;15(12):1379-88.

Esteban et al 2015
Esteban E, Majem M, Martinez Aguillo M, Martinez Banaclocha N, Dómine M, Gómez Aldaravi L, et al. 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. Cancer Epidemiol. 2015 In Press. Published online March 10, 2015.

FDA Medical Review for ceritinib 2014
FDA Medical Review for ceritinib 2014. Reference ID: 3477270. Available from URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205755Orig1s000MedR.pdf.

FDA Medical Review for crizotinib 2011
FDA Medical Review for crizotinib 2011. Reference ID: 3000346. Available from URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202570Orig1s000MedR.pdf.

Fossella et al 2000
Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. 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. J Clin Oncol 2000;18(12):2354-62.

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.

Gahr et al 2013
Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, et al. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. Br J Cancer 2013;109(7):1821-8.

GLOBOCAN 2012
GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012. Available from URL: http://globocan.iarc.fr/Default.aspx. Accessed 16 April 2014.

Goldberg et al 2012
Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, Muzikansky A, Jackman DM, Lennes IT, et al. Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced NSCLC with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI). J Clin Oncol 2012; 30(suppl;abstr 7524).

Goto et al 2012
Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, Yamamoto N, Negoro S, Nishio K, et al. 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. J Thorac Oncol. 2012;7(1): 115-21.

Graziano et al 2014
Graziano P, Marinis FD, Gori B, Gasbarra R, Migliorino R, Santis SD. EGFR-driven behaviour and intrapatient T790M mutation heterogeneity of non-small-cell carcinoma with squamous histology. J Clin Oncol 2014;1-4.

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.

Han et al 2015
Han B, Tjulandin S, Hagiwara K, Normanno N, Wulandari L, Konstantin Konstantinovich L, et al. 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. Abstract 96O. Annals of Oncology 2015;26 (Supplement 1): i29-i44.

Hanna et al 2004
Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, DeMarinis F, von Pawel J, et al. Randomised phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:1589-97.

Harada and Nogami 2014
Harada D, Nogami H. Third generation EGFR-TKI. Clinical Oncology 2014; 13: 797-801.

Hata et al 2011
Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Fujita S, Kunimasa K, Nanjo S et al. Erlotinib after gefitinib failure in relapsed non-small cell lung cancer: clinical benefit with optimal patient selection. Lung Cancer. 2011;74(2):268-73.

Hata et al 2014
Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Masago K, Fujita S, Imai Y, et al. Spatiotemporal T790M heterogeneity in individual patients with NSCLC after acquired resistance to EGFR-TKI. J Clin Oncol 2014; Abstract 8067.

Herbst et al 2008
Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. N Engl J Med. 2008; 359:1367-80.

Hidalgo and Bloedow 2003
Hidalgo M, Bloedow D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: maximizing the clinical potential of Erlotinib (Tarceva). Semin in Oncol. 2003;30(3):25-33.

Iyer et al 2013
Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. Lung Cancer 2013;81(2):288-93.

Iyer et al 2014
Iyer S, Roughley A, Rider A, Taylor-Stokes G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. Support. Care Cancer 2014;22(1):181-7.

Jackman et al 2006
Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, et al . 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. Clin Cancer Res 2006;12(13):3908-14.

Jackman et al 2009
Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, Yeap BY, Jänne PA, Riely GJ, Ruiz MG, Giaccone G, Sequist LV, Johnson BE. 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. Clinical Cancer Res. 2009; 15: 5267-5273.

Janjigian et al 2012
Janjigian YY, Smit E, Horn L, Groen H, Camidge R, Gettinger S, et al. Activity of afatinib/cetuximab in patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) and acquired resistance to EGFR inhibitors. Ann Oncol. 2012;23 (suppl9; abstr12270). Presented at ESMO 2012. Presentation available from URL: http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2012/Activity-of-afatinib-cetuximab-in-patients-pts-with-EGFR-mutant-non-small-cell-lung-cancer-NSCLC-and-acquired-resistance-AR-to-EGFR-inhibitors.

Janjigian et al 2014
Janjigian YY, Smit EF, Groen HJ, Horn L, Gettinger S, Camidge DR, et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations. Cancer Discov 2014;4(9):1036-45.

Ji et al 2013
Ji W, Choi J-W, Rho JK, Jang SJ, Park YS, Chun SM, et al. Mechanisms of acquired resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitor in Korean patients with lung cancer. BMC Cancer 2013;13:606.

Karachaliou et al 2015
Karachaliou N, Mayo-de las Casas C, Queralt C, de Aguirre I, Melloni B, Cardenal F, et al. Association of EGFR L858R Mutation in Circulating Free DNA With Survival in the EURTAC Trial. JAMA Oncol. Published online February 26, 2015. doi:10.1001/ jamaoncol.2014.257.

