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]

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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
概括 9
2.7.1.1 背景及び概観 12
2.7.1.1.1 緒言 12
2.7.1.1.1.1 AZD9291 メシル酸塩の生物薬剤学的特性 12
2.7.1.1.1.2 AZD9291 の製剤開発及び臨床試験で使用した製剤に関する情報 12
2.7.1.1.2 AZD9291 錠剤の *in vitro* 溶出試験 13
2.7.1.1.3 生物薬剤学試験（第 I 相試験） 14
2.7.1.1.3.1 健康被験者を対象とした試験：曝露量の制限 14
2.7.1.1.3.2 臨床試験 14
2.7.1.1.4 分析法 16
2.7.1.1.4.1 生体試料分析法 16
2.7.1.1.4.1.1 ヒト生体試料中の AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 濃度測定法 16
2.7.1.1.4.1.2 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 以外の被験物質の血漿中濃度測定法 19
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 23
2.7.1.2.1 臨床試験の一覧及び概略 23
2.7.1.2.2 個々の試験結果の要約 29
2.7.1.2.2.1 AURA 試験（試験 D5160C00001）の第 I 相パート 29
2.7.1.2.2.2 試験 D5160C00005 29
2.7.1.2.2.3 試験 D5160C00009 30
2.7.1.2.2.4 試験 D5160C00010 31
2.7.1.2.2.5 試験 D5160C00011 32
2.7.1.2.2.6 試験 D5160C00012 32
2.7.1.2.2.7 試験 D5160C00013 32
2.7.1.2.2.8 試験 D5160C00014 33
2.7.1.2.2.9 試験 D5160C00019 33
2.7.1.3 全試験を通じての結果の比較と解析 33
2.7.1.3.1 AZD9291 のバイオアベイラビリティ 33
2.7.1.3.1.1 AZD9291 の生物薬剤学的特性 33
2.7.1.3.1.1.1 AZD9291 メシル酸塩の溶解度 33
2.7.1.3.1.1.2 AURA 試験の第 I 相パートで得られた成績に基づく AZD9291 の溶解性に関する考察 34
2.7.1.3.1.1.3 AZD9291 の膜透過性 35
2.7.1.3.1.1.4 試験 D5160C00011 の成績に基づく AZD9291 の膜透過性に関する考察 35

2.7.1.3.1.2　BCS 分類 35
2.7.1.3.1.3　AZD9291 の相対バイオアベイラビリティ 36
2.7.1.3.1.3.1　AZD9291 を 20 mg の用量でカプセル剤、経口液剤又は錠剤として経口投与したときの相対バイオアベイラビリティ（試験 D5160C00005） 36
2.7.1.3.1.3.2　AZD9291 を 80 mg の用量でカプセル剤及び第 I 相試験用錠剤として投与したときの薬物動態データの比較（AURA 試験の第 I 相パート） 39
2.7.1.3.1.4　溶出試験成績及び曝露量の製剤間での比較 40
2.7.1.3.1.5　異なる施設で製造したフィルムコーティング錠（主要な臨床試験で使用）の比較 42
2.7.1.3.1.6　主要な臨床試験で用いたフィルムコーティング錠と市販用のフィルムコーティング錠との比較 44
2.7.1.3.1.7　力価の異なる市販用のフィルムコーティング錠（40 mg 及び 80 mg）の類似性 45
2.7.1.3.2　食事の影響 45
2.7.1.3.3　胃内 pH が AZD9291 の曝露量に及ぼす影響 47
2.7.1.4　付録 49
2.7.1.4.1　生物薬剤学試験の要約表 49
2.7.1.4.1　分析法の要約 50

表目次

表 1　臨床試験で使用した AZD9291 の製剤 13
表 2　ヒト生体試料中の AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 濃度測定法の概略 16
表 3　AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 のヒト生体試料中濃度測定法のバリデーション試験で得られた真度、精度及び安定性に関する成績 18
表 4　AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 以外の被験物質の血漿中濃度測定法の概略 19
表 5　AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 以外の被験物質に関するヒト生体試料中濃度測定法のバリデーション試験で得られた真度、精度及び安定性に関する成績 21
表 6　本概要で薬物動態データを引用した第 I 相臨床試験の概略 24
表 7　種々の溶媒での AZD9291 メシル酸塩の溶解度（37 °C、24 時間後） 34
表 8　単回投与時（サイクル 0）の AZD9291 の曝露量における用量比例性の評価（AURA 試験の第 I 相パート） 34
表 9　反復投与時（サイクル 2、第 1 日）の AZD9291 の曝露量における用量比例性の評価（AURA 試験の第 I 相パート） 35
表 10　AZD9291 を 20 mg の用量でカプセル剤、経口液剤及び錠剤（第 I 相試験用錠剤）として空腹時投与したときの AZD9291 の曝露量（AUC 及び C_{max}）（試験 D5160C00005 パート A） 37

表 11　AZD9291 を 80 mg の用量でカプセル剤又は第 I 相試験用錠剤として 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の統計解析結果（AURA 試験の第 I 相パート、サイクル 2、第 1 日）.....40
表 12　AZD9291 を 80 mg の用量で種々の製剤で投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ（AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）.....41
表 13　健康被験者又は NSCLC 患者に AZD9291 を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの AZD9291 の曝露量の統計解析結果.....47
表 14　健康被験者にオメプラゾールを 40 mg の用量で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した後に、又はオメプラゾールの前投与なしに AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠として単回経口投与したときの AUC、$AUC_{(0-72)}$及び C_{max} の統計解析結果（試験 D5160C00010）.....48
表 15　臨床試験で用いた分析法の概略.....50
表 16　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C00001）.....51
表 17　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C00002）.....52
表 18　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C00005）.....53
表 19　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C00009）.....54
表 20　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C00010）.....55
表 21　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C000011）.....56
表 22　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C000012）.....57
表 23　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C000013）.....58
表 24　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C000014）.....59
表 25　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C000019）.....60
表 26　生体試料分析法の再現性を確認する目的で、測定済みの試料の残余分を再測定（ISR）結果の要約.....61

図目次

図 1　AZD9291 を 20 mg の用量でカプセル剤、経口液剤又は錠剤（第 I 相試験用錠剤）として経口投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均、nM）（試験 D5160C00005 パート A）.....36

図 2　試験 D5160C00005 で用いた第 I 相試験用錠剤及びカプセル剤（ともに 20 mg）の pH 1.3 での溶出挙動（試験液量 900 mL、パドル法、回転数：50 rpm、N=6、平均±95%信頼区間）.....38
図 3　試験 D5160C00005 で用いた第 I 相試験用錠剤及びカプセル剤（ともに 20 mg）の pH 4.5 での溶出挙動（試験液量 900 mL、パドル法、回転数：50 rpm、N=6、平均±95%信頼区間）.....38
図 4　試験 D5160C00005 で用いた第 I 相試験用錠剤及びカプセル剤（ともに 20 mg）の pH 6.8 での溶出挙動（試験液量 900 mL、パドル法、回転数：50 rpm、N=6、平均±95%信頼区間）.....39
図 5　異なる施設（AZ Mölndal あるいは AZ Södertälje）で製造したフィルムコーティング錠（AZ Mölndal 製：14-000015、AZ Södertälje 製：VAAC）の pH 1.3 での溶出挙動（試験液量 900 mL、パドル法、回転数 50 rpm、N=12、平均±95%信頼区間）.....42
図 6　異なる施設（AZ Mölndal あるいは AZ Södertälje）で製造したフィルムコーティング錠（AZ Mölndal 製：14-000015、AZ Södertälje 製：VAAC）の pH 4.5 での溶出挙動（試験液量 900 mL、パドル法、回転数 50 rpm、N=12、平均±95%信頼区間）.....43
図 7　異なる施設（AZ Mölndal あるいは AZ Södertälje）で製造したフィルムコーティング錠（AZ Mölndal 製：14-000015、AZ Södertälje 製：VAAC）の pH 6.8 での溶出挙動（試験液量 900 mL、パドル法、回転数 50 rpm、N=12、平均±95%信頼区間）.....43
図 8　フィルムコーティング錠（刻印有り又は刻印無し、ともに 40 mg）の pH 1.3 での溶出挙動（試験液量 900 mL、パドル法、回転数 50 rpm、N=6、平均±95%信頼区間）.....44
図 9　フィルムコーティング錠（刻印有り又は刻印無し、ともに 80 mg）の pH 1.3 での溶出挙動（試験液量 900 mL、パドル法、回転数 50 rpm、N=6、平均±95%信頼区間）.....45
図 10　NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量で空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均）（試験 D5160C00009、パート A）.....46
図 11　健康被験者にオメプラゾールを 40 mg の用量で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した後に又はオメプラゾールの前投与なしに AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠として単回経口投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均）（試験 D5160C00010）.....48

略語及び専門用語一覧表

本概要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
4β-OHC	4β-ヒドロキシコレステロール
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
AUC_{ss}	定常状態における投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-72)}$	投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceutical classification system
C_{max}	最高血漿中濃度
$C_{ss,max}$	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{ss,min}$	定常状態におけるトラフ血漿中濃度
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
FDA	米国食品医薬品局
HPLC-MS/MS	高速液体クロマログラフィーータンデム型質量分析
ISR	Incurred sample reproducibility：生体試料分析法の再現性を確認する目的で、測定済み試料の残余分を再測定すること
NC	算出せず
NSCLC	非小細胞肺癌
PUF	血漿の限外濾過液
QC	品質管理
$t_{½}$	終末相における消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TKI	チロシンキナーゼ阻害薬

本概要内での取り決め

試験名及び試験番号

本概要では、有効性及び安全性を評価した主要な臨床試験（下表参照）について、その試験を引用する場合には試験名を記載し、各試験の結果要約、試験の一覧等では適宜、試験名及び試験番号（試験 D5160C000XX）を併記した。試験名のない試験（試験 D5160C00005、試験 D5160C00010 及び試験 D5160C00011）を引用する際は試験番号のみを記載した。

本概要で引用した主要な臨床試験

試験名	試験番号	内容
AURA 試験の第 I 相パート	試験 D5160C00001	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした試験 D5160C00001（AURA 試験）の第 I 相パート（用量漸増期と用量拡大期から成る）
AURA 試験の第 II 相延長コホート	試験 D5160C00001	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者を対象とした試験 D5160C00001（AURA 試験）の第 II 相延長コホート
AURA2 試験	試験 D5160C00002	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼに活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験

化合物名

本概要では、薬理学的に活性な未変化体を指す化合物名として、開発コードである「AZD9291」を用いた。また、2 種の活性代謝物を指す化合物名として「AZ5104」及び「AZ7550」を用いた。

他の文書との相互参照

本概要内で特定の箇所又は図表を参照する場合は、項番号又は図表番号のみを記載した。同一モジュール内の他の文書を参照する場合は、その文書名と項番号を記載した。例えば、臨床薬理試験の第 2 項に記載されている成績を参照する場合、「臨床薬理試験 2.7.2.2 項参照」と記載した。同様に、同一モジュール内の他の文書の図表を参照する場合、当該図表がある文書名、項番号及び図表番号を記載した（例：臨床薬理試験 2.7.2.2 項、表 5 参照）。他のモジュールを参照する場合は、モジュール番号と項目番号を記載した（例：第 5 部 5.3.5.1.3 項）。非臨床試験報告書又は治験総括報告書を参照する場合は、試験名又は試験番号及び該当箇所を記載した（例：AURA2 試験の治験総括報告書の表 5 参照）。

データカットオフ日

データカットオフ日は、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 試験ともに 2015 年 5 月 1 日であった。薬物動態データのデータカットオフ日は、AURA 試験の第 I 相パートが 2015 年 4 月 29 日、AURA 試験の第 II 相延長コホートが 2014 年 12 月 22

日、AURA2 試験が 2015 年 1 月 12 日であった。これらの薬物動態データは、各臨床試験で実施した生体試料分析の最終結果を反映したものである。

概括

AZD9291 は、EGFR-TKI による治療中又は治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌（進行 NSCLC）を適応としてアストラゼネカ社が医薬品製造販売承認申請を行っている薬剤であり、80 mg を 1 日 1 回錠剤として進行 NSCLC 患者に投与する。本概要には、上記適応での AZD9291 の開発において、臨床試験から明らかになった AZD9291 の生物薬剤学的特性及び関連する分析法の概観を記載する。

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。健康被験者では、AZD9291 のカプセル剤、錠剤及び経口液剤を単回経口投与したときの AZD9291 の体内動態を評価した。また、進行 NSCLC 患者では、カプセル剤及び錠剤を反復経口投与したときの AZD9291 の体内動態を評価した。

市販用製剤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した。市販後の製品供給を含め、製剤間で性能が異なるといった問題は生じないと考えられる。

市販用製剤は、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の 2 製剤であり、AZD9291 メシル酸塩をそれぞれ 95.4 mg 及び 47.7 mg 含有する経口固形製剤である。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。第 I 相試験用錠剤は市販用製剤と添加剤の種類は同一で、処方成分量の総量も同一である。健康被験者を対象にした試験 D5160C00005 では、当該第 I 相試験用錠剤を用いて、カプセル剤とともに経口液剤との相対バイオアベイラビリティを検討した。

市販用製剤は AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験等の後期臨床試験で用いた。市販用製剤は、これらの第 II 相試験で用いたフィルムコーティング錠と刻印の有無のみが異なるが、処方は同一である。なお、市販用製剤が、第 II 相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している。

相対バイオアベイラビリティ試験（試験 D5610C00005）を実施し、経口固形製剤から *in vivo* 溶出性及び AZD9291 の吸収を経口液剤の成績と比較した。得られた成績は、製品品質を適切に管理できる溶出試験方法の開発及び規格を裏付けた。

進行 NSCLC 患者を対象として、80 mg の用量にて AZD9291 の吸収及び曝露量に及ぼす食事の影響試験を実施した。健康被験者を対象に、AZD9291 の吸収及び曝露量に及ぼす胃内 pH の影響を 80 mg の用量にて検討するとともに、食事の影響も 20 mg の用量にて検討した。

AZD9291 及びその活性代謝物である AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度、脳脊髄液中濃度及び尿中濃度は、高速液体クロマトグラフィータンデム型質量分析により測定した。実試料とともに品質管理用試料（QC 試料）を併せて分析し、許容基準を満たしている分析ロットで得られた測定結果を採用した。

以下に示す主な所見から、臨床推奨用法・用量の設定は妥当であり、溶出試験申請規格を適用することにより市販用製剤は高い生物薬剤学的な品質を持つことができると考えた。

- 健康被験者及び患者に AZD9291 を経口投与したとき、AZD9291 の吸収は緩徐であった。患者では、t_{max} の中央値は 5.9～8.0 時間（範囲：2.9～24.1 時間）であり、一部の

患者では投与後 24 時間までの血漿中 AZD9291 濃度推移に複数のピークが認められた。健康被験者において、投与した製剤（経口液剤、カプセル剤又は第 I 相試験用錠剤）に関わらず、t_{max} の中央値はいずれも 6 時間であった。

- 健康被験者に[^{14}C]-AZD9291 を投与したマスバランス試験（試験 D5160C00011）の成績から、AZD9291 の吸収率は高い（80%超）であることが示唆された。
- 単回投与時、反復投与時ともに、検討した 20～240 mg の用量範囲において AZD9291 の曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量に比例して増加し、また、AZD9291 の体内動態が反復投与による影響を受けることはなかった。
- AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験において、進行 NSCLC 患者に AZD9291 の 80 mg フィルムコーティング錠を投与したとき、AZD9291 の AUC_{ss} の個体間変動（変動係数［%］）はそれぞれ 41.9%及び 46.2%であった。なお、AURA 試験の第 I 相パートにおいて、進行 NSCLC 患者にカプセル剤を投与したときの AUC_{ss} の個体間変動（変動係数［%］）を用量別に算出すると 43.9～72.8%であった。
- AZD9291 の吸収が AZD9291 メシル酸塩の溶解度又は溶出速度によって影響を受ける可能性は低いと考えられた。FDA の Biopharmaceutics Classification System（BCS）ガイダンス（FDA 2000）に準ずると、AZD9291 メシル酸塩はクラス[redacted]の化合物に分類されると考えられる。
- 相対バイオアベイラビリティを検討した試験（試験 D5610C00005）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 の曝露量は、カプセル剤投与時の曝露量と同程度であった（製剤間の曝露量比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった）。AZD9291 の曝露量は用量比例的に増加し、固形製剤と液剤とで曝露量は同程度であったことから、固形製剤（カプセル剤又は第 I 相試験用錠剤）からの AZD9291 の溶出速度が AZD9291 の吸収に影響を及ぼす因子ではないと考えられた。なお、AZD9291 の絶対バイオアベイラビリティを検討する試験を実施中であり、承認申請後に提出予定である。
- 市販用のフィルムコーティング錠は[redacted] pH の範囲において AZD9291 の溶出は速やかであり、頑健な *in vitro* 溶出特性を示し、製剤及びその製造工程の変更によって著しく影響を受けないものと推察される。
- 異なる施設で製造されたフィルムコーティング錠からの AZD9291 の溶出性能を[redacted] pH の範囲で比較した結果、同等であることが示された。
- 出荷時に実施する溶出試験において、市販用製剤の溶出性能を評価する上で、pH [redacted] 溶出試験液を用いた溶出試験方法は再現性が最も高く、かつ、生物学的に関連性のある条件であると考える。
- AZD9291 は食事の摂取に関係なく投与することが可能である。進行 NSCLC 患者を対象に実施した食事の影響試験において、AZD9291（市販用のフィルムコーティング錠）を 80 mg の用量で高脂肪食とともに投与したとき、AZD9291 の曝露量に対する影響は認められなかった。
- 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} はそれぞれ平均で 7%及び 2%増加したが、増加比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった。このように、高い胃内 pH の条件において AZD9291 を投与したとき、AZD9291 の曝露量に著しい影響は認められなかった。したがって、AZD9291 を胃内

pH に影響を及ぼす薬剤と併用投与する場合においても、特に AZD9291 の用量を調節する必要はないと考えられる。

- 実臨床において、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。*In vitro* 溶出試験から、40 mg 及び 80 mg の力価のフィルムコーティング錠はいずれも溶出が速やかで、実臨床での使用に適した製剤であることが示された。

以上のように、市販用製剤は良好な生物薬剤学的特性を有し、一貫した *in vivo* 溶出性能を示すものと推測される。市販用製剤は、第 II 相試験で用いたフィルムコーティング錠と比べて刻印の有無のみが異なるが、処方は同一であり、*in vitro* 試験成績からこれら 2 剤の溶出性能は同等であることを確認している。

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

本薬（AZD9291 メシル酸塩）の物理的化学的、生物薬剤学的、薬物動態学的特性を考慮の上、剤型としては通常の即放錠を選択した。市販用製剤は標準的な賦形剤を含有する即放性のフィルムコーティング錠であり、[redacted]を用いて製造する。同一顆粒を用いて、AZD9291 を遊離塩基として 40 mg（AZD9291 メシル酸塩として 47.7 mg）及び 80 mg（AZD9291 メシル酸塩として 95.4 mg）含有する 2 力価の錠剤を製造する。

AZD9291 の市販用製剤を開発する上での目標製品品質プロファイル（Quality Target Product Profile）は、通常の即放錠に適した品質特性（Quality Attribute）と合致していた。

2.7.1.1.1.1 AZD9291 メシル酸塩の生物薬剤学的特性

現時点までに得られている *in vitro* 試験からの溶解度及び膜透過性のデータから、BCS ガイダンス（FDA 2000）に準ずると、AZD9291 メシル酸塩はクラス[redacted]（[redacted]）の化合物に分類された。しかしながら、*in vitro* 試験において AZD9291 メシル酸塩は中等度以上の膜透過性を示し、臨床試験において AZD9291 の吸収率（投与量の 80%超）は高いことが示された。これらのことを考慮すると、溶解度の高い他の化合物と同様に、AZD9291 は生物薬剤学的にリスクの低い化合物であると考えられ、AZD9291 の吸収が AZD9291 メシル酸塩の溶解度又は溶出速度に依存する可能性は低いと考えられた。AZD9291 メシル酸塩の生物薬剤学的特性については 2.7.1.3.1.1項で詳細に考察する。

2.7.1.1.1.2 AZD9291 の製剤開発及び臨床試験で使用した製剤に関する情報

AZD9291 の製剤開発計画は、AZD9291 メシル酸塩の物理的化学的及び機械的特性並びに即放錠に対する目標製品品質プロファイルに基づき策定された。製剤開発の過程において、表 1に示す 4 種の異なる即放錠を検討した。これら製剤の組成等の情報は第 3 部 3.2.P.2.2 項 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT - DRUG PRODUCT に記載する。

単一組成の AZD9291 カプセル剤（力価：20 mg 及び 40 mg）は初期の第 I 相試験で用いた。カプセル剤を用いることで、適切な AZD9291 の曝露量を容易に達成することでき、その用量での AZD9291 の薬物動態学的特性並びに安全性及び有効性を評価することが可能であった。

AZD9291 の経口液剤は、錠剤及びカプセル剤との相対バイオアベイラビリティを検討する試験で用いた。また、ヒトに[^{14}C]-AZD9291 を投与したマスバランス試験（試験 D5160C00011）においても経口液剤を用いた。経口液剤は、AZD9291 メシル酸塩の粉末をクエン酸緩衝液に添加して調製した（AZD9291 濃度として 0.4 mg/mL）。相対バイオアベイラビリティ試験（試験 D5160C00005）において、AZD9291 の曝露量を経口液剤、錠剤及びカプセル剤間で比較した。

市販用製剤として、AZD9291 即放錠を開発した。AZD9291 即放錠は 1 錠で予定される AZD9291 の推奨用量（80 mg）の投与を達成可能であった（40 mg カプセル剤では 2 カプセル剤を要する）。第 I 相試験用錠剤は試験 D5160C00005 での使用を目的として開発し、AURA 試験の第 I 相パートにおける 80 mg 錠群でも使用した。フィルムコーティング錠は、第 I 相試験用錠剤

と成分は同一であり、組成も類似しているが、[redacted]である[redacted]の含量が [redacted]% w/w から [redacted]% w/w に若干[redacted]している。これを受けて、[redacted]に主たる[redacted]である[redacted]の量を[redacted]した。

第 II 相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は同一である。第 II 相試験で用いたフィルムコーティング錠には刻印はないが、市販用のフィルムコーティング錠には刻印を施す。

AZD9291 のフィルムコーティング錠はスウェーデン アストラゼネカ社 Mölndal にて製造し、市販用錠剤はスウェーデン アストラゼネカ社 Södertälje にて製造した。

AZD9291 の製剤について、製剤名、概略、製造施設及び使用した臨床試験を表 1に要約する。

表 1　　臨床試験で使用した AZD9291 の製剤

製剤名	概略	製造施設	使用した臨床試験
AZD9291 カプセル剤	単一組成の AZD9291 充填カプセル剤	• スウェーデン アストラゼネカ社 Mölndal（AZ Mölndal）、[redacted]	• AURA 試験の第 I 相パート • 試験 D5160C00005
AZD9291 経口液剤	AZD9291 メシル酸塩の粉末をクエン酸緩衝液に添加して調製	• 英国アストラゼネカ社 Macclesfield • AZ Mölndal	• 試験 D5160C00005 • 試験 D5160C00011
AZD9291 第 I 相試験用錠剤	AZD9291 を含有する明るい灰みの黄赤の円形のフィルムコーティング錠	• AZ Mölndal	• AURA 試験の第 I 相パート • 試験 D5160C00005
AZD9291 のフィルムコーティング錠（刻印無し）	AZD9291 を含有する明るい灰みの黄赤の円形のフィルムコーティング錠（市販用製剤［刻印有り］と処方は同一）	• AZ Mölndal • スウェーデン アストラゼネカ社 Södertälje（AZ Södertälje）	• AURA 試験の第 II 相延長コホート • AURA2 試験 • 試験 D5160C00009 • 試験 D5160C00010 • 試験 D5160C00012 • 試験 D5160C00013 • 試験 D5160C00014 • 試験 D5160C00019

2.7.1.1.2　　AZD9291 錠剤の *in vitro* 溶出試験

AZD9291 錠剤の *in vitro* 溶出試験法については、第 3 部 3.2.P.2.2 項 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT - DRUG PRODUCT を参照のこと。

2.7.1.1.3　生物薬剤学試験（第 I 相試験）

2.7.1.1.3.1　健康被験者を対象とした試験：曝露量の制限

非臨床試験成績及び患者を対象にした臨床試験で予備的に得られた薬物動態の成績を鑑み、健康被験者を対象にした最初の臨床試験では、単回投与に限定し、用量を 20 mg 以下とすべきであると判断した。このような曝露量の制限を行った背景には、非臨床試験で眼に異常所見が認められたことがある。なお、眼の異常所見に最も鋭敏な動物種はラットであり、1 ヶ月間反復経口投与毒性試験（3416AR 試験）において眼に組織病理学的所見が観察された。健康被験者に単回投与を行う妥当性は以下の通りである。ラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（3310DR 試験）において、雄ラットにおける眼に異常所見が認められない無影響量（NOEL）は 20 mg/kg/日であり、そのときの定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{ss}）の平均は 5230 nM·h であった。したがって、健康被験者を対象にした試験では、投与後 0～72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0-72)}$）の平均が 5230 nM·h を超えない用量を選択した。また、投与群の平均をもとに曝露量の制限を行うだけではなく、個体間変動を考慮の上、個体値についても $AUC_{(0-72)}$が 7005 nM·h を超えないようにすることが適切と判断した。この基準値（7005 nM·h）は進行 NSCLC 患者に 80 mg を単回投与したときの $AUC_{(0-72)}$の平均である。進行 NSCLC 患者に 80 mg を 21 日間反復投与したとき又は 80 mg 未満の用量をより 21 日以上反復経口投与したとき、眼に有害事象は認められなかった。投与群の平均に対する制限及び個体別の $AUC_{(0-72)}$に対する制限値はいずれも、ラット又はイヌを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験での精巣に対する病理検査における無影響量での AUC よりも低かった。なお、非臨床試験において用量期間の延長及び曝露量の蓄積に伴い、眼及び精巣における異常所見に増加傾向があった（非臨床試験の概括評価 2.4 項参照）ことから、AUC を指標として曝露量の制限を行うことが妥当と考えられた。

健康被験者を対象にした臨床試験で得られた薬物動態の成績及び患者を対象に 240 mg までの用量を反復投与した臨床試験で得られた安全性の成績に基づき、健康被験者に対する曝露量の制限値を見直し、単回投与への限定は維持するものの、用量上限を 80 mg に引き上げた（ただし、相互作用試験等で如何なる投与方法においても、80 mg の用量を空腹時に投与したときの曝露量を超えないと予測される場合に限る）。用量が 80 mg を超える試験又は反復投与を行う試験においては患者を対象とすることとした。

AZD9291 の血漿中濃度を測定した試験では、AZD9291 の活性代謝物である AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度も評価した。AZ5104 及び AZ7550 の曝露量は AZD9291 の約 10%であり、これらの代謝物は AZD9291 よりも遅れて血漿中に現れた。AZ5104 及び AZ7550 の曝露量に対する食事の影響及び胃内 pH の影響は AZD9291 で認められた影響と同様であったため、本概要における生物薬剤学的特性に関する考察は AZD9291 に基づき行った。

2.7.1.1.3.2　臨床試験

生物薬剤学試験として、以下に示す臨床試験を実施した。

1. 健康被験者を対象に AZD9291 の異なる製剤間の相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討する探索的試験（用量：20 mg、試験 D5160C00005）
2. 健康被験者を対象に胃内 pH が AZD9291 の体内動態に及ぼす影響を検討する試験（用量：80 mg、試験 D5160C00010）

3. 進行 NSCLC 患者を対象に AZD9291（市販用のフィルムコーティング錠）投与時の AZD9291 の曝露量に及ぼす食事の影響を検討する試験（用量：80 mg、試験 D5160C00009）
4. ヒトに[^{14}C]-AZD9291 を経口液剤として単回投与したときの代謝及び排泄を検討するマスバランス試験（用量：20 mg、試験 D5160C00011）

ヒトにおける AZD9291 の絶対バイオアベイラビリティを検討する試験は現在実施中であり、結果が得られた後に追加提出する予定である（臨床薬理試験 2.7.2 項、表 1 参照）。

試験 D5160C00005 では、20 mg 第 I 相試験用錠剤及び 20 mg 経口液剤に対する 20 mg カプセル剤の相対バイオアベイラビリティを評価した。また、本試験では 20 mg 第 I 相試験用錠剤を用いて食事の影響を検討した。

試験 D5160C00010 では、80 mg フィルムコーティング錠を用いて、胃内 pH が AZD9291 の体内動態に及ぼす影響を評価した。本試験では、オメプラゾールを 40 mg の用量で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、胃内 pH を上昇させた後、オメプラゾールとの併用で AZD9291 を投与した。

試験 D5160C00009 では、進行 NSCLC 患者を対象に AZD9291 のフィルムコーティング錠（用量：80 mg）投与時の AZD9291 の曝露量に及ぼす食事の影響を検討した。

これらの生物薬剤学的試験に加え、種々の臨床試験で評価した、AZD9291 の曝露量における用量比例性、経口投与時の吸収率及び AURA 試験の第 I 相パートで用いたカプセル剤及び錠剤と経口液剤との間の相対バイオアベイラビリティは 2.7.2 項 臨床薬理試験に記載した。

進行 NSCLC 患者を対象に実施した国際共同第 I 相試験（AURA 試験の第 I 相パート）において頻回採血を行い、AZD9291 をカプセル剤として 20、40、80、160 及び 240 mg の用量、並びに錠剤として 80 mg の用量で空腹時に単回及び反復経口投与したときの体内動態をノンコンパートメント解析により評価した。単回投与及び反復投与ともに、20～240 mg の用量範囲で AZD9291 の曝露量（単回投与：AUC 及び C_{max}、反復投与：AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$）は概ね用量に比例して増加した。

進行 NSCLC 患者に AZD9291 をカプセル剤として経口投与したとき、いずれの用量（20～240 mg）においても AZD9291 の吸収は緩徐であり、t_{max} は中央値で 5.9～8.0 時間（範囲：2.9～24.1 時間）であった。一部の患者では投与後 24 時間以内に複数のピークが認められた。同様に、進行 NSCLC 患者に AZD9291 を錠剤（80 mg の用量のみ）として経口投与したとき、AZD9291 の吸収は概ね緩徐であり、t_{max} は中央値で 6.0 時間（範囲：2.1～23.8 時間）であり、一部の患者では投与後 24 時間以内に複数のピークが認められた。

また、健康被験者に AZD9291 を 20 mg の用量でカプセル剤、第 I 相試験用錠剤及び経口液剤として単回経口投与したとき並びに 80 mg の用量でフィルムコーティング錠を単回経口投与したときの体内動態を評価した。なお、いずれの投与も空腹時にて実施した。異なる製剤を投与したときの投与後初期の血漿中濃度推移を評価したところ、製剤間で著しい差異は認められなかったことから、AZD9291 の溶出が吸収に対する律速過程ではなく、AZD9291 が比較的緩徐な吸収を示したのは溶出後に律速となる過程が存在することが示唆された。

[^{14}C]-AZD9291 を用いたマスバランス試験において、投与された放射能の多く（投与量の 68%）は糞中に排泄されたが、その多くが投与後 72 時間以降に糞中に排泄されたことから[^{14}C]-AZD9291 の吸収率も高いことが示唆された。投与後 72 時間までに糞中に排泄された AZD9291 の量は投与量の約 19%であったことから、経口投与時の AZD9291 の吸収率は 80%以上であることが示唆された。

これらの試験で評価した安全性データは臨床的安全性 2.7.4.2.1 項を参照のこと。

2.7.1.1.4　分析法

2.7.1.1.4.1　生体試料分析法

2.7.1.1.4.1.1　ヒト生体試料中の AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 濃度測定法

抗凝固剤として EDTA を添加したヒト血漿試料中の AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 濃度測定法を、アストラゼネカ社の委託により [redacted] にて確立した。

種々のヒト生体試料中の AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 濃度測定法の概略を表 2に示す。

表 2　ヒト生体試料中の AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 濃度測定法の概略

分析法	測定対象	試料種	バリデーション試験番号 [a]	定量下限（ng/mL [nM]）	定量範囲（ng/mL [nM]）
HB-12-128	AZD9291	血漿（K2 EDTA 添加）	試験 8277090	0.025 (0.050)	0.025 (0.050)～25.0 (50)
	AZ7550			0.025 (0.052)	0.025 (0.052)～25.0 (51.5)
	AZ5104			0.025 (0.052)	0.025 (0.052)～25.0 (51.5)
HB-13-050	AZD9291	血漿（K2 EDTA 添加）	試験 8289473	8.00 (16)	8.00 (16)～4,000 (8,010)
	AZ7550			0.800 (1.65)	0.800 (1.65)～400 (824)
	AZ5104			0.800 (1.65)	0.800 (1.65)～400 (824)
HB-14-001	AZD9291	尿 [b]	試験 8297669	0.500 (1)	0.500 (1)～500 (1,000)
	AZ7550			0.500 (1.04)	0.500 (1.04)～500 (1040)
	AZ5104			0.500 (1.04)	0.500 (1.04)～500 (1040)
HB-14-002	AZD9291	血漿の限外濾過液(PUF)[c]	試験 8298098	0.025 (0.050)	0.025 (0.050)～25.0 (50)
	AZ7550			0.025(0.052)	0.025 (0.052)～25.0 (51.5)
	AZ5104			0.025(0.052)	0.025 (0.052)～25.0 (51.5)
HB-13-081	AZD9291	脳脊髄液 [d]	試験 8295306	0.025 (0.050)	0.025 (0.050)～25.0 (50)
	AZ7550			0.025(0.052)	0.025 (0.052)～25.0 (51.5)
	AZ5104			0.025(0.052)	0.025 (0.052)～25.0 (51.5)

a　各バリデーション試験の試験報告書は第 4 部参照。
b　尿試料に Tween 20 を 100：1（v/v）の比率で添加した。
c　PUF 試料に 30%ウシ血清アルブミン（BSA）溶液を 10：1（v/v）の比率で添加した。
d　脳脊髄液試料に 30%BSA 溶液を 10：1（v/v）の比率で添加した。

個々の生体試料分析法の概略及びバリデーション試験の結果は以下に示す。各臨床試験で用いた分析法の概略を表 15に示す。各臨床試験で得られた実試料を分析する際には同一分析バッチにて品質管理用（QC）試料を併せて分析し、各分析バッチで得られた測定値の正確性を保証した。QC 試料の測定結果は、各臨床試験の治験総括報告書の関連する付録に含めた。これら QC 試料の測定結果の概略を表 16～表 25に示す。また、分析法の再現性を確認する目的で、測定済みの試料の残余分を再測定（ISR）した結果も、各臨床試験の治験総括報告書の関連する付録に含めた。その概略を表 26に示す。

全ての分析法において、検量線試料、QC 試料及び実試料（各 40 µL）に[redacted]を内標準物質として添加し、除蛋白（血漿試料及び脳脊髄液試料）あるいは希釈によって試料に前処理を施した後、逆相系液体クロマトグラフィーータンデム型質量分析（HPLC-MS/MS）によりAZD9291、AZ7550 及び AZ5104 を分離・検出することにより同時定量を行った。なお、MS/MS 分析におけるイオン化には [redacted]を用いた。検量線試料を分析して、内標準物質のピーク面積に対する各被験物質のピーク面積比を用いて $1/x^2$ の重み付けを行った線形回帰（HB-14-001 法、HB-14-002 法、HB-13-081 法における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の定量並びに HB-12-128 法における AZ7550 の定量）又は二次関数回帰（HB-13-050 法における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の定量並びに HB-12-128 法の AZD9291 及び AZ5104 の定量）により検量線を調製した。各実試料を測定して得られたピーク面積比（各被験物質のピーク面積／内標準物質のピーク面積）から、これら検量線を用いて、実試料内の被験物質の濃度を測定した。

全ての分析法のバリデーション試験において、クロマトグラム上に被験物質の保持時間付近に分析に影響を及ぼすような試料由来の内因性成分の夾雑ピークは認められなかった。全ての分析法において、検討した用量範囲でのマトリックスファクター（平均±標準偏差）は 1.00 ± 0.08 であり、許容可能な値を示した。

検討したいずれの試料種においても、-20°C 及び-80°C にて凍結融解を 4 回まで繰り返しても、いずれの被験物質も安定であることが示された。バリデーション試験で得られた真度及び精度に関する成績を安定性に関する成績と併せて表 3に要約する。

表 3　　AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 のヒト生体試料中濃度測定法のバリデーション試験で得られた真度、精度及び安定性に関する成績

	HB-12-128 法	HB-13-050 法	HB-14-001 法	HB-14-002 法	HB-13-081 法
分析バッチ間真度（%）	AZD9291=97.6～105.0 AZ7550=101.5～108.4 AZ5104=99.2～103.2	AZD9291=97.1～101.7 AZ7550=99.7～106.1 AZ5104=96.2～100.6	AZD9291=95.6～102 AZ7550=98.0～105 AZ5104=94.7～106	AZD9291=93.6～100 AZ7550=96.7～111 AZ5104=95.6～101	AZD9291=99.5～110 AZ7550=97.1～109 AZ5104=99.5～103
分析バッチ間精度（%）	AZD9291=3.0～6.8 AZ7550=3.3～11.0 AZ5104=4.5～6.9	AZD9291=2.1～6.7 AZ7550=2.7～7.9 AZ5104=2.4～6.0	AZD9291=2.0～11.5 AZ7550=2.2～7.8 AZ5104=5.2～9.5	AZD9291=2.1～7.1 AZ7550=2.9～9.7 AZ5104=1.6～5.6	AZD9291=4.8～9.0 AZ7550=5.4～9.0 AZ5104=5.5～8.0
分析バッチ内真度（%）	AZD9291=96.0～108.0 AZ7550=100.0～119.6 AZ5104=97.8～109.6	AZD9291=95.0～104.4 AZ7550=98.3～106.8 AZ5104=95.6～103.2	AZD9291=94.4～106 AZ7550=94.7～112 AZ5104=88.0～109	AZD9291=90.4～101 AZ7550=96.1～117 AZ5104=92.8～101	AZD9291=93.3～114 AZ7550=91.9～113 AZ5104=97.0～106
分析バッチ内精度（%）	AZD9291=1.5～10.7 AZ7550=2.4～10.3 AZ5104=2.5～6.1	AZD9291=1.1～6.9 AZ7550=1.4～10.5 AZ5104 =1.8～9.0	AZD9291=0.9～12.8 AZ7550=1.8～7.6 AZ5104=1.7～11.3	AZD9291=1.4～8.2 AZ7550=2.3～12.5 AZ5104=1.0～6.1	AZD9291=2.9～9.8 AZ7550=3.8～10.8 AZ5104=2.0～12.2
全血中での安定性 [a]	2 時間安定であることを確認	2 時間安定であることを確認	該当せず	該当せず	該当せず
室温での安定性	6 時間安定であることを確認	24 時間安定であることを確認	24 時間安定であることを確認	24 時間安定であることを確認	24 時間安定であることを確認
長期安定性*	400 日間安定であることを確認	AZD9291 及び AZ5104 は 400 日間、AZ7550 は 169 日間安定であることを確認	62 日間安定であることを確認	99 日間安定であることを確認	95 日間安定であることを確認

a　37°C の試料を室温又は氷水中にて保存した

2.7.1.1.4.1.2 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 以外の被験物質の血漿中濃度測定法

イトラコナゾール、リファンピシン、シンバスタチン、ロスバスタチン及びそれら代謝物並びに 4β-ヒドロキシコレステロール（4β-OHC）の血漿中濃度測定法はアストラゼネカ社の委託により [redacted] にて確立し、臨床試験で得られた実試料の分析に用いた（表 15参照）。AZD9291 と併用投与された薬剤及び 4β-OHC の分析法の概略及びバリデーション試験の結果を表 4に要約する。

表 4 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 以外の被験物質の血漿中濃度測定法の概略

分析法	報告書番号 [a]	使用する試料量(µL)	被験物質	定量下限 (ng/mL)	定量範囲 (ng/mL)
ITRHPC 法	0000/495、8236518 及び 8303343	100	イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール	2.00	2.00 ~ 1000
RIFHPC 法	8251203	25	リファンピシン	50.0	50.0 ~ 3,500
AS-BA-0145 法	8254671	400	4β-OHC 及び[D4]-4β-OHC[b]	4.00	4.00 ~ 100
4BCHHPC 法	8311436	25	4β-OHC 及び[D4]-4β-OHC[b]	4.00	4.00 ~ 100
SIMHPC 法	2100823、0000/514 及び 0000/621	250	シンバスタチン	0.050	0.050 ~ 50.0
			シンバスタチンのオープンアシド体（シンバスタチン酸）	0.050	0.050 ~ 10.0
ZD4HPP 法 [c]	6569223	100	ロスバスタチン	0.020	0.020 ~ 20.0

a 第 4 部のバリデーション試験報告書を参照のこと

b 4β-OHC はブランク試料中にも存在する内因性物質であるため、[D_4]-4β-OHC を検量線試料及び QC 試料のサロゲート物質として用いた。

c 実際の測定対象試料は pH4 の 0.1 M 酢酸ナトリウムを 1 : 1 で添加した血漿試料であるが、検量線試料、QC 試料及び実試料の測定結果は血漿中のロスバスタチン濃度に換算して報告した。

各分析法の概略及びバリデーション試験結果は次項に記載する。臨床試験で用いた分析法の概略を表 15に要約する。各臨床試験で得られた実試料を分析する際には、分析バッチ毎に QC 試料を併せて分析し、各分析バッチで得られた測定値の正確性を保証した。QC 試料の測定結果は、各臨床試験の治験総括報告書の関連する付録に含めた。これら QC 試料の測定結果の概略を表 22に示す。また、分析法の再現性を確認する目的で、測定済みの試料の残余分を再測定（ISR）した場合には、その結果を各臨床試験の治験総括報告書の関連する付録に含めた。その概略を表 26に示す。

全ての分析法において、検量線試料、QC 試料及び実試料に内標準物質を添加した。適宜、試料に前処理（ITRHPC 法：固相抽出［SPE］、SIMHPC 法：液－液抽出、ZD4HPP 法：支持体を用いた液－液抽出、RIFHPC 法：除蛋白、AS-BA-0145 法：鹸化、液－液抽出及び SPE、4BCHHPC 法：鹸化、液－液抽出及び誘導体化）を施した後、逆相系高速又は超高速液体クロマトグラフィー（HPLC 又は UPLC）－タンデム型質量分析（MS/MS）により各被験物質を分離・検出することにより同時定量を行った。SIMHPC 法では UPLC にて被験者物質の分離を行った。なお、MS/MS 分析におけるイオン化には [redacted] を用いた。検量線試料を分析して、内

標準物質のピーク面積に対する各被験物質のピーク面積比を用いて 1/x（ITRHPC 法）又は $1/x^2$（RIFHPC 法、AS-BA-0145 法、4BCHHPC 法、SIMHPC 法及び ZD4HPP 法）の重み付けを行った最小二乗回帰により検量線を調製した。各実試料を測定して得られたピーク面積比（各被験物質のピーク面積／内標準物質のピーク面積）から、これら検量線を用いて、実試料内の被験物質の濃度を測定した。

全ての分析法のバリデーション試験において、ヒトのブランク血漿試料を分析して得られたクロマトグラム上に被験物質の保持時間付近（及び 4β-OHC の mass transition）に分析に影響を及ぼすような試料由来の内因性成分の夾雑ピークは認められなかった。

凍結融解を少なくとも 3 回まで繰り返しても、いずれの被験物質も血漿（ロスバスタチンでは血漿試料と 0.1 M 酢酸ナトリウムとを 1 : 1 で混和）中で安定であることが示された。バリデーション試験で得られた真度及び精度に関する成績を安定性に関する成績と併せて表 5に要約する。

表 5　AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 以外の被験物質に関するヒト生体試料中濃度測定法のバリデーション試験で得られた真度、精度及び安定性に関する成績

分析法	ITRHPC 法*	RIFHPC 法	AS-BA-0145 法	4BCHHPC 法	SIMHPC 法	ZD4HPP 法
被験物質	イトラコナゾール及び ヒドロキシイトラコナゾール	リファンピシン	4β-OHC	4β-OHC	シンバスタチン及びそのオープンアシド体（シンバスタチン酸）	ロスバスタチン
分析バッチ間　真　度（%）	イトラコナゾール=95.3~101.1 ヒドロキシイトラコナゾール=90.3~100.7	N/A	90.7~103.0	89.5~105.1	シンバスタチン=93.9~101.3 オープンアシド体=95.9~104.5	99.0~109.5
分析バッチ間　精　度（%）	イトラコナゾール=11.3~13.2 ヒドロキシイトラコナゾール=9.9~14.5	N/A	1.0~6.8	2.1~7.3	シンバスタチン=1.8~6.6 オープンアシド体=1.7~10.2	2.4~10.8
分析バッチ内　真　度（%）	イトラコナゾール=87.3~97.2 ヒドロキシイトラコナゾール=83.0~99.8	97.8~107.0	84.8~104.3	87.9~108.6	シンバスタチン=93.1~ 107.0 オープンアシド体=90.6~109.3	97.5~110.0
分析バッチ内　精　度（%）	イトラコナゾール=5.9~14.3 ヒドロキシイトラコナゾール=4.7~9.6	1.9~8.6	1.8~5.2	2.8~7.5	シンバスタチン=0.9~6.2 オープンアシド体=0.7~9.2	1.9~12.3
全血中での安定性[a]	N/A	2 時間安定であることを確認	1 時間安定であることを確認	1 時間安定であることを確認	N/A	2 時間安定であることを確認
室温での安定性	24 時間安定であることを確認	24 時間安定であることを確認	24 時間安定であることを確認	24 時間安定であることを確認	6 時間安定であることを確認[b]	24 時間安定であることを確認
長期安定性[c]	206 日間安定であることを確認[d]	1886 日間安定であることを確認	387 日間安定であることを確認	387 日間安定であることを確認	192 日間安定であることを確認	264 日間安定であることを確認[e]（0.1 M 酢酸ナトリウム添加血漿）

a　37°C の試料を室温又は氷水中にて保存した
b　氷水中での安定性

c　-80°C での検討
d　-20°C での検討
e　-80°C～-60°C にて保存した
N/A　データ得られず
*　イトラコナゾールの分析に関して内標準物質の調製・使用方法を変更した後、パーシャルバリデーション（試験報告書番号：8303343）を実施し、真度及び精度（1 分析バッチ）を評価した。イトラコナゾールの分析におけるバッチ内真度及び精度はそれぞれ 104.8%～111.0%及び 2.7%～7.4%であり、 ヒドロキシイトラコナゾールの分析におけるバッチ内真度及び精度はそれぞれ 87.5%～101.3%及び 2.1%～12.8%であった。

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

薬物動態学的成績が得られている臨床試験の一覧及び試験の概略（試験デザインを含む）を2.7.1.2.1項に要約する。これら臨床試験の詳細は、各臨床試験の総括報告書を参照のこと。また、*in vitro* 試験の報告書は第 4 部を、複数の試験成績を用いた母集団薬物動態解析報告書は第 5 部を参照のこと。

2.7.1.2.1　　臨床試験の一覧及び概略

本概要で薬物動態データを引用した第 I 相臨床試験の一覧を表 6に示す。各試験の要約を2.7.1.2.2に示す。

表 6　　本概要で薬物動態データを引用した第 I 相臨床試験の概略

試験番号及び表題 治験総括報告の第 5 部での記載箇所	試験デザイン	被験者 健康被験者／患者の区別、例数、年齢、体重、人種、民族	投与 （用量、製剤、投与経路）
AURA 試験（試験 D5160C00001） 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者を対象とした、AZD9291 の安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果を評価する非盲検用量漸増多施設共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の第 I 相パート（用量漸増期及び用量拡大期から 2 つのパートから成る） （5.3.5.1.1 項参照）	• 非盲検 • 用量漸増 • 多施設共同試験	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者 **二次治療以降の AZD9291 投与群** 例数：男性 115 例、女性 187 例の計 302 例 年齢：60.0 歳（28～88 歳）[a,b] 人種：白人 100 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 3 例、アジア人 181 例、その他 3 例、報告なし 15 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 4 例、アフリカ人 2 例、アフリカ系アメリカ人 1 例、アフリカ系カリブ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）94 例、中国人 61 例、日本人 24 例、その他 115 例 **一次治療の AZD9291 投与群** 例数：男性 15 例、女性 45 例の計 60 例 年齢：63.5 歳（38～91 歳）[a,b] 人種：白人 14 例、アジア人 43 例、アメリカ/アラスカ先住民 1 例、その他 1 例、報告なし 1 例 民族：アメリカ先住民 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）14 例、中国人 14 例、日本人 15 例、その他 16 例 **AZD9291 錠剤群** 例数：男性 4 例、女性 8 例の計 12 例 年齢：57.5 歳（42～74 歳）[a,b] 人種：白人 7 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人 4 例 民族：アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）2 例、中国人 1 例、その他 8 例 **Cytology コホート** 例数：男性 7 例、女性 21 例の計 28 例	AZD9291 カプセル（20 mg 及び 40 mg） 第 I 相試験用錠剤（80 mg） 1 日 1 回反復経口投与（単回投与期を含む）

表 6　　本概要で薬物動態データを引用した第 I 相臨床試験の概略

試験番号及び表題 **治験総括報告の第 5 部での記載箇所**	**試験デザイン**	**被験者** **健康被験者／患者の区別、例数、年齢、体重、人種、民族**	**投与** **（用量、製剤、投与経路）**
		年齢：62.5 歳（38～81 歳） 人種：アジア人 28 例 民族：日本人 28 例	
試験 D5160C00005 健康被験者を対象に AZD9291 の異なる経口製剤間での相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する逐次デザイン、非盲検、単施設第 I 相試験 • パート A（相対バイオアベイラビリティの評価）	• 非盲検 • 3 期 • 逐次デザイン • 固定用量の単回投与 • 21 日以上の投与間隔を設けた • 単施設試験	健康被験者 例数：男性 16 例 年齢：31 歳（21～53 歳）[b] 体重：78.1 kg（66.0～95.3 kg）[b] 人種：黒人/アフリカ系アメリカ人 7 例、白人 9 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 2 例、それ以外 14 例	AZD9291 20 mg カプセル 経口液剤 第 I 相試験用錠剤 単回経口投与
試験 D5160C00005 • パート B（食事の影響の評価） （5.3.1.2.1 項参照）	• 非盲検 • 3 期逐次デザイン • 固定用量の単回投与 • 21 日以上の投与間隔を設けた • 単施設試験	健康被験者 例数：男性 16 例 年齢：32 歳（21～55 歳）[b] 体重：83.0 kg（64.2～94.4 kg）[b] 人種：アメリカ/アラスカ先住民 1 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 5 例、白人 10 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 2 例、それ以外 14 例	AZD9291 20 mg 第 I 相試験用錠剤 空腹時あるいは食後投与 単回経口投与
試験 D5160C00009 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	• 無作為化 • 2 期クロスオーバーデザイン • 固定用量の単回投与 • 9 日間の投与間隔	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者 例数：男性 12 例、女性 26 例の計 38 例 年齢：63.5 歳（31～84 歳）[b] 体重：66.5 kg（39.0～87.0 kg）[b] 人種：白人 31 例、アジア人 6 例、報告なし 1 例	AZD9291 80 mg フィルムコーティング錠 空腹時あるいは食後投与

表 6　　本概要で薬物動態データを引用した第 I 相臨床試験の概略

試験番号及び表題 治験総括報告の第 5 部での記載箇所	試験デザイン	被験者 健康被験者／患者の区別、例数、年齢、体重、人種、民族	投与 （用量、製剤、投与経路）
5.3.1.1.1 参照	を設けた • 多施設試験	民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 3 例、それ以外 35 例	単回経口投与
試験 D5160C00010 健康男性被験者を対象に AZD9291 を 80 mg の用量で単独単回経口投与したとき及びオメプラゾールと併用投与したときの AZD9291 の体内動態を評価する逐次デザイン、非盲検、第 I 相試験 5.3.3.3.1 項参照	• 非盲検 • 2 期逐次デザイン • 単回投与 • 21 日以上、35 日以下の投与間隔を設けた • 単施設試験又は 2 施設共同試験	健康被験者 例数：男性 68 例 年齢：29.5 歳（18～55 歳）[b] 体重：81.8 kg（59.5～99.7）[b] 人種：白人 38 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 23 例、アジア人 1 例、ハワイ諸島/太平洋諸島先住民 1 例、A アメリカ/アラスカ先住民 2 例、その他 3 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 8 例、その以外 60 例	AZD9291 80 mg 治療期 A： 第 1 日から第 4 日までオメプラゾールを 40 mg の用量で投与し、第 5 日にオメプラゾール 40 mg との併用で AZD9291 のフィルムコーティング錠を空腹時に投与 治療期 B： AZD9291 のフィルムコーティング錠を単独で空腹時投与
試験 D5160C00011 健康男性被験者に [^{14}C]-AZD9291 を経口投与したときの第 I 相、単施設、非無作為化、非盲検、薬物動態、マスバランス試験 5.3.3.1.1 項参照	• 非盲検 • 単施設 • 単期 • 単回投与 • 尿糞便を 85 日間採取	健康被験者 例数：男性 8 例 年齢：38 歳（30～65 歳）[b] 体重：87.0 kg（71.0～97.0 歳）[b] 人種：黒人/アフリカ系アメリカ人 3 例、白人 5 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系以外 8 例	[^{14}C]-AZD9291 （1 μCi）を含有する AZD9291 を 20 mg の用量で経口液剤として経口投与
試験 D5160C00012 進行 NSCLC 患者を対象に	• 非盲検 • 多施設共同	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者	AZD9291 80 mg

表 6　　本概要で薬物動態データを引用した第 I 相臨床試験の概略

試験番号及び表題 治験総括報告の第 5 部での記載箇所	試験デザイン	被験者 健康被験者／患者の区別、例数、年齢、体重、人種、民族	投与 （用量、製剤、投与経路）
AZD9291 を単回経口投与したときの体内動態に及ぼすイトラコナゾール併用の影響を検討する第 I 相、非盲検、非無作為化試験 5.3.3.4.1 項参照	• 2 期 • 逐次デザイン • 投与 1 日と 10 日にそれぞれ単回投与	例数：男性 12 例、女性 27 例の計 39 例 年齢：60.0 歳（40～81 歳）[b] 体重：56.0 kg（43.0～84.0 kg）[b] 人種：白人 10 例、アジア人 29 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 1 例、それ以外 38 例	イトラコナゾールを 200 mg の用量で投与 6 日～18 日の食後に 1 日 2 回反復経口投与し、AZD9291 のフィルムコーティング錠を投与 1 日と 10 日の空腹時にそれぞれ単回経口投与
試験 D5160C00013 進行 NSCLC 患者を対象に AZD9291 を反復経口投与したときの AZD9291 の体内動態に対するリファンピシン（CYP3A4 誘導剤）の影響を評価する非盲検、非無作為化、多施設、第 I 相試験 5.3.3.4.2 項参照	• 非盲検 • 多施設共同 • 3 期 • 逐次デザイン • 投与 1 日～77 日に反復投与	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者 例数：男性 9 例、女性 32 例の計 41 例 年齢：62.0 歳（41～97 歳）[b] 体重：60.0 kg（43.0～132.0 kg）[b] 人種：白人 24 例、アジア人 15 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 2 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 1 例、それ以外 40 例	AZD9291 80 mg リファンピシンを 600 mg の用量で投与 29 日～49 日に 1 日 1 回反復経口投与し、AZD9291 のフィルムコーティング錠を投与 1 日～投与 77 日の空腹時に 1 日 1 回反復経口投与
試験 D5160C00014 進行 NSCLC 患者を対象に AZD9291 を投与したときのシンバスタチン（CYP3A4 の代表的基質）の体内動態に対する AZD9291 の影響を評価する	• 非盲検 • 多施設共同 • 2 期 • 逐次デザイン • 投与 3 日～32 日に反復投与	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者 例数：男性 15 例、女性 37 例の計 52 例 年齢：61.5 歳（44～83 歳）[b] 体重：59.0 kg（37.0～100.0 kg）[b] 人種：白人 35 例、アジア人 17 例	AZD9291 80 mg シンバスタチンを 40 mg の用量で投与 1 日及び 31 日の空腹時に単回経口投与し、

表 6　　本概要で薬物動態データを引用した第 I 相臨床試験の概略

試験番号及び表題 治験総括報告の第 5 部での記載箇所	**試験デザイン**	**被験者 健康被験者／患者の区別、例数、年齢、体重、人種、民族**	**投与 （用量、製剤、投与経路）**
非盲検、非無作為化、多施設、第 I 相試験 5.3.3.4.3 項参照		民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 1 例、それ以外 51 例	AZD9291 のフィルムコーティング錠を投与 3～32 日の空腹時に 1 日 1 回反復経口投与
試験 D5160C00019 進行 NSCLC 患者を対象に AZD9291 を経口投与したときのロスバスタチン（BCRP の代表的基質）の体内動態に対する AZD9291 の影響を評価する非盲検、非無作為化、多施設、第 I 相試験 5.3.3.4.4 項参照	• 非盲検 • 多施設共同 • 2 期 • 逐次デザイン • 投与 4 日～33 日に反復投与	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者 例数：男性 14 例、女性 30 例の計 44 例 年齢：64.5 歳（36～79 歳）[b] 体重：64.5 kg（46.0～100.0 kg）[b] 人種：白人 41 例、アジア人 1 例[c]、黒人/アフリカ系アメリカ人 2 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 3 例、それ以外 41 例	AZD9291 80 mg ロスバスタチンを 20 mg の用量で投与 1 日及び 32 日の空腹時に単回経口投与し、AZD9291 のフィルムコーティング錠を投与 4 日～33 日の空腹時に 1 日 1 回反復経口投与

a　日本人進行 NSCLC 患者は 20 歳以上の被験者のみを組み入れた。
b　中央値（範囲）
c　パキスタン人

2.7.1.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.2.1　AURA 試験（試験 D5160C00001）の第 I 相パート

皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者を対象とした、AZD9291 の安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果を評価する非盲検用量漸増多施設共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（AURA 試験）の第 I 相パート（用量漸増期及び用量拡大期）

治験総括報告書は第 5 部 5.3.5.1.1 項参照

本試験の結果要約は臨床薬理試験 2.7.2.2.2.2.1 項参照のこと。

2.7.1.2.2.2　試験 D5160C00005

健康被験者を対象に AZD9291 の異なる経口製剤間での相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する逐次デザイン、非盲検、単施設第 I 相試験

治験総括報告書は第 5 部 5.3.1.2.1 項参照

目的：

患者を対象にした AURA 試験の第 I 相パートで用いた AZD9291 の第 I 相試験用カプセル剤 20 mg に対する経口液剤 20 mg 及び第 I 相試験用錠剤 20 mg の相対バイオアベイラビリティを評価する（パート A）。また、健康男性被験者を対象に、AZD9291 の第 I 相試験用錠剤を用いて AZD9291 の体内動態に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を評価する（パート B）。

試験方法：

本試験は非盲検、2 パート（パート A 及びパート B）から成る第 I 相試験である。パート A は 3 期の逐次デザインである。各被験者は各期に AZD9291 を 20 mg の用量で、第 1 期ではカプセルとして、第 2 期では経口液剤として、第 3 期では第 I 相試験用錠剤として単回投与された。いずれの投与も空腹時に実施し、各投与の間には 21 日以上の休薬期間を設けた。パート A での全投与群では、各群 3 例で他の被験者に先行して AZD9291 を投与され、その 2 週間後に残りの被験者が AZD9291 を投与された。こうすることで、先行して AZD9291 の投与を受けた被験者で投与後 72 時間までの血漿中薬物濃度を評価した後に、残りの被験者が AZD9291 を投与することが可能となった。パート A で得られた相対バイオアベイラビリティの成績に基づき、パート B では第 I 相試験用錠剤を用いることとした。

パート B は 2 期の逐次デザインである。各被験者は各期に AZD9291 を 20 mg の用量で第 I 相試験用錠剤として、第 1 期では空腹時に、第 2 期では食後に単回投与された。各投与の間には 21 日以上の休薬期間を設けた。空腹時投与の第 1 日には 10 時間絶食した後に AZD9291 を投与した。食後投与の第 1 日には、高脂肪食の朝食を摂取後 30 分以内に AZD9291 を投与した。

パート A、パート B ともに、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度測定用に、AZD9291 の投与前及び投与後 504 時間まで採血を実施した。いずれの投与においても投与後 72 時間までは頻回に採血を行い、血漿中濃度推移を評価した。

結果：

パート A

経口液剤又は第 I 相試験用錠剤を投与したときの AZD9291 及び AZ5104 の曝露量は、カプセル剤を投与したときの曝露量と同程度であった。AZD9291、AZ5104 の AUC 及び C_{max} のそれぞれについて、カプセル剤に対する液剤及び錠剤の最小二乗幾何平均の比の 90%信頼区間を算出したところ、いずれも生物学的同等性の判定基準とされる 80%～125%の範囲内であった。

AZ7550 の AUC 及び C_{max} について、カプセル剤に対する液剤及び錠剤の最小二乗幾何平均の比（点推定値）は生物学的同等性の判定基準とされる 80～125%の範囲内であった。しかしながら、カプセル剤に対する液剤の最小二乗幾何平均の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内ではなく、下限が AUC で 76%、C_{max} で 74%であった。また、カプセル剤に対する錠剤の最小二乗幾何平均の比について、AUC の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内であったが、C_{max} の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲内ではなく、下限が約 77%であった。

なお、AZ5104 及び AZ7550 の AUC 及び C_{max} は、AZD9291 の AUC 及び C_{max} の 8%未満であった。

パート B

空腹時投与に比べて、食後投与では AZD9291 の AUC は約 19%の増加、C_{max} は約 14%の増加を示した。AZ5104 の AUC 及び C_{max} 並びに AZ7550 の AUC は高脂肪食摂取の影響を受けなかった。AZ7550 の C_{max} は空腹時投与と比べて高脂肪食後投与で約 16%低下した。空腹時投与、食後投与ともに、AZ5104 及び AZ7550 の AUC 及び C_{max} は、AZD9291 の 10%未満であった。

結論：

経口液剤又は第 I 相試験用錠剤を投与したときの AZD9291 及び AZ5104 の曝露量は、カプセル剤を投与したときの曝露量と同程度であった。高脂肪食の摂取後に第 I 相試験用錠剤を投与したとき、空腹時投与に比べて AZD9291 の AUC は約 19%増加、C_{max} は約 14%増加した。AZ5104 の AUC 及び C_{max} 並びに AZ7550 の AUC は高脂肪食摂取の影響を受けなかったものの、AZ7550 の C_{max} は約 16%低下した。血漿中での AZ5104 及び AZ7550 の曝露量は AZD9291 に比べ僅かであった。

2.7.1.2.2.3　試験 D5160C00009

EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 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

治験総括報告書は第 5 部 5.3.1.1.1 項参照

目的：

EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象に AZD9291 錠を単回経口投与したときの AZD9291 及び代謝物の体内動態（曝露量）に及ぼす食事の影響を検討する

試験方法：

本試験は EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象とした 2 パート（パート A 及びパート B）から成る第 I 相試験である。パート A では AZD9291 及び代謝物の体内動態に及ぼす食事の影響を検討し、パート B ではパート A を完了した患者に AZD9291 を継続投与し、追加の安全性データを収集した。

パート A では、FDA が定める標準的高脂肪食を用いて無作為化 2 期クロスオーバーデザインにより食事の影響を検討した。各投与期に AZD9291 錠を 80 mg の用量で単回経口投与した。各

投与の間には 9 日間の休薬期間を設けた。投与期 1 では投与後 216 時間まで、投与期 2 では投与後 120 時間まで採血を行い、血漿中 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 濃度を測定した。

パート B では、患者にベネフィットが認められる限り、AZD9291 錠を 80 mg の用量で 1 日 1 回経口投与し、約 1 年間投与を継続出来ることとした。

結果：

38 例が AZD9291 を投与され、18 例で食後投与→空腹時投与の順、20 例で空腹時投与→食後投与の順に AZD9291 の投与を受けた。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。

AZD9291 を食後投与したとき、空腹時投与に比べて AZ5104 及び AZ7550 の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$）は低下した。AZ5104 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 76.68%及び 81.15%であった。AZ7550 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 82.92%及び 88.21%であった。これらの代謝物への影響が臨床上特に問題となる可能性は低いと考えられた。

結論：

EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠として高脂肪食摂取後に投与したとき、AZD9291 の曝露量に著しい影響は認められなかった。

2.7.1.2.2.4　試験 D5160C00010

健康男性被験者を対象に AZD9291 を 80 mg の用量で単独単回経口投与したとき及びオメプラゾールと併用投与したときの AZD9291 の体内動態を評価する逐次デザイン、非盲検、第 I 相試験

治験総括報告書は第 5 部 5.3.3.3.1 項参照のこと

目的：

健康男性被験者を対象に AZD9291 の曝露量（C_{max} 及び AUC）に及ぼすオメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）併用の影響を検討する。

試験方法：

本試験は、健康男性被験者を対象に AZD9291 の曝露量（C_{max} 及び AUC）に及ぼすオメプラゾール併用の影響を検討する 2 期逐次デザイン、非盲検、第 I 相試験である。40 例の評価可能症例を得られるよう、約 50 例を試験に組み入れ、必要に応じて追加で症例を組み入れる計画であった。本試験は米国の 2 施設で実施した。投与期 1 では、被験者に投与 1～4 日においてオメプラゾール 40 mg を投与し、投与 5 日において投与前 10 時間絶食させた後にオメプラゾール 40 mg と AZD9291 80 mg を併用投与した。21 日間以上の休薬期間を設けた後、投与期 2 では被験者に投与前 10 時間絶食させた後、AZD9291 80 mg を投与した。投与期 1、投与期 2 ともに、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度測定用に採血を AZD9291 の投与前及び投与後 21 日まで採血を実施した。投与期 1 において、投与後 72 時間までは頻回に採血を行って血漿中濃度推移を評価し、曝露量の制限基準を超えた被験者は試験を中止し、評価可能症例として 40 例が試験を完了するよう必要に応じて被験者を追加で組み入れることを計画していた。

結果：68 例が AZD9291 の投与を受け、そのうち 47 例が試験（投与期 1、投与期 2 の両方）を完了した。21 例が投与期 2 の前に脱落し、試験中止の理由は曝露量の制限基準に該当 11 例、プロトコル不遵守 3 例、コチニン検査陽性 3 例、重篤な有害事象 3 例、同意撤回 1 例であった。したがって、投与期 1（AZD9291 とオメプラゾールとの併用投与）の薬物動態解析対象集団は 57 例であったが、投与期 2（AZD9291 の単独投与）の解析では薬物動態解析対象集団は 47 例であった。

AZD9291 をプロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールと併用投与したとき、AZD9291 の曝露量に臨床上問題となるような影響は認められなかった。AZD9291 の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。また、AZ5104 又は AZ7550 の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間も同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。

健康男性被験者に AZD929 を 80 mg の用量で第 I 相試験用錠剤として単独経口投与したとき及びオメプラゾールカプセル 40 mg と併用経口投与したときの忍容性は良好であった。

結論：

AZD9291 の単独投与時と比較して、オメプラゾールとの併用投与により AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の曝露量（C_{max} 及び AUC）に臨床上問題となるような影響は認められなかった。AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。

2.7.1.2.2.5　試験 D5160C00011

健康男性被験者に[^{14}C]-AZD9291 を経口投与したときの第 I 相、単施設、非無作為化、非盲検、薬物動態、マスバランス試験

治験総括報告書は第 5 部 5.3.3.1.1 項を参照のこと。

本試験の結果要約は臨床薬理試験 2.7.2.2.2.1.3 項参照のこと。

2.7.1.2.2.6　試験 D5160C00012

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に AZD9291 を単回経口投与したときの AZD9291 の体内動態に対するイトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）の影響を評価する非盲検、非無作為化、第 I 相試験

治験総括報告書は第 5 部 5.3.3.4.1 項を参照のこと。

本試験の結果要約は臨床薬理試験 2.7.2.2.2.2.5 項参照のこと。

2.7.1.2.2.7　試験 D5160C00013

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に AZD9291 を反復経口投与したときの AZD9291 の体内動態に対するリファンピシン（CYP3A4 誘導剤）の影響を評価する非盲検、非無作為化、多施設、第 I 相試験

治験総括報告書は第 5 部 5.3.3.4.2 項を参照のこと。

本試験の結果要約は臨床薬理試験 2.7.2.2.2.2.6 項参照のこと。

2.7.1.2.2.8 試験 D5160C00014

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に AZD9291 を投与したときのシンバスタチン（CYP3A4 の代表的基質）の体内動態に対する AZD9291 の影響を評価する非盲検、非無作為化、多施設、第 I 相試験

治験総括報告書は第 5 部 5.3.3.4.3 項を参照のこと。

本試験の結果要約は臨床薬理試験 2.7.2.2.2.2.7 項参照のこと。

2.7.1.2.2.9 試験 D5160C00019

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に AZD9291 を経口投与したときのロスバスタチン（BCRP の代表的基質）の体内動態に対する AZD9291 の影響を評価する非盲検、非無作為化、多施設、第 I 相試験

治験総括報告書は第 5 部 5.3.3.4.4 項を参照のこと。

本試験の結果要約は臨床薬理試験 2.7.2.2.2.2.8 項参照のこと。

2.7.1.3 全試験を通じての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 AZD9291 のバイオアベイラビリティ

現時点では、AZD9291 の絶対バイオアベイラビリティは評価していない。AZD9291 の絶対バイオアベイラビリティを検討する試験（試験 D5160C00020）を実施中であり、試験成績は承認申請後に提出する予定である。

2.7.1.3.1.1 AZD9291 の生物薬剤学的特性

AZD9291 を 80 mg（AZD9291 メシル酸塩として 95.4 mg）の用量で投与したときの AZD9291 の生物薬剤学的特性を評価した。AZD9291 は弱塩基であり、物理的に安定なメシル酸塩として存在し、良好な生物薬剤学的特性を有す。本項には AZD9291 メシル酸塩の生物薬剤学的特性について考察を行う。

2.7.1.3.1.1.1 AZD9291 メシル酸塩の溶解度

AZD9291 は弱塩基性（pKa=4.4 及び 9.5）を示し、メシル酸塩（分子量=595.71 g/mol）として存在する。AZD9291 メシル酸塩は、[redacted]な pH 範囲において、pH に依存した溶解度を示した。[redacted] pH を示す緩衝液において、24 時間後の溶解度を評価し、その結果を表 7に示す。併せて、小腸内の環境を反映する（Jantratid et al, 2008）と考えられる[redacted]の[redacted]液（pH [redacted]）に対する AZD9291 メシル酸塩の溶解度も評価した。

表 7　　種々の溶媒での AZD9291 メシル酸塩の溶解度（37 °C、24 時間後）

溶媒	溶液の pH[a]	AZD9291 フリー体として溶解度 (mg/mL)[b,c]	250 mL 中に溶解可能な AZD9291 量(mg)[b]
pH [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
pH [redacted] 緩衝液	[redacted]	[redacted]	[redacted]
pH [redacted] 緩衝液	[redacted]	[redacted]	[redacted]
pH [redacted] 緩衝液	[redacted]	[redacted]	[redacted]
pH [redacted] 緩衝液	[redacted]	[redacted]	[redacted]
pH [redacted] 緩衝液	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] の [redacted] 液（pH [redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a　実験終了時点の pH
b　フリー体換算
c　中性よりも高い pH において、分解生成物が認められた。示した値は、未分解の AZD9291 の溶解度である。

BCS を適用すると、腸管内の [redacted] pH を示す水性溶媒 250 mL 以下に最高用量が溶解する化合物は溶解度の高い薬物と分類される。AZD9291 の最高用量は 80 mg（フリー体として）であり、AZD9291 メシル酸塩は pH [redacted] までの水性溶媒及び [redacted] の [redacted] 液（pH [redacted]）において上記基準を満たしている。以上のことから、AZD9291 メシル酸塩は高い溶解度を示し、AZD9291 の溶解過程が吸収の律速になる可能性は低いと考えられた。

2.7.1.3.1.1.2　AURA 試験の第 I 相パートで得られた成績に基づく AZD9291 の溶解性に関する考察

AURA 試験の第 I 相パートにおいて、検討した 20～240 mg の用量範囲において AZD9291 の曝露量（AUC 及び C_{max}）は単回投与時、反復投与時ともに概ね用量に比例して増加し、AZD9291 の体内動態に反復投与による明らかな影響は認められなかった。したがって、AZD9291 の吸収は溶解度に依存しないと推察された（表 8及び表 9並びに臨床薬理試験 2.7.2.3.2.4 項参照）。健康被験者に AZD9291 を 20 mg の用量でカプセル剤又は経口液剤として投与したとき並びに進行 NSCLC 患者に 80 mg の用量で第 I 相試験用錠剤又はフィルムコーティング錠を投与したとき、AZD9291 の曝露量は用量比例的であった。

表 8　　単回投与時（サイクル 0）の AZD9291 の曝露量における用量比例性の評価（AURA 試験の第 I 相パート）

薬物動態パラメータ	傾き（β）	90%信頼区間
C_{max} (nM)	1.05	0.84, 1.26
$AUC_{(0\text{-}72)}$ (nM·h)	1.00	0.80, 1.21

注　パワーモデル（$\log(AUC_{(0\text{-}72)}$あるいは $C_{max})=\alpha+\beta\cdot\log$(投与量)）に当てはめたときの傾き（β）とその 90%信頼区間を評価
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.2.11.9.1 より引用

表 9　反復投与時（サイクル 2、第 1 日）の AZD9291 の曝露量における用量比例性の評価（AURA 試験の第 I 相パート）

薬物動態パラメータ	傾き（β）	90%信頼区間
$C_{ss\ max}$ (nM)	1.01	0.93, 1.09
AUC_{ss} (nM·h)	1.03	0.95, 1.11

注　パワーモデル（$\log(AUC_{ss}$ あるいは $C_{ss\ max})=\alpha+\beta\cdot\log$(投与量)）に当てはめたときの傾き（β）とその 90%信頼区間を評価
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 99.2.11.9.3 より引用

2.7.1.3.1.1.3　AZD9291 の膜透過性

Caco-2 細胞単層膜を用いて AZD9291 の膜透過性を検討したところ、AZD9291 は受動輸送され、濃度依存性は認められず、efflux ratio は 2 未満であった。本試験では、AZD9291 は細胞及びプラスチック製品への高い結合性を示したことから回収率が低かった。AZD9291 の吸収方向へのみかけの透過係数（P_{app} 値）は、50 μmol/L の濃度で 3.35×10^{-6} cm/s であり、この値は低～中等度の膜透過性を示すアテノロールの P_{app} 値（0.447×10^{-6} cm/s）より高値を示し、膜透過性が高いミノキシジルの P_{app} 値（7.21×10^{-6} cm/s）より低値を示した。低回収率に伴い試験結果が確実性に欠けることから、AZD9291 は FDA の BCS ガイダンス（FDA 2000）に記載されている要件を満たしていない。現時点までに得られているデータから、AZD9291 は受動輸送され、中等度以上の膜透過性を示すことから、経口投与時の AZD9291 の吸収率が高かった（80%超）ものと推察される。しかしながら、BCS ガイダンスに従うと、AZD9291 は膜透過性の[redacted]化合物に分類される（薬物動態試験の概要文 2.6.4.3.1 項参照）。

2.7.1.3.1.1.4　試験 D5160C00011 の成績に基づく AZD9291 の膜透過性に関する考察

外国人健康被験者に[^{14}C]-AZD9291 を経口投与したマスバランス試験（試験 D5160C00011）の成績に基づき、ヒトでの AZD9291 の吸収量は 80%超と推定され、AZD9291 の膜透過性は高いことが示唆された（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.1 項参照）。

2.7.1.3.1.2　BCS 分類

現時点までに得られている *in vitro* 試験からの溶解度及び膜透過性のデータから、BCS ガイダンス（FDA 2000）に準ずると、AZD9291 メシル酸塩はクラス[redacted]の化合物に分類された。しかしながら、*in vitro* 試験において AZD9291 メシル酸塩は中等度以上の膜透過性を示し、臨床試験において AZD9291 の吸収率（投与量の 80%超）は高いことが示された。これらのことを考慮すると、溶解度の高い他の化合物と同様に、AZD9291 は生物薬剤学的にリスクの低い化合物であると考えられた。

AZD9291 は比較的高い溶解度を示し、*in vivo* での溶出プロファイルは単純緩衝液中での溶出プロファイルを反映するものと推察される。しかしながら、いずれの製剤でも溶出が早いため、*in vitro* 溶出試験成績に基づき、製剤を差別化することは難しいと考えられる

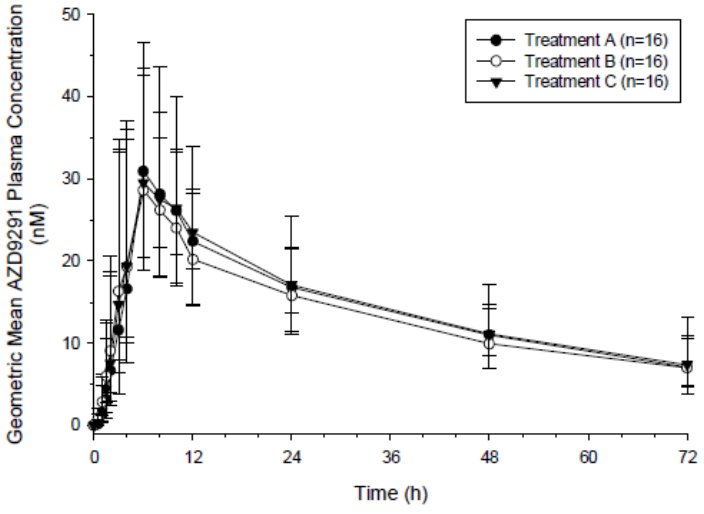
2.7.1.3.1.3　AZD9291 の相対バイオアベイラビリティ

2.7.1.3.1.3.1　AZD9291 を 20 mg の用量でカプセル剤、経口液剤又は錠剤として経口投与したときの相対バイオアベイラビリティ（試験 D5160C00005）

外国人健康被験者に AZD9291 を 20 mg の用量でカプセル剤、経口液剤又は錠剤（第 I 相試験用錠剤）として単回経口投与したときの体内動態を評価した。血漿中 AZD9291 濃度推移を図 1 に、薬物動態パラメータを臨床薬理試験 2.7.2.5 項の表 23 に示す。進行 NSCLC 患者を対象にした AURA 試験の第 I 相パートでは、当初カプセル剤を用いて試験を開始したことから、本試験（試験 D5160C00005）ではカプセル剤を標準製剤として、経口液剤及び第 I 相試験用錠剤のデータと比較した。本試験の目的はカプセル剤に対する経口液剤及び第 I 相試験用錠剤の相対バイオアベイラビリティを評価することである。本試験は生物学的同等性試験の要件を満たすだけの検出力を有す試験ではないものの、生物学的同等性試験の基準（80%～125%）に基づき、カプセル製剤に対する経口液剤及び第 I 相試験用錠剤の曝露量の比（点推定値）及びその 90%CI を評価した。

AZD9291 の t_{max} の中央値は、カプセル剤で 6.00 時間（範囲：6.00～10.00 時間）、経口液剤で 6.00 時間（範囲：3.00～10.02 時間)、第 I 相試験用錠剤で 6.00 時間（範囲：4.00～10.00 時間）であった。したがって、投与した製剤に関わらず、AZD9291 の吸収は概ね緩徐であり、AZD9291 の t_{max} にカプセル剤と経口液剤又は第 I 相試験用錠剤との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

図 1　AZD9291 を 20 mg の用量でカプセル剤、経口液剤又は錠剤（第 I 相試験用錠剤）として経口投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均、nM）（試験 D5160C00005 パート A）



Treatment A：カプセル剤、Treatment B：経口液剤、Treatment C：第 I 相試験用錠剤
注　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均値、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

AZD9291 の曝露量（AUC 及び C_{max}）をカプセル剤と経口液剤又は第 I 相試験用錠剤との間で統計学的な比較を行った。結果を表 10に示す。AZD9291 の AUC 及び C_{max} について、カプセル剤に対する経口液剤又は第 I 相試験用錠剤の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であったことから、AZD9291 の AUC 及び C_{max} はカプセル剤と経口液剤又は第 I 相試験用錠剤との間に著しい差異はないことが示された。経口液剤又は第 I 相試験用錠剤のバイオアベイラビリティはカプセル剤と同程度であることが示された。

表 10　AZD9291 を 20 mg の用量でカプセル剤、経口液剤及び錠剤（第 I 相試験用錠剤）として空腹時投与したときの AZD9291 の曝露量（AUC 及び C_{max}）（試験 D5160C00005 パート A）