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.

Keedy et al 2011
Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, Beasley MB, Johnson DH, McShane LM, et al. 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. J Clin Oncol. 2011; 29:2121-7.

Kim et al 2008
Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu Y-L, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet 2008;372:1809-18.

Kim et al 2011
Kim DW, Lee SH, Lee JS, Lee MA, Kang JH, Kim SY, et al. 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. Lung Cancer 2011;71(1):65-9.

Kobayashi et al 2005
Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2005;352(8):786-92.

Koo et al 2005
Koo LC, Clark JA, Quesenberry CP, Higenbottam T, Nyberg F, Wolf MK, et al. 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. Pharmacoepidemiology and drug safety 2005;14:775-87.

Kosaka et al 2004
Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Lung Cancer: Biological and Clinical Implications. Cancer Res 2004; 64: 8919-23.

Kosaka et al 2006
Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Yoshida K, Hida T, Tsuboi M et al. 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. Clin Cancer Res 2006; 12: 5764-9.

Kudoh et al 2008
Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. Am J Respir Crit Care Med 2008;177(12):1348-57.

Langer et al 2012
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 Treatment Reviews 2012. http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.05.003.

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.

Lindeman et al 2013
Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. 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. J Thorac Oncol 2013;8:823-859.

Lynch et al 2004
Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004;350:2129-39.

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(5):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.

Mitsudomi 2014
Mitsudomi T. Mechanisms of acquired resistance in EGFR- or ALK- tyrosine kinase inhibitors and its overcoming. Journal of Molecular Targeted Therapy for Cancer 2014; 12: 136-43.

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 Sep 3;361(10):947-57.

Mok et al 2014
Mok TS, Wu Y, Nakagawa K, Kim S, Yang J, Ahn M, et al. 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. Abstract LBA2_PR; ESMO 2014.

Mountain 1997
Mountain CF. Revisions in the International System for staging lung cancer. Chest 1997; 111:1710-17.

NCCN 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.

Nguyen et al 2009
Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. Clin Lung Cancer 2009;10(4):281-9.

Ogura et al 2014
Ogura T, Morita S, Yonemori K, Nonaka T, and Urano T. Exploring Ethnic Differences in Toxicity in Early-Phase Clinical Trials for Oncology Drugs. Therapeutic Innovation & Regulatory Science 2014;48(5):644-50.

Ostroff et al 2011
Ostroff JS, Krebs P, Coups EJ, et al. Health-related quality of life among early-stage, non-small cell, lung cancer survivors. Lung Cancer 2011;71(1):103-8.

Oxnard et al 2011
Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, Riely GJ, Chmielecki J, Kris MG, et al. Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Lung Cancer: Distinct Natural History of Patients with Tumors Harboring the T790M Mutation. Clin Cancer Res 2011;17:1616-22.

Pao et al 2005
Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. PloS Med 2005, 2(3):e73.

Patrick et al 2011a
Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, Leidy NK, Martin ML, Molsen L, et al. 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. Value Health. 2011;14(8):967-977.

Patrick et al 2011b
Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, Leidy NK, Martin ML, Molsen L, et al. 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. Value Health. 2011;14(8):978-988.

Pazdur 2008
Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist 2008;13:19-21.

Poghosyan et al 2013
Poghosyan H, Kennedy Sheldon L, Leveille SG, Cooley ME. Health-related quality of life after surgical treatment in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review. Lung Cancer 2013;81:11-26.

PRO Consortium NSCLC Working Group 2014
Available from URL: http://c-path.org/wp-content/uploads/2014/05/2014-NSCLC-WG-Poster.pdf.

Qi et al 2012
Qi W-X, Shen Z, Lin F, Sun Y-J, Min D-L, Tang L-N, et al. 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. Asian Pacific J Cancer 2012;13(10):5177-82.

Qi et al 2015
Qi WX, Sun YJ, Shen Z, Yao Y. 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. J Chemother 2015;27(1):40-51.

Raghu et al 2004
Raghu G, Nyberg F, Morgan G. The epidemiology of interstitial lung disease and its association with lung cancer. British Journal of Cancer 2004;91:(Suppl 2) S3-S10.

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; 00:1-13.

Reck et al 2015
Reck M, Hagiwara K, Han B, Tjulandin S, Grohe C, Yokoi T, et al. 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; presented at ELCC 2015, Geneva Switzerland. Abstract 350_PR. Annals of Oncology 2015;26 (Supplement 1): i29-i44.

Riely et al 2006
Riely GJ, Pao W, Pham D, Li AR, Rizvi N, Venkatraman ES, et al. 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. Clin Cancer Res 2006;12(3 Pt 1):839-44.