薬物動態パラメータ	N	最小二乗幾何平均			比（錠剤／カプセル剤）（90%信頼区間）	比（経口液剤／カプセル剤）（90%信頼区間）
		カプセル剤	経口液剤	錠剤		
AUC (nM·h)	16	1516	1481	1584 [a]	1.045 (0.9285, 1.1761)	0.9773 (0.8707, 1.0970)
C_{max} (nM)	16	31.64	30.40	31.60	0.9988 (0.8737, 1.1417)	0.9607 (0.8404, 1.0982)

a　n=15
試験 D5160C00005 の治験総括報告書 表 11.2.13 より引用

In vitro 溶出試験を実施し、試験 D5160C00005 で用いた製剤の溶出率の経時的変化（以下、溶出曲線）を評価した。pH [redacted]、[redacted] 及び [redacted]での溶出曲線をそれぞれ図 2、図 3及び図 4に示す。製剤からの AZD9291 の溶出は、第 I 相試験用錠剤が最も速く、いずれの pH においても 15 分で溶出率は 85%超であった。カプセルからの AZD9291 の溶出は pH [redacted] 及び [redacted]で第 I 相試験用錠剤に比べ緩徐であった。しかしながら、試験 D5160C00005 において投与後初期の血漿中濃度推移及び曝露量（AUC 及び C_{max}）にカプセル剤、経口液剤及び第 I 相試験用錠剤の間で明らかな差異は認められず、*in vitro* 溶出試験において第 I 相試験用錠剤の溶出速度はカプセル剤と同程度あるいは速かったものの、固形製剤からの AZD9291 の溶出は *in vivo* での吸収速度及び吸収量を規定する過程ではないと考えられた。

図 2　　試験 D5160C00005 で用いた第 I 相試験用錠剤及びカプセル剤（ともに 20 mg）の pH [redacted]での溶出挙動（試験液量 900 mL、パドル法、回転数：50 rpm、N=6、平均±95%信頼区間）

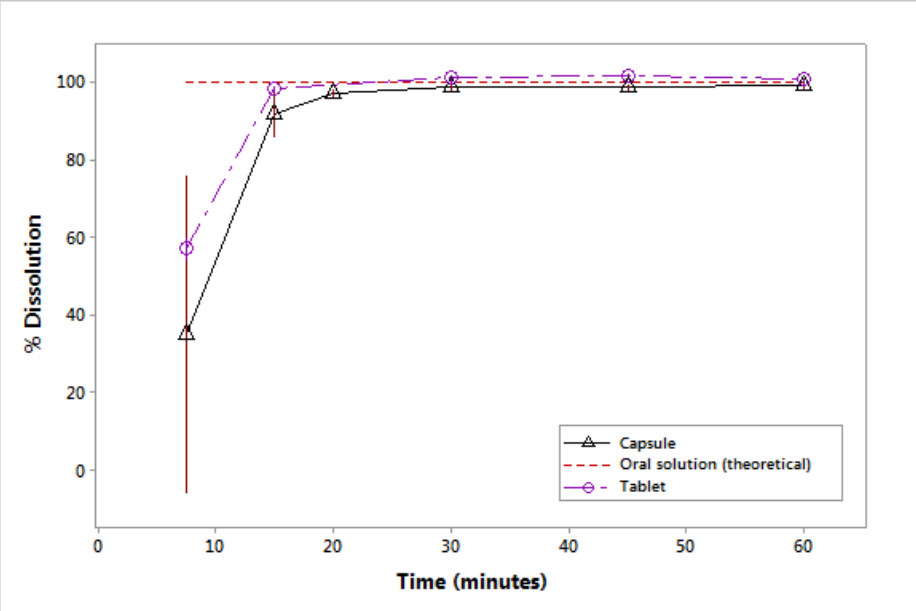


図 3　　試験 D5160C00005 で用いた第 I 相試験用錠剤及びカプセル剤（ともに 20 mg）の pH [redacted]での溶出挙動（試験液量 900 mL、パドル法、回転数：50 rpm、N=6、平均±95%信頼区間）

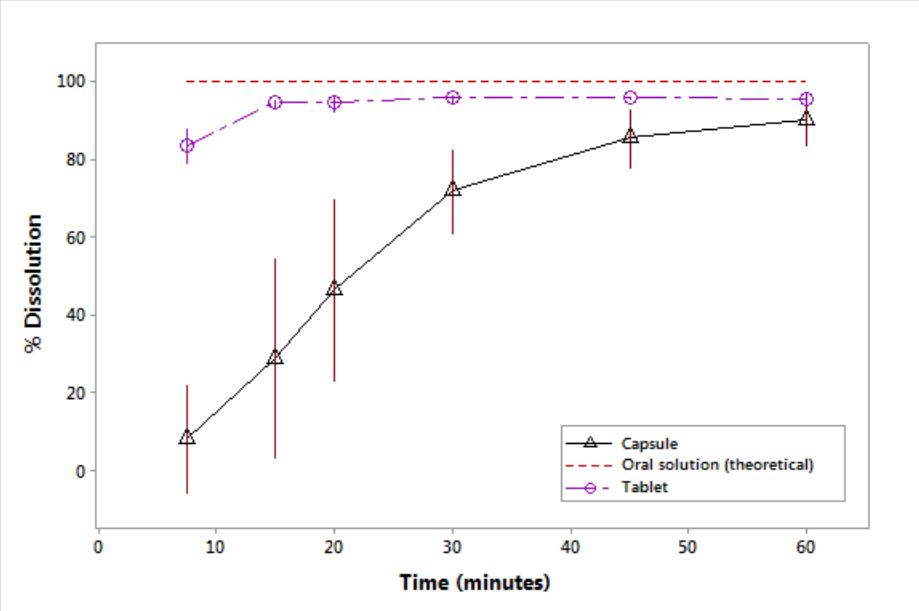
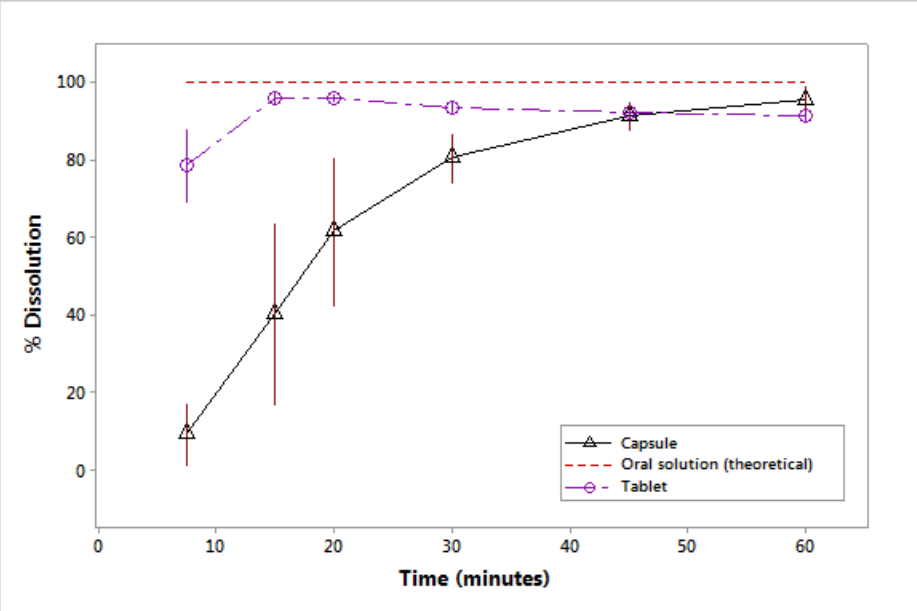


図 4　　試験 D5160C00005 で用いた第 I 相試験用錠剤及びカプセル剤（ともに 20 mg）の pH [redacted]での溶出挙動（試験液量 900 mL、パドル法、回転数：50 rpm、N=6、平均±95%信頼区間）



2.7.1.3.1.3.2　AZD9291 を 80 mg の用量でカプセル剤及び第 I 相試験用錠剤として投与したときの薬物動態データの比較（AURA 試験の第 I 相パート）

ヒトへ初めて AZD9291 を投与し、安全性、忍容性、薬物動態及び抗腫瘍効果を検討した AURA 試験（D5160C00001）の第 I 相パートでは、進行 NSCLC 患者を対象に AZD9291 を 20~240 mg の範囲で用量漸増投与を行った。本試験では主にカプセル剤を投与したが、12 例の患者には AZD9291 の第 I 相試験用錠剤（用量：80 mg）を投与した。第 I 相試験用錠剤を投与され、薬物動態データが得られた患者は 11 例であった。当該薬物動態データから、血漿中 AZD9291 濃度推移はカプセル剤と第 I 相試験用錠剤とで同様であり、t_{max} の中央値は両製剤ともに 6 時間であった。第 I 相試験用錠剤投与後の AZD9291 の $t_{½}$は 48.6±6.5 時間（平均±標準偏差）であり、カプセル剤の値とほぼ同程度であった。

AZD9291 を 80 mg の用量でカプセル剤又は第 I 相試験用錠剤として 1 日 1 回反復経口投与し、定常状態における曝露量（$C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss}）を統計学的に比較した。結果を表 11に示す。$C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} における製剤間の比（第 I 相試験用錠剤／カプセル剤）を評価したところ、その 90%信頼区間は 1 を含んでおり、AZD9291 の曝露量は両製剤で類似していることが示唆された。

表 11 AZD9291 を 80 mg の用量でカプセル剤又は第 I 相試験用錠剤として 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の統計解析結果（AURA 試験の第 I 相パート、サイクル 2、第 1 日）

	カプセル剤		第 I 相試験用錠剤		比（第 I 相試験用錠剤／カプセル剤）	
薬物動態パラメータ	n	最小二乗幾何平均	n	最小二乗幾何平均	点推定値	90%信頼区間
AUC_{ss} (nM·h)	115	11930	35	11960	1.002	0.8613, 1.166
$C_{ss,max}$ (nM)	115	623.8	35	625.3	1.002	0.8584, 1.171

最小二乗幾何平均、その比及び 90 %信頼区間は製剤を固定効果とした混合効果モデルを用いて算出した。
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の表 99.2.11.12.1 から引用

AURA 試験の第 I 相パートで用いた第 I 相試験用錠剤（80 mg）及びカプセル剤（40 mg）の溶出性を pH [redacted] 及び [redacted] で比較した。溶出挙動は前述の 20 mg での第 I 相試験用錠剤及びカプセル剤の挙動と同様に、pH [redacted] ではいずれの製剤からの溶出も速やかであり、pH [redacted] ではカプセル剤において溶出が緩徐であった。溶出速度が異なるにも関わらず、AURA 試験の第 I 相パートにおいて AZD9291 の曝露量は第 I 相試験用錠剤とカプセル剤とでほぼ同様であった。このことから、*in vitro* での溶出速度の差異が AZD9291 の曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

カプセル剤と第 I 相試験用錠剤は同程度の曝露量を示したこと及びフィルムコーティング錠は第 I 相試験用錠剤と成分は同一であり組成も類似していることを考慮すると、特に用量調節を行うことなく臨床試験に導入することが可能と考えられた。主要な臨床試験である AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験では当該フィルムコーティング錠を用いた。

2.7.1.3.1.4 溶出試験成績及び曝露量の製剤間での比較

AZD9291 メシル酸塩は良好な生物薬剤学的特性を有し、pH [redacted] まで高い溶解度を示し、FDA の BCS 分類（FDA 2000）において高溶解度に区分される化合物と同様に、特に生物薬剤学的なリスクが生じる可能性は低いと考えられた。したがって、*in vitro* 溶出試験において良好な溶出挙動が得られた場合、*in vivo* での製剤性能を保証し得るものと推察された。なお、AZD9291 のカプセル剤及び錠剤は [redacted] pH の範囲（pH [redacted] 以下）で実施している。2.7.1.3.1.3項で溶出試験成績と *in vivo* での薬物動態データとの関連性を考察しており、AZD9291 の溶出速度は *in vivo* での吸収速度よりも速く、AZD9291 の吸収は溶出速度の影響を受けないものと推察された。pH [redacted] 及び pH [redacted] の試験液を用いて第 I 相試験用錠剤とフィルムコーティング錠の溶出を比較したところ、両試験液ともに 30 分でほぼ完全に溶出し、*in vitro* 溶出性は類似しており、ヒトにおいても同程度の曝露量が得られるものと推測された。これらのことから、*in vivo* での製剤性能を保証するために必要な *in vitro* 溶出特性の要件が明らかになっている（第 3 部 3.2.P.2.2 項 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT - DRUG PRODUCT 参照）。

AZD9291 を 80 mg の用量でカプセル剤、第 I 相試験用錠剤又はフィルムコーティング錠として投与した異なる臨床試験で認められた AZD9291 の曝露量を比較したところ、AZD9291 の曝露量は投与した製剤に依らず概ね同程度であった（表 12参照）。pH [redacted] 以上ではこれらの製剤間に溶出速度に差異が認められる（第 3 部 3.2.P.2.2 項 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT - DRUG PRODUCT 参照）にも関わらず、AZD9291 の曝露量は同程度であった。なお、曝露量の個体間変動はカプセル剤に比べ、第 I 相試験用錠剤又はフィルムコーティング錠の方が小さい傾向にあっ

た。これらの結果から、AZD9291 の曝露量は製剤からの AZD9291 の溶出速度による影響をほとんど受けないことが示唆された。

表 12　AZD9291 を 80 mg の用量で種々の製剤で投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ（AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）

薬物動態パラメータ	AURA 試験の第 I 相パート		AURA 試験の第 II 相延長コホート（T790M 変異を有する進行 NSCLC 患者）	AURA2 試験（T790M 変異を有する進行 NSCLC 患者）
	進行 NSCLC 患者	T790M 変異を有する進行 NSCLC 患者		
製剤	カプセル剤	第 I 相試験用錠剤	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
サイクル/日	サイクル 2 第 1 日	サイクル 2 第 1 日	サイクル 2 第 1 日	サイクル 3/第 1 日
N	115	35	183	192
t_{max}[a] (h)	4.08	6	6.00	5.92
	(0.97-12)	(2.03-12)	(1-23.97)	(0.97-23.37)
$C_{ss,max}$ (nM)	624 (53.8)	625.3 (43.3)	631 (44.9)	533 (42.9)
$C_{ss,min}$ (nM)	386 (56.6)	389 (51.5)	384 (51.0)	332 (48.7)
AUC_{ss} (nM·h)	11930 (51.8)	11960 (44.3)	11980 (46.2)	10180 (41.9)

注　幾何平均（変動係数[%]）
a　中央値（範囲）

In vitro 溶出試験において、カプセル剤に比べ錠剤の方が[redacted] pH の範囲において AZD9291 の溶出は速やかであった。したがって、*in vitro* で適切な溶出性能を示す製剤は *in vivo* での製剤性能が保証され得ると考えられた。2.7.1.3.1.5項、2.7.1.3.1.6項及び2.7.1.3.1.7項では、*in vitro* 溶出性能に基づき、製剤間の比較を行った。

錠剤からの溶出性能に影響を及ぼす可能性のある処方及び製造工程を変更し、AZD9291 の錠剤の溶出挙動を[redacted] pH の範囲（pH [redacted]、[redacted]及び [redacted]）で検討した。いずれの検討においても、溶出は速やかであり、各 pH で溶出率に差異は認められなかった。pH [redacted] 及び pH [redacted]では、AZD9291 が試験装置へ吸着したこと並びに AZD9291 の pKa（[redacted]）に近い pH [redacted] では成績に変動が認められたことから、これらの pH では頑堅な試験方法を確立することができなかった。また、pH [redacted]の溶出性能の評価に比べ、pH [redacted]及び pH [redacted]での溶出性能評価に基づき製剤を差別化することは困難であった。これを踏まえ、AZD9291 のフィルムコーティング錠の溶出性能の検討には [redacted] pH での溶出試験方法を用いることが適切であると考えられた。[redacted] pH で溶出試験を実施したところ、pH[redacted]、pH[redacted] 及び pH [redacted]のいずれにおいても製剤を同様に差別化することが可能であり、50 rpm 未満の回転数では成績の変動が増加した。

以上の結果、製剤開発過程、臨床試験用製剤における品質の保証、製剤の安定性試験において、pH [redacted]、50 rpm の回転数の溶出試験方法を用いた。当該試験方法は、AZD9291 のメシル酸塩の高い溶解度、製剤からの即放性、生物学的 pH 範囲で検討した製品性能、AZD9291 の *in vivo* での吸収特性に基づき選択した。溶出試験の方法及び結果は第 3 部 3.2.P.2.2 項 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT - DRUG PRODUCT を参照のこと。

2.7.1.3.1.5　異なる施設で製造したフィルムコーティング錠（主要な臨床試験で使用）の比較

主要な臨床試験である AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験では、AZD9291 のフィルムコーティング錠を用いた。当初、フィルムコーティング錠はスウェーデン アストラゼネカ社 Mölndal（AZ Mölndal）にて製造したが、試験途中で製造施設をスウェーデン アストラゼネカ社 Södertälje（AZ Södertälje）に変更した。AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験で主に用いたフィルムコーティング錠は AZ Södertälje で製造した製剤である。

AZD9291 メシル酸塩が良好な生物薬剤学的特性を示すことから、*in vitro* 溶出試験を実施することにより、異なる施設で製造された製剤の類似性を検討した。パドル法を用い、パドルの回転数を 50 rpm、試験液量を 900 mL とし、[redacted]的 pH の範囲（pH [redacted]、[redacted]及び [redacted]）で溶出試験を実施した。結果を図 5（pH [redacted]）、図 6（pH [redacted]）及び図 7（pH [redacted]）に示す。両製造施設のフィルムコーティング錠は pH [redacted] 及び [redacted] において 15 分で溶出率は 85%超であり、pH [redacted] では 30 分で溶出率は 85%超であった（pH [redacted] での f2 関数は [redacted]であった）。このことから、後期試験で用いたフィルムコーティング錠及び市販用のフィルムコーティング錠は製造施設に依らず同等であり、*in vivo* において同等の曝露量を示すものと予測された。これら *in vitro* 溶出試験の詳細は第 3 部 3.2.P.2.2 項 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT - DRUG PRODUCT を参照のこと。

図 5　異なる施設（AZ Mölndal あるいは AZ Södertälje）で製造したフィルムコーティング錠（AZ Mölndal 製：14-000015、AZ Södertälje 製：VAAC）の pH [redacted]での溶出挙動（試験液量 900 mL、パドル法、回転数 50 rpm、N=12、平均±95%信頼区間）

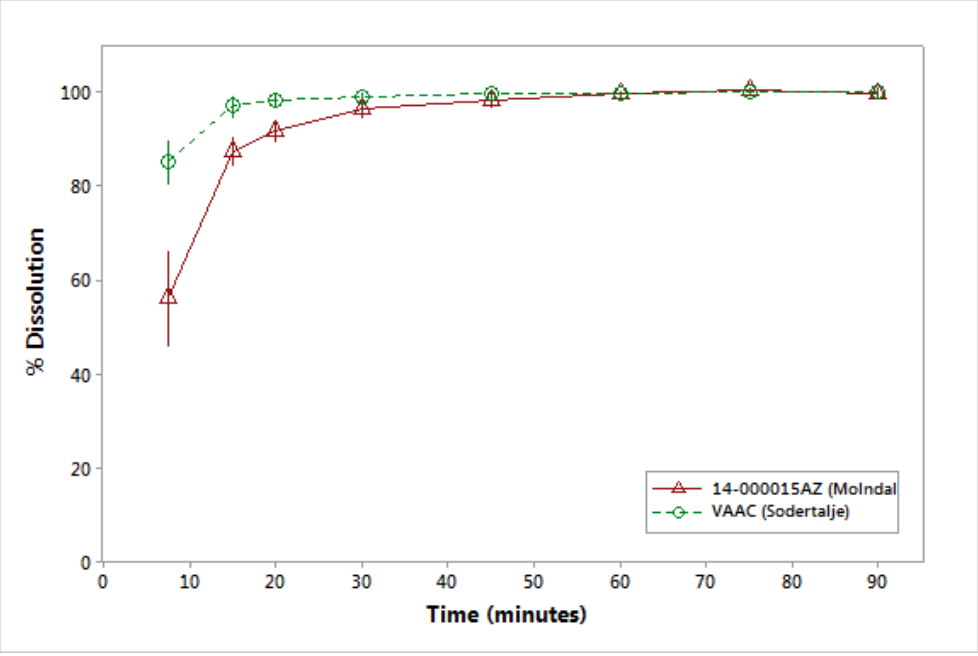


図 6　　異なる施設（AZ Mölndal あるいは AZ Södertälje）で製造したフィルムコーティング錠（AZ Mölndal 製：14-000015、AZ Södertälje 製：VAAC）の pH [redacted]での溶出挙動（試験液量 900 mL、パドル法、回転数 50 rpm、N=12、平均±95%信頼区間）

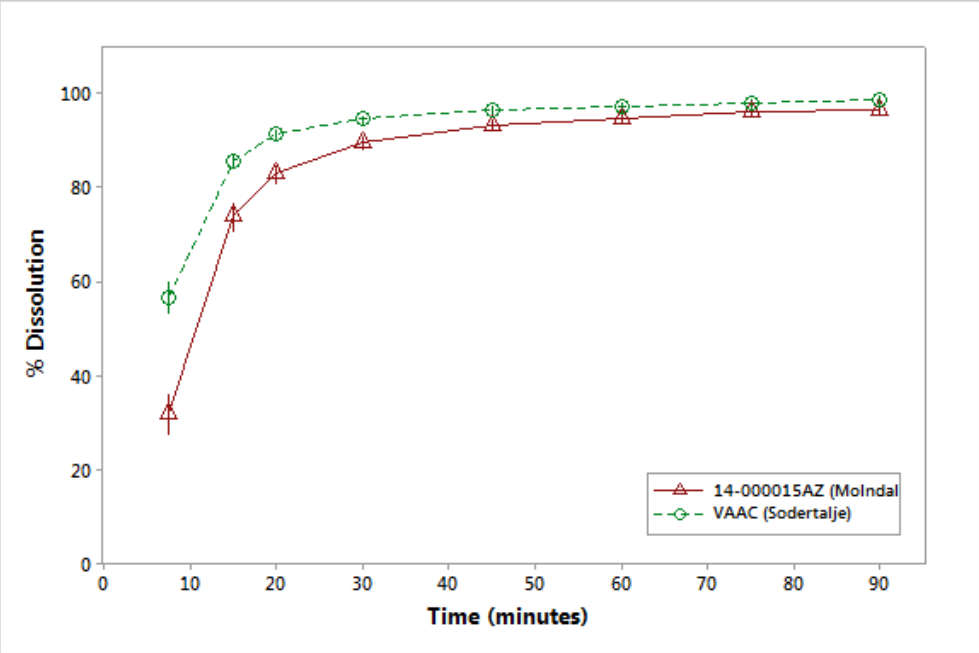
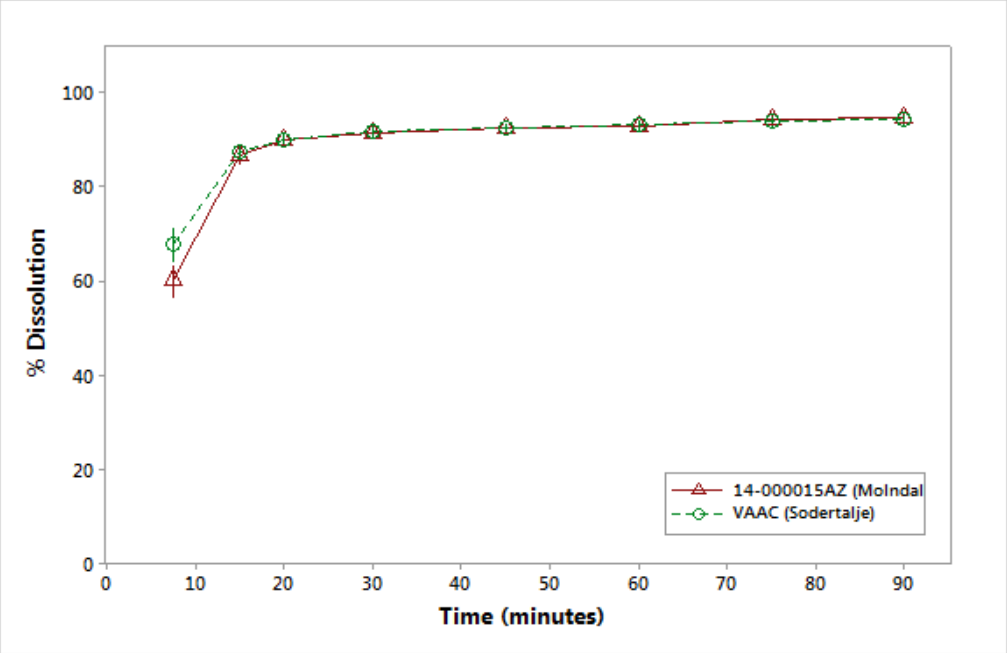


図 7　　異なる施設（AZ Mölndal あるいは AZ Södertälje）で製造したフィルムコーティング錠（AZ Mölndal 製：14-000015、AZ Södertälje 製：VAAC）の pH [redacted]での溶出挙動（試験液量 900 mL、パドル法、回転数 50 rpm、N=12、平均±95%信頼区間）



2.7.1.3.1.6　主要な臨床試験で用いたフィルムコーティング錠と市販用のフィルムコーティング錠との比較

市販用のフィルムコーティング錠は、刻印の有無を除き、主要な臨床試験で用いたフィルムコーティング錠と処方は同一である。後期試験で用いたフィルムコーティング錠には刻印が無いが、市販用のフィルムコーティング錠には刻印を施す。

市販用のフィルムコーティング錠と後期試験で用いたフィルムコーティング錠の *in vitro* 溶出性能を、40 mg 及び 80 mg の力価それぞれに対して、pH [redacted] の試験液を用いて検討した。結果を図 8（力価：40 mg）及び図 9（力価：80 mg）に示す。市販用のフィルムコーティング錠と後期試験で用いたフィルムコーティング錠ともに、15 分で溶出率は 85%超であった。これらのデータから、刻印の有無はフィルムコーティング錠からの AZD9291 の溶出に影響を及ぼさないことが示された。

図 8　フィルムコーティング錠（刻印有り又は刻印無し、ともに 40 mg）の pH [redacted] での溶出挙動（試験液量 900 mL、パドル法、回転数 50 rpm、N=6、平均±95%信頼区間）

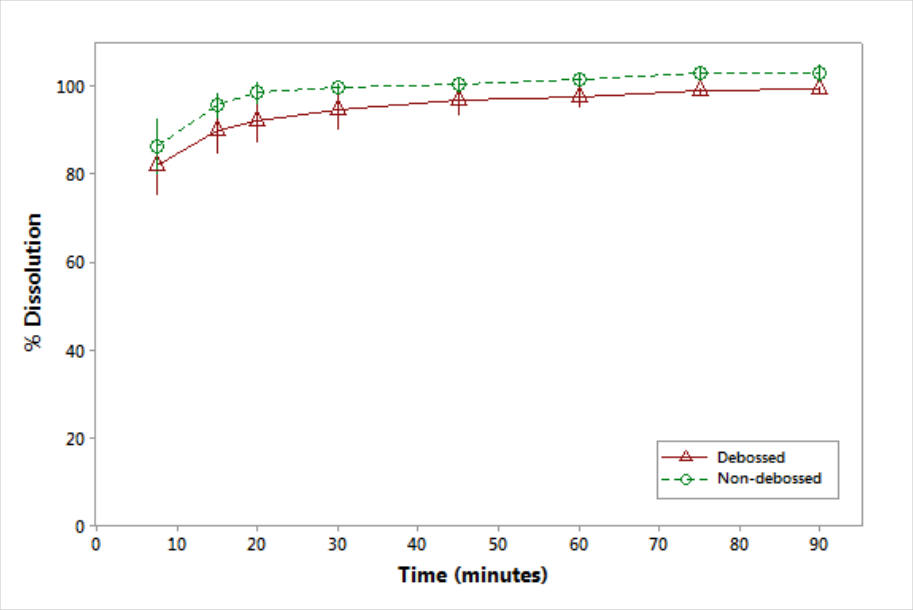
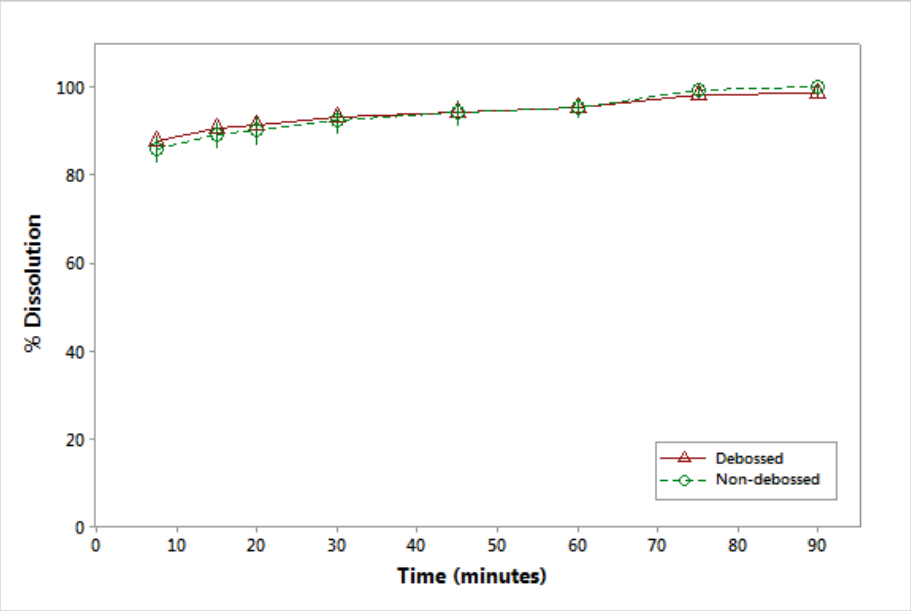


図 9　　フィルムコーティング錠（刻印有り又は刻印無し、ともに 80 mg）の pH [redacted]での溶出挙動（試験液量 900 mL、パドル法、回転数 50 rpm、N=6、平均±95%信頼区間）



2.7.1.3.1.7　力価の異なる市販用のフィルムコーティング錠（40 mg 及び 80 mg）の類似性

市販用のフィルムコーティング錠の製品性能を管理する目的で、パドル法を用い、試験液を pH [redacted] の[redacted]溶液 900 mL、37°C で、パドルの回転数を 50 rpm とする溶出試験方法を設定した。当該試験方法を用いて、フィルムコーティング錠に対し設定した有効期限内に、定期的に溶出試験を実施し、本剤の製品性能を保証した。現時点までに実施した臨床試験及び安定性試験で使用したフィルムコーティング錠（力価：40 mg 及び 80 mg）の溶出率は全ての製剤ロットで pH [redacted]において 30 分での溶出率は 85%超であった（第 3 部 3.2.P.5.4 項 BATCH ANALYSES FOR DRUG PRODUCT 参照）。また、*in vitro* 溶出試験の結果、[redacted] pH の範囲において、フィルムコーティング錠（力価：40 mg 及び 80 mg）からの AZD9291 の溶出は力価に依らず速やかであり、両力価のフィルムコーティング錠はいずれも市販用製剤として適切であることが示唆された（第 3 部 3.2.P.2.2 項 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT - DRUG PRODUCT 参照）。

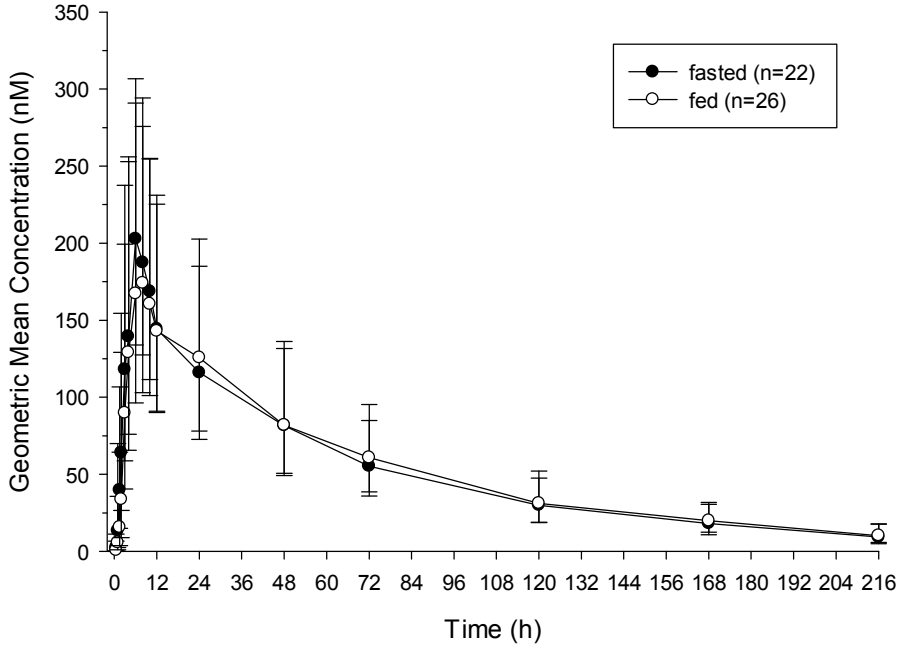
2.7.1.3.2　食事の影響

試験 D5160C00009 において、進行 NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠（市販用製剤）として投与したときのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討した。空腹時投与では AZD9291 を投与する 10 時間前から投与後 4 時間以上絶食とし、食後投与では 10 時間絶食し、投与 30 分前に高カロリーの高脂肪食を摂食した。AZD9291 錠を 80 mg の用量で空腹時及び食後に投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移を図 10に示す。薬物動態パラメータの要約は臨床薬理試験 2.7.2.5 項の表 24 に記載する。AZD9291 の $AUC_{(0–72)}$及び C_{max} の統計解析結果を表 13に示す。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 の曝露量に食事の影響はない」と判定する基準（70%～143%）の範囲内であった。なお、AZD9291 錠の食後投与と空腹時投与とで比較したところ、AZD9291 の t_{max} に食事による著しい影響は認められなかった。

試験 D5160C00009 に先立ち、試験 D5160C00005 では健康被験者を対象に AZD9291 を 20 mg の用量で第 I 相試験用錠剤として投与したときの食事の影響を検討した。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 $AUC_{(0\text{-}72)}$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（表 13参照）。

図 10　NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量で空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均）（試験 D5160C00009、パート A）



fasted　フィルムコーティング錠（用量：80 mg）を空腹時に投与
fed　フィルムコーティング錠（用量：80 mg）を高脂肪食摂取後に投与
注　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均値、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

表 13　健康被験者又は NSCLC 患者に AZD9291 を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの AZD9291 の曝露量の統計解析結果

試験（製剤、用量）	薬物動態パラメータ	空腹時投与		食後投与		比及びその 90%信頼区間（食後投与／空腹時投与）
		例数	幾何最小二乗平均	例数	幾何最小二乗平均	
D5160C00009 (フィルムコーティング錠、80 mg)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	22	7399	26	7847	106.1 (94.8 ~ 118.6)
	C_{max} (nM)	22	224.3	25	208.0	92. 8 (81.4 ~ 105.7)
D5160C00005 (第 I 相試験用錠剤、20 mg)	AUC (nM·h)	16	1419	14	1691	119.1 (110.7 ~ 128.2)
	C_{max} (nM)	16	29.3	14	33.4	113. 9 (102.4 ~ 126.7)

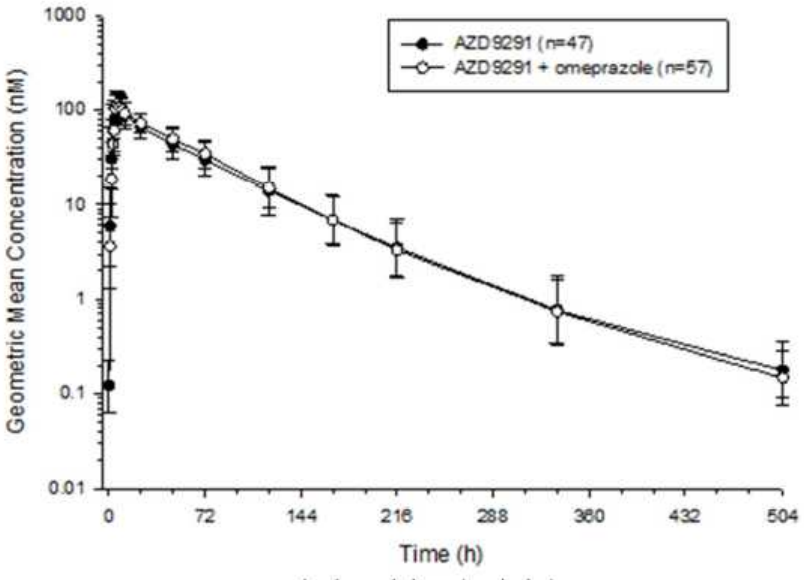
試験 D5160C00005 の治験総括報告書 表 11.2.15 及び試験 D5160C00009 の治験総括報告書表 11.2.19 より引用

試験 D5160C00009（パート A）及び試験 D5160C00005（パート B）の成績を鑑み、AZD9291 は空腹時、食後いずれの条件でも服用可能と考えられる。

2.7.1.3.3　胃内 pH が AZD9291 の曝露量に及ぼす影響

海外臨床試験（試験 D5160C00010）において、健康被験者に AZD9291 のフィルムコーティング錠（力価：80 mg）を空腹時に単回経口投与したときの AZD9291 の体内動態に及ぼす胃内 pH の影響を検討した。オメプラゾールを 40 mg の用量で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、胃内 pH を上昇させた条件で AZD9291 を投与した場合とオメプラゾールの前投与なしに AZD9291 を投与した場合とで体内動態を比較した。本試験で得られた血漿中 AZD9291 濃度推移を図 11に示す。薬物動態パラメータは臨床薬理試験 2.7.2.5.1 項 表 23 に示す。AZD9291 の AUC、$AUC_{(0-72)}$、C_{max} 及び t_{max} の統計解析結果を表 14に示す。AZD9291 の t_{max} の中央値はオメプラゾールの前投与を行わなかった場合で 6.00 時間（範囲は 5.00～48.08 時間）、前投与を行った場合で 6.00 時間（範囲は 3.00～12.10 時間）であった。オメプラゾールの前投与を行わなかった場合に比べ、行った場合で AZD9291 の AUC、$AUC_{(0-72)}$及び C_{max} はそれぞれ 7%、7%及び 2%増加した。AZD9291 の AUC、$AUC_{(0-72)}$及び C_{max} の比（前投与を行った場合／行わなかった場合）の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった。錠剤からの AZD9291 の溶出は[redacted] pH の範囲において速やかであったことから、胃内 pH の変動が AZD9291 の吸収に影響を及ぼす可能性は低いと推察されたが、本臨床試験成績から胃内 pH は AZD9291 の曝露量に臨床上特に問題となるような影響を及ぼさないことが確認された。したがって、AZD9291 は胃内 pH に影響を及ぼす薬剤と用量調節することなく併用することが可能であると考えられた。

図 11　健康被験者にオメプラゾールを 40 mg の用量で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した後に又はオメプラゾールの前投与なしに AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠として単回経口投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均）（試験 D5160C00010）



注　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均値、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

表 14　健康被験者にオメプラゾールを 40 mg の用量で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した後に、又はオメプラゾールの前投与なしに AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠として単回経口投与したときの AUC、$AUC_{(0-72)}$及び C_{max} の統計解析結果（試験 D5160C00010）

被験物質	薬物動態パラメタ	例数 [a]	最小二乗幾何平均		比及びその 90%信頼区間（オメプラゾールの前投与あり／オメプラゾールの前投与なし）
			オメプラゾールの前投与あり	オメプラゾールの前投与なし	
AZD9291	AUC (nM·h)	53	6690	6273	106.7 (100.3, 113.5)
	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	54	4404	4105	107.3 (100.3, 114.8)
	C_{max} (nM)	57	127.8	125.8	101.7 (94.7, 109.2)

a　オメプラゾールの前投与なしの例数は 47 例
試験 D5160C00010 の治験総括報告書 表 11.2.10 より引用

2.7.1.4　付録

2.7.1.4.1　生物薬剤学試験の要約表

生物薬剤学試験も含め臨床試験で得られた薬物動態パラメータは全て臨床薬理試験の 2.7.2.5.項に要約する。

In vitro 溶出試験及びその結果の要約は第 3 部 3.2.P.2.2 項 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT - DRUG PRODUCT に記載する。

2.7.1.4.1　分析法の要約

表 15　　臨床試験で用いた分析法の概略

臨床試験番号	分析対象	試料	分析法	バリデーション試験[c]
D5160C00001	AZD9291、AZ7550 及び AZ5104	血漿	HB-12-128[a] 及び HB-13-050[b]	8277090[a] 及び 8289473[b]
D5160C00002	AZD9291、AZ7550 及び AZ5104	血漿	HB-12-128[a] 及び HB-13-050[b]	8277090[a] 及び 8289473[b]
D5160C00005	AZD9291、AZ7550 及び AZ5104	血漿	HB-12-128[a] 及び HB-13-050[b]	8277090[a] 及び 8289473[b]
D5160C00009	AZD9291、AZ7550 及び AZ5104	血漿	HB-12-128[a] 及び HB-13-050[b]	8277090[a] 及び 8289473[b]
D5160C00010	AZD9291、AZ7550 及び AZ5104	血漿	HB-12-128[a] 及び HB-13-050[b]	8277090[a] 及び 8289473[b]
D5160C00011	AZD9291、AZ7550 及び AZ5104	血漿 尿	HB-12-128[a] HB-14-001	8277090[a] 8297669
D5160C00012	AZD9291、AZ7550 及び AZ5104	血漿	HB-12-128[a] 及び HB-13-050[b]	8277090[a] 及び 8289473[b]
	イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール	血漿	HB-14-034	0000/495 及び 8303343
D5160C00013	AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 リファンピシン	血漿 血漿	HB-12-128[a] 及び HB-13-050[b] RIFHPC	8277090[a] 及び 8289473[b] 8251203 及び 2100-365
	4β-OHC	血漿	AS-BA-0145	8254-671
D5160C00014	AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 シンバスタチン及びオープンアシド体（シンバスタチン酸）	血漿 血漿	HB-12-128[a] SIMHPC	8289473[b] 2100-823、0000-514 及び 000-621
	4β-OHC	血漿	AS-BA-0145	8311436 及び 8254-671
D5160C00019	AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 ロスバスタチン 4β-OHC	血漿 血漿 血漿	HB-12-128[a] ZD4HPP[d] AS-BA-0145	8289473[b] 6569-223 8254-671

a　低濃度の試料測定用
b　高濃度の試料測定用
c　バリデーション報告書は第 4 部参照
d　実際の測定対象試料は緩衝液を添加した血漿試料であるが、測定結果は血漿中のロスバスタチン濃度に換算して報告した。

表 16　　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C00001）

臨床試験番号	測定対象	試料	QC 試料の濃度 (ng/mL)	n	真度 (%)	精度 (%)
D5160C00001	AZD9291	血漿 (低濃度範囲)	0.075	75	99.0	8.8
			1.00	75	99.9	5.1
			20.0	75	99.4	5.5
			100	35	89.6	11.8
	AZ7550		0.075	71	95.8	7.0
			1.00	71	99.7	4.5
			20.0	71	96.3	4.8
			100	27	99.5	7.4
	AZ5104		0.075	71	99.8	5.1
			1.00	71	102	5.0
			20.0	71	99.5	6.4
			100	27	102	5.1
	AZD9291	血漿 (高濃度範囲)	24.0	224	102	8.5
			280	224	101	6.1
			3,200	224	100	5.9
	AZ7550		2.40	219	100	9.4
			28.0	219	100	8.4
			320	219	100	7.4
	AZ5104		2.40	221	99.6	7.7
			28.0	221	100	6.9
			320	221	101	7.1

表 17　　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C00002）

臨床試験番号	測定対象	試料	QC 試料の濃度 (ng/mL)	n	真度 (%)	精度 (%)
D5160C00002	AZD9291	血漿 (低濃度範囲)	0.075	24	102	10.4
			1.00	24	99.2	3.4
			20.0	24	100	6.0
	AZ7550		0.075	26	95.6	10.7
			1.00	26	97.0	4.2
			20.0	26	93.0	3.7
	AZ5104		0.075	26	104	11.7
			1.00	26	102	4.3
			20.0	26	100	4.9
	AZD9291	血漿 (高濃度範囲)	24.0	96	101	7.8
			280	96	102	5.5
			3,200	96	100	5.5
	AZ7550		2.40	96	99.6	8.3
			28.0	96	100	5.1
			320	96	100	4.7
	AZ5104		2.40	96	102	8.2
			28.0	96	104	7.1
			320	96	102	5.6

表 18　　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C00005）

臨床試験番号	測定対象	試料	QC 試料の濃度 (ng/mL)	n	真度 (%)	精度 (%)
D5160C00005	AZD9291	血漿 (低濃度範囲)	0.075	57	97.3	6.8
			1.00	57	99.7	5.4
			20.0	57	101	5.5
	AZ7550		0.075	57	95.6	13.6
			1.00	57	98.5	5.1
			20.0	57	96.0	4.1
	AZ5104		0.075	57	99.3	12.4
			1.00	57	101	5.0
			20.0	57	101	5.5
	AZD9291	血漿 (高濃度範囲)	24.0	8	106	3.4
			280	8	101	5.0
			3,200	8	98.4	7.8
	AZ7550		2.40	2	94.6	NC
			28.0	2	98.2	NC
			320	2	95.9	NC
	AZ5104		2.40	2	101	NC
			28.0	2	101	NC
			320	2	98.1	NC

表 19　　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C00009）

臨床試験番号	測定対象	試料	QC 試料の濃度 (nM)	n	真度 (%)	精度 (%)
D5160C00009	AZD9291	血漿 (低濃度範囲)	0.150	22	94.0	5.6
			2.00	22	94.5	8.5
			40.0	22	112.0	5.5
	AZ7550		0.154	22	103.2	7.1
			2.06	22	102.4	3.7
			41.2	22	97.8	3.3
	AZ5104		0.154	22	99.4	3.4
			2.06	22	99.5	4.8
			41.2	22	100.7	3.1
	AZD9291	血漿 (高濃度範囲)	48.0	34	106.7	11.0
			560	34	105.9	5.1
			6,400	34	105.6	6.1
	AZ7550		4.94	34	101.4	6.6
			57.7	34	98.6	5.4
			659	34	100.3	7.0
	AZ5104		4.94	34	100.6	6.1
			57.7	34	101.2	6.7
			659	34	100.6	3.9

表 20　　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C00010）

臨床試験番号	測定対象	試料	QC 試料の濃度 (nM)	n	真度 (%)	精度 (%)
D5160C00010	AZD9291	血漿 (低濃度範囲)	0.150	36	98.7	5.7
			2.00	36	98.0	4.9
			40.0	36	108	6.1
	AZ7550		0.154	36	97.4	7.5
			2.06	36	102	4.7
			41.2	36	94.9	2.7
	AZ5104		0.154	36	101	5.8
			2.06	36	100	5.1
			41.2	36	102	5.7
	AZD9291	血漿 (高濃度範囲)	48.0	52	104	8.4
			560	52	103	5.8
			6,400	52	101	5.3
	AZ7550		4.94	52	98.4	6.1
			57.7	52	97.7	5.0
			659	52	98.0	4.8
	AZ5104		4.94	52	102	8.4
			57.7	52	103	6.6
			659	52	101	5.3

表 21　　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C000011）

臨床試験番号	測定対象	試料	QC 試料の濃度 (ng/mL)	n	真度 (%)	精度 (%)
D5160C000011	AZD9291	血漿	0.075	10	103	7.2
			1.00	10	101	3.9
			20.0	10	103	3.4
	AZ7550		0.075	10	93.3	4.8
			1.00	10	97.3	3.9
			20.0	10	94.5	3.4
	AZ5104		0.075	10	104	7.1
			1.00	10	102	5.4
			20.0	10	104	4.9
	AZD9291	尿	1.50	10	103	6.5
			20.0	10	105	5.8
			400	10	101	7.9
	AZ7550		1.50	10	92.7	9.4
			20.0	10	93.5	2.8
			400	10	94.0	2.2
	AZ5104		1.50	10	102	4.2
			20.0	10	105	2.6
			400	10	95.3	3.5

表 22　　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C000012）

臨床試験番号	測定対象	試料	QC 試料の濃度 (nM)	n	真度 (%)	精度 (%)
D5160C000012	AZD9291	血漿 (低濃度範囲)	0.150	26	101.3	6.2
			2.00	26	98.5	5.3
			40.0	26	110.8	4.5
	AZ7550		0.154	26	98.1	7.0
			2.06	26	100.0	5.6
			41.2	26	95.4	3.3
	AZ5104		0.154	26	100.0	6.1
			2.06	26	97.6	3.3
			41.2	26	100.2	3.3
	AZD9291	血漿 (高濃度範囲)	48.0	34	104.4	9.8
			560	34	104.1	7.2
			6,400	34	103.9	5.7
	AZ7550		4.94	34	99.4	9.0
			57.7	34	98.8	7.1
			659	34	98.2	5.7
	AZ5104		4.94	34	99.8	7.6
			57.7	34	101.4	4.9
			659	34	100.9	7.6
	イトラコナゾール	血漿	6.00 (ng/mL)	20	97.0	12.0
			150 (ng/mL)	20	101.3	3.7
			750 (ng/mL)	20	100.3	4.4
			5000 (ng/mL)	14	96.6	3.6
	ヒドロキシイトラコナゾール		6.00 (ng/mL)	20	95.7	11.9
			150 (ng/mL)	20	99.3	5.9
			750 (ng/mL)	20	100.7	4.3
			5000 (ng/mL)	14	99.0	5.6

表 23　　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C000013）

臨床試験番号	測定対象	試料	QC 試料の濃度 (nM)	n	真度 (%)	精度 (%)
D5160C000013	AZD9291	血漿 (低濃度範囲)	0.150	2	104.7	NC
			2.00	2	101.5	NC
			40.0	2	105.0	NC
	AZ5104		0.154	2	96.1	NC
			2.06	2	96.6	NC
			41.2	2	95.1	NC
	AZD9291	血漿 (高濃度範囲)	48.0	48	103.1	10.3
			560	48	103.4	7.9
			6,400	48	103.9	7.3
	AZ7550		4.94	48	100.6	7.1
			57.7	48	101.2	6.2
			659	48	100.2	5.2
	AZ5104		4.94	48	99.4	5.8
			57.7	48	99.3	4.3
			659	48	99.5	3.3
	リファンピシン	血漿	150 (ng/mL)	24	99.3	5.6
			2,000 (ng/mL)	23	96.5	4.9
			28,000 (ng/mL)	24	101.4	5.5
			100,000 (ng/mL)	2	97.1	NC
	4β-OHC	血漿	7.73 (ng/mL)	14	157.8	145.1
			21.5 (ng/mL)	14	101.9	7.6
			71.7 (ng/mL)	14	91.6	26.3
			833 (ng/mL)	18	107.2	7.2

表 24　　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C000014）

臨床試験番号	測定対象	試料	QC 試料の濃度 (nM)	n	真度 (%)	精度 (%)
D5160C000014	AZD9291	血漿 (高濃度範囲)	48.0	32	107.7	7.9
			560	32	108.6	5.8
			6,400	32	106.6	5.5
	AZ7550		4.94	30	96.0	8.0
			57.7	30	97.4	5.7
			659	30	97.7	5.2
	AZ5104		4.94	30	102.2	7.3
			57.7	30	100.2	4.1
			659	30	100.9	5.2
	シンバスタチン	血漿	0.150 (ng/mL)	50	103.3	4.9
			5.00 (ng/mL)	50	101.4	4.7
			37.5 (ng/mL)	50	99.2	5.0
			250 (ng/mL)	22	97.6	5.9
	オープンアシド体（シンバスタチン酸）		0.150 (ng/mL)	46	100.7	5.3
			1.50 (ng/mL)	46	106.0	4.1
			7.50 (ng/mL)	46	112.1	3.5
			50.0 (ng/mL)	21	110.6	4.8
	4β-OHC	血漿	12.0 (ng/mL)	8	99.2	3.2
			60.0 (ng/mL)	8	94.8	2.9
			320 (ng/mL)	8	97.5	2.7

表 25　　各臨床試験の実試料測定において同時に測定した品質管理用試料（QC 試料）の測定結果要約（試験 D5160C000019）

臨床試験番号	測定対象	試料	QC 試料の濃度 (nM)	n	真度 (%)	精度 (%)
D5160C000019	AZD9291	血漿 (高濃度範囲)	48.0	26	98.3	8.3
			560	26	97.9	10.0
			6,400	26	99.8	8.0
	AZ7550		4.94	28	105.9	7.9
			57.7	28	108.5	5.3
			659	28	106.4	3.9
	AZ5104		4.94	28	98.6	6.9
			57.7	28	102.1	10.1
			659	28	101.4	6.5
	ロスバスタチン	血漿	0.060 (ng/mL)	52	97.2	8.2
			1.00 (ng/mL)	52	93.2	5.6
			15.0 (ng/mL)	52	95.3	4.7
			100 (ng/mL)	6	101.0	2.5
	4β-OHC	血漿	7.73 (ng/mL)	6	100.6	13.9
			21.5 (ng/mL)	6	105.6	11.6
			71.7 (ng/mL)	6	98.3	14.6
			71.7[a] (ng/mL)	3	117.4	6.0

a　希釈時の真度及び精度検討用の QC 試料

表 26　　生体試料分析法の再現性を確認する目的で、測定済みの試料の残余分を再測定（ISR）結果の要約

臨床試験番号	分析対象	試料	ISR 試料数	測定結果が許容基準を満たした試料の割合(%)
D5160C00001	AZD9291	血漿 (低濃度範囲)	40	97.5
		血漿 (高濃度範囲)	363	71.6
	AZ7550	血漿 (低濃度範囲)	42	95.2
		血漿 (高濃度範囲)	363	95.3
	AZ5104	血漿 (低濃度範囲)	42	92.9
		血漿 (高濃度範囲)	363	95.3
D5160C00002	AZD9291	血漿 (高濃度範囲)	190	87.4
		血漿(低濃度範囲)	21	95.2
	AZ7550	血漿(高濃度範囲)	190	98.4
		血漿(低濃度範囲)	20	90.0
	AZ5104	血漿(高濃度範囲)	190	93.7
		血漿(低濃度範囲)	20	95.0
D5160C00005	AZD9291	血漿	124	86.3
	AZ7550	血漿	124	94.4
	AZ5104	血漿	124	96.0
D5160C00009	AZD9291	血漿 (高濃度範囲)	76	88.2
		血漿 (低濃度範囲)	34	100
	AZ7550	血漿 (高濃度範囲)	76	94.7
		血漿 (低濃度範囲)	34	100
	AZ5104	血漿 (高濃度範囲)	76	93.4
		血漿 (低濃度範囲)	34	97.1
D5160C00010	AZD9291	血漿 (高濃度範囲)	107	77.6
		血漿 (低濃度範囲)	51	100
	AZ7550	血漿 (高濃度範囲)	107	91.6
		血漿 (低濃度範囲)	51	100
	AZ5104	血漿 (高濃度範囲)	107	92.5
		血漿 (低濃度範囲)	51	94.1

表 26　　生体試料分析法の再現性を確認する目的で、測定済みの試料の残余分を再測定（ISR）結果の要約

臨床試験番号	分析対象	試料	ISR 試料数	測定結果が許容基準を満たした試料の割合(%)
D5160C00011	AZD9291	血漿	24	87.5
		尿	24	100
	AZ7550	血漿	24	100
		尿	24	100
	AZ5104	血漿	24	96
		尿	24	100
D5160C000012	AZD9291	血漿 (高濃度範囲)	70	92.9
			40	90.0
	AZ7550		70	92.9
			40	100
	AZ5104		70	95.7
			40	100
	イトラコナゾール	血漿	34	97.1
	ヒドロキシイトラコナゾール		34	97.1
D5160C000013	AZD9291	血漿 (高濃度範囲)	121	97.5
	AZ7550		121	100
	AZ5104		121	93.4
	リファンピシン	血漿	46	97.8
D5160C000014	AZD9291	血漿 (高濃度範囲)	74	91.9
	AZ7550		74	95.9
	AZ5104		74	95.9
	シンバスタチン	血漿	121	92.5
	オープンアシド体（シンバスタチン酸）		118	89.8
D5160C000019	AZD9291	血漿 (高濃度範囲)	68	98.5
	AZ7550		67	100
	AZ5104		68	100
	ロスバスタチン	血漿	130	94.0

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]

2.7.2 臨床薬理試験

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	9
	概括	14
2.7.2.1	背景及び概観	17
2.7.2.1.1	AZD9291 の臨床薬理試験の目的及び範囲	17
2.7.2.1.2	ヒト生体試料試験の概観	19
2.7.2.1.2.1.1	蛋白結合率	19
2.7.2.1.2.1.2	代謝	19
2.7.2.1.2.1.3	薬物相互作用	20
2.7.2.1.3	臨床薬理試験の概観	20
2.7.2.1.3.1	健康被験者：用量制限	20
2.7.2.1.3.2	臨床薬物動態	21
2.7.2.1.3.2.1	単回投与時の薬物動態	21
2.7.2.1.3.2.2	反復投与の薬物動態	22
2.7.2.1.3.2.3	健康被験者を対象にした臨床試験	22
2.7.2.1.3.2.4	薬物相互作用試験	23
2.7.2.1.3.2.5	母集団薬物動態解析	23
2.7.2.1.3.2.6	実施中の臨床薬理試験	23
2.7.2.1.3.3	臨床薬力学	23
2.7.2.2	個々の試験結果の要約	24
2.7.2.2.1	本概要にデータを引用した *in vitro* 試験、臨床試験及び併合データを用いた母集団薬物動態解析の一覧	25
2.7.2.2.2	個々の臨床試験の概略	31
2.7.2.2.2.1	健康被験者を対象に AZD9291 の体内動態を検討した臨床試験の概略	31
2.7.2.2.2.1.1	試験 D5160C00005	31
2.7.2.2.2.1.2	試験 D5160C00010	31
2.7.2.2.2.1.3	試験 D5160C00011	31
2.7.2.2.2.2	患者を対象に AZD9291 の体内動態を検討した臨床試験の概略	32
2.7.2.2.2.2.1	AURA 試験（試験 D5160C00001）の第 I 相パート	32
2.7.2.2.2.2.2	AURA 試験（試験 D5160C00001）の第 II 相延長コホート	34
2.7.2.2.2.2.3	AURA2 試験（試験 D5160C00002）	36
2.7.2.2.2.2.4	試験 D5160C00009	37
2.7.2.2.2.2.5	試験 D5160C00012	37
2.7.2.2.2.2.6	試験 D5160C00013	39
2.7.2.2.2.2.7	試験 D5160C00014	41
2.7.2.2.2.2.8	試験 D5160C00019	43
2.7.2.2.2.3	AZD9291 の体内動態に及ぼす内因性の要因による影響	44
2.7.2.2.2.4	AZD9291 の体内動態に及ぼす外因性の要因による影響	44

2.7.2.2.2.5　AZD9291 の薬力学を検討した臨床試験の概略 44
2.7.2.2.2.5.1　患者を対象に AZD9291 の薬力学を検討した臨床試験の概略 44
2.7.2.2.2.6　母集団薬物動態－薬力学解析の概略 44
2.7.2.2.2.6.1　AURA 試験、AURA2 試験及び試験 D5160C00005 のデータを併合して実施した母集団薬物動態解析 44
2.7.2.2.2.6.2　AURA 試験及び AURA2 試験のデータを用いて実施した薬物動態－薬力学解析 46
2.7.2.2.2.6.3　AURA2 試験においてデジタル心電図により評価した QT/QTc 間隔と血漿中 AZD9291 濃度との関連性の解析 47
2.7.2.2.2.6.4　AURA 試験の第 I 相パート及び AURA2 試験で得られたデジタル心電図の成績を用いて実施した QT/QTc 間隔と血漿中 AZD9291 濃度との関連性の解析 48
2.7.2.2.2.6.5　AURA 試験及び AURA2 試験のデータを用いて実施した薬物動態－薬力学解析（血液学的検査値［好中球数、白血球数及び血小板数］の変化との関連性の検討） 50
2.7.2.2.2.6.6　AURA 試験及び AURA2 試験のデータを用いて実施した薬物動態－薬力学解析（ILD 又は ILD 様事象発現との関連性の検討） 51

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 52

2.7.2.3.1　健康被験者における AZD9291 の体内動態 52
2.7.2.3.1.1　吸収 52
2.7.2.3.1.2　分布 53
2.7.2.3.1.3　代謝及び排泄 54
2.7.2.3.1.4　単回投与時の血漿中濃度 57
2.7.2.3.1.5　用量比例性 58

2.7.2.3.2　進行 NSCLC 患者における AZD9291 の体内動態 58
2.7.2.3.2.1　吸収 58
2.7.2.3.2.2　分布 59
2.7.2.3.2.3　代謝及び排泄 59
2.7.2.3.2.4　用量比例性 60
2.7.2.3.2.5　単回投与時の血漿中濃度 60
2.7.2.3.2.6　反復投与時の血漿中濃度 63
2.7.2.3.2.7　母集団薬物動態解析 68

2.7.2.3.3　AZD9291 の体内動態に及ぼす内因性要因の影響 68
2.7.2.3.3.1　人種又は民族 69
2.7.2.3.3.1.1　ノンコンパートメント解析による評価 69
2.7.2.3.3.1.2　母集団薬物動態解析による評価 79
2.7.2.3.3.2　年齢 80
2.7.2.3.3.3　腎機能障害 81
2.7.2.3.3.4　肝機能障害 83
2.7.2.3.3.5　性別 86
2.7.2.3.3.6　体重及び肥満 86

2.7.2.3.4　AZD9291 の体内動態に及ぼす外因性要因の影響 88
2.7.2.3.4.1　食事 88
2.7.2.3.4.2　喫煙又はそれ以外のニコチン製品の使用 89

2.7.2.3.4.3 胃内 pH に影響を及ぼす薬剤 90
2.7.2.3.4.4 薬物相互作用 90
2.7.2.3.4.4.1 AZD9291 が受ける薬物相互作用 90
2.7.2.3.4.4.1.1 シトクロム P450 の分子種 90
2.7.2.3.4.4.1.2 トランスポーター 90
2.7.2.3.4.4.2 AZD9291 が受ける薬物相互作用を評価する臨床試験 91
2.7.2.3.4.4.2.1 CYP3A4 阻害剤が AZD9291 の曝露量に及ぼす影響 91
2.7.2.3.4.4.2.2 CYP3A 誘導剤が AZD9291 の曝露量に及ぼす影響 91
2.7.2.3.4.4.3 AZD9291 が及ぼす薬物相互作用 93
2.7.2.3.4.4.3.1 シトクロム P450 の阻害と誘導 94
2.7.2.3.4.4.3.2 トランスポーターの阻害 95
2.7.2.3.4.4.3.3 UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）の阻害 96
2.7.2.3.4.4.4 AZD9291 が及ぼす薬物相互作用を評価する臨床試験 96
2.7.2.3.4.4.4.1 CYP3A4 の基質（シンバスタチン）との薬物相互作用（試験 D5160C00014） 97
2.7.2.3.4.4.4.2 BCRP の基質（ロスバスタチン）との薬物相互作用（試験 D5160C00019） 97
2.7.2.3.4.4.4.3 4β-水酸化コレステロールを指標とした AZD9291 による CYP3A 誘導作用の検討 98
2.7.2.3.4.4.5 AZ5104 及び AZ7550 が関与する薬物相互作用 99

2.7.2.3.5 AZD9291 の薬力学、薬物動態－薬力学関係 100
2.7.2.3.5.1 薬力学、薬物動態－薬力学関係 100
2.7.2.3.5.2 患者を対象とした試験における曝露量－応答関係 100
2.7.2.3.5.2.1 AZD9291 の曝露量と有効性の関連性 100
2.7.2.3.5.2.2 AZD9291 の曝露量と主要な有害事象との関連性 101
2.7.2.3.5.2.3 AZD9291 の曝露量と QT/QTc 間隔との関連性 105
2.7.2.3.5.2.4 臨床推奨用量 107

2.7.2.4 特別な試験 109

2.7.2.5 付録 109

2.7.2.5.1 AZD9291、AZ5104 又は AZ7550 の薬物動態パラメータの要約 109

2.7.2.5.2 *In vitro* 試験結果の要約 167
2.7.2.5.2.1 *In vitro* 試験－蛋白結合 167
2.7.2.5.2.1.1 試験 VKS0890 167
2.7.2.5.2.1.2 試験 ADME-AZS-Wave4-120915（D9291 KPJ001） 168
2.7.2.5.2.1.3 試験 D9291 KMN006 168
2.7.2.5.2.1.4 試験 111123_CVB_KXZZ856 169
2.7.2.5.2.2 *In vitro* 試験－膜透過性、肝代謝及び薬物相互作用 170
2.7.2.5.2.2.1 試験 ADME-AZS-Wave4-140821 170
2.7.2.5.2.2.2 試験 ADME_025 171
2.7.2.5.2.2.3 試験 AZM121105-01 171
2.7.2.5.2.2.4 試験 ADME-AZS-Wave3-030516 172
2.7.2.5.2.2.5 試験 BE000021-23 173
2.7.2.5.2.2.6 試験 BE000021-25 174
2.7.2.5.2.2.7 試験 1302120 (00006CYP_IND_HHEP) 174

2.7.2.5.2.2.8 試験 PR12007/CC0406 (ONC.000-567-326) 175
2.7.2.5.2.2.9 試験 PR12188/CC0509 (00013CYP_IND_HepaRG_AZ13575104) 176
2.7.2.5.2.2.10 試験 DC13144 (00023CYP_IND_HepaRG_AZ13597550) 177
2.7.2.5.2.2.11 試験 ONC.000-558-496 (00001CYP_INH_LCMS_2) 177
2.7.2.5.2.2.12 試験 00001CYP_INH_LCMS_1 178
2.7.2.5.2.2.13 試験 ADME-AZS-Wave3-131125 178
2.7.2.5.2.2.14 試験 ONC.000-573-149 179
2.7.2.5.2.2.15 試験 00004CYP_INH_LCMS_1_AZ13575104 179
2.7.2.5.2.2.16 試験 00001CYP_INH_LCMS_2_AZ13575104 180
2.7.2.5.2.2.17 試験 00003CYP_TDI_LCMS_AZ13575104 180
2.7.2.5.2.2.18 試験 ADME-AZS-Wave3-130808 180
2.7.2.5.2.2.19 試験 ADME-AZS-Wave3-130909 181
2.7.2.5.2.2.20 試験 ADME-AZS-Wave4-141212 181
2.7.2.5.2.2.21 試験 00005CYP_TDI_LCMS_AZ13597550 182
2.7.2.5.2.2.22 試験 Covance 8296381 182
2.7.2.5.2.2.23 試験 13ASTRUKP2 182
2.7.2.5.2.2.24 試験 ONC.000-569-361 184
2.7.2.5.2.2.25 試験 XT128084 (KMN007) 185
2.7.2.5.2.2.26 試験 BE000458-32_AZ13552748 185
2.7.2.5.2.2.27 試験 13ASTRUKP7S3 186
2.7.2.5.2.2.28 試験 03052012_OATP1B1_inhib_AZ13552748 187
2.7.2.5.2.2.29 試験 BS000567_25_AZ13552748 187
2.7.2.5.2.2.30 試験 AZD9291 [redacted] 2 188
2.7.2.5.2.3 ヒト生体試料を用いた薬物動態試験の結果要約 189
2.7.2.5.2.3.1 試験 BE000343-65 189
2.7.2.5.2.3.2 試験 BE000343-71 190

表目次

表 1 承認申請時に実施中の臨床薬理試験の一覧 19
表 2 本概要にデータを引用した *in vitro* 試験の一覧 25
表 3 本概要にデータを引用した臨床試験の一覧 28
表 4 本概要にデータを引用した母集団薬物動態解析及び薬物動態－薬力学解析の一覧 30
表 5 健康被験者に AZD9291 を経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータの試験間比較 58
表 6 単回投与時（サイクル 0 第 1 日）の曝露量における用量比例性を検討する統計解析結果（AURA 試験の第 I 相パート） 60
表 7 反復投与時（サイクル 2 第 1 日）の曝露量における用量比例性を検討する統計解析結果（AURA 試験の第 I 相パート） 60
表 8 進行 NSCLC 患者及び健康被験者に AZD9291 を 20 mg 又は 80 mg の用量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ 62

表 9　AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験において、EGFR T790M 変異陽性進行 NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ（幾何平均及び変動係数［%］）……64
表 10　日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人に AZD9291 をカプセル剤として 80 mg 又は 160 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態（サイクル 2 第 1 日）における AZD9291 の薬物動態パラメータの要約……71
表 11　日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人に AZD9291 を錠剤として 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態（AURA 試験の第 II 相延長コホート：サイクル 2 第 1 日、AURA2 試験：サイクル 3 第 1 日）における AZD9291 の薬物動態パラメータの要約……75
表 12　イトラコナゾールとの併用による AZD9291 の C_{max} 及び AUC に対する影響（試験 D5160C00012、薬物動態解析対象集団）……91
表 13　リファンピシン併用による AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の対する影響（試験 D5160C00013、薬物動態解析対象集団）……92
表 14　AZD9291 による CYP 阻害の評価……95
表 15　AZD9291 によるトランスポーター阻害の評価……96
表 16　シンバスタチンの C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果（試験 D5160C00014、薬物動態解析対象集団）……97
表 17　ロスバスタチンの C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果（試験 D5160C00019、薬物動態解析対象集団）……98
表 19　健康被験者に AZD9291 を単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ……110
表 20　健康被験者に AZD9291 を単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ……111
表 21　健康被験者に AZD9291 を単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ……112
表 22　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ……113
表 23　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ……116
表 24　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ……119
表 25　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に反復経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ……122
表 26　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に反復経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ……125
表 27　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に反復経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ……129
表 28　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ……133
表 29　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ……139

表 30　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ 146
表 31　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を反復経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ 153
表 32　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を反復経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ 156
表 33　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を反復経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ 159
表 34　外因性要因を検討した薬物動態試験（薬物相互作用試験）で得られた併用薬の薬物動態パラメータ 162

図目次

図 1　8 例の健康男性被験者に[^{14}C]-AZD9291（1 μCi 含有）を 20 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中放射能及び AZD9291 濃度推移（幾何平均、試験 D5160C00011） 54
図 2　ヒトの尿糞便中に認められた AZD9291 の代謝物 56
図 3　ヒトに[^{14}C]-AZD9291 を単回経口投与したときの放射能の尿中及び糞便中累積排泄率（平均±標準偏差、試験 D5160C00011） 57
図 4　進行 NSCLC 患者に AZD9291 を単回経口投与したときの血漿中 AZD9291 濃度（幾何平均、AURA 試験の第 I 相パート、サイクル 0） 63
図 5　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 の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのサイクル 2 第 1 日（投与開始後第 22 日）における血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均） 65
図 6　AURA 試験の第 II 相延長コホートにおいて、進行 NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのサイクル 2 第 1 日（投与開始後第 22 日）における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度推移（幾何平均） 66
図 7　AURA2 試験において、進行 NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのサイクル 2 第 1 日（投与開始後第 22 日）における血漿中 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 濃度推移（幾何平均） 67
図 8　AURA2 試験において、進行 NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのトラフ血漿中 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 濃度（幾何平均） 68
図 9　AZD9291（カプセル剤）を 1 日 1 回反復経口投与したときの $C_{ss,max}$（nM）の投与量に対するプロット（J：日本人、N：日本人以外のアジア人及び R：非アジア人） 72

図 10　AZD9291（カプセル剤）を 1 日 1 回反復経口投与したときの AUC_{ss}（nM·h）の投与量に対するプロット（J：日本人、N：日本人以外のアジア人及び R：非アジア人）……72
図 11　AZD9291（カプセル剤）を反復経口投与したときのサイクル 2 第 1 日における患者集団別の AZD9291 の $C_{ss,max}$（用量で補正した値、nM/mg、箱ひげ図）……73
図 12　AZD9291（カプセル剤）を反復経口投与したときのサイクル 2 第 1 日における患者集団別の AZD9291 の AUC_{ss}（用量で補正した値、nM·h/mg、箱ひげ図）……73
図 13　AURA 試験の第 II 相延長コホートにおいて、AZD9291 をフィルムコーティング錠として 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのサイクル 2 第 1 日における AZD9291 の $C_{ss,max}$ の箱ひげ図……76
図 14　AURA 試験の第 II 相延長コホートにおいて、AZD9291 をフィルムコーティング錠として 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのサイクル 2 第 1 日における AZD9291 の AUC_{ss} の箱ひげ図……77
図 15　AURA2 試験において、AZD9291 をフィルムコーティング錠として 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのサイクル 3 第 1 日における AZD9291 の $C_{ss,max}$ の箱ひげ図……78
図 16　AURA2 試験において、AZD9291 をフィルムコーティング錠として 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのサイクル 3 第 1 日における AZD9291 の AUC_{ss} の箱ひげ図……79
図 17　患者の人種又は民族ごとに分類して用量で補正した AZD9291 の AUC_{ss} の箱ひげ図（左：アジア人 vs.非アジア人、右：日本人 vs.日本人以外のアジア人 vs.非アジア人）……80
図 18　患者の年齢に対する AZD9291 の AUC_{ss} の散布図……81
図 19　患者の CL_{cr} に対する AZD9291 の AUC_{ss} の散布図……82
図 20　腎機能障害の重症度別に示した AZD9291 の CL/F の箱ひげ図……83
図 21　患者のビリルビンに対する AZD9291 の AUC_{ss} の散布図……84
図 22　肝機能障害別（NCI-ODWG 基準）に示した AZD9291 の CL/F の箱ひげ図……85
図 23　男女別に示した AZD9291 の用量で補正した AUC_{ss} の箱ひげ図……86
図 24　患者の体重に対する AZD9291 の AUC_{ss} の散布図……87
図 25　体重の四分位点で分割した各群における AZD9291 の予測 AUC_{ss} の箱ひげ図……88
図 26　喫煙習慣別に示した AZD9291 の用量で補正した AUC_{ss} の箱ひげ図……89
図 28　奏効例又は非奏効例別に示した AZD9291 の AUC_{ss} の箱ひげ図……101
図 29　発疹の発現確率の実測値とロジスティック回帰モデルによる予測曲線……103
図 30　下痢の発現確率の実測値とロジスティック回帰モデルによる予測曲線……104
図 31　ILD 又は ILD 様事象の発現と AZD9291 の AUC_{ss} の関連性……104
図 32　血漿中 AZD9291 濃度に対する ΔQTcF の散布図及び AURA2 試験のデータを用いて線形混合効果モデルから得られた回帰直線……106
図 33　血漿中 AZD9291 濃度に対する ΔQTcF の散布図並びに AURA 試験の第 I 相パート及び AURA2 試験の併合データを用いてシグモイド E_{max} モデルから得られた回帰直線……107

略語及び専門用語一覧表

本概要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
α_1-AGP	α_1-酸性糖蛋白質
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
AUC_{ss}	定常状態における投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-72)}$	投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC	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
BCS	Biopharmaceutical classification system
BSA	ウシ血清アルブミン
CL_{int}	固有クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
$C_{ss,max}$	定常状態における最高血漿中濃度
CL/F	経口クリアランス
CL_R	腎クリアランス
CL_{ss}/F	定常状態における経口クリアランス
C_{min}	トラフ血漿中濃度
$C_{ss,min}$	定常状態におけるトラフ血漿中濃度
CV	変動係数
CVB	共有結合量
CYP	シトクロム P450
ECG	心電図
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 遺伝子エクソン 20 の 790 番目のアミノ酸であるスレオニンがメチオニンへ置換された二次的 EGFR 点突然変異
EMA	欧州医薬品庁
E_{max}	最大効果
f_{CVB}	共有結合率
FDA	米国食品医薬品局
FMO	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
HPLC-AMS	高速液体クロマトグラフィー－加速器質量分析
HPLC-MS	高速液体クロマログラフィー－質量分析
HPLC-MS/MS	高速液体クロマログラフィー－タンデム型質量分析
$HPLC\text{-}MS^n$	高速液体クロマログラフィー－多段階質量分析
HPLC-UV-MS	高速液体クロマログラフィー－UV 検出－質量分析
$HPLC\text{-}UV\text{-}MS^n$	高速液体クロマログラフィー－UV 検出－多段階質量分析

略語及び専門用語	用語の説明
HSA	ヒト血清アルブミン
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
$[I_2]$	最高腸内濃度
$[I_{in\ max}]$	最高総肝臓流入濃度
$[I_{in\ free}]$	非結合型の最高肝臓流入濃度
IC_{50}	50%阻害濃度
ILD	間質性肺疾患
INR	International normalized ratio
K_I	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
K_i	阻害定数
k_{inact}	最大不活性化速度定数
K_m	ミカエリス係数
LogD	分配係数
Log $K^{B/F}$	ヒト血漿における蛋白結合分画の遊離分画に対する対数比
LogP	分配係数
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDCK	イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来
MHLW	厚生労働省
ms	ミリ秒
NA	該当せず
NC	算出せず
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
NSCLC	非小細胞肺癌
OAT	Organic anionic transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cationic transporter
P_{app}	膜透過係数
PBPK	生理学的薬物速度論
P-gp	P-糖蛋白質
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 の補正式を用いて心拍数に対して補正した QT 間隔
QWBA	全身オートラジオグラフィー
R	阻害剤あるいは誘導剤の存在下または非存在下での固有クリアランスの比（存在下／比存在下）
R_{ac}	累積係数
RECIST	固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン
SD	標準偏差
$t_{½}$	終末相における消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間

略語及び専門用語	用語の説明
TCP	Temporal Change Parameter：定常状態における投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{ss}）を単回投与時の投与後 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（AUC）で除した値。この TCP の値が 1 の場合、体内動態に時間依存的変化はないと考えられる。
TKI	チロシンキナーゼ阻害薬
$t_{ss,max}$	定常状態における最高血漿中濃度到達時間
UPLC-MS/MS	超高速液体クロマトグラフィーータンデム型質量分析
UPLC-UV-MS	超高速液体クロマトグラフィーーUV 検出－質量分析
V_{ss}/F	定常状態におけるみかけの分布容積
V_z/F	みかけの分布容積
UGT	UDP-グルクロン酸転移酵素
ULN	基準値上限
WHO	世界保健機関

本概要内での取り決め

臨床試験名及び試験番号

本概要では、主要な臨床試験（下表参照）について、その試験を引用する場合には試験名を記載し、各試験の結果要約、試験の一覧等では適宜、試験名及び試験番号（試験 D5160C000XX）を併記した。試験名のない臨床試験では試験番号（試験 D5160C000XX）のみを記載した。

本概要で引用した主要な臨床試験

試験名	試験番号	内容
AURA 試験の第 I 相パート	試験 D5160C00001	活性型上皮成長因子受容体（EGFR）変異陽性の進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした試験 D5160C00001（AURA 試験）の第 I 相パート（用量漸増期と用量拡大期から成る）
AURA 試験の第 II 相延長コホート	試験 D5160C00001	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた EGFR T790M 陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした試験 D5160C00001（AURA 試験）の第 II 相延長コホート
AURA2 試験	試験 D5160C00002	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、EGFR チロシンキナーゼに活性型変異及び T790M 変異を有する進行 NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験

化合物名

本概要では、薬理学的に活性な未変化体を指す化合物名として、開発コードである「AZD9291」を用いた。また、2 種の活性代謝物を指す化合物名として「AZ5104」及び「AZ7550」を用いた。なお、試験報告書の表題を引用するにあたり、表題中にこれら化合物の旧名称（それぞれ AZ13552748、AZ13575104 及び AZ13597550）が使用されている場合は、旧名称のまま記載した。

他の文書との相互参照

本概要内で特定の箇所又は図表を参照する場合は、項番号又は図表番号のみを記載した。同一モジュール内の他の文書を参照する場合は、その文書名と項番号を記載した。例えば、生物薬剤学試験及び関連する分析法の第 2 項に記載されている成績を参照する場合、「生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2 項参照」と記載した。同様に、同一モジュール内の他の文書の図表を参照する場合、当該図表がある文書名、項番号及び図表番号を記載した（例：生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2 項、表 5 参照）。他のモジュールを参照する場合は、モジュール番号と項目番号を記載した（例：第 5 部 5.3.5.1.3 項）。非臨床試験報告書又は治験総括報告書を参照する場合は、試験名又は試験番号及び該当箇所を記載した（例：AURA2 試験の治験総括報告書の表 5 参照）。

データカットオフ日

データカットオフ日は、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 試験ともに 2015 年 5 月 1 日であった。薬物動態データのデータカットオフ日は、AURA

試験の第 I 相パートが 2015 年 4 月 29 日、AURA 試験の第 II 相延長コホートが 2014 年 12 月 22 日、AURA2 試験が 2015 年 1 月 12 日であった。

概括

AZD9291 は、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療中又は治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼに活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）を適応としてアストラゼネカ社が医薬品製造販売承認申請を行っている薬剤であり、80 mg を 1 日 1 回錠剤として進行 NSCLC 患者に投与する。本概要には臨床薬理試験成績を記載する。

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、臨床推奨用法・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。

- 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し、AZD9291 の体内動態に反復投与による影響は認められなかった。
- AZD9291 の吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 6～8 時間であった。ヒトに[^{14}C]-AZD9291 を投与したマスバランス試験の成績から、AZD9291 の吸収率は高い（80%超）ことが示唆された。
- AZD9291 の経口クリアランス（CL/F）は低値～中程度（母集団平均は 14.2 L/h［個体間変動は 45.6%］）であり、分布容積は大きかった（母集団平均は 986 L［個体間変動は 51.8%］）。AZD9291 の血漿からの消失は緩徐であり、$t_{½}$（平均±標準誤差）は約 48±2 時間であった。AZD9291 を 15 日間反復投与したとき、血漿中 AZD9291 濃度は比較的平坦な推移を示し、トラフ血漿中濃度（C_{min}）に対する最高血漿中濃度（C_{max}）の比は約 1.6 であった。血漿中 AZD9291 濃度は投与開始後第 15 日までには定常状態に到達するものと推察された。母集団薬物動態解析の結果、進行 NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における最高血漿中濃度（$C_{ss,max}$）及び投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{ss}）の母集団平均はそれぞれ 501 nM 及び 11258 nM·h であった。
- [^{14}C]-AZD9291 を健康被験者に単回経口投与したとき、放射能の総回収率は約 82%であり、放射能の多くは AZD9291 又は代謝物として糞便中に排泄された（糞便中排泄率は 67.8%）。84 日間での尿中排泄率は約 14.2%であり、尿中に排泄された AZD9291 は投与量の 1%未満であった。血漿に存在する AZD9291 及びその代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の量は放射能の 1%未満であり、放射能のほとんどは血漿蛋白に結合している可能性が示された。
- CYP3A4/5 を介した酸化及び脱アルキル化による代謝が AZD9291 の主要な消失経路であった。AZ5104 及び AZ7550 は、AZD9291 が CYP3A4 により脱メチル化を受けて生成した。ヒトに特異的なあるいはヒトでの生成量が特に多い代謝物は認められなかった。
- AZ5104 及び AZ7550 はともに活性代謝物であり、その血漿中濃度を臨床試験で測定した。定常状態において、AZ5104 及び AZ7550 の曝露量は AZD9291 の曝露量の約 10%であった。*In vitro* 試験で認められた薬理活性及びヒトでの曝露量を考慮すると、ヒトに AZD9291 を投与したときの薬理作用（有害事象及び有効性）は主に AZD9291 に起因するものであり、AZ5104 も一部寄与しているものと推察された。
- 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 の曝露量の間に関連性は認められなかった。また、National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準に従い、軽度肝機能障害を有する進行 NSCLC 患者と肝

機能の正常な進行 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 CL/F 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。肝機能障害の影響を検討する臨床試験（試験 D5160C00008）を現在実施中である。

- AZD9291 の腎クリアランス（CL_R）は小さく、全身クリアランスの 1%未満である。軽度、中等度及び重度腎機能障害を有する進行 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、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。したがって、AZD9291 は用量を調節することなく、軽度及び中等度腎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。重度及び末期腎機能障害を有する進行 NSCLC 患者に対する AZD9291 の投与経験は限られていることから、当該患者には慎重に投与する必要がある。腎機能障害の影響を検討する臨床試験は実施していない。
- 健康被験者の CL/F は進行 NSCLC 患者より高く、定常状態における AZD9291 の曝露量（AUC_{ss}）は進行 NSCLC 患者より健康被験者の方が 35%低かった。
- 母集団薬物動態解析の結果、患者の年齢、性別、体重、人種又は民族及び喫煙習慣に応じて、特に用量を調節する必要がないことが示唆された。
- 食事摂取及び胃内 pH の上昇によって AZD9291 の C_{max} 及び AUC は僅かに増加したが、その増加率は 20%未満であったことから、AZD9291 は食事の摂取及び胃内 pH に影響を及ぼす薬剤の併用に関係なく投与することが可能である。
- AZD9291 は血漿中で不安定であり、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き、AZD9291 の血漿蛋白結合率は高く、非結合率は 1%であると推測された。しかしながら、静的モデルを用いて、薬物相互作用の可能性を評価するに際しては、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。
- 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。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%（90%信頼区間：13%～27%）低下し、AUC は 24%（90%信頼区間：15%～35%）増加したものの、事前に定めた判定基準の範囲内であり、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。したがって、CYP3A4 阻害剤は AZD9291 の曝露量に影響を及ぼすこと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。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} は 78%（90%信頼区間：76%～81%）低下した。したがって、AZD9291 を強力な CYP3A 誘導剤（フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、セント・ジョーンズ・ワート［セイヨウオトギリソウ］等）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 に増量し、当該 CYP3A 誘導剤の投与中止した後 3 週以降に AZD9291 の用量を 80 mg に減量する必要がある。生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いたシミュレーションの結果から、AZD9291 を中程度又は弱い CYP3A 誘導剤と併用投与する際には、特に AZD9291 の用量調節は必要ないものと考えられた。

- 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。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：8%～23%）及び約 23%（90%信頼区間：6%～37%）低下した。このことから、AZD9291 による CYP3A の基質に対する影響は僅かであり、AZD9291 と CYP3A 基質との併用投与において特に AZD9291 の用量調節は必要ないものと考えられた。
- 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。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。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。
- 主要な臨床試験（AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の延長コホート及び AURA2 試験）で得られた成績を用いて曝露量－応答関係を解析したところ、定常状態における AZD9291 又は AZ5104 の曝露量（AUC_{ss}）と有効性の評価項目（EGFR-TKI による治療中又は治療後に進行が認められた、EGFR-TK に活性型変異及び T790M 変異を有する進行 NSCLC 患者における奏効率、腫瘍径の最良変化率、奏効期間）との間の明確な関連性は認められなかった。
- AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の延長コホート及び AURA2 試験で得られた成績を用いて曝露量－応答関係を解析したところ、定常状態における AZD9291 又は AZ5104 の曝露量（AUC_{ss}）の増加に伴い発疹、下痢及びその両方（発疹＋下痢）を発現した患者の割合は増加することが示された。間質性肺疾患（ILD）又は ILD 様事象を発現した患者の割合は AZD9291 又は AZ5104 の AUC_{ss} の増加に伴い増加する可能性が示された。40 mg、80 mg 及び 160 mg 投与群での AUC_{ss} の中央値における、モデルから予測された ILD 又は ILD 様事象の発現率はそれぞれ 1.0%（95%信頼区間：0.4%～2.3%）、2.4（95%信頼区間：1.5%～3.9%）及び 6.1%（95%信頼区間：4.1%～9.1%)であった。
- AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の延長コホート及び AURA2 試験で得られた成績を用いた曝露量－応答関係の解析結果から、AZD9291 を 80 mg の用量で投与したとき、12 週時点での好中球数、白血球数及び血小板数はそれぞれベースライン値に比べ、それぞれ 31.1%、27.2%及び 31.9%程度減少することが予測された。ベースライン値からの減少率が大きい患者（1000 例分のシミュレーションデータのうち 5 パーセント点）では、好中球数、白血球数及び血小板数はベースライン値からそれぞれ 74.0%、63.8%及び 57.7%程度減少するものと予測された。
- AURA2 試験において、AZD9291 投与に関連する QTc 間隔の延長が認められた。血漿中 AZD9291 濃度と QTc 間隔の延長との関連性を解析したところ、血漿中 AZD9291 濃度の 10 nM の増加に伴う、QTcF（Fredericia の補正式を用いて心拍数に対して補正した QT 間隔）の延長（時間を一致させたベースライン値からの変化）は 0.271 ms であり、90%信頼区間は 0.241～0.301 ms であった。当該解析から、80 mg の用量での AZD9291 の曝露量（$C_{ss,max}$）において、QTcF は 14.2 ms（90%信頼区間の上限値：15.8 ms）延長するものと予測された。
  解析に AURA 試験の第 I パートの成績を含めた場合、AZD9291 の QTcF に及ぼす影響はシグモイド E_{max} モデルで良好に記述された。当該シグモイド E_{max} モデルを用いた解析から、

ΔQTcF は臨床推奨用量の 80 mg で 10.9 ms［90%信頼区間上限：11.7 ms］、治療域を超える用量の 240 mg で 11.7 ms［90%信頼区間上限：12.7 ms］と推定された。

以上のように、現時点までに得られている臨床薬理試験成績から、AZD9291 の主要な薬物動態学的特性が明らかとなっており、*in vitro* 薬物動態試験の成績と併せて、臨床推奨用量の設定及び特殊集団及び相互作用に関する添付文書での記載内容の妥当性が示されていると考える。臨床薬物動態の観点からは、進行 NSCLC 患者に対する AZD9291 の用法・用量として 80 mg の 1 日 1 回投与は妥当であると考えられる。

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 AZD9291 の臨床薬理試験の目的及び範囲

本概要に記載した臨床薬理試験成績から、AZD9291 及びその代謝物である AZ5104 及び AZ7550 の薬物動態学的特性が明らかになった。健康被験者に AZD9291 を 20 mg 又は 80 mg の用量で単回経口投与したとき、並びに進行 NSCLC 患者に AZD9291 を 20～240 mg の用量範囲で単回又は反復経口投与したときの薬物動態を評価した。また、ヒトに[^{14}C]-AZD9291 を投与した試験から吸収、分布、代謝及び排泄に関する情報が得られた。80 mg の用量において、食事が AZD9291 の体内動態に及ぼす影響を検討した。さらに、胃内 pH が AZD9291 の体内動態に及ぼす影響も検討した。これらの臨床薬理試験成績を *in vitro* 薬物動態試験の成績とともに評価することで、臨床推奨用量の設定、特殊集団及び相互作用に関する添付文書での記載内容の妥当性が示されていると考える。

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、その強度は AZD9291 と異なっていた。AZ5104 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、臨床試験では、AZ5104 及び AZ7550 の曝露量も評価した。

毒性試験成績を鑑み、健康被験者を対象にした最初の臨床試験では、単回投与に限定し、用量を 20 mg 以下とすべきであると判断した。健康被験者を対象にした試験 D5160C00005 から得られた薬物動態の成績及び患者を対象に 240 mg までの用量を反復投与した臨床試験で得られた安全性及び忍容性の成績に基づき、健康被験者に対する曝露量制限を見直し、開発後期に実施した臨床薬理試験では単回投与への限定は維持するものの用量上限を 80 mg に引き上げた。用量が 80 mg を超える試験又は反復投与を行う試験では患者を対象とした。健康被験者を対象とした試験では、単回投与後に長期の休薬期間を設定できることから、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の消失プロファイルを明らかにすることが可能であった。

試験 D5160C00011 では、健康被験者に[^{14}C]-AZD9291 を 20 mg の用量で経口液剤として単回経口投与し、AZD9291 の代謝及び排泄を検討した。試験 D5160C00005 では、健康被験者を対象に、AZD9291 を 20 mg の用量で単回経口投与したときの AZD9291 の体内動態に及ぼす食事の影響を検討するとともに、AZD9291 を 20 mg の用量で液剤、カプセル剤又は第 I 相試験用錠剤として単回経口投与したときの曝露量を比較し、異なる製剤間での相対バイオアベイラビリティを検討し

た。さらに、試験 D5160C00010 では、健康被験者を対象に、AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠として投与したときの AZD9291 の体内動態に及ぼす胃内 pH の影響を検討した。

進行NSCLC患者にAZD9291を単回経口投与したときの血漿中濃度データは、主にAURA試験の第I相パートにおいて頻回採血により収集した。反復経口投与時の血漿中濃度データは進行NSCLC患者を対象に有効性及び安全性を評価したAURA試験の第I相パート、第II相延長コホート及びAURA2試験において収集した。これらの試験では、組み入れられた全ての患者から血漿中濃度データを収集した。上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する非小細胞肺癌（NSCLC）の地理的分布を考慮し、患者対象試験は全て国際共同試験として実施し、欧米人及び日本人を含むアジア人の進行NSCLC患者を組み入れ、各患者集団で血漿中濃度データを収集した。

AURA試験の第I相パートで得られた成績に基づき、第II相試験の用量（固定用量）を選択した。AURA試験の第I相パート、第II相延長コホート及びAURA2試験で得られた血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析を行った。母集団薬物動態解析では、AZD9291の曝露量に影響を及ぼす共変量を検討し、また、探索的にAZD9291の曝露量と有効性又は有害事象発現との関連性を検討することにより、リスク・ベネフィット バランスの観点から適切なAZD9291の用量を確認した。

進行NSCLC患者を対象に、食事がAZD9291のバイオアベイラビリティに及ぼす影響を臨床推奨用量（80 mg）にて検討した。

*In vitro*試験成績及び臨床試験でAZD9291を80 mgの用量で投与したときに認められる曝露量をもとに、AZD9291が他剤から相互作用を受ける可能性及びAZD9291が他剤に相互作用を及ぼす可能性を評価した。[redacted]を用いてシミュレーションを行い、予測された相互作用の程度に基づき、AZD9291の投与を受ける患者に対して相互作用のリスクを低減する目的で添付文書にて注意喚起を行う。現在実施中の臨床薬理試験の一覧を表 1に示す。

AZD9291は主に肝臓での代謝により消失することから、肝機能障害がAZD9291の曝露量に及ぼす影響を検討する試験を実施中である。AZD9291の全身クリアランスに対する腎排泄の寄与は僅かであるため、AZD9291の曝露量に及ぼす腎機能障害の影響を検討する試験は計画していない。

母集団薬物動態解析により、クレアチニンクリアランス及び肝機能検査値（肝酵素及びビリルビンの値）がAZD9291のクリアランスに及ぼす影響を評価した。ただし、解析対象集団の大部分は軽度腎機能障害又は軽度肝機能障害を有する進行NSCLC患者あるいは腎機能又は肝機能が正常な進行NSCLC患者であった（2.7.2.3.3.3項及び2.7.2.3.3.4項参照）。

AZD9291の絶対バイオアベイラビリティを評価する臨床試験を現在実施中であり、試験成績は承認申請後に提出予定である。また、市販用のフィルムコーティング錠は刻印が施されていることを除き、第II相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ことから、これら2製剤間での生物学的同等性試験は実施していない。

AZD9291 を 80 mg の用量で単回及び反復経口投与したときの QT/QTc 間隔に及ぼす影響を、AURA2 試験で測定したデジタル心電図の成績を用いてモデル解析を行い、血漿中 AZD9291 濃度と QTc 間隔との関連性を検討した。陽性対照群の設定、治療用量を超える用量での評価は実施していないものの、本概要に記載する解析には QT/QTc 評価試験（thorough QT/QTc study）の主要な項目が含まれており、非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価ガイドライン（ICH E14）の 2.4 項「QT/QTc 評価試験が健康な志願者において実施不可能な場合の臨床開発」で求められる要件を概ね満たしているものと考えられる。

表 1　　承認申請時に実施中の臨床薬理試験の一覧

試験番号	表題
D5160C00008	An Open-label, Nonrandomised, Multicentre, Comparative, Phase I Study to Determine the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of AZD9291 Following a Single Oral Dose to Patients with Advanced Solid Tumours and Normal Hepatic Function or Mild or Moderate Hepatic Impairment
D5160C00020	A Study to Assess the Absolute Bioavailability of a Single Oral Dose of AZD9291 with Respect to an Intravenous Microdose of [^{14}C]AZD9291 in Healthy Male Subjects

2.7.2.1.2　　ヒト生体試料試験の概観

以下の項には、本概要に成績を記載した *in vitro* 試験の概略を記載した。*in vitro* 試験を実施し、血漿蛋白結合率の検討、AZD9291 の代謝の検討、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の代謝に関与する酵素の特定並びに CYP 又はトランスポーターを介した相互作用の可能性の評価を行った。これら *in vitro* 試験の成績に基づき、臨床薬理試験のパッケージの検討及びデザインの策定を行い、併用薬との相互作用に関する注意喚起の必要性を判断した。

In vitro 試験の一覧を表 2、結果要約を付録2.7.2.5.2項に示す。詳細な試験成績は薬物動態試験の概要文 2.6.4 項を参照のこと。

2.7.2.1.2.1.1　　蛋白結合率

ヒト血漿中で AZD9291 は不安定であり、AZD9291 の血漿蛋白結合率を算出することはできなかった（試験 VKS0890、試験 KMN006 及び試験 ADME-AZS-Wave4-120915、薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.1 項参照）。しかしながら、物理化学的特性及び分子物性（Log $K^{B/F}$）をもとにヒト血漿蛋白結合率を予測するための演算アルゴリズム（Wood et al 2011）を用いて、AZD9291 のヒト血漿蛋白結合率を 99%と予測した。ただし、生理学的薬物動態モデルを用いて相互作用のリスクを評価する際には、保守的に AZD9291 のヒト血漿蛋白結合率を 90%（非結合率：10%）と仮定した。

2.7.2.1.2.1.2　　代謝

In vitro 試験（試験 ADME_025、試験 ADME-AZS-Wave3-030516、試験 AZM121105-01、試験 BE000021-25 及び試験 BE000021-23）において、AZD9291 の代謝を検討し、主代謝物の特定及び当該代謝に関与する酵素の特定を行い、相互作用のリスク評価を行った。これらの試験では、被験物質を CYP の選択的な阻害剤又は阻害抗体の存在下でヒト肝ミクロソームとともにインキュベーション、CYP 発現系とともにインキュベーションあるいは 1-aminobenzotriazole の存在下あるいは非存在下でヒト肝細胞とともにインキュベーションした。

AURA 試験の第 I 相パートにおいて、AZD9291 を 80 mg の用量で反復経口投与した後、定常状態で得られた血漿試料を高速液体クロマトグラフィーーUV 検出－多段階質量分析（HPLC-UV-MS^n）で分析し、代謝物を測定した（試験 BE000343-65）。さらに、ヒトに[^{14}C]-AZD9291 を投与したマスバランス試験（試験 D5160C00011）で得られた血漿、尿及び糞便を高速液体クロマトグラフィーー多段階質量分析（HPLC-MS^n）で分析して、代謝物を測定した（試験 BE000343-71）。

2.7.2.1.2.1.3 薬物相互作用

5 件の *in vitro* 試験（試験 ONC.000-558-496、試験 00001CYP_INH_LCMS_1、試験 ADME-AZS-Wave3-131125、試験 ONC.000-573-149 及び試験 ADME-AZS-Wave4-141212）を実施し、AZD9291 による CYP の阻害を検討した。また、試験 1302120 において AZD9291 による CYP の誘導を検討した。CYP の阻害は、ヒト肝ミクロソームを用いて選択的基質の代謝に及ぼす AZD9291 の影響を検討した。CYP の誘導は HepaRG®細胞及びヒト肝細胞を用いて選択的基質の代謝に及ぼす AZD9291 の影響を検討した。

AZ5104及びAZ7550が相互作用を生じさせるリスクを評価するため、*in vitro*試験を実施しAZ5104及びAZ7550によるCYPの阻害及び誘導を検討した（CYP阻害試験：試験00004CYP_INH_LCMS_1_AZ13575104、試験00001CYP_INH_LCMS_2_AZ13575104、試験00003CYP_TDI_LCMS_AZ13575104、試験ADME-AZS-Wave3-130808、試験ADME-AZS-Wave3-130909及び試験0005CYP_TDI_LCMS_AZ13597550、CYP誘導試験：試験00013CYP_IND_HepaRG_AZ13575104及び試験DC13144）。

ヒト肝ミクロソーム（プール試料）を用いて選択的基質のAZD9291によるUGT1A1及びUGT2B7の阻害作用を検討した（試験8296381）。

また、7 件の *in vitro* 試験（13ASTRUKP2、ONC.000-569-361、KMN007、BE000458-32_AZ13552748、13ASTRUKP7S3、03052012_OATP1B1_inhib_AZ13552748 及び BS000567_25_AZ13552748）を実施し、AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 が P-gp、BCRP、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1 又は OATP1B3 の基質となるか否かを検討するとともに、BCRP、P-gp、organic anionic transporter（OAT）1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1、MATE2-K 及び organic cationic transporter（OCT）2 に対する AZD9291 の阻害作用を検討した。P-gp 及び BCRP の試験はイヌ腎臓尿細管上皮細胞由来（MDCK）II 細胞を用い、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の試験はヒト胎児由来腎臓細胞（HEK293 細胞）を用いた。これらの試験成績及びヒトにおける 80 mg の用量での定常状態の曝露量をもとに臨床薬理試験のデザインを策定した。

2.7.2.1.3 臨床薬理試験の概観

進行 NSCLC 患者に AZD9291 を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。加えて、健康被験者に AZD9291 又は[^{14}C]-AZD9291 を単回投与したときの体内動態を評価した。これら試験の一覧を表 3に示し、結果の要約を2.7.2.2.2項に記載する。

2.7.2.1.3.1 健康被験者：用量制限

非臨床試験成績及び患者を対象にした臨床試験で予備的に得られた薬物動態の成績を鑑み、健康被験者を対象にした最初の臨床試験では、単回投与に限定し、用量を 20 mg 以下とすべきであると判断した。このような曝露量の制限を行った背景には、非臨床試験で眼に異常所見が認められたことがある。なお、眼の異常所見に最も鋭敏な動物種はラットであり、1 カ月間反復経口投与毒性試験（3416AR 試験）において眼に組織病理学的所見が観察された。健康被験者に 20 mg 以下の用量で単回投与を行う妥当性は以下の通りである。ラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（3310DR 試験）において、雄ラットにおける眼に異常所見が認められない無影響量（NOEL）は 20 mg/kg/日であり、そのときの定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{ss}）の平均は 5230 nM·h であった。したがって、健康被験者を対象にした試験では、単回

投与に限定し、投与後 0～72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0-72)}$）の平均が 5230 nM·h を超えない用量を選択した。すなわち、いずれの投与期であろうとも投与群での $AUC_{(0-72)}$の平均が 5230 nM·h を超えた場合、投与群の中で高い $AUC_{(0-72)}$を示した被験者を随時脱落させ、残りの被験者群での予測値の平均が 5230 nM·h を下回ることを確認してから、次の投与期に移行した。また、投与群の平均をもとに曝露量の制限を行うだけではなく、個体間変動を考慮の上、個体値についても $AUC_{(0-72)}$が 7005 nM·h を超えないようにすることが適切と判断した。この 7005 nM·h という値は、進行 NSCLC 患者の 80 mg 群で認められた $AUC_{(0-72)}$の平均に基づき設定した。当該投与群では 21 日間反復投与時に眼に異常所見は認められず、80 mg より低い用量を 21 日以上投与された患者においても眼に異常所見は認められなかった。これらの曝露量制限（群平均として 5230 nM·h、個体値として 7005 nM·h）はラット及びイヌの 14 日間反復投与毒性試験において精巣に対する病理学的所見が認められない無影響量における曝露量より低かった。非臨床試験において用量期間の延長及び曝露量の蓄積に伴い、眼及び精巣における異常所見に増加傾向があったことから、AUC を指標として曝露量の制限を行うことが妥当と考えられた。また、単回投与時の $AUC_{(0-72)}$は定常状態における投与間隔での AUC（AUC_{ss}）よりも低く、$AUC_{(0-72)}$を指標に用いることで、AUC_{ss}に対し約 2～3 倍のマージンがあることになる（非臨床試験の概括評価 2.4 項参照）。

健康被験者を対象にした臨床試験で得られた薬物動態の成績及び患者を対象に 240 mg/日までの用量を反復投与した臨床試験で得られた安全性の成績に基づき、健康被験者に対する曝露量制限を見直し、単回投与への限定は維持するものの、用量上限を 80 mg に引き上げた（ただし、相互作用試験等で如何なる投与方法においても、80 mg の用量を空腹時に投与したときの曝露量を超えないと予測される場合に限る）。しかしながら、用量が 80 mg を超える試験又は反復投与を行う試験においては患者を対象とすることとした。

2.7.2.1.3.2 臨床薬物動態

血漿中 AZD9291 濃度を測定した試験では、併せて活性代謝物である AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度も測定した。

2.7.2.1.3.2.1 単回投与時の薬物動態

進行 NSCLC 患者を対象にした国際共同第 I/II 相試験である AURA 試験の第 I 相パートにおいて AZD9291 を単回投与した後、頻回採血を行い、得られた血漿中濃度を用いてノンコーパントメント解析により薬物動態パラメータを算出した。AURA 試験の第 I 相パートでは、AZD9291 を 20、40、80、160 及び 240 mg の用量でカプセル剤として単回経口投与した並びに 80 mg の用量で第 I 相試験用錠剤として単回経口投与したとき（いずれも空腹時投与）の血漿中濃度を測定した。国際共同第 II 相試験である AURA2 試験では、AZD9291 を 80 mg の用量をフィルムコーティング錠として単回経口投与した後、頻回採血を行い、得られた血漿中濃度を用いてノンコーパントメント解析を実施した。これらの試験はいずれも国際共同試験であり、異なる人種又は民族の被験者から血漿中濃度が得られた。

進行 NSCLC 患者では、単回投与時の血漿中濃度は当初投与 3 日まで評価していたが、試験実施中に予備的に得られたデータから、消失相を正確に特定するために投与 7 日まで血漿中濃度を評価することに変更した。進行 NSCLC 患者、特に EGFR-TKI による前治療を受け後に疾患の再燃が危惧される患者（Chaft et al 2011）においては 7 日以上治療を行わないことは不適切と考えた。健康被験者においては、AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 の終末相における血漿中濃度推移

を正確に評価するために試験 D5160C00005 及び試験 D5160C00010 では投与 21 日まで、試験 D5160C00011 では投与 84 日まで血漿中濃度を測定した。

2.7.2.1.3.2.2 反復投与の薬物動態

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 AZD9291 を反復投与した後、頻回採血を行い、得られた血漿中濃度を用いてノンコーパントメント解析により薬物動態パラメータを算出した。AURA 試験の第 I 相パートでは、当初、サイクル 1 第 8 日（投与開始後第 8 日）に採血を実施していたが、試験実施中に予備的に得られたデータから $t_{½}$が予測よりも長いことが示唆され、サイクル 1 第 8 日では血漿中濃度が定常状態に到達していないものと推測されたことから、サイクル 2 第 1 日（投与開始後第 22 日）に採血を実施することに変更した。AURA 試験の第 II 相延長コホートではサイクル 2 第 1 日（投与開始後第 22 日）に、AURA2 試験ではサイクル 3 第 1 日（投与開始後第 43 日）に採血を行った。これら 2 試験でトラフ血漿中濃度を評価し、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度が定常状態に到達しているか否かを検討した。

AURA 試験の第 I 相パートにおいて、80 mg の用量で第 I 相試験用錠剤を投与したときの血漿中濃度は同一用量でカプセル剤と投与したときの血漿中濃度とほぼ同様であった。これらの成績について生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3.1 項で考察を行った。

2.7.2.1.3.2.3 健康被験者を対象にした臨床試験

試験 D5160C00005 において、健康被験者に AZD9291 を 20 mg の用量でカプセル剤、経口液剤及び第 I 相試験用錠剤として空腹時に単回経口投与したときの薬物動態データ並びに 20 mg の用量にて AZD9291 の第 I 相試験用錠剤を空腹時又は高脂肪食を摂取した後に単回経口投与したときの薬物動態データが得られた。試験 D5160C00010 において、健康被験者に AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠として単独投与したとき又はオメプラゾールと併用投与したとき（ともに空腹時投与）の薬物動態データが得られた。

両試験ともに、クロスオーバーデザインではなく、逐次デザインを採用し、曝露量が最も低いと予想される条件での投与を最初に検討した。こうすることで、高い AZD9291 の曝露量を示す患者において最初の投与から安全性に問題が生じ、次の処置を受ける前に試験から脱落するリスクを低減できるものと考えた。また、試験 D5160C00010 では試験期間が長いことを考慮し、健康被験者が採血のために来院する時点を最適化した。

試験D5160C00011において、健康男性被験者に[^{14}C]-AZD9291を1 μCi含有するAZD9291経口液剤（用量は20 mg）を単回経口投与した。試験D5160C00005の成績から、血漿中AZD9291の体内動態に経口液剤とカプセル剤又は第I相試験用錠剤との間にほとんど差異はなかったことから、経口液剤を用いた試験D5160C00011の成績（放射能の排泄経路及び排泄速度並びに全血、血漿、尿及び糞便中の代謝物組成）は錠剤投与を用いた場合も同様の結果が得られるものと考えられた。ラットの定量的全身オートラジオグラフィー試験で組織への長期の滞留が認められ、一部の組織では放射能の消失半減期が100時間超であり、投与60日においても検討した組織の42%で放射能が認められたことから、試験D5160C00011の試料採取期間は投与後84日間に設定した。放射能が体内に残存する期間が比較的長いことから、被験者が曝露される放射線量を許容可能なレベルに制限するために、被験者に投与する放射能量を低く設定した。

一部の試験では AZD9291 の用量を 20 mg に設定して実施したが、AZD9291 の曝露量は 20～240 mg の用量範囲において用量に概ね比例して増加したことから、臨床推奨用量である 80 mg の用量においても同様の結果が得られるものと推察された。

2.7.2.1.3.2.4 薬物相互作用試験

AZD9291 の薬物動態学的特性（試験 D5160C00011）及びヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた複数の *in vitro* 試験成績に基づき、薬物相互作用を検討する臨床試験計画を策定した。AZD9291 が併用薬に対して相互作用を及ぼす可能性を検討するために、進行 NSCLC 患者を対象として AZD9291 が定常状態の曝露量において CYP3A4 の代表的な基質であるシンバスタチン（試験 D5160C00014）、BCRP の代表的な基質であるロスバスタチン（試験 D5160C00019）の体内動態に及ぼす影響を検討する試験を実施した。進行 NSCLC 患者を対象として、強力な CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾール（試験 D5160C00012）が AZD9291 の体内動態に及ぼす影響を検討した。また、進行 NSCLC 患者を対象として、強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンが AZD9291 の体内動態に及ぼす影響を検討する試験（試験 D5160C00013）を実施した。

2.7.2.1.3.2.5 母集団薬物動態解析

AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート、AURA2 試験及び試験 D5160C00005 で得られたデータを併合して母集団薬物動態解析を実施し、AZD9291 及び AZ5104 の体内動態に影響を及ぼす共変量を検討した（解析報告書は第 5 部 5.3.3.5.1 項参照）

2.7.2.1.3.2.6 実施中の臨床薬理試験

表 1には実施中の臨床薬理試験の一覧を示す。これらの試験には、絶対的バイオアベイラビリティを検討する試験及び肝機能障害者を対象とした試験が含まれる。

2.7.2.1.3.3 臨床薬力学

AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート、AURA2 試験に組み入れられた進行 NSCLC 患者における AZD9291 及び AZ5104 の曝露量を母集団薬物動態解析により推定し、有効性の評価項目との関連性及び AZD9291 投与との因果関係が否定できない主な有害事象の発現との関連性を評価した。母集団薬物動態の最終モデルから推定した個体別の AZD9291 及び AZ5104 の曝露量（AUC_{ss}）を用いて、RECIST 第 1.1 版に基づく有効性の評価項目（客観的奏効率、奏効期間及び腫瘍径のベースラインからの最良変化率）との関連性を検討した。また、AZD9291 及び AZ5104 の個体別の曝露量を用いて、発疹、下痢及び発疹＋下痢の発現並びに ILD 及び ILD 様事象の発現との関連性を評価した。AZ7550 の曝露量は AZD9291 の約 10%であり、AZ7550 と AZD9291 の薬理作用は同程度であることから、AZD9291 投与による有効性及び安全性に対する AZ7550 の寄与は小さいと考えられた。したがって、当該解析では AZ7550 の曝露量を検討に含めなかった。当該解析結果は2.7.2.3.5.2.1項及び2.7.2.3.5.2.2項に記載し、臨床的有効性 2.7.3 項及び臨床的安全性 2.7.4 項においてそれぞれ有効性及び安全性データを包括的に評価する上での補足データとした。

AURA2 試験では、AZD9291 を反復投与した後に頻回に血漿中薬物濃度とデジタル心電図を測定し、モデル解析により血漿中薬物濃度と QTc 間隔との関連性を評価した。余命の短い癌患者を対象に QT/QTc 評価試験を実施することは適切ではないと判断した。AZ5104 及び AZ7550 は AZD9291 を投与した後、緩徐に生成され、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度はいず

れも反復投与により増加する。定常状態における血漿中濃度レベルを単回投与で達成することは困難であり、単回投与にて血漿中薬物濃度と QTc 間隔との関連性を評価することは適切ではないと考えた。また、曝露量制限の観点から、健康被験者に 80 mg を超える用量での単回投与することは不適切であり、反復投与を行うことも不適切である。さらに、EGFR 変異陽性の進行 NSCLC 患者において、EGFR-TKI 治療を急に中止したとき、重大な、場合によって致死的な原疾患の再燃が生じる可能性が考えられる。したがって、QT/QTc 評価試験の典型的な試験デザインを適用して、AZD9291 が QT 間隔に及ぼす影響を検討することはできない。AURA2 試験では、AZD9291 投与後に複数時点で QT/QTc 間隔を測定するが、スクリーニング時にもこれらと同一の時点でベースライン値としてデジタル心電図を測定することにより、QT/QTc 間隔の測定値における内因性の変動を解析的に処理した。これらのデジタル心電図の測定は、単回投与時において、また、反復投与後の血漿中薬物濃度が定常状態に到達していると予測される時点において投与間隔を通じて実施した。本試験で 210 例の進行 NSCLC 患者からデジタル心電図のデータが得られた。非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価ガイドライン（ICH E14）の 2.2.4 項「QT/QTc 評価試験の解釈」に従い、AZD9291 投与が QT/QTc に及ぼす影響を、ベースライン値からの QTcF の延長（予測値及びその 90%信頼区間の上限）を指標として評価した。デジタル心電図の測定時点に合せて採血を行い、単回投与及び反復投与後の QTc 間隔の変化と血漿中 AZD9291 濃度との関連性を評価した。

したがって、当該試験は陽性対照を含めていないことを除き、QT/QTc 評価試験の主要な項目を反映しており、上記 ICH E14 ガイドラインの 2.4 項「QT/QTc 評価試験が健康な志願者において実施不可能な場合の臨床開発」の要件を満たすものと考える。

血漿中濃度－QTc 解析モデルを用いて、AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与（臨床推奨用量）したときに想定される QTc 間隔の延長を予測した。AZD9291 投与に関連して心血管系へ影響が生じるリスクは臨床的安全性 2.7.4.4 項において詳細に評価している。

また、AURA 試験の第 I 相パート（用量：20～240 mg）及び第 II 相延長コホート（用量：80 mg）では組み入れられた全被験者でスクリーニング時、サイクル 1～6 の第 1 日、それ以降は投与中止時の来院時まで 6 週毎に 12 誘導心電図を測定した。収集したデジタル心電図のデータは中央解析のために一元管理した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び薬物動態－薬力学（PK-PD）関係に関わる成績が得られている *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の一覧を表 2、表 3及び表 4に示す。

個々の試験に関する情報は、第 4 部の各 *in vitro* 試験報告書並びに第 5 部の各臨床試験の治験総括報告書及び複数試験から得られた併合データを用いた母集団薬物動態解析報告書を参照のこと。

2.7.2.2.1　本概要にデータを引用した *in vitro* 試験、臨床試験及び併合データを用いた母集団薬物動態解析の一覧

表 2　本概要にデータを引用した *in vitro* 試験の一覧

試験の種類	試験番号及び試験の表題	試験結果の要約を記載した項	第 4 部での記載箇所
In vitro 試験：蛋白結合	VKS0890: AZD9291 and metabolites AZ13575104 and AZ13597550: Investigation of Protein Binding *In Vitro* in Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Guinea Pig and Human plasma, and in Human Serum Albumin and α1-Acid Glycoprotein Solutions by Ultrafiltration	2.7.2.5.2.1.1項	4.2.2.3.2 項
	ADME-AZS-Wave4-120915 (D9291 KPJ001): AZD9291: The Determination of Stability of AZD9291 in Mouse, Rat, Dog and Human Plasma and Plasma Protein Solutions	2.7.2.5.2.1.2項	4.2.2.3.3 項
	D9291 KMN006: The Stability, Non-Specific Binding and Covalent Binding of [^{14}C] AZD9291 in Rat Plasma, Human Plasma and Human Serum Albumin	2.7.2.5.2.1.3項	4.2.2.3.4 項
	111123_CVB_KXZZ856: AZD9291: *In Vitro* Covalent Binding of [^{3}H]-Labelled AZD9291 to Human Hepatic Proteins in Human Hepatocyte Incubations	2.7.2.5.2.1.4項	4.2.2.3.5 項
In vitro 試験：膜透過性、肝代謝及び薬物相互作用	ADME-AZS-Wave4-140821: AZD9291: Biopharmaceutics Classification System Caco-2 permeability data for AZD9291	2.7.2.5.2.2.1項	4.2.2.6.1 項
	ADME_025: Metabolism of AZD9291 in Mouse, Rat, Dog and Human Hepatocytes	2.7.2.5.2.2.2項	4.2.2.4.1 項
	ADME-AZS-Wave3-030516: Determination of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of AZ13575104 and AZ13597550	2.7.2.5.2.2.4項	4.2.2.4.2 項
	AZM121105-01: AZ13552748 (AZD9291): Determination of the Heterologously Expressed Human P450 Enzymes Metabolism	2.7.2.5.2.2.3項	4.2.2.4.3 項
	BE000021-23: Determination of the Human Cytochrome P450 Isoforms Involved in the Metabolism of AZD9291 and Formation of Metabolites AZ13575104 and AZ13597550.	2.7.2.5.2.2.5項	4.2.2.4.4 項
	BE000021-25: Determination of the Human CYP Isoforms Responsible for the Formation of the *N*-desmethyl and *N*-oxide Metabolites of AZD9291.	2.7.2.5.2.2.6項	4.2.2.4.5 項
	1302120 (00006CYP_IND_HHEP): Evaluation of Induction Potential of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 by AZD9291 in Human Hepatocytes	2.7.2.5.2.2.7項	4.2.2.6.2 項

試験の種類	試験番号及び試験の表題	試験結果の要約を記載した項	第 4 部での記載箇所
	PR12007/CC0406 (ONC.000-567-326): Evaluation of induction properties of AZ13552748 (AZD9291) on cytochromes P450 mRNA Level: *in vitro* experiments using HepaRG® cells	2.7.2.5.2.2.8項	4.2.2.6.3 項
	PR12188/CC0509 (00013CYP_IND_HepaRG_AZ13575104): Evaluation of induction properties of AZ13575104 on cytochromes P450 mRNA Level: *in vitro* experiments using HepaRG® cells	2.7.2.5.2.2.9項	4.2.2.6.4 項
	DC13144 (00023CYP_IND_HepaRG_AZ13597550): Evaluation of induction properties of AZ13597550 on cytochromes P450 mRNA Level: *in vitro* experiments using HepaRG® cells	2.7.2.5.2.2.10項	4.2.2.6.5 項
	ONC.000-558-496 (00001CYP_INH_LCMS_2): Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in Human Liver Microsomes	2.7.2.5.2.2.11項	4.2.2.6.6 項
	00001CYP_INH_LCMS_1: Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in Human Liver Microsomes	2.7.2.5.2.2.12項	4.2.2.6.7 項
	ADME-AZS-Wave3-131125: Assessment of the Cytochrome P450 CYP2A6 and CYP2E1 Inhibition Potential of AZ13575104 and AZ13552748 in Human Liver Microsomes	2.7.2.5.2.2.13項	4.2.2.6.8 項
	ONC.000-573-149: Assessment of the Cytochrome P450 Time Dependent Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in Human Liver Microsomes	2.7.2.5.2.2.14項	4.2.2.6.10 項
	00004CYP_INH_LCMS_1_AZ13575104: Assessment of the Cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4/5 Inhibition Potential of AZ13575104 in Human Liver Microsomes	2.7.2.5.2.2.15項	4.2.2.6.11 項
	00001CYP_INH_LCMS_2_AZ13575104: Assessment of the Cytochrome P450 2B6, 2C8 and 3A4/5 Inhibition Potential of AZ13575104 in Human Liver Microsomes	2.7.2.5.2.2.16項	4.2.2.6.12 項
	00003CYP_TDI_LCMS_AZ13575104: Assessment of the Cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4/5 Time Dependent Inhibition Potential of AZ13575104 in Human Liver Microsomes	2.7.2.5.2.2.17項	4.2.2.6.13 項
	ADME-AZS-Wave3-130808: Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ13597550 in Human Liver Microsomes for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5	2.7.2.5.2.2.18項	4.2.2.6.14 項
	ADME-AZS-Wave3-130909: Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ13597550 in Human Liver Microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5	2.7.2.5.2.2.19項	4.2.2.6.15 項
	ADME-AZS-Wave4-141212: Assessment of the CYP3A4/5 Time Dependent Inhibition (K_I/k_{inact}) Potential of AZD9291 in Human Liver Microsomes	2.7.2.5.2.2.20項	4.2.2.6.9 項

試験の種類	試験番号及び試験の表題	試験結果の要約を記載した項	第 4 部での記載箇所
	00005CYP_TDI_LCMS_AZ13597550: Assessment of the Cytochrome P450 Time Dependent Inhibition Potential of AZ13597550 in Human Liver Microsomes	2.7.2.5.2.2.21項	4.2.2.6.16 項
	Covance 8296381: AZD9291: The assessment of AZD9291 as an inhibitor of UGT1A1 and UGT2B7	2.7.2.5.2.2.22項	4.2.2.6.17 項
	13ASTRUKP2: Assessment of AZD9291, and its metabolites AZ13597550 and AZ13575104, as substrates of the human efflux transporters P-gp and BCRP in transfected MDCK cells, and of the human hepatic uptake transporters OATP1B1 and OATP1B3 in transfected HEK293 cells	2.7.2.5.2.2.23項	4.2.2.6.18 項
	ONC.000-569-361: Assessment of the Human P-gp (P-glycoprotein, *ABCB1*) Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in MDCKII-MDR1 Cells	2.7.2.5.2.2.24項	4.2.2.6.19 項
	XT128084 (KMN007): AZD9291: Assessment of AZD9291 as an Inhibitor of Human Transporter Protein BCRP	2.7.2.5.2.2.25項	4.2.2.6.20 項
	BE000458-32_AZ13552748: Assessment of the Human BCRP (Breast cancer resistance protein, *ABCG2*) Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in Caco-2 Cells	2.7.2.5.2.2.26項	4.2.2.6.21 項
	13ASTRUKP7S3: Assessment of AZD9291 as an inhibitor of the human uptake transporters OATP1B3, OATl, and OAT3, and as an inhibitor ofthe human efflux transporters MATE1 and MATE2K in transfected HEK293 cells	2.7.2.5.2.2.27項	4.2.2.6.22 項
	03052012_OATP1B1_inhib_AZ13552748: Assessment of the OATP1B1 (*SLCO1B1*) Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in HEK293-OATP1B1 Cells	2.7.2.5.2.2.28項	4.2.2.6.23 項
	BS000567_25_AZ13552748: Assessment of the OCT2 (*SLC22A2*) Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in HEK293-OCT2 Cells	2.7.2.5.2.2.29項	4.2.2.6.24 項
生理学的薬物動態モデル	AZD9291 [redacted] 2: Simulating the Drug-Drug Interaction Potential of AZD9291 as a Victim or as a Perpetrator using [redacted] Based on Data from *in vitro* Studies and Clinical Studies	2.7.2.5.2.2.30項	4.2.2.6.25 項
代謝物の特定	BE000343-65: AZD9291: Metabolite Profiling and Characterisation Following Multiple Oral Administration of AZD9291 to Patients in a Phase-I/II, Open Label, Multi-Centre Clinical Study (D5160C00001)	2.7.2.5.2.3.1項	4.2.2.4.6 項
	BE000343-71: Metabolite Profiles of AZD9291 in Healthy Male Volunteers Following Single Oral Administration of [^{14}C]-AZD9291	2.7.2.5.2.3.2項	4.2.2.4.7 項

表 3　　本概要にデータを引用した臨床試験の一覧

試験の種類	試験番号及び試験の概略	試験結果の要約を記載した項	第 5 部での記載箇所
健康被験者を対象とした試験	試験 D5160C00005：健康被験者を対象に AZD9291 の異なる経口製剤間での相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する逐次デザイン、非盲検、単施設第 I 相試験	2.7.2.2.2.1.1項	5.3.1.2.1 項
	試験 D5160C00010：健康男性被験者を対象に AZD9291 を 80 mg の用量で単独単回経口投与したとき及びオメプラゾールと併用投与したときの AZD9291 の体内動態を評価する逐次デザイン、非盲検、第 I 相試験	2.7.2.2.2.1.2項	5.3.3.3.1 項
	試験 D5160C00011：健康男性被験者に[^{14}C]-AZD9291 を経口投与したときの第 I 相、単施設、非無作為化、非盲検、薬物動態、マスバランス試験	2.7.2.2.2.1.3項	5.3.3.1.1 項
進行 NSCLC 患者を対象とした試験	AURA 試験の第 I 相パート：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者を対象とした、AZD9291 の安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果を評価する非盲検用量漸増多施設共同第 I/II 相試験（AURA 試験）の第 I 相パート（用量漸増コホート及び拡大コホート）	2.7.2.2.2.2.1項	5.3.5.1.1 項
	AURA 試験の第 II 相延長コホート：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者を対象とした、AZD9291 の安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果を評価する非盲検用量漸増多施設共同第 I/II 相試験（AURA 試験）の第 II 相延長コホート	2.7.2.2.2.2.2項	5.3.5.1.2 項
	AURA2 試験：EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした AZD9291 の安全性及び有効性を評価する第 II 相非盲検単群試験（試験 D5160C00002）	2.7.2.2.2.2.3項	5.3.5.1.3 項
	試験 D5160C00009：EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 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	2.7.2.2.2.2.4項	5.3.1.1.1 項
	試験 D5160C00012：EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 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イトラコナゾール併用の影響を検討する非盲検、非無作為化、第 I 相試験	2.7.2.2.2.2.5項	5.3.3.4.1 項

試験の種類	試験番号及び試験の概略	試験結果の要約を記載した項	第 5 部での記載箇所
	試験 D5160C00013：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性の非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に AZD9291 を反復経口投与したときの AZD9291 の体内動態に対するリファンピシンの影響を評価する非盲検、非無作為化、第 I 相試験	2.7.2.2.2.2.6項	5.3.3.4.2 項
	試験 D5160C00014：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性の非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に AZD9291 を経口投与したときのシンバスタチンの体内動態に対する AZD9291 の影響を評価する非盲検、非無作為化、第 I 相試験	2.7.2.2.2.2.7項	5.3.3.4.3 項
	試験 D5160C00019：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性の非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に AZD9291 を経口投与したときのロスバスタチンの体内動態に対する AZD9291 の影響を評価する非盲検、非無作為化、第 I 相試験	2.7.2.2.2.2.8項	5.3.3.4.4 項

表 4　　本概要にデータを引用した母集団薬物動態解析及び薬物動態－薬力学解析の一覧

試験の種類	試験番号及び試験の概略	試験結果の要約を記載した項	第 5 部での記載箇所
母集団薬物動態解析	AURA 試験、AURA2 試験及び試験 D5160C00005 のデータを併合して実施した母集団薬物動態解析	2.7.2.2.2.6.1項	5.3.3.5.1 項
薬物動態－薬力学解析	AURA 試験及び AURA2 試験のデータを用いて実施した薬物動態－薬力学解析	2.7.2.2.2.6.2項	5.3.4.2.1 項
	AURA2 試験においてデジタル心電図により評価した QT/QTc 間隔と血漿中 AZD9291 濃度との関連性の解析	2.7.2.2.2.6.3項	5.3.4.2.2 項
	AURA 試験の第 I 相パート及び AURA2 試験で得られたデジタル心電図の成績を用いて実施した QT/QTc 間隔と血漿中 AZD9291 濃度との関連性の解析	2.7.2.2.2.6.4項	5.3.4.2.3 項
	AURA 試験及び AURA2 試験のデータを用いて実施した薬物動態－薬力学解析（血液学的検査値［好中球数、白血球数及び血小板数］の変化との関連性の検討）	2.7.2.2.2.6.5項	5.3.4.2.4 項
	AURA 試験及び AURA2 試験のデータを用いて実施した薬物動態－薬力学解析（ILD 又は ILD 様事象発現との関連性の検討）	2.7.2.2.2.6.6項	5.3.4.2.5 項

2.7.2.2.2 個々の臨床試験の概略

2.7.2.2.2.1 健康被験者を対象に AZD9291 の体内動態を検討した臨床試験の概略

2.7.2.2.2.1.1 試験 D5160C00005

健康被験者を対象に AZD9291 の異なる経口製剤間での相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する逐次デザイン、非盲検、単施設第 I 相試験

治験実施報告書は第 5 部 5.3.1.2.1 項を参照のこと。

本試験の概略は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.2 項に記載する。

2.7.2.2.2.1.2 試験 D5160C00010

健康男性被験者を対象に AZD9291 を 80 mg の用量で単独単回経口投与したとき及びオメプラゾールと併用投与したときの AZD9291 の体内動態を評価する逐次デザイン、非盲検、第 I 相試験

治験実施報告書は第 5 部 5.3.3.3.1 項を参照のこと。

本試験の概略は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.3 項に記載する。

2.7.2.2.2.1.3 試験 D5160C00011

健康男性被験者に[^{14}C]-AZD9291 を経口投与したときの第 I 相、単施設、非無作為化、非盲検、薬物動態、マスバランス試験

治験実施報告書は第 5 部 5.3.3.1.1 項を参照のこと。

目的：

健康男性被験者に[^{14}C]-AZD9291 を単回投与し、総放射能、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の全血中、血漿中、尿中及び糞便中濃度を測定し、さらに、経口投与後の放射能の尿中及び糞便中排泄率を算出することにより、放射能の消失速度及び経路を評価するとともに、吸収率を評価する。また、本試験では、血漿中及び尿中濃度を用いて AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の薬物動態パラメータを算出する。さらに、総放射能の全血中濃度及び血漿中濃度から、放射能の薬物動態パラメータを求め、曝露量を血漿中と全血中とで比較する。

試験方法：

第 1 日に 8 例の男性被験者に 1 μCi（0.037 MBq）の[^{14}C]-AZD9291 を含む AZD9291 を 20 mg（フリー体として）の用量で単回経口投与した。被験者は投与 22 日まで試験施設に入院して血液、尿及び糞便を採取した。その後、投与 28 日、35 日、42 日、84 日に来院し、24 時間の入院を行って血液、尿及び糞便を採取した。

結果：

投与 85 日（投与後 2016 時間）において、尿糞便からの放射能の総回収率は平均で 81.9%（範囲：77.2%～89.8%）であり、尿からの放射能の総回収率は 14.2%（平均、範囲：10.5%～17.1%）

であり、糞便からの放射能の総回収率は 67.8%（平均、範囲：62.9%～74.4%）であった。投与量の約 19%が投与後 72 時間までに回収された。

試験期間を通じて、血漿中 AZD9291 濃度は、血漿中総放射能濃度より低く、血漿からの消失は放射能より AZD9291 の方が速やかであった。AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の AUC は血漿中放射能濃度から算出した AUC のそれぞれ 0.83%、0.08%及び 0.07%（幾何平均）であった。血漿中 AZD9291 濃度の $t_{½}$は平均で 61.2 時間であり、血漿中放射能濃度の $t_{½}$は平均で 474 時間であった。血漿中放射能濃度の AUC に対する全血中放射能濃度の AUC の比（幾何平均）は 0.917 であった。

AZD9291 の曝露量（AUC 及び C_{max}）に対する AZ5104 及び AZ7550 の曝露量（AUC 及び C_{max}）の比（幾何平均）はいずれも 10%未満であった。

AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の CL_R は小さく、それぞれ平均で 0.235 L/h、1.37 L/h、1.77 L/h であった。AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の尿中排泄率の合計は投与量の約 1.7%であった。

結論：

尿からの放射能の総回収率は 14.2%（平均、範囲：10.5%～17.1%）であり、糞便からの放射能の総回収率は 67.8%（平均、範囲：62.9%～74.4%）であった。このことから、AZD9291 及びその代謝物の主要排泄経路は糞便中であることが示された。

投与後 72 時間での糞便からの放射能の総回収率が低かったことから、AZD9291 の吸収は良好であり（吸収率は 80%超と推察される）、糞便中に排泄された放射能は未吸収の放射能に由来するのではなく、吸収された後に排泄された放射能であることが示唆された。

血漿中からの放射能の消失は持続し、AZD9291 がヒトの血漿中のタンパク質、血清アルブミン又は肝細胞中のタンパク質と共有結合することに起因する可能性が考えられた。

血漿中放射能に対する全血中放射能の AUC の幾何平均の比は 0.917 であり、AZD9291 及びその代謝物は全血中及び血漿中にほぼ等しく分配されていると考えられた。

2.7.2.2.2.2 患者を対象に AZD9291 の体内動態を検討した臨床試験の概略

2.7.2.2.2.2.1 AURA 試験（試験 D5160C00001）の第 I 相パート

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者を対象とした、AZD9291 の安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果を評価する非盲検用量漸増多施設共同第 I/II 相試験（AURA 試験）の第 I 相パート（用量漸増コホート及び拡大コホート）

治験総括報告書は第 5 部 5.3.5.1.1 項を参照のこと。

本項には、本試験でノンコンパートメント解析に基づく、薬物動態学的評価に関わる目的、試験方法及び成績を記載する。

目的：

EGFR-TKI 治療を受けた（その他の化学療法歴の有無は問わない）後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者に AZD9291 を単回経口投与したとき及び反復経口投与後の定常状態における AZD9291 及びその代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の体内動態を検討する。

試験方法：

本試験は非盲検多施設共同第 I/II 相試験の第 I 相パートである。本第 I 相パートはさらに用量漸増期及び用量拡大期の 2 つのパートから成り、用量漸増期では異なるコホートを用いて用量漸増時の AZD9291 の体内動態を評価し、用量拡大期では選択された用量のコホートを拡大して、特定の患者サブグループにおいて追加で薬物動態データを収集した。患者は用量漸増期の第 1 日に AZD9291 を単回投与され、7±2 日の休薬を設けた後、反復投与を実施された。

283 例の二次治療以降の患者を含め、ほとんどの患者は AZD9291 のカプセル剤を 20～240 mg の用量で 1 日 1 回経口投与された。また、60 例の一次治療の患者も AZD9291 のカプセル剤を 80 mg 又は 160 mg の用量で投与された。さらに、12 例の二次治療以降の患者が AZD9291 の第 I 相試験用錠剤を 80 mg の用量で投与された。AZD9291 の投与を受けた患者は RECIST 第 1.1 版で定義された病勢進行が認められる又は中止基準に合致するまで AZD9291 の投与を継続した。

血漿中濃度測定用の採血時点：

本試験の用量漸増コホートに初期の投与群では単回投与後 72 時間まで採血を実施した後、反復投与を開始し、後期の投与群では単回投与後 168 時間まで採血を実施した後、反復投与を開始した。試験開始時には、反復投与後の血漿中濃度を評価するため、サイクル 1 第 8 日に採血を実施していたが、試験途中に予備的に得られたデータから $t_{½}$が予測より長いことが示唆されたため、定常状態の血漿中濃度を評価できるように採血日をサイクル 2 第 1 日に変更した。得られた血漿中濃度を用いてノンコンパートメント解析を行い、単回及び反復投与時の AZD9291 の体内動態を評価した。

結果：

AZD9291 をカプセル剤として単回経口投与したとき、AZD9291 の曝露量の個体間変動はいずれの用量においても概ね高く、$AUC_{(0-72)}$の変動係数は 41.9%～83.8%であり、C_{max} の変動係数は 58.9%～83.2%であった（用量漸増コホート）。AZD9291 の吸収は緩徐であり、t_{max} の中央値（範囲）は各用量群で 5.9～8 時間（2.9～24.1 時間）であった。投与後 24 時間までの血漿中 AZD9291 濃度推移に一部の被験者では複数のピークが認められた。なお、AZD9291 を 80 mg の用量で第 I 相試験用錠剤として投与したときの t_{max} の中央値（範囲）は各用量群で 6 時間（2.1～23.8 時間）であった。カプセル剤投与後の血漿中 AZD9291 濃度は 1 相性の消失を示した。初期の用量群では、採血時点の期間が短かったため、$t_{½}$は算出できなかった。二次治療以降の AZD9291 カプセル剤群における 160 mg 群及び 240 mg 群の多くの被験者では単回投与後に採血を行い、$t_{½}$が算出可能であった 9 例での平均（範囲）は 48.3 時間（35.8～62.7 時間）であった。$t_{½}$が算出可能であった AZD9291 錠剤 80 mg 投与群の 11 例では、$t_{½}$の平均（範囲）は 48.6 時間（39.9～59.4 時間）であった。カプセル剤投与時の AZD9291 の V_z/F の平均（範囲）は 1192 L（507～2500 L）であり、AZD9291 は全身の組織に広く分布することが示唆された。第 I 相試験用錠剤 80 mg 投与群での V_z/F の平均（範囲）は 1216 L（397～2230 L）であった。AZD9291 を単回経口投与したときの CL/F は低値～中程度であり、カプセル剤投与時の平均（範囲）は 18.0 L/h（8.1～48.4 L/h）であり、第 I 相試験用錠剤 80 mg 投与時の平均（範囲）は 16.9 L/h（6.4～32.4 L/h） L/h であった。

患者に AZD9291 をカプセル剤として単回投与したとき、AZ5104 及び AZ7550 は血漿中に緩徐に現れ、t_{max} の中央値はぞれぞれ 17.0～24.2 時間（範囲：4～73 時間）及び 12～47.3 時間（5.9～73 時間）であった。AZ5104 及び AZ7550 の $t_{½}$はともに AZD9291 より長い傾向にあった。

AZD9291 カプセル剤を反復投与したとき、AZD9291 の曝露量には比較的大きな個体間変動が認められ、各用量群において AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ の変動係数はそれぞれ 43.0%～72.8%及び 41.8%～72.5%であった。AZD9291 は緩徐に吸収され、t_{max} の中央値（範囲）は各用量群で 4.1～8.0 時間

（0.97～24 時間）であり、投与間隔における血漿中 AZD9291 濃度推移に一部の被験者では複数のピークが認められた。

AZD9291 及び AZ5104 の血漿中濃度は反復投与開始後第 15 日には定常状態に到達しているものと推察された。一方、AZ7550 の血漿中濃度は反復投与開始後第 15 から 22 日までの間にも僅かに増加傾向にあった。

カプセル剤の 160 及び 240 mg 投与群及び第 I 相試験用錠剤の 80 mg 投与群では、第 22 日まで反復投与したときの AUC の累積係数（R_{ac}）の中央値はカプセル剤投与群で 3.214、第 I 相試験用錠剤で 3.422 であった。AZD9291 の $t_{½}$は約 50 時間であり、累積係数は約 3.5 と予測される。また、第 22 日での定常状態における投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{ss}）を初回投与時の無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）で除した TCP（Temporal change parameter：この値が 1 の場合、体内動態に時間依存的変化はないと考えられる）を評価したところ、TCP の中央値はカプセル剤で 0.972、第 I 相試験用錠剤で 0.901 であり、AZD9291 の体内動態に明らかな時間依存的な変化はないことが示唆された。

AZD9291 の定常状態における経口クリアランス（CL_{ss}/F）は低値～中程度であり、カプセル剤投与時で 15.53 L/h（平均：範囲：4.1～53.6 L/h）であり、第 I 相試験用錠剤投与時で 16.87 L/h（7.2～33.9 L/h）であった。

比較的 $t_{½}$が長く、累積係数も比較的大きかったことから、1 日 1 回 22 日反復投与したときの AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度は平坦な推移を示し、AZD9291 を 80 mg の用量でカプセル剤として投与したときの $C_{ss,min}$ に対する $C_{ss,max}$ の比は幾何平均で 1.6 であった。

カプセル剤を投与したときの AZ5104 及び AZ7550 の曝露量（AUC_{ss}）は AZD9291 のそれぞれ 10.77%及び 10.18%（全投与群での幾何平均）であった。AZD9291 を 80 mg の用量でカプセル剤として投与したとき、AZ5104 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ は AZD9291 のそれぞれ 10.44%及び 9.78%であり、AZ7550 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ は AZD9291 のそれぞれ 9.80%及び 9.01%であった。

結論：

AZD9291 を単回経口投与したときの $t_{½}$は約 50 時間であり、AZD9291 の投与方法として 1 日 1 回投与を支持するものであると考えた。AZD9291 は低値～中程度の CL/F を示した。また、V_z/F から、AZD9291 は全身の組織に広く分布し、作用部位にも到達しているものと推察された。

単回及び反復投与ともに、AZD9291 の曝露量は概ね用量に比例して増加した（検討用量範囲：20～240 mg）。AZD9291 の体内動態に著しい時間依存性は認められず、定常状態時の体内動態は単回投与時のデータからの予測と概ね合致していた。血漿中 AZD9291 濃度は投与後 15 日には概ね定常状態に到達するものと推察された。AZD9291 を反復投与したときの累積係数は約 3 であった。血漿中 AZD9291 濃度は平坦な推移を示した（$C_{ss,min}$ に対する $C_{ss,max}$ の比は小さい）ことを考慮すると、AZD9291 は投与間隔を通じて、有効性を期待できる濃度を維持できる可能性が推察された。

2.7.2.2.2.2.2 AURA 試験（試験 D5160C00001）の第 II 相延長コホート

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者を対象とした、AZD9291 の安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果を評価する非盲検用量漸増多施設共同第 I/II 相試験（AURA 試験）の第 II 相延長コホート

治験総括報告書は第 5 部 5.3.5.1.2 項を参照のこと。

本試験で得られた有効性及び安全性に関する成績はそれぞれ臨床的有効性 2.7.3.2.2.2 項及び臨床的安全性 2.7.4.2 項に記載する。本項にはノンコンパートメント解析による薬物動態学的評価に関する成績を記載する。

目的：

EGFR-TKI 治療を受けた後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者に AZD9291 を反復経口投与したときの AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の体内動態を検討する。

試験方法：

本試験は AURA 試験の第 II 相延長コホートである。

201 例の患者が AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠として 1 日 1 回反復投与された。本試験は、EGFR-TKI による一次治療を受けた後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者群（二次治療群、61 例）及び少なくとも EGFR-TKI による治療を含む三次治療以降を受けた後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者群（三次治療以降群、140 例）の 2 つのコホートから成る。

患者は RECIST 第 1.1 版で定義された病勢進行が認められる又は中止基準に合致するまで AZD9291 の投与を継続した。AZD9291 の投与期間に上限はなく、RECIST 第 1.1 版で定義された病勢進行が認められたとしても、治験担当医師の判断で臨床上のベネフィットを示している限り、AZD9291 の被験者への投与を継続した。

サイクル 2 第 1 日に頻回採血を行い、サイクル 1 の第 1 日、第 8 日及び第 15 日の薬剤投与前にも採血を実施した。なお、投与サイクルは 21 日継続投与であった。得られた血漿中濃度を用いてノンコンパートメント解析を行い、AZD9291 の体内動態を評価した。

結果：

AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠として 1 日 1 回反復投与したとき、AZD9291 の AUC_{ss} の変動係数は 46.15%であり、$C_{ss,max}$ の変動係数は 44.94%であった。AZD9291 をフィルムコーティング錠として投与したときの AZD9291 の吸収は緩徐であり、$t_{ss,max}$ の中央値（範囲）は 6.00 時間（1.00～23.97 時間）であった。血漿中 AZD9291 濃度は投与開始後第 15 日までに定常状態に到達するものと推察された。AZD9291 の CL_{ss}/F は低値～中程度であり、平均で 14.67 L/h であった。AUC_{ss} の幾何平均は 11980 nM·h であった。

定常状態において、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度は平坦な推移を示した。AZD9291 を 1 日 1 回反復投与したとき、第 22 日の AZD9291 の $C_{ss,min}$ と $C_{ss,max}$ との差は小さく、$C_{ss,min}$ に対する $C_{ss,max}$ の比は平均で 1.670 であった。

定常状態において、AZ5104 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ は、AZD9291 のそれぞれ 10.61%及び 10.11%であった。AZ7550 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ は、AZD9291 のそれぞれ 9.91%及び 9.13%であった。

結論：

AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠として 1 日 1 回反復投与したとき、定常状態における AZD9291 の吸収は緩徐であり、CL_{ss}/F は低値～中程度であった。血漿中 AZD9291 濃度は投与開始後第 15 日には定常状態に到達しているものと推察された。血漿中 AZD9291 濃度は平坦な推移を示し、1 日 1 回 22 日間反復投与したときの $C_{ss,min}$ と $C_{ss,max}$ との差は小さかった。定常状態における AZ5104 及び AZ7550 の曝露量は、AZD9291 の曝露量の約 10%であった。

2.7.2.2.2.2.3　AURA2 試験（試験 D5160C00002）

EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした AZD9291 の安全性及び有効性を評価する第 II 相非盲検単群試験（AURA2 試験）

治験総括報告書は第 5 部 5.3.5.1.3 項を参照のこと。

本試験で得られた有効性及び安全性に関する成績はそれぞれ臨床的有効性 2.7.3.2.2.3 項及び臨床的安全性 2.7.4.2 項に記載する。本項にはノンコンパートメント解析による薬物動態学的評価に関する成績を記載する。本試験の副次的目的として、デジタル心電図を頻回（投与前に QTc 間隔のベースライン値を測定し、AZD9291 投与後の血漿中濃度測定用の採血時点に併せて QTc 間隔を測定した）に測定することにより、AZD9291 を単回及び反復投与したときに AZD9291 が QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。当該解析の結果は、臨床的安全性 2.7.4.2 項に記載する。

目的：

EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者に AZD9291 を反復経口投与したときの AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の体内動態を検討する。

試験方法：本試験は第 II 相非盲検単群試験であり、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、EGFR チロシンキナーゼに活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として AZD9291 の体内動態を評価した。

210 例の患者が AZD9291 の投与を受けた。本試験は、EGFR-TKI による一次治療を受けた後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者群（二次治療群、68 例）及び EGFR-TKI 及び白金製剤を使用した 2 剤併用化学療法による治療を受けた後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者群（三次治療以降群、142 例）の 2 つのコホートから成る。

患者は AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠として 1 日 1 回反復投与された。本試験では、RECIST 第 1.1 版で定義された病勢進行が認められる又は中止基準に合致するまで AZD9291 の投与を継続した。AZD9291 の投与期間に上限はなく、RECIST 第 1.1 版で定義された病勢進行が認められたとしても、治験担当医師の判断で臨床上のベネフィットを示している限り、AZD9291 の被験者への投与を継続した。

単回投与時の血漿中濃度を評価するため、サイクル 1 第 1 日に投与後 8 時間まで採血を実施し、反復投与時の血漿中濃度を評価するため、サイクル 2 第 1 日及びサイクル 3 第 1 日に採血を実施し、これらの採血時点に併せてデジタル心電図の測定を実施した。なお、投与サイクルは 21 日継続投与とした。得られた血漿中濃度を用いてノンコンパートメント解析を行い、AZD9291 の体内動態を評価した。

結果：

単回投与後 8 時間までしか採血を実施しなかったため、本試験ではノンコンパートメント解析により AZD9291 単回投与時の体内動態を評価することはできなかった。

AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠として AZD9291 を 1 日 1 回反復投与したとき、AZD9291 の AUC_{ss} の変動係数は 41.94%であり、$C_{ss,max}$ の変動係数は 42.93%であった。AZD9291 の吸収は緩徐であり、$t_{ss,max}$ の中央値（範囲）は 5.92 時間（0.97～23.37 時間）であった。一部の患者には血漿中 AZD9291 濃度推移に複数のピークが認められた。血漿中 AZD9291 濃度は

投与開始後第 22 日までに定常状態に到達するものと推察された。AZD9291 の CL_{ss}/F は低値～中程度であり、平均で 17.05 L/h であった。AUC_{ss} の幾何平均は 10180 nM·h であった。

AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度は平坦な推移を示した。投与開始後第 43 日での AZD9291 の $C_{ss,min}$ と $C_{ss,max}$ との差は小さく、$C_{ss,min}$ に対する $C_{ss,max}$ の比は 1.647 であった。

定常状態において、AZ5104 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ は、AZD9291 のそれぞれ 10.48%及び 9.84%であった。AZ7550 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ は、AZD9291 のそれぞれ 11.56%及び 10.60%であった。

結論：

AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠として 1 日 1 回反復投与したとき、定常状態における AZD9291 の吸収は緩徐であり、CL_{ss}/F は低値～中程度であった。血漿中 AZD9291 濃度は投与開始後第 22 日には定常状態に到達しているものと推察された。定常状態における血漿中濃度は AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のいずれも平坦な推移を示し、1 日 1 回 43 日間反復投与したときの $C_{ss,min}$ と $C_{ss,max}$ との差は小さかった。定常状態における AZ5104 及び AZ7550 の曝露量は、AZD9291 の曝露量の約 10%であった。

2.7.2.2.2.2.4 試験 D5160C00009

EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象に AZD9291 を単回経口投与したときの AZD9291 の体内動態における食事の影響を評価する非盲検、無作為化、第 I 相試験

治験実施報告書は第 5 部 5.3.1.1.1 項を参照のこと。

本試験の概略は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.3 項に記載する。

2.7.2.2.2.2.5 試験 D5160C00012

EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性の NSCLC 患者を対象に AZD9291 を単回経口投与したときの AZD9291 の体内動態に対するイトラコナゾールの影響を評価する非盲検、非無作為化、第 I 相試験

治験実施報告書は第 5 部 5.3.3.4.1 項を参照のこと。

目的：

主要目的として、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性の NSCLC 患者を対象に AZD9291（フィルムコーティング錠）を単回経口投与したときの AZD9291 の曝露量（AUC 及び C_{max}）に対するイトラコナゾール併用の影響を評価する。副次的目的として、AZD9291 単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時の AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の体内動態を検討する。

試験方法：

本試験は 2 期（パート A 及びパート B）から成る非盲検、非無作為化、第 I 相試験であり、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性の NSCLC 患者を対象に AZD9291 を単回経口投与したときの AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の曝露量（AUC 及び C_{max}）に対するイトラコナゾール併用の影響を評価した。パート A では、イトラコナゾール（反復投与）との併用が、AZD9291 を単回経口投与したときの AZD9291 の曝露量（AUC 及び C_{max}）に及ぼす影響を評価した。パート B では、パート A を完了した被験者に AZD9291 を継続投与し、追加の安全性データを収集した。

パート A では、単一シーケンスの 2 期クロスオーバーデザインにより、イトラコナゾールを反復経口投与したときの、AZD9291 単回経口投与時の AZD9291 の体内動態に及ぼす影響を評価した。AZD9291 は 80 mg の用量でフィルムコーティング錠として投与 1 日（投与期 1）及びイトラコナゾールとの併用で投与 10 日（投与期 2）に投与した。投与期 2 における AZD9291 の体内動態を評価する期間を通じて CYP3A4 の阻害が持続するように、イトラコナゾールは 200 mg の用量で投与 6 日～18 日まで 13 日間 1 日 2 回反復経口投与した（投与期 2）。投与 1 日及び 10 日に AZD9291 の投与後 216 時間まで採血を行い、血漿中 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 濃度を測定した。投与 10 日にイトラコナゾール投与後 12 時間まで採血を行い、血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール濃度を測定した。パート A では 39 例が投与を受け、38 例がパート A を完了した。

パート B では、病勢進行が認められるまで、又は治験担当医師が臨床上のベネフィットがないと判断するまで、又は何らかの理由で AZD9291 の投与を中止するまで、AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回経口投与した。パート B は当該パートに最後に患者が組み入れられてから 12 カ月間継続することとした。

結果：

薬物動態解析対象集団において、AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、AZD9291 単独投与時と比べて AZD9291 の C_{max} は約 20%低下し、AUC は約 24%増加した。しかしながら、AZD9291 の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均の比（イトラコナゾールとの併用との併用／AZD9291 単独投与）を評価したところ、その 90%信頼区間上限は事前に定めた「AZD9291 の曝露量はイトラコナゾール併用による影響を受けない」と判断し得る基準（200%）内であったことから、AZD9291 の曝露量にイトラコナゾールとの併用による著しい影響はないものと判断した。投与期 2 で投与前の血漿中 AZD9291 濃度が C_{max} の 10%以上の値を示した（キャリーオーバーに関する除外基準に合致）被験者のデータは解析から除外した。除外された被験者のデータも含めた追加解析及び投与期 2 のデータを全てキャリーオーバーの程度で補正した探索的解析においても、同様の結果が得られた。AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べ t_{max} の中央値は約 2 時間延長し、$t_{½}$の算術平均は AZD9291 単独投与時の 63± 19 h（算術平均±標準偏差、以下同様）から、イトラコナゾール併用投与時の 81±21 h に延長した。

AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、AZD9291 単独投与時と比べて AZ5104 の C_{max} は約 24%低下し、AUC は約 8%増加した。投与期 2 で投与前の血漿中 AZ5104 濃度が C_{max} の 20%以上の値を示した（キャリーオーバーに関する除外基準に合致）被験者のデータは解析から除外した。除外された被験者のデータも含めた追加解析においても同様の傾向が認められた。しかしながら、投与期 2 のデータを全てキャリーオーバーの程度で補正した探索的解析では、イトラコナゾールとの併用により C_{max}、AUC とも低下した（C_{max} が 32%、AUC が 6%低下）。

投与期 2 でキャリーオーバーに関する除外基準に合致した被験者も含めた追加解析において、イトラコナゾール併用投与時の AZ7550 の C_{max} 及び AUC は、AZD9291 単独投与時に比べそれぞれ約 56%及び約 51%低下した。また、投与期 2 のデータを全てキャリーオーバーの程度で補正したデータを用いた探索的解析の結果、イトラコナゾール併用投与時の AZ7550 の C_{max} 及び AUC は、AZD9291 単独投与時に比べそれぞれ約 74%及び約 66%低下した。

AZ5104 及び AZ7550 の曝露量は、イトラコナゾール併用投与時、AZD9291 単独投与時ともに、AZD9291 の曝露量の 10%（AZD9291 に対する AZ5104 及び AZ7550 の曝露量比の算術平均に基づく）未満であった。

イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの血漿中濃度の幾何平均は投与間隔を通じて 100 ng/mL 以上の値を示し、CYP3A4 の基質の代謝を阻害するのに十分な濃度であったと推察された。

結論：

AZD9291 を強力な CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールと併用投与したとき、AZD9291 の曝露量の変化は事前に定めた判定基準内であり、イトラコナゾールとの併用が AZD9291 の曝露量に著しい影響を及ぼすことはないと判断した。

2.7.2.2.2.2.6 試験 D5160C00013

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に AZD9291 を反復経口投与したときの AZD9291 の体内動態に対するリファンピシン（CYP3A4 誘導剤）の影響を評価する非盲検、非無作為化、多施設、第 I 相試験

治験実施報告書は第 5 部 5.3.3.4.2 項項を参照のこと。

目的：

本試験の主要目的として、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象に AZD9291 反復経口投与後の定常状態における AZD9291 の曝露量（$C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ}）に対するリファンピシン（反復経口投与）の影響を評価する。副次的目的として、リファンピシンによる誘導作用を明らかにし、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の体内動態に及ぼすリファンピシンの影響の発現及び消失時期を評価する。

試験方法：

本試験は、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象とした、2 パート（パート A 及びパート B）から成る、非盲検、非無作為化、第 I 相試験である。パート A では、AZD9291 反復経口投与後の定常状態における AZD9291 の曝露量（$C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ}）に対するリファンピシン（反復経口投与）の影響を評価した。パート A の完了後、パート B において AZD9291 の被験者への投与を継続し、安全性のデータを収集した。

パート A では、AZD9291 反復経口投与後の定常状態における AZD9291 の体内動態に対するリファンピシン（反復経口投与）の影響を評価した。投与期 1 では AZD9291 錠 80 mg を 1 日 1 回 28 日間反復投与し、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の定常状態における血漿中濃度を測定する目的で投与 28 日（投与期 1 の最終投与日）に採血を行った。投与期 2 では、リファンピシン（600 mg 1 日 1 回）と併用にて AZD9291 錠を 80 mg 1 日 1 回 21 日間反復投与し、AZD9291、AZ5104、AZ7550 及びリファンピシンの定常状態における血漿中濃度を測定する目的で投与 49 日（投与期 2 の最終投与日）に採血を行った。投与期 3 では、リファンピシンの投与中止後に AZD9291 単剤を 28 日間反復投与し、投与 77 日（投与期 3 の最終投与日）に採血を行った。併せて、投与 7 日、14 日、21 日、28 日、29 日、35 日、42 日、49 日、50 日、56 日、63 日、70 日、77 日及び 78 日においては AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ血漿中濃度を、投与 35 日、42 日、49 日及び 50 日においてはリファンピシンのトラフ血漿中濃度を測定した。

パート A では 41 例に治験薬が投与され、そのうち 32 例がパート A を完了した。

パート B では、病勢進行が認められるまで、又は治験担当医師が臨床上のベネフィットがないと判断するまで、又は何らかの理由で AZD9291 の投与を中止するまで、AZD9291 を 80 mg の用

量で 1 日 1 回経口投与した。パート B は当該パートに最後に患者が組み入れられてから 12 カ月間継続することとした。

結果：

AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何最小二乗平均の比（投与 49 日［投与期 2］：リファンピシンとの併用投与／投与 28 日［投与期 1］：AZD9291 単独投与）はそれぞれ 27.16%（90%信頼区間：24.36%～30.29%）及び 21.55%（90%信頼区間：19.50%～23.83%）であった。第 77 日［投与期 3］（リファンピシンの投与中止 28 日目）における AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何平均は投与 28 日［投与期 1］（AZD9291 単独投与）の値と同程度であり、$C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何最小二乗平均の比（投与 77 日［投与期 3］：リファンピシンの投与中止後／投与 28 日［投与期 1］：AZD9291 単独投与）はそれぞれ 95.53%（90%信頼区間：85.27%～107.03%）及び 95.89%（90%信頼区間：86.37%～106.45%）であった。

AZ5104 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何最小二乗平均の比（投与 49 日［投与期 2］：リファンピシンとの併用投与／投与 28 日［投与期 1］：AZD9291 単独投与）はそれぞれ 21.72%（90%信頼区間：19.08%～24.72%）及び 18.76%（90%信頼区間：16.61%～21.19%）であった。第 77 日［投与期 3］（リファンピシンの投与中止 28 日目）における AZ5104 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何平均は投与 28 日［投与期 1］（AZD9291 単独投与）の値と同程度であり、$C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何最小二乗平均の比（第 77 日［投与期 3］：リファンピシンの投与中止後／第 28 日［投与期 1］：AZD9291 単独投与）はそれぞれ 88.31%（90%信頼区間：77.17%～101.07%）及び 90.08%（90%信頼区間：79.34%～102.27%）であった。

AZ7550 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何最小二乗平均の比（投与 49 日［投与期 2］：リファンピシンとの併用投与／投与 28 日［投与期 1］：AZD9291 単独投与）はそれぞれ 139.32%（90%信頼区間：127.74%～151.96%）及び 129.81%（90%信頼区間：119.14%～141.44%）であった。第 77 日［投与期 3］（リファンピシンの投与中止 28 日目）における AZ7550 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何平均は投与 28 日［投与期 1］（AZD9291 単独投与）の値と同程度であり、$C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何最小二乗平均の比（第 77 日［投与期 3］：リファンピシンの投与中止後／第 28 日：AZD9291 単独投与）はそれぞれ 100.75%（90%信頼区間：92.04%～110.29%）及び 100.76%（90%信頼区間：92.15%～110.19%）であった。

AZD9291 単独投与（投与 28 日）とリファンピシンとの併用投与（投与 49 日）又はリファンピシンの投与中止後（投与 77 日）との間で、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の $t_{ss,max}$ に有意な差は認められなかった。

投与期 2 において、AZD9291 とリファンピシンとの併用投与を第 29 日から 21 日間行ったところ、2 週時点では AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ血漿中濃度の変化（AZD9291 及び AZ5104 のトラフ濃度は低下、AZ7550 のトラフ濃度は増加）は継続しており、3 週時点では定常状態に到達していた。リファンピシンの投与を中止したところ、投与中止から 3 週時点での AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ血漿中濃度はリファンピシンとの併用投与をする前の濃度レベルまで回復していた。

AZD9291 を反復投与したとき、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度はベースライン値に比べ約 10%上昇した（投与 28 日）。ベースライン値に対する投与 28 日における血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度の幾何最小二乗平均の比は 1.101（90%信頼区間：1.002～1.210）であった。リファンピシンを AZD9291 と併用投与したとき、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度はベースライン値の約 7 倍に上昇した（投与 49 日）。ベースライン値に対する投与 49 日における血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度の幾何最小二乗平均の比は 6.823（90%信頼区間：5.982～7.782）で

あった。リファンピシンの投与を中止した後、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度は低下したが、投与 77 日時点においてもベースライン値の約 2 倍高値を維持していた。

本試験で認められたリファンピシンの曝露量は、他の臨床薬理試験においてリファンピシンを同一の用法・用量で投与したときに報告された値とほぼ同程度であった。なお、報告された他の臨床薬理試験では、リファンピシンと試験薬剤との間で有意な相互作用が確認されている。

結論：

AZD9291 をリファンピシンと併用投与したとき、AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} は AZD9291 を単独投与したときの値に比べ約 73%及び約 78%低下した。AZ5104 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} にも AZD9291 と同程度のリファンピシン併用による影響（それぞれ約 78%及び 81%低下）が認められた。一方、AZ7550 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} はリファンピシンとの併用投与によりそれぞれ約 39%及び約 30%増加した。

リファンピシンの投与を中止後の 28 日目において、AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何平均は投与 28 日（投与期 1 の AZD9291 単独での最終投与時点）の値と同程度であった。

AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ血漿中濃度に及ぼすリファンピシン併用による影響は併用開始後 7 日には既に認められ、その作用は 3 週でほぼプラトーに達していた。AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のはリファンピシンの投与を中止後 3 週でほぼリファンピシン投与前と近い値を示したことから、酵素誘導はリファンピシンの投与を中止後 3 週でほぼ消失していることが示唆された。

AZD9291 を単独で反復投与したとき、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度はベースライン値に比べ約 10%上昇した（投与 28 日）。リファンピシンを AZD9291 と併用で反復投与したとき、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度はベースライン値の約 7 倍に上昇し、リファンピシンの投与を中止すると低下したが、投与 78 日時点においてもベースライン値の約 2 倍高値を維持していた。

2.7.2.2.2.2.7 試験 D5160C00014

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に AZD9291 を投与したときのシンバスタチン（CYP3A4 の代表的基質）の体内動態に対する AZD9291 の影響を評価する非盲検、非無作為化、多施設、第 I 相試験