Riely et al 2007
Riely GJ, Kris MG, Zhao B, Akhurst T, Milton DT, Moore E, et al. ProspectiveAssessment of Discontinuation and Reinitiation of Erlotinib or Gefitinib in Patients with Acquired Resistance to Erlotinib or Gefitinib Followed by the Addition of Everolimus. Clin Cancer Res 2007;13:5150-55.

Rosell et al 2009
Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. New Engl J Med 2009;361:958-67.

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 Mar;13(3):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.

Sequist et al 2010a
Sequist LV, Besse B, Lynch TJ, Miller VA, Wong KK, Gitlitz B, et al. Neratinib, an Irreversible Pan-ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor: Results of a Phase II Trial in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2010;28:3076-83.

Sequist et al 2010b
Sequist LV, Gettinger S, Senzer NN, Martins RG, Jänne PA, Lilenbaum R, et al. Activity of IPI-504, a Novel Heat-Shock Protein 90 Inhibitor, in Patients With Molecularly Defined Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2010;28:4953-60.

Sequist et al 2013
Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013;31(27):3327-34.

Shepherd et al 2000
Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, 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.

Shepherd et al 2005
Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsch V et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353(2):123-32.

Shi et al 2014a
Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). J Thorac Oncol 2014;9(2):154-62.

Shi et al 2014b
Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z. 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. Lung Cancer 2014; 83(2):231-9.

Soria et al 2014
Soria J, Sequist LV, Goldman JW, Wakelee HA, Gadgeel SM, Varga A, et al. 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. European Journal of Cancer 2014; v:50 p:199; 11/2014.

Sos et al 2010
Sos ML, Rode HB, Heynck S, Peifer M, Fischer F, Kluter S, et al. Chemogenomic profiling provides insights into the limited activity of irreversible EGFR Inhibitors in tumour cells expressing the T790M EGFR resistance mutation. Cancer Research. 2010;70:868-74.

Stewart et al 2015
Stewart EL, Tan SZ, Liu G, Tsao M-S. Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations. Transl Lung Cancer Res 2015;4(1):67-81.

Su et al 2012
Su KY, Chen HY, Li KC, Kuo ML, Yang JCH, Chan WK, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol.2012; 30:433-40.

Sun et al 2011
Sun JM, Won YW, Kim ST, Kim JH, Choi YL, Lee J, et al. 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. J Cancer Res Clin Oncol 2011;137(4):687-94.

Taniguchi et al 2011
Taniguchi K, Uchida J, Nishino K, Kumagai T, Okuyama T, Okami J, et al. Quantitative Detection of EGFR Mutations in Circulating Tumor DNA Derived from Lung Adenocarcinomas. Clin Cancer Res 2011; 17: 7808-15.

Thatcher et al 2005
Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. 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). Lancet 2005;366(9496):1527-37.

Tokumo et al 2005
Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, Shigematsu H, Tomii K, Aoe M, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. Clinical Cancer Research 2005:11;1167-73.

Tsukamoto et al 2011
Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, Hamamoto Y, Maruoka M, Fujimoto H, et al. Phase III Trial of Everolimus in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Subgroup Analysis of Japanese Patients from RECORD-1. Jpn J Clin Oncol 2011;41(1)17-24.

Uramoto et al 2011
Uramoto H, Shimokawa H, Hanagiri T, Kuwano M, Ono M. 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 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.

Won et al 2011
Won YW, Han JY, Lee GK, Park SY, Lim KY, Yoon KA, Yun T, Kim HT, Lee JS. Comparison of clinical outcome of patients with non-small-cell lung cancer harbouring epidermal growth factor receptor exon 19 or exon 21 mutations. J Clin Pathol 2011;64(11):947-52.

Wu et al 2010
Wu J-Y, Shih J-Y, Yang C-H, Chen K-Y, Ho C-C, Yu C-J, 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 2013
Wu Y-L, Liam C-K, Zhou C, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. 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. J Thoracic Oncol 2013; 8(Suppl 2). Presented at WCLC November 2013.

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.

Yang et al 2015
Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. 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. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):141-51.

Yoshida 2005
Yoshida S. The results of gefitinib prospective investigation. Med Drug J 2005; 41: 772-789.

Yoshida et al 2007
Yoshida K, Yatabe Y, Park JY, Shimizu J, Horio Y, Matsuo K. Prospective validation for prediction of gefitinib sensitivity by epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2007:2(1); 22-8.

Yu et al 2013
Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, 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.

Yun et al 2008
Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong KK, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008;105:2070-5.

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.

日本肺癌学会 2009 年
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.

薬剤性肺障害の診断及び治療に関する手引き 2012 年
Guidance of Diagnistics and Treatment of Drug-Induced Lung Disorder (Japan Respiratory Society). 2012:1-11. Available from URL: http://www.jrs.or.jp/uploads/uploads/files/photos/1049.pdf.