治験実施報告書は第 5 部 5.3.3.4.3 項を参照のこと。

目的：

本試験の主要目的として、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象にシンバスタチンを AZD9291 と併用投与したときのシンバスタチンの曝露量（AUC 及び C_{max}）に対する AZD9291 の影響を評価する。副次的目的として、EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象にシンバスタチンを単独投与又は AZD9291 の併用投与したときのシンバスタチン及び代謝物（オープンアシド体［シンバスタチン酸］）の体内動態を評価する。

試験方法：

本試験は、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象とした、2 パート（パート A 及びパート B）から成る非盲検、非無作為化、第 I 相試験である。パート A では、AZD9291 を反復投与して定常状態にある AZD9291 とシンバスタチンを併用投与し

たときのシンバスタチン及びオープンアシド体の曝露量（AUC 及び C_{max}）に対する AZD9291 の影響を評価した。パート A の完了後、パート B において AZD9291 の被験者への投与を継続し、安全性のデータを収集した。

パート A では、投与 1 日及び 31 日にシンバスタチン 40 mg を単回投与し、投与 3 日～32 日に AZD9291 錠 80 mg を 1 日 1 回反復投与した。シンバスタチン及びオープンアシド体の血漿中濃度（投与後 24 時間）を測定する目的で投与 1～2 日及び 31～32 日に採血を行い、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度（投与後 24 時間）を測定する目的で投与 31～32 日に採血を行った。

パート A では 52 例に治験薬が投与され、そのうち 49 例がパート A を完了した。

パート B では、病勢進行が認められるまで、又は治験担当医師が臨床上のベネフィットがないと判断するまで、又は何らかの理由で AZD9291 の投与を中止するまで、AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回経口投与した。パート B は当該パートに最後に患者が組み入れられてから 12 カ月間継続することとした。

結果：

シンバスタチンの C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均の比（AZD9291 との併用投与／シンバスタチン単独投与）はそれぞれ 77.08%（90%信頼区間：63.41%～93.70%）及び 91.46%（90%信頼区間：77.16%～108.41%）であった。AUC の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は予め定めた「影響なし」と判断する基準（70%～143%）の範囲内であったものの、C_{max} は同基準の範囲に完全には含まれなかった。

オープンアシド体の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均の比（AZD9291 との併用投与／シンバスタチン単独投与）はそれぞれ 97.94%（90%信頼区間：81.85%～117.19%）及び 94.70%（90%信頼区間：80.02%～112.07%）であった。

シンバスタチン及びオープンアシド体の t_{max} に AZD9291 の併用時及び非併用時とで統計学的に有意な差は認められなかった。

本試験において AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したときの AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の薬物動態パラメータは、他の臨床試験で同一の用法・用量で AZD9291 を投与したときに認められた値と概ね合致していた。AZD9291 の AUC_{τ} 及び $C_{ss,max}$ の幾何平均はそれぞれ 11530 nM·h（変動係数：36.8%）及び 620.1 nM（変動係数：34.4%）であった。AZ5104、AZ7550 の曝露量（AUC_{τ} 及び $C_{ss,max}$）はいずれも AZD9291 の約 10%であった。

AZD9291 を反復投与したとき、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度はベースライン値（投与 1 日の投与前値）に対し約 10%増加した。ベースライン値に対する投与 24 日及び 31 日の血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度の比（幾何平均及びその 90%信頼区間）はそれぞれ 1.139（1.10～1.22）及び 1.087（1.04～1.19）であった。

結論：

シンバスタチンを AZD9291 と併用投与したとき、シンバスタチンの C_{max} は単独投与に比べ約 23%低下したものの、AUC には AZD9291 との併用投与に伴う影響は認められなかった。オープンアシド体の AUC 及び C_{max} にも AZD9291 との併用投与による影響は認められなかった。

2.7.2.2.2.2.8　試験 D5160C00019

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に AZD9291 を経口投与したときのロスバスタチン（BCRP の代表的基質）の体内動態に対する AZD9291 の影響を評価する非盲検、非無作為化、多施設、第 I 相試験

治験実施報告書は第 5 部 5.3.3.4.4 項を参照のこと。

目的：

主要目的として、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象にロスバスタチンを AZD9291 とロスバスタチンを併用投与したときのロスバスタチンの曝露量（AUC 及び C_{max}）に対する AZD9291 の影響を評価する。副次的目的として、EGFR 変異陽性 NSCLC 患者にロスバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのロスバスタチンの体内動態を評価する。

試験方法：

本試験は、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象とした、2 パート（パート A 及びパート B）から成る、非盲検、非無作為化、第 I 相試験である。パート A では、AZD9291 を反復投与して定常状態となった AZD9291 との併用により、ロスバスタチンの曝露量（AUC 及び C_{max}）に対する AZD9291 の影響を評価した。パート A の完了後、パート B において AZD9291 の被験者への投与を継続し、安全性のデータを収集した。

パート A では、投与 1 日及び 32 日にロスバスタチン 20 mg を単回投与し、投与 4 日～33 日に AZD9291 錠 80 mg を 1 日 1 回反復投与した。ロスバスタチンの血漿中濃度（投与後 72 時間）を測定する目的で投与 1～4 日及び 31～35 日に採血を行い、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度（投与後 24 時間）を評価する目的で投与 31～32 日に採血を行った。

パート A では 44 例に治験薬が投与され、そのうち 40 例がパート A を完了した。

パート B では、病勢進行が認められるまで、又は治験担当医師が臨床上のベネフィットがないと判断するまで、又は何らかの理由で AZD9291 の投与を中止するまで、AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回経口投与した。パート B は当該パートに最後に患者が組み入れられてから 12 カ月間継続することとした。

結果：

ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均の比（AZD9291 との併用投与／ロスバスタチン単独投与）はそれぞれ 171.92%（90%信頼区間：145.94%～202.53%）及び 134.63%（90%信頼区間：115.41%～157.07%）であった。C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は、いずれも「影響なし」と判断する基準（70%～143%）の範囲に完全には含まれなかった。ロスバスタチンの t_{max} には AZD9291 との併用投与と非併用投与とで統計学的に有意な差は認められなかった。

本試験において、AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときに認められた AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の曝露量は、他の臨床試験で AZD9291 を同一用法・用量で投与したときの値よりもやや高値であった。AZD9291 の AUC_{τ} 及び $C_{ss,max}$ の幾何平均はそれぞれ 15800 nM·h（変動係数：45.0%）及び 897.9 nM（変動係数：47.2%）であった。AZ5104 の曝露量（AUC_{τ} 及び $C_{ss,max}$）は AZD9291 の約 10%であり、AZ7550 の曝露量は AZD9291 の約 8～9%であった。

AZD9291 を反復投与したとき、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度はベースライン値（投与 1 日の投与前値）に対し約 15%増加した。ベースライン値に対する投与 25 日及び 32 日の血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度の比（幾何平均及びその 90%信頼区間）はそれぞれ 1.147（1.083～1.215）及び 1.153（1.084～1.225）であった。

結論：

ロスバスタチンを AZD9291 と併用投与したとき、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} は単独投与に比べ、それぞれ約 35%及び約 72%増加した。

2.7.2.2.2.3 AZD9291 の体内動態に及ぼす内因性の要因による影響

母集団薬物動態解析により、AZD9291 の体内動態に及ぼす内因性の要因による影響を検討し、その結果を2.7.2.3.3項に記載する。

2.7.2.2.2.4 AZD9291 の体内動態に及ぼす外因性の要因による影響

7 件の臨床薬理試験（試験 D5160C00005、試験 D5160C00009、試験 D5160C00010、試験 D5160C00012、試験 D5160C00013、試験 D5160C00014 及び試験 D5160C00019）を実施し、AZD9291 の体内動態に及ぼす外因性の要因による影響を検討した。試験の概略をそれぞれ2.7.2.2.2.1.1項、2.7.2.2.2.2.4項、2.7.2.2.2.1.2項、2.7.2.2.2.2.5項、2.7.2.2.2.2.6項、2.7.2.2.2.2.7項及び2.7.2.2.2.2.8項に記載した。喫煙による影響は母集団薬物動態解析により評価し、その結果は2.7.2.3.4.2項に記載する。

2.7.2.2.2.5 AZD9291 の薬力学を検討した臨床試験の概略

2.7.2.2.2.5.1 患者を対象に AZD9291 の薬力学を検討した臨床試験の概略

現時点までに実施した臨床試験において、薬力学に関連するバイオマーカーは収集しておらず、薬力学解析は主に臨床試験で得られた有効性及び安全性の評価項目に基づき実施した。

2.7.2.2.2.6 母集団薬物動態－薬力学解析の概略

2.7.2.2.2.6.1 AURA 試験、AURA2 試験及び試験 D5160C00005 のデータを併合して実施した母集団薬物動態解析

試験報告書は第 5 部 5.3.3.5.1 項を参照のこと。

目的：

健康被験者及び進行 NSCLC 患者における AZD9291 の体内動態を明らかにし、以下の共変量（人種又は民族、体重［あるいは体表面積、BMI］、製剤の違い、性別、年齢、肝機能検査値［血清アルブミン、アラニンアミノトランスフェラーゼ：ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：AST 及びビリルビン）］、クレアチニンクリアランス、喫煙習慣）が薬物動態に及ぼす影響を評価すること。さらに、曝露量－応答関係を副次的に評価するために個体別の AZD9291 と AZ5104 の曝露量を推定すること。

デザイン：

AZD9291 及び AZ5104 の母集団薬物動態モデルは、第 I/II 相試験（AURA 試験及び AURA2 試験）における進行 NSCLC 患者及び臨床薬理試験（試験 D5160C00005）における健康被験者から得られた血漿中 AZD9291 及び AZ5104 濃度を用いて構築した。母集団薬物動態解析には非線形混合効果モデルを用い、解析ソフトウェアとして [redacted] version [redacted]を用いた。データへの適合度を種々の指標（診断プロットや共変量の散布図による視覚的評価、パラメータ推定値の精度、及び目的関数の最小化）を用いて確認しながら、モデル構築を進めた。

基本モデルの構築を行った後に、ステップワイズ法により共変量の有意性を評価した。共変量はまず $p<0.01$ で統計的に有意であったものを組み込んだ後に、$p<0.001$ で統計的に有意ではなかったものを除外した。共変量の影響の意義については、臨床的及び生理学的な妥当性に基づいても評価した。

母集団薬物動態の最終モデルを用いて、個体別の AZD9291 及び AZ5104 の曝露量を推定し、AZD9291 を 80 mg 投与したときの定常状態における曝露量を予測した。

結果：

AZD9291 の体内動態を記述する一次吸収 1－コンパートメントモデルに、AZ5104 の体内動態を記述する 1－コンパートメントモデルを結合したモデルが、母集団薬物動態の最終モデルとして選択された。最終モデルは解析の目的である曝露量－応答関係の評価のための AZD9291 及び AZ5104 の血漿中濃度を十分に記述できた。

AZD9291 と AZ5104 の体内動態における主要な変動要因は病態（進行 NSCLC 患者と健康被験者の比）、体重及び血清アルブミンであった。また、AZ5104 の体内動態には人種又は民族の影響が認められたが AZD9291 においては認められなかった。なお、用量調節が必要となる変動要因は認められなかった。

AZD9291 及び AZ5104 の CL/F は進行 NSCLC 患者と比べて健康被験者において明らかに高く、健康被験者における AZD9291 及び AZ5104 の AUC_{ss} は進行 NSCLC 患者と比べてそれぞれ約 35%及び約 55%低かった。AZ5104 の AUC_{ss} は白人に比べ、日本人、中国人、日本人及び中国人を除くアジア人並びにその他の人種で 10%～23%低くなることが予測された。クレアチニンクリアランスと肝機能の指標を用いて検討した結果からは、腎機能及び肝機能は AZD9291 及び AZ5104 の AUC_{ss} に影響を及ぼすことはないと予測された。臨床試験で用いた 4 種の製剤（液剤、カプセル、第 I 相試験用錠剤及びフィルムコーティング錠）において、体内動態の違いは認められなかった。

AZD9291 を進行 NSCLC 患者に 80 mg 投与したときの定常状態における AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ はそれぞれ 11258 nM·h、501 nM 及び 417 nM であった。また AZ5104 の AUC_{ss}、$C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ はそれぞれ 1271 nM·h、56 nM 及び 52 nM であった。

結論：

血漿中 AZD9291 及び AZ5104 濃度の時間推移を明らかにする母集団薬物動態モデルを構築した。以下の共変量（年齢、性別、喫煙習慣、腎機能及び肝機能）は AZD9291 及び AZ5104 の体内動態に影響を及ぼさなかった。体重は AZD9291 の CL/F と分布容積の、AZ5104 の CL/F の有意な共変量であった。人種又は民族は AZ5104 の体内動態に影響を及ぼす共変量であった。健康被験者と進行 NSCLC 患者では CL/F が異なり、健康被験者の CL/F は進行 NSCLC 患者より高い値を示した。

2.7.2.2.2.6.2 AURA 試験及び AURA2 試験のデータを用いて実施した薬物動態－薬力学解析

試験報告書は第 5 部 5.3.4.2.1 項を参照のこと。

目的：

AZD9291 及び AZ5104 の曝露量（AUC_{ss}）と RECIST 第 1.1 版に基づく有効性の評価項目（客観的奏効率、奏効期間及び腫瘍径のベースラインからの最良変化率）の関連性の有無を評価すること、AZD9291 と AZ5104 の曝露量（AUC_{ss}）と発疹や下痢といった EGFR-TKI に関連した有害事象発現との関連性の有無を評価すること。さらに、AZD9291 及び AZ5104 の曝露量（AUC_{ss}）と ILD 及び ILD 様事象の発現との関連性を記述的に評価すること。

試験方法：

個々の進行 NSCLC 患者について、母集団薬物動態モデル（2.7.2.2.2.6.1項参照）から推定した AZD9291 及び AZ5104 の AUC_{ss} を用いて、曝露量と客観的奏効率、奏効期間、腫瘍径のベースラインからの最良変化率、発疹、下痢、発疹＋下痢、ILD 及び ILD 様事象の発現との関連を評価した。T790M 変異の有無が AZD9291 の体内動態及び安全性に影響を及ぼさないことが予測されたので、曝露量と有害事象との関連性の評価には全ての被験者を含めた。T790M 変異陽性の患者と陰性の患者で有効性に差がある可能性を否定できないことから、曝露量と有効性との関連性の評価は T790M 変異陽性の患者のみを対象とした。T790M 変異の情報がないこと及び異なる患者集団であることから、AURA 試験の用量漸増コホート及び一次治療群の患者もまたそれぞれ有効性評価対象集団から除外した。AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の RECIST 第 1.1 版に基づく有効性の評価項目は中央判定の画像データに基づいた。AURA 試験の第 II 相延長コホートで 80mg 投与を受けた患者の RECIST 第 1.1 版に基づく有効性の評価項目もまた中央判定に基づき、他の用量を投与された AURA 試験の第 II 相延長コホートの患者については治験実施医師による評価に基づいた。

奏効率及び有害事象発現の確率と AZD9291 又は AZ5104 の曝露量との関連性をロジスティック回帰により解析した。統計解析パッケージである [redacted] version [redacted] の [redacted] ライブラリを用い、モデルの予測性は尤度原理に基づいて評価した。奏効期間は奏効の発現日で層別するとともに、AUC_{ss} の四分位点でも層別した上で、Kaplan-Meier 曲線を用いて探索的に評価した。曝露量と腫瘍径のベースラインからの最良変化率との関連性は視覚的に探索した。

結果：

奏効率、奏効期間、腫瘍径のベースラインからの最良変化率と AZD9291 及び AZ5104 の曝露量に相関は認められなかった。奏効率と AZD9291 及び AZ5104 の曝露量の関連性を評価するロジスティック回帰分析を行った。AUC_{ss} を用いた線形モデルの適合度は、切片のみを考慮したモデル（AUC_{ss} に依存しないモデル）と比べて統計学的に有意な改善を示すものではなかった（AZD9291：p=0.29、AZ5104：p=0.15）。AZD9291 又は AZ5104 の AUC_{ss} の四分位点で層別して描いた Kaplan-Meier 曲線により、探索的に奏効期間と曝露量との関連性を評価したが、奏効期間と曝露量の間に明確な傾向は示されず、このことからより詳細な曝露量－応答関係の評価は実施しなかった。しかしながら、AURA 試験の第 II 相延長コホートと AURA2 試験における患者の奏効期間は十分なものではないため、この結果は慎重に取り扱う必要があることに留意されたい。同様に、視覚的な評価において、腫瘍径のベースラインからの最良変化率と AZD9291 又は AZ5104 の AUC_{ss} には関連性がないことが示唆されたことから、より詳細な評価は実施しなかった。

発疹、下痢、発疹＋下痢の発現率は曝露量の増加に伴い上昇した。AZD9291 と AZ5104 の AUC_{ss} を用いた対数線形モデルがこのデータを良く記述していた。各用量群における AZD9291 の AUC_{ss}（平均）において、発疹の発現率（予測値とその 95%信頼区間）は 20 mg、40 mg、80 mg、160 mg 及び 240 mg 群でそれぞれ 0.28（0.21～0.36）、0.36（0.31～0.42）、0.46（0.43～0.50）、0.55（0.50～0.61）及び 0.60（0.53～0.67）であった。同様に下痢の発現率（予測値とその 95%信頼区間）はそれぞれ 0.29（0.22～0.37）、0.37（0.32～0.42）、0.45（0.42～0.49）、0.54（0.48～0.60）及び 0.58（0.51～0.65）であった。

発疹＋下痢の発現率もまた AZD9291 の曝露量の増加に伴い上昇した。AZD9291 の AUC_{ss} に基づく発疹＋下痢の発現率（予測値とその 95%信頼区間）は 20 mg、40 mg、80 mg、160 mg 及び 240 mg 群でそれぞれ 0.08（0.05～0.12）、0.14（0.10～0.18）、0.23（0.20～0.26）、0.34（0.29～0.40）及び 0.41（0.34～0.50）であった。

ILD 及び ILD 様事象の発現と曝露量の関連性の視覚的な探索的評価の結果については結論が得られなかった。

結論：

検討した 20～240 mg の用量範囲（そのうち 80 mg 投与時のデータが大部分を占める）において、EFGR-TKI の治療中又は治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性の進行 NSCLC 患者における曝露量と奏効期間あるいは腫瘍径のベースラインからの最良変化率に相関があるという結果は得られなかった。しかしながら AURA 試験の第 II 相延長コホートと AURA2 試験における患者の奏効期間は十分なものではないためこの結果は慎重に取り扱う必要があることに留意されたい。発疹＋下痢の発現率は曝露量の増加に伴い上昇した。発疹＋下痢の発現率もまた曝露量の増加に伴い上昇した。このことは曝露量と発疹の発現、曝露量と下痢の発現の関連性による可能性がある。ILD 及び ILD 様事象の発現と曝露量の関連性の探索的評価の結果については結論が得られなかった。

2.7.2.2.2.6.3 AURA2 試験においてデジタル心電図により評価した QT/QTc 間隔と血漿中 AZD9291 濃度との関連性の解析

試験報告書は第 5 部 5.3.4.2.2 項を参照のこと。

目的：

AURA2 試験において、Fridericia 法により補正した QT 間隔（QTcF）のベースライン値からの変化（ΔQTcF）と血漿中 AZD9291 及び AZ5104 濃度の関連性を探索的に解析し、この関連性を AZD9291 の臨床推奨用量（80 mg）における QTcF 延長の予測に適用すること。

試験方法：

AZD9291 とその代謝物 AZ5104 の血漿中濃度と ΔQTcF の関連性について AURA2 試験成績を用いて解析を行った。血漿中濃度と ΔQTcF の関連性を視覚的に探索し、モデル解析は統計解析パッケージである [redacted]（version [redacted]）と [redacted]（version [redacted]）を用いて実施した。

AURA2 試験の全ての患者は、スクリーニング時点（ベースライン）、80 mg の AZD9291 初回投与時点（サイクル 1 第 1 日）、1 日 1 回反復投与開始後第 6 週時点（サイクル 3 第 1 日）に 24 時間にわたり頻回にデジタル心電図を測定した。さらに、サイクル 2 第 1 日（投与開始後第 3 週）においてデジタル心電図を AZD9291 投与前に測定した。これらの時点（サイクル 1 第 1 日、サイクル 2 第 1 日の AZD9291 投与前及びサイクル 3 第 1 日）に合わせて薬物濃度も測定した。

評価時点を合わせた血漿中濃度と ΔQTcF の関連性の評価には、線形及び非線形混合効果モデルを用いた。AZD9291 及び AZ5104 について個別に線形混合効果モデルを検討した。性別と評価時点の影響について解析の過程で検討した。最大効果モデル（E_{max} モデル）や独立予測因子として AZD9291 と AZ5104 の両方を含む線形混合効果モデルなどの他のモデルについても同様に検討した。

赤池の情報量基準（AIC）とパラメータ推定精度を用いて、モデルの相対的な適合度を評価した。最終モデルを用いて AZD9291 を 80 mg の用量で投与したときに想定される QTcF の延長をその 90%信頼区間と共に予測した。

結果：

血漿中 AZD9291 濃度と ΔQTcF の関連性は線形モデルに良く当てはまった（p<0.0001）。ΔQTcF は血漿中 AZD9291 濃度が 10 nM 増加することにより 0.271 ms（90%信頼区間は 0.241～0.301 ms）増加すると予測された。AZ5104 においても血漿中 AZ5104 濃度と ΔQTcF の関連性は線形モデルに良く当てはまった（p<0.0001）。ΔQTcF は、血漿中 AZ5104 濃度が 10 nM 増加することにより 2.81 ms（90%信頼区間は 2.50～3.12 ms）増加すると予測された。

ΔQTcF の変動要因として性別の影響を評価したところ、検討した全てのモデルにおいて有意ではないことが示された。評価時点が ΔQTcF に及ぼす影響は有意であり、線形モデルに共変量として組み込まれた。

臨床推奨用量（80 mg）投与時の $C_{ss,max}$（実測値の幾何平均）において予測される QTcF の延長の平均は 14.2 ms であり、その 90%信頼区間の上限は 15.8 ms であった。

結論：

AURA2 試験で、有意な QTcF の延長が認められた。80 mg 投与時の $C_{ss,max}$ における QTcF の延長は 14.2 ms であり、その 90%信頼区間の上限は 15.8 ms であった。

2.7.2.2.2.6.4 AURA 試験の第 I 相パート及び AURA2 試験で得られたデジタル心電図の成績を用いて実施した QT/QTc 間隔と血漿中 AZD9291 濃度との関連性の解析

試験報告書は第 5 部 5.3.4.2.3 項を参照のこと。

目的：

AURA 試験の第 I 相パート（用量漸増期と用量拡大期から成る）及び AURA2 試験から得られた QT 間隔（QTcF：Fridericia 法による補正値）のベースライン値からの変化（ΔQTcF）と血漿中 AZD9291 及び AZ5104 濃度の関連性をモデル解析し、この関連性を AZD9291 の臨床推奨用量（80 mg）及び治療域を超える用量（240 mg）における QTcF 延長の予測に適用するとともに、AURA2 試験の成績を用いた解析（評価時点を合わせたベースライン値を用いた解析）で得られた結果と比較する。

試験方法：

AURA 試験の第 I 相パート及び AURA2 試験の成績を用いて、AZD9291 及び AZ5104 の血漿中濃度と ΔQTcF の関連性について解析を行った。血漿中濃度と ΔQTcF の関連性を視覚的に評価し、モデル解析は統計解析パッケージである [redacted]（version [redacted]）と [redacted]（version [redacted]）を用いて実施した。

AURA 試験の第 I 相パートでは、単回投与（サイクル 0 第 1 日。用量漸増期のみ）及び反復投与（サイクル 1 第 1 日及びサイクル 2 第 1 日）のそれぞれ 24 時間後の連続 3 回デジタル心電図を測定し、同時点の血漿中薬物濃度をそれぞれ測定した。また、単回投与（サイクル 0 第 1 日。用量漸増期のみ）及び反復投与前（サイクル 1 第 1 日、第 8 日及び第 15 日並びにサイクル 2 第 1 日）の投与前にも連続 3 回デジタル心電図測定を行うとともに、同時点の血漿中薬物濃度を測定した。

AURA2 試験の全ての患者は、スクリーニング時点（ベースライン）、80 mg の AZD9291 初回投与時点（サイクル 1 第 1 日）、1 日 1 回反復投与開始後第 6 週時点（サイクル 3 第 1 日）に 24 時間にわたり頻回にデジタル心電図を中央測定した。さらに、サイクル 2 第 1 日（投与開始後第 3 週）においてデジタル心電図を AZD9291 投与前に測定した。これらの時点（サイクル 1 第 1 日、サイクル 2 第 1 日の AZD9291 投与前及びサイクル 3 第 1 日）に合わせて血漿中薬物濃度も測定した。

評価時点を合わせた血漿中濃度と ΔQTcF の関連性の評価には、線形及び非線形混合効果モデルを用い、AZD9291、AZ5104 それぞれについてモデルを構築した。線形混合効果モデルでは、性別と評価時点の影響を共変量として組み込むことを検討した。AURA 試験の第 I 相パートのデータのみを用いた場合、AURA2 試験のデータのみを用いた場合、並びに AURA 試験の第 I 相パート及び AURA2 試験の併合データを用いた場合でそれぞれモデルへの当てはめを検討した。

赤池の情報量基準（AIC）とパラメータ推定精度を用いて、モデルの相対的な適合度を評価した。最終モデルを用いて AZD9291 を 80 mg 及び 240 mg の用量で投与したときに想定される QTcF の延長をその 90%信頼区間と共に予測した。

結果：

ΔQTcF に対する性別の影響を検討したところ、性別はいずれのモデルにおいても ΔQTcF に対する有意な共変量ではなかった。評価時点の ΔQTcF に対する影響は有意であったため、線形混合効果モデルの共変量として組み込まれた。非線形混合効果モデルでは、評価時点の ΔQTcF に対する影響について信頼性良く推定することはできなかったため、当該モデルには組み込まれなかった。

併合データを用いた解析では、シグモイド E_{max} モデルへのデータの当てはめが最も良好であったため、AZD9291 を 80 mg 及び 240 mg の用量で投与したときの ΔQTcF を予測するのに用いた。臨床推奨用量である 80 mg 及び治療域を超える 240 mg における AZD9291 の $C_{ss,max}$ に基づき推定された ΔQTcF はそれぞれ 10.9 ms（90%信頼区間：10.1～11.7 ms）及び 11.7 ms（90%信頼区間：10.8～12.7 ms）であった。AURA2 試験のデータのみを用いた解析結果に比べ、AURA 試験の第 I 相パート及び AURA2 試験の併合データを用いた解析では ΔQTcF は僅かに小さく推定された。

結論：

AZD9291 投与に起因する有意な QTcF の延長が認められた。その影響はシグモイド E_{max} モデルで良好に記述された。$C_{ss,max}$ における ΔQTcF は、臨床推奨用量である 80 mg 及び治療域を超える 240 mg でそれぞれ 10.9 ms（90%信頼区間：10.1～11.7 ms）及び 11.7 ms（90%信頼区間：10.8～12.7 ms）と推定された。AURA2 試験のデータのみを用いた解析結果に比べ、AURA 試験の第 I 相パート及び AURA2 試験の併合データを用いた解析では、ΔQTcF は僅かに小さく推定された（AURA2 試験のデータのみを用いた解析では ΔQTcF は 14.2 ms［90%信頼区間上限：15.8 ms］と推定された）。

2.7.2.2.2.6.5　AURA 試験及び AURA2 試験のデータを用いて実施した薬物動態－薬力学解析（血液学的検査値［好中球数、白血球数及び血小板数］の変化との関連性の検討）

試験報告書は第 5 部 5.3.4.2.4 項を参照のこと。

目的：

AZD9291 の曝露量と血液学的検査値（好中球数、白血球数及び血小板数）の変化との関連性を評価し、その関連性を用いて臨床推奨用量（80 mg）での血液学的検査値（好中球数、白血球数及び血小板数）の平均及び最大変化率を予測する。

試験方法：

好中球数、白血球数及び血小板数を、公表論文（Friberg 2002）にて報告されている機構的モデルを用いて記述した。基本モデルの主要なパラメータに共変量の組み込みを検討し、最終モデルを構築した。共変量の候補として、民族、性別、無作為割り付け時の年齢、治療ライン（一次治療か、二次治療か、三次治療以降か）及び腫瘍径のベースライン値を検討した。モデルの評価には各種診断プロット及び visual predictive check（VPC）を用いた。好中球、白血球、血小板それぞれで構築した最終モデルを用いて、AZD9291 を 80 mg の用量で反復投与したときの 12 週時点での細胞数の絶対値及びベースライン値からの変化率を予測した。AZD9291 を 80 mg の用量で投与された個々の患者の定常状態における 1 週間の平均濃度を算出し、その平均値をシミュレーションに用いた。

結果：

検討した 20～240 mg の用量範囲（ただし、データの多くは 80 mg 投与時のデータ）において、機構的モデルにより血液学的検査値の変化を良好に記述することが可能であった。性別は、白血球数の減少に及ぼす AZD9291 又は AZ5104 の作用に対して臨床上意味のある影響を及ぼす（男性では曝露量と細胞数の関係を表すパラメータ［傾き］が 20%緩やかであった）ことが示された。共変量解析の結果、白血球及び好中球のモデルにおいて、白人では日本人及中国人以外のアジア人に比べ、傾きがそれぞれ 29%及び 35%緩やかであった。日本人及び中国人では特にそれ以外のアジア人と差異は認められなかった。

血漿中濃度に依存しないモデルよりも、血漿中濃度に依存するモデルの方がデータを良好に記述することができたものの、両モデルともに目的関数（OFV）は同程度であったことから、当該所見の妥当性を示す根拠は十分ではないかも知れない。その理由として、大部分の患者は AZD9291 を 80 mg の用量で投与されており、その他の用量を投与された患者数が限られていたことが考えられた。AZD9291 を 80 mg の用量で投与したとき、12 週時点での好中球数、白血球数及び血小板数はそれぞれベースライン値に比べ、それぞれ 31.1%、27.2%及び 31.9%程度減少することが予測された。ベースライン値からの減少率が大きい患者（1000 例分のシミュレーションデータの 5 パーセント点）では、好中球数、白血球数及び血小板数はベースライン値からそれぞれ 74.0%、63.8%及び 57.7%程度減少するものと予測された。

結論：

AZD9291 を 80 mg の用量で投与したとき、12 週時点での好中球数、白血球数及び血小板数はそれぞれベースライン値に比べ、それぞれ 31.1%、27.2%及び 31.9%程度減少することが予測された。ベースライン値からの減少率が大きい患者（1000 例分のシミュレーションデータの 5 パーセント点）では、好中球数、白血球数及び血小板数はベースライン値からそれぞれ 74.0%、63.8%

及び 57.7%程度減少するものと予測された。更なる考察は2.7.2.3.5.2.2項及び臨床的安全性 2.7.4.3.1 項を参照のこと。

2.7.2.2.2.6.6 AURA 試験及び AURA2 試験のデータを用いて実施した薬物動態－薬力学解析（ILD 又は ILD 様事象発現との関連性の検討）

試験報告書は第 5 部 5.3.4.2.5 項を参照のこと。

目的：

AZD9291 及び AZ5104 の曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$）と ILD 又は ILD 様事象の発現との関連性を記述的に評価すること。

試験方法：

視覚的な評価では AZD9291 及び AZ5104 の曝露量と ILD 又は ILD 様事象の発現との関連性に結論が得られなかったことから（2.7.2.2.2.6.2項参照）、曝露量－応答解析により記述的な評価を実施した。データの探索と解析には [redacted]（version [redacted]）を用いた。AD9291 の曝露量と AZ5104 の曝露量は良好な相関を示すことから、多重共線性の問題を回避する目的で単一の曝露量－応答モデルへの同時当てはめは行わず、AD9291 の曝露量と AZ5104 の曝露量との総和を重み付けした上で算出し、解析に供した。曝露量の指標としては、母集団薬物動態解析で推定した AZD9291 及び AZ5104 の個体別の AUC_{ss} を用いた。また、曝露量の別の指標として $C_{ss,max}$ も検討した。感度分析として、ILD 発現の確率に対する AZD9291 単独の寄与率を評価し、AD9291 及び AZ5104 の曝露量の総和の寄与率との比較を行った。

ILD 又は ILD 様事象の発現の有無を、結果が一方に偏っていた場合に推定パラメータの偏りを補正する penalised ロジスティック回帰モデル（penalised logistic regression model）を用いて解析した。曝露量と ILD 又は ILD 様事象の発現との関連性を記述することを目的として、曝露量（AUC_{ss}）を変数とした種々のモデル（線形効果モデル、piece-wise 線形効果モデル及び E_{max} モデル）を検討した。ネスト構造のモデル（nested model）では尤度比検定（LRT）、ネスト構造でないモデル（non-nested model）は赤池の情報量基準（AIC）を用いて、各モデルを比較した。ロジスティック回帰モデルでは、データへの適合性を尤度比検定での統計学的有意差に基づき評価した。ネスト構造でないモデルでは、モデルの適合性を赤池の情報量基準（AIC）の差を評価し、モデルの差別化を行った。さらに、モデルが予測した ILD 又は ILD 様事象が発現する確率を、四分位点に基づく AUC_{ss} の区分で算出した実際の ILD 又は ILD 様事象の発現率と比較することで、モデルの評価を行った。リスク因子の交絡を視覚的に評価した。濃度及び安全性について残差プロットを作成し、薬物動態と薬力学との交絡の可能性を評価した。

結果：

AURA 試験の第 I 相パートの 365 例、AURA 試験の第 II 相延長コホートの 201 例及び AURA2 試験の 210 例から成る合計 776 例のデータを用いて、ILD 又は ILD 様事象の発現との関連性を検討する曝露量－応答解析を実施した。なお、対象集団の内訳は、20 mg 投与例が 21 例、40 mg 投与例が 58 例、80 mg 投与例が 580 例、160 mg 投与例が 96 例及び 240 mg 投与例が 21 例であった。776 例中 25 例（3.2%）で ILD 又は ILD 様事象が発現した。用量別の発現率は 20 mg の用量で 0%（0 例/21 例）、40 mg の用量で 0%（0 例/58 例）、80 mg の用量で 3.45%（20 例/580 例）、160 mg の用量で 5.21%（5 例/96 例）及び 240 mg の用量で 0%（0 例/21 例）であった。

Penalised ロジスティック回帰分析の結果、患者が ILD 又は ILD 様事象を発現する確率は AZD9291 又は AZ5104 の曝露量（AUC_{ss}）の増加に伴って線形的に増加することが示唆され、そ

のオッズ比は 3.15（95%信頼区間は 1.76～5.68）であった。80 mg 及び 160 mg の用量での AUC_{ss} の中央値に基づき、モデルにより予測された ILD 又は ILD 様事象の発現率は 80 mg 及び 160 mg の用量でそれぞれ 2.4% （95%信頼区間：1.5%～3.9%）及び 6.1%（95%信頼区間：4.1%～9.1%）であった。四分位範囲を考慮すると、2 用量間で 95%信頼区間に大きな重なりが認められた。当該モデルから予測した ILD 又は ILD 様事象の発現率は 80 mg 及び 160 mg の用量では実際に認められた発現率の傾向と一貫性のある結果であった。AUC_{ss} の中央値に基づき、40 mg の用量における ILD 又は ILD 様事象の発現率は 1.0% （95%信頼区間：0.4%～2.3%）であった。

ILD 又は ILD 様事象発現の確率に及ぼす影響は、AZD9291 単独の曝露量を用いた場合と、重み付けを考慮した AD9291 及び AZ5104 の曝露量の総和を用いた場合で同様であった。$C_{ss,max}$ を指標とした場合においても、モデルへの適合性及びモデルから予測された結果は AUC_{ss} を用いた結果と同様に、$C_{ss,max}$ の増加に伴い ILD 及び ILD 様事象発現の確率は増加した。

結論：

稀少イベント発現の解析に適用可能な penalized ロジスティック回帰分析の結果、患者が ILD 又は ILD 様事象を発現する確率は AZD9291 又は AZ5104 の曝露量の増加に伴って線形的に増加することが示唆された。AUC_{ss} の中央値に基づき、モデルにより予測された ILD 又は ILD 様事象の発現率は 40 mg、80 mg 及び 160 mg の用量でそれぞれ 1.0%（95%信頼区間：0.4%～2.3%）、2.4%（95%信頼区間：1.5%～3.9%）及び 6.1%（95%信頼区間：4.1%～9.1%)であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 健康被験者における AZD9291 の体内動態

本項では、個々の試験での解析あるいは複数の試験成績を用いた併合解析を含め、複数の試験成績に基づき健康被験者における AZD9291 の体内動態の特性を示す。本項で引用した個々の臨床試験の方法及び結果は2.7.2.2.2.1項に記載した。

2.7.2.3.1.1 吸収

健康被験者に、AZD9291 を経口液剤、カプセル剤又は第 I 相試験用錠剤として経口投与したときの AZD9291 の吸収は緩徐であり、全ての製剤で t_{max} の中央値は 6 時間であった。C_{max} 及び AUC に基づき、吸収速度及び吸収量はカプセル剤又は第 I 相試験用錠剤と経口液剤とで同程度であったことから、固形製剤からの AZD9291 の溶出は、AZD9291 の吸収に対する律速過程ではなく、経口投与後の AZD9291 の吸収が比較的緩徐であったのは、溶出後の過程に起因することが示唆された（試験 D5160C00005）。

*In vitro*試験を実施し、AZD9291、AZ5104及びAZ7550の双方向（吸収方向及び排出方向）の膜輸送を検討し、併せてこれらがP-gp及びBCRPの基質となるかを検討したところ、10 μM以上の濃度で排出が飽和することが示された（試験ASTRUKP2）。臨床用量において、消化管内でのAZD9291の濃度は非常に高いので、AZD9291の吸収がこれらトランスポーターによる影響を受ける可能性は低いと考えられた。

ヒトにおける AZD9291 の絶対バイオアベイラビリティは検討していない。試験 D5160C00011 において、投与後 72 時間までに糞便中排泄量が投与量の 19%未満であったことから、AZD9291

の吸収率は 0.8 を上回るものと推察された。試験 D5160C00005 において、カプセル剤及び錠剤の経口液剤（用量：20 mg）に対する相対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であった。

In vitro 溶出性及び *in vitro* 膜透過性に関して現時点までに得られている成績をもとに米国食品医薬品局（FDA）の Biopharmaceutical Classification System（BCS）ガイダンス（FDA, 2000）に準ずると、AZD9291 メシル酸塩は[redacted]（[redacted]）の化合物に分類されると考えられる。しかしながら、*in vitro* 試験及び臨床試験の成績から、AZD9291 の膜透過性は中程度～高値を示し、吸収は良好であることが示唆されている。したがって、溶解度の高い他の化合物と同様に、AZD9291 は生物薬剤学的リスクの小さい化合物である考えられ、AZD9291 の吸収速度及び吸収量が AZD9291 メシル酸塩の溶解度又は溶出速度による影響によって制限される可能性は低いと考えられた。詳細は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3 項に記載する。

2.7.2.3.1.2 分布

試験 D5160C00005 のパート A において健康被験者に AZD9291 を 20 mg の用量で第 I 相試験用錠剤として経口投与したときの AZD9291 の V_z/F の平均±標準偏差は 2230±526 L であり、試験 D5160C00010 において健康被験者に AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠として経口投与したときの AZD9291 の V_z/F の平均±標準偏差は 2495±936 L であった。

In vitro 血漿蛋白結合試験において、AZD9291 及び AZ7550 の血漿蛋白結合率を算出することはできなかったが、AZ5104 のヒト血漿蛋白結合率は 98.0%であった。アストラゼネカ社が所有する演算アルゴリズムを用いて AZD9291 及び AZ7550 のヒト血漿蛋白結合率を予測したところ、それぞれ 99%及び 98%と推定された（非臨床試験の概括評価 2.4.3.5 項参照）。

AZD9291 は血漿中で不安定であり、AZD9291 の血球：血漿分配係数も算出することはできなかった。ヒトに[^{14}C]-AZD9291 を投与した試験 D5160C00011 では、ヒトでの血漿中放射能濃度に対する血液中放射能濃度の比は 0.917 であり、AZD9291 又はその代謝物は血液中及び血漿中に同程度の濃度で存在することが示唆された。AZD9291 は EGFR のシステイン残基に結合し、チロシンキナーゼを nM のレベルで不可逆的に阻害するように設計されている。AZD9291 はラット及びヒトの血漿蛋白、ヒト血清アルブミン並びにラット及びヒトの肝細胞蛋白に共有結合することが示されたことから、肝臓に特異的な毒性又は免疫介在性の毒性が生じるリスクが考えられる。しかしながら、現時点までにラット及びイヌを用いた毒性試験において、また、臨床試験においても、肝臓又は免疫系に関連する所見は認められていない（毒性試験の概要文 2.6.6.10 項及び臨床的安全性 2.7.4.2 項参照）。

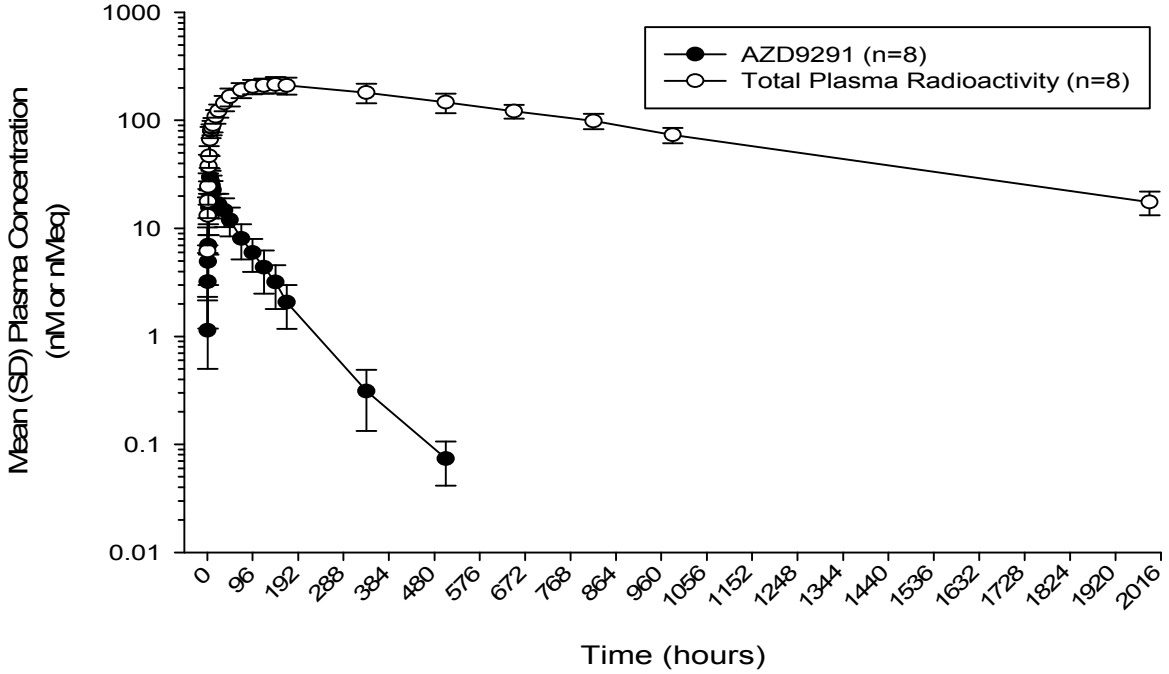
定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）試験において、雄有色ラットに[^{14}C]-AZD9291 を経口投与したとき、放射能は中枢神経系を含む全身の組織に広く分布した。マウスの試験では、血漿中 AZD9291 濃度に比べ、脳内及び腫瘍組織中の AZD9291 濃度の方が高かったのに対し、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度と腫瘍組織中濃度は同程度であり、脳内濃度はこれらの濃度に比べ低かった。AZD9291 及び代謝物は P-gp 及び BCRP の基質であるが、げっ歯類の脳で AZD9291 の曝露及び僅かながら代謝物の曝露が確認されたことから、AZD9291 及び代謝物の膜透過性は高く、P-gp 及び BCRP による排出以上に脳内に輸送されることが示唆された。以上の結果から、AZD9291 はヒトにおいても中枢神経系に移行するものと推察された。AURA 試験の第 I 相パートにおいて、進行 NSCLC 患者 1 例で脳脊髄液中の AZD9291 濃度を測定したところ、AZD9291 が中枢神経系に移行することが示された。当該患者において、脳脊髄液中の AZD9291 濃度は血漿中 AZD9291（総薬物）濃度の 1%であり、弊社演算アルゴリズムを用いて予測したヒトでの血漿蛋白非結合率（約 1%）と同程度であった。

2.7.2.3.1.3　　代謝及び排泄

健康被験者における AZD9291 の CL/F は低値～中程度であり、検討した用量範囲で平均は 26.7～29.9 L/h であった。

試験 D5160C00011 において 8 例の健康男性被験者に[^{14}C]-AZD9291（1 μCi 含有）を 20 mg の用量で単回経口投与し、AZD9291 の代謝を検討した。放射能及び AZD9291 の平均血漿中濃度推移を図 1に示す。

図 1　　8 例の健康男性被験者に[^{14}C]-AZD9291（1 μCi 含有）を 20 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中放射能及び AZD9291 濃度推移（幾何平均、試験 D5160C00011）



注　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。
試験 D5160C00011 の治験総括報告書 表 11.2.1.1 及び表 11.2.1.4 からデータを引用した。

[^{14}C]-AZD9291 を 20 mg の用量で単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度の t_{max} の中央値は 144 時間（範囲：96～168 時間）であり、AZD9291 の t_{max} の中央値は 6.0 時間（範囲：6.0～8.1 時間）であった。ほとんどの採血時点において、血漿中 AZD9291 濃度は血漿中放射能濃度よりかなり低かった。放射能の消失に比べ、AZD9291 の消失は速やかであった。AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の AUC は血漿中放射能濃度から算出した AUC のそれぞれ 0.83%、0.08%及び 0.07%（幾何平均）であり、残りの放射能の大部分は血漿蛋白に共有結合しているものと推察された。

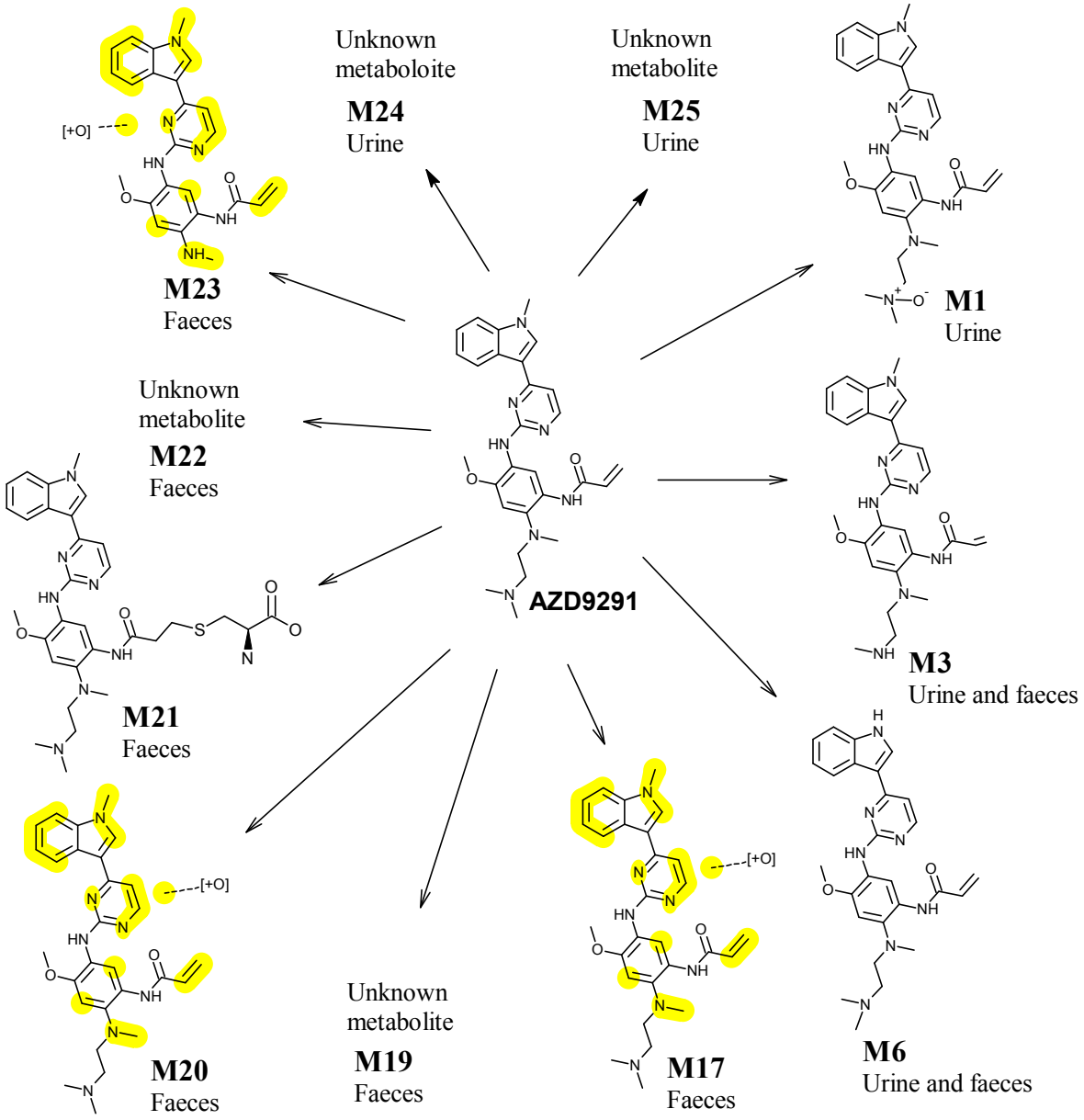
血漿及び糞便サンプルから抽出可能であった放射能はそれぞれ投与量の約 8%及び約 65%のみであった。これは、AZD9291 又は代謝物が血漿蛋白に不可逆的に共有結合しているためと考えられた。抽出分画において、酸化及び脱アルキル化による代謝が AZD9291 の主な消失経路であり、*in vitro* 試験結果から当該代謝には主に CYP3A が関与することが示された。ヒト肝細胞で生成し

た他の代謝物には、グルタチオン及びシステイングリシンが付加された代謝物が含まれていた。ヒト血漿において、AZ5104 及び AZ7550 の曝露量は AUC、C_{max} ともに AZD9291 の曝露量の10%未満であった。

ヒトに[^{14}C]-AZD9291 を単回経口投与したとき、尿中に排泄された放射能の大部分は高速液体クロマトグラフィー－加速器質量分析（HPLC-AMS）のクロマトグラムにおいて初期に溶出した未同定の成分（M25）であり、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の尿中排泄率は 0.8±0.3%（平均±標準偏差、以下同様）、0.4±0.2%及び 0.5±0.2%であった。AZD9291 の CL_R は低く、平均で 0.235 L/h（標準偏差：0.116 L/h）であった。

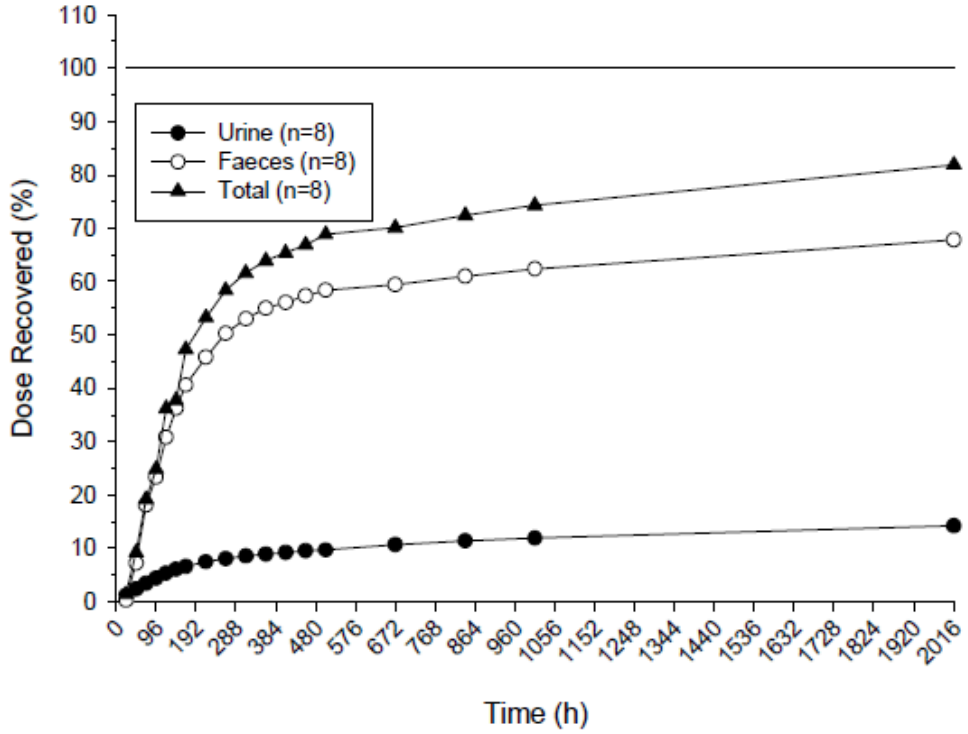
プールした尿糞便サンプル中に 12 種以上の成分が検出され（2.7.2.5.2.3.2項参照）、そのうちの 5 種の成分が投与量の 1%超の割合で存在していた。ヒト尿糞便中に排泄された放射能の主成分は AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 であり、それぞれ投与量の約 1.9%、約 6.6%及び約 2.7%に相当する量が存在していた。また、システイン残基が付加した代謝物（M21）及び未知の代謝物（M25）がそれぞれ投与量の約 1.5%及び約 1.9%に相当する量で存在していた。ヒトにおける AZD9291 の代謝物を図 2に要約する。

図 2　　ヒトの尿糞便中に認められた AZD9291 の代謝物



ヒトに[^{14}C]-AZD9291 を単回経口投与したときの放射能の尿中及び糞便中累積排泄率を図 3に示す。尿糞便の採取終了時点（投与後 2016 時間）における尿糞便からの放射能の総回収率（平均±標準偏差）は 81.9±4.41%であった。放射能の糞便中排泄率は 67.8±4.35%であり、尿中排泄率は 14.2±2.08%であった。本試験での放射能の総回収率は 81.9%と低かったが、これはサンプルの採取終了時点（投与後 2016 時間）においても放射能の排泄が持続しているためと推察された。排泄が緩徐である（血漿中放射能濃度の $t_{½}$は平均で 474 時間）ため、総回収率を上げるためにサンプルの採取期間を延長することは現実的ではないと考えられた。放射能の排泄が持続したことは、ヒト血漿蛋白、ヒト肝細胞蛋白及びヒト血清アルブミンに対する AZD9291 の共有結合に起因する可能性が示唆された。

図 3　　ヒトに[^{14}C]-AZD9291 を単回経口投与したときの放射能の尿中及び糞便中累積排泄率（平均±標準偏差、試験 D5160C00011）



Note: E10001004 and E10001016 were not included at 48 hours and E10001001 and E10001009 were not included at 504 hours due to urine collection errors at these time points.

試験 D5160C00011 の治験総括報告書 表 11.2.3.1、表 11.2.3.6 及び表 11.2.3.7 のデータを引用した。

2.7.2.3.1.4　単回投与時の血漿中濃度

健康被験者に AZD9291 を単回経口投与したとき、AZD9291 の t_{max} は中央値で 6 時間であり、V_z/F は大きく、CL/F は低値～中程度であった。

試験 D5160C00005 のパート A において、AZD9291 を 20 mg の用量で第 I 相試験用錠剤として単回経口投与したとき、AZD9291 の曝露量の個体間変動は中程度であり、AUC の変動係数は 32.6%であり、C_{max} の変動係数は 27.8%であった。AZ5104 及び AZ7550 は血漿中に緩徐に現れ、これら代謝物の曝露量（AUC 及び C_{max}）は AZD9291 の曝露量の 8%未満であった。$t_{½}$は AZD9291（平均 59.7 時間）と AZ5104（平均 55.8 時間）とでほぼ同程度であったが、AZ7550（平均 77.3 時間）はこれらに比べやや長かった。

試験 D5160C00010 において、AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠としてオメプラゾールとの併用下又は非併用下で単回経口投与したとき、AZD9291 の曝露量の個体間変動はいずれの条件においても 40%未満であった。AZ5104 及び AZ7550 は血漿中に緩徐に現れ、これら代謝物の曝露量（AUC 及び C_{max}）はそれぞれ AZD9291 の曝露量の 10%未満であった。オメプラゾール非併用下で $t_{½}$は AZD9291（平均 63.99 時間）と AZ5104（平均 56.03 時間）とでほぼ同程度であったが、AZ7550（平均 73.32 時間）はこれらに比べやや長かった。

2.7.2.3.1.5 用量比例性

試験 D5160C00005 及び試験 D5160C00011 で健康被験者に AZD9291 を 20 mg の用量で単回経口投与したとき、並びに試験 D5160C00010 で健康被験者に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与したとき、検討した用量（20 mg 又は 80 mg）において AZD9291 の曝露量は概ね用量に比例して増加することが示された（表 5参照）。すなわち、CL/F、V_z/F 及び $t_{½}$は用量（20 mg 又は 80 mg）に関わらずほぼ一定であり、AZD9291 の曝露量（C_{max}、$AUC_{(0-72)}$及び AUC）の増加比（約 4 倍）は用量比（4 倍）と概ね合致していた。

表 5 健康被験者に AZD9291 を経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータの試験間比較

薬物動態パラメータ	試験 D5160C00005		試験 D5160C00011	試験 D5160C00010
製剤	カプセル剤	第 I 相試験用錠剤	経口液剤	フィルムコーティング錠
用量（mg）	20	20	20	80
例数	16	16	8	47
t_{max}[a] (h)	6 (6 ~ 10)	6 (4 ~ 10)	6 (6 ~ 8.12)	6 (3 ~ 12)
C_{max}[b] (nM)	31.6 (42.9)	31.6 (27.8)	29.9 (21.5)	126.1 (31.0)
$AUC_{(0-72)}$[b] (nM·h)	1060 (47.0)	1060 (24.0)	1010 (27.5)	4106 (32.3)
AUC[b] (nM·h)	1520 (50.5)	1580 (32.6)	1590 (36.2)	6269 (37.0)
$t_{½}$[c] (h)	52.6 (± 11.2)	59.7 (± 15.6)	61.2 (± 10.8)	64.0 (± 7.3)
CL/F[c] (L/h)	29.9 (± 18.3)	26.7 (± 10.0)	26.7 (± 10.6)	27.3 (± 10.5)
V_z/F[c] (L)	2170 (± 1230)	2230 (± 526)	2260 (± 618)	2495 (± 936)

a 中央値（範囲）
b 幾何平均（変動係数［%］）
c 平均（±標準偏差）

2.7.2.3.2 進行 NSCLC 患者における AZD9291 の体内動態

2.7.2.3.2.1 吸収

進行 NSCLC 患者に、AZD9291 を 20～240 mg の用量でカプセル剤として又は 80 mg の用量で第 I 相試験用錠剤として単回経口投与したときの AZD9291 の吸収は緩徐であり、t_{max} の中央値（範囲）は 6～7 時間（カプセル剤：2.9～24.1 時間、第 I 相試験用錠剤：2.1～23.8 時間）であった。一部の患者では投与後 24 時間までの血漿中濃度推移に複数のピークが認められた。フィルムコーティング錠を反復経口投与した AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験において、定常状態における $t_{ss,max}$ の中央値はそれぞれ 6.0 時間（範囲：1.0～24.0 時間）及び 5.9 時間（範囲：1.0～23.4 時間）であった。このように進行 NSCLC 患者で認められた t_{max} は、健康被験者における t_{max}（2.7.2.3.1.1項参照）と同程度であった。

詳細なデータは表 19～表 30及び図 4～図 8を参照のこと。

2.7.2.3.2.2 分布

AURA試験の第I相パートにおいて、進行NSCLC患者にAZD9291を80 mgの用量で第I相試験用錠剤として経口投与したときのAZD9291のV_z/Fの平均±標準偏差は1216±604 Lであり、試験D5160C00010において健康被験者にAZD9291を80 mgの用量でフィルムコーティング錠を経口投与したときのAZD9291のV_z/Fの平均±標準偏差は2495±936 Lであった。健康被験者、進行NSCLC患者ともにV_z/Fの値は大きかったが、進行NSCLC患者に比べ健康被験者の方がV_z/Fは2倍大きかった。

1 例の患者で脳脊髄液中の AZD9291 濃度が測定可能であった。測定された脳脊髄液中 AZD9291 濃度は血漿中 AZD9291（総薬物）濃度の約 1%であり、弊社演算アルゴリズムにより予測した AZD9291 の血漿蛋白非結合率と合致していた。

2.7.2.3.2.3 代謝及び排泄

AURA 試験の第 I 相パートにおいて、進行 NSCLC 患者に AZD9291 をカプセル剤又は第 I 相試験用錠剤を単回経口投与したとき、血漿中 AZD9291 濃度は 1 相性の消失を示し、$t_{½}$の平均は 47.3～50.3 時間であった（表 22参照）。

AZD9291 を 80 mg の用量で反復経口投与した後、定常状態時に得られた血漿サンプルを用いて代謝物分析を行ったところ、血漿中の主成分は AZD9291 であった。液体クロマトグラフィー－UV 検出（LC-UV）を用いて分析したところ、血漿中に 7 種の成分が検出され、そのうちの 2 種の成分（AZ5104 及び AZ7550）のみがクロマトグラム上に存在する成分の合計の 5%超の割合で存在していた。AZ5104 及び AZ7550 ともに、血漿中に存在する成分の合計の 10%未満であった。LC-UV を用いた分析から、ヒト血漿中にクロマトグラム上に存在する成分の合計の 10%を上回り、追加で非臨床試験が必要となるような代謝物は検出されなかった。

進行 NSCLC 患者に AZD9291 カプセル剤を経口投与したとき、活性代謝物である AZ5104 及び AZ7550 は血漿中に緩徐に現れ、t_{max} の中央値はそれぞれ 17.0～24.2 時間（範囲：4～73 時間）及び 12～47.3 時間（5.9～73 時間）であった。単回投与後の休薬期間が 3 又は 7 日間と比較的短く、大部分の患者で AZ5104 及び AZ7550 の $t_{½}$を算出することができなかったものの、血漿中濃度推移から AZD9291 の $t_{½}$と同程度かあるいは長い傾向にあることが示唆された。健康被験者を対象として血漿中濃度をより長期間にわたり測定している試験において、血漿中 AZ7550 濃度は 2 相性の消失を示したことから、その終末相ではより長い $t_{½}$が算出された。AZD9291 を 80 mg の用量で反復投与したとき、定常状態における AZ5104 及び AZ7550 の曝露量（AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$）はそれぞれ AZD9291 の曝露量の約 10%であった（表 25～表 27参照）。

AZ7550 は、AZD9291 と質的かつ量的に類似した薬理プロファイルを示した。一方、AZ5104 は、AZD9291 と質的に同様の薬理プロファイルを示したが、量的に異なるプロファイルを示した。AZ5104 は、変異型 EGFR チロシンキナーゼ及び野生型 EGFR チロシンキナーゼの両方に対して AZD9291 より強い阻害作用を示したが、AZ5104 は野生型 EGFR チロシンキナーゼと比較したときの変異型 EGFR チロシンキナーゼに対する選択性は AZD9291 よりも低いことが示された（薬理試験の概要文 2.6.2.2.1.2 項参照）。AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の相対的な薬理活性及び定常状態における曝露量を考慮すると、AZD9291 投与時の薬理作用は主に AZD9291 に起因するものであり、AZ5104 も一部寄与しているものと推察された。

2.7.2.3.2.4 用量比例性

AZD9291 を 20～240 mg の用量範囲で単回又は反復経口投与したときの AZD9291 の曝露量について、その用量比例性をパワーモデルにより評価した。単回投与時の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の対数変換値をパワーモデル（$\log(C_{max}$ あるいは $AUC_{(0-72)})=\alpha+(\beta\cdot\log(用量))$）に当てはめたときの傾き（β）はそれぞれ 1.05 及び 1.00 であった（表 6参照）。同様に反復投与時の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の対数変換値をパワーモデルに当てはめたときの β はそれぞれ 1.01 及び 1.03 であった（表 7参照）。これらの結果から、検討した用量範囲（20～240 mg）において単回投与及び反復投与時の AZD9291 の曝露量は概ね用量比例性を示し、この用量範囲では溶解度又は膜透過性の問題で AZD9291 の吸収が飽和することはないと推察された。

表 6 単回投与時（サイクル 0 第 1 日）の曝露量における用量比例性を検討する統計解析結果（AURA 試験の第 I 相パート）

薬物動態パラメータ	傾き（β*）	90%信頼区間
C_{max} (nM)	1.05	0.84～1.26
$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	1.00	0.80～1.21

* C_{max} 及び AUC の対数変換値を用い、パワーモデル（$\log(C_{max}$ あるいは $AUC_{(0-72)})=\alpha+(\beta\cdot\log(投与量))$ ）に当てはめたときの β

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.2.11.9.1 から引用

表 7 反復投与時（サイクル 2 第 1 日）の曝露量における用量比例性を検討する統計解析結果（AURA 試験の第 I 相パート）

薬物動態パラメータ	傾き（β*）	90%信頼区間
$C_{ss,max}$ (nM)	1.01	0.93～1.09
AUC_{ss} (nM·h)	1.03	0.95～1.11

* $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の対数変換値を用い、パワーモデル（$\log(C_{ss,max}$ あるいは $AUC_{ss})=\alpha+(\beta\cdot\log(投与量))$）に当てはめたときの β

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 99.2.11.9.3 から引用

2.7.2.3.2.5 単回投与時の血漿中濃度

進行 NSCLC 患者に AZD9291 をカプセル剤又は第 I 相試験用錠剤として単回経口投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移を図 4に示す。カプセル剤を単回投与したとき、$AUC_{(0-72)}$の個体間変動（変動係数［%］、以下同様）は 41.9%～83.8%であり、C_{max} の個体間変動は 58.9%～83.2%であった。患者における個体間変動は、健康被験者の個体間変動（カプセル剤単回投与時の $AUC_{(0-72)}$の変動係数：47.0%、C_{max} の変動係数：42.0%）と同程度かそれ以上であった。

健康被験者では AZD9291 を 20 mg 又は 80 mg の用量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータが評価されていることから、患者に同一用量を単回経口投与したときの薬物動態パラメータと比較した（表 8参照）。AURA 試験の第 I 相パートにおいて、160 mg 及び 240 mg カプセル剤投与群及び 80 mg 第 I 相試験用錠剤投与群に AZD9291 を単回経口投与したとき、$t_{½}$は平均で

47～50 時間であった。進行 NSCLC 患者における $t_{½}$は健康被験者に比べやや短かったが、これは進行 NSCLC 患者で採血期間が比較的短かったことに起因している可能性が考えられた。すなわち、進行 NSCLC 患者での採血期間は試験開始初期には 3 日間であったが、その後 7 日間に延長したものの、AZD9291 の $t_{½}$の 1～3 倍程度であり、過小評価している可能性が考えられた。

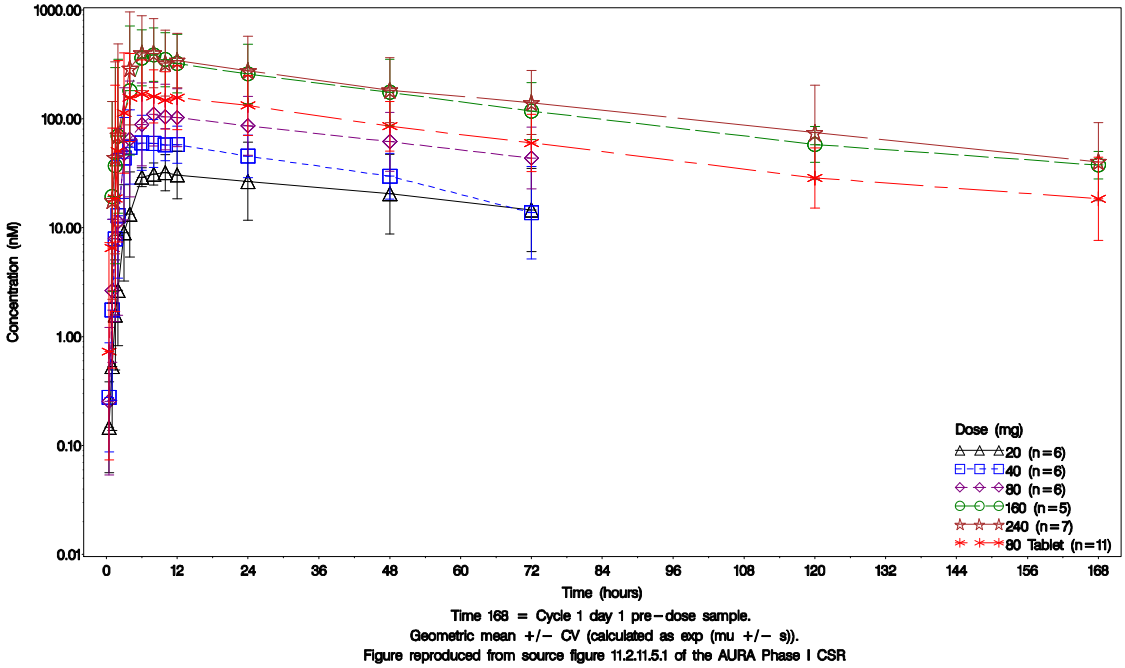
健康被験者に比べ、進行 NSCLC 患者の方が消失は緩徐で分布容積も小さく、AZD9291 の曝露量（AUC 及び C_{max}）は健康被験者よりも進行 NSCLC 患者の方が高値を示した（表 8参照）。結果的に $t_{½}$は健康被験者と進行 NSCLC 患者とで同程度であった。上述のように AZD9291 の体内動態に健康被験者と進行 NSCLC 患者との間で差異が認められたものの、その理由は不明であり、同様の所見が認められる抗癌剤は珍しくない。

表 8　　進行 NSCLC 患者及び健康被験者に AZD9291 を 20 mg 又は 80 mg の用量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	AURA 試験の第 I 相パート	試験 D5160C00005		試験 D5160C00011	AURA 試験の第 I 相パート		試験 D5160C00010
製剤	カプセル剤	カプセル剤	第 I 相試験用錠剤	経口液剤	カプセル剤	第 I 相試験用錠剤	フィルムコーティング錠*
被験者	患者	健康被験者	健康被験者	健康被験者	患者	患者	健康被験者
用量(mg)	20	20	20	20	80	80	80
例数	6	16	16	8	6	11	47
t_{max} [a] (h)	7.05 (6 ~ 23.97)	6 (6 ~ 10)	6 (4 ~ 10)	6 (6 ~ 8.12)	7 (2.9 ~ 24.1)	6 (2.1 ~ 23.8)	6 (3 ~ 12)
C_{max} [b] (nM)	39.03 (68.9)	31.6 (42.9)	31.6 (27.8)	29.9 (21.5)	131.5 (83.2)	198.3 (78.9)	126.1 (31.0)
$AUC_{(0-72)}$ [b] (nM·h)	1621 (83.8)	1060 (47.0)	1060 (24.0)	1010 (27.5)	5102 (69.9)	7388 (68.5) [e]	4106 (32.3)
AUC [b] (nM·h)	NC	1520 (50.5)	1580 (32.6)	1590 (36.2)	NC	10590 (58.0) [d]	6269 (37.0)
$t_{½}$ [c] (h)	NC	52.6 (±11.2)	59.7 (±15.6)	61.2 (±10.8)	NC	48.6 (±6.5) [d]	64.0 (±7.3)
CL/F [c] (L/h)	NC	29.9 (±18.3)	26.7 (±10.0)	26.7 (±10.6)	NC	16.9 (±7.9) [d]	27.3 (±10.5)
V_z/F [c] (L)	NC	2170 (±1230)	2230 (±526)	2260 (±618)	NC	1216 (±604.1) [d]	2495 (±936)

a　中央値（範囲）
b　幾何平均（変動係数［%］）
c　平均±標準偏差
d　N=9
e　N=10
*　市販用のフィルムコーティング錠と同等と考えられる。
NC　算出せず

図 4　　進行 NSCLC 患者に AZD9291 を単回経口投与したときの血漿中 AZD9291 濃度（幾何平均、AURA 試験の第 I 相パート、サイクル 0）



注　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

2.7.2.3.2.6　反復投与時の血漿中濃度

AURA 試験の第 I 相パートにおいて AZD9291 をカプセル剤として 1 日 1 回 22 日間反復経口投与したときの投与間隔（24 時間）での血漿中 AZD9291 濃度推移を図 5に示す。AURA 試験の第 II 相延長コホートにおいて AZD9291 をフィルムコーティング錠として 1 日 1 回反復経口投与したときの第 22 日での血漿中 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 濃度推移を図 6に示す。また、AURA2 試験において AZD9291 をフィルムコーティング錠として 1 日 1 回反復経口投与したときの第 43 日での血漿中 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 濃度推移を図 7に示す。

AURA 試験の第 I 相パートにおいて、カプセル剤を反復経口投与したとき、サイクル 2 第 1 日（反復開始後第 22 日）における AZD9291 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ の個体間変動（変動係数［%］）はそれぞれ 43.0%～72.8%及び 41.8%～72.5%であった。AURA 試験の第 II 相延長コホートの第 22 日（サイクル 2 第 1 日）及び AURA2 試験の第 43 日（サイクル 3 第 1 日）において、AZD9291 をフィルムコーティング錠として投与したときの AZD9291 の AUC_{ss} の個体間変動（変動係数［%］）は 46.2%及び 41.9%であった。

AZD9291 の $t_{½}$は平均で約 48 時間であり、血漿中 AZD9291 濃度は 1 日 1 回反復経口投与にて投与開始後第 10～11 日で定常状態に到達するものと予測される。AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ血漿中濃度を視覚的に評価すると、AURA 試験の第 II 相延長コホートの成績から AZD9291 及び AZ7550 の血漿中濃度は第 15 日までに、AURA2 試験の成績から AZ5104 の血漿中濃度も第 22 日までに定常状態に到達することが示唆された（図 8参照）。

AZD9291 の $t_{½}$から予測されるように、カプセル剤又は第 I 相試験用錠剤を 1 日 1 回 22 日間反復経口投与したときの累積係数は約 3 であった。TCP の中央値はカプセル剤で 0.972、第 I 相試験用錠剤で 0.901 であり、AZD9291 の体内動態に明らかな時間依存的な変化はないものと推察された。

AZD9291 の CL_{ss}/F は低値であり、検討した製剤に依らず約 16 L/h であった（表 25参照）。AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の CL_{ss}/F（平均±標準偏差）はそれぞれ 14.7±6.5 L/h 及び 17.1±7.2 L/h であった。

比較的長い $t_{½}$及び投与間隔の関係から、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度は反復投与により増加し、投与間隔における推移は平坦であった。80 mg を 1 日 1 回 22 日間反復経口投与したとき、AZD9291 の $C_{ss,max}$ と $C_{ss,min}$ の差は小さく、$C_{ss,min}$ に対する $C_{ss,max}$ の比は幾何平均で 1.6 であった。AURA 試験の第 I 相パートにおいて、定常状態における AZ5104 及び AZ7550 の曝露量はそれぞれ AZD9291 の約 10%であった。

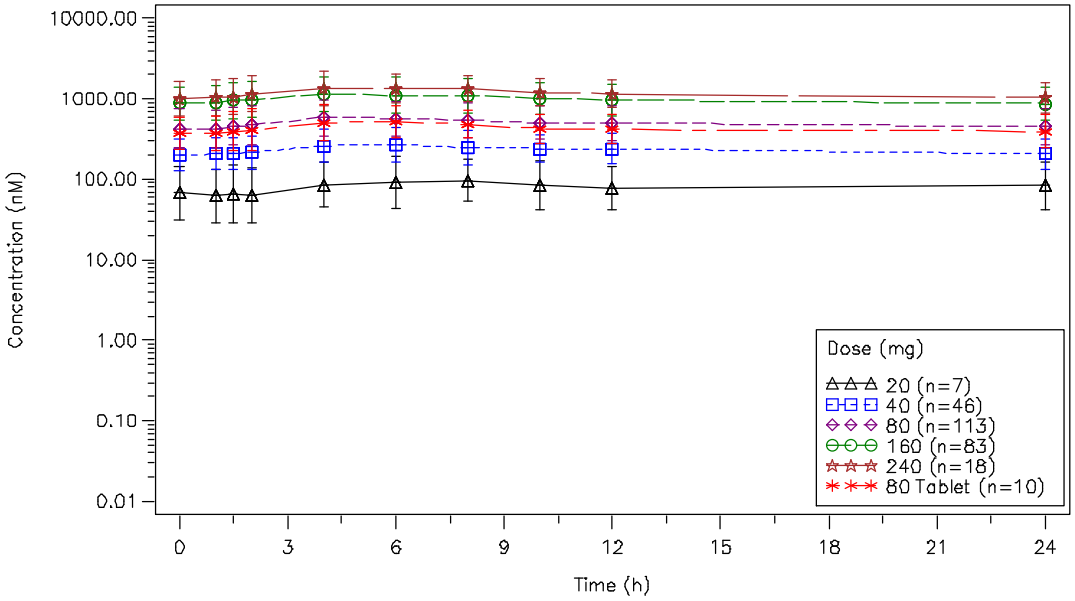
AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験において、EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを表 9に示す。安全性及び有効性を評価したこれらの主要な臨床試験における薬物動態パラメータを比較したところ、AZD9291 の曝露量は試験間でほぼ一致していた。参考として、母集団薬物動態解析結果を表 9に併記し、詳細は2.7.2.3.2.7項にて記述する。

表 9　AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験において、EGFR T790M 変異陽性進行 NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ（幾何平均及び変動係数［%］）

薬物動態パラメータ	AURA 試験の第 I 相パート	AURA 試験の第 II 相延長コホート	AURA2 試験	母集団薬物動態解析
製剤	カプセル剤	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠	NA
サイクル/日	サイクル 2 第 1 日	サイクル 2 第 1 日	サイクル 3 第 1 日	NA
例数	58	183	192	NA
t_{max} [a] (h)	4 (2-12)	6 (1-24)	6 (1-23)	NC
$C_{ss,max}$ (nM)	612 (58)	631 (45)	533 (43)	501 [b]
$C_{ss,min}$ (nM)	373 (61)	384 (51)	332 (49)	417 [b]
AUC_{ss} (nM·h)	11570 (55)	11980 (46)	10180 (42)	11258 [b]

a　中央値（範囲）
b　母集団薬物動態解析（N=778）に基づく推定値
NA　該当せず
NC　算出せず

図 5　　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 の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのサイクル 2 第 1 日（投与開始後第 22 日）における血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均）



Time 24 = Cycle 2 day 2 pre-dose sample.
Geometric mean +/- CV (calculated as exp (mu +/- s))
Figure reproduced from source figure 99.2.11.5.3 of the AURA Phase 1 CSR

注　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

図 6　　AURA 試験の第 II 相延長コホートにおいて、進行 NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのサイクル 2 第 1 日（投与開始後第 22 日）における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度推移（幾何平均）

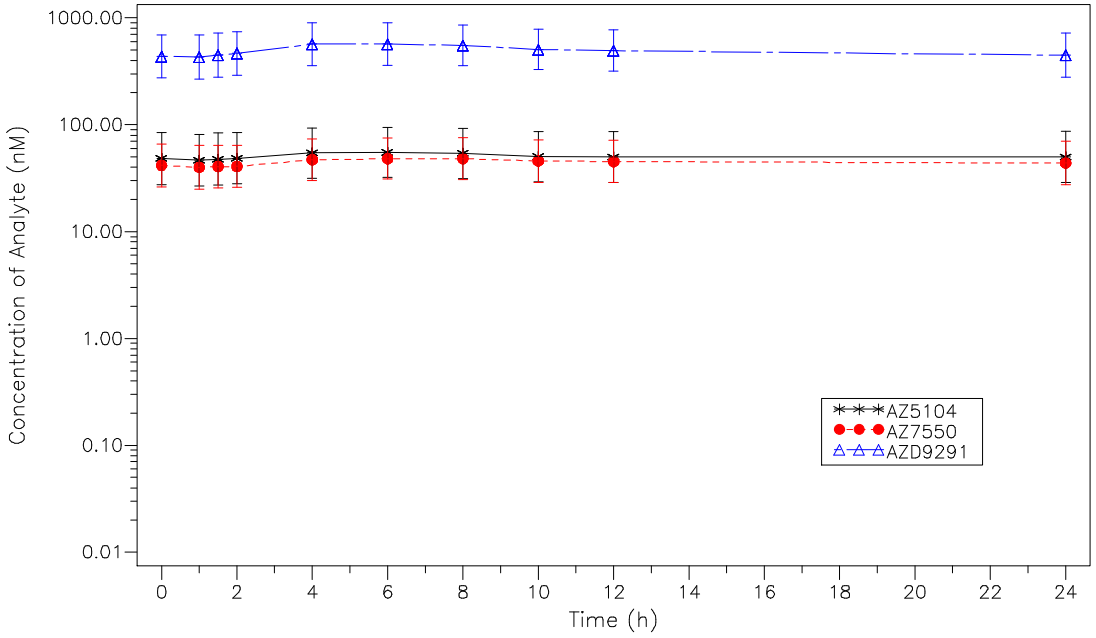


Figure reproduced from source figure 11.2.3.4 of the AURA Phase II Extension CSR

注　　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

図 7　　AURA2 試験において、進行 NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのサイクル 2 第 1 日（投与開始後第 22 日）における血漿中 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 濃度推移（幾何平均）

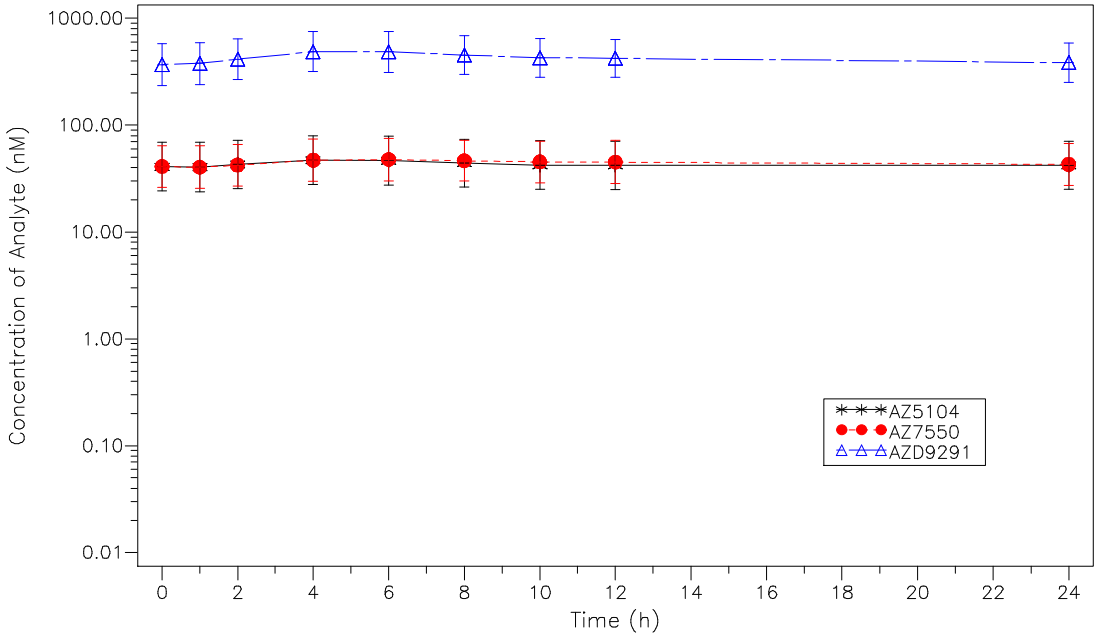


Figure reproduced from source figure 11.2.3.4.3 of the AURA2 Phase II CSR

注　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

図 8　　AURA2 試験において、進行 NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのトラフ血漿中 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 濃度（幾何平均）

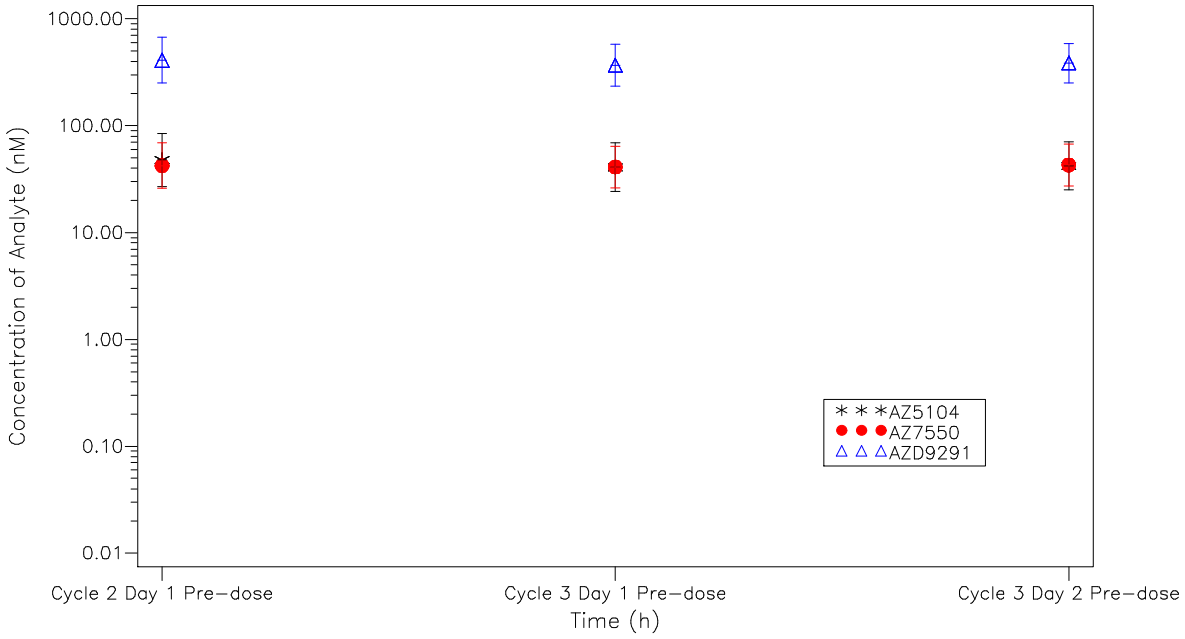


Figure reproduced from source figure 11.2.3.4.4 of the AURA2 Phase II CSR

注　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

2.7.2.3.2.7　母集団薬物動態解析

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 試験における患者、及び試験 D5160C00005 における健康被験者のデータを併合して AZD9291 及び AZ5104 の薬物動態学的特性を検討する母集団薬物動態解析を実施した。AZD9291 の体内動態を記述する一次吸収 1－コンパートメントモデルに、AZ5104 の体内動態を記述する 1－コンパートメントモデルを結合したモデルを構築した。血漿中 AZD9291 及び AZ5104 濃度の時間推移は当該モデルに良く当てはまった。AZD9291 の CL/F 及び見かけの分布容積の母集団平均（個体間変動）は、それぞれ 14.2 L/h（45.6%）及び 986 L（51.8%）であった。$t_{½}$の代表値（標準誤差）は 48（±2）時間であった。母集団薬物動態解析から推定された AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ は患者試験間で類似していた（表 9 参照）。内因性及び外因性の共変量はこの母集団薬物動態解析の中で検討された。詳細は次項以降で述べる。

2.7.2.3.3　AZD9291 の体内動態に及ぼす内因性要因の影響

進行 NSCLC 患者における AZD9291 の推奨用量は 1 日 1 回 80 mg 投与である。進行癌を適応とする TKI において、AZD9291 の曝露量の個体間変動（45.6%）は特に大きいものではない（Hidalgo and Bloedow 2003 及び Baselga et al, 2002）。第 I 相試験において 20～240 mg の用量範囲で臨床効果が認められ、240 mg までの用量で最大耐量が見出されていないことから AZD9291 において広い治療域が認められていると考えられるため、この程度の曝露量のばらつきが臨床的

に問題となる可能性は低い。このことから、平均曝露量の減少が 50%未満（40 mg 投与時の曝露量に相当）又は増加が 100%未満（160 mg 投与時の曝露量に相当）の範囲であれば、用量調節は必要ないと考えられる。

AZD9291 の体内動態に影響を及ぼす内因性要因を評価する試験で完了したものはない（肝機能障害が AZD9291 の体内動態に及ぼす影響を検討する試験は現在実施中である）。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 試験においては、全ての患者から薬物動態評価検体の採取を必須としており、これらの試験から幅広い被験者背景を持つ患者集団のデータが得られている。AURA 試験の第 I 相パート（337 例）、AURA 試験の第 II 相延長コホート（201 例）、AURA2 試験（210 例）、及び試験 D5160C00005 における健康被験者（32 例）のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施して、AZD9291 の体内動態に影響を及ぼす内因性要因を検討した。母集団薬物動態解析の結果、進行 NSCLC 患者と健康被験者の CL/F が異なることが示されたため、本項では、進行 NSCLC 患者のデータのみを図示している。

2.7.2.3.3.1 人種又は民族

以下に述べるとおり、個々の試験成績を用いて実施したノンコンパートメント解析の結果及び複数の試験成績を併合して実施した母集団薬物動態解析の結果から、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の曝露量に、日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人の間に臨床上問題となるような差異はないことが示された。したがって、人種又は民族によって AZD9291 の用量を調節する必要はないと考えられた。

2.7.2.3.3.1.1 ノンコンパートメント解析による評価

AURA 試験の第 I 相パートにおいて、カプセル剤投与時の AZD9291 の体内動態における人種又は民族差を検討した。当該検討では、データが得られた被験者の数が限られている。AURA 試験の第 I 相パートに組み入れられた日本人以外の患者集団のうち、日本人以外のアジア人が過半数を占めていたことから、「日本人」、「日本人以外のアジア人」及び「アジア人以外」の 3 つの患者集団間で AZD9291 の体内動態を予備的に比較した。20 mg、40 mg 及び 240 mg の用量では、日本人の被験者数が少なく、これらの用量での曝露量を比較しても信頼性のある結果は得られないものと考えられた。そこで、主に 80 mg 及び 160 mg の用量で検討を行った。また、AZD9291 の曝露量に対する AZ5104 及び AZ7550 の曝露量の割合は 80 mg、160 mg の用量ともに約 10%程度であったことから、AZD9291 の曝露量についてのみ人種又は民族差を検討した。

AZD9291 を 80 mg 又は 160 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態（サイクル 2 第 1 日）における薬物動態パラメータを表 10に示す。二次治療以降と一次治療とで AZD9291 の体内動態に差異が生じる可能性は低いことから、両治療のデータを用量別に併合して AZD9291 の体内動態における人種又は民族差を評価した。

図 9及び図 10には、AZD9291 を 20～240 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのサイクル 2 第 1 日における $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} を投与量に対して、日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人別にプロットする。

図 9、図 10及び表 10から、臨床推奨用量である 80 mg 投与時の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} は 3 群（日本人、日本人以外のアジア人、非アジア人）の患者集団間で概ね類似していることが示された。160 mg の用量では、$C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均は日本人以外のアジア人及び非アジア人に比べ、日本人でやや高値を示す傾向にあった（日本人以外のアジア人に比べ、日本人では $C_{ss,max}$ は 1.3 倍、AUC_{ss} は 1.4 倍高かった。また、非アジア人に比べ、日本人では $C_{ss,max}$、AUC_{ss} ともに 1.4 倍

高かった）。しかしながら、日本人の個体値は、日本人以外のアジア人及び非アジア人の個体値のばらつきの範囲内にほぼ含まれていた。

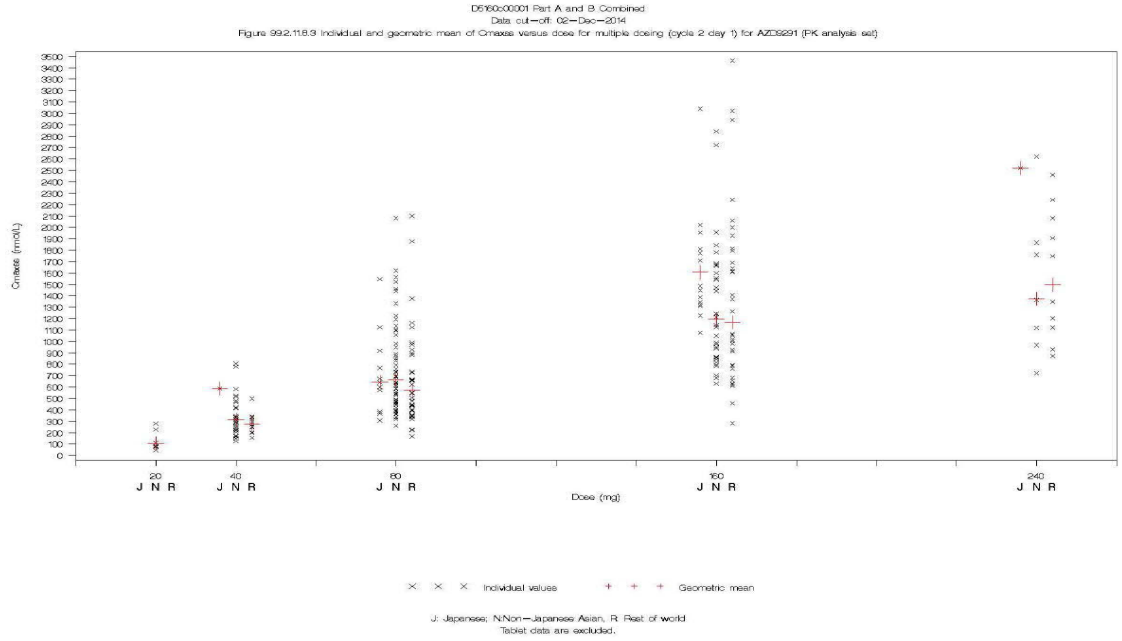
また、図 11及び図 12に示したように、日本人、日本人以外のアジア人、非アジア人にAZD9291 を反復投与したときに認められた $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の用量補正値は日本人、日本人以外のアジア人、非アジア人でほぼ同程度であった。

表 10　日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人に AZD9291 をカプセル剤として 80 mg 又は 160 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態（サイクル 2 第 1 日）における AZD9291 の薬物動態パラメータの要約

人種／民族	用量 (mg)	例数	t_{max} (h) [a]	AZD9291 の $C_{ss,max}$ (nM) [b]	AZD9291 の AUC_{ss} (nM·h) [b]	AUC の比 (AZ5104/AZD9291)[b]	AUC の比 (AZ7550/AZD9291)[b]
日本人	80	11	7.9 (3.9-11.2)	644 (52.0)	13230 (54.8)	0.094 (26.2)	0.092 (60.8)
日本人以外のアジア人	80	60	4.03 (1-12)	665 (50.8)	12590 (49.2)	0.104 (21.2)	0.100 (40.0)
非アジア人	80	40	4.1 (0.97-12)	570 (59.1)	10860 (55.3)	0.107 (25.7)	0.087 (45.0)
日本人	160	15	6.0 (2-9.9)	1607 (26.7)	31960 (25.9)	0.117 (26.0)	0.095 (36.2)
日本人以外のアジア人	160	33	6.0 (2-12)	1194 (40.3)	22690 (42.8)	0.108 (25.1)	0.109 (38.9)
非アジア人	160	34	4.0 (1.5-11)	1169 (61.4)	22110 (59.0) [c]	0.118 (28.3) [c]	0.103 (44.1) [c]

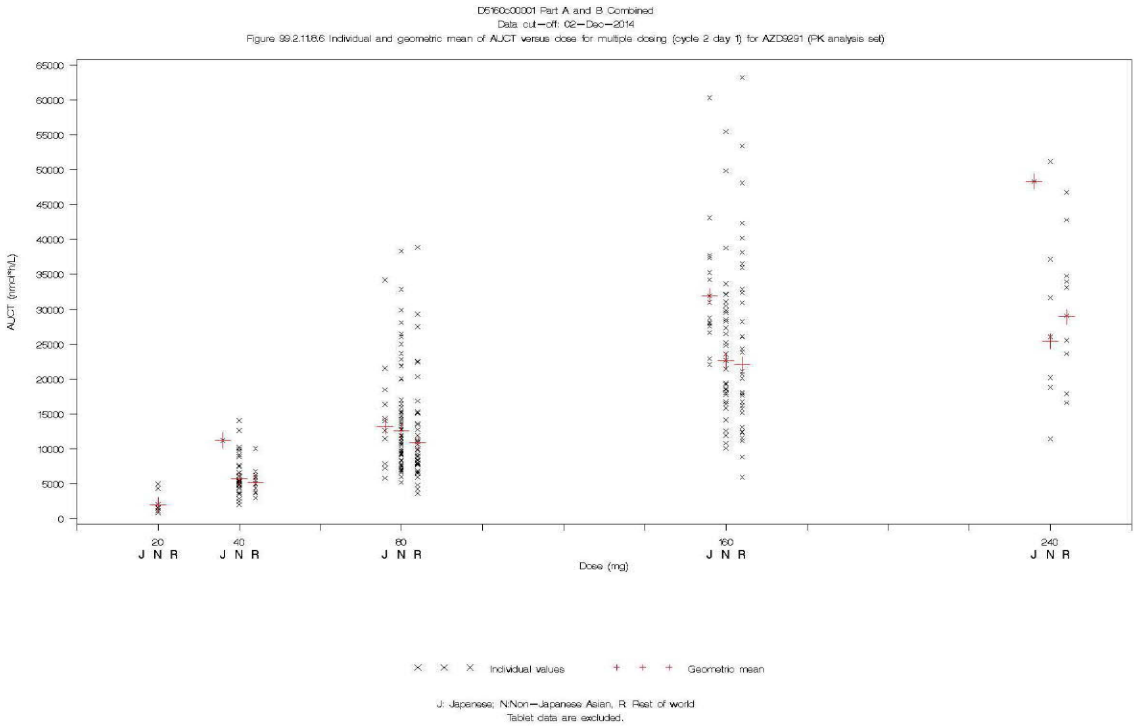
a　中央値（範囲）
b　幾何平均（変動係数［%］）
c　n=33

図 9　　AZD9291（カプセル剤）を 1 日 1 回反復経口投与したときの $C_{ss,max}$（nM）の投与量に対するプロット（J：日本人、N：日本人以外のアジア人及び R：非アジア人）



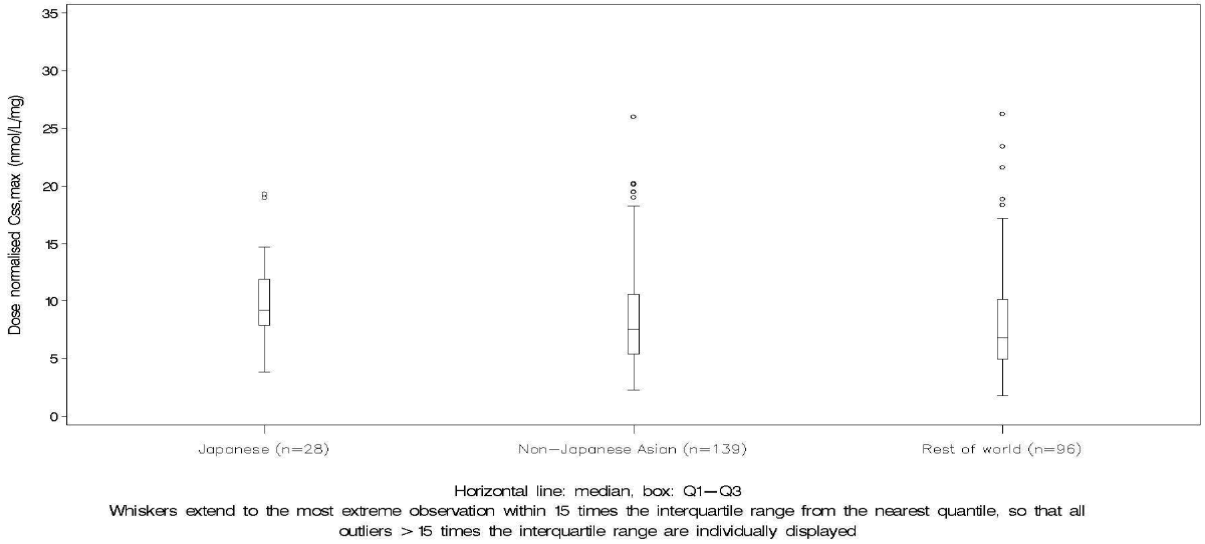
[redacted]

図 10　　AZD9291（カプセル剤）を 1 日 1 回反復経口投与したときの AUC_{ss}（nM·h）の投与量に対するプロット（J：日本人、N：日本人以外のアジア人及び R：非アジア人）



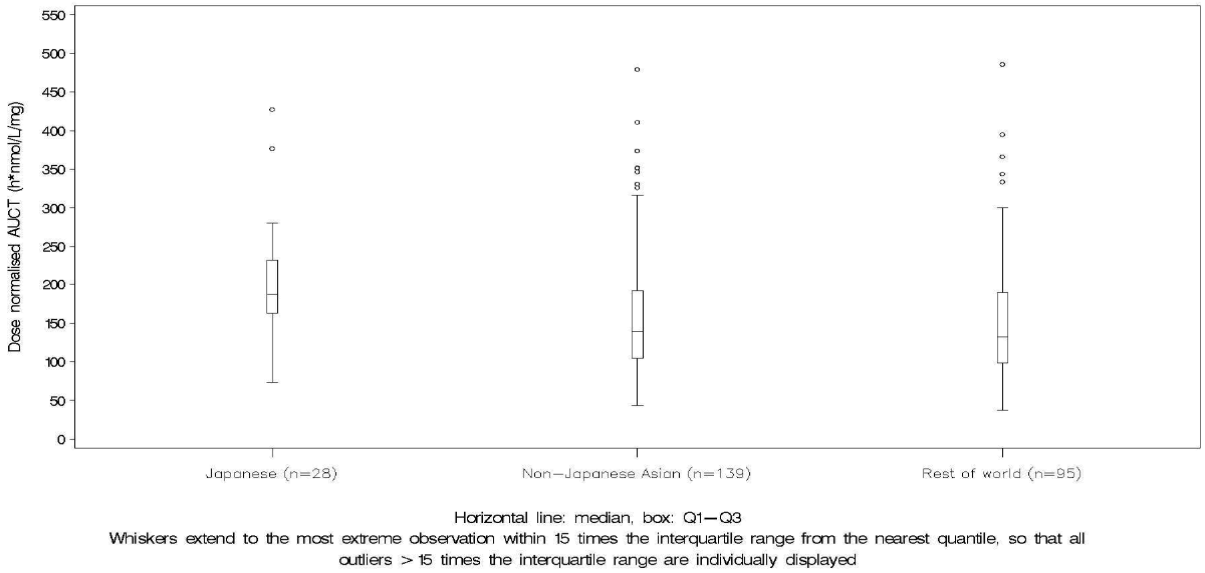
[redacted]

図 11　AZD9291（カプセル剤）を反復経口投与したときのサイクル 2 第 1 日における患者集団別の AZD9291 の $C_{ss,max}$（用量で補正した値、nM/mg、箱ひげ図）



Rest of world　　非アジア人

図 12　AZD9291（カプセル剤）を反復経口投与したときのサイクル 2 第 1 日における患者集団別の AZD9291 の AUC_{ss}（用量で補正した値、nM·h/mg、箱ひげ図）



Rest of world　　非アジア人

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験では、日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人に AZD9291 をフィルムコーティング錠として 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における AZD9291 の曝露量を 3 つの患者集団間で比較した。表 11には AURA 試験の第 II 相延長コホート（サイクル 2 第 1 日）及び AURA2 試験（サイクル 3 第 1 日）で得られた定常状態における AZD9291 の薬物動態パラメータを要約する。AURA 試験の第 II 相

延長コホートにおいて、日本人における AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均は日本人以外のアジア人又は非アジア人の値よりいずれも 1.2 倍高かった。また、AURA2 試験において、日本人における AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均は日本人以外のアジア人の値よりともに 1.2 倍高く、非アジア人の値よりともに 1.1 倍高かった。しかしながら、日本人の個体値は、日本人以外のアジア人及び非アジア人の個体値のばらつきの範囲内にほぼ含まれていた。

表 11　日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人に AZD9291 を錠剤として 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態（AURA 試験の第 II 相延長コホート：サイクル 2 第 1 日、AURA2 試験：サイクル 3 第 1 日）における AZD9291 の薬物動態パラメータの要約

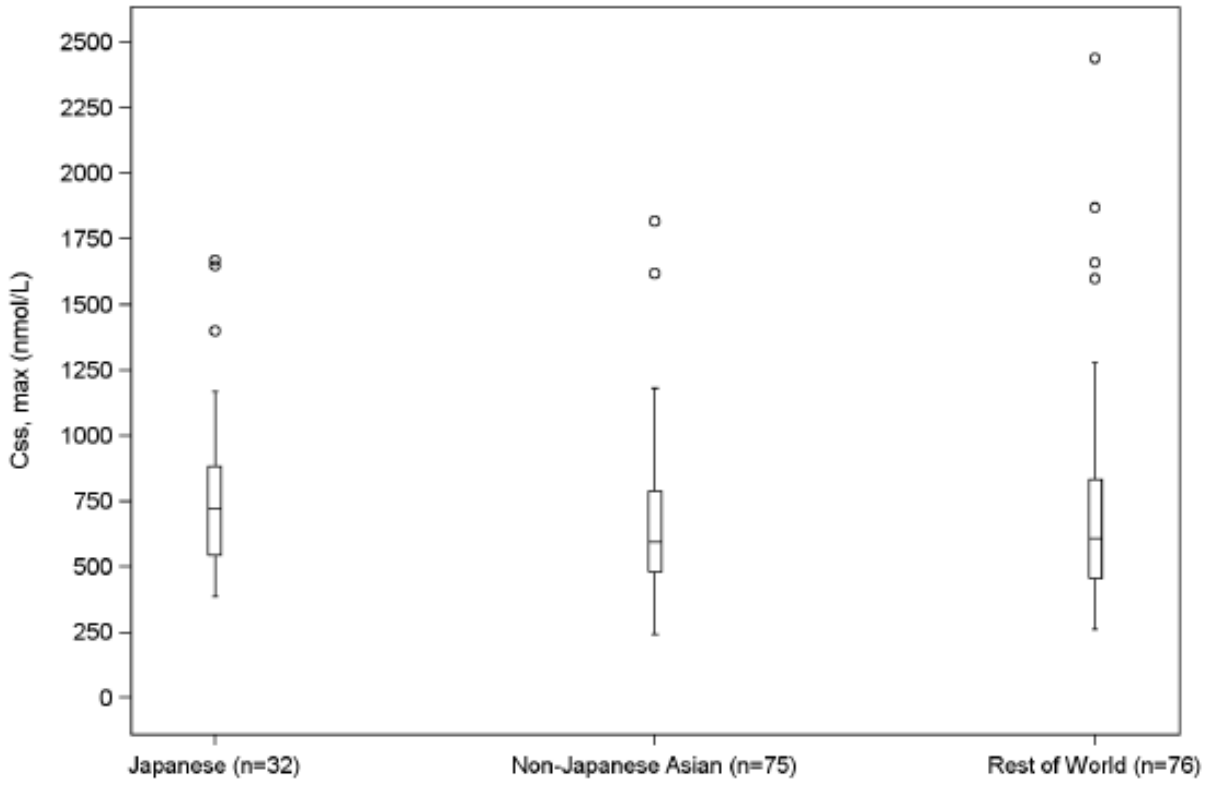
試験	人種／民族	用量 (mg)	例数	t_{max} (h)	AZD9291 の $C_{ss,max}$ (nM)		AZD9291 の AUC_{ss} (nM·h)		AUC の比 (AZ5104/ AZD9291)	AUC の比 (AZ7550/ AZD9291)
				中央値（範囲）	幾何平均（CV）	算術平均（SD）	幾何平均（CV）	算術平均（SD）	幾何平均（CV）	幾何平均（CV）
AURA 試験の第 II 相延長コホート (サイクル 2 第 1 日)	日本人	80	32	6.00 (2.00-11.05)	724.4 (40.55)	782.4 (333.0)	13820 (40.43)	14980 (6809)	0.1024 (21.04)	0.08698 (42.84)
	日本人以外のアジア人	80	75	6.00 (1.90-23.97)	600.1 (43.28)	652.9 (282.7)	11420 (45.14)	12510 (5717)	0.1029 (27.27)	0.08698 (41.92)
	非アジア人	80	76	6.00 (1.00-22.58)	626.4 (47.49)	698.2 (373.6)	11840 (48.58)	13220 (6888)	0.1025 (27.51)	0.09669 (46.37)
AURA2 試験 (サイクル 3 第 1 日)	日本人	80	43	4.15 (2.03-10.05)	577.3 (40.48)	622.4 (254.4)	11140 (39.86)	12000 (5043)	0.1010 (22.90)	0.1134 (37.93)
	日本人以外のアジア人	80	77	5.95 (0.97-23.37)	497.3 (38.84)	532.5 (203.1)	9528 (39.09)	10200 (3796)	0.09448 (28.83)	0.1080 (49.24)
	非アジア人	80	72	5.92 (1.92-11.07)	546.6 (47.72)	606.6 (306.0)	10370 (45.27)	11380 (5356)	0.1094 (24.89)	0.09885 (46.30)

CV　変動係数（%）
SD　標準偏差

AURA 試験の第 II 相延長コホートにおいて AZD9291 をフィルムコーティング錠として 80 mg の用量で反復経口投与したときのサイクル 2 第 1 日における AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} を人種又は民族別に図 13及び図 14に示す。また、AURA2 試験において AZD9291 をフィルムコーティング錠として 80 mg の用量で反復経口投与したときのサイクル 3 第 1 日における AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} を人種又は民族別に図 15及び図 16に示す。これらの図から、日本人、日本人以外のアジア人、非アジア人に AZD9291 をフィルムコート錠として 80 mg の用量で反復投与したときに認められた $C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} は日本人、日本人以外のアジア人、非アジア人でほぼ同程度であり、日本人の個体値は日本人以外のアジア人及び非アジア人の個体値のばらつきの範囲内にほぼ含まれていた。

AZ5104 及び AZ7550 の曝露量も、AZD9291 と同様の傾向を示した。すなわち、80 mg 投与時の AZ5104 及び AZ7550 の曝露量（$C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss}）は日本人、日本人以外のアジア人、アジア人以外で概ね類似していた。160 mg の用量では、$C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss} の幾何平均は日本人以外のアジア人及びアジア人以外に比べ、日本人でやや高値を示す傾向にあったものの、日本人の個体値は、日本人以外のアジア人及びアジア人以外の個体値のばらつきの範囲内にほぼ含まれていた。

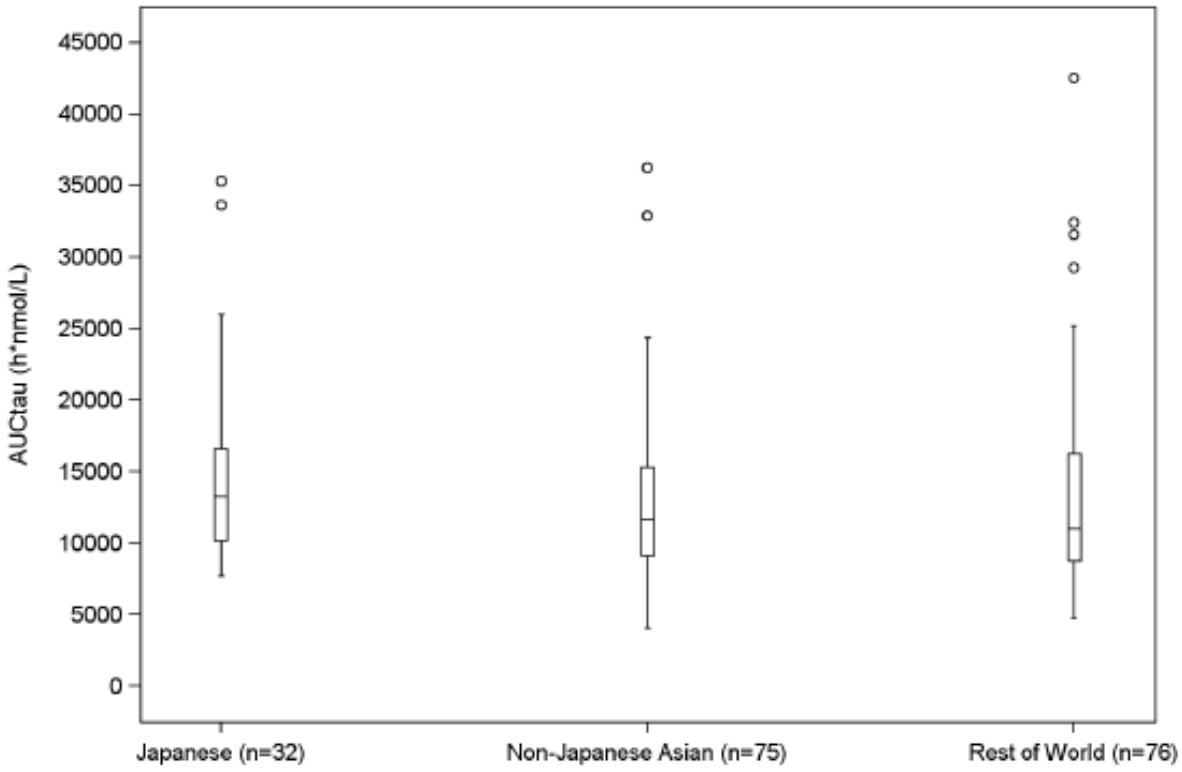
図 13　AURA 試験の第 II 相延長コホートにおいて、AZD9291 をフィルムコーティング錠として 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのサイクル 2 第 1 日における AZD9291 の $C_{ss,max}$ の箱ひげ図



Horizontal line: Median; Box: Q1 - Q3.
Whiskers extend to the most extreme observation within 1.5 times the interquartile range from the nearest quartile, so that all outliers >1.5 times the interquartile range are individually displayed.

Rest of world　　非アジア人

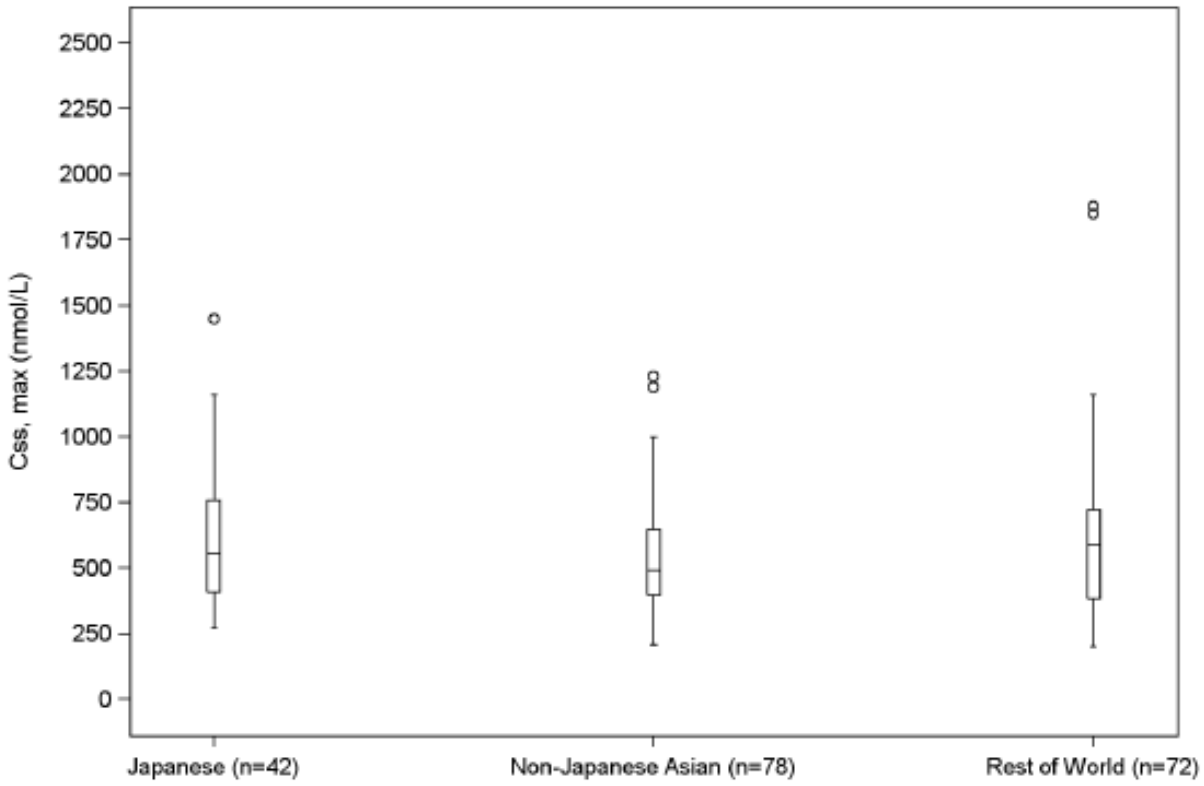
図 14　　AURA 試験の第 II 相延長コホートにおいて、AZD9291 をフィルムコーティング錠として 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのサイクル 2 第 1 日における AZD9291 の AUC_{ss} の箱ひげ図



Horizontal line: Median; Box: Q1 - Q3.
Whiskers extend to the most extreme observation within 1.5 times the interquartile range from the nearest quartile, so that all outliers >1.5 times the interquartile range are individually displayed.

Rest of world　　非アジア人

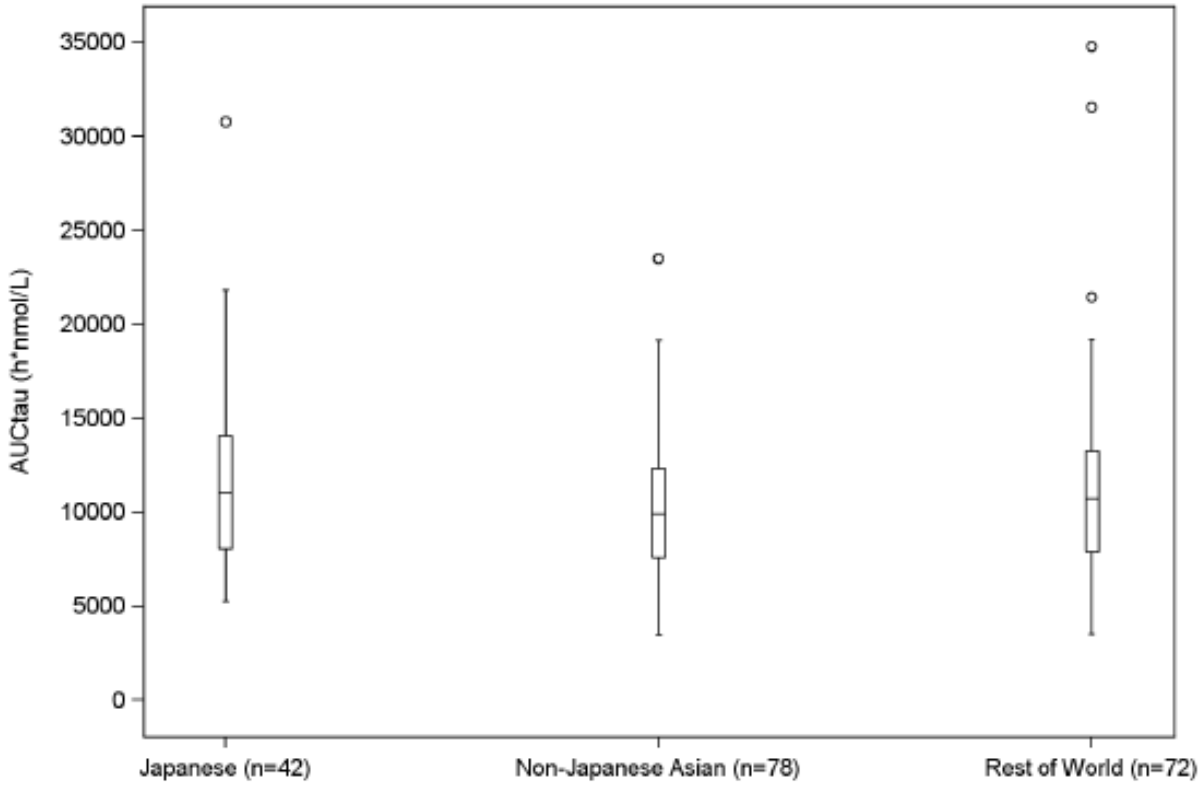
図 15　AURA2 試験において、AZD9291 をフィルムコーティング錠として 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのサイクル 3 第 1 日における AZD9291 の $C_{ss,max}$ の箱ひげ図



Horizontal line: Median; Box: Q1 - Q3.
Whiskers extend to the most extreme observation within 1.5 times the interquartile range from the nearest quartile, so that all outliers >1.5 times the interquartile range are individually displayed.

Rest of world　非アジア人

図 16　AURA2 試験において、AZD9291 をフィルムコーティング錠として 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したときのサイクル 3 第 1 日における AZD9291 の AUC_{ss} の箱ひげ図



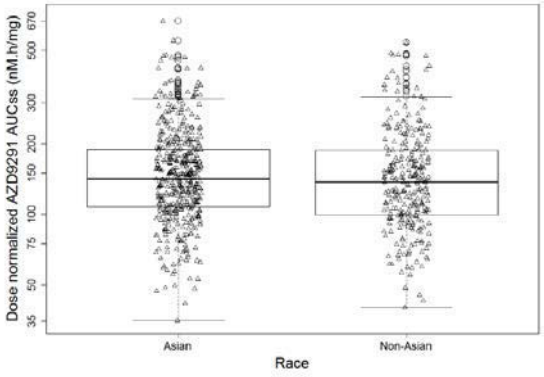
Horizontal line: Median; Box: Q1 - Q3.
Whiskers extend to the most extreme observation within 1.5 times the interquartile range from the nearest quartile, so that all outliers >1.5 times the interquartile range are individually displayed.

Rest of world　　非アジア人

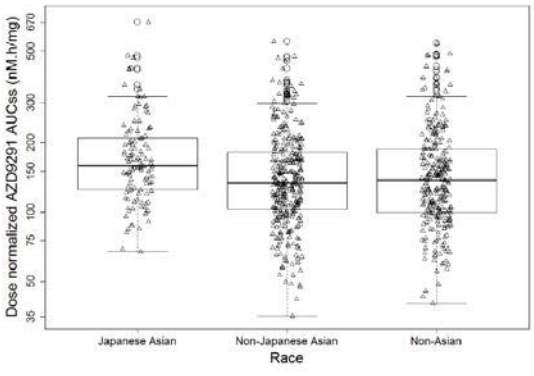
2.7.2.3.3.1.2　母集団薬物動態解析による評価

進行 NSCLC 患者を対象とした AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験並びに健康被験者を対象とした試験 D5160C00005 の成績を併合して母集団薬物動態解析を行い、人種又は民族が AZD9291 及び AZ5104 の体内動態に及ぼす影響を検討した。当該母集団薬物動態解析には 778 例のデータを用い、その内訳は白人（24%）、日本人（19%）、中国人（15%）、日本人あるいは中国人以外のアジア人（24%）及びその他（6%）であった。民族の情報が欠損している被験者は全データの 11.2%であった。図 17に AZD9291 の AUC_{ss} を患者の人種（アジア人及び非アジア人）又は民族（日本人、日本人以外のアジア人及び非アジア人）で分類し、箱ひげ図に示す。母集団薬物動態解析の結果、AZD9291 の体内動態に人種又は民族は影響を及ぼさなかったが、白人に比べ、日本人、中国人、日本人及び中国人を除くアジア人、その他の人種又は民族における AZ5104 の AUC_{ss} は 10%～23%低くなることが予測された。しかしながら曝露量の差は臨床的に意味のある影響を与えるものではなく、患者の人種又は民族に基づく用量調節は不要であると考えられた。

図 17　　患者の人種又は民族ごとに分類して用量で補正した AZD9291 の AUC_{ss} の箱ひげ図
（左：アジア人 vs.非アジア人、右：日本人 vs.日本人以外のアジア人 vs.非アジア人）



[redacted]
Where: Triangles=Individual AUCss values, Circles=Extreme values and dose normalized to each patient's most prevelant dose



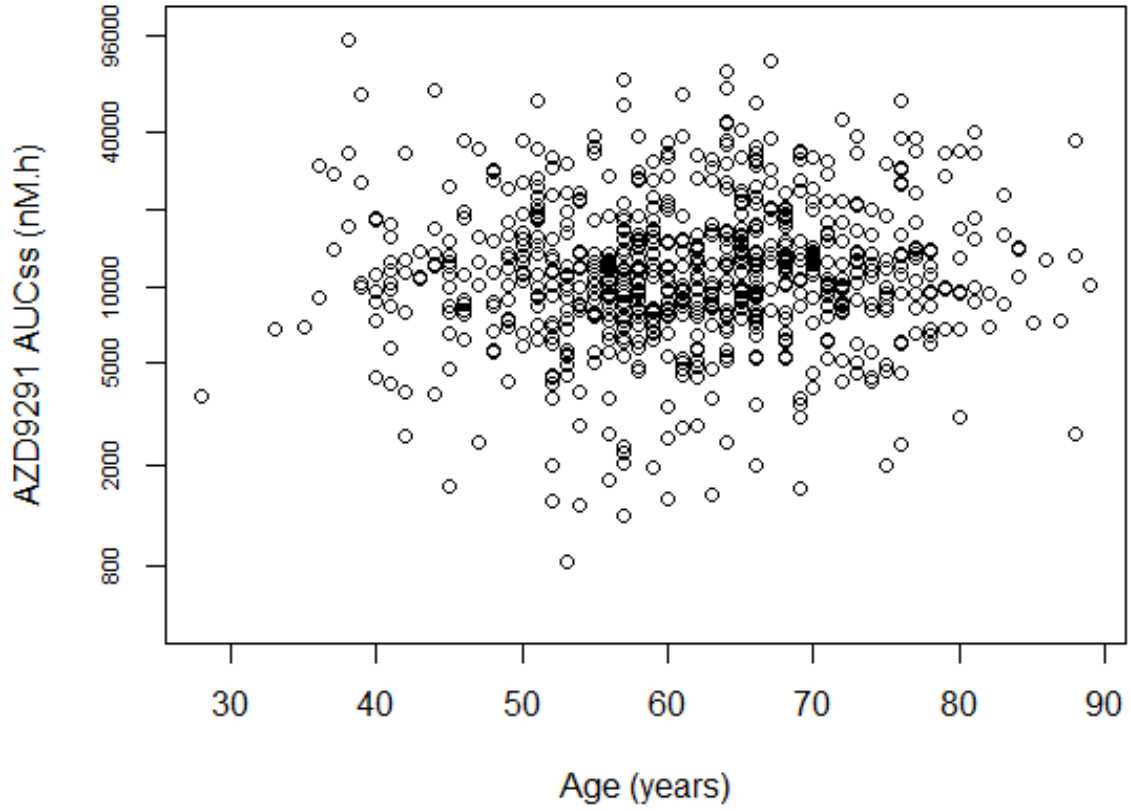
[redacted]
Where: Triangles=Individual AUCss values, Circles=Extreme values and dose normalized to each patient's most prevelant dose

注　個体別のデータを重ね描きした

2.7.2.3.3.2　　年齢

母集団薬物動態解析の解析対象者の年齢（中央値）は 61 歳（範囲：21～89 歳、n=778）であった。解析の結果、AZD9291 の体内動態に年齢は影響を及ぼさなかった。図 18に年齢に対する AZD9291 の AUC_{ss} の散布図を示す。

図 18　　患者の年齢に対する AZD9291 の AUC_{ss} の散布図



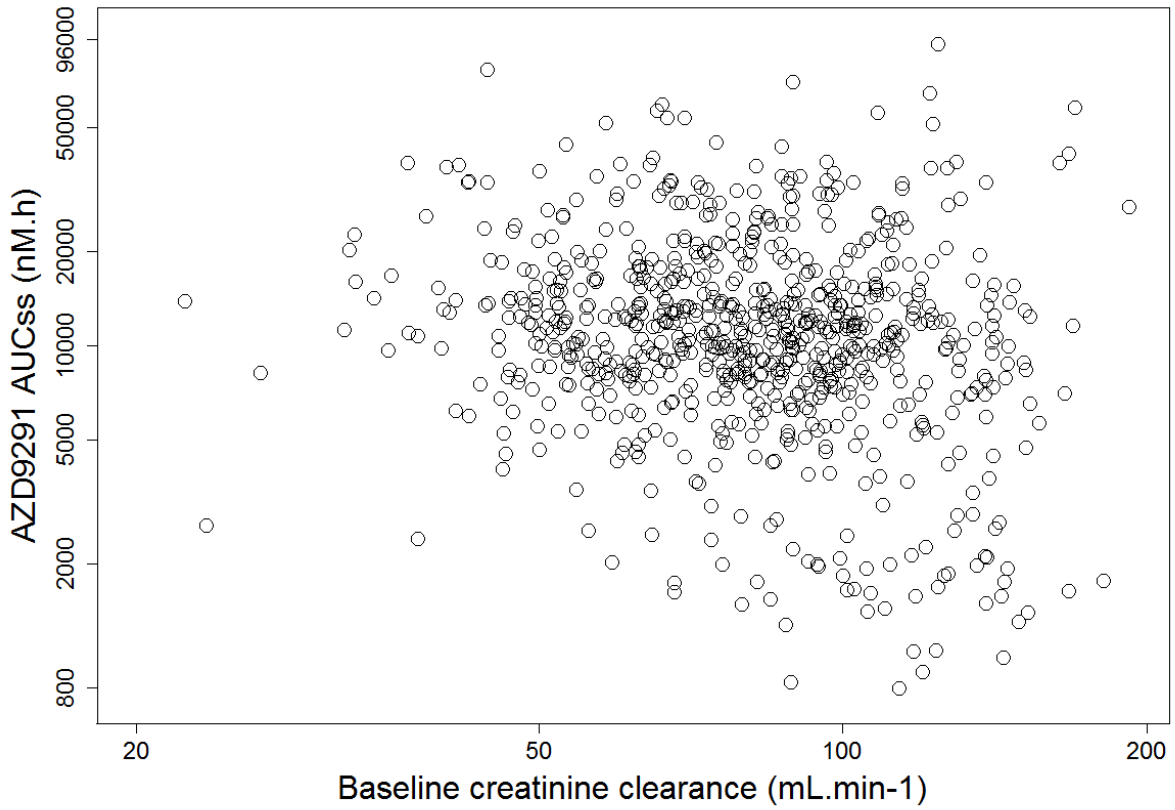
[redacted]
Where: Circles=Individual AUCss values

2.7.2.3.3.3　腎機能障害

AZD9291 の体内動態に及ぼす腎機能障害の影響の評価を主目的とした臨床試験は実施していない。試験 D5160C00011 において、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の CL_R はほとんど無視できることが示された。しかしながら腎機能障害は肝代謝及び消化管代謝といった消失経路に影響を及ぼす可能性があるため、母集団薬物動態解析により腎機能障害の影響を評価した。

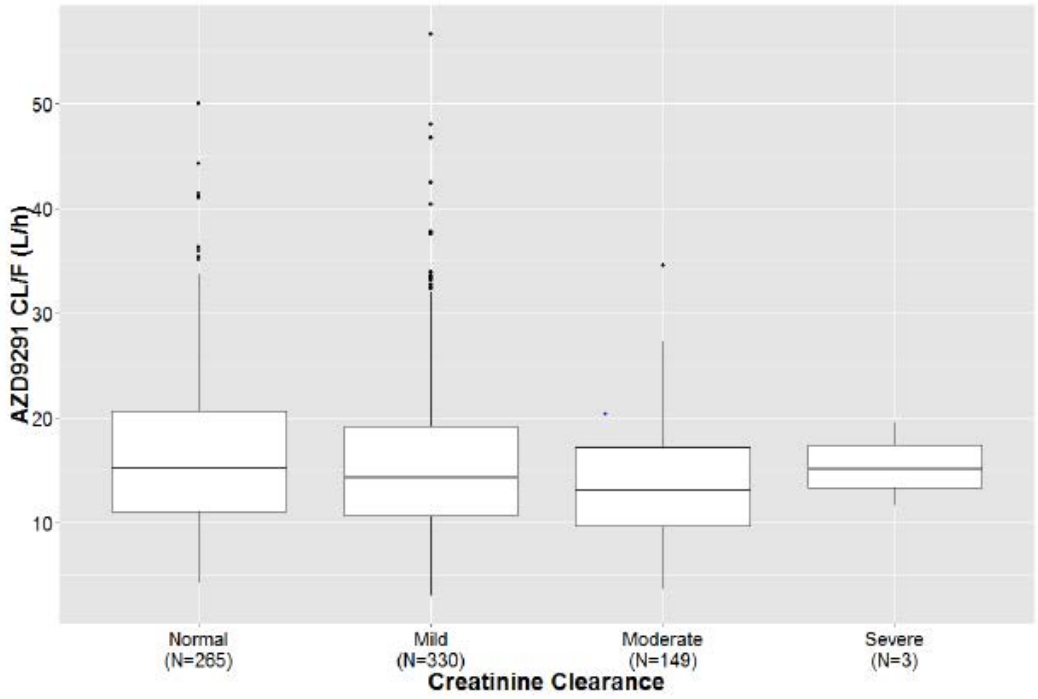
母集団薬物動態解析の解析対象者において、クレアチニンクリアランス［CL_{cr}］のベースライン値が得られた 777 例の中央値は 82 mL/min（範囲：22.4～192.4 mL/min）であった。解析の結果、AZD9291 の体内動態に CL_{cr} は影響を及ぼさなかった。図 19に患者の CL_{cr} のベースライン値に対する AZD9291 の AUC_{ss} の散布図を示す。

図 19　　患者の CL_{cr} に対する AZD9291 の AUC_{ss} の散布図



母集団薬物動態解析に用いたデータのうち、軽度の腎機能障害を有す患者（CL_{cr} が 60 mL/min 以上、90 mL/min 未満）は 330 例、中等度の腎機能障害を有す患者（CL_{cr} が 30 mL/min 以上、60 mL/min 未満）は 149 例、重度の腎機能障害を有す患者（CL_{cr} が 15 mL/min 以上、30 mL/min 未満）は 3 例、腎機能が正常な患者（CL_{cr} が 90 mL/min 以上）は 295 例（健康被験者の 30 例を含む）であり、これらの群間で AZD9291 の CL/F 及び曝露量は類似していた。CL_{cr} が 15 mL/min 未満の末期腎機能障害患者又は透析患者は臨床試験に参加していない。したがって、AZD9291 は軽度又は中等度腎機能障害（CL_{cr} が 30 mL/min 以上）を有する患者では特に用量調節をすることなく投与することができる。重度及び末期腎機能障害を有する患者への投与は慎重に行う必要がある。（臨床的安全性 2.7.4.5 項を参照）。図 20に、母集団薬物動態解析で得られた AZD9291 の CL/F を患者の CLcr のベースライン値で分類して、箱ひげ図に示す。同様の解析を第 II 相試験のデータのみを用いて実施し、安全性併合解析の結果に示した（第 5 部 5.3.5.3 項 安全性併合解析表 3.9.1.1 及び図 3.9.1.3 参照）。

図 20　　腎機能障害の重症度別に示した AZD9291 の CL/F の箱ひげ図



2.7.2.3.3.4　肝機能障害

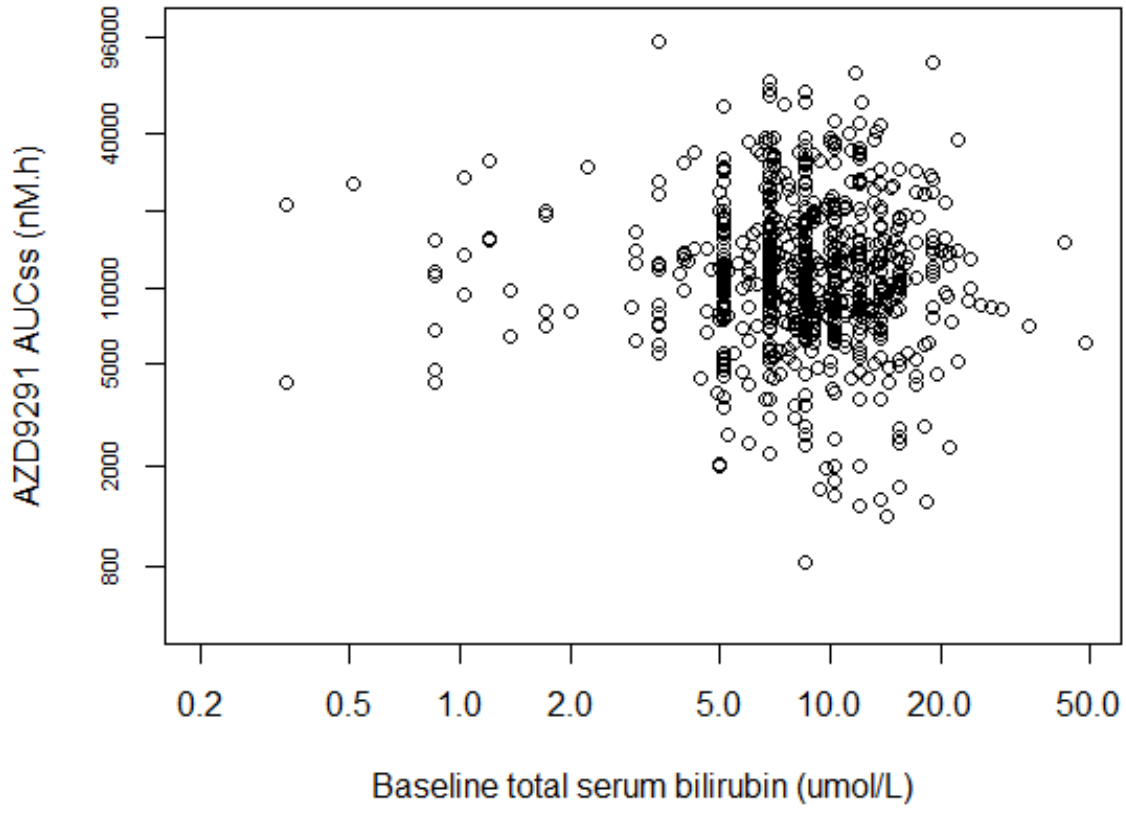
試験 D5160C00011 の結果、AZD9291 の消失に対する代謝の寄与が大きいことから、肝機能障害により AZD9291 の曝露量が増加することが予測される。

軽度及び中等度（Child-Pugh 分類による）の肝機能障害が AZD9291 の体内動態に及ぼす影響を評価する臨床試験 1 試験（試験 D5160C00008）が現在実施中であり、この試験の治験総括報告書は承認申請後に提出する予定である（表 1参照）。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 試験では、以下の患者は除外されている。

- 肝転移がなくアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 2.5 倍を超えているか、肝転移があり ALT が ULN の 5 倍を超えている患者
- 肝転移がなくアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 2.5 倍を超えているか、肝転移があり AST が ULN の 5 倍を超えている患者
- 肝転移がなく総ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えているか、ジルベール症候群（非抱合型高ビリルビン血症）が確認されているか肝転移があり総ビリルビンが ULN の 3 倍を超えている患者

母集団薬物動態解析（解析対象集団は上記の除外基準に合致している）において、肝機能検査値（AST、ALT 及びビリルビン）は AZD9291 の体内動態に影響を及ぼさなかった。共変量探索の結果、ALT は AZ5104 の CL/F に影響を及ぼしていたが、その影響は ALT 分布の 5%点及び 95%点のいずれにおいても 20%以内の変化であり、臨床的に意義がないと考えられることから、最終モデルに ALT は含めなかった。図 21にビリルビンに対する AZD9291 の AUC_{ss} の散布図を示す。

図 21　　患者のビリルビンに対する AZD9291 の AUC_{ss} の散布図

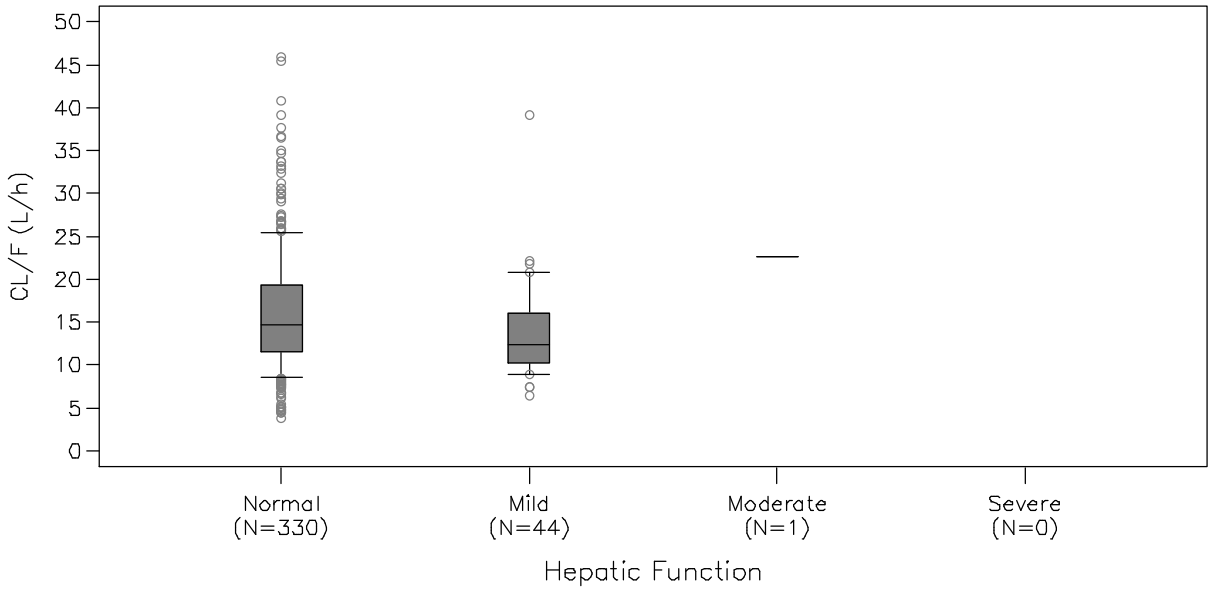


[redacted]
Where: Circles=Individual AUCss values; based on population PK analysis

AURA2 試験及び AURA 試験の第 II 相延長コホート（肝機能障害の基準として NCI-ODWG の基準を適用）のデータを用いた薬物動態解析（ノンコンパートメント解析）では、44 例の軽度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN より低く AST が ULN の 1～1.5 倍、あるいは総ビリルビンが ULN の 1～1.5 倍）を有す患者における CL/F 及び曝露量は、330 例の肝機能が正常（総ビリルビン及び AST が ULN 以下）な患者における値と類似していた（図 22並びに第 5 部 5.3.5.3 項 安全性併合解析 表 3.9.1.2 及び図 3.9.1.4 参照）。軽度の肝機能障害は AZD9291 の CL/F に影響を及ぼしていないと考えられ、軽度の肝機能障害を有す患者において用量調節は不要であると考えられた。1 例の中等度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 1.5～3 倍）を有す患者における CL/F 及び曝露量は、肝機能が正常な患者における値と同程度であったものの、臨床試験では中等度の肝機能障害を有す患者の結果が限られており、また、重度の肝機能障害を有す患者では結果が得られていないことから、中等度及び重度の肝機能障害を有す患者における推奨用量は設定できていない。

図 22　　肝機能障害別（NCI-ODWG 基準）に示した AZD9291 の CL/F の箱ひげ図

Study Code: D5160C00001 Phase II Extension and D5160C00002 (Pooled)
Box plot of steady state apparent clearance and hepatic impairment based on NCI classification
(PK analysis set)



Horizontal line: median, box Q1−Q3
Whiskers extend to the 10th and 90th percentiles

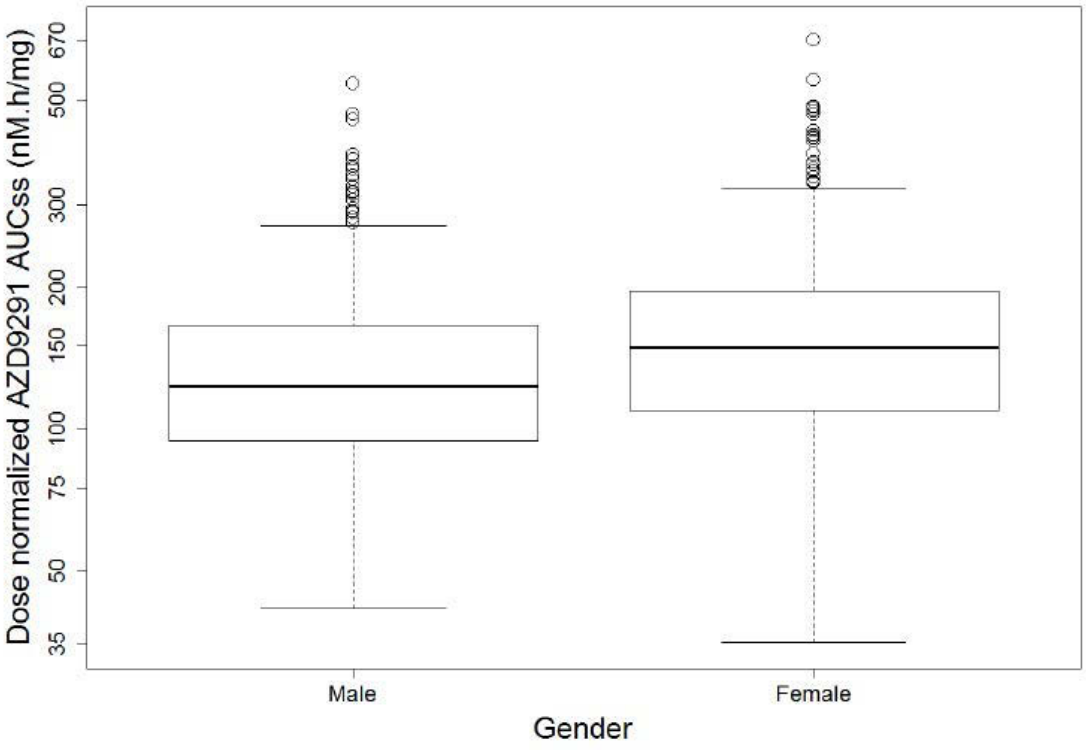
[redacted]

注　AURA2 試験及び AURA 試験の第 II 相延長コホートにおけるノンコンパートメント解析の結果に基づく

2.7.2.3.3.5　　性別

母集団薬物動態解析の解析対象者（778 例）の 63%が男性であった。母集団薬物動態解析の結果、AZD9291 の体内動態に性別は影響を及ぼさなかった。図 23に、AZD9291 の AUC_{ss} の箱ひげ図を男女別に示す。このことから性別に基づいて用量調節は不要であると考えられた。

図 23　　男女別に示した AZD9291 の用量で補正した AUC_{ss} の箱ひげ図



[redacted]

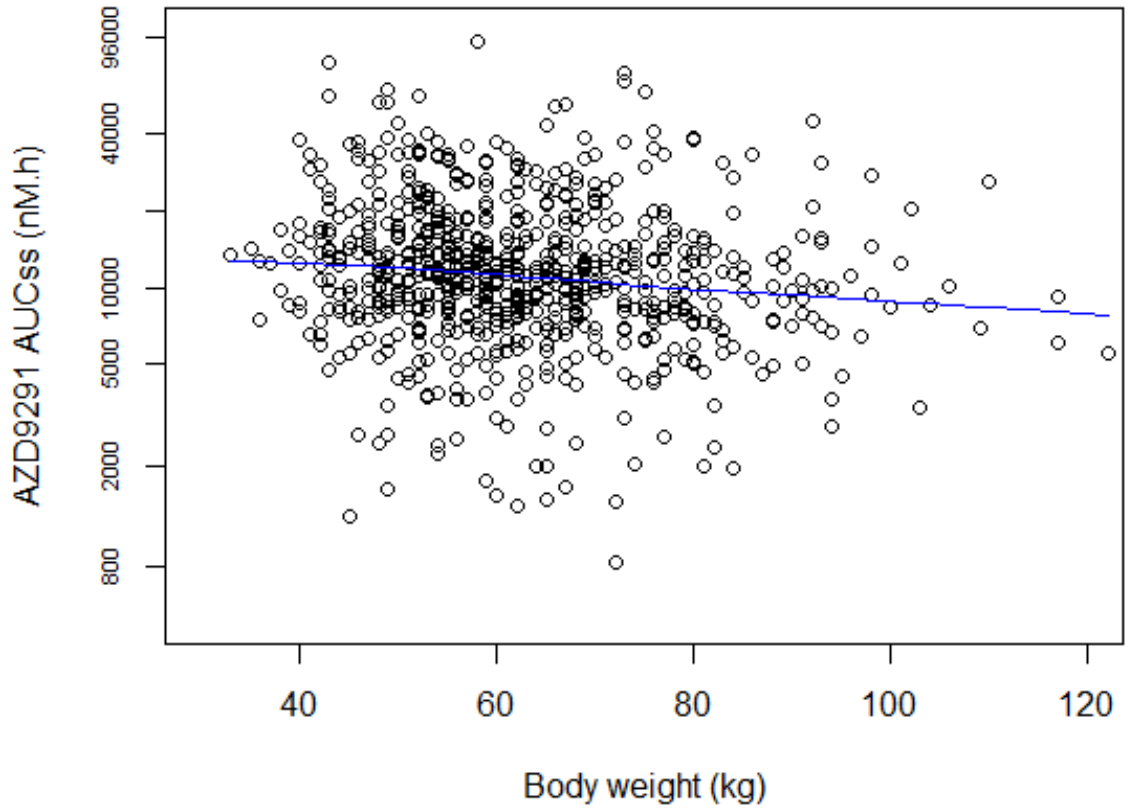
Where: Circles=Extreme values and
dose normalized to each patient's most prevelant dose

2.7.2.3.3.6　　体重及び肥満

母集団薬物動態解析の解析対象者において、体重の測定値が得られた 777 例の中央値は 62 kg（範囲は 33～122 kg）であった。解析の結果、体重は AZD9291 の CL/F 及び見かけの分布容積に影響を及ぼすことが示唆された。図 24に、体重に対する AZD9291 の AUC_{ss} の散布図を局所多項式回帰（LOESS）曲線とともに示す。解析対象集団の体重分布の 5%点及び 95%点（それぞれ 43 kg 及び 90 kg）の範囲において、AZD9291 の AUC_{ss} は中央値（62 kg）における推定値からそれぞれ-20%及び+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 投与時の平均曝露量を上回らず、最小曝露量が 40 mg 投与時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。図 25に、AZD9291 を 80 mg の用量で投与した 1000 例

のシミュレーションデータを発生させ、体重の四分位点で分割して AZD9291 の AUC_{ss} を箱ひげ図に示す。体重 73～122 kg の患者と比べ 62～73 kg の患者の AUC_{ss}（中央値）は約 10%低く、53～62 kg の患者ではさらに約 10%低く、33～53 kg の患者では約 10%なお一層低かったものの、全ての患者群で分布に大きな重なりが認められた。

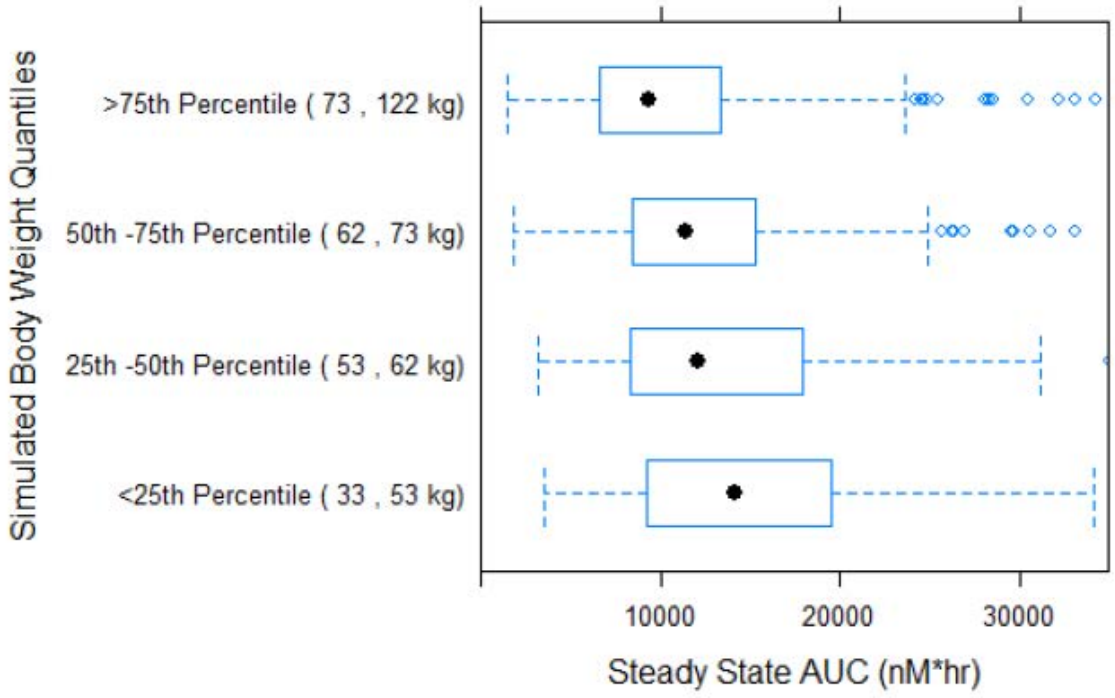
図 24　　患者の体重に対する AZD9291 の AUC_{ss} の散布図



[redacted]

Where: Circles=Individual AUCss values
注　　実線は LOESS 曲線を示す

図 25　　体重の四分位点で分割した各群における AZD9291 の予測 AUC_{ss} の箱ひげ図



注　AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したときの AUC_{ss} を予測した

2.7.2.3.4　AZD9291 の体内動態に及ぼす外因性要因の影響

本項では AZD9291 の体内動態に及ぼす外因性要因の潜在的な影響を評価した結果を要約する。いくつかの外因性要因については、その影響を定量的に評価する臨床試験が実施されていないために、その評価に *in vitro* 試験又は非臨床試験データを用いている場合や AURA 試験の第 I 相パート、AURA 試験の第 II 相延長コホート、AURA2 試験、及び試験 D5160C00005 で得られたデータを併合して実施した母集団薬物動態解析の結果を用いている場合もある。なお、母集団薬物動態解析の結果、進行 NSCLC 患者と健康被験者とで CL/F に差異が示唆されたため、本項では進行 NSCLC 患者のデータのみ図示している。

2.7.2.3.4.1　食事

試験 D5160C00009 において、進行 NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量でフィルムコーティング錠（市販用製剤）として投与したときの AZD9291 のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討した（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.3 項及び 2.7.1.3.2 項参照）。AZD9291 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}72)}$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 の曝露量に食事の影響がない」と判定する基準（70%～143%）の範囲内であった。空腹時投与と比較したところ、高脂肪食摂取と同時に AZD9291 を投与しても、AZD9291 の t_{max} の中央値に影響は認められなかった。

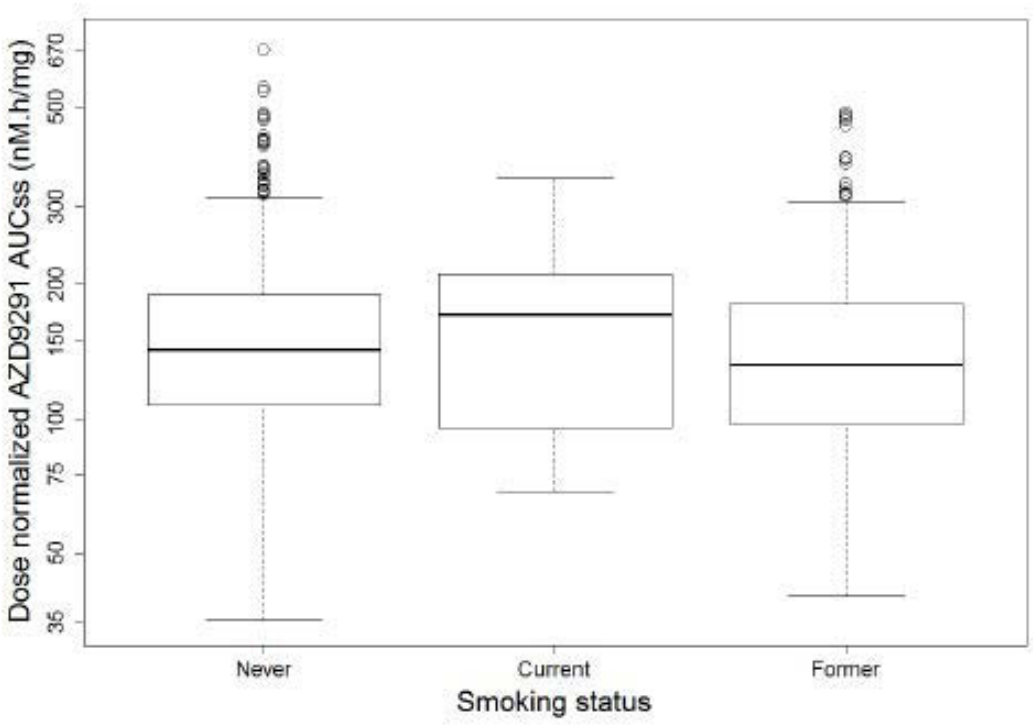
試験 D5160C00009 に先立ち、試験 D5160C00005 では健康被験者を対象に AZD9291 を 20 mg の用量で第 I 相試験用錠剤として投与したときの食事の影響を検討した（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.2 項及び 2.7.1.3.2 項参照）。試験 D5160C00005 は十分な検出力を有す試験ではなく、2 期から成る逐次デザインの試験であったものの、AZD9291 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$における空腹時投与に対する食後投与の幾何最小二乗平均の比及びその 90%信頼区間は事前に定めた基準（70%～143%）の範囲内であった（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3.2 項参照）。

試験 D5160C00009（パート A）及び試験 D5160C00005（パート B）の成績を鑑み、AZD9291 は空腹時、食後いずれの条件でも服用可能と考えられる。

2.7.2.3.4.2　喫煙又はそれ以外のニコチン製品の使用

母集団薬物動態解析の対象集団（778 例）のうち、喫煙者が 3%、過去に喫煙経験がある被験者が 30%、喫煙経験のない被験者が 67%であった。当該母集団薬物動態解析の結果、喫煙習慣が AZD9291 の体内動態に有意な影響を及ぼすことはなかった。図 26に、AZD9291 の AUC_{ss} を患者の喫煙習慣で分類して箱ひげ図に示す。この結果は、喫煙によって誘導される CYP1A2 が AZD9291 の代謝に関与する主代謝酵素ではないことから予測された通りであった。

図 26　喫煙習慣別に示した AZD9291 の用量で補正した AUC_{ss} の箱ひげ図



[redacted]

Where: Circles=Extreme values and
dose normalized to each patient's most prevelant dose

2.7.2.3.4.3 胃内 pH に影響を及ぼす薬剤

試験 D5160C00010 において、予め 4 日間にわたりオメプラゾールを 40mg の用量で投与して胃内 pH を上昇させた健康被験者（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.4 項及び 2.7.1.3.3 項参照）に第 5 日目にオメプラゾールとともに AZD9291（フィルムコーティング錠）を 80 mg の用量で投与したときの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 2%及び 7%増加した。AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均の比は、あらかじめ設定していた 80%～125%の範囲内に収まっていたことから、胃内 pH は AZD9291 の体内動態に臨床的に問題となるような影響を与えないと考えられた。このことから、AZD9291 の投与に際し、H_2 ブロッカー、プロトンポンプ阻害剤、制酸剤などの胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用について特に制限を設ける必要はないと考えられる。

2.7.2.3.4.4 薬物相互作用

2.7.2.3.4.4.1 AZD9291 が受ける薬物相互作用

2.7.2.3.4.4.1.1 シトクロム P450 の分子種

肝細胞および遺伝子組み換えにより発現させた CYP 分子種を用いた *in vitro* 試験において AZD9291 の代謝を検討した結果、主代謝酵素は CYP3A4 及び CYP3A5 であり、他の CYP 分子種の寄与は小さかった。ヒト肝細胞とインキュベーションしたとき、AZD9291 はグルタチオンやシステイングリシンによる抱合を直接受けていることから他の消失経路の存在が示唆された（薬物動態試験の概要文 2.6.4.7 項参照）。

試験 D5160C00011 の結果、代謝が AZD9291 の主消失経路であり、糞便中及び尿中に排泄された AZD9291 の割合はそれぞれ投与量の 1.9%及び 0.8%であった。このことから、AZD9291 を CYP3A の阻害剤又は誘導剤と併用することにより AZD9291 の体内動態が影響を受けることが推察された。

2.7.2.3.4.4.1.2 トランスポーター

In vitro 試験における検討結果では、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 は P-gp 及び BCRP の基質であったが（試験 13ASTRUKP2、2.7.2.5.2.2.23項参照）、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。240 mg までの用量において AZD9291 の曝露量は用量比例的に増加することから、最高腸内濃度（I_2 = 1920 μM）と血漿中濃度はこれらのトランスポーターが飽和するほど十分に高いと考えられた。さらに非臨床試験の結果から AZD9291 の脳内移行が示唆され、臨床試験においても 1 例の被験者から得られた脳脊髄液中に定量可能な濃度で AZD9291 が存在していた。これらのことから、AZD9291 は P-gp 及び BCRP の阻害剤又は誘導剤による薬物相互作用の影響を受ける可能性は低いと考えられた。消失経路として AZD9291 の腎排泄の寄与は小さいことから、AZD9291 が腎臓に発現するトランスポーターの基質となるか否かについての検討は行っていない。

2.7.2.3.4.4.2 AZD9291 が受ける薬物相互作用を評価する臨床試験

2.7.2.3.4.4.2.1 CYP3A4 阻害剤が AZD9291 の曝露量に及ぼす影響

試験 D5160C00012 において、CYP3A4 の強力な阻害剤であるイトラコナゾールを反復経口投与し、イトラコナゾールと併用して AZD9291 を単回経口投与したときの AZD9291 の体内動態に及ぼす影響を評価した（2.7.2.2.2.2.5項及び治験総括報告書 第 5 部 5.3.3.4.1 項）。AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、AZD9291 単独投与時と比べて AZD9291 の C_{max} は約 20%（90%信頼区間：12.8%～26.8%）低下し、AUC は約 24%（90%信頼区間：14.6%～34.5%）増加した（表 12参照）。

AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、イトラコナゾールとの併用が AZD9291 の AUC 及び C_{max} に及ぼす影響は比較的小さく、臨床的に特に問題となるものではなかったことから、CYP3A4 阻害剤は AZD9291 の曝露量に影響を及ぼすことはないと考えられた。

表 12 イトラコナゾールとの併用による AZD9291 の C_{max} 及び AUC に対する影響（試験 D5160C00012、薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	条件[a]	例数	幾何最小二乗平均	イトラコナゾールとの併用／AZD9291 単独投与	
				比（%）	90%信頼区間（%）
AUC (nM·h)	AZD9291 単独投与 AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与	33 30	13410 16650	NA 124.17	NA (114.61, 134.53)
C_{max} (nM)	AZD9291 単独投与 AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与	34 30	241.7 193.0	NA 79.87	NA (73.15, 87.21)

[a] AZD9291 単独投与：投与 1 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与：投与 6 日～投与 18 日にイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 2 回反復投与し、投与 10 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。

NA 該当せず

試験 D5160C00012 の治験総括報告書 表 15 より引用

2.7.2.3.4.4.2.2 CYP3A 誘導剤が AZD9291 の曝露量に及ぼす影響

試験 D5160C00013 において CYP3A の強力な誘導剤であるリファンピシン（CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2B6 の誘導剤でもある）を反復経口投与した後、リファンピシンと併用して AZD9291 を反復経口投与したときの AZD9291 の定常状態における体内動態に及ぼす影響を評価した（2.7.2.2.2.2.6項及び及び治験総括報告書 第 5 部 5.3.3.4.2 項）。AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何最小二乗平均の比（リファンピシンとの併用投与／AZD9291 単独投与）はそれぞれ 27.16%（90%信頼区間：24.36%～30.29%）及び 21.55%（90%信頼区間：19.50%～23.83%）であった（表 13参照）。また、本試験では、リファンピシンが AZD9291 の体内動態に及ぼす影響が発現する時期及び消失する時期も評価した。AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ血漿中濃度を評価したところ、リファンピシンによる酵素誘導は投与 7 日で既に認められ、リファンピシ

ンの投与中止後 3 週でほぼ消失していることが示唆された。リファンピシンの投与中止後 4 週における AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} は、リファンピシンの投与を開始する前の値と同程度であった。

表 13　リファンピシン併用による AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の対する影響（試験 D5160C00013、薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	投与期	処置 [a]	例数	幾何最小二乗平均	比較	比(%)	90%信頼区間(%)
AUC_{τ} (nM·h)	1	AZD9291 単独投与	38	10730	NA	NA	NA
	2	AZD9291 とリファンピシンとの併用投与	32	2313	投与期 2／投与期 1	21.55	(19.50, 23.83)
	3	リファンピシンの投与中止後に AZD9291 単独投与	28	10290	投与期 3／投与期 1	95.89	(86.37, 106.45)
$C_{ss,max}$ (nM)	1	AZD9291 単独投与	38	572.9	NA	NA	NA
	2	AZD9291 とリファンピシンとの併用投与	32	155.6	投与期 2／投与期 1	27.16	(24.36, 30.29)
	3	リファンピシンの投与中止後に AZD9291 単独投与	28	547.3	投与期 3／投与期 1	95.53	(85.27, 107.03)

a　第 1 日～第 28 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与し（投与期 1）、第 29 日～第 49 日に AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して 1 日 1 回反復経口投与し（投与期 2）、その後、リファンピシンとの投与を中止した後に第 50 日～第 77 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した（投与期 3）。

NA　該当せず

試験 D5160C00013 の治験総括報告書 表 15 より引用

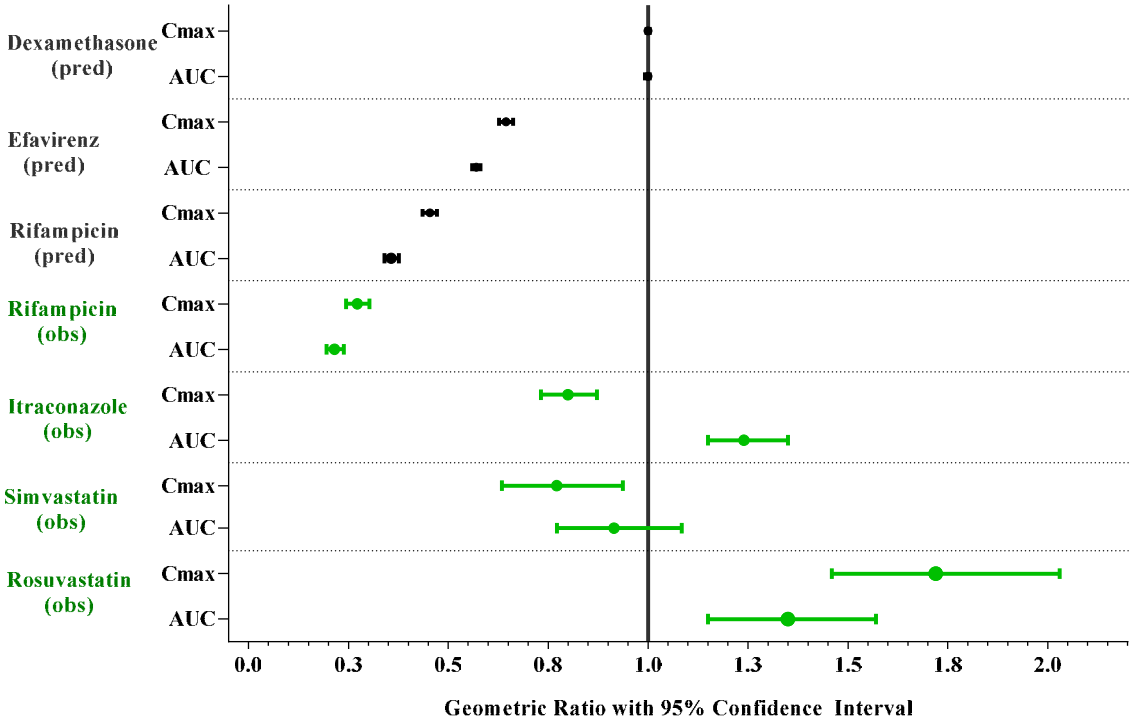
PBPK モデルに基づく [redacted] を用いたシミュレーションにおいても、試験 D5160C00012 及び試験 D5160C00013 と同様の結果が得られている（2.7.2.5.2.2.30項参照）。

PBPK モデルを用いたシミュレーションの結果、イトラコナゾールを 1 日 2 回 200mg の用量で 5 日間投与し、AZD9291（用量：80 mg）を投与したときの AZD9291 の AUC は幾何平均で 1.79 倍（95%信頼区間：1.76～1.83）、C_{max} は幾何平均で 1.13 倍（95%信頼区間：1.12～1.13）になると予測され、リファンピシンを 1 日 1 回 600 mg の用量で 21 日間投与したときの 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%）になると予測された。Forest プロット（図 27参照）で示したように、PBPK モデルを用いたシミュレーションにおいて用量調節を必要とするような影響が予測されたのは CYP3A 誘導剤であった。PBPK モデルを用いて予測された影響は試験 D5160C00013 の結果（約 22%）よりも僅かに低かった。また、シミュレーションの結果、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相殺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 CYP3A 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。

これらの成績を踏まえ、添付文書にて注意喚起を行う。

図 27　AZD9291 の薬物相互作用に関する PBPK モデルを用いた予測値及び臨床試験の結果（AUC 及び C_{max} 比［併用投与／単独投与］及びその 95%又は 90%信頼区間 [a]）



a　PBPK モデルを用いた予測値については 95%信頼区間を、臨床試験成績については 90%信頼区間を示す。
Dexamethasone (pred)、Efavirenz (pred)、Rifampicin (pred)は PBPK モデルを用いた予測値を示す。
Rifampicin (obs)は試験 D5160C00013（リファンピシンとの相互作用を検討）の成績を示す。
Itraconazole (obs)は試験 D5160C00012（イトラコナゾールとの相互作用を検討）の成績を示す。
Simvastatin (obs)は試験 D5160C00014（シンバスタチンとの相互作用を検討）の成績を示す。
Rosusvastatin (obs) は試験 D5160C00019（ロスバスタチンとの相互作用を検討）の成績を示す。

2.7.2.3.4.4.3　AZD9291 が及ぼす薬物相互作用

In vitro 試験で AZD9291 が薬物相互作用を引き起こす可能性について評価した（薬物動態試験の概要文 2.6.4.7 項参照）。結果の解釈のために、本項においては AURA 試験の第 II 相延長コホートで日本人 NSCLC 患者に AZD9291 を 80 mg の用量で錠剤として投与したときの $C_{ss,max}$ の実測値（算術平均 0.78 μM、表 11参照）を用いた。この値は、AURA 試験の第 I 相パートの実測値

（幾何平均 0.63 μM）、AURA 試験の第 II 相延長コホートの実測値（幾何平均 0.63 μM）、AURA2 試験の実測値（幾何平均 0.53 μM）、母集団薬物動態解析から得られた予測値（0.50 μM）（表 9参照）よりやや高い値となっている。

2.7.2.3.1.2項で述べたとおり、血漿中での安定性の問題により AZD9291 の血漿蛋白結合率は評価されていない。しかしながら AZD9291 は脂溶性を示し（Log P の計算値は 4.8）、このことからヒト血漿中蛋白との結合率が 99%と高い（非結合率が 1%）ことが推察される。しかしながら、この薬物相互作用の可能性をより慎重に評価する目的から、相互作用がより起こりやすいことを想定して AZD9291 のヒト血漿中蛋白との非結合率をより高く 10%（結合率を 90%）と見積もり、定常状態における C_{max} の非結合型濃度を算出した。*In vitro* での薬物相互作用試験のデータを用い、欧州医薬品庁（EMA）の薬物相互作用検討のガイドライン（EMA 2012）、米国食品医薬品局（FDA）のドラフトガイドライン（FDA 2012）及び厚生労働省（MHLW）ドラフトガイドライン（MHLW 2014）で推奨されている手法を用いて評価を行った。これらの基準を用い、投与された 80 mg の AZD9291 の溶解度もバイオアベイラビリティも十分に高いと仮定したとき、AZD9291 の消化管腔内の最高濃度（I_2）は 640 μM、肝臓の入口付近における AZD9291 総濃度の最高値（$I_{in\ max}$）は 11.3 μM、非結合型 AZD9291 濃度の最高値（$I_{in\ free}$）は 1.13 μM と計算された。AZD9291 メシル酸塩の[redacted]液（pH [redacted]）への溶解度は [redacted] mM（[redacted] mg/mL）よりも高いため、計算された I_2、$I_{in\ max}$ 及び $I_{in\ free}$ 等の薬物濃度は現実的なものと考えられた。

2.7.2.3.4.4.3.1 シトクロム P450 の阻害と誘導

In vitro 試験で、複数の CYP 分子種に対して AZD9291 の可逆的で時間依存的阻害の可能性を検討した。可逆的阻害を評価した結果、一部のパラメータでは AZD9291 は CYP3A4、CYP2C8、CYP1A2 への阻害が示唆されたが（表 14参照）、その他の CYP 分子種に対する阻害は極めて低いものであった。FDA、EMA 及び MHLW のガイダンスで推奨されている定型のモデルを用いた検討の結果、臨床的に意味のある消化管の CYP3A4 への直接的な阻害が生じる可能性はあるものの、肝臓の CYP3A4/5 への臨床的に意味のある阻害は起こらないものと考えられた（表 14参照）。探索的な *in vitro* での検討で AZD9291 は弱いながらも時間依存的な CYP3A4 の阻害を示していたため（濃度 50 μM での時間依存的な阻害は 24%）、更なる検討を行った。AZD9291 の CYP3A4 に対する動的な時間依存的阻害パラメータ k_{inact}（最大不活化）と K_I（k_{inact} の 50%の不活性を示すときの濃度）を算出した。その結果、AZD9291 の時間依存的な阻害によって薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

表 14　AZD9291 による CYP 阻害の評価

パラメータ	下記の値より大きい場合に薬物相互作用の可能性ありと推測される	CYP1A2	CYP2C8	CYP3A4/5 (Nf)
IC_{50}	NA	>25.7	22.8	5.14
K_i[a]	NA	>12.8	11.4	2.57
R	10	NA	NA	249
R_1	11	NA	NA	250
R_h	1.1	1.06	1.07	1.30
$R_{in\ free}$	1.25	1.09	1.10	1.45
R_{imax}	0.02	<0.006	0.007	0.030
薬物相互作用の可能性		無	無	有

NA　該当せず
a　$K_i = IC_{50}/2$（プローブ基質濃度は Km とした）
$R = [I_2]/K_i$、$R_1 = 1+[I_2]/K_i$、$R_h = 1+[I]/K_i$、$R_{infree} = 1+ [I_{in\ free}]/K_i$、$R_{imax} = [$非結合型 $C_{max}]/K_i$、$I=C_{max}$、I_2 =モル用量/250 mL、$I_{in\ free} = I_{in\ max} \cdot fu$

AZD9291 の CYP 分子種への酵素誘導の可能性について、培養したヒト肝細胞を用いて検討した。検討した AZD9291 の最大濃度（3.3 μM）において、CYP3A4 及び CYP1A2 の活性は誘導されたが（陽性対照に対してそれぞれ 45%及び 16%の上昇）、CYP2B6 の誘導は認められなかった。なお、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550（いずれも CYP3A4/5 の基質）の体内動態は時間依存性を示さず概ね線形であった。

2.7.2.3.4.4.3.2　トランスポーターの阻害

AZD9291 は P-gp（最大濃度 30 μM）、OAT1（最大濃度 100 μM）、OAT3（最大濃度 100 μM）に対する阻害を示さなかったが、OATP1B1（IC_{50} = 22 μM、K_i = 22 μM）、OATP1B3（IC_{50} = 52.5 μM、K_i = 52.5 μM）、MATE1（IC_{50} = 4.63 μM、K_i = 4.63 μM）、MATE2-K（IC_{50} = 23.0 μM、K_i = 23.0 μM）、及び OCT2（IC_{50} = 7.98 μM、K_i = 7.98 μM）に対して弱い阻害を示し、BCRP（IC_{50} = 2.0 μM、K_i = 2.0 μM）に対して阻害を示した。FDA（FDA 2012）、EMA（EMA 2012）及び MHLW（MHLW 2014）の評価方法に基づき、AZD9291 が臨床上意義のある薬物相互作用を起こす可能性を予測した（表 15参照）。AZD9291 を 80 mg 投与したときに消化管の BCRP を阻害することによる薬物相互作用が起こる可能性が示唆された。

表 15　AZD9291 によるトランスポーター阻害の評価

トランスポーター	IC_{50} (= K_i) (μM)	R	$R_{in\ free}$ [a]	$R_{in\ free}$ [b]	R_{imax}	薬物相互作用の可能性
右記の値より大きい場合に薬物相互作用の可能性ありと推測される	NA	10	1.25	0.04	0.1 (FDA 2012) 0.02 (EMA 2012)	NA
P-gp	阻害せず	ND	NA	NA	ND	無
BCRP	2.0	320	NA	NA	0.039	有（腸）
OATP1B1	22	NA	1.05	0.05	NA	無いと考えられる
OATP1B3	52.5	NA	1.02	0.02	NA	無
OAT1	阻害せず	NA	NA	NA	ND	無
OAT2	阻害せず	NA	NA	NA	ND	無
OCT2	7.98	NA	NA	NA	0.010	無
MATE1	4.63	NA	NA	NA	0.017	無
MATE2-K	23.0	NA	NA	NA	0.003	無

NA　該当せず
ND　算出不能
$R = [I_2]/K_i$
a　$R_{in\ free} = 1 + [I_{in\ free}]/K_i$
b　$R_{in\ free} = [I_{in\ free}]/K_i$、$R_{imax} = [非結合型\ C_{max}]/K_i$

2.7.2.3.4.4.3.3　UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）の阻害

AZD9291 は UGT2B7 に対する阻害を示さなかったが、UGT1A1 に対しては検討した最大濃度において弱い阻害を示した（30 μM における阻害率は 42%）。80 mg の AZD9291 を投与したときの非結合型 C_{max} の値を用いて、FDA、EMA 及び MHLW のガイダンスが推奨する方法を用いて、AZD9291 が UGT 分子種を介した臨床上問題となるような薬物相互作用を引き起こす可能性を評価した。その結果、AZD9291 は肝臓の UGT1A1 を阻害する可能性は低いことが示された。投与後の消化管内での AZD9291 濃度は高いため、消化管における阻害は起こり得るが、臨床的な影響は不明である。

2.7.2.3.4.4.4　AZD9291 が及ぼす薬物相互作用を評価する臨床試験

臨床試験における曝露量と非臨床試験における薬物相互作用に関する考察に基づくと、AZD9291 は以下の薬剤に対して臨床で薬物相互作用を引き起こす可能性がある。

- 主に CYP3A4 で代謝される薬剤
- BCRP の基質となる薬剤

2.7.2.3.4.4.4.1 CYP3A4 の基質（シンバスタチン）との薬物相互作用（試験 D5160C00014）

試験 D5160C00014 において、進行 NSCLC 患者を対象に AZD9291 が CYP3A4 の代表的基質であるシンバスタチンの体内動態に及ぼす影響を評価し、AZD9291 の CYP3A4 に対する阻害及び誘導作用を検討した（2.7.2.2.2.2.7項及び治験総括報告書 第 5 部 5.3.3.4.3 項参照）。

AZD9291 を反復投与した後、シンバスタチンを併用投与すると、シンバスタチンの AUC 及び C_{max} 比（AZ9291 との併用投与／シンバスタチン単独投与）はそれぞれ 91.46（90%信頼区間：77.16%～108.41%）及び 77.08（90%信頼区間：63.41%～93.70%）であった（表 20参照）。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。なお、PBPK モデルを用いたシミュレーションの結果、シンバスタチンの C_{max} は平均で 71%（95%信頼区間：70%～73%）に低下し、AUC は平均で 68%（95%信頼区間：66%～70%）に低下するものと予測され、臨床試験で得られた成績と同程度であった。

表 16 シンバスタチンの C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果（試験 D5160C00014、薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	処置 [a]	例数	幾何最小二乗平均	比（AZD9291 併用投与／シンバスタチン単独投与）(%)	90%信頼区間 (%)
AUC (ng·h/mL)	シンバスタチン単独投与	46	80.36	NA	NA
	シンバスタチンと AZD9291 の併用投与	41	73.49	91.46	(77.16, 108.41)
C_{max} (ng/mL)	シンバスタチン単独投与	46	24.58	NA	NA
	シンバスタチンと AZD9291 の併用投与	43	18.95	77.08	(63.41, 93.70)

a 第 1 日にシンバスタチンを 40 mg の用量で投与し、第 3 日～第 30 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、第 31 日にシンバスタチン（用量：40 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を投与した。第 32 日に AZD9291 を 80 mg の用量で投与した（パート A）。

NA 該当せず

試験 D5160C00014 の治験総括報告書 表 14 より引用

2.7.2.3.4.4.4.2 BCRP の基質（ロスバスタチン）との薬物相互作用（試験 D5160C00019）

試験 D5160C00019 において、進行 NSCLC 患者を対象に AZD9291 が BCRP の代表的基質であるロスバスタチンの体内動態に及ぼす影響を評価し、AZD9291 の BCRP に対する阻害作用を検討した（2.7.2.2.2.2.8項及び及び治験総括報告書 第 5 部 5.3.3.4.4 項参照）。

試験 D5160C00019 の結果から、ロスバスタチンを AZD9291 と併用投与したとき、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（表 21参照）。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、体内動態が BCRP に依存し、治療域の狭い薬剤を服用している患者に AZD9291 を投与する際は AZD9291 により併用薬の曝露量が増加し、忍容性に変化の兆候がないか慎重に観察することが推奨される。[redacted] におけるロスバスタインの化合物ファイルは現時点でも改訂が行われており、トランスポーターとの相互作用の予測精度は改良中である。予備的に検討したところ、BCRP を介した相互作用の予測に関して現時点のモデルは十分ではなく、AZD9291 と BCRP 基質と相互作用の予測に [redacted] を用いるためにはモデルの改良が望まれる。

これらの成績を踏まえ、添付文書にて注意喚起を行う。

表 17　ロスバスタチンの C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果（試験 D5160C00019、薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	処置 [a]	例数	幾何最小二乗平均	比（AZD9291 併用投与／ロスバスタチン単独投与）(%)	90% 信頼区間(%)	変動係数 (%)
AUC (ng·h/mL)	ロスバスタチン単独投与	31	138.7	NA	NA	NA
	ロスバスタチンと AZD9291 の併用投与	32	186.7	134.63	(115.41, 157.07)	33.6
C_{max} (ng/mL)	ロスバスタチン単独投与	42	13.85	NA	NA	NA
	ロスバスタチンと AZD9291 の併用投与	39	23.80	171.92	(145.94, 202.53)	44.7

a　第 1 日にロスバスタチンを 20 mg の用量で投与し、第 4 日～第 31 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、第 32 日にロスバスタチン（用量：20 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。さらに、第 33 日及び第 34 日に AZD9291 を 80 mg の用量で投与した。

NA　該当せず

試験 D5160C00019 の治験総括報告書 表 14 より引用

2.7.2.3.4.4.4.3　4β-水酸化コレステロールを指標とした AZD9291 による CYP3A 誘導作用の検討

試験 D5160C00013、試験 D5160C00014 及び試験 D5160C00019 において、CYP3A 活性の内因性マーカーである 4β-水酸化コレステロールを測定することにより、AZD9291 による CYP3A 誘導作用を評価した。4β-水酸化コレステロールは CYP3A4 及び CYP3A5 によって生成し、消失半減期が長く、血漿中濃度の個体間変動が小さいことから、CYP3A4/5 のマーカーとして提唱されている（Diczfalusy et al 2009）。上記の 3 試験において、4β-水酸化コレステロールのベースライン値からの変化を表 18に示す。AZD9291 を 1 日 1 回 28 日間反復投与したとき、4β-水酸化コレステロールはベースライン値からの増加は僅かに約 10%であった。一方、CYP3A の強力な誘導剤であるリファンピシンを AZD9291 とともに 21 日間反復投与したとき、4β-水酸化コレステロー

ルの血漿中濃度は約 7 倍（680%）に増加した。以上の成績から、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。

表 18　血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度のベースライン値からの変化（ベースライン値に対する比）

記述統計量	試験 D5160C00013		試験 D5160C00014	試験 D5160C00019
	投与 28 日／投与 1 日の比 [a]	投与 48 日／投与 1 日の比 [b]	投与 31 日／投与 1 日の比 [a]	投与 32 日／投与 1 日の比 [a]
例数	36	30	43	34
幾何平均	1.101	6.823	1.087	1.153
90%信頼区間	1.002, 1.210	5.982, 7.782	1.04, 1.19	1.084, 1.225

a　AZD9291 単剤を 80 mg の用量で 1 日 1 回 28 日間反復投与した
b　AZD9291 単剤を 80 mg の用量で 1 日 1 回 28 日間反復投与した後、リファンピシン（用量：600 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用にて 21 日間反復投与した。

試験 D5160C00013、試験 D5160C00014 及び試験 D5160C00019 の成績から、CYP3A の代表的な基質であるシンバスタチン及び内因性マーカーである 4β-水酸化コレステロールに対する AZD9291 の影響は僅かであった。また、この結果は、*in vitro* 試験において AZD9291 は CYP3A に対する阻害及び誘導の両方の作用を示したものの、*in vivo* で AZD9291 を反復投与したときの CYP3A に対する影響は僅かであることを示唆するものであった。

2.7.2.3.4.4.5　AZ5104 及び AZ7550 が関与する薬物相互作用

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、その強度は AZD9291 と異なっていた。AZ5104 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。両代謝物は AZD9291 から主に CYP3A4/5 によって直接生成する。定常状態において両代謝物の体内動態は AZD9291 と同様であり、体循環中における曝露量はそれぞれ AZD9291 の約 10%である。このことは、各代謝物の体循環中における曝露量が AZD9291 由来の曝露量の 10%未満であることを示している。以上のことから、AZD9291 投与後の安全性及び有効性は主に AZD9291 が関与するものであると考えられる。また、*in vitro* 試験における変異型及び野生型 EGFR チロシンキナーゼに対する作用及びその選択性を考慮すると、AZ5104 は AZD9291 投与後の安全性及び有効性に関与する可能性が考えられるものの、AZ7550 の関与はほとんどないものと推察される。

両代謝物は非臨床試験の動物種において十分な曝露量が示されており、毒性試験での安全性評価は両代謝物の影響を含めて確立している。各代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の AUC はそれぞれ AZD9291 の AUC の 25%未満であり、[^{14}C]-AZD9291 投与由来の放射能の 10%未満であることから、FDA 及び EMA のガイダンス（FDA 2012、EMA 2012）に基づけば、これら代謝物について薬物相互作用を懸念する必要はない。しかしながら両代謝物が *in vitro* 試験において、CYP に対する弱い阻害作用を示しており、AZD9291 の薬物相互作用を検討する臨床試験においてこれらの代謝物も含めて薬物相互作用の有無を検討できるものと考える。

AZD9291 の単独投与に比べ、AZ5104 の AUC_{ss} は AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき約 8%増加し（試験 D5160C00012）、リファンピシンと併用投与したとき約 81%低下した（試験 D5160C00013）。当該成績から、イトラコナゾール又はリファンピシン投与に起因する CYP3A 活性の変化によって、AZ5104 の曝露量が AZD9291 と同程度に影響を受けることが示唆された。また、AZ5104 の生成速度よりも、AZ5104 の消失速度の方が CYP3A 活性の変化による影響が大きいことが示唆された。

AZD9291 の単独投与に比べ、AZ7550 の AUC_{ss} は AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき約 51%低下し（試験 D5160C00012）、リファンピシンと併用投与したとき約 30%増加した（試験 D5160C00013）。当該成績から、AZ7550 の消失速度よりも、AZ7550 の生成速度の方が CYP3A 活性の変化による影響が大きいことが示唆された。

AZD9291 をイトラコナゾール又はリファンピシンと併用投与したとき、単独投与時と同様に AZ5104 及び AZ7550 の曝露量（$C_{ss,max}$ 及び AUC_{ss}）は AZD9291 量よりもかなり低いことから、CYP3A が誘導又は阻害された状況においても、AZD9291 投与時の安全性及び有効性に対する AZ5104 及び AZ7550 の寄与は AZ9291 に比べ小さいものと推察される。

2.7.2.3.5 AZD9291 の薬力学、薬物動態－薬力学関係

2.7.2.3.5.1 薬力学、薬物動態－薬力学関係

薬力学及び薬物動態－薬力学関係を評価するために paired tumour biopsy サンプルが AURA 試験の第 I 相パートで採取されているが、解析は今後実施する計画であり、現時点ではデータは得られていない。このため、薬物動態－薬力学関係の評価として、安全性と有効性のデータを応答とした用量－応答関係又は曝露量－応答関係について解析を行った。

2.7.2.3.5.2 患者を対象とした試験における曝露量－応答関係

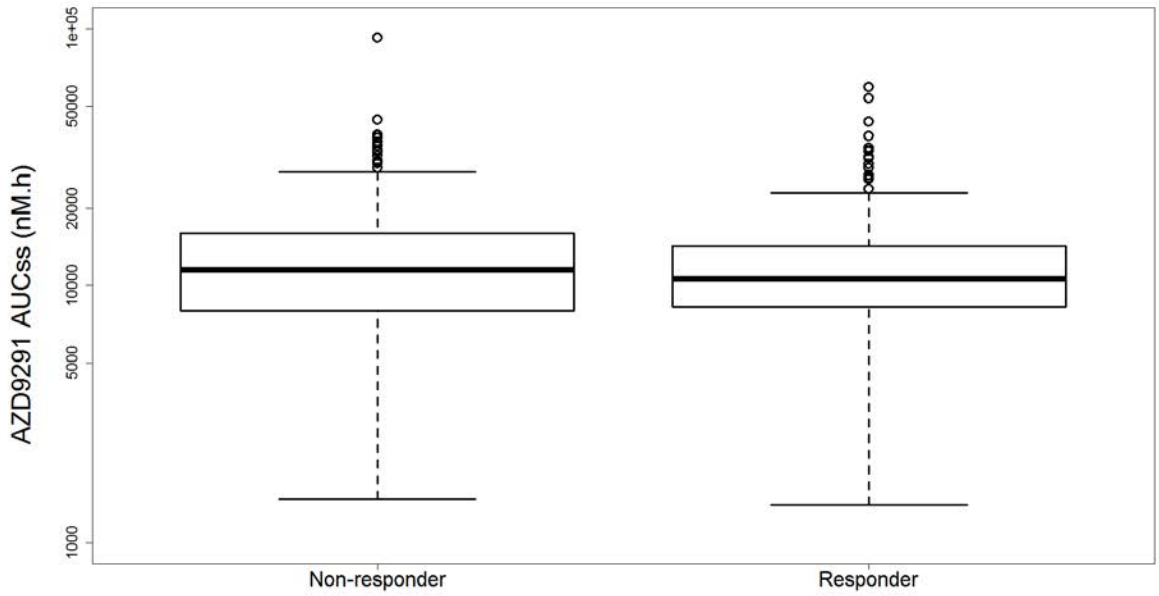
母集団薬物動態解析の最終モデルから推定された個別の AUC_{ss} を用いて有効性と安全性について曝露量－応答関係を評価した。

2.7.2.3.5.2.1 AZD9291 の曝露量と有効性の関連性

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 第 1.1 版に基づく有効性の評価結果、及び 80 mg 以外の用量を投与した AURA 試験の第 I 相コホートの用量拡大期における主治医判定に基づく有効性の評価結果から、EGFR-TKI 治療中あるいは治療後に病勢進行がみられた EGFR の T790M 変異陽性の進行性 NSCLC 患者における AZD9291 及び AZ5104 の AUC_{ss} と客観的奏効率、腫瘍径の最良変化率、及び奏効期間との間に明らかな関連性は認められなかった。しかしながら、AURA 試験の第 II 相延長コホートと AURA2 試験における患者の奏効期間は十分なものではないため、この結果の解釈には注意が必要である。

図 28に奏効例又は非奏効例別に AZD9291 の AUC_{ss} の箱ひげ図を示す。この結果は用量－応答解析で用量と応答に明確な関連性がなく、検討した全ての用量（20～240 mg）において有効性が認められたこと（第 5 部 5.3.5.3 項 用量設定の根拠参照）と合致するものであった。第 II 相試験において 80 mg を投与され、最も低い曝露量を示した患者の曝露量は、20 mg を投与され有効性を示した患者群の曝露量の幾何平均の約 2 倍であった。

図 28　　奏効例又は非奏効例別に示した AZD9291 の AUC_{ss} の箱ひげ図



2.7.2.3.5.2.2　　AZD9291 の曝露量と主要な有害事象との関連性

AURA 試験及び AURA2 試験の患者を対象に、典型的な EGFR-TKI の有害事象として知られている発疹、下痢及び発疹＋下痢の発現を評価したところ、発疹又は下痢が発現する確率は AZD9291 の AUC_{ss} の増加に伴い増加することが示唆された（図 29及び図 30参照：図中に示した 80 mg 投与時の AZD9291 の AUC_{ss} の平均、5%点、95%点は 80mg の AZD9291 を投与され曝露量－応答解析対象で利用可能であった 552 例の結果から算出した）。患者における発疹＋下痢の発現確率もまた曝露量の増加に伴い増加することが示唆された。この結果は 160 mg 以上の用量において発疹と下痢の発現頻度が用量依存的に増加していた結果（第 5 部 5.3.5.3 項 用量設定の根拠参照）と合致するものであり、臨床推奨用量として 80 mg を選択する根拠ともなっている。

AZD9291 又は AZ5104 の曝露量と ILD 又は ILD 様事象の発現の関連性について、最初に探索的に実施した視覚的評価（図 31参照）では決定的な結論は得られなかった。

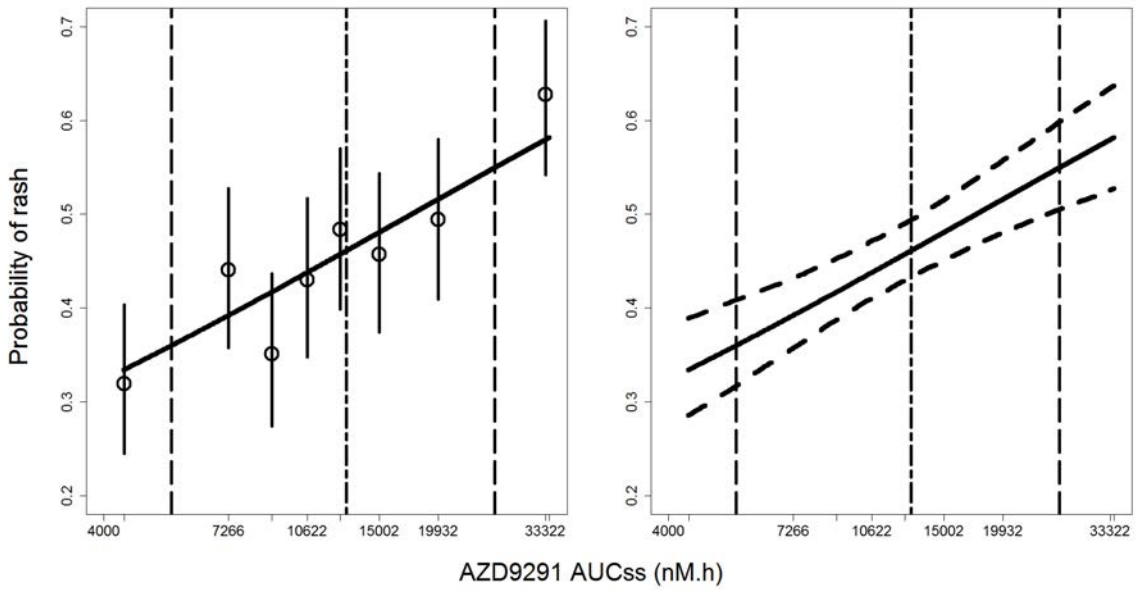
そこで、ILD 又は ILD 様事象の発現との関連性をさらに検討する目的で曝露量－応答解析を実施した。稀少イベント発現の解析に適用可能な penalized ロジスティック回帰分析の結果、患者が ILD 又は ILD 様事象を発現する確率は AZD9291 又は AZ5104 の曝露量の増加に伴って線形的に増加することが示唆された。AUC_{ss} の中央値に基づき、モデルにより予測された ILD 又は ILD 様事象の発現率は 40 mg、80 mg 及び 160 mg の用量でそれぞれ 1.0%（95%信頼区間：0.4%～2.3%）、2.4%（95%信頼区間：1.5%～3.9%）及び 6.1%（95%信頼区間：4.1%～9.1%)であった。

AZD9291 の投与開始後初期に、血小板数、好中球数及び白血球数の中央値にベースライン値からの低下が認められた。これらの血液学検査値の中央値は AZD9291 の投与開始後初期に低下した後、一定になった。このとき、多くの患者では CTCAE グレードに変化はないか、あるいはグレードの 1 段階の悪化であった。これら血液学検査値の変化は患者集団において、臨床上特に問題となるような続発性の症状発現に繋がることはなく、処置が必要になる症例は稀（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 411 例中 11 例［2.7%］）であった。詳細は臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.4 項参照のこと。

機構的モデル（Friberg et al 2002）を用いて AZD9291 の曝露量と血液学的検査値（血小板数、好中球数及び白血球数）の変化との関連性を評価した。血漿中濃度に依存しないモデルよりも、血漿中濃度に依存するモデルの方がデータを良好に記述することができたものの、両モデルともに目的関数（OFV）は同程度であったことから、当該所見の妥当性を示す根拠は十分ではないかも知れない。その理由として、大部分の患者は AZD9291 を 80 mg の用量で投与されており、その他の用量を投与された患者数が限られていたことが考えられた。性別は、白血球数の減少に及ぼす AZD9291 又は AZ5104 の作用に対して臨床上意味のある影響を及ぼす（男性では曝露量と細胞数の関係を表すパラメータ［傾き］が 20%緩やかであった）ことが示された。白血球及び好中球のモデルにおいて、白人では日本人及中国人以外のアジア人に比べ、傾きが緩やかであった。日本人及び中国人では特にそれ以外のアジア人と差異は認められなかった。AZD9291 を 80 mg の用量で投与したとき、12 週時点での好中球数、白血球数及び血小板数はそれぞれベースライン値に比べ、それぞれ 31.1%、27.2%及び 31.9%程度減少することが予測された。ベースライン値からの減少率が大きい患者（1000 例分のシミュレーションデータの 5 パーセント点）では、好中球数、白血球数及び血小板数はベースライン値からそれぞれ 74.0%、63.8%及び 57.7%程度減少するものと予測された。これらの血小板数、好中球数及び白血球数の低下の程度は個々の患者のベースライン値に依存し、ベースライン値の高い患者の方が低下の程度（絶対値）は大きい傾向にあった。現時点まで、血小板数、好中球数及び白血球数の低下が感染症又は出血の事象に関連するといった報告は認められていない（臨床的安全性 2.7.4.3.1.1 項参照）。

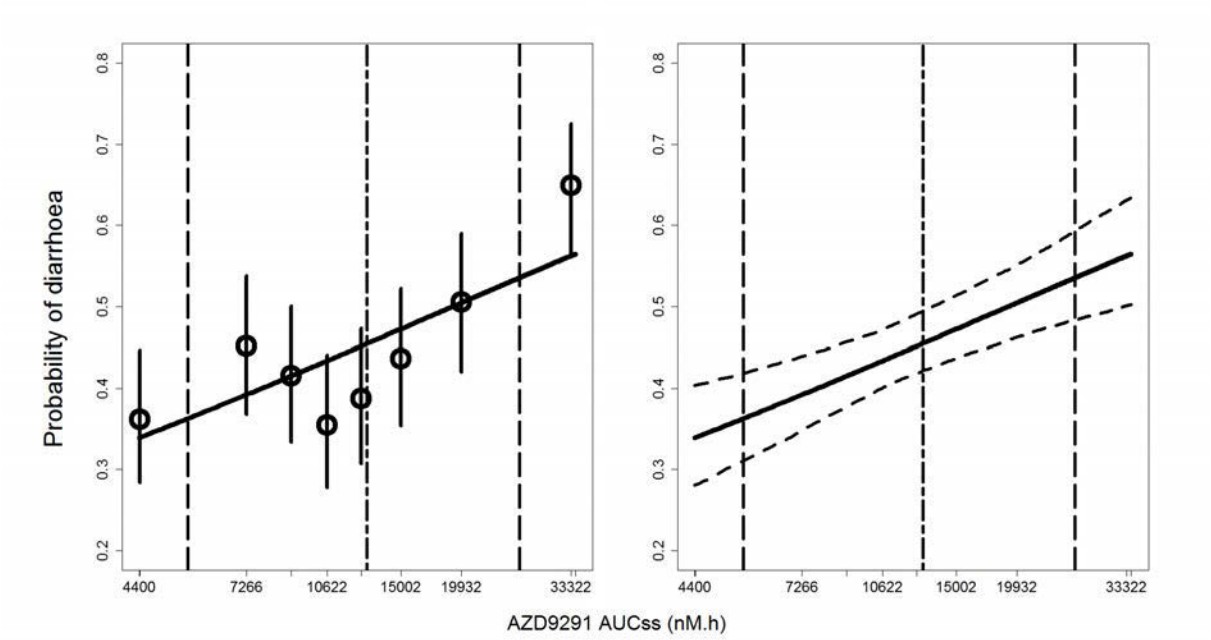
図 29　　発疹の発現確率の実測値とロジスティック回帰モデルによる予測曲線



[redacted]

Abbreviations: AUC_{ss} = area under the concentration-time curve (AUC) at steady-state (ss) conditions (AUC_{ss}) for a 24-hour dosing interval; CI = confidence interval.
Note: Categories of AZD9291 AUC_{ss} were created from 8 quantiles of AUC_{ss} (with equal probability = 0.125); the continuous line is the model prediction. The right panel shows the model prediction including 90% CI (dashed lines) on the prediction. The vertical lines show the mean (5^{th} –95^{th} percentiles) of AZD9291 AUC_{ss} in patients receiving 80-mg AZD9291: 12802 (5524–26140) nM.h.

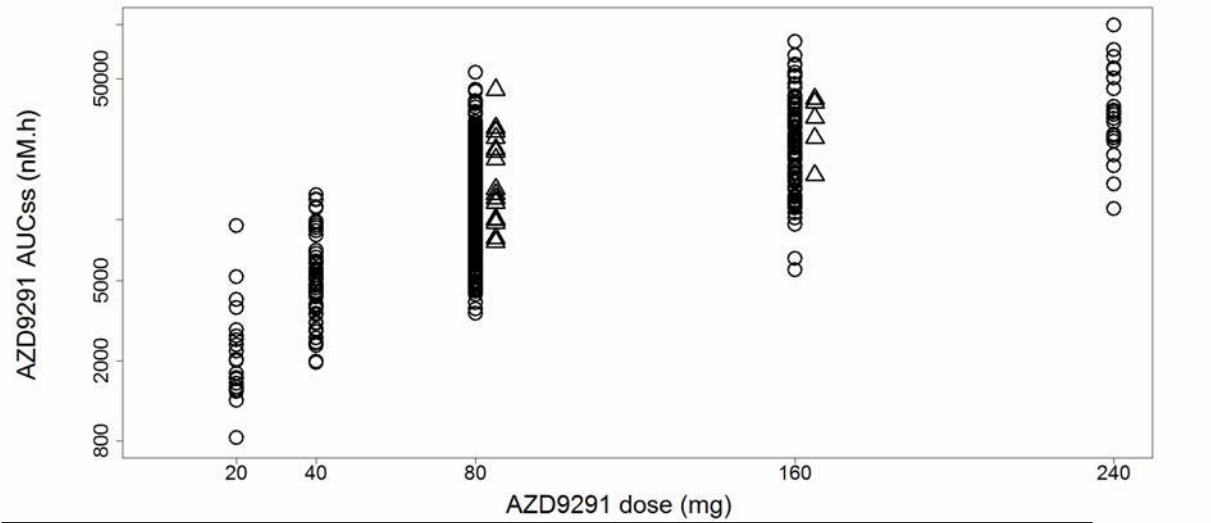
図 30　　下痢の発現確率の実測値とロジスティック回帰モデルによる予測曲線



[redacted]

Abbreviations: AUC_{ss} = area under plasma concentration-time curve during any dosing interval at steady state; CI = confidence interval.
Note: Categories of AZD9291 AUC_{ss} were created from 8 quantiles of AUC_{ss} (with equal probability = 0.125); the continuous line is the model prediction. The right panel shows the model prediction including 90% CI (dashed lines) on the prediction. The vertical lines show the mean (5^{th}–95^{th} percentiles) of AZD9291 AUC_{ss} in patients receiving 80-mg AZD9291: 12802 (5524–26140) nM.h.

図 31　　ILD 又は ILD 様事象の発現と AZD9291 の AUC の関連性



[redacted]

Note: The triangles highlight patients who had interstitial lung disease (ILD) or ILD-like events.

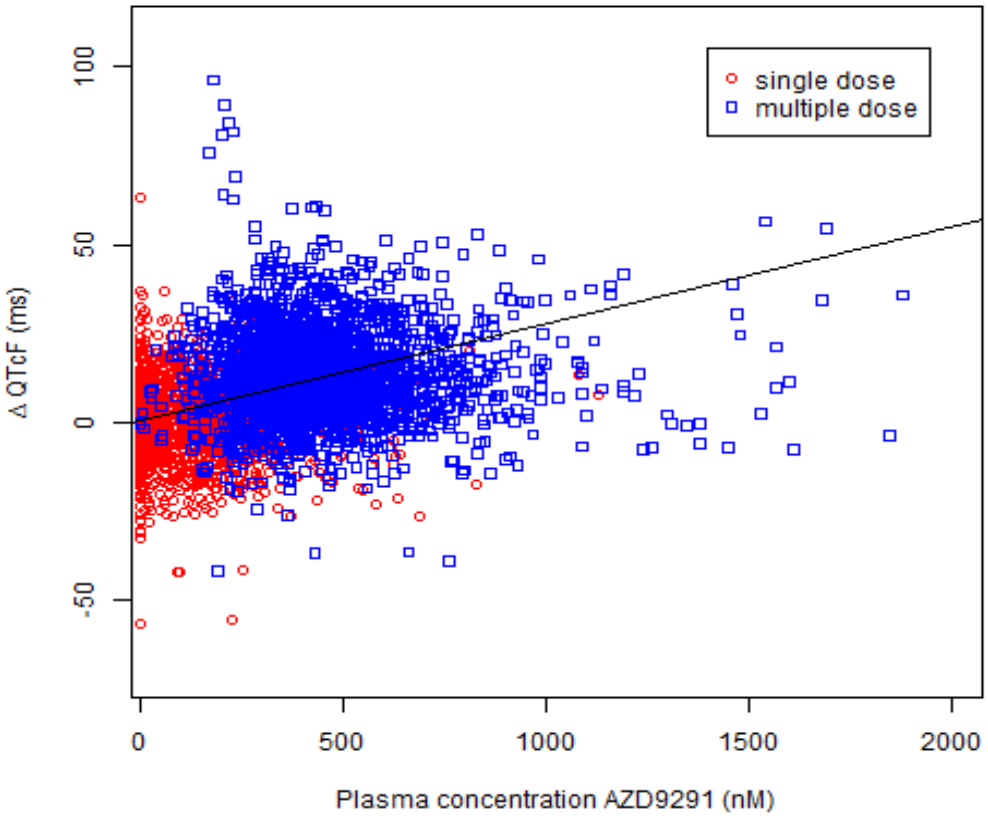
2.7.2.3.5.2.3 AZD9291 の曝露量と QT/QTc 間隔との関連性

AZD9291 の単回及び反復投与により AZD9291 が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を頑健に評価するために、AURA2 試験においてデジタル心電図を AZD9291 の投与前（ベースライン）及び投与後に同時点で頻回に測定した。AZD9291 投与後には、デジタル心電図の測定と同時点の血漿中 AZD9291 濃度を測定することにより、AZD9291 を単回又は反復投与したときの QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。血漿中 AZD9291 濃度と QTcF（Fredericia の補正式を用いて心拍数に対して補正した QT 間隔）との関連性を解析したところ、AURA2 試験において明確な薬物に関連する QTcF の延長が認められた（図 32参照）。線形混合効果モデルで解析した結果、血漿中 AZD9291 濃度が 10 nM 上昇するごとに QTcF は 0.271 ms（90%信頼区間：0.241～0.301 ms）延長した。このことから、臨床推奨用量（80 mg）での AZD9291 の曝露量（$C_{ss,max}$）において、QTcF は 14.2 ms（90%信頼区間の上限値：15.8 ms）延長するものと予測された。AURA2 試験において、全測定時点を通して時間を一致させたベースラインから投与 6 週までの QTcF 延長の平均は 14.5 ms（90%信頼区間 14.0～15.0 ms）で、全ての測定時点での 90%信頼区間の上限値は 17.5 ms であった。

AURA2 試験のデータに加え、AURA 試験の第 I 相パートのデータを用いて AZD9291 の曝露量と QT/QTc 間隔との関連性を評価したところ、その関連性はシグモイド E_{max} モデルで良好に記述された（図 33参照）。AURA2 試験のデータのみを用いた解析結果に比べ、AURA 試験の第 I 相パート及び AURA2 試験の併合データを用いた解析では、ΔQTcF は僅かに小さく推定され、AURA 試験の第 I 相パート及び AURA2 試験の併合解析では臨床推奨用量である 80 mg 及び治療域を超える 240 mg でそれぞれ 10.9 ms（90%信頼区間の上限：11.7 ms）及び 11.7 ms（90%信頼区間の上限：12.7 ms）と推定された。

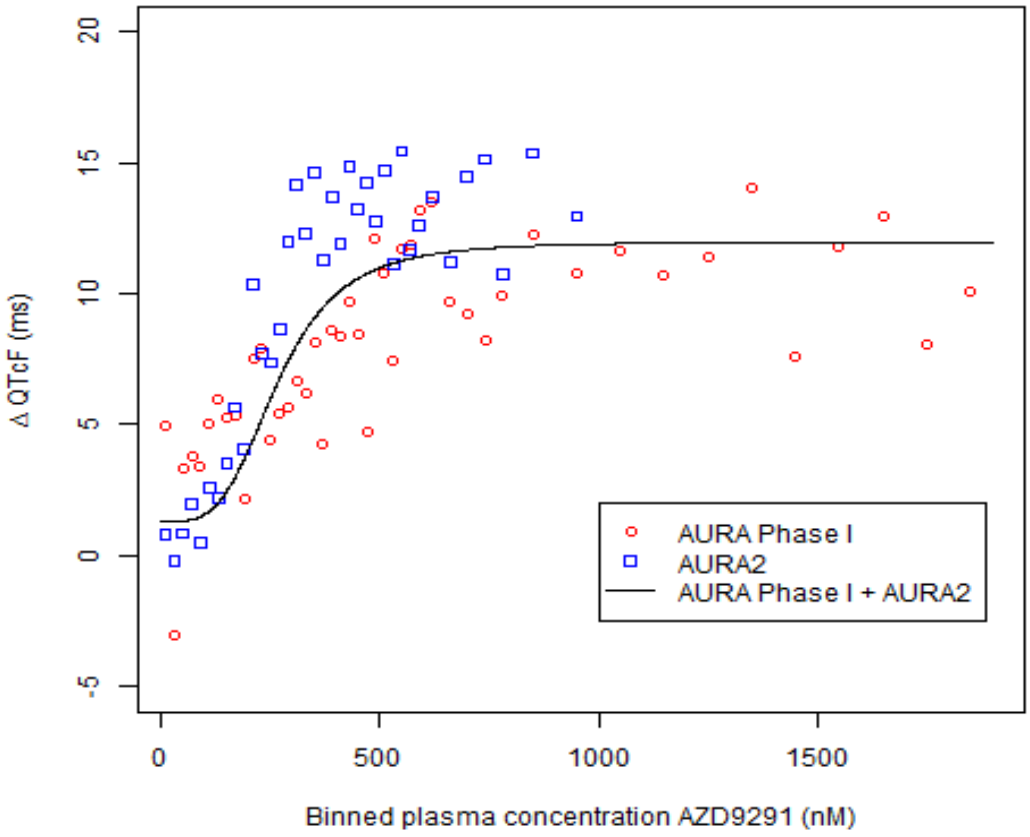
AURA 試験の第 II 相延長コホートでは、QTcF の評価時点が投与前（ベースライン）と投与後で一致していなかったが、サイクル 3 第 1 日における QTcF のベースライン値からの変化量の中央値は 14.7 ms であった。AURA 試験の第 I 相パートでは、QTcF の延長が認められ、サイクル 3 第 1 日までにプラトーに到達した。サイクル 3 第 1 日における全ての用量群における QTcF のベースライン値からの変化量の中央値は 12.3 ms であり、20 mg、40 mg、80 mg、160 mg 及び 240 mg 群における QTcF のベースライン値からの変化量の中央値はそれぞれ 4.0 ms、9.0 ms、12.8 ms、16.0 ms 及び 14.5 ms であった。AURA 試験の第 I 相パートの 80 mg 群のサイクル 3 第 1 日における QTcF のベースライン値からの変化量の中央値は 12.8 ms であり、この結果は AURA2 試験及び AURA 試験の第 II 相延長コホートの結果と同程度であった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.5 項参照）。

図 32　　血漿中 AZD9291 濃度に対する ΔQTcF の散布図及び AURA2 試験のデータを用いて線形混合効果モデルから得られた回帰直線



注　　実線は AURA2 試験のデータを用いて線形混合効果モデルから得られた回帰直線を示す

図 33　　血漿中 AZD9291 濃度に対する ΔQTcF の散布図並びに AURA 試験の第 I 相パート及び AURA2 試験の併合データを用いてシグモイド E_{max} モデルから得られた回帰直線



注　　実線は AURA 試験の第 I 相パート及び AURA2 試験の併合データを用いてシグモイド E_{max} モデルから得られた回帰曲線を示す

2.7.2.3.5.2.4　　臨床推奨用量

臨床推奨用量（一日用量）は頑健な非臨床及び臨床データパッケージに基づいて決定した。AURA の第 I 相パートは、治療歴のある患者における用量漸増コホート（31 例）と用量拡張コホート（252 例）で十分な例数があり、合計 283 例の被験者において検討された AZD9291 の用量は 20 mg、40 mg、80 mg、160 mg 及び 240 mg であったことから、頑健な用量選択が可能であったと考えられる。これら 283 例のうち 103 例では臨床推奨用量（一日用量）の 80 mg をカプセル剤として投与されている。

AURA 試験の第 I 相パートのデータに基づき、安全性及び有効性に関する用量－応答モデルを構築した。安全性及び有効性に関する曝露量－応答モデルの構築には AURA 試験の第 I 相パート及び第 II 相試験（AURA 試験の第 II 相パート（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 試験に組み入れられた進行 NSCLC 患者は、被験者背景のみならず腫瘍の変異状態を含めて病態が目的とする患者集団に合致している。以下の結果から 80mg の 1 日 1 回経口投与を臨床推奨用量とする。

- 非臨床の薬物動態－薬力学モデルから、腫瘍増殖の最大阻害を示す曝露量は臨床での 80 mg 投与時の曝露量と同程度であり、さらに投与量を増やしてもこれ以上のベネフィットは得られなかった。
- 非臨床の薬物動態－薬力学モデルから、脳転移に対する効果は 80 mg の方が 40 mg よりも良好である可能性が示唆された。
- 母集団薬物動態解析の結果、患者の年齢、性別、体重、民族、喫煙習慣により用量調整は必要ないと示唆されたことから、AZD9291 を固定用量とすることは妥当と考えられる。
- AZD9291 を 80 mg の用量で投与された進行 NSCLC 患者で最も低かった曝露量は、20 mg を 1 日 1 回投与して定常状態に到達したときの AUC_{ss} の幾何平均の約 2 倍であった。このことから、80 mg を投与することで患者の曝露量は、奏効例が認められた用量である 20 mg を投与したときの曝露量を上回る。
- 20～240 mg の用量範囲で有効性が確認されたが、160 mg 以上の用量で更なる有効性のベネフィットが得られる可能性は低いと考えられた。第 I 相試験及び第 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 の用量で高い有効性が示された。第 I 相試験からは、80 mg の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 の用量でも高い客観的奏効率と腫瘍縮小効果が得られたが、曝露量のばらつきを考慮すると、40 mg の用量では、一部の患者では曝露量が最低用量（20 mg）における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臨床効果が限られる可能性があった（臨床的有効性 2.7.3 項参照）。
- 安全性の観点からは、80 mg を超える用量においては皮膚障害、爪に対する影響及び下痢といった有害事象の発現率及び重症度が増加し、160 mg 及び 240 mg の用量では重度（Grade 3 以上）の事象の発現率が高かった。また、減量に至った有害事象の発現率は 160 mg 群では 20.3%、240 mg 群では 57.1%であり、80 mg 群での発現率（1%）と比べて高かった（臨床的安全性 2.7.4 項参照）。

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 mg、40 mg 及び 80 mg の用量で臨床効果が認められた一方で、忍容性は 80 mg に比べ 160 mg 及び 240 mg の用量で低くなり、発疹及び下痢の発現率及び程度は用量依存的であった。AZD9291 の曝露量に被験者間でばらつきがあること、適応が進行性の癌であることから、可能な限り多くの EGFR T790M 変異陽性の進行 NSCLC 患者において AZD9291 の体循環中及び脳内の曝露量が最も適切に得られる用量を設定することが重要である。

臨床推奨用量（一日用量）の 80 mg は明確なリスク・ベネフィット バランスを示し、EGFR T790M 変異陽性の進行 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を最小化し、かつ用量変更の必要性は最小限であった。当該臨床推奨用量であれば、患者間での曝露量のばらつき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。用量及び用量調節に関する詳細なデータは第 5 部 5.3.5.3 項 用量設定の根拠を参照のこと。

2.7.2.4　特別な試験

特別な試験又は前項までに記載した試験の追加試験は実施していない。

2.7.2.5　付録

2.7.2.5.1　AZD9291、AZ5104 又は AZ7550 の薬物動態パラメータの要約

表 19　　健康被験者に AZD9291 を単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与製剤、投与期間・投与経路、採血時点）	用量	AZD9291 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						
					C_{max} (nM)	t_{max}[a] (h)	AUC (nM·h)	$t_{½}$[b] (h)	CL/F[b] (L/h)	V_Z/F[b] (L)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)
試験 D5160C00011／5.3.3.1.1 項	第 I 相、単施設、非無作為化、非盲検、単回投与試験	健康被験者 8 例 性別：男性 8 例 年齢：42 歳（30~65 歳） 体重：85.0 kg（71.0~97.0 kg） 人種：黒人/アフリカ系アメリカ人 3 例、白人 5 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系以外 8 例	[^{14}C]-AZD9291、経口液剤、単回経口投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、 8、10、12、18、24、36、48、72、96、120、144、168、336、504、672、840、1008 及び 2016 時間	20 mg	29.9 (8, 21.5)	6.00 (6.00-8.12) (8)	1590 (8, 36.2)	61.2 (8, 10.8)	26.7 (8, 10.6)	2260 (8, 618)	1010 (8, 27.5)

a　中央値（範囲）（例数）
b　算術平均（例数、標準偏差）

表 20　　健康被験者に AZD9291 を単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者、例数、人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				
					C_{max} (nM)	t_{max}[a] (h)	AUC (nM·h)	$t_{½}$[b] (h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)
試験 D5160C00011／5.3.3.1.1 項	第 I 相、単施設、非無作為化、非盲検、単回投与試験	健康被験者 8 例 性別：男性 8 例 年齢：42 歳（30~65 歳） 体重：85.0 kg（71.0~97.0 kg） 人種：黒人/アフリカ系アメリカ人 3 例、白人 5 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系以外 8 例	[^{14}C]-AZD9291、経口液剤、単回経口投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、 1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、18、24、36、48、72、96、120、144、168、336、504、672、840、1008 及び 2016 時間	20 mg	1.41 (8, 27.3)	6.00 (6.00-36.00) (8)	143 (7, 29.6)	55.2 (8, 14.3)	72.1 (8, 24.4)

a　中央値（範囲）（例数）
b　算術平均（例数、標準偏差）

表 21　　健康被験者に AZD9291 を単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				
					C_{max} (nM)	t_{max}[a] (h)	AUC (nM·h)	$t_{½}$[b] (h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)
試験 D5160C00011／5.3.3.1.1 項	第 I 相、単施設、非無作為化、非盲検、単回投与試験	健康被験者 8 例 性別：男性 8 例 年齢：42 歳（30~65 歳） 体重：85.0 kg（71.0~97.0 kg） 人種：黒人/アフリカ系アメリカ人 3 例、白人 5 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系以外 8 例	[^{14}C]-AZD9291、経口液剤、単回経口投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、 1、1.5、2、3、4、6、 8、10、12、18、24、36、48、72、96、 120、 144、 168、336、504、672、840、1008 及び 2016 時間	20 mg	0.957 (8, 17.2)	36.00 (6.00-48.00) (8)	132 (7, 19.9)	82.0 (8, 12.7)	50.9 (8, 15.4)

a　中央値（範囲）（例数）
b　算術平均（例数、標準偏差）

表 22　　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZD9291 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						
					C_{max} (nM)	t_{max} [b] (h)	AUC (nM·h)	$t_{½}$ [c] (h)	CL/F [c] (L/h)	V_z/F [c] (L)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)
AURA 試験の第 I 相コホート サイクル 0 ／ 5.3.5.1.1 項	非盲検用量漸増多施設共同第 I/II 相試験 用量漸増コホート：カプセル剤を単回投与した後に反復投与を開始	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者 **二次治療以降の患者集団：** 283 例 性別：男性 108 例、女性 175 例 年齢：60.0 歳（28~ 88 歳）[a] 人種：白人 89 例、黒人/アフリカ系アメリカ 3 例、アジア人 173 例、その他 3 例、不明 15 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 4 例、アフリカ人 2 例、アフリカ系アメリカ人 1 例、アフリカ系カリブ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）93 例、中国人 55 例、日本人 24 例、その他 103 例 **一次治療の患者集団：** 60 例 性別：男性 15 例、女性 45 例 年齢：63.5 歳（38~91）[a] 人種：白人 14 例、アジア人 43 例、アメ	AZD9291 、カプセル剤（力価：20 mg 及び 40 mg）、単回経口投与 採血時点：投与前、投与後 0.5 、 1 、 1.5 、 2 、 3 、 4 、 6 、 8 、 10 、 12 、 24 、 48 、 72 、 120 及び 168 時間	20 mg	39.03 (6, 68.92)	7.05 (6.00-23.97) (6)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	1621 (6, 83.77)
				40 mg	74.29 (6, 60.65)	6.95 (3.00-23.88) (6)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	2658 (6, 41.93)
				80 mg	131.5 (6, 83.18)	7 (2.93-24.1) (6)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	5102 (6, 69.89)
				160 mg	430.1 (5, 58.87)	8 (3.97-12) (5)	24610 (3, 48.44)	50.3 (3, 4.2)	13.9 (3, 6.2)	1028 (3, 493.4)	15480 (5, 68.55)

表 22　　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZD9291 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						
					C_{max} (nM)	t_{max} [b] (h)	AUC (nM·h)	$t_{½}$ [c] (h)	CL/F [c] (L/h)	V_z/F [c] (L)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)
		リカ/アラスカ先住民 1 例、その他 1 例、不明 1 例 民族：アメリカ先住民 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）14 例、中国人 14 例、日本人 15 例、その他 16 例		240 mg	458.7 (7, 77.84)	5.93 (4.00-11.98) (7)	29360 (6, 77.11)	47.3 (6, 9.5)	20.1 (6, 15.2)	1274 (6, 740.5)	16600 (7, 77.25)
	拡大コホート：第 I 相試験用錠剤を単回投与した後に反復投与を開始	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者 12 例 性別：男性 4 例、女性 8 例 年齢：57.5 歳（42~74 歳）[a] 人種：白人 7 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人 4 例 民族：アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）2 例、中国人 1 例、その他 8 例	AZD9291、第 I 相試験用錠剤、単回経口投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、120 及び 168 時間	80 mg	198.3 (11, 78.87)	6 (2.07-23.83) (11)	10590 (9, 58.04)	48.6 (9, 6.5)	16.9 (9, 7.9)	1216 (9, 604.1)	7388 (10, 68.49)

表 22　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZD9291 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						
					C_{max} (nM)	t_{max} [b] (h)	AUC (nM·h)	$t_{½}$ [c] (h)	CL/F [c] (L/h)	V_z/F [c] (L)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)
AURA2 試験、サイクル 1 第 1 日／ 5.3.5.1.3 項	非盲検、単群、固定用量（減量可）、多施設共同第 II 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、EGFR に活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者 210 例 性別：男性 64 例、女性 146 例 年齢 64.0 歳（35~88 歳）[a] 体重：59.0 kg（35~106 kg） 人種：白人 72 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 3 例、アジア人 132 例、ハワイ諸島/太平洋諸島先住民 1 例、その他 2 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 5 例、アジア人（日本人/中国人以外）35 例、中国人 51 例、日本人 46 例、その他 67 例 喫煙習慣：非喫煙者 160 例、喫煙者 2 例、元喫煙者 48 例	AZD9291、フィルムコーティング錠（力価：40 mg 及び 80 mg）、1 日 1 回反復経口投与の初回投与 採血時点：投与前、投与後 1、2、4、6 及び 8 時間	80 mg	195.9 (178, 66.74)	5.93 (2.02-8.58) (178)	968.3 [d] (178, 78.26)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	NC (0, NC)

a　日本人進行 NSCLC 患者は 20 歳以上の被験者のみを試験に組み入れた
b　中央値（範囲）（例数）
c　算術平均（例数、標準偏差）
d　$AUC_{(0-8)}$
NC　算出せず

表 23　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				
					C_{max} (nM)	t_{max} [b] (h)	AUC (nM·h)	$t_{½}$ [c] (h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)
AURA 試験の第 I 相パート、サイクル 0 ／ 5.3.5.1.1 項	非盲検用量漸増多施設共同第 I/II 相試験の第 I 相パート 用量漸増コホート：カプセル剤を単回投与した後に反復投与を開始	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者 **二次治療以降の患者集団：** 283 例 性別：男性 108 例、女性 175 例 年齢：60.0 歳（28~ 88 歳）[a] 人種：白人 89 例、黒人/アフリカ系アメリカ 3 例、アジア人 173 例、その他 3 例、不明 15 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 4 例、アフリカ人 2 例、アフリカ系アメリカ人 18 例、アフリカ系カリブ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）93 例、中国人 55 例、日本人 24 例、その他 103 例 **一次治療の患者集団：** 60 例 性別：男性 15 例、女性 45 例 年齢：63.5 歳（38~ 91 歳）[a] 人種：白人 14 例、アジア人 43 例、アメリカ/アラスカ先住民 1 例、その他 1 例、不明 1 例 民族：アメリカ先住民 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）14 例、中国人 14 例、日本人 15 例、その他 16 例	AZD9291、カプセル剤（力価：20 mg 及び 40 mg）、単回経口投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、120 及び 168 時間	20 mg	1.41 (6,55.75)	16.96 (6-73.02) (6)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	75.93 (6, 47.1)
				40 mg	4.14 (6, 41.15)	23.94 (7.9-71.93) (6)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	237.8 (6, 43.63)
				80 mg	7.92 (6, 59.41)	24.01 (4-24.1) (6)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	453.2 (6, 65.69)
				160 mg	16.94 (5, 55.91)	24.17 (5.92-48.1) (5)	2278 (2, 96.12)	55.3 (2, 3.9)	913.4 (5, 71.01)
				240 mg	19.72 (7, 105.8)	23.93 (11-72.12) (7)	2988 (2, 168.6)	52.2 (2, 3.1)	1155 (7, 103)

表 23　　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				
					C_{max} (nM)	t_{max} [b] (h)	AUC (nM·h)	$t_{½}$ [c] (h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)
	拡大コホート（80 mg 錠群）：第 I 相試験用錠剤を単回投与後に反復投与を開始	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者 12 例 性別：男性 4 例、女性 8 例 年齢：57.5 歳（42~74 歳）[a] 人種：白人 7 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人 4 例 民族：アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）2 例、中国人 1 例、その他 8 例	AZD9291、第 I 相試験用錠剤、単回経口投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、120 及び 168 時間	80 mg	8.74 (11, 63.74)	23.83 (6-48.95) (11)	925.2 (5, 87.69)	53.1 (5, 11.7)	477.4 (10, 67.2)

表 23　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				
					C_{max} (nM)	t_{max} [b] (h)	AUC (nM·h)	$t_{½}$ [c] (h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)
AURA2 試験、サイクル 1 第 1 日／5.3.5.1.3 項	非盲検、単群、固定用量（減量可）、多施設共同第 II 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、EGFR に活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者 210 例 性別：男性 64 例、女性 146 例 年齢 64.0 歳（35~88 歳）[a] 体重：59.0 kg（35 ~ 106 kg） 人種：白人 72 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 3 例、アジア人 132 例、ハワイ諸島/太平洋諸島先住民 1 例、その他 2 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 5 例、アジア人（日本人/中国人以外）35 例、中国人 51 例、日本人 46 例、その他 67 例 喫煙習慣：非喫煙者 160 例、喫煙者 2 例、元喫煙者 48 例	AZD9291、フィルムコーティング錠（力価：40 mg 及び 80 mg）、1 日 1 回反復経口投与の初回投与 採血時点：投与前、投与後 1、2、4、6 及び 8 時間	80 mg	6.60 (178, 78.0)	7.83 (3.88- 8.70) (178)	30.78[d] (178, 89.8)	NC (0, NC)	NC (0, NC)

a　日本人進行 NSCLC 患者は 20 歳以上の被験者のみを試験に組み入れた
b　中央値（範囲）（例数）
c　算術平均（例数、標準偏差）
d　$AUC_{(0-8)}$
NC　算出せず

表 24　　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				
					C_{max} (nM)	t_{max} [b] (h)	AUC (nM·h)	$t_{½}$ [c] (h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)
AURA 試験の第 I 相パート、サイクル 0／5.3.5.1.1 項	非盲検用量漸増多施設共同第 I/II 相試験 用量漸増コホート：カプセル剤を単回投与した後に反復投与を開始	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者 **二次治療以降の患者集団：** 283 例 性別：男性 108 例、女性 175 例 年齢：60.0 歳（28~ 88 歳）[a] 人種：白人 89 例、黒人/アフリカ系アメリカ 3 例、アジア人 173 例、その他 3 例、不明 15 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 4 例、アフリカ人 2 例、アフリカ系アメリカ人 1 例、アフリカ系カリブ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）93 例、中国人 55 例、日本人 24 例、その他 103 例 **一次治療の患者集団：** 60 例 性別：男性 15 例、女性 45 例 年齢：63.5 歳（38~ 91 歳）[a] 人種：白人 14 例、アジア人 43 例、アメリカ/アラスカ先住民 1 例、その他 1 例、不明 1 例 民族：アメリカ先住民 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）14 例、中国人 14 例、日本人 15 例、その他 16 例	AZD9291、カプセル剤（力価：20 mg 及び 40 mg）、単回経口投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、120 及び 168 時間	20 mg	0.87 (6, 37.38)	18.025 (6-73.02) (6)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	48.13 (6, 34.93)
				40 mg	2.42 (6, 80.31)	23.94 (8-71.93) (6)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	138.5 (6, 83.82)
				80 mg	4.66 (6, 65.99)	47.27 (10-71.95) (6)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	276.5 (6, 69.03)
				160 mg	10.59 (5, 27.19)	12 (5.92-48.1) (5)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	575.2 (5, 43.07)
				240 mg	14.54 (7, 109.8)	12 (7.95-72.42) (5)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	846.7 (7, 113.2)

表 24　　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				
					C_{max} (nM)	t_{max} [b] (h)	AUC (nM·h)	$t_{½}$ [c] (h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)
	拡大コホート（80 mg 錠群）：第 I 相試験用錠剤を単回投与した後に反復投与を開始	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者 12 例 性別：男性 4 例、女性 8 例 年齢：57.5 歳（42~74 歳）[a] 人種：白人 7 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人 4 例 民族：アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）2 例、中国人 1 例、その他 8 例	AZD9291、第 I 相試験用錠剤、単回経口投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、120 及び 168 時間	80 mg	5.64 (11, 49.84)	23.4 (3.88-24.33) (11)	NC (0, NC)	NC (0, NC)	342.7 (10, 52.4)

表 24　　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				
					C_{max} (nM)	t_{max} [b] (h)	AUC (nM·h)	$t_{½}$ [c] (h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)
AURA2 試験、サイクル 1 第 1 日／ 5.3.5.1.3 項	非盲検、単群、固定用量（減量可）、多施設共同第 II 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、EGFR に活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者 210 例 性別：男性 64 例、女性 146 例 年齢 64.0 歳（35~88 歳）[a] 体重：59.0 kg（35~106 kg） 人種：白人 72 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 3 例、アジア人 132 例、ハワイ諸島/太平洋諸島先住民 1 例、その他 2 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 5 例、アジア人（日本人/中国人以外）35 例、中国人 51 例、日本人 46 例、その他 67 例 喫煙習慣：非喫煙者 160 例、喫煙者 2 例、元喫煙者 48 例	AZD9291、フィルムコーティング錠（力価：40 mg 及び 80 mg）、1 日 1 回反復経口投与の初回投与 採血時点：投与前、投与後 1、2、4、6 及び 8 時間	80 mg	3.50 (178, 77.8)	7.86 (3.87-8.70) (178)	15.81[d] (178, 89.8)	NC (0, NC)	NC (0, NC)

a　日本人進行 NSCLC 患者は 20 歳以上の被験者のみを試験に組み入れた
b　中央値（範囲）（例数）
c　算術平均（例数、標準偏差）
d　$AUC_{(0-8)}$
NC　算出せず

表 25　　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に反復経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZD9291 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ [b] (h)	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)	CL_{ss}/F [c] (L/h)
AURA 試験の第 I 相パート、サイクル 2 第 1 日　／ 5.3.5.1.1 項	非盲検用量漸増多施設共同第 I/II 相試験 用量漸増コホート	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者 **二次治療以降の患者集団：** 283 例 性別：男性 108 例、女性 175 例 年齢：60.0 歳（28~ 88 歳）[a] 人種：白人 89 例、黒人/アフリカ系アメリカ 3 例、アジア人 173 例、その他 3 例、不明 15 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 4 例、アフリカ人 2 例、アフリカ系アメリカ人 1 例、アフリカ系カリブ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）93 例、 中国人 55 例、日本人 24 例、その他 103 例 **一次治療の患者集団：** 60 例 性別：男性 15 例、女性 45 例 年齢：63.5 歳（38~91 歳）[a] 人種：白人 14 例、アジア人 43 例、アメリカ/アラスカ先住民 1 例、その他 1 例、不明 1 例 民族：アメリカ先住民 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）14 例、中国人 14 例、日本人 15 例、その他 16 例	AZD9291、カプセル剤（力価：20 mg 及び 40 mg）、1 日 1 回反復経口投与 採血時点：投与前、投与後 1、1.5、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間	20 mg	106.4 (7, 72.48)	8 (4-24) (7)	1964 (7, 72.75)	51.17 (7, 88.36)	23.99 (7, 13.53)
				40 mg	306.2 (45, 45.2)	6 (2-12) (45)	5640 (45, 44.3)	179.3 (45, 50.03)	15.49 (45, 6.816)
				80 mg	627 (111, 54.03)	4.08 (0.97-12) (111)	12000 (111, 52.17)	389.8 (111, 57.03)	14.94 (111, 7.109)
				160 mg	1250 (82, 49.1)	4.125 (1.5-12) (82)	23920 (81, 49.26)	793.5 (81, 54.52)	14.99 (81, 7.942)
				240 mg	1491 (18, 41.77)	5.965 (2.05-8) (18)	28310 (18, 43.01)	929.1 (18, 55.38)	18.46 (18, 8.348)

表 25　　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に反復経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZD9291 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ [b] (h)	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)	CL_{ss}/F [c] (L/h)
	拡大コホート（80 mg 錠群）	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者 12 例 性別：男性 4 例、女性 8 例 年齢：57.5 歳（42~74 歳）[a] 人種：白人 7 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人 4 例 民族：アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）2 例、中国人 1 例、その他 8 例	AZD9291、第 I 相試験用錠剤、1 日 1 回反復経口投与 採血時点：投与前、投与後 1、1.5、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間	80 mg	544.7 (10, 45.65)	5.89 (3.95-8.12) (10)	10360 (10, 46.71)	347.9 (10, 54.77)	16.87 (10, 7.546)
AURA 試験の第 II 相延長コホート／サイクル 2 第 1 日／ 5.3.5.1.2 項	非盲検、用量漸増、多施設共同、第 I/II 相試験の第 II 相延長コホート 当該延長コホートでの用量は固定（減量は可）	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、T790M 変異を有する進行 NSCLC 患者 201 例 性別：男性 68 例、女性 133 例 年齢：62.0 歳（37~89 歳）[a] 体重：60.0 kg（33~ 122 kg） 人種：白人 76 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人 114 例、その他 4 例、不明 4 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 16 例、アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）45 例、中国人 30 例、日本人 35 例、その他 74 例 喫煙習慣：非喫煙者 134 例、喫煙者 5 例、元喫煙者 62 例	AZD9291、フィルムコーティング錠、1 日 1 回反復経口投与 採血時点：投与前、投与後 1、1.5、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間	80 mg	631.3 (183, 44.94)	6.00 (1.00-23.97) (183)	11980 (183, 46.15)	384.4 (183, 51.00)	14.67 (183, 506)

表 25　　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に反復経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZD9291 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ [b] (h)	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)	CL_{ss}/F [c] (L/h)
AURA2 試験、サイクル 3 第 1 日／ 5.3.5.1.3 項	非盲検、単群、固定用量（減量可）、多施設共同第 II 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、EGFR に活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者 210 例 性別：男性 64 例、女性 146 例 年齢：64.0 歳（35~ 88 歳）[a] 体重：59.0 kg （35~ 106 kg） 人種：白人 72 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 3 例、アジア人 132 例、ハワイ諸島/太平洋諸島先住民 1 例、その他 2 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 5 例、アジア人（日本人/中国人以外）35 例、中国人 51 例、日本人 46 例、その他 67 例 喫煙習慣：非喫煙者 160 例、喫煙者 2 例、元喫煙者 48 例	AZD9291、フィルムコーティング錠（力価：40 mg 及び 80 mg）、1 日 1 回反復経口投与 採血時点：投与前、投与後 1、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間	80 mg	532.7 (192, 42.93)	5.92 (0.97- 23.37) (192)	10180 (192, 41.94)	331.7 (192, 48.69)	17.05 (192, 7.231)

a　日本人進行 NSCLC 患者は 20 歳以上の被験者のみを試験に組み入れた
b　中央値（範囲）（例数）
c　算術平均（例数、標準偏差）

表 26　　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に反復経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）			
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ [b] (h)	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)
AURA 試験の第 I 相パート、サイクル 2 第 1 日／5.3.5.1.1 項	非盲検用量漸増多施設共同第 I/II 相試験 用量漸増コホート	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者 **二次治療以降の患者集団：** 283 例 性別：男性 108 例、女性 175 例 年齢：60.0 歳（28~ 88 歳）[a] 人種：白人 89 例、黒人/アフリカ系アメリカ 3 例、アジア人 173 例、その他 3 例、不明 15 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 4 例、アフリカ人 2 例、アフリカ系アメリカ人 1 例、アフリカ系カリブ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）93 例、中国人 55 例、日本人 24 例、その他 103 例 **一次治療の患者集団：** 60 例 性別：男性 15 例、女性 45 例 年齢：63.5 歳（38~91 歳）[a] 人種：白人 14 例、アジア人 43 例、アメリカ/アラスカ先住民 1 例、その他 1 例、不明 1 例 民族：アメリカ先住民 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）14 例、中国人 14 例、日本人 15 例、その他 16 例	AZD9291、カプセル剤（力価：20 mg 及び 40 mg）、1 日 1 回反復経口投与 採血時点：投与前、投与後 1、1.5、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間	20 mg	11.31 (7, 69.41)	6(4.00-23.68) (7)	223.8 (7, 71.6)	6.381 (7, 88.25)
				40 mg	28.23 (45, 53.62)	6 (0-12) (45)	558.7 (45, 55.59)	19.09 (45, 61.52)
				80 mg	61.31 (111, 58.97)	6 (0-23.93) (111)	1252 (111, 58.6)	43.75 (111, 62.23)
				160 mg	131.6 (82, 65.91)	4.06 (0-24) (82)	2715 (81, 66.65)	95.18 (81, 70.17)
				240 mg	168.7 (18, 59.57)	6.04 (0-8) (18)	3543 (18, 60.37)	125.2 (18, 66.96)

表 26　　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に反復経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）			
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ [b] (h)	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)
	拡大コホート（80 mg 錠群）	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者 12 例 性別：男性 4 例、女性 8 例 年齢：57.5 歳（42~74 歳）[a] 人種：白人 7 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人 4 例 民族：アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）2 例、中国人 1 例、その他 8 例	AZD9291、第 I 相試験用錠剤、1 日 1 回反復経口投与 採血時点：投与前、投与後 1、1.5、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間	80 mg	49.75 (10, 55.04)	6.02　(0-9.92) (10)	1013 (10, 49.63)	36 (10, 54.76)

表 26　　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に反復経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）			
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ [b] (h)	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)
AURA 試験の第 II 相延長コホート、サイクル 2 第 1 日／5.3.5.1.2 項	非盲検、用量漸増、多施設共同、第 I/II 相試験の第 II 相延長コホート 当該延長コホートでの用量は固定（減量は可）	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、T790M 変異を有する進行 NSCLC 患者 201 例 性別：男性 68 例、女性 133 例 年齢：62.0 歳（37~89 歳）[a] 体重：60.0 kg（33~122 kg） 人種：白人 76 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人 114 例、その他 4 例、不明 4 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 16 例、アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）45 例、中国人 30 例、日本人 35 例、その他 74 例 喫煙習慣：非喫煙者 134 例、喫煙者 5 例、元喫煙者 62 例	AZD9291、フィルムコーティング錠、1 日 1 回反復経口投与 採血時点：投与前、投与後 1、1.5、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間	80 mg	61.63 (183, 57.75)	6.00 (0.00-23.93) (183)	1230 (183, 56.96)	41.63 (183, 58.88)

表 26　　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に反復経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）			
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ [b] (h)	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)
AURA2　試験、サイクル 3 第 1 日／5.3.5.1.3 項	非盲検、単群、固定用量（減量可）、多施設共同第 II 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、EGFR に活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者 210 例 性別：男性 64 例、女性 146 例 年齢：64.0 歳（35~ 88 歳）[a] 体重：59.0 kg（35~106 kg） 人種：白人 72 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 3 例、アジア人 132 例、ハワイ諸島/太平洋諸島先住民 1 例、その他 2 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 5 例、アジア人（日本人/中国人以外）35 例、中国人 51 例、日本人 46 例、その他 67 例 喫煙習慣：非喫煙者 160 例、喫煙者 2 例、元喫煙者 48 例	AZD9291、フィルムコーティング錠（力価：40 mg 及び 80 mg）、1 日 1 回反復経口投与 採血時点：投与前、投与後 1、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間	80 mg	50.66 (192, 54.99)	5.95 (0.00- 24.00) (192)	1032 (192, 54.25)	35.68 (192, 57.84)

a　日本人進行 NSCLC 患者は 20 歳以上の被験者のみを試験に組み入れた
b　中央値（範囲）（例数）

表 27　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に反復経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）			
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ (h)[b]	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)
AURA 試験の第 I 相パート、サイクル 2 第 1 日／5.3.5.1.1 項	非盲検用量漸増多施設共同第 I/II 相試験 用量漸増コホート	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者 二次治療以降の患者集団： 283 例 性別：男性 108 例、女性 175 例 年齢：60.0 歳（28~88 歳）[a] 人種：白人 89 例、黒人/アフリカ系アメリカ 3 例、アジア人 173 例、その他 3 例、不明 15 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 4 例、アフリカ人 2 例、アフリカ系アメリカ人 1 例、アフリカ系カリブ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）93 例、中国人 55 例、日本人 24 例、その他 103 例 一次治療の患者集団： 60 例 性別：男性 15 例、女性 45 例 年齢：63.5 歳（38~91 歳）[a] 人種：白人 14 例、アジア人 43 例、アメリカ/アラスカ先住民 1 例、その他 1 例、不明 1 例 民族：アメリカ先住民 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）14 例、中国人 14 例、日本人 15 例、その他 16 例	AZD9291、カプセル剤（力価：20 mg 及び 40 mg）、1 日 1 回反復経口投与 採血時点：投与前、投与後 1、1.5、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間	20 mg	11.42 (7, 59.88)	8 (4-24) (7)	234.3 (7, 54.26)	7.11 (7, 66)
				40 mg	26.19 (45, 55.81)	7.92 (0.98-23.88) (45)	530.3 (45, 55.26)	17.69 (45, 58.73)
				80 mg	56.5 (111, 50.62)	6.02 (0-23.93) (111)	1175 (111, 50.41)	40.52 (111, 52.59)
				160 mg	118.1 (82, 53.22)	7.92 (0-24) (82)	2485 (81, 52.36)	85.76 (81, 56.15)
				240 mg	180.3 (18, 56.45)	6.05 (3.25-10) (18)	3834 (18, 55.22)	133.8 (18, 62.01)

表 27　　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に反復経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）			
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ (h)[b]	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)
	拡大コホート（80 mg 錠群）	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者 12 例 性別：男性 4 例、女性 8 例 年齢：57.5 歳（42~74 歳）[a] 人種：白人 7 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人 4 例 民族：アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）2 例、中国人 1 例、その他 8 例	AZD9291、第 I 相試験用錠剤、1 日 1 回反復経口投与 採血時点：投与前、投与後 1、1.5、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間	80 mg	65.75 (10, 52.78)	6.035 (0-11.33) (10)	1357 (10, 52.32)	46.35 (10, 62.54)

表 27　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に反復経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）			
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ (h)[b]	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)
AURA 試験の第 II 相延長コホート、サイクル 2 第 1 日／5.3.5.1.2 項	非盲検、用量漸増、多施設共同、第 I/II 相試験の第 II 相延長コホート 当該延長コホートでの用量は固定（減量は可）	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、T790M 変異を有する進行 NSCLC 患者 201 例 性別：男性 68 例、女性 133 例 年齢：62.0 歳（37~89 歳）[a] 体重：60.0 kg（33~122 kg） 人種：白人 76 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人 114 例、その他 4 例、不明 4 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 16 例、アフリカ系アメリカ人 1 例、アジア人（日本人/中国人以外）45 例、中国人 30 例、日本人 35 例、その他 74 例 喫煙習慣：非喫煙者 134 例、喫煙者 5 例、元喫煙者 62 例	AZD9291、フィルムコーティング錠、1 日 1 回反復経口投与 採血時点：投与前、投与後 1、1.5、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間	80 mg	53.19 (183, 46.14)	6.12 (0.00-23.25) (183)	1089 (183, 45.96)	36.24 (183, 49.34)

表 27　　AZD9291 を進行 NSCLC 患者に反復経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験名／第 5 部での記載箇所	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	用量	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）			
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ (h)[b]	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)
AURA2 試験、サイクル 3 第 1 日／5.3.5.1.3 項	非盲検、単群、固定用量（減量可）、多施設共同第 II 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、EGFR に活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者 210 例 性別：男性 64 例、女性 146 例 年齢：64.0 歳（35~88 歳）[a] 体重：59.0 kg（35~106 kg） 人種：白人 72 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 3 例、アジア人 132 例、ハワイ諸島/太平洋諸島先住民 1 例、その他 2 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 5 例、アジア人（日本人/中国人以外）35 例、中国人 51 例、日本人 46 例、その他 67 例 喫煙習慣：非喫煙者 160 例、喫煙者 2 例、元喫煙者 48 例	AZD9291、フィルムコーティング錠（力価：40 mg 及び 80 mg）、1 日 1 回反復経口投与 採血時点：投与前、投与後 1, 1.5、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間	80 mg	51.74 (192, 47.68)	6.06 (0.00-24.00) (192)	1076 (192, 47.00)	37.25 (192, 49.53)

a　日本人進行 NSCLC 患者は 20 歳以上の被験者のみを試験に組み入れた
b　中央値（範囲）（例数）

表 28　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZD9291 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）							比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max}[a] (h)	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$[b] (h)	CL/F[b] (L/h)	V_Z/F[b] (L)	C_{max}	AUC
試験 D5160C00005 ／ 5.3.1.2.1 項 パート A（相対バイオアベイラビリティ）	少なくとも 21 日間の休薬期間を設定した 3 期逐次デザイン、固定用量、非盲検、単施設第 I 相試験	健康被験者 16 例 性別：男性 年齢：31 歳（21~53 歳）[a] 体重：78.1 kg（66.0~95.3 kg） 人種：黒人/アフリカ系アメリカ人 7 例、白人 9 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 2 例、それ以外 14 例	AZD9291 用量：20 mg 単回経口投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、120、168、216、336 及び 504 時間	カプセル剤（空腹時投与）	31.6 (16, 42.9)	6.0 (6.00-10.00) (16)	1520 (16, 50.5)	1060 (15, 47.0)	52.6 (16, 11.2)	29.9 (16, 18.3)	2170 (16, 1230)	NA	NA
				第 I 相試験用錠剤（空腹時投与）	31.6 (16, 27.8)	6.0 (4.00-10.00) (16)	1580 (15, 32.6)	1060 (16, 24.0)	59.7 (16, 15.6)	26.7 (15, 9.98)	2230 (15, 526)	99.88 (87.37, 114.17)	104.50 (92.85, 117.61)
				経口液剤（空腹時投与）	30.4 (16, 36.0)	6.0 (3.00-10.02) (16)	1480 (16, 35.1)	967 (16, 35.1)	60.0 (16, 12.9)	28.7 (16, 11.6)	2400 (16, 895)	96.07 (84.04, 109.82)	97.73 (87.07, 109.70)
試験 D5160C00005 ／ 5.3.1.2.1 項 パート B	少なくとも 21 日間の休薬期間を設定した 2	健康被験者 16 例 性別：男性 年齢：32 歳（21~55 歳）	AZD9291 用量：20 mg 製剤：第 I 相試験用錠剤	空腹時投与	29.3 (16, 29.0)	6.0 (4.00-10.00) (16)	1420 (16, 34.9)	981 (15, 30.2)	54.2 (16, 12.3)	29.9 (16, 12.0)	2250 (16, 727)	NA	NA

表 28　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZD9291 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）							比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max}[a] (h)	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$[b] (h)	CL/F[b] (L/h)	V_Z/F[b] (L)	C_{max}	AUC
（食事の影響）	期逐次デザイン、固定用量、非盲検、単施設第 I 相試験	例数 体重：83.0 kg（64.2~94.4 kg） 人種：アメリカ/アラスカ先住民 1 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 5 例、白人 10 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 2 例、それ以外 14 例	採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、120、168、216、336 及び 504 時間	食後投与	33.2 (14, 27.3)	6.0 (3.00-10.00) (14)	1700 (14, 32.8)	1140 (14, 25.6)	58.8 (14, 14.7)	24.7 (14, 8.16)	2020 (14, 626)	113.89 (102.36, 126.71)	119.14 (110.74, 128.17)

表 28　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZD9291 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）							比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max}[a] (h)	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$[b] (h)	CL/F[b] (L/h)	V_Z/F[b] (L)	C_{max}	AUC
試験 D5160C00009／5.3.1.1.1 項 パート A （食事の影響）	9 日間の休薬期間を設定した 2 期クロスオーバー、固定用量、単回投与、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 38 例 性別：男性 12 例、女性 26 例 年齢：63.5 歳（31~84 歳） 体重：66.5 kg（39~87 kg） 人種：アジア人 6 例、白人 31 例、不明 1 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 3 例、それ以外 35 例	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 単回経口投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、120、168 及び 216 時間[&]	空腹時投与	218.0 (22, 44.6)	6.08 (3.00-10.07) (22)	12530 (19, 44.3)	7345 (22, 46.5)	56.30 (21, 13.79)	13.91 (19, 5.932)	1142 (19, 535.8)	NA	NA
				食後投与	199.6 (25, 51.7)	7.97 (3.02-24.13) (25)	11640 (22, 48.5)	7403 (26, 48.3)	54.37 (25, 13.36)	15.21 (22, 7.082)	1143 (22, 575.4)	92.75 (81.40-105.68)	106.05 (94.82-118.60) [&]

表 28　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZD9291 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）							比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max}[a] (h)	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$[b] (h)	CL/F[b] (L/h)	V_Z/F[b] (L)	C_{max}	AUC
試験 D5160C00010 ／ 5.3.3.3.1 項（胃内 pH の影響）	21 日間以上、35 日間未満の休薬を設定した 2 期逐次デザイン、非盲検、第 I 相試験（施設数は 2 未満）	健康被験者 68 例 性別：男性 年齢：29.5 歳（18~55 歳） 体重：81.8 kg（59.5~99.7 kg） 人種：白人 38 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 23 例、アジア人 1 例、ハワイ諸島/太平洋諸島先住民 1 例、アメリカ/アラスカ先住民 2 例、その他 3 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 8 例、それ以外 60 例	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 単独単回経口投与（第 1 日） AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 オメプラゾールカプセル（用量：40 mg） を第 1～4 日まで反復経口投与した後、第 5 日にオメプラゾールと併用投与 採血時点：投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、48、72、120、168、216、336 及び 504 時間	AZD9291 単独投与（空腹時投与）	126.1 (47, 31.0%)	6.00 (3.00-12.10) (47)	6269 (47, 37.0%)	4106 (47, 32.3%)	63.99 (47, 7.287)	27.26 (47, 10.49)	2495 (47, 935.9)	NA	NA
				AZD9291 をオメプラゾールと併用投与（空腹時投与）	127.8 (57, 26.9%)	6.00 (5.00-48.08) (57)	6690 (53, 28.8%)	4404 (54, 23.8%)	59.53 (53, 7.828)	25.00 (53, 8.645)	2105 (53, 566.9)	101.65 (94.65, 109.16)	106.66 (100.26, 113.46)

表 28　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZD9291 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）							比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max}[a] (h)	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$[b] (h)	CL/F[b] (L/h)	V_Z/F[b] (L)	C_{max}	AUC
試験 D5160C00012／5.3.3.4.1 項 パート A（イトラコ	9 日間の休薬期間を設定した 2 期逐次デザイン、固定	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 単独単回経口投与（第 1 日）	AZD9291 単独投与	242.5 (34, 61.2)	4 (2.03 – 11.87) (34)	13520 (33,54.0)	10280* (34,51.6)	63.26 (34, 18.64)	13.33 (33, 6.372)	1122 (33, 513.4)	NA	NA

表 28　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZD9291 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）							比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max}[a] (h)	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$[b] (h)	CL/F[b] (L/h)	V_Z/F[b] (L)	C_{max}	AUC
ナゾールとの併用）	用量、単回投与、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	進行 NSCLC 患者 39 例 性別：男性 12 例、女性 27 例 年齢：60 歳（40~81 歳） 体重：56.0 kg（43~ 84 kg） 人種：アジア人 29 例、白人 10 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 1 例、それ以外 38 例	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 イトラコナゾール（用量：200 mg）を第 6～18 日に 1 日 2 回反復経口投与し、第 10 日に AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与 採血時点：投与前、投与後 1、2、3、4、6、8、10、11、12、24、48、72、96、120、168 及び 216 時間	AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与	201.7 (30, 58.5)	6.04 (3.00-72) (30)	17090 (30, 56.0)	11370* (31, 53.0)	80.66 (30, 21.20)	10.62 (30, 5.299)	1202 (30, 621)	79.87 (73.15-87.21)	124.17 (114.61 - 134.53)

a　中央値（範囲）（例数）
b　算術平均（例数、標準偏差）
%　$AUC_{(0-72)}$に基づいて算出
*　$AUC_{(0-120)}$
&　投与期 2 では投与後 168 及び 216 時間で採血を実施せず
NA　該当せず

表 29　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max} (h)[a]	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$ [b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM*h)	C_{max}	AUC
試験 D5160C00005／5.3.1.2.1 項 パート A（相対バイオアベイラビリティ）	少なくとも 21 日間の休薬期間を設定した 3 期逐次デザイン、固定用量、非盲検、単施設第 I 相試験	健康被験者 16 例 性別：男性 年齢：31 歳（21~53 歳） 体重：78.1 kg（66.0~95.3 kg） 人種：黒人/アフリカ系アメリカ人 7 例、白人 9 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 2 例、それ以外 14 例	AZD9291 用量：20 mg 単回経口投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、120、168、216、336 及び 504 時間	カプセル剤（空腹時投与）	1.31 (16, 56.8)	9.02 (6.00-71.88) (16)	112 (15, 57.2)	64.5 (15, 51.8)	48.7 (15, 9.45)	104 (16, 58.1)	NA	NA
				第 I 相試験用錠剤（空腹時投与）	1.26 (16, 44.8)	7.0 (4.00-48.00) (16)	118 (14, 31.4)	60.4 (16, 32.2)	55.8 (16, 15.2)	105 (15, 35.9)	96.58 (83.96, 111.09)	100.87 (86.42, 117.73)
				経口液剤（空腹時投与）	1.32 (16, 48.3)	6.0 (6.00-10.02) (16)	110 (16, 37.4)	62.3 (16, 41.2)	52.2 (16, 6.50)	103 (16, 39.0)	101.26 (88.03, 116.48)	98.59 (85.10, 114.23)
試験 D5160C00005／5.3.1.2.1 項 パート B（食事の影響）	少なくとも 21 日間の休薬期間を設定した 2 期逐次デザイン、固定用	健康被験者 16 例 性別：男性 年齢：32 歳（21~55 歳） 体重：83.0 kg（64.2~94.4 kg） 人種：アメリカ/	AZD9291 用量：20 mg 製剤：第 I 相試験用錠剤 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、	空腹時投与	1.51 (16, 36.5)	7.0 (6.00-24.00) (16)	128 (16, 37.6)	73.6 (16, 36.4)	52.3 (16, 12.7)	120 (16, 38.8)	NA	NA

表 29　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max} (h)[a]	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$ [b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM*h)	C_{max}	AUC
	量、非盲検、単施設第 I 相試験	アラスカ先住民 14 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 5 例、白人 10 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 2 例、それ以外 14 例	4、6、8、10、12、24、48、72、120、168、216、336 及び 504 時間	食後投与	1.41 (14, 40.5)	11.0 (8.00-48.00) (14)	139 (14, 32.1)	75.2 (14, 36.5)	53.4 (14, 15.9)	130 (14, 34.8)	93.05 (82.85, 104.50)	106.89 (98.49, 116.02)
試験 D5160C00009／5.3.1.1.1 項 パート A（食事の影響）	9 日間の休薬期間を設定した 2 期クロスオーバー、固定用量、単回投与、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 38 例 性別：男性 12 例、女性 26 例 年齢：63.5 歳（31~84 歳） 体重：66.5 kg（39~87 kg）	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 単回経口投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、120、168 及び 216 時間[&]	空腹時投与	11.95 (17, 63.8)	8.03 (4.00-49.03) (17)	1257 (15, 58.1)	613.2 (17, 58.8)	64.73 (17, 16.22)	1132 (17, 54.7)	NA	NA

表 29　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max} (h)[a]	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$ [b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM*h)	C_{max}	AUC
		人種：アジア人 6 例、白人 31 例、不明 1 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 3 例、それ以外 35 例		食後投与	9.163 (17, 58.1)	24.17 (8.08-72.75) (17)	1140 (13, 66.2)	497.6 (17, 68.1)	67.63 (17, 21.37)	1033 (17, 69.4)	76.68 (55.31-106.32)	81.15 (57.86-113.83)[%]

表 29　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max} (h)[a]	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$ [b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM*h)	C_{max}	AUC
試験 DC5160C00010／5.3.3.3.1 項（胃内 pH の影響）	21 日間以上、35 日間未満の休薬を設定した 2 期逐次デザイン、非盲検、第 I 相試験（施設数は 2 未満）	健康被験者 68 例 性別：男性 年齢：29.5 歳（18~55 歳） 体重：81.8 kg（59.5~99.7 kg） 人種：白人 38 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 23 例、アジア人 1 例、ハワイ諸島/太平洋諸島先住民 1 例、アメリカ/アラスカ先住民 2 例、その他 3 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 8 例、そ	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 単独単回経口投与（第 1 日） AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 オメプラゾールカプセル（用量：40 mg）を第 1～4 日まで反復経口投与した後、第 5 日にオメプラゾールと併用投与	AZD9291 単独投与（空腹時投与）	5.889 (47, 34.9)	7.00 (4.00-48.05) (47)	550.7 (47, 36.4)	304.0 (47, 35.7)	56.03 (47, 13.57	539.2 (47, 37.0)	NA	NA

表 29　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max} (h)[a]	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$ [b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM*h)	C_{max}	AUC
		れ以外 60 例	採血時点：投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、48、72、120、168、216、336 及び 504 時間	AZD9291 をオメプラゾールと併用投与（空腹時投与）	5.543 (57, 32.9)	8.00 (5.00-72.12) (57)	556.6 (53, 30.8)	301.5 (54, 30.3)	52.18 (53, 10.98)	546.5 (53, 31.0)	94.79 (88.77, 101.21)	102.32 (96.87, 108.07)

表 29　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max} (h)[a]	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$ [b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM*h)	C_{max}	AUC
試験 D5160C00012 ／ 5.3.3.4.1 項 パート A（イトラコナゾールとの併用）	9 日間の休薬期間を設定した 2 期逐次デザイン、固定用量、単回投与、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 39 例 性別：男性 12 例、女性 27 例 年齢：60 歳（40~81 歳） 体重：56.0 kg（43~ 84 kg） 人種：アジア人 29 例、白人 10 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 1 例、それ以外 38 例	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 単独単回経口投与（第 1 日） AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 イトラコナゾール（用量：200 mg）を第 6～18 日に 1 日 2 回反復経口投与し、第 10 日に AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与	AZD9291 単独投与	8.568 (34, 56.3)	24.00 (4.00-96.38) (34)	1155 (31, 62.7)	726.6 (34, 61.0)*	77.48 (34, 35.44)	978.4 (34, 62.3)#	NA	NA

表 29　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max} (h)[a]	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$ [b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM*h)	C_{max}	AUC
			採血時点：投与前、投与後 1、2、3、4、6、8、10、11、12、24、48、72、96、120、168 及び 216 時間	AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与	5.746 (16, 61.9)	47.17 (6.00, 72.57) (16)	941.4 (15, 62.4)	542.5 (16, 62.6)*	81.99 (16, 19.64)	765.0 (16, 61.8)#	75.87 (64.18-89.69)	108.25 (94.36-124.19)

a　中央値（範囲）（例数）
b　算術平均（例数、標準偏差）
%　$AUC_{(0-72)}$に基づき算出
*　$AUC_{(0-120)}$
#　$AUC_{(0-216)}$ に基づき算出
NA　該当せず

表 30　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max} (h)[a]	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$ [b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM·h)	C_{max}	AUC
試験 D5160C00005／5.3.1.2.1 項 パート A（相対バイオアベイラビリティ）	少なくとも 21 日間の休薬期間を設定した 3 期逐次デザイン、固定用量、非盲検、単施設第 I 相試験	健康被験者 16 例 性別：男性 年齢：31 歳（21~53 歳） 体重：78.1 kg（66.0~95.3 kg） 人種：黒人/アフリカ系アメリカ人 7 例、白人 9 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 2 例、それ以外 14 例	AZD9291 用量：20 mg 単回経口投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、120、168、216、336 及び 504 時間	カプセル剤（空腹時投与）	1.01 (16, 55.8)	10.0 (6.00-71.88) (16)	130 (15, 27.9)	54.2 (15, 47.0)	72.7 (16, 14.5)	110 (16, 47.4)	NA	NA
				第 I 相試験用錠剤（空腹時投与）	0.900 (16, 36.0)	10.0 (6.00-72.65) (16)	119 (14, 28.9)	46.1 (16, 32.4)	77.3 (16, 13.9)	105 (15, 32.9)	89.40 (76.92, 103.91)	92.44 (83.69, 102.10)
				経口液剤（空腹時投与）	0.865 (16, 46.6)	9.0 (6.00-71.93) (16)	111 (14, 37.5)	45.0 (16, 41.9)	74.3 (16, 16.4)	98.0 (16, 39.9)	85.94 (73.94, 99.88)	84.38 (76.22, 93.41)
試験 D5160C00005／5.3.1.2.1 項 パート B（食事の影響）	少なくとも 21 日間の休薬期間を設定した 2 期逐次デザイン、	健康被験者 16 例 性別：男性 年齢：32 歳（21~55 歳） 体重：83.0 kg（64.2~94.4 kg）	AZD9291 用量：20 mg 製剤：第 I 相試験用錠剤 採血時点：投与前、投与後 0.5、	空腹時投与	0.902 (16, 28.4	10.0 (6.00-48.03) (16)	109 (16, 20.5)	47.3 (16, 23.0)	75.8 (16, 15.5)	98.7 (16, 22.3)	NA	NA

表 30　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max} (h)[a]	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$ [b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM·h)	C_{max}	AUC
	固定用量、非盲検、単施設第 I 相試験	人種：アメリカ/アラスカ先住民 1 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 5 例、白人 10 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 2 例、それ以外 14 例	1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、120、168、216、336 及び 504 時間	食後投与	0.769 (14, 28.3)	11.00 (10.00-73.50) (14)	112 (14, 15.0)	42.6 (14, 22.8)	79.9 (14, 17.2)	99.9 (14, 17.0)	83.91 (77.01, 91.44)	99.68 (96.06, 103.43)
試験 D5160C00009／5.3.1.1.1 項 パート A（食事の影響）	9 日間の休薬期間を設定した 2 期クロスオーバー、固定用量、単回投与、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 38 例 性別：男性 12 例、女性 26 例 年齢：63.5 歳（31~84 歳） 体重：66.5 kg（39~87 kg）	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 単回経口投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、120、168 及び 216 時間[&]	空腹時投与	5.109 (17, 47.7)	10.00 (6.00, 73.53) (17)	748.3 (9, 39.6)	266.4 (17, 41.2)	95.95 (17, 33.95)	591.9 (17, 41.2)	NA	NA

表 30　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max} (h)[a]	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$ [b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM·h)	C_{max}	AUC
		人種：アジア人 6 例、白人 31 例、不明 1 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 3 例、それ以外 35 例		食後投与	4.236 (17, 65.2)	24.60 (8.08-120.58) (17)	768.7 (7, 103.7)	235.0 (17, 68.4)	87.94 (13, 23.56)	584.5 (17, 70.7)	82.92 (60.99-112.74)	88.21 (65.21 - 119.32)[%]

表 30　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max} (h)[a]	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$ [b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM·h)	C_{max}	AUC
試験 DC5160C00010／5.3.3.3.1 項（胃内 pH の影響）	21 日間以上、35 日間未満の休薬を設定した 2 期逐次デザイン、非盲検、第 I 相試験（施設数は 2 未満）	健康被験者 68 例 性別：男性 年齢：29.5 歳（18~55 歳） 体重：81.8 kg（59.5~99.7 kg） 人種：白人 38 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 23 例、アジア人 1 例、ハワイ諸島/太平洋諸島先住民 1 例、アメリカ/アラスカ先住民 2 例、その他 3 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 8 例、そ	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 単独単回経口投与（第 1 日） AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 オメプラゾールカプセル（用量：40 mg）を第 1～4 日まで反復経口投与した後、第 5 日にオメプラゾールと併用投与	AZD9291 単独投与（空腹時投与）	4.402 (47, 32.1)	10.00 (5.00-71.77) (47)	574.9 (47, 27.1)	231.3 (47, 30.6)	73.32 (47, 13.03)	560.0 (47, 27.8)	NA	NA

表 30　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max} (h)[a]	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$ [b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM·h)	C_{max}	AUC
		れ以外 60 例	採血時点：投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、24、48、72、120、168、216、336 及び 504 時間	AZD9291 をオメプラゾールと併用投与（空腹時投与）	3.913 (57, 35.6)	10.00 (5.00-72.42) (57)	536.5 (53, 30.0)	216.5 (54, 34.0)	72.32 (53, 12.22)	520.0 (53, 31.4)	89.70 (83.89, 95.91)	94.03 (89.92, 98.33)

表 30　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max} (h)[a]	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$ [b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM·h)	C_{max}	AUC
試験 D5160C00012 ／ 5.3.3.4.1 項 パート A（イトラコナゾールとの併用）	9 日間の休薬期間を設定した 2 期逐次デザイン、固定用量、単回投与、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 39 例 性別：男性 12 例、女性 27 例 年齢：60 歳（40~81 歳） 体重：56.0 kg（43~ 84 kg） 人種：アジア人 29 例、白人 10 例	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 単独単回経口投与（第 1 日） AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 イトラコナゾール（用量：200 mg）を第 6～18 日に 1 日 2 回反復経口投与し、第 10 日に	AZD9291 単独投与	4.321 (34, 58.3)	11.94 (4.00-96.00) (34)	624.1 (33, 59.3)	374 (34, 59.2) *	72.72 (34, 19.14)	526.1 (34, 58.7)[#]	NA	NA

表 30　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	群	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					C_{max} (nM)	t_{max} (h)[a]	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	$t_{½}$ [b] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM·h)	C_{max}	AUC
		民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 1 例、それ以外 38 例	AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与 採血時点：投与前、投与後 1、2、3、4、6、8、10、11、12、24、48、72、96、120、168 及び 216 時間	AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与	1.897 (33, 53.5)#	10.00 (1.00-72.00) (33)	292.1 (19, 38.3)#	166.4 (34, 50.7)*#	121.0 (31, 35.25)	242.7 (34, 50.6)#	44.33 (39.94-49.21)#	49.02 (43.70-54.99)#

a　中央値（範囲）（例数）
b　算術平均（例数、標準偏差）
%　$AUC_{(0-72)}$に基づき算出
*　$AUC_{(0-120)}$
#　除外基準に合致した患者のデータを含む
NA　該当せず

表 31　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を反復経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	評価日	AZD9291 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）					比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$[a] (h)	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)	CL_{ss}/F[b] (L/h)	$C_{ss,max}$	AUC_{ss}
試験 D5160C00013 ／ 5.3.3.4.2 項 パート A（リファンピシンとの併用）	3 期逐次デザイン（AZD9291 単剤を 4 週間反復投与し、リファンピシンと併用にて 3 週間反復投与した後、リファンピシンの投与を中止して AZD9291 単剤を 4 週間反復投与）、固定用量、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 41 例 性別：男性 9 例、女性 32 例 年齢：62 歳（41~97 歳） 体重：60.0 kg（43~132 kg） 人種：アジア人 15 例、白人 24 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 2 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 1 例、それ以外 40 例	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 第 1 ～ 28 日に AZD9291 を 1 日 1 回反復経口投与 第 29～49 日にリファンピシン 600 mg と併用にて AZD9291 を 1 日 1 回反復経口投与 第 50 ～ 77 日に AZD9291 を 1 日 1 回反復経口投与 採血時点：投与前、投与後 1、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間	28	577.4 (38, 44.7)	4.97 (2.88-9.88) (38)	10870 (38, 44.3)	354.7 (38, 52.4)	15.94 (38, 6.03)	NA	NA
				49	147.5 (32, 48.2)	5.88 (3.0-10.0) (32)	2192 (32, 43.8)	50.56 (31, 47.9)	79.78 (32, 35.81)	27.16 (24.36-30.29)	21.55 (19.50, 23.83)
				77	531.4 (28, 37.9)	6.00 (3.17-23.92) (28)	10060 (28, 36.8)	326.9 (28, 41.1)	16.85 (28, 5.46)	95.53 (85.27-107.03)	95.89 (86.37, 106.45)

表 31　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を反復経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	評価日	AZD9291 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）					比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$[a] (h)	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)	CL_{ss}/F[b] (L/h)	$C_{ss,max}$	AUC_{ss}
試験 D5160C00014 ／ 5.3.3.4.3 項 パート A（シンバスタチンとの併用）	30 日間の休薬期間を設定した 2 期逐次デザイン、固定用量、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 52 例 性別：男性 15 例、女性 37 例 年齢：61.5 歳（44~83 歳） 体重：59.0 kg（37~100 kg） 人種：アジア人 17 例、白人 35 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 1 例、それ以外 51 例	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 第 3～30 日 1 日に AZD9291 を 1 回反復経口投与した後、第 31 日にシンバスタチン 40 mg と併用投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間	31	620.1 (44, 34.4)	6.00 (0.50-10.08) (44)	11530 (44, 36.8)	381.7 (44, 39.4)	14.74 (44, 5.085)	NA	NA

表 31　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を反復経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	評価日	AZD9291 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）					比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$[a] (h)	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)	CL_{ss}/F[b] (L/h)	$C_{ss,max}$	AUC_{ss}
試験 D5160C00019 ／ 5.3.3.4.4 項	31 日間の休薬期間を設定した 2 期逐次デザイン、固定用量、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 44 例 性別：男性 14 例、女性 30 例 年齢：64.5 歳（36~79 歳） 体重：64.5 kg（46~100 kg） 人種：アジア人 1 例[c]、黒人/アフリカ系アメリカ人 2 例、白人 41 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 3 例、それ以外 41 例	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 第 4～31 日 1 日に AZD9291 を 1 回反復経口投与した後、第 32 日にロスバスタチン 20 mg と併用投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間	32	897.9 (37, 47.2)	5.00 (2.00-8.17) (37)	15800 (37, 45.0)	485.6 (37, 47.3)	11.00 (37, 4.203)	NA	NA

a　中央値（範囲）（例数）
b　算術平均（例数、標準偏差）
c　パキスタン人
%　$AUC_{(0-72)}$に基づいて算出
*　$AUC_{(0-120)}$
&　投与期 2 では投与後 168 及び 216 時間で採血を実施せず
NA　該当せず

表 32　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を反復経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	評価日	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$[a] (h)	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)	$C_{ss,max}$	AUC_{ss}
試験 D5160C00013 ／ 5.3.3.4.2 項 パート A（リファンピシンとの併用）	3 期逐次デザイン（AZD9291 単剤を 4 週間反復投与し、リファンピシンと併用にて 3 週間反復投与した後、リファンピシンの投与を中止して AZD9291 単剤を 4 週間反復投与）、固定用量、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 41 例 性別：男性 9 例、女性 32 例 年齢：62 歳（41~97 歳） 体重：60.0 kg（43~132 kg） 人種：アジア人 15 例、白人 24 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 2 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 1 例、それ以外 40 例	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 第 1～28 日に AZD9291 を 1 日 1 回反復経口投与 第 29～49 日にリファンピシン 600 mg と併用にて AZD9291 を 1 日 1 回反復経口投与 第 50～77 日に AZD9291 を 1 日 1 回反復経口投与 採血時点：投与前、投与後 1、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間	28	60.40 (38, 57.2)	6.00 (0.00-24.0) (38)	1206 (38, 55.8)	41.80 (38, 62.1)	NA	NA
				49	12.28 (32, 52.6)	6.03 (3.0-11.43) (32)	210.3 (32, 48.0)	5.816 (31, 51.6)	21.72 (19.08-24.72)	18.76 (16.61, 21.29)
				77	50.73 (28, 49.8)	6.00 (0.00-24.00) (28)	1029 (28, 49.7)	35.37 (28, 51.4)	88.31 (77.17-101.07)	90.08 (79.34, 102.27)

表 32　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を反復経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	評価日	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$[a] (h)	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)	$C_{ss,max}$	AUC_{ss}
試験 D5160C00014 ／ 5.3.3.4.3 項 パート A（シンバスタチンとの併用）	30 日間の休薬期間を設定した 2 期逐次デザイン、固定用量、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 52 例 性別：男性 15 例、女性 37 例 年齢：61.5 歳（44~83 歳） 体重：59.0 kg（37~100 kg） 人種：アジア人 17 例、白人 35 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 1 例、それ以外 51 例	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 第 3 ～ 30 日 1 日に AZD9291 を 1 回反復経口投与した後、第 31 日にシンバスタチン 40 mg と併用投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間	31	61.95 (44, 48.2)	6.00 (0.50-23.93) (44)	1252 (44, 47.8)	44.08 (44, 49.0)	NA	NA

表 32　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を反復経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	評価日	AZ5104 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$[a] (h)	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)	$C_{ss,max}$	AUC_{ss}
試験 D5160C00019 ／ 5.3.3.4.4 項	31 日間の休薬期間を設定した 2 期逐次デザイン、固定用量、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 44 例 性別：男性 14 例、女性 30 例 年齢：62 歳（36~79 歳） 体重：64.5 kg（46~100 kg） 人種：アジア人 1 例[b]、黒人/アフリカ系アメリカ人 2 例、白人 41 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 3 例、それ以外 41 例	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 第 4 ～ 31 日 1 日に AZD9291 を 1 回反復経口投与した後、第 32 日にロスバスタチン 20 mg と併用投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間	32	86.20 (37, 60.3)	5.00 (0.50-24.33) (37)	1655 (37, 62.1)	54.60 (37, 63.6)	NA	NA

a　中央値（範囲）（例数）
b　パキスタン人
NA　該当せず

表 33　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を反復経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	評価日	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$[a] (h)	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)	$C_{ss,max}$	AUC_{ss}
試験 D5160C00013 ／ 5.3.3.4.2 項 パート A（リファンピシンとの併用）	3 期逐次デザイン（AZD9291 単剤を 4 週間反復投与し、リファンピシンと併用にて 3 週間反復投与した後、リファンピシンの投与を中止して AZD9291 単剤を 4 週間反復投与）、固定用量、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 41 例 性別：男性 9 例、女性 32 例 年齢：62 歳（41~97 歳） 体重：60.0 kg（43~132 kg） 人種：アジア人 15 例、白人 24 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 2 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 1 例、それ以外 40 例	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 第 1～28 日に AZD9291 を 1 日 1 回反復経口投与 第 29～49 日にリファンピシン 600 mg と併用にて AZD9291 を 1 日 1 回反復経口投与 第 50～77 日に AZD9291 を 1 日 1 回反復経口投与 採血時点：投与前、投与後 1、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間	28	53.54 (38, 43.7)	6.14 (2.88-24.92) (38)	1107 (38, 41.7)	37.99 (38, 44.0)	NA	NA
				49	73.14 (32, 25.0)	7.95 (4.00-12.00) (32)	1416 (32, 25.6)	44.89 (31, 26.9)	139.32 (127.74 - 151.96)	129.81 (119.14, 141.44)
				77	53.24 (28, 34.4)	7.03 (1.10-24.00) (28)	1111 (28, 31.7)	37.68 (28, 35.4)	100.75 (92.04-110.29)	100.76 (92.15, 110.19)

表 33　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を反復経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	評価日	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$[a] (h)	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)	$C_{ss,max}$	AUC_{ss}
試験 D5160C00014 ／ 5.3.3.4.3 項 パート A（シンバスタチンとの併用）	30 日間の休薬期間を設定した 2 期逐次デザイン、固定用量、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 52 例 性別：男性 15 例、女性 37 例 年齢：61.5 歳（44~83 歳） 体重：59.0 kg（37~100 kg） 人種：アジア人 17 例、白人 35 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 1 例、それ以外 51 例	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 第 3～30 日 1 日に AZD9291 を 1 回反復経口投与した後、第 31 日にシンバスタチン 40 mg と併用投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間	31	54.81 (44, 38.7)	6.05 (0.00-12.03) (44)	1119 (44, 37.6)	39.29 (44, 39.0)	NA	NA

表 33　　外因性要因を検討した薬物動態試験において AZD9291 を反復経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	評価日	AZ7550 の薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）				比の点推定値（90%信頼区間）（%）	
					$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ [a] (h)	AUC_{ss} (nM·h)	$C_{ss,min}$ (nM)	$C_{ss,max}$	AUC_{ss}
試験 D5160C00019 ／ 5.3.3.4.4 項 パート A（ロスバスタチンとの併用）	31 日間の休薬期間を設定した 2 期逐次デザイン、固定用量、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 44 例 性別：男性 14 例、女性 30 例 年齢：64.5 歳（36~79 歳） 体重：64.5 kg（46~100 kg） 人種：アジア人 1 例 [b]、黒人/アフリカ系アメリカ人 2 例、白人 41 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 3 例、それ以外 41 例	AZD9291 用量：80 mg 製剤：フィルムコーティング錠 第 4～31 日に AZD9291 を 1 日 1 回反復経口投与した後、第 32 日にロスバスタチン 20 mg と併用投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間	32	73.73 (37, 47.3)	5.05 (1.50-12.05) (37)	1418 (37, 44.7)	46.46 (37, 46.3)	NA	NA

a　中央値（範囲）（例数）
b　パキスタン人
NA　該当せず

表 34　外因性要因を検討した薬物動態試験（薬物相互作用試験）で得られた併用薬の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性： 中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	被験物質	薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{τ} (ng/mL·h)	$t_{½}$ [b] (h)	CL/F [a,b] (L/h)	V_Z/F [b] **(L)**	C_{max}	AUC
試験 D5160C00012 ／ 5.3.3.4.1 項 パート A（イトラコナゾールとの併用）	9 日間の休薬期間を設定した 2 期逐次デザイン、固定用量、単回投与、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 39 例 性別：男性 12 例、女性 27 例 年齢：60 歳（40~81 歳） 体重：56.0 kg（43~84 kg） 人種：アジア人 29 例、白人 10 例 民族：NA	イトラコナゾール（用量：200 mg）を第 6～18 日に 1 日 2 回反復経口投与（第 10 日に AZD9291（用量：80 mg、製剤：フィルムコーティング錠）をイトラコナゾールと併用投与）。 採血時点：投与前、投与後 1、2、3、4、5、7、9 及び 12 時間（第 10 日）	イトラコナゾール	694.0 (33, 48.9)	3.13 (0.00-8.78) (33)	5298 (28, 52.2) [b]	NA	NA	NA	NA	NA
				ヒドロキシイトラコナゾール	1358 (33, 44.3)	4.32 (0.00-11.92) (33)	13600 (28, 44.3) [b]	NA	NA	NA	NA	NA

表 34　外因性要因を検討した薬物動態試験（薬物相互作用試験）で得られた併用薬の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性：中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	被験物質	薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{τ} (ng/mL·h)	$t_{½}$ [b] (h)	CL/F [a,b] (L/h)	V_Z/F [b] **(L)**	C_{max}	AUC
試験 D5160C00013 ／ 5.3.3.4.2 項 パート A（リファンピシンとの併用）	3 期逐次デザイン（AZD9291 単剤を 4 週間反復投与し、リファンピシンと併用にて 3 週間反復投与した後、リファンピシンの投与を中止して AZD9291 単剤を 4 週間反復投与）、固定用量、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 41 例 性別：男性 9 例、女性 32 例 年齢：62 歳（41~97 歳） 体重：60.0 kg（43~132 kg） 人種：アジア人 15 例、白人 24 例、黒人/アフリカ系アメリカ人 2 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 1 例、それ以外 40 例	第 29～49 日にリファンピシンを 600 mg の用量で AZD9291（用量：80 mg、製剤：フィルムコーティング錠）と併用にて 1 日 1 回反復経口投与 採血時点：投与前、投与後 1、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間	リファンピシン	13810 (32, 40.6)	2.00 (0.83-6.07) (32)	58610 [c] (32, 36.8)	NA	10.91 (32, 4.296)	NA	NA	NA

表 34　外因性要因を検討した薬物動態試験（薬物相互作用試験）で得られた併用薬の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性： 中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	被験物質	薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{τ} (ng/mL·h)	$t_{½}$ [b] (h)	CL/F [a,b] (L/h)	V_Z/F [b] **(L)**	C_{max}	AUC
試験 D5160C00014 ／ 5.3.3.4.3 項 パート A（シンバスタチンとの併用）	30 日間の休薬期間を設定した 2 期逐次デザイン、固定用量、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 52 例 性別：男性 15 例、女性 37 例 年齢：61.5 歳（44~83 歳） 体重：59.0 kg（37~100 kg） 人種：アジア人 17 例、白人 35 例	第 1 日にシンバスタチンを 40 mg の用量で単回投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、28 及び 32 時間 第 3~30 日に AZD9291（80 mg 錠）を 1 日 1 回反復投与した後、第 31 日	シンバスタチン	24.54 (46, 81.8)	1.50 (0.45-4.00) (46)	80.25 (46, 66.7)	5.752 (46, 2.400)	589.0 (46, 343.1)	4723 (46, 3905)	Ref	Ref
				オープンアシド体	4.187 (46, 115.2)	3.08 (0.50-10.00) (46)	31.18 (42, 106.0)	5.118 (43, 2.581)	NA	NA	Ref	Ref
				シンバスタチン	18.65 (43, 75.1)	1.50 (0.50-10.00) (43)	73.54 (41, 76.1)	5.749 (42, 3.466)	654.7 (41, 362.6)	4753 (41, 2790)	77.08 (63.41, 93.70)	91.46 (77.16, 108.41)

表 34　外因性要因を検討した薬物動態試験（薬物相互作用試験）で得られた併用薬の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性： 中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	被験物質	薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{τ} (ng/mL·h)	$t_{½}$ [b] (h)	CL/F [a,b] (L/h)	V_Z/F [b] **(L)**	C_{max}	AUC
		民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 1 例、それ以外 51 例	にシンバスタチンを 40 mg の用量で AZD9291（用量：80 mg、製剤：フィルムコーティング錠）と併用にて単回投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、28 及び 32 時間	オープンアシド体	4.161 (43, 125.8)	3.08 (1.50-12.45) (43)	30.16 (37, 116.7)	4.924 (37, 2.891)	NA	NA	97.94 (81.85, 117.19)	94.70 (80.02, 112.07)
試験 D5160C00019 ／ 5.3.3.4.4 項 パート A（ロスバスタチンとの併用）	31 日間の休薬期間を設定した 2 期逐次デザイン、固定用量、非盲検、多施設共同、第 I 相試験	EGFR-TKI による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異を有する進行 NSCLC 患者 44 例 性別：男性 14 例、女性 30 例	第 1 日にロスバスタチンを 20 mg の用量で単回投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、60 及び 72 時間	ロスバスタチン	13.96 (42, 66.7)	2.05 (0.48-5.95) (42)	139.1 (31, 49.0)	19.53 (31,5.866)	160.4 (31, 82.81)	4645 (31, 3233)	Ref	Ref

表 34　外因性要因を検討した薬物動態試験（薬物相互作用試験）で得られた併用薬の薬物動態パラメータ

試験番号／第 5 部での記載箇所（外因性要因）	試験方法・デザイン	被験者 例数 人口統計学的特性： 中央値（範囲）	処置（投与物質、製剤、投与期間・投与経路）及び採血時点	被験物質	薬物動態パラメータ（幾何平均、例数、変動係数(%)）						比の点推定値（90% 信頼区間）（%）	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC_{τ} (ng/mL·h)	$t_{½}$ [b] (h)	CL/F [a,b] (L/h)	V_Z/F [b] **(L)**	C_{max}	AUC
		年齢：62 歳（36~79 歳） 体重：64.5 kg（46~100 kg） 人種：アジア人 1 例[d]、黒人/アフリカ系アメリカ人 2 例、白人 41 例 民族：ヒスパニック/ラテンアメリカ系 3 例、それ以外 41 例	第 4~31 日にロスバスタチン AZD9291（80 mg 錠）を 1 日 1 回反復投与した後、第 32 日にロスバスタチンを 20 mg の用量で単回投与 採血時点：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、60 及び 72 時間	ロスバスタチン	24.03 (39, 70.5)	2.07 (0.47-6.00) (39)	185.7 (32, 60.9)	19.76 (32, 7.497)	125.1 (32, 72.54)	3617 (32, 2543)	171.92 (145.94, 202.53)	134.63 (115.41, 157.07)

a　中央値（範囲）（例数）
b　算術平均（例数、標準偏差）
c　AUC_{τ}（投与間隔における AUC）
d　パキスタン人

2.7.2.5.2 *In vitro* 試験結果の要約

2.7.2.5.2.1 *In vitro* 試験－蛋白結合

2.7.2.5.2.1.1 試験 VKS0890

表題：AZD9291 and metabolites AZ13575104 and AZ13597550: Investigation of Protein Binding *In Vitro* in Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Guinea Pig and Human plasma, and in Human Serum Albumin and α1-Acid Glycoprotein Solutions by Ultrafiltration

試験報告書は第 4 部 4.2.2.3.2 項を参照のこと。

目的：

雄マウス（CD-1）、雄ラット（Han Wistar）、雄モルモット（Dunkin Hartley）、雌ウサギ（New Zealand White）、雄イヌ（Beagle）及びヒト（男性）の血漿、ヒト血清アルブミン（HSA）及びヒト α_1-酸性糖蛋白質（α_1-AGP）溶液を用いて、0.1 μM、1 μM、10 μM 及び 100 μM の濃度にて AZD9291 並びにその代謝物である AZ5104 及び AZ7550 の *in vitro* 蛋白結合を限外濾過法で検討する。

試験方法：

AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 をそれぞれ 0.1 μM の濃度でヒト血漿に添加し、限外濾過チューブに添加し、37°C、2000 g にて 15 分間遠心分離し、各被験物質の非特異的蛋白結合率（各被験物質で n=2）を評価した。また、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のプラスチック試験管及び限外濾過チューブからの回収率を検討した。

プラスチック試験管及び限外濾過チューブからの回収率が低かったため、100 μM の濃度においてのみ、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿、HSA 溶液並びにヒト α_1-AGP 溶液を用いて、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の蛋白結合率（n=3）を評価した。血漿、蛋白溶液及び限外濾過液中の AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の濃度は高速液体クロマトグラフィーータンデム型質量分析（HPLC-MS/MS）にて測定した。

結果：

血漿非存在下において、2μM 未満の濃度では限外濾過装置での非特異的結合が高かった（回収率が低かった）。AZ5104 の血漿蛋白結合率はラットにおいて最低で 96.4%、イヌにおいて最高で 98.6%であった。AZ5104 のヒト血漿蛋白結合率は 98.0%であった。AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の HSA に対する結合率は 100 μM の濃度でそれぞれ 82.3%、69.0%及び 83.7%であった。AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の α_1-AGP に対する結合率は 100 μM の濃度でそれぞれ 15.9%、29.5%及び 21.5%であった。AZD9291 及び AZ7550 については、限外濾過チューブにおける非特異的結合により血漿蛋白結合率の測定はできなかった。

結論：

AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿蛋白結合率はヒトを含め、検討したいずれの動物種においても高いことが示されたが、AZD9291 及び AZ5104 のヒト血漿蛋白結合率を算出することはできなかった。

2.7.2.5.2.1.2 試験 ADME-AZS-Wave4-120915（D9291 KPJ001）

表題：AZD9291: The Determination of Stability of AZD9291 in Mouse, Rat, Dog and Human Plasma and Plasma Protein Solutions

試験報告書は第 4 部 4.2.2.3.3 項参照のこと。

目的：

マウス、ラット、イヌ及びヒト血漿、ヒト α_1-AGP 溶液並びに HSA 溶液中での AZD9291 の安定性を検討する。

試験方法：

雄マウス（CD-1）、雄ラット（Han Wistar）、雄イヌ（Beagle）、アジア人（男性、女性の両方を含む）及び非アジア人（アフリカ系、ヒスパニック系及び白人から得たプール血漿［男性、女性の両方を含む］）の血漿並びにヒト α_1-AGP 溶液（0.70 mg/mL）並びに HSA 溶液（45 mg/mL）とともに AZD9291 を 0.1 μM、1 μM、10 μM 及び 100 μM の濃度で 37℃ にて 6 時間インキュベーションし、これらサンプル中での AZD9291 の安定性を検討した。

試験結果：

AZD9291 の安定性を、各サンプル中に残存する AZD9291 の割合（検討した濃度範囲［0.1～100 μM］で得られた値の平均）として評価したところ、マウス血漿で 28.3%、ラット血漿で 36.1%、イヌ血漿で 89.6%、アジア人血漿で 0.1%未満、ヒト α_1-AGP 溶液で 105%、HSA 溶液で 11.4%であった。検討した血漿及び蛋白溶液中の安定性は濃度に寄らずほぼ一定であった。ヒト血漿中に阻害剤を添加しても、AZD9291 の安定性は改善されなかった。

1 μM の濃度において、AZD9291 の安定性はアジア人血漿で 0.1%未満であったのに対し、非アジア人では 3.59%であった。非特定的結合を抑制できる抽出法を用いてヒト血漿中の AZD9291 濃度を測定したが、通常の抽出法を用いた場合と同程度の測定値が得られた。

結論：

ヒト血漿とともに AZD9291 を 37℃ にて 6 時間インキュベーションしたところ、当該サンプル中で AZD9291 は安定ではないことが示された。検討した種々の血漿サンプル及び蛋白溶液中での AZD9291 の安定性に明らかな濃度依存性は認められなかった。インキュベーション後にサンプル中に残存する AZD9291 の割合が低かったが、これは AZD9291 がインキュベーションに使用したプラスチック装置に非特異的に結合したことに起因するものではないと推察された。

2.7.2.5.2.1.3 試験 D9291 KMN006

表題：The Stability, Non-Specific Binding and Covalent Binding of [^{14}C] AZD9291 in Rat Plasma, Human Plasma and Human Serum Albumin

試験報告書は第 4 部 4.2.2.3.4 項を参照のこと。

目的：

[^{14}C]-AZD9291（濃度：1 μM 及び 10 μM）のラット及びヒト血漿並びに HSA 溶液中での安定性並びにラット及びヒトの血漿蛋白及び HSA への非特異的結合及び共有結合を検討する。

試験方法：

[^{14}C]-AZD9291 を 10 μM の濃度でラット及びヒト血漿並びに HSA 溶液（HSA を 40 mg/mL の濃度で含有するリン酸緩衝食塩水）中で 37°C にて 6 時間インキュベーションした。なお、溶媒対照として、リン酸緩衝食塩水とも同条件でインキュベーションを行った。非特異的結合を評価するため、各サンプル採取時点での反応液中の放射能濃度を液体シンチレーションカウンターにより測定した。アセトンによる除蛋白を行い、得られた蛋白残渣を十分に洗浄した後、蛋白に共有結合しており、抽出されない放射能濃度を測定した。各サンプル採取時点において、除蛋白後の上清中の AZD9291 濃度を高速液体クロマトクラフィー質量分析（HPLC-MS）にて測定し、各サンプル中の安定性を評価した。

結果：

蛋白存在下では、[^{14}C]-AZD9291 は本試験で用いた試験装置に非特異的に結合する可能性は低いことが示唆された。ラット血漿、ヒト血漿又は HSA 溶液とともに[^{14}C]-AZD9291 を 1 μM 及び 10 μM の濃度で 37°C にてインキュベーションしたところ、AZD9291 の消失半減期はラット血漿では 1 μM の濃度で 50 分、10 μM の濃度で 110 分であり、ヒト血漿で 360 分超、HSA 溶液で 45～111 分であった。インキュベーション 6 時間後、放射能（未変化体及び代謝物）がラット及びヒトの血漿蛋白並びに HSA へ共有結合することが確認された。ラット血漿、ヒト血漿及び HSA 溶液とのインキュベーション後 6 時間で、共有結合した放射能濃度はいずれのサンプルでも同程度であり、ラット血漿及び HSA 溶液で約 160 pmol equiv./mg protein であり、ヒト血漿で 197 pmol equiv./mg protein であった。

結論：

[^{14}C]-AZD9291（未変化体又は代謝物）はラット及びヒトの血漿蛋白及び HAS に対して同程度に共有結合することが確認された。

2.7.2.5.2.1.4 試験 111123_CVB_KXZZ856

表題：AZD9291: *In Vitro* Covalent Binding of [^{3}H]-Labelled AZD9291 to Human Hepatic Proteins in Human Hepatocyte Incubations

試験報告書は第 4 部 4.2.2.3.5 項参照のこと。

目的：

[^{3}H]-AZD9291（未変化体又は代謝物）の *in vitro* 代謝及びヒト肝細胞中の蛋白への共有結合を検討する。

試験方法：

[^{3}H]-AZD9291 を 10 μM（330 kBq/mL）の濃度でヒト凍結肝細胞（900000 cells/mL）とともにインキュベーションした。併せて、陽性対照として[^{3}H]-zomepirac を 10 μM（330 kBq/mL）の濃度でインキュベーションした。インキュベーションは 37°C にて、5% CO_2（大気圧）存在下、4 時間行った。共有結合した放射能濃度を測定するため、インキュベーション開始時点（0 分）及び終了時点（4 時間）にアセトンにて除蛋白を行い、蛋白残渣を採取した。蛋白残渣は十分に洗浄した後、可溶化した。得られた最終サンプル中の蛋白量及び放射能濃度を測定した。未変化体の消失（turnover）を評価するため、インキュベーション開始時点（0 分）及び終了時点（4 時間）にインキュベーション反応液の上清を採取し、ギ酸を 0.8%含有するアセトニトリルで反応を停止させた。HPLC-MS/MS を用いて、上清中の AZD9291 及び zomepirac 濃度を測定した。

結果：

[^{3}H]-AZD9291 をヒト肝細胞とともに 4 時間インキュベーションしたところ、[^{3}H]-AZD9291 の共有結合量（$CVB_{T=End}$）は 693 pmol/mg protein であった。インキュベーション開始時点での、[^{3}H]-AZD9291 の共有結合量（$CVB_{T=0}$）は 17 pmol/mg protein であり、4 時間のインキュベーションによる正味の共有結合量（CVB_{net}）は 677 pmol/mg protein であった。[^{3}H]-zomepirac の共有結合量（CVB）は既存の社内データ及び公表論文データと概ね合致しており、インキュベーションの条件及び活性に問題がないことが確認された。

4 時間のインキュベーションにより消失した未変化体の割合は 15%であり、共有結合率（f_{CVB}）は 0.29 であった。消失した zomepirac の割合は 16.3%であった。^{3}H が解離し、^3H_2O が生じることはなかった。

結論：

[^{3}H]-AZD9291 をヒト肝細胞とともに 4 時間インキュベーションしたとき、[^{3}H]-AZD9291 の正味の共有結合量（CVB_{net}）は 677 pmol/mg protein であった。4 時間のインキュベーションにより消失した未変化体の割合は 15%であり、共有結合率（f_{CVB}）は 0.29 であった。

2.7.2.5.2.2 *In vitro* 試験－膜透過性、肝代謝及び薬物相互作用

2.7.2.5.2.2.1 試験 ADME-AZS-Wave4-140821

表題：AZD9291: Biopharmaceutics Classification System Caco-2 permeability data for AZD9291

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.1 項参照のこと。

目的：

米国食品医薬品局（FDA）の Biopharmaceutical Classification System（BCS）ガイダンスに従い、Caco-2 単層細胞膜を用いて AZD9291 の膜透過性を検討する。

試験方法：

Caco-2 単層細胞膜を用いて、1 μM、10 μM 及び 50 μM の濃度にて、AZD9291 の膜透過係数（P_{app}）及び efflux ratio を評価し、高透過性マーカーとしてミノキシジル（10 μM）及び低・中程度透過性マーカーであるアテノロール（10 μM）のデータと比較した。

結果：

AZD9291 の P_{app} は、50 μM の濃度で $3.35\pm0.692\times10^{-6}$ cm/s であり、この値はアテノロールの P_{app}（0.447×10^{-6} cm/s）より高値を示し、ミノキシジルの P_{app}（7.21×10^{-6} cm/s）よりやや低値を示した。1 μM の濃度では、頂側膜側、基底膜側ともに一部のレシーバ側サンプルの濃度が定量下限未満であったことから、当該濃度では AZD9291 の膜透過性を評価することはできなかった。

本試験では、AZD9291 は検討した濃度範囲で Caco-2 単層細胞膜において受動的透過性を示した。efflux ratio は 2 未満であり、P-糖タンパク質（P-gp）等の排出系トランスポーターの基質ではないことが示唆された。ただし、本 *in vitro* 試験では、AZD9291 が細胞及びプラスチック製品への高い結合性を示し、AZD9291 の回収率は低かった。

結論：

Caco-2 単層細胞膜を用いた *in vitro* 試験の結果、AZD9291 は中程度の膜透過性を示し、P-gp の基質ではないことが示唆された。

2.7.2.5.2.2.2 試験 ADME_025

表題：Metabolism of AZD9291 in Mouse, Rat, Dog and Human Hepatocytes

試験報告書は第 4 部 4.2.2.4.1 項を参照のこと。

目的：

AZD9291 をマウス、ラット、イヌ及びヒト肝細胞とともにインキュベーションし、AZD9291 の *in vitro* 代謝を検討する。

試験方法：

AZD9291 を 5 μM の濃度で代謝的に活性な肝細胞（1 mL あたり約 100 万個の肝細胞を含む）とともに 37°C にて 1 時間インキュベーションし、AZD9291 の代謝を検討した。反応液中の AZD9291 及び代謝物濃度は超高速液体クロマトグラフィーーUV 検出－質量分析（UPLC-UV-MS）にて測定した。半定量的測定を UV 検出にて実施し、代謝物の特定を質量分析及びタンデム型質量分析にて実施した。

結果及び結論：

マウス、ラット、イヌ及びヒトのいずれかの肝細胞において、16 種の代謝物が生成し、そのうち 7 種の代謝物がヒト肝細胞でも生成が確認された。当該 7 種の代謝物は、ラット又はイヌの肝細胞いずれかで、ヒト肝細胞と同程度あるいはそれ以上に生成していた。

また、ヒト肝細胞で 1%以上の存在比を示したのは M3（脱メチル体）及び M4（酸化体）の 2 種の代謝物のみであった。これらの代謝物のピーク面積は総ピーク面積の 1%～10%に相当していた。

2.7.2.5.2.2.3 試験 AZM121105-01

表題：AZ13552748 (AZD9291): Determination of the Heterologously Expressed Human P450 Enzymes Metabolism

試験報告書は第 4 部 4.2.2.4.3 項を参照のこと。

目的：

6 種のヒト CYP 発現系を用いて AZD9291 の代謝を検討し、これら CYP 分子種の AZD9291 の代謝クリアランスに対する寄与率を評価する。

試験方法：

遺伝子組み換えにより大腸菌にヒトの CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 を個々に発現させた CYP bactosome を用いた。AZD9291（2 μM）を各 CYP 発現系及びヒト CYP レダクターゼとともにインキュベーションした。超高速液体クロマトグラフィーータンデム型質量分析（UPLC-MS/MS）を用いて AZD9291 濃度を測定し、AZD9291 の消失速度を評価した。アミトリプチリン（2 μM）を陽性対照として用いた。

結果：

AZD9291 を CYP3A4 発現系とインキュベーションしたときの固有クリアランス（CL_{int}）は 0.88 μL/min/pmol であった。CYP2C8、CYP1A2、CYP2C9 及び CYP2C19 発現系での CL_{int} はそれぞれ 0.82、0.14、0.08 及び 0.17 μL/min/pmol であった。CYP2D6 発現系とのインキュベーションでは、AZD9291 の消失は認められなかった。

AZD9291 の代謝クリアランスに対する各 CYP 分子種の寄与率（平均）は、CYP3A4 で 85.2%、CYP2C8 で 8.9%、CYP1A2 で 3.2%、CYP2C9 で 1.4%、CYP2C19 で 1.3%であった。CYP2D6 の寄与は認められなかった。

結論：

CYP を介する AZD9291 の代謝において、主に関与する分子種は CYP3A4 であり、本試験系では AZD9291 の代謝クリアランスに対する CYP3A4 の寄与率は 85.2%であった。CYP2C8、CYP1A2、CYP2C9 及び CYP2C19 の寄与率は 1.3%～8.9%であった。CYP2D6 の寄与は認められなかった。

2.7.2.5.2.2.4 試験 ADME-AZS-Wave3-030516

表題：Determination of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of AZ13575104 and AZ13597550

試験報告書は第 4 部 4.2.2.4.2 項を参照のこと。

目的：

10 種のヒト CYP 発現系を用いて AZ5104 及び AZ7550 の代謝を検討し、これら CYP 分子種の AZ5104 及び AZ7550 の代謝クリアランスに対する寄与率を評価する。

試験方法：

本試験では、遺伝子組み換えにより大腸菌にヒトの CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP3A5 を個々に発現させた CYP bactosome を用いた。被験物質又は陽性対照を各 CYP 発現系とともに 37°C にて 15 分間インキュベーションした（n=3）。UPLC-MS/MS を用いて AZ5104 及び AZ7550 の濃度を測定して、消失速度を評価した。

各分子種に対して、被験物質の CL_{int} を算出した。CL_{int} の平均を用いて、AZ5104 及び AZ7550 の代謝クリアランスに対する各 CYP 分子種の寄与率を推定した。

結果：

陽性対照のデータから、本試験系の代謝能に問題はないことが確認された。

AZ5104 を CYP3A4、CYP3A5 及び CYP2C8 発現系とインキュベーションしたときの CL_{int} はそれぞれ 1.13、0.629 及び 0.479 µL/min/pmol であった。AZ5104 の代謝クリアランスに対する CYP3A4、CYP3A5 及び CYP2C8 の寄与率はそれぞれ 67.0%、28.1%及び 3.19%であった。CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 の寄与率は 1%未満であった。CYP2A6、CYP2B6 及び CYP2E1 発現系とのインキュベーションでは、AZ5104 の消失は認められなかった。

AZ7550 を CYP3A4 発現系とインキュベーションしたときの CL_{int} は 0.738 µL/min/pmol であり、AZ7550 の代謝クリアランスに対する CYP3A4 の寄与率は 99.9%であった。CYP2C8 発現系で AZ7550 の消失が認められたものの、AZ7550 の代謝クリアランスに対する CYP2C8 の寄与率は 0.129%であった。AZ7550 を CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A5 発現系とインキュベーションしたとき、AZ7550 の消失は認められなかった。

結論：

CYP を介する AZ5104 の代謝クリアランスのうち、CYP3A4 の寄与が 67%、CYP3A5 の寄与が 28%であった。その他の分子種 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C8、CYP2C19 及び CYP2D6 の寄与は 5%であった。

AZ7550 は主に CYP3A4 により代謝され、その寄与率は 99.9%であった。

2.7.2.5.2.2.5 試験 BE000021-23

表題：Determination of the Human Cytochrome P450 Isoforms Involved in the Metabolism of AZD9291 and Formation of Metabolites AZ13575104 and AZ13597550.

試験報告書は第 4 部 4.2.2.4.4 項を参照のこと。

目的：

ヒト CYP 発現系を用いて AZD9291 の代謝を検討するとともに、AZ5104 及び AZ7550 の生成に関与する CYP 分子種を特定する。

試験方法：

遺伝子組み換えにより昆虫細胞にヒトの CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP3A5 を個々に発現させて得たミクロソームを用いた。AZD9291 又は陽性対照をこれら CYP 発現系とともにインキュベーションし、各 CYP 分子種による AZD9291 の代謝を検討した。陽性対照は、試験系の適切性を評価するためにも用いた。インキュベーションは 37°C にて行った。HPLC-MS/MS を用いて反応液中の薬物濃度を測定した。

各基質の消失速度を評価することで、各 CYP 分子種の CL_{int} を算出した。ヒト肝臓における CYP の発現量をもとに、CL_{int} の補正を行った。CYP3A4 での AZ5104 及び AZ7550 の生成量に対するそれ以外の CYP 分子種での生成量の割合を算出した。

結果：

陽性対照でのデータから、本試験で用いたインキュベーション条件で各 CYP 発現系の代謝能に問題はないことが示された。本試験系において、AZD9291 は主に CYP3A4 で代謝され、AZD9291 の代謝クリアランスに対する CYP3A4 の寄与率は平均で 44.4%であった。CYP1A2（12.0%）、CYP2A6（15.5%）、CYP2C9（15.5%）、CYP2E1（3.0%）及び CYP3A5（9.6%）の寄与率は低かった。また、AZ5104 及び AZ7550 の生成に主に関与する CYP 分子種は CYP3A4 であった。CYP3A4 での AZ5104 及び AZ7550 の生成量に対するそれ以外の CYP 分子種での生成量の割合を算出し、ヒト肝臓における CYP の発現量に基づき補正を行った。AZ5104 は CYP3A4（100%と仮定する）に加え、CYP2C19（2%）及び CYP3A5（32%）によっても生成した。一方、AZ7550 は CYP1A2（3%）、CYP2C8（8%）、CYP2C9（3%）、CYP2C19（4%）、CYP2D6（2%）及び CYP3A5（73%）によっても生成した。

結論：

AZD9291 の代謝に主に関与する CYP 分子種は 3A4 であり、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2E1 及び CYP3A5 の寄与は小さかった。CYP3A4 が AZD9291 の代謝及び AZ5104 及び AZ7550 の生成の両方に関与する主な CYP 分子種であった。

2.7.2.5.2.2.6 試験 BE000021-25

表題：Determination of the human CYP isoforms responsible for the formation of the *N*-desmethyl and *N*-oxide metabolites of AZD9291

試験報告書は第 4 部 4.2.2.4.5 項を参照のこと。

目的：

ヒト肝細胞を用いて、AZ5104 及び AZ7550 の生成に関与する CYP 分子種を特定するとともに、AZD9291 の *N*-オキシド体である AZ8420 の生成に対するフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO）の関与を検討する。

試験方法：

CYP 阻害剤の存在あるいは非存在下で AZD9291 をヒト肝細胞とともにインキュベーションし、AZ5104、AZ7550 及び AZ8420 の生成速度を検討した。陽性対照は試験系の適切性を評価するためにも用いた。各基質の消失速度を評価することで、各 CYP 分子種の CL_{int} を算出し、AZ5104 及び AZ7550 の生成速度も評価した。

試験結果：

AZD9291 をヒト肝細胞とともにインキュベーションしたときの、AZ5104 の生成速度は 0.044 pmol/min/million cells であった。AZ5104 の生成速度は、CYP3A4/5 の阻害剤であるケトコナゾール存在下で 0.028 pmol/min/million cells に低下し、広範な CYP 分子種に対する阻害剤である 1-aminobenzotriazole 存在下で 0.013 pmol/min/million cells に低下した。AZ5104 の生成速度は、CYP2C9、CYP2C19、CYP2C8 及び FMO 阻害剤存在下では影響を受けなかった。

AZD9291 をヒト肝細胞とともにインキュベーションしたときの、AZ7550 の生成速度は 0.231 pmol/min/million cells であった。AZ7550 の生成速度は、ケトコナゾール存在下で 0.092 pmol/min/million cells に低下し、1-aminobenzotriazole 存在下で 0.010 pmol/min/million cells に低下した。AZ7550 の生成速度は、CYP2C9、CYP2C19、CYP2C8 及び FMO 阻害剤存在下では影響を受けなかった。

AZD9291 をヒト肝細胞とともにインキュベーションしたとき、AZD9291 の *N*-オキシド体である AZ8420 の生成は認められなかった。

CYP 阻害剤非存在下で AZD9291 をヒト肝細胞とともにインキュベーションしたとき、CL_{int} は 1.7μL/min/million cells であった。

結論：

AZD9291 をヒト肝細胞とともにインキュベーションしたとき、AZ5104 及び AZ7550 の生成速度は CYP3A4/5 の阻害剤であるケトコナゾール存在下で低下し、広範な CYP 分子種に対する阻害剤である 1-aminobenzotriazole 存在下でさらに低下した。AZ5104 及び AZ7550 の生成速度は CYP2C9、CYP2C19、CYP2C8 及び FMO 阻害剤による影響を受けなかった。

2.7.2.5.2.2.7 試験 1302120 (00006CYP_IND_HHEP)

表題：Evaluation of Induction Potential of CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 by AZD9291 in Human Hepatocytes

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.2 項を参照のこと。

目的：

初代培養ヒト肝細胞を用いて、CYP1A1/2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対する AZD9291 の誘導作用を検討する。

試験方法：

3 例のドナーから得たヒト肝細胞を用いて、0.04 μM、0.12 μM、0.37 μM、1.1 μM、3.3 μM 及び 10 μM の濃度において AZD9291 の CYP1A1/2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対する誘導作用を検討した。誘導作用は、CYP1A1/2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の mRNA 発現量及びこれら CYP 分子種に選択的な酵素活性を測定することにより評価した。検討には、十分な代謝能を有すヒト肝細胞の培養細胞を用いた。

併せて、MTT アッセイにより AZD9291 の細胞毒性を評価した。

結果：

AZD9291 は、3.3 μM 以下の濃度では肝細胞の生存率に影響は認められなかった。10 μM の濃度では肝細胞の生存率を明らかに低下させ、外観検査で形態変化が認められた。また、10 μM の濃度では mRNA 発現量及び酵素活性の有意な低下が認められた。

AZD9291 をヒト肝細胞培養に 2 日間曝露したところ、全てのロット（n=3）の肝細胞で濃度依存的に CYP1A2 の mRNA 発現量の増加が認められ、誘導作用の最大値はそれぞれ 11 倍、10 倍及び 10 倍であり、これらの作用は陽性対照（オメプラゾール）の作用のそれぞれ 16%、6.3%及び 7.4%であった。mRNA 発現量への影響と同様に、酵素活性にもそれぞれ最大 8.3 倍、6.9 倍及び 7.6 倍の増加が認められた。これらの作用は陽性対照（オメプラゾール）の作用のそれぞれ 16%、12%及び 15%であった。

AZD9291 は CYP2B6 の mRNA 量及び酵素活性に影響を及ぼさなかった。しかしながら、1.1 μM より高い AZD9291 濃度において、1 つのロットの肝細胞で CYP2B6 の mRNA 発現量の低下が認められ、0.37～3.3 μM で全てのロットの肝細胞で CYP2B6 活性の低下が認められた。なお、陽性対照であるフェノバルビタール及び CITCO では CYP2B6 の mRNA 発現量の増加が確認された。

AZD9291 は、全てのロットの肝細胞で CYP3A4 の mRNA 量を増加させ、1 ロットの肝細胞で認められた誘導作用の最大値は 75 倍であり、他の 2 ロットでは誘導作用の最大値は 39±6.5 倍、173±7.875 倍と推定された。これらの作用は、陽性対照であるリファンピシンによる影響の 89%、53%及び 62%であった。CYP3A4/5 活性における増加の程度は、CYP3A4 mRNA 発現量の増加の程度に比べ小さく、1 ロットの肝細胞では CYP3A4/5 活性に明らかな影響は認められず、他の 2 ロットの肝細胞では CYP3A4/5 活性は 4.9±1.8 倍及び 2.6±0.1 倍増加し、これらの作用はリファンピシンによる影響の 45%及び 22%に相当していた。

結論：

陽性対照との比較において、AZD9291 は CYP1A2 に対して弱い誘導作用を示し、CYP3A4 に対しては中程度の誘導作用を示した。CYP2B6 に対して AZD9291 による誘導作用は認められなかった。

2.7.2.5.2.2.8 試験 PR12007/CC0406 (ONC.000-567-326)

表題：Evaluation of induction properties of AZ13552748 (AZD9291) on cytochromes P450 mRNA Level: *in vitro* experiments using HepaRG® cells

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.3 項を参照のこと。

目的：

ヒト肝腫瘍由来の HepaRG®細胞を用いて、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する AZD9291 の誘導作用を検討する。

試験方法：

AZD9291 又は陽性対照を 0.1 μM、0.3 μM、1 μM、3 μM、10 μM 及び 18.75 μM の 6 濃度で HepaRG®細胞単層膜に 24 時間曝露し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する AZD9291 の誘導作用を検討した。被験物質の有無で mRNA 発現量の比を算出し、誘導の程度を評価した。

結果：

HepaRG®細胞単層膜の細胞密度及び生存率を視覚的に評価した。また、陽性対照でのデータから、HepaRG®細胞の機能に問題がないことを確認した。顕微鏡観察の結果、AZD9291 を 18.75 μM の濃度で曝露したところ、細胞毒性が認められた。AZD9291 は CYP1A2 の mRNA 発現量を最大 27 倍に増加させ、ベースラインから 2 倍の作用を生じる濃度（F2 濃度）は 1.72 μM であった。当該作用は、陽性対照であるオメプラゾールによる作用の 18%に相当していた。AZD9291 は CYP2B6 の mRNA 発現量を増加させることはなく、10 μM 及び 18.75 μM の濃度で CYP2B6 の mRNA 発現量が低下した。AZD9291 は CYP3A4 の mRNA 発現量を最大 5.5 倍に増加させた。当該作用は、陽性対照であるリファンピシンによる作用の 23%に相当していた。

結論：

HepaRG®細胞を用いた検討において、AZD9291 は CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 量を増加させたものの、CYP2B6 の mRNA 量を増加させることはなかった。

2.7.2.5.2.2.9 試験 PR12188/CC0509 (00013CYP_IND_HepaRG_AZ13575104)

表題：Evaluation of induction properties of AZ13575104 on cytochromes P450 mRNA Level: *in vitro* experiments using HepaRG® cells

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.4 項を参照のこと。

目的：CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する AZ5104 の誘導作用を検討する。

試験方法：AZ5104 又は陽性対照を 0.1 μM、0.3 μM、1.0 μM、3.0 μM、10 μM 及び 30 μM の 6 濃度で HepaRG®細胞単層膜に 24 時間曝露し、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する AZ5104 の誘導作用を検討した。被験物質の有無で mRNA 発現量の比を算出し、誘導の程度を評価した。

結果：AZ5104 は 10 μM 及び 30 μM の濃度で細胞毒性を示し、30 μM の濃度においては mRNA の発現量は極めて低かった。AZ5104 は 10 μM の濃度で CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 発現量をそれぞれ最大 50.9 倍及び 45.2 倍に増加させた。この作用は陽性対照の作用の 11.7%及び 73.1%に相当していた。AZ5104 は 10 μM の濃度まで CYP2B6 の mRNA 発現量を増加させることはなかった。

結論：HepaRG®細胞を用いた検討において、AZ5104 は 10 μM 及び 30 μM の濃度で細胞毒性を示した。AZ5104 は CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を増加させたものの、CYP2B6 の mRNA 発現量を増加させることはなかった。

2.7.2.5.2.2.10 試験 DC13144 (00023CYP_IND_HepaRG_AZ13597550)

表題：Evaluation of induction properties of AZ13597550 on cytochromes P450 mRNA Level: *in vitro* experiments using HepaRG® cells

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.5 項を参照のこと。

目的：CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を測定することにより、これらの CYP 分子種に対する AZ7550 の誘導作用を検討する。

試験方法：本試験方法は、AZ5104 の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討した試験（試験 PR12188/CC0509、2.7.2.5.2.2.9項参照）とほど同様であった。

結果：顕微鏡観察の結果、AZ7550 は 30 μM の濃度においても細胞毒性を示さなかった。mRNA の総抽出率からもこのことが確認された。

AZ7550 は CYP1A2 の mRNA 発現量を濃度依存的に増加させ、30 μM において最大 21.7 倍の増加が認められた。この作用は陽性対照であるオメプラゾールの作用の 21.5%に相当していた。AZ7550 は CYP2B6 の mRNA 発現量を増加させることはなかった。AZ7550 は CYP3A4 の mRNA 発現量を濃度依存的に増加させ、E_{max} は 4.41±0.03 倍、EC_{50} は 2.09 ±0.08 μM と算出された。この作用はリファンピシンによる誘導作用の 8.95%に相当していた。

結論：AZ7550 は CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を濃度依存的に増加させたものの、30 μM の濃度まで CYP2B6 の mRNA 発現量を増加させることはなかった。

2.7.2.5.2.2.11 試験 ONC.000-558-496 (00001CYP_INH_LCMS_2)

表題：Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in Human Liver Microsomes

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.6 項を参照のこと。

目的：ヒト肝ミクロソームを用いて、AZD9291 の CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4/5 の可逆的な阻害作用を検討する。

試験方法：NADPH 存在下で代謝学的に活性なヒト肝ミクロソーム（プールしたサンプル）とともに CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4/5 の代表的な基質とともに個別にインキュベーションし、これら分子種に特異的な代謝物の生成速度を評価した。これらの活性は、代表的な基質（CYP2B6：bupropion、CYP2C8：amodiaquine 及び CYP3A4/5：ニフェジピン）を単独でインキュベーションしたとき、反応時間及び蛋白濃度に比例するとの仮定のもと測定した。また、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4/5 の代表的な阻害剤（それぞれ、チオテパ、quercetin 及びケトコナゾール）を用いて試験系の適切性を評価した。

結果：CYP2B6 及び CYP2C8 の代表的な阻害剤を用いた検討（各 n=6）において、一部（各 n=1）で予想された範囲を逸脱した。CYP3A4/5 の代表的な阻害剤を用いた検討（n=6）では全て予想された範囲に含まれた。これらの結果は本試験系の適切性に特に懸念を示すものではなく、本試験で得られた結論に影響を及ぼすものではないと判断した。

AZD9291 は CYP2C8 及び CYP3A4/5 を阻害し、その IC_{50} はそれぞれ 22.8 μM 及び 5.10 μM であった。CYP2B6 に対する可逆的阻害は認められなかった。

結論：*In vitro* において、AZD9291 は CYP2C8 及び CYP3A4/5 を可逆的に阻害した。CYP2B6 に対する可逆的阻害は認められなかった。

2.7.2.5.2.2.12 試験 00001CYP_INH_LCMS_1

表題：Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in Human Liver Microsomes

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.7 項を参照のこと。

目的：ヒト肝ミクロソームにおいて、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する AZD9291 の可逆的阻害作用を検討する。

試験方法：AZD9291（0.1 μM、0.3 μM、1.0 μM、3.0 μM、10 μM 及び 30 μM）及び NADPH 存在下で代謝学的に活性なヒト肝ミクロソーム（プールしたサンプル）とともに CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の代表的な基質を個別にインキュベーションした。各 CYP 分子種の、、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の代表的な基質として、フェナセチン（CYP1A2）、ジクロフェナク（CYP2C9）、(*S*)-メフェニトイン（CYP2C19）、bufuralol（CYP2D6）及びミダゾラム（CYP3A4/5）を用いた。これらの分子種に特異的な代謝物の生成速度は反応時間及び蛋白濃度に比例するとの仮定のもと測定した。

各 CYP 分子種の選択的な可逆的阻害剤を陽性対照に用い、本試験系の適切性を評価した。

結果：AZD9291 は CYP1A2 及び CYP3A4/5 を阻害し、その IC_{50} はそれぞれ 26.7 μM 及び 26.2 μM であった。

結論：AZD9291 は CYP1A2 及び CYP3A4/5 に対して可逆的阻害作用を示したものの、AZD9291 による CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対する可逆的阻害作用は認められなかった。

2.7.2.5.2.2.13 試験 ADME-AZS-Wave3-131125

表題：Assessment of the Cytochrome P450 CYP2A6 and CYP2E1 Inhibition Potential of AZ13575104 and AZ13552748 in Human Liver Microsomes

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.8 項を参照のこと。

目的：ヒト肝ミクロソーム（プールしたサンプル）を用いて、CYP2A6 及び CYP2E1 に対する AZ5104 及び AZD9291 の可逆的阻害作用を検討する。

試験方法：NADPH 存在下で代謝学的に活性なヒト肝ミクロソーム（プールしたサンプル）とともに CYP2A6 及び CYP2E1 の代表的な基質を個別にインキュベーションし、これら CYP 分子種に特異的な代謝物の生成速度を評価した（n=3）。これらの活性は、代表的な基質（CYP2A6：クマリン及び CYP2E1：chlorzoxazone）をそれぞれのミカエリス係数（Km）値に等しい濃度において個別にインキュベーションしたとき、反応時間及び蛋白濃度に比例するとの仮定のもと測定した。

併せて、代表的な基質を各 CYP 分子種の選択的阻害剤とともにインキュベーションし、本試験系において CYP 阻害を検出することが可能であることを確認した。

結果：検討した最高濃度（30 μM）において、AZD9291 は CYP2E1 による chlorzoxazone の代謝を 14.8%（平均、n=3）阻害し、その IC_{50} は 30 μM 超であった。検討した濃度範囲において、AZD9291 は CYP2A6 によるクマリンの代謝を阻害しなかった。

検討した濃度範囲において、AZ5104 は CYP2A6 及び CYP2E1 を阻害しなかった。

結論： AZD9291 は CYP2E1 を阻害し、その IC_{50} は 30 μM 超であった。AZD9291 は CYP2A6 を阻害しなかった。AZ5104 は CYP2A6 及び CYP2E1 を阻害しなかった。

2.7.2.5.2.2.14 試験 ONC.000-573-149

表題：Assessment of the Cytochrome P450 Time Dependent Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in Human Liver Microsomes

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.10 項を参照のこと。

目的：ヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する AZD9291 の時間依存的阻害作用を検討する。

試験方法：NADPH 存在下で代謝学的に活性なヒト肝ミクロソーム（プールしたサンプル）とともに CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の代表的な基質をインキュベーションし、これら CYP 分子種に特異的な代謝物の生成速度を評価した。これらの活性は、代表的な基質（フェナセチン：CYP1A2、ジクロフェナク：CYP2C9、(*S*)-メフェニトイン：CYP2C19、bufuralol：CYP2D6 及びミダゾラム：CYP3A4/5）をそれぞれの Km 値の 3 倍の濃度において個別にインキュベーションしたとき、反応時間及び蛋白濃度に比例するとの仮定のもと測定した。

NADPH の存在、非存在下でヒト肝ミクロソームとともに AZD9291（2 濃度：10 μM 及び 50 μM）あるいは陽性対照をプレインキュベーションした後、10 倍希釈し、NADPH 存在下で各 CYP 分子種の代表的な基質をインキュベーションすることにより、これら CYP 分子種に対する AZD9291 の時間依存的阻害を検討した。各 CYP 分子種に特異的な代謝物の生成速度を HPLC-MS/MS を用いて測定し、評価時点ごとに阻害率を算出した。

結果：AZD9291 は 10 μM 及び 50 μM の濃度において、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対して時間依存的阻害を示さなかった。AZD9291 は、10 μM の濃度では CYP3A4 に対して時間依存的阻害作用を示さなかったものの、50 μM の濃度では AZD9291 による CYP3A4 に対する時間依存的阻害作用が認められ、その阻害率は 24%であった。

結論：ヒト肝ミクロソーム（プールしたサンプル）において、AZD9291 は CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対して時間依存的阻害を示さなかったものの、50 μM の濃度で CYP3A4 に対する弱い時間依存的阻害作用を示した。

2.7.2.5.2.2.15 試験 00004CYP_INH_LCMS_1_AZ13575104

表題：Assessment of the Cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4/5 Inhibition Potential of AZ13575104 in Human Liver Microsomes

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.11 項を参照のこと。

目的：ヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する AZ5104 の可逆的阻害作用を検討する。

試験方法：2.7.2.5.2.2.12項に記載した試験方法と同様の方法を用いた。

試験結果：AZ5104 は CYP1A2 及び CYP3A4/5 に対する可逆的阻害作用を示し、その IC_{50} はそれぞれ 29.5 μM 及び 17.9 μM であった。CYP2C9、CYPC19 及び CYP2D6 に対する可逆的阻害作用は認められなかった（IC_{50} は 30 μM を上回ると推察された）。

結論：AZ5104 は CYP1A2 及び CYP3A4/5 に対する可逆的阻害作用を示した。CYP2C9、CYPC19 及び CYP2D6 に対する可逆的阻害作用は認められなかった。

2.7.2.5.2.2.16 試験 00001CYP_INH_LCMS_2_AZ13575104

表題：Assessment of the Cytochrome P450 2B6, 2C8 and 3A4/5 Inhibition Potential of AZ13575104 in Human Liver Microsomes

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.12 項を参照のこと。

目的：ヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト CYP2B6、CYP2C8 及び CYP3A4/5 に対する AZ5104 の可逆的阻害作用を検討する。

試験方法：2.7.2.5.2.2.11項に記載した試験方法と同様の方法を用いた。

試験結果：AZ5104 は CYP3A4/5 及び CYP2C8 を阻害し、その IC_{50} はそれぞれ 19.8 μM 及び 27.9 μM 超であった。AZ5104 は CYP2B6 に対して可逆的阻害作用を示さなかった（IC_{50} は 30 μM 超）。

結論：AZ5104 は CYP3A4/5 及び CYP2C8 に対して可逆的阻害作用を示したが、CYP2B6 に対しては可逆的阻害作用を示さなかった。

2.7.2.5.2.2.17 試験 00003CYP_TDI_LCMS_AZ13575104

表題：Assessment of the Cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4/5 Time Dependent Inhibition Potential of AZ13575104 in Human Liver Microsomes

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.13 項を参照のこと。

目的：ヒト肝ミクロソーム（プールしたサンプル）を用いて、ヒト CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、 CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する AZ5104 の時間依存的阻害作用を検討する。

試験方法：2.7.2.5.2.2.14項に記載した試験方法と同様の方法を用いた。

試験結果：AZ5104 は 10 μM の濃度においても、検討したいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さなかった。50 μM の濃度で CYP3A4/5 に対してのみ、時間依存的阻害作用が認められた（阻害率は 23%であった）。

結論：AZ5104 は 10 μM 及び 50 μM の濃度で、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対して時間依存的阻害作用を示さなかった。50 μM の濃度で CYP3A4/5 に対してのみ、AZ5104 による時間依存的阻害作用が認められた（阻害率は 23%であった）。

2.7.2.5.2.2.18 試験 ADME-AZS-Wave3-130808

表題：Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ13597550 in Human Liver Microsomes for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.14 項を参照のこと。

目的：ヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する AZ7550 の可逆的阻害作用を検討する。

試験方法：2.7.2.5.2.2.12項に記載した試験方法と同様の方法を用いた。

試験結果：AZ7550 は CYP1A2 を介する paracetamol の生成を阻害し、その IC_{50} は 25.2 μM であった。検討した最高濃度である 30 μM において、AZ7550 は CYP2C9 を 10.8%、CYP2C19 を 12.5%、CYP2D6 を 14.3%及び CYP3A4/5 を 49.9%阻害した。

結論：AZ7550 は CYP1A2 を阻害し、その IC_{50} は 25.2 μM であった。CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する阻害の IC_{50} はいずれも 30 μM 超であった。

2.7.2.5.2.2.19 試験 ADME-AZS-Wave3-130909

表題：Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ13597550 in Human Liver Microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.15 項を参照のこと。

目的：ヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対する AZ7550 の可逆的阻害作用を検討する。

試験方法：2.7.2.5.2.2.11項に記載した試験方法と同様の方法を用いた。

試験結果：AZ7550 は CYP3A4/5 を介するニフェジピンの代謝を阻害し、その IC_{50} は 18.7 μM であった。30 μM の濃度において、AZ7550 は CYP2E1 活性を 24.8%阻害し、その IC_{50} は 30 μM 超であった。検討した濃度範囲において、CYP2A6、CYP2B6 及び CYP2C8 に対する AZ7550 による阻害作用は認められなかった。

結論：AZ7550 は CYP3A4/5 及び CYP2E1 を阻害し、その IC_{50} はそれぞれ 18.7 μM 及び 30 μM 超であった。AZ7550 は CYP2A6、CYP2B6 及び CYP2C8 を阻害しなかった。

2.7.2.5.2.2.20 試験 ADME-AZS-Wave4-141212

表題：Assessment of the CYP3A4/5 Time Dependent Inhibition (K_I/k_{inact}) Potential of AZD9291 in Human Liver Microsomes

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.9 項を参照のこと。

目的：ヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト CYP3A4/5 に対する AZD9291 の時間依存的阻害作用を検討する。

試験方法：NADPH の存在下、ヒト肝ミクロソーム（プールしたサンプル）とともに AZD9291 を 3～750 μM の濃度で最長 30 分間プレインキュベーションした後、CYP3A4/5 の代表的な基質であるミダゾラムをヒト肝ミクロソームとともにインキュベーションし、ミタゾラムからの代謝物の生成速度を HPLC-MS/MS にて測定した。また、陽性対照として、CYP3A4/5 の時間依存的阻害剤である Mifepristone（1 μM）を用いた。

AZD9291 の各濃度に対して、CYP3A4/5 の不活化速度を算出した。不活化速度を線形回帰分析し、不活化のパラメータである k_{inact}（最大活性化速度定数）及び K_I（最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度）を算出した。

結果：AZD9291 による CYP3A4/5 の阻害は時間依存的かつ濃度依存的であった。3～750 μM の濃度範囲で AZD9291 による CYP3A4/5 に対する時間依存的阻害作用が認められ、K_I 及び k_{inact} はそれぞれ 1090 μM 及び 0.0617 min^{-1} であった。

結論：AZD9291 は 3～750 μM の濃度範囲で CYP3A4/5 に対して弱い時間依存的阻害作用を示したが、臨床上特に問題となる可能性は低いと考えられた。

2.7.2.5.2.2.21　試験 00005CYP_TDI_LCMS_AZ13597550

表題：Assessment of the Cytochrome P450 Time Dependent Inhibition Potential of AZ13597550 in Human Liver Microsomes

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.16 項を参照のこと。

目的：ヒト肝ミクロソーム（プールしたサンプル）を用いて、ヒト CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する AZ7550 の時間依存的阻害作用を検討する。

試験方法：2.7.2.5.2.2.14項に記載した試験方法と同様の方法を用いた。

試験結果：10 μM の濃度で検討した全ての CYP 分子種に対して、AZ7550 の時間依存的阻害作用は 20%未満であった。

結論：AZ7550 は 10 μM の濃度でいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さなかった。

2.7.2.5.2.2.22　試験 Covance 8296381

表題：AZD9291: The assessment of AZD9291 as an inhibitor of UGT1A1 and UGT2B7

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.17 項を参照のこと。

目的：ヒト肝ミクロソーム（プールしたサンプル）を用いて、ヒト UGT1A1 及び UGT2B7 に対する AZD9291 の阻害作用を検討する。

試験方法：ヒト肝ミクロソーム（プールしたサンプル）を用いて、種々の濃度（最高 30 μM）で AZD9291 による UGT1A1 及び UGT2B7 の阻害作用を検討した。UGT1A1 及び UGT2B7 の選択的基質として、それぞれエストラジオール（10 μM）及びモルヒネ（500 μM）を用いた。グルクロン酸抱合体の生成を評価することにより、グルクロン酸抱合化速度を算出した。グルクロン酸抱合化速度が 85%未満に低下した場合、グルクロン酸抱合化が阻害されたものと判断した。UGT1A1 及び UGT2B7 の阻害剤であるトログリタゾン（25 μM）及びメフェナム酸（50 μM）を陽性対照として用いた。

試験結果：0.0729 μM、0.243 μM、0.81 μM 及び 2.7 μM の濃度では UGT1A1 に対する AZD9291 の阻害作用は認められなかったものの、AZD9291 は 9 μM 及び 30 μM の濃度で UGT1A1 を阻害した。9 μM 及び 30 μM の濃度で UGT1A1 活性は溶媒対照の 81.0%及び 57.9%であり、阻害率はそれぞれ 19.0%及び 42.1%であった。UGT1A1 に対する AZD9291 の IC_{50} は 30 μM 超であった。AZD9291 による UGT2B7 に対する阻害作用は認められなかった。

結論：

AZD9291 は UGT2B7 に対して阻害作用を示さなかったが、UGT1A1 に対しては検討した最高濃度で弱い阻害作用を示し、その IC_{50} は 30 μM 超であった。

2.7.2.5.2.2.23　試験 13ASTRUKP2

表題：Assessment of AZD9291, and its metabolites AZ13597550 and AZ13575104, as substrates of the human efflux transporters P-gp and BCRP in transfected MDCK cells, and of the human hepatic uptake transporters OATP1B1 and OATP1B3 in transfected HEK293 cells

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.18 項を参照のこと。

目的：

P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK 細胞（それぞれ MDR1-MDCK 細胞又は BCRP-MDCK 細胞）を用いて、AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 が P-gp 又は BCRP の基質となるか否かを検討した。また、肝臓での取り込みトランスポーターである OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 が OATP1B1 又は OATP1B3 の基質となるか否かを検討した。

試験方法：

MDR1-MDCK 細胞、BCRP-MDCK 細胞及びこれらを発現していない MDCK 細胞を用いて、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の双方向の膜透過性を 1 μM、10 μM 及び 30 μM の濃度で評価した。Valspodar（10 μM）及び Ko143（1 μM）をそれぞれ P-gp 及び BCRP の基質として用いた。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞への AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 への取り込みを 1 μM、10 μM 及び 30 μM の濃度で測定した。アトルバスタチン（0.15 μM）を陽性対照として用いた。

結果：

被験物質の安定性及び分析法：AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 は本試験の実験条件においていずれも安定であった（安定性：85%超）。AZD9291 及び AZ7550 の回収率を上げる目的で 1%ウシ血清アルブミン（BSA）を用いた。

AZD9291 が P-gp 及び BCRP の基質となるか否か：1 μM 及び 30 μM の濃度において、AZD9291 の efflux ratio 比（トランスポーターを発現させた細胞系での efflux rate を、トランスポーター非発現の細胞での efflux rate で除した値）は 2 を上回っていたことから、AZD9291 は P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された。10 μM の濃度では、AZD9291 の efflux ratio 比は P-gp 及び BCRP ともに 2 未満であり、AZD9291 の濃度が上昇により efflux ratio 比が低下することが示唆された。

P-gp の阻害剤である valspodar（1 μM）の存在下、MDR1-MDCK 細胞における AZD9291（1 μM）の efflux ratio は低下し、非発現 MDCK 細胞における efflux ratio と近い値（efflux ratio 比は 1.55 未満）を示した。これらのことから、AZD9291 は P-gp の基質であることが示された。

BCRP-MDCK 細胞における AZD9291（1 μM）の efflux ratio は 5.4 であり、BCRP の阻害剤である Ko143（10 μM）の存在下で efflux ratio が低下し、非発現 MDCK 細胞における efflux ratio と近い値（efflux ratio 比は 1.55 未満）を示したことから、Ko143 により AZD9291 の BCRP による膜輸送がほぼ完全に阻害されたことが示唆された。これらのことから、AZD9291 は BCRP の基質であることが示された。

試験に用いた細胞系からの AZD9291 の回収率は基底膜側から頂側膜側への方向（48.8%～65.6%）に比べ、頂側膜側から基底膜側への方向（6.41%～49.7%）の方が概ね低く、efflux ratio を過大評価している可能性がある。

AZ5104 が P-gp 及び BCRP の基質となるか否か：AZ5104 の MDR1-MDCK 細胞での efflux ratio 比は 1 μM、10 μM 及び 30 μM の濃度において 2 を上回っており、BCRP-MDCK 細胞での efflux ratio 比は 1 μM 及び 30 μM の濃度において 2 を上回っていた。これらのことから、AZ5104 は P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された。AZ5104 濃度の上昇により efflux ratio 比が低下することが示唆された。

Valspodar（1 μM）の存在下、MDR1-MDCK 細胞における AZ5104（1 μM）の efflux ratio は低下し、非発現 MDCK 細胞における efflux ratio と近い値を示した。これらのことから、AZ5104 は P-gp の基質であることが示された。

BCRP-MDCK 細胞における AZ5104（1 μM）の efflux ratio は、BCRP の阻害剤である Ko143（10 μM）の存在下で低下し、非発現 MDCK 細胞における efflux ratio と近い値を示した。これらのことから、AZ5104 は BCRP の基質であることが示された。

AZ7550 が P-gp 及び BCRP の基質となるか否か：MDR1-MDCK 細胞及び BCRP-MDCK 細胞において、AZ7550 の efflux ratio 比は 10 μM 及び 30 μM の濃度で 2 を上回っていたことから、AZ7550 は P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された。AZ7550 濃度の上昇により efflux ratio 比が低下することが示唆された。AZ7550 の回収率は基底膜側から頂側膜側への方向（55.1%～70.0%）に比べ、頂側膜側から基底膜側への方向（17.7%～36.5%）の方が概ね低く、efflux ratio を過大評価している可能性がある。

1 μM の濃度において、MDCK 細胞、MDR1-MDCK 細胞及び BCRP-MDCK 細胞のいずれにおいても、基底膜側の試料中の AZ7550 濃度は定量下限未満であり、頂側膜側から基底膜側への P_{app} を算出することはできなかった。

MDR1-MDCK 細胞における AZ7550（1 μM）の基底膜側から頂側膜側への P_{app} は valspodar（1 μM）存在下で低下し、非発現 MDCK 細胞における P_{app} と近い値を示した。これらの結果から、AZ7550 は P-gp の基質であることが示唆された。

BCRP-MDCK 細胞における AZ7550（1 μM）の基底膜側から頂側膜側への P_{app} は Ko143（10 μM）存在下で低下し、非発現 MDCK 細胞における P_{app} と近い値を示した。これらの結果から、AZ7550 は BCRP の基質であることが示唆された。

非特定的結合及び 24 穴プレートからの回収：取り込み試験において、AZD9291 及び AZ7550 の回収率を上げる目的で 1% BSA を用いた。AZ5104 については、1% BSA は用いなかった。

OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となるか否か：取り込みトランスポーターを発現させた HEK293 細胞への AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 の influx rate 比（トランスポーターを発現させた細胞での influx rate を、トランスポーター非発現の細胞系での influx rate で除した値）は検討した全ての条件で 2 未満であったことから、AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 はこれらの条件において OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。

結論：AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 は P-gp 及び BCRP の基質であったが、これらトランスポーターによる排出は高濃度で飽和することが示唆された。また、AZD9291、AZ7550 及び AZ5104 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。

2.7.2.5.2.2.24 試験 ONC.000-569-361

表題：Assessment of the Human P-gp (P-glycoprotein, *ABCB1*) Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in MDCKII-MDR1 Cells

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.19 項を参照のこと。

目的：

ヒトの排出系トランスポーターである P-gp（MDR1、ABCB1）を発現させた MDCKII 細胞（MDR1-MDCKII 細胞）を用いて、P-gp に対する AZD9291 の阻害作用を検討する。

試験方法：

種々の濃度（1 μM、3 μM、10 μM、30 μM、100 μM 及び 300 μM）の AZD9291 存在下及び非存在下で、P-gp の代表的な基質である[^{3}H]-ジゴキシンを用いて MDR1-MDCKII 細胞単層膜におけ

る P-gp を介した膜輸送に対する AZD9291 の阻害作用を評価した。ケトコナゾール（0.1 μM、0.3 μM、1 μM、3 μM、10 μM 及び 30 μM）及びベラパミル（300 μM）を陽性対照として用いた。

試験結果：

阻害剤の非存在下では、[^{3}H]-ジゴキシンの P_{app} は 164.6±12.9 nm/s であった。ケトコナゾールは 30 μM の濃度で[^{3}H]-ジゴキシンの膜輸送をほぼ 100%阻害したのに対し、AZD9291 は 1 μM、3 μM 及び 10 μM の濃度で最大 15%阻害し、濃度依存性は認められなかった。このことから、本試験で検討した濃度範囲（0～10 μM）において AZD9291 は[^{3}H]-ジゴキシンの膜輸送を阻害しないことが示された（p>0.05）。

結論：

MDR1-MDCKII 細胞を用いた試験の結果、AZD9291 は P-gp を介した膜輸送を阻害しなかった。

2.7.2.5.2.2.25 試験 XT128084 (KMN007)

表題：AZD9291: Assessment of AZD9291 as an Inhibitor of Human Transporter Protein BCRP

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.20 項を参照のこと。

目的：

ヒトの排出系トランスポーターである BCRP を発現させた MDCKII 細胞（BCRP-MDCKII 細胞）を用いて、BCRP に対する AZD9291 の阻害作用を検討する。

試験方法：

AZD9291（0.0293～293 μM）の存在下で、BCRP の代表的な基質であるプラゾシン（1 μM）を用いて BCRP-MDCKII 細胞における BCRP を介した膜輸送に対する AZD9291 の阻害作用を評価した。溶媒対照及び Ko143（陽性対照）を検討に加えた。

試験結果：

Ko143（1 μM）の存在下、基底膜側から頂側膜側へのプラゾシンの efflux（補正値）が著しく低下し、efflux ratio は 4.85 から 0.90 に低下した。

細胞単層膜が損傷したため、9.77 μM 以上の濃度では AZD9291 による BCRP の阻害作用を評価することはできなかった。

0.0293～2.93 μM の濃度の AZD9291 存在下で基底膜側から頂側膜側への efflux（補正値）は 20%以上低下した。

結論：

BCRP-MDCKII 細胞を用いた試験の結果、AZD9291 は 2.93 μM の濃度まで BCRP を介した膜輸送を阻害しなかった。

2.7.2.5.2.2.26 試験 BE000458-32_AZ13552748

表題：Assessment of the Human BCRP (Breast cancer resistance protein, *ABCG2*) Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in Caco-2 Cells

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.21 項を参照のこと。

目的：

ヒトの排出系トランスポーターである BCRP（ABCG2）を発現させた Caco-2 細胞を用いて、BCRP に対する AZD9291 の阻害作用を検討する。

試験方法：

AZD9291（1 μM、3 μM、10 μM、30 μM、100 μM 及び 300 μM）の存在あるいは非存在下で、Caco-2 細胞を用いて BCRP の代表的基質である[^{3}H]-ロスバスタチンの BCRP を介した基底膜側から頂側膜への膜輸送を測定した。Novobiocin（0.1 μM、0.3 μM、1 μM、3 μM、10 μM 及び 30 μM）を陽性対照として用いた。

試験結果：

検討した AZD9291 の最高濃度（100 μM）で[^{3}H]-ロスバスタチンの基底膜側から頂側膜への P_{app} は 10.2×10^{-6} cm/s から $4.2\pm0.3\times10^{-6}$ cm/s に低下した。陽性対照の novobiocin（30 μM）による阻害を 100%としたときの AZD9291 による阻害率は 1 μM で 22.2%、30 μM で 101.2%であり、AZD9291 のみかけの IC_{50} は 2.0 μM であった。

結論：

本試験系では、ヒト BCRP を介した[^{3}H]-ロスバスタチンの膜輸送を AZD9291 は阻害し、そのみかけの IC_{50} は 2.0 μM であった。

2.7.2.5.2.2.27 試験 13ASTRUKP7S3

表題：Assessment of AZD9291 as an inhibitor of the human uptake transporters OATP1B3, OATl, and OAT3, and as an inhibitor of the human efflux transporters MATE1 and MATE2K in transfected HEK293 cells

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.22 項を参照のこと。

目的：

取り込みトランスポーターである OATP1B3、OAT1 又は OAT3 及び排出系トランスポーターである MATE1 及び MATE2-K に対する AZD9291 の阻害作用をこれらのトランスポーターを発現させた HEK293 細胞を用いて検討する。

試験方法：

排出系トランスポーターである MATE1 及び MATE2-K、取り込みトランスポーターである OATP1B3、OAT1 及び OAT3 を個々に発現させた HEK293 細胞並びにこれらトランスポーターを発現していない HEK293 細胞を用いて AZD9291 によるこれらトランスポーターに対する阻害作用を検討した。これら OATP1B3、OAT1 及び OAT3 の代表的な基質として、それぞれアトルバスタチン、パラアミノ馬尿酸及びフロセミドを用いた。MATE1 及び MATE2-K の代表的基質として、それぞれメトホルミン及び 4-(4-(diethylamino)styryl)-*N*-methylpyridinium iodide)（ASP）を用いた。

取り込み実験では influx ratio が 3 以上を示したバッチの細胞のみを用いた。代表的基質の細胞への取り込みに対する AZD9291 の阻害作用を 6 濃度（0.3 μM、1.0 μM、3.0 μM、10 μM、30 μM 及び 100 μM）で検討した。また、溶媒対照及び陽性対照（代表的な阻害剤）も検討に加えた代表的基質の濃度は HPLC-MS/MS を用いて測定した。

試験結果：

AZD9291 は MATE1 を介したメトホルミンの膜輸送及び MATE2-K を介した ASP の膜輸送を阻害し、その IC_{50} はそれぞれ 4.63 μM 及び 23.0 μM であった。AZD9291 は OATP1B3 によるアトルバスタチンの取り込みを阻害し、その IC_{50} は 52.5 μM であった。検討した AZD9291 濃度にお

いて、OAT1 によるパラアミノ馬尿酸及び OAT3 によるフロセミドの取り込みに対して AZD9291 による濃度依存的な阻害作用は認められなかった。

結論：

本 *in vitro* 試験において、AZD9291 は MATE1、MATE2-K 及び OATP1B3 による各代表的基質の輸送を阻害したが、OAT1 及び OAT3 による各代表的基質の輸送に対する AZD9291 による阻害作用は認められなかった。

2.7.2.5.2.2.28 試験 03052012_OATP1B1_inhib_AZ13552748

表題：Assessment of the OATP1B1 (*SLCO1B1*) Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in HEK293-OATP1B1 Cells

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.23 項を参照のこと。

目的：

ヒト OATP1B1 を発現させた HEK293 細胞（OATP1B1-HEK293 細胞）を用いて、OAT1B1 に対する AZD9291 の阻害作用を検討する。

試験方法：

AZD9291（0.3 μM、1 μM、3 μM、10 μM、30 μM 及び 100 μM）の存在あるいは非存在下で、OATP1B1-HEK293 細胞を用いて代表的基質である[^{3}H]-エストラジオール 17β グルクロン酸抱合体（0.02 μM）の OATP1B1 を介した細胞への取り込みを測定し、OATP1B1 を介した輸送に対する AZD9291 の阻害作用を評価し、可能であれば IC_{50} を算出した。Rifamycin SV（0.3 μM、1 μM、3 μM、10 μM、30 μM 及び 100 μM）を陽性対照として用いた。

試験結果及び結論：

AZD9291 は OATP1B1 を介した[^{3}H]-エストラジオール 17β グルクロン酸抱合体の輸送を濃度依存的に阻害し、そのみかけの IC_{50} は 22 μM であった。

2.7.2.5.2.2.29 試験 BS000567_25_AZ13552748

表題：Assessment of the OCT2 (*SLC22A2*) Inhibition Potential of AZ13552748 (AZD9291) in HEK293-OCT2 Cells

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.24 項を参照のこと。

目的：

ヒト腎臓由来の organic cation transporter（OCT）2（SLC22A2）を発現させた HEK293 細胞（OCT2- HEK293 細胞）を用いて、OCT2 に対する AZD9291 の阻害作用を検討する。

試験方法：

OCT2 の cDNA を発現する HEK293 細胞を用いて、AZD9291 による OCT2 の阻害作用を評価した（3 期実施）。代表的基質に[^{14}C]-メトホルミンを、陽性対照にイミプラミンを用いた。検討した ZD9291 の濃度が 0.3 μM、1 μM、3 μM、10 μM、30 μM 及び 100 μM であり、陽性対照のイミプラミンの濃度が 0.03 μM、0.3 μM、1 μM、3 μM、10 μM 及び 30 μM であった（各期、各濃度で n=3）。

結果及び考察：

[^{14}C]-メトホルミンの OCT2 を介した取り込みを AZD9291 は濃度依存的に阻害し、そのみかけの IC_{50} は 7.98 μM であった。

2.7.2.5.2.2.30　試験 AZD9291 [redacted] 2

表題：Simulating the Drug-Drug Interaction Potential of AZD9291 as a Victim or as a Perpetrator using [redacted] Based on Data from *in vitro* Studies and Clinical Studies

試験報告書は第 4 部 4.2.2.6.25 項を参照のこと。

相互作用を検討する臨床試験成績が得られたため、当該データを踏まえて報告書を改訂した。

目的：

AZD9291 の PBPK モデルを構築・改変し、当該モデルを用いて CYP3A4 の阻害及び誘導を介する相互作用並びに BCRP の阻害を介する相互作用の可能性並びにその程度を予測する。

試験方法：

[redacted]（version [redacted]）を用いて *in vitro* 試験成績、*in vivo* 試験成績及び *in silico* スクリーニングデータを統合して、AZD9291 の化合物ファイルを作成・改変した。臨床試験成績を用いて AZD9291 の PBPK 最終モデルの妥当性を検討し、当該モデルが AZD9291 を 80 mg の用量で投与したときの体内動態及びその個体間変動を説明可能であることを確認した。当該最終モデルを用いて、癌患者を対象に、AZD9291 を強力な CYP3A4 の阻害剤であるイトラコナゾール、CYP3A 誘導剤であるリファンピシンと併用したときに AZD9291 が薬物相互作用を受ける可能性及びその程度を予測した。また、癌患者を対象に、AZD9291 を CYP3A4 の基質であるシンバスタチン又は BCRP の基質であるロスバスタチンと併用投与したときに AZD9291 が薬物相互作用を生じさせる可能性及びその程度を予測した。さらに、中程度の CYP3A 誘導剤であるエファビレンツ及び弱い CYP3A 誘導剤であるデキサメタゾンが AZD9291 の曝露量に及ぼす影響並びに用量調節の必要性について評価した。シミュレーションを実行する際には、試験数を 7～10 件、試験毎の患者数を 30～40 例とした。

結果：

AZD9291 の最終 PBPK モデルを用いて予測した単回及び反復投与時の AZD9291 の曝露量は実測値とよく合致していた（約 1.1 倍）。AZD9291 の PBPK モデルを他の化合物の PBPK モデルと組み合わせて、臨床において相互作用が生じる可能性を予測した。CYP3A4 を阻害又は CYP3A を誘導した際の AZD9291 の曝露量を予測したところ、後述の通り、PBPK モデルによる予測は CYP3A4 阻害の影響（試験 D5160C00012）を過大評価し、CYP3A 誘導の影響（試験 D5160C00013）を過小評価したが、予測値と実測値との差は 2 倍以内であった。

PBPK モデルによる予測では、AZD9291（用量：80 mg）をイトラコナゾール（200 mg を 1 日 2 回投与）と併用投与したとき、AZD9291 の C_{max} に対する影響（比の幾何平均）は 1.13 倍（95%信頼区間：1.12～1.13 倍）の増加であり、AUC に対する影響（比の幾何平均）は 1.79 倍（95%信頼区間：1.76～1.83 倍）の増加であった。

試験 D5160C00012 において、AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、AZD9291 の C_{max} に対する影響（比の幾何平均）は 0.80 倍（90%信頼区間：0.73～0.87 倍）への低下であり、AUC に対する影響（比の幾何平均）は 1.24 倍（90%信頼区間：1.15～1.35 倍）の増加であった。

PBPK モデルによる予測では、AZD9291（用量：80 mg）を強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシン（600 mg を 1 日 1 回投与）と併用投与したとき、AZD9291 の C_{max} に対する影響（比の

幾何平均）は 0.45 倍（95%信頼区間：0.44～0.47 倍）への低下であり、AUC に対する影響（比の幾何平均）は 0.36 倍（95%信頼区間：0.34～0.38 倍）への低下であった。

試験 D5160C00013 において、AZD9291 をリファンピシンと併用投与したとき、AZD9291 の C_{max} に対する影響（比の幾何平均）は 0.27 倍（90%信頼区間：0.24～0.30 倍）への低下であり、AUC に対する影響（比の幾何平均）は 0.22 倍（90%信頼区間：0.20～0.24 倍）への低下であった。PBPK モデルによる予測結果はこれらの結果よりやや過小評価であった。AZD9291 の PBPK モデルを用いて、中程度又は弱い CYP3A 誘導剤が AZD9291 の曝露量に及ぼす影響を予測し、AZD9291 の用量調節の必要性を検討した。中程度の CYP3A 誘導剤（エファビレンツ）が AZD9291（用量：80 mg）投与時の曝露量に及ぼす影響を予測（n=210）したところ、AZD9291 の C_{max} に対する影響（比の幾何平均）は 0.64 倍（95%信頼区間：0.63～0.66 倍）への低下であり、AUC は幾何平均で 0.58 倍（95%信頼区間：0.56～0.60 倍）への低下であった。弱い CYP3A 誘導剤（デキサメタゾン）では AZD9291 の曝露量に影響は認められなかった。

PBPK モデルによる予測では、CYP3A4 の基質であるシンバスタチンを AZD9291 と併用投与したとき、シンバスタチンの C_{max} に対する影響（比の幾何平均）は 0.71 倍（95%信頼区間：0.70～0.73 倍）への低下であり、AUC に対する影響（比の幾何平均）は 0.68 倍（95%信頼区間：0.66～0.70 倍）への低下であった。試験 D5160C00014 において、シンバスタチンを AZD9291 と併用投与したとき、シンバスタチンの C_{max} に対する影響（比の幾何平均）は 0.77 倍（90%信頼区間：0.63～0.94 倍）への低下であり、AUC に対する影響（比の幾何平均）は 0.92 倍（90%信頼区間：0.77～1.08 倍）への低下であった。静的モデルでは、BCRP の基質であるロスバスタチンを AZD9291 と併用投与したとき、単独投与に比べてロスバスタチンの AUC は約 2 倍に増加するものと予測されたが、PBPK モデルによる予測では、ロスバスタチンの C_{max} に対する影響（比の幾何平均）は 1.06 倍（95%信頼区間：1.06～1.07 倍）の増加であり、AUC に対する影響（比の幾何平均）は 1.02 倍（95%信頼区間：1.02～1.02 倍）の増加であった。試験 D5160C00019 において、ロスバスタチンを AZD9291 と併用投与したとき、単独投与に比べてロスバスタチンの C_{max} に対する影響（比の幾何平均）は 1.72 倍（90%信頼区間：1.46～2.03 倍）の増加、AUC に対する影響（比の幾何平均）は 1.35 倍（90%信頼区間：1.15～1.57 倍）の増加を示した。

結論：

AZD9291 の PBPK モデルを構築し、他剤との併用により AZD9291 が相互作用を受ける又は相互作用を及ぼす可能性を予測した。AZD9291 を CYP3A の阻害剤、誘導剤又は基質と併用したときの影響を PBPK モデルを用いて予測したところ、臨床薬理試験で得られた結果と概ね一致していた。PBPK モデルを用いた予測の結果、中等度の CYP3A 誘導剤との併用では AZD9291 の曝露量の低下率は 50%未満であり、弱い CYP3A 誘導剤との併用では AZD9291 の曝露量に影響は認められなかった。

2.7.2.5.2.3 ヒト生体試料を用いた薬物動態試験の結果要約

2.7.2.5.2.3.1 試験 BE000343-65

表題：AZD9291: Metabolite Profiling and Characterisation Following Multiple Oral Administration of AZD9291 to Patients in a Phase-I/II, Open Label, Multi-Centre Clinical Study (D5160C00001)

試験報告書は第 4 部 4.2.2.4.6 項を参照のこと。

目的：

ヒト血漿試料中に存在する AZD9291 の代謝物の検出、構造推定及び半定量を行う。

試験方法：AURA 試験の第 I 相パートにおいて、AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したときの第 22 日に得られた 6 例の進行 NSCLC 患者から得られた血漿試料を採血時点毎にプールして、各採血時点で単一の試料を調製した。これらの試料を分析して、AZD9291 及びその代謝物の AUC_{ss} を評価した。

試験結果及び結論：採血時点毎にプールした血漿試料を抽出した後、高速液体クロマログラフィーUV 検出ー質量分析（HPLC-UV-MS）で分析することにより、AZD9291 ピークの 2%以上に相当するシグナルを示すピークに対して検出、構造推定及び半定量を行った。その結果、7 種の代謝物が構造推定及び半定量され、そのうち存在比が大きい 2 種の代謝物（M3 及び M6）は AZD9291 及び代謝物の総量のそれぞれ約 6%及び 8%であった。これらの代謝物は、標準品との比較により、それぞれ AZ7550（ジメチルアミンの *N*-脱メチル体：M3）及び AZ5104（インドール環の *N*-脱メチル体）であると同定された。これらのプール血漿試料中に AZD9291 及び代謝物の総量に対して 10%超の存在比を示す代謝物は認められなかった。

2.7.2.5.2.3.2 試験 BE000343-71

表題：Metabolite Profiles of AZD9291 in Healthy Male Volunteers Following Single Oral Administration of [^{14}C]-AZD9291

試験報告書は第 4 部 4.2.2.4.7 項を参照のこと。

目的：

ヒトの尿、糞便及び血漿試料を用いて、[^{14}C]-AZD9291 由来の成分を HPLC-AMS により定量するとともに、HPLC-UV-MS により代謝物の特定を行う。

試験方法：

健康男性被験者に[^{14}C]-AZD9291 を単回経口投与したときの尿、糞便及び血漿試料について、全被験者及び全採取ポイントの試料をプールして単一の尿、糞便及び血漿試料を調製して、分析に供した。

結果及び考察：

健康男性被験者に[^{14}C]-AZD9291 を 20 mg（36.1 kBq 含有）の用量で単回経口投与したときの尿及び糞便試料中には AZD9291 及び 11 種の代謝物が検出され、11 種の代謝物のうち、8 種の代謝物について分子量が特定された。

血漿試料からの放射能の回収率が低かったため、全被験者の血漿試料を採血時点毎にプールして、代謝物の特定及び定量を行うことはできなかった。全被験者及び全採取ポイントの試料をプールして単一の血漿試料として HPLC-UV-MS 分析に供したところ、代謝物 M2、M3 及び M6 が検出され、試験 BE000343-65（2.7.2.5.2.3.1項参照）の成績とほぼ同様の結果であった。投与された放射能は主に糞便中に排泄され、全被験者及び全採取ポイントの試料をプールした糞便試料中に存在する主成分は M6 であり、投与量の 6.6%に相当していた。糞便中に排泄された AZD9291 の量は投与量の 1.2%であった。残りの放射能は少量の成分であり、いずれも投与量の 4%未満であった。

全被験者及び全採取ポイントの試料をプールした尿試料中に存在する成分で、投与量の 2%超の存在比を示した成分は認められなかった。尿試料中に存在する主成分は代謝物 M25 であり、投与量の 1.9%に相当していた。しかしながら、分子イオンを検出することができず、M25 の構

造推定を行うことはできなかった。尿中に排泄された AZD9291 の量は投与量の 0.71%であった。残りの放射能は少量の成分であり、いずれも投与量の 4%未満であった。

AZD9291 の主要な代謝経路はインドール環の *N*-脱メチル化（AZ5104：M6 の生成経路）及びジメチルアミンの *N*-脱メチル化（AZ7550：M3 の生成経路）であり、これらの経路で生成する AZ5104 及び AZ7550 の生成量はそれぞれ投与量の 6.6%及び 2.7%に相当していた。

2.7.3 臨床的有効性

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 7
2.7.3.1 背景及び概観 9
2.7.3.1.1 AZD9291 の臨床開発の概観 9
2.7.3.1.1.1 申請効能・効果を裏付ける第 I/II 相試験 10
2.7.3.1.1.2 臨床薬理試験 15
2.7.3.1.2 AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験のデザイン及び方法 15
2.7.3.1.2.1 全般的な試験デザイン 15
2.7.3.1.2.2 患者集団 15
2.7.3.1.2.3 試験の評価項目 16
2.7.3.1.2.4 AURA 試験の第 II 相延長コホートと AURA2 試験の有効性データ併合の根拠 16
2.7.3.1.2.5 統計手法 18
2.7.3.1.3 AURA 試験の第 I 相パートの用量拡大期における中央検査で EGFR T790M 変異陽性が確認された二次治療以降の患者コホートのデザイン及び方法 19
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 19
2.7.3.2.1 臨床試験の一覧表 20
2.7.3.2.2 個々の試験の説明的記述 22
2.7.3.2.2.1 AURA 試験の第 I 相パート 22
2.7.3.2.2.2 AURA 試験の第 II 相延長コホート 25
2.7.3.2.2.3 AURA2 試験 28
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 30
2.7.3.3.1 試験対象集団 30
2.7.3.3.1.1 選択基準／除外基準（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験） 30
2.7.3.3.1.2 患者の内訳 33
2.7.3.3.1.3 解析対象集団（併合集団） 39
2.7.3.3.1.4 患者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性 42
2.7.3.3.1.4.1 患者の人口統計学的特性 42
2.7.3.3.1.4.2 ベースライン時の疾患特性 46
2.7.3.3.1.4.3 NSCLC に対する前治療 52
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果 61
2.7.3.3.2.1 有効性の主要解析：客観的奏効率及び最良総合効果 61
2.7.3.3.2.2 有効性の副次的評価項目 70
2.7.3.3.2.2.1 病勢コントロール率 70

2.7.3.3.2.2.2　確定奏効の持続期間及び最初の客観的奏効までの期間 73
2.7.3.3.2.2.3　標的病変サイズのベースラインからの最良変化率（腫瘍縮小） 88
2.7.3.3.2.2.4　無増悪生存期間（PFS） 93
2.7.3.3.2.2.5　進行後の治療 103
2.7.3.3.2.2.6　全生存期間（OS） 103
2.7.3.3.2.2.7　被験者の自己評価による医療効果：肺癌症状及び健康関連の Quality of Life 109

2.7.3.3.3　注目すべきサブグループにおける有効性 110
2.7.3.3.3.1　サブグループにおける客観的奏効率 110
2.7.3.3.3.2　サブグループにおける奏効期間 113
2.7.3.3.3.3　サブグループにおける PFS 117

2.7.3.3.4　AURA 試験の第 I 相パートの用量拡大期の裏付けデータ 121
2.7.3.3.4.1　試験対象集団 122
2.7.3.3.4.1.1　奏効解析対象集団 122
2.7.3.3.4.1.2　地域ごとの患者登録 122
2.7.3.3.4.1.3　患者の人口統計学的特性及び疾患特性 123
2.7.3.3.4.2　有効性データ 126
2.7.3.3.4.2.1　客観的奏効率 126
2.7.3.3.4.2.2　病勢コントロール率 129
2.7.3.3.4.2.3　奏効期間 129
2.7.3.3.4.2.4　無増悪生存期間（PFS） 132
2.7.3.3.4.2.5　全生存期間（OS） 136

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 140

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 141

表目次

表 1　AZD9291 80 mg 経口製剤の申請を裏付ける AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の特徴 11
表 2　AURA 試験の第 II 相延長コホートと AURA2 試験の治験実施計画書及び実施内容の主要な相違点 17
表 3　AURA 試験の第 II 相延長コホート、AURA2 試験及び AURA 試験の第 I 相パートの用量拡大期（AZD9291 を投与された二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者）の主要な有効性の結果 21
表 4　患者の内訳（全例、試験別） 35
表 5　国及び地域ごとの患者登録（FAS、試験別） 36
表 6　患者の内訳 — 日本人集団（全例、試験別） 38
表 7　解析対象集団（試験別） 40
表 8　解析対象集団 — 日本人集団（試験別） 41
表 9　人口統計学的特性（FAS、試験別） 43
表 10　人口統計学的特性 — 日本人集団（FAS、試験別） 45
表 11　ベースライン時の疾患特性（FAS、試験別） 47

表 12　ベースライン時の疾患特性 — 日本人集団（FAS、試験別）.....50
表 13　ベースライン時における抗癌剤による前治療のレジメン数（FAS）.....53
表 14　ベースライン時における EGFR-TKI による前治療のレジメン数（FAS）.....54
表 15　NSCLC に対する前治療（FAS、試験別）.....55
表 16　ベースライン時における抗癌剤による前治療のレジメン数 — 日本人集団（FAS、試験別）.....58
表 17　ベースライン時における EGFR-TKI による前治療のレジメン数 — 日本人集団（FAS、試験別）.....59
表 18　NSCLC に対する前治療 — 日本人集団（FAS、試験別）.....60
表 19　中央判定（奏効解析対象集団及び FAS）及び主治医判定（FAS）による客観的奏効率（試験別）.....62
表 20　中央判定による最良総合効果（奏効解析対象集団、試験別）.....63
表 21　AURA 試験の第 II 相延長コホートの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の一致率（199 例）.....64
表 22　AURA2 試験の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の一致率（199 例）.....64
表 23　中央判定（奏効解析対象集団及び FAS）及び主治医判定（FAS）による客観的奏効率— 日本人集団.....65
表 24　中央判定による客観的奏効率 — 日本人集団 — Clopper-Pearson 法 主要解析 （奏効解析対象集団、試験別）.....66
表 25　中央判定による客観的奏効率 — 日本人集団 — Clopper-Pearson 法 感度解析 （FAS、試験別）.....66
表 26　主治医判定による客観的奏効率 — 日本人集団 — Clopper-Pearson 法　感度解析 （FAS、試験別）.....67
表 27　中央判定による最良総合効果 — 日本人集団（奏効解析対象集団、試験別）.....68
表 28　中央判定による最良総合効果 — 日本人集団（FAS、試験別）.....69
表 29　病勢コントロール率の概要（奏効解析対象集団又は FAS、中央判定又は主治医判定）.....71
表 30　中央判定による病勢コントロール率 — 日本人集団 — Clopper-Pearson 法　主要解析（奏効解析対象集団、試験別）.....72
表 31　主治医判定による病勢コントロール率 — 日本人集団 — Clopper-Pearson 法　感度解析（FAS、試験別）.....72
表 32　投与期間（FAS）.....74
表 33　中央判定による客観的奏効例の奏効期間及び最初の客観的奏効が認められた時点（奏効解析対象集団、客観的奏効例、試験別）.....75
表 34　主治医判定による客観的奏効例の奏効期間及び最初の客観的奏効が認められた時点（FAS、客観的奏効例、試験別）.....78
表 35　投与期間 — 日本人集団（FAS）.....80
表 36　中央判定による客観的奏効例の奏効期間及び最初の客観的奏効が認められた時点 — 日本人集団（奏効解析対象集団、客観的奏効例、試験別）.....82
表 37　主治医判定による客観的奏効例の奏効期間及び最初の客観的奏効が認められた時点 — 日本人集団（FAS、客観的奏効例、試験別）.....85

表 38　中央判定による標的病変サイズのベースラインからの最良変化率（奏効解析対象集団、試験別）....89
表 39　中央判定による標的病変サイズのベースラインからの最良変化率 — 日本人集団（奏効解析対象集団、試験別）....91
表 40　中央判定及び主治医判定による PFS（FAS、試験別）....94
表 41　中央判定によるデータカットオフ時点の病勢進行状況（FAS、試験別）....95
表 42　主治医判定によるデータカットオフ時点の病勢進行状況（FAS、試験別）....96
表 43　中央判定及び主治医判定による PFS 中央値 — 日本人集団（FAS、試験別）....99
表 44　中央判定によるデータカットオフ時点の病勢進行状況 — 日本人集団（FAS、試験別）....100
表 45　主治医判定によるデータカットオフ時点の病勢進行状況 — 日本人集団（FAS、試験別）....101
表 46　データカットオフ時点の生存状況及び OS 中央値（FAS、試験別）....104
表 47　データカットオフ時点の生存状況及び OS 中央値 — 日本人集団（FAS、試験別）....107
表 48　中央判定による客観的奏効率－サブグループ解析（奏効解析対象集団）....111
表 49　中央判定による奏効期間－サブグループ解析（奏効解析対象集団、奏効例）....115
表 50　中央判定による PFS－サブグループ解析（FAS）....118
表 51　AURA 試験の第 I 相パートと AURA 第 II 相試験の併合解析の試験対象集団の比較....124
表 52　AURA 試験の第 I 相パート及び併合した AURA 第 II 相試験における有効性の結果の比較....127
表 53　T790M 変異状態別の最良総合効果 — 日本人集団（奏効解析対象集団、用量拡大期）....137

図目次

図 1　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）....77
図 2　中央判定による奏効期間の Kaplan-Meier plot — 日本人集団（奏効解析対象集団、試験別及び併合解析）....84
図 3　主治医判定による奏効期間の Kaplan-Meier plot — 日本人集団（FAS、試験別及び併合解析）....87
図 4　中央判定による標的病変サイズのベースラインからの最良変化率の Waterfall plot（奏効解析対象集団、併合解析）....90
図 5　中央判定による標的病変サイズのベースラインからの最良変化率の Waterfall plot － 日本人集団（奏効解析対象集団、併合解析）....92

図 6　中央判定による PFS の Kaplan-Meier plot（FAS、試験別及び併合解析）.....97
図 7　中央判定による PFS の Kaplan-Meier plot－日本人集団（FAS、試験別及び併合解析）.....102
図 8　中央判定による OS の Kaplan-Meier plot（FAS、試験別及び併合解析）.....105
図 9　中央判定による OS の Kaplan-Meier plot－日本人集団（FAS、試験別及び併合解析）.....108
図 10　中央判定による客観的奏効率の Forest plot（奏効解析対象集団、サブグループ別）.....113
図 11　中央判定による客観的奏効率の Forest plot－日本人集団（奏効解析対象集団、サブグループ別）.....121
図 12　中央判定による奏効期間の Kaplan-Meier plot［奏効解析対象集団、中央検査により T790M 変異陽性が確認された二次治療以降の NSCLC 患者（AZD9291 80 mg 群）］.....130
図 13　主治医判定による奏効期間の Kaplan-Meier plot［奏効解析対象集団、中央検査により T790M 変異陽性が確認された二次治療以降の NSCLC 患者（全用量群）］.....131
図 14　中央判定による PFS の Kaplan-Meier plot（二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者、AZD9291 80 mg 群）.....133
図 15　主治医判定による PFS の Kaplan-Meier plot（二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者、AZD9291 80 mg 群）.....134
図 16　主治医判定による PFS の Kaplan-Meier plot（二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者、AZD9291 全用量群）.....135
図 17　二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性患者における標的病変サイズの最良変化率の Waterfall plot — 日本人集団（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期、奏効解析対象集団、用量別）.....139

略語及び専門用語一覧表

本概要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
AUC_{ss}	定常状態における投与間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積
AZD9291	N-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-methoxy-5-{[4-(1-methylindol-3-yl) pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamide mesylate salt
BSC	ベストサポーティブケア
CI	信頼区間
CR	完全奏効
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	チトクロム P450
EGFR	上皮成長因子受容体
EGFR-TKI	EGFR チロシンキナーゼ阻害剤
EORTC	欧州癌研究治療機関
FAS	最大の解析対象集団
hr	時間
ILD	間質性肺疾患
ISE	Integrated summary of efficacy
ISS	Integrated summary of safety
NC	算出せず
NOS	特定不能
NSCLC	非小細胞肺癌
OS	全生存期間
PD	進行
PFS	無増悪生存期間
PR	部分奏効
PRO	被験者の自己評価による医療効果
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

略語及び専門用語	用語の説明
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
QTc	補正式を用いて心拍数に対して補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia 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
SD	安定
T790M	EGFR 遺伝子エクソン 20 の 790 番目のアミノ酸であるスレオニンがメチオニンへ置換された二次的 EGFR 点突然変異
TK	チロシンキナーゼ
TKI	チロシンキナーゼ阻害剤
WHO	世界保健機関

2.7.3.1 背景及び概観

本概要には、以下の申請効能・効果及び申請用法・用量の裏付けとなる重要な有効性データを提示する。

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 80 mg を経口投与する

2.7.3.1.1　AZD9291 の臨床開発の概観

活性型 EGFR 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者の大多数は、最終的に EGFR-TKI に対する耐性を獲得し、概ね 1 年以内に病勢が進行する（Douillard et al 2014、Maemondo et al 2010、Mitsudomi et al 2010、Rosell et al 2012、Sequist et al 2013、Wu et al 2014、Zhou et al 2011）。これらの患者の生存期間中央値は短く、EGFR のチロシンキナーゼ（TK）ドメインに活性型 EGFR 変異陽性が確認された腫瘍を有する患者で平均 19～28 カ月と報告されている（Douillard et al 2014、Fukuoka et al 2011、Rosell et al 2012、Yang et al 2015、Zhou et al 2012）。EGFR 遺伝子エクソン 20 の 790 番目のアミノ酸であるスレオニンがメチオニンへ置換された二次的 EGFR 点突然変異（T790M）の発現を伴う EGFR TK の活性化は、EGFR-TKI に対する薬剤耐性の主要経路と考えられている（患者の約 60%に発現；Dearden et al 2014、Yu et al 2013）。

現在のところ、EGFR-TKI 獲得耐性をもたらす EGFR T790M 変異を標的として承認されている治療法はない。進行期の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者が現時点で利用できる治療法は白金製剤を含む 2 剤併用化学療法、白金製剤を含む 2 剤併用化学療法無効例に対して使用される既承認のサルベージ化学療法（通常、単剤投与）、治験薬や未承認併用療法（セツキシマブとアファチニブの併用等）、EGFR-TKI の再投与、又はベストサポーティブケア（BSC）である（臨床に関する概括評価 2.5 項参照）。これらの治療法の有効性には限界があり、白金製剤を含む 2 剤併用化学療法時の客観的奏効率は 20～30%、PFS 中央値は約 6 カ月（Goldberg et al 2012、Gridelli et al 2012、Maemondo et al 2010、Mok et al 2014、Wang et al 2012、Wu et al 2010）、アファチニブとセツキシマブ併用療法時の客観的奏効率は 29%、PFS 中央値は 4.7 カ月（Janjigian et al 2014）、単剤でのサルベージ化学療法時の客観的奏効率は 10%以下、PFS 中央値は 2～3 カ月（de Boer et al 2011、Fossella et al 2000、Hanna et al 2004、Herbst et al 2010、Kawaguchi et al 2014、Kim et al 2008、Kim et al 2013、Shepherd et al 2000）、EGFR-TKI 再投与時の客観的奏効率は 10%未満、PFS 中央値は約 3 カ月（Hata et al 2011、Miller et al 2012）、BSC の客観的奏効率は 1%以下、PFS 中央値は 2 カ月未満（Ellis et al 2014、Miller et al 2012、Shepherd et al 2000、Shepherd et al 2005、Thatcher et al 2005）と報告されている。このように、治療選択肢が限られており、細胞障害性化学療法では、臨床効果は極めて軽微で、顕著な毒性が発現する。更に、これらの薬剤のいずれも EGFR-TKI 耐性の発現機序に直接働きかけない点も問題である。

AZD9291 （N-(2-{2-dimethylaminoethyl-methylamino}-4-methoxy-5-{[4-(1-methylindol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamide mesylate salt）は、活性型 EGFR 変異陽性（EGFR-TKI に感受性をもたらす変異）及び EGFR T790M 変異（EGFR-TKI に耐性をもたらす変異）の双方に対して有効な、強力で選択的かつ不可逆的な経口投与可能 EGFR-TKI である。AZD9291 は、活性型 EGFR

変異陽性及び EGFR T790M 変異陽性の EGFR に対して強力に作用するように薬剤設計された薬剤である。

2.7.3.1.1.1　申請効能・効果を裏付ける第 I/II 相試験

申請効能・効果に対する AZD9291 の有効性は、AURA 試験の第 II 相延長コホート（201 例）及び AURA2 試験（210 例）で AZD9291 80 mg 錠を投与された患者合計 411 例からのデータにより裏付けられている（表 1）。この 2 試験に組み入れられたのは、EGFR-TKI による前治療を 1 レジメン以上受けた後に進行が認められ、かつ中央検査で腫瘍の活性型 EGFR 変異陽性及び EGFR T790M 変異陽性が確認された、分子レベルでの特徴が明らかな二次治療以降の局所進行又は転移性 NSCLC 患者という明確に定義された患者集団である。

本概要では、日本人集団は症例報告書で民族が「日本人」となっており、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」）と定義する。この定義に基づき、海外の実施医療機関で組み入れられた民族的に「日本人」である患者は、本概要での日本人集団から除外した。

両試験の有効性の主要評価項目は客観的奏効率であり、奏効解析対象集団（398 例）のうち、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）第 1.1 版に基づく中央判定で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の最良総合効果が確認され、最初に客観的奏効が確認された画像診断から 4 週間以上後に RECIST に基づく追跡画像検査で奏効が確定された患者の割合として定義された（追加情報は2.7.3.1.2.5項に提示）。奏効解析対象集団における中央判定に加え、主治医判定及び中央判定による確定客観的奏効に対する 2 種類の感度解析を最大の解析対象集団（FAS、411 例）を用いて実施した。有効性の副次的評価項目は、病勢コントロール率、奏効期間、最初の客観的奏効までの期間、標的病変サイズのベースラインからの最良変化率（腫瘍縮小）、PFS 及び全生存期間（OS）とした。

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験は、データの再現性を得るために前向きに計画された試験であり、両試験は患者集団、試験の実施、用量及び製剤、評価項目の点でほぼ同一の試験デザインであった。このことから、申請効能・効果における客観的奏効率の推定精度を向上させるために両試験の有効性データを併合した（併合の根拠については2.7.3.1.2.4項参照）。併合した統計手法は2.7.3.1.2.5項に詳述する。

データカットオフ日である 2015 年 5 月 1 日時点では、進行中の AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験で投与を受けている患者の投与期間の中央値は 7.7 カ月であった（範囲 0.1 カ月未満～11.6 カ月）。奏効期間及び PFS の中央値に関する詳細な特徴付けを行うため、AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期で用量範囲 20～240 mg の AZD9291 を投与された、中央検査により活性型 EGFR 変異陽性及び EGFR T790M 変異陽性が確認された二次治療以降の NSCLC 患者全て（182 例）の主治医判定による有効性データも参考資料として提示する。これらの患者 182 例中 63 例に AZD9291 の推奨用量である 80 mg が投与された。データカットオフ時点で、第 I 相パート用量拡大期の中央検査により EGFR T790M 変異陽性が確認された二次治療以降の NSCLC 患者 182 例の投与期間中央値は 9.7 カ月（範囲 0.1～21.6 カ月）、RECIST に基づく追跡調査期間中央値は 8.2 カ月であった。また、AZD9291 80 mg を投与された患者 63 例の投与期間中央値は 10.3 カ月（範囲 0.1～19.5 カ月）、RECIST に基づく追跡調査期間中央値は 9.3 カ月であった。

表 1　　AZD9291 80 mg 経口製剤の申請を裏付ける AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の特徴

試験の略称	AURA 試験の第 II 相延長コホート	AURA2 試験	AURA 試験の第 I 相パート
投与例数	201 例	210 例	402 例
試験番号	D5160C00001（第 II 相延長コホート）	D5160C00002	D5160C00001（第 I 相パート）
相	第 II 相	第 II 相	第 I 相
標題	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者を対象とした、AZD9291 の安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果を評価する非盲検用量漸増多施設共同第 I/II 相試験（第 3 版）	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした AZD9291 の安全性及び有効性を評価する第 II 相非盲検単群試験	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者を対象とした、AZD9291 の安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果を評価する非盲検用量漸増多施設共同第 I/II 相試験（第 3 版）
有効性及び安全性の目的	主要目的： 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 AZD9291 を経口投与したときの安全性、忍容性及び有効性（客観的奏効率）を検討する。 副次的目的（第 II 相延長コホート）： RECIST 第 1.1 版を用いた放射線画像診断の中央判定により、奏効期間、病勢コントロール率、腫瘍縮小、PFS を評価することにより、AZD9291 の抗腫瘍効果に関する追加的な評価、及び OS に関する評価を得る。	主要目的： 客観的奏効率の測定によって AZD9291 の有効性を評価する。 副次的目的： • PFS、奏効期間、病勢コントロール率、腫瘍縮小及び OS に基づいて、AZD9291 の有効性を更に評価する。 • AZD9291 の安全性及び忍容性プロファイルを評価する。 • NSCLC 患者に対する AZD9291 経口投与後の QTc への影響を調査する。 • 疾患関連の症状及び健康関連の Quality of Life に対する AZD9291 の影響を評価する。	主要目的： 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 AZD9291 を経口投与したときの安全性、忍容性及び有効性（客観的奏効率）を検討する。 副次的目的（用量漸増コホート及び用量拡大コホート）： RECIST 第 1.1 版に基づく奏効期間と PFS を評価することにより AZD9291 の抗腫瘍効果に関する予備的な検討を行う。

表 1　　AZD9291 80 mg 経口製剤の申請を裏付ける AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の特徴

試験の略称	AURA 試験の第 II 相延長コホート	AURA2 試験	AURA 試験の第 I 相パート
試験デザイン	AURA 試験の単群非盲検非無作為化多施設共同第 II 相延長コホート	単群非盲検非無作為化多施設共同第 II 相試験	ヒトを対象とした最初の非盲検単群多施設共同試験であり、カプセル剤を用いた用量漸増期（31 例〔うち日本人 6 例〕：全例が二次治療以降）及び用量拡大期（331 例：二次治療以降 271 例〔うち日本人 18 例〕、一次治療 60 例〔うち日本人 15 例〕）から成る。また、80 mg 第 I 相錠剤を二次治療以降 40 例に投与した（米国で 12 例及び Cytology コホートの一部として日本で 28 例）。
AZD9291 の用量及び患者コホート	AZD9291 80 mg 錠 1 日 1 回 • 二次治療群（1 種類の EGFR-TKI による治療は受けたが、他治療は受けていない患者）61 例（うち日本人 3 例） • 三次治療以降群（少なくとも、1 種類の EGFR-TKI による治療に加えて 1 種類の他治療を受けた患者）140 例（うち日本人 32 例）	AZD9291 80 mg 錠 1 日 1 回 • 二次治療群（1 種類の EGFR-TKI による治療は受けたが、他治療は受けていない患者）68 例（うち日本人 9 例） • 三次治療以降群（少なくとも、1 種類の EGFR-TKI による治療に加えて 1 種類の白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を受けた患者）142 例（うち日本人 36 例）	用量漸増コホート： • 20、40、80、160 及び 240 mg AZD9291 カプセル剤 1 日 1 回 用量拡大コホート： • 二次治療以降の T790M 変異陽性患者から成るコホート（20、40、80、160 及び 240 mg の AZD9291 カプセル剤） • 二次治療以降の T790M 変異陰性患者から成るコホート（20、40、80 及び 160 mg の AZD9291 カプセル剤） • 二次治療以降の T790M 変異陽性患者で、投与前後に Paired Biopsy を行うコホート（80 及び 160 mg の AZD9291 カプセ

表 1　　AZD9291 80 mg 経口製剤の申請を裏付ける AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の特徴

試験の略称	AURA 試験の第 II 相延長コホート	AURA2 試験	AURA 試験の第 I 相パート
			ル剤） • 一次治療の活性型 EGFR 変異陽性患者から成るコホート（80 及び 160 mg の AZD9291 カプセル剤） • T790M 変異の有無に関係なく選択した二次治療以降の患者から成る 1 コホート（80 mg 第 I 相錠剤；米国のみ） • 二次治療以降の T790M 変異陽性患者（細胞診で確認）から成る 1 コホート（80 mg 第 I 相錠剤；日本のみ）
T790M 中央検査	事前に実施。適格性の判定に中央検査の結果（コバス® EGFR 変異検査）が必須。	事前に実施。適格性の判定に中央検査の結果（コバス® EGFR 変異検査）が必須。	事後に実施（コバス®EGFR 変異検査）
試験期間	• 最初の患者への投与日：2014 年 5 月 14 日 • 最後の患者への初回投与日：2014 年 10 月 21 日	• 最初の患者への投与日：2014 年 6 月 13 日 • 最後の患者への初回投与日：2014 年 10 月 27 日	• 最初の患者への投与日：2013 年 3 月 6 日（用量拡大期の 80 mg 群：2013 年 9 月 2 日） • 最後の患者への初回投与日：2015 年 2 月 26 日（用量拡大期の 80 mg 群：2014 年 11 月 12 日）
データカットオフ日	2015 年 5 月 1 日	2015 年 5 月 1 日	2015 年 5 月 1 日

表 1　　AZD9291 80 mg 経口製剤の申請を裏付ける AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の特徴

試験の略称	AURA 試験の第 II 相延長コホート	AURA2 試験	AURA 試験の第 I 相パート
データカットオフ時点の投与期間（月）の中央値（範囲）	8.2（0.1～11.6）	7.4（0.0～10.6）	• 用量拡張期の二次治療以降の T790M 変異陽性患者（182 例）：9.7（0.1～21.6） • 二次治療以降の T790M 変異陽性患者 80 mg 群（63 例）：10.3（0.1～19.5）
第 5 部における治験総括報告書の場所	第 5 部 5.3.5.2 項 AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書	第 5 部 5.3.5.2 項 AURA2 試験の治験総括報告書	第 5 部 5.3.5.2 項 AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書

EGFR：上皮成長因子受容体、TKI：チロシンキナーゼ阻害剤、PFS：無増悪生存期間、OS：全生存期間、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、QTc：補正式を用いて心拍数に対して補正した QT 間隔

二次治療患者のみを対象とした第 III 相試験（AURA3 試験）が進行中であり、20[redacted]年[redacted]月に組み入れ完了予定である。

- **AURA3 試験**は、EGFR-TKI による治療後に進行が認められ、EGFR T790M 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者約 410 例を対象として、AZD9291 と白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を比較する第 III 相非盲検無作為化試験である。

2.7.3.1.1.2 臨床薬理試験

EGFR-TKI による治療後に進行が認められた二次治療以降の活性型 EGFR 変異陽性 NSCLC 患者、並びに固形癌患者を対象とした臨床薬理試験が現在進行中である（臨床薬理の概要 2.7.2 項の表 1 を参照）。

2.7.3.1.2 AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験のデザイン及び方法

2.7.3.1.2.1 全般的な試験デザイン

進行中の AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験は、データの再現性を得ることを目的としてほぼ同一の試験デザインとした。両試験ともに、少なくとも 1 種類の EGFR-TKI による治療後に進行が認められた二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として、AZD9291 80 mg 錠 1 日 1 回投与の安全性、薬物動態及び有効性を検討する非盲検単群第 II 相試験であった。直近の治療後に進行が認められた後に、中央検査（コバス®EGFR 変異検査）により腫瘍の EGFR T790M 変異陽性が確認された患者を投与群に割り付けた。二次治療群（すなわち 1 種類の EGFR-TKI による治療は受けたが他治療は受けていない患者）、又は三次治療以降群［すなわち 1 種類の EGFR-TKI による治療に加えて白金製剤を含む 2 剤併用化学療法（AURA2 試験では必須）又は他治療を 1 レジメン以上受けた患者］を対象患者とした。2 試験とも評価項目は同一とした（2.7.3.1.2.3項）。

AURA 試験の第 I 相パートで得られた安全性、忍容性、薬物動態及び有効性のデータ全てを検討した結果、AZD9291 80 mg の 1 日 1 回経口投与を推奨用量とした（第 5 部 5.3.5.3 項の用量設定の根拠を参照）。

2.7.3.1.2.2 患者集団

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の患者集団は、臨床現場での患者集団を反映している（Janjigian et al 2014、Oxnard et al 2011、Yu et al 2013）。約 60%がアジア人であり、大多数の患者（96.1%）が転移性疾患を有しており、患者の 83.0%に内臓転移、39.2%に脳転移の病歴がみられた（無症状かつ安定で、治験薬投与開始前の少なくとも 4 週間以内にステロイド治療を必要としないことが選択基準として定められている）。対象患者は複数の前治療を受けており、68.4%が 2 種類以上、45.5%が 3 種類以上の前治療歴を有した。全体的に、両試験の選択基準はほぼ同じであり、AZD9291 80 mg 錠の治療適応となる対象集団が適切に反映されたと考えられる（2.7.3.1.2.4項）。

両試験とも、患者が RECIST 第 1.1 版を基に判定される進行（PD）が認められるまで、又は試験中止基準に合致するまで、AZD9291 の投与を継続した。AZD9291 の投与期間に上限はなく、

RECIST 第 1.1 版を基に判定される進行（PD）が認められたとしても、臨床上のベネフィットを示していると主治医が判断する限り、AZD9291 の患者への投与を継続できることとした。

2.7.3.1.2.3　試験の評価項目

両試験の有効性の主要評価項目は客観的奏効率であるが、これは薬剤の抗腫瘍効果を直接的に示し、患者への臨床上のベネフィットを合理的に予測できると思われることから、臨床ベネフィットに対する適切な代替評価項目であると考えられている（Pazdur 2008）。いくつかの分子標的薬に関して、客観的奏効率と PFS との間に高い関連性があることが報告されている（Blumenthal et al 2015）。有効性の副次的評価項目は奏効期間（客観的奏効が最初に確認された時点から、奏効の持続が確認できる病勢進行前の最後の画像診断日までの期間）、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］、PFS 及び OS であった。これらも EGFR-TKI による治療後の進行 NSCLC に対する有効性の評価項目として広く受け入れられている。

有効性の評価項目である客観的奏効率、腫瘍縮小、奏効期間、病勢コントロール率及び PFS については、奏効解析対象集団に対して RECIST 第 1.1 版に基づく中央判定を行った。頑健かつ確実なデータを得るため、FAS を対象とした主治医判定及び中央判定に基づく 2 種類の感度解析も実施した。中央判定と主治医判定の一致率についても評価した。

2.7.3.1.2.4　AURA 試験の第 II 相延長コホートと AURA2 試験の有効性データ併合の根拠

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験は、患者集団（すなわち選択基準、二次治療群及び三次治療以降群の患者の割合）、試験の実施、投与レジメン及び製剤（80 mg 錠）、並びに評価項目（RECIST 評価の実施時期）の点でほぼ同一の試験デザインであった。そのため、同一の試験方法を用いた個々の試験と比較して申請効能・効果における客観的奏効率の推定精度を向上させるために両試験の有効性データを併合した。

有効性解析に関連する AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の治験実施計画書及び試験の実施についての主な相違点を表 2に示す。全ての組み入れ基準は2.7.3.3.1.1項で一覧にして比較する。

表 2　AURA 試験の第 II 相延長コホートと AURA2 試験の治験実施計画書及び実施内容の主要な相違点

項目	AURA 試験の第 II 相 延長コホート	AURA2 試験	影響
試験デザイン	その他の前治療歴の有無を問わず EGFR-TKI による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者が適格となる。	二次治療以降の患者から成る 2 群を組み入れ基準で以下のようにあらかじめ定義 • 二次治療群（これまでに 1 種類の EGFR-TKI 治療のみで他の治療歴がない） • 三次治療以降群（1 種類の EGFR-TKI 治療及び 1 レジメン以上の白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を受けたことがある）	これまでに白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を受けたことがある患者の割合は、両試験で同程度であった（AURA 試験の第 II 相延長コホート 60.7%、AURA2 試験 64.3%）
選択基準	患者は下記の基準のうち 1 つを満たしていなければならなかった。 • 腫瘍が活性型 EGFR 変異（G719X、エクソン 19 欠失、L858R、L861Q）を有することが確認された。 • 又は EGFR-TKI を継続投与中に Jackman criteria[a] に基づく EGFR-TKI による臨床上のベネフィットが認められた後に客観的な進行が認められた。	二次治療群及び三次治療以降群の 2 群を上記のとおり定義した。Jackman criteria は用いなかった。組み入れ前に中央検査室による EGFR 変異の確認が必須。	AURA 試験の第 II 相延長コホートでは、患者の 98.0% に活性型 EGFR 変異陽性が中央検査により確認された。
除外基準	第三世代 EGFR-TKI（CO-1686 等）による治療歴は除外基準となっていない。	第三世代 EGFR-TKI（CO-1686 等）による治療歴があれば除外	AURA 試験の第 II 相延長コホートで、第三世代 EGFR-TKI（CO-1686）による治療歴があった患者は 2 例のみであった。

[a] Jackman et al 2010

2.7.3.1.2.5　統計手法

第 II 相単群単剤試験である AURA 試験の第 II 相延長コホートと AURA2 試験を、有効性の併合解析のために統合した。両試験のデータベースを統合したものを併合データとし、有効性併合解析の統計解析計画書及び各試験の統計解析計画書で規定している手法を用いて解析した［Integrated summary of efficacy（ISE）の統計解析計画書を参照］。

2 種類の併合解析対象集団の定義は、以下のとおりである。

- 奏効解析対象集団（398 例）は、AZD9291 80 mg 錠を少なくとも 1 回投与され、ベースラインの画像データの RECIST 第 1.1 版に基づく中央判定で測定可能病変が認められた全ての患者と定義した。客観的奏効率、最良総合効果、奏効期間、病勢コントロール率及び腫瘍縮小の主要解析は、奏効解析対象集団に対して実施した。AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の患者は全て、評価用のベースライン画像を有していた。
- FAS（411 例）は、AZD9291 80 mg 錠を少なくとも 1 回投与された全ての患者と定義した。中央判定による PFS の解析、中央判定による客観的奏効率の感度解析、主治医判定による客観的奏効率及び PFS の解析、OS 及び健康関連の Quality of Life の解析を、FAS に対して実施した。

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の両試験における有効性の主要評価項目である客観的奏効率は、奏効解析対象集団（398 例）のうち、RECIST 第 1.1 版に基づく中央判定で最良総合効果［完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］が 1 回以上認められた患者の割合と定義した。客観的奏効は、最初の奏効が画像検査で確認されてから 4 週間以上後に RECIST に基づく追跡調査のための画像検査を実施して確定することとした。

治験実施計画書及び中央判定規約では、脳転移は非標的病変とみなされる点に留意する。したがって RECIST 第 1.1 版に準じ、脳転移の測定は行わずに治験実施計画書に規定した時点で定性的評価のみを実施した。

有効性の副次的評価項目は、以下に定義する病勢コントロール率、奏効期間、確定客観的奏効例に関して最初に奏効が確認されるまでの期間、標的病変サイズのベースラインからの最良変化率（腫瘍縮小）、PFS 及び OS であった。

- 奏効期間：奏効が最初に判定された日（後日、確定が必要）から進行（PD）と診断された日まで、又は進行せずに死亡した場合は死亡までの期間。
- 病勢コントロール率：最良総合効果が、確定完全奏効（CR）、確定部分奏効（PR）又は 6 週間以上の安定（SD）であった患者の割合。
- 腫瘍縮小：RECIST 第 1.1 版に基づいた標的病変サイズのベースラインからの最良変化、すなわち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ベースラインからの最小増大。
- PFS：初回投与日から RECIST 第 1.1 版に基づく判定で客観的な病勢進行が認められた日まで、又は病勢進行が認められなかった場合には死亡（死因を問わず）までの期間。進行前に AZD9291 投与を中止していたり、他の抗癌剤治療を受けていたりした場合も含める。
- OS：初回投与日から死亡（死因を問わず）までの期間。

2.7.3.1.3　AURA 試験の第 I 相パートの用量拡大期における中央検査で EGFR T790M 変異陽性が確認された二次治療以降の患者コホートのデザイン及び方法

奏効期間及び PFS の中央値について詳細な特徴付けを行うため、AURA 試験の第 I 相パートの用量拡大期において AZD9291 カプセル剤を用量範囲 20～240 mg で投与された、中央検査により EGFR T790M 変異陽性が確認された二次治療以降の全 NSCLC 患者（182 例）からの有効性データを活用した。182 例中 63 例は AZD9291 の推奨用量である 80 mg 群であった。データカットオフ（2015 年 5 月 1 日）時点で、第 I 相パート用量拡大コホート 182 例の投与期間中央値は 9.7 カ月間（範囲 0.1～21.6 カ月）、RECIST に基づく追跡調査期間中央値は 8.2 カ月であった。また、AZD9291 80 mg を投与された患者サブセット 63 例の投与期間中央値は 10.3 カ月（範囲 0.1～19.5 カ月）で、RECIST に基づく追跡調査期間中央値は 9.3 カ月であった（ISE の表 3S1 及び AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の表 11.2.3.2 を参照）。いずれのサブセットに対する奏効も、RECIST に基づき主治医判定で評価した。80 mg 群 63 例に対する奏効は、RECIST に基づき中央判定で評価した。

第 II 相の 2 試験では AZD9291 の市販予定製剤であるフィルムコーティング錠を使用したが、AURA 試験の第 I 相パートの用量拡大期では主にカプセル剤を使用した。しかし、第 I 相で用いた錠剤とカプセル剤の相対バイオアベイラビリティに関するデータ（試験 D5160C00005 の治験総括報告書を参照）並びに AURA 試験の第 I 相パートの患者からの第 I 相錠剤及びカプセル剤投与のデータ（生物薬剤学及び関連する分析法の概要 2.7.1 項の 2.7.1.3.1.3.2 項を参照）を総合すると、錠剤及びカプセル剤のバイオアベイラビリティの同等性が裏付けられた（生物薬剤学及び関連する分析法の概要 2.7.1 項及び臨床薬理の概要 2.7.2 項を参照）。第 I 相錠剤はフィルムコーティング錠と質的に同等かつ量的に類似していた。また、これらの試験の 80 mg 投与群の曝露量を比較した結果、剤形による AZD9291 曝露量の影響は確認されなかった。したがって、AURA 試験の第 I 相パートのデータは、市販予定の製剤にとって意味のあるものと考えられた。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項には、AURA 試験の第 I 相パートについて、データカットオフ日である 2015 年 5 月 1 日時点での有効性に関する主要な結果を2.7.3.2.2.1項に示す。AURA 試験の第 II 相延長コホート（2.7.3.2.2.2項）及び AURA2 試験（2.7.3.2.2.3項）については、データカットオフ日（2015 年 5 月 1 日）時点での有効性、薬物動態及び安全性に関する主要な結果を記述する。AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験を併合した有効性データ、並びに二次治療以降の T790M 変異陽性患者を対象とした AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期からの有効性データについては、2.7.3.3項で考察する。

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験のデザイン及び結果は、臨床試験の一覧表及び治験総括報告書の概要（第 5 部 5.2 項及び個々の試験のまとめ 2.7.6 項）に示す。詳細については、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の治験総括報告書を参照のこと。進行中の試験であるため、これらの治験総括報告書に対する補遺は後日提出する。

2.7.3.2.1　臨床試験の一覧表

AURA 試験の第 II 相延長コホート、AURA2 試験及び AURA 試験の第 I 相パートの用量拡大期（AZD9291 を投与された二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者）の主要な有効性の結果を表 3に要約して示す。

表 3　AURA 試験の第 II 相延長コホート、AURA2 試験及び AURA 試験の第 I 相パートの用量拡大期（AZD9291 を投与された二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者）の主要な有効性の結果

試験	投与例数	二次治療群／三次治療以降群	女性の割合（%）／登録時年齢の中央値／人種 割合（%）	投与期間（月）の中央値（範囲）	奏効解析対象例数 [a]	客観的奏効率 [a]（%）（95% CI）	病勢コントロール率（%）（95% CI）[a]	奏効期間（月）中央値（95% CI）[a]	PFS（月）中央値（95% CI）[a]
AURA 試験の第 II 相延長コホート	201	61/140	66.2／62 歳／アジア人 57.3、白人 38.2	8.2（0.1～11.6）	199	61.3（54.2～68.1）	90.5 (85.5～94.2)	NC (NC～NC)	NC (8.1～NC)
AURA2 試験	210	68/142	69.5／64 歳／アジア人 62.9、白人 34.3	7.4（0.0～10.6）	199	70.9（64.0～77.1）	91.5 (86.7～94.9)	7.8 (7.1～NC)	8.6 (8.3～9.7)
AURA 試験の第 II 相延長コホートと AURA2 試験の併合	411	129/282	67.9／63 歳／アジア人 60.1、白人 36.2	7.7（0.0～11.6）	398	66.1（61.2～70.7）	91.0 (87.7～93.6)	NC (8.3～NC)	9.7 (8.3～NC)
AURA 試験の第 I 相用量拡大期（二次治療以降の全ての T790M 変異陽性 NSCLC 患者）[b]	182	27/155	65.4／59 歳／アジア人 57.1、白人 37.4	9.7（0.1～21.6）	175	61.7（54.1～68.9）	94.9 (90.5～97.6)	11.1 (8.3～13.8)	9.7 (8.3～12.5)
AURA 試験の第 I 相用量拡大期（二次治療以降の 80 mg 群 T790M 変異陽性 NSCLC 患者）	63	11/52	61.9／60 歳／アジア人 58.7、白人 34.9	10.3（0.1～19.5）	60	61.7（48.2～73.9）	95.0 (86.1～99.0)	9.7（8.3～NC）	11.0（7.0～15.2）

NC：算出せず、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）

[a] AURA 試験の第 II 相延長コホート、AURA2 試験、併合集団及び AURA 試験の第 I 相パート用量拡大コホートにおける 80 mg 群のデータは中央判定による。AURA 試験の第 I 相パート用量拡大コホートにおける全用量群（20～240 mg）のデータは主治医判定による。

2.7.3.2.2　個々の試験の説明的記述

2.7.3.2.2.1　AURA 試験の第 I 相パート

標題：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者を対象とした、AZD9291 の安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果を評価する非盲検用量漸増多施設共同第 I/II 相試験（AURA）－AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書を参照

目的：

主要目的：

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 AZD9291 を経口投与したときの安全性、忍容性及び有効性（客観的奏効率）を検討する。

副次的目的：

最大耐量を決定する。可能であれば、生物活性を示すことが予測される用量／曝露量、又は投与可能な最大用量を決定する。

EGFR-TKI 治療を受けたことのない活性型 EGFR 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に AZD9291 を一次治療として経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

単回経口投与後及び反復経口投与後の定常状態における、AZD9291 及びその代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の体内動態を検討する。

RECIST 第 1.1 版に基づく奏効期間と PFS を評価することにより AZD9291 の抗腫瘍効果に関する予備的な検討を行う。

対象集団：

組織学的又は細胞学的に NSCLC と確定診断され、前治療の EGFR-TKI の継続投与中（その他の化学療法歴の有無は問わない）に放射線画像診断により病勢進行が確認された 18 歳以上（日本人の場合は 20 歳以上）の患者。一次治療拡大コホートを除き、腫瘍の活性型 EGFR 変異陽性が確認されているか、EGFR-TKI を継続投与中に、Jackman criteria（Jackman et al 2010）による EGFR-TKI による臨床上のベネフィットが認められた後に、客観的全身進行［RECIST 又は世界保健機関（WHO）基準による］が認められている必要がある。一次治療拡大コホートの患者は、腫瘍の活性型 EGFR 変異陽性、かつ進行 NSCLC に対し前治療歴がないことが確認されていなければならない。用量拡大コホートの患者は、腫瘍の EGFR T790M 変異の状態（陽性又は陰性）が確認されていなければならない。

試験デザイン：

本試験は、進行 NSCLC 患者 402 例を対象に、AZD9291 を経口投与するヒトを対象とした最初の非盲検多施設共同第 I/II 相試験の第 I 相パートであった。第 I 相パートの最初の用量漸増期では、EGFR 変異の状態を問わず二次治療以降の［すなわち EGFR-TKI（±その他の化学療法レジメン）による治療後に進行が認められた］患者 31 例に、カプセル剤として AZD9291 20～240 mg を投与した。引き続き用量拡大期では、腫瘍の EGFR T790M 変異状態（陽性又は陰性）、前治療歴（二次治療以降又は一次治療）、及び剤形（カプセル剤又は第 I 相錠剤）に基づく特定の患者コホートについて検討するデザインになっていた。二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性

NSCLC 患者から成る Paired biopsy コホートも設定し、薬力学的変化を評価した（表 1）。本試験の用量拡大期には、進行 NSCLC 患者 371 例（二次治療以降 311 例、一次治療 60 例）が参加した。2 コホート（計 40 例）以外の全例がカプセル剤を投与され、二次治療以降の 40 例（腫瘍の EGFR T790M 変異状態によって選択されたのではない米国の患者 12 例から成る 1 コホート、及び腫瘍の EGFR T790M 変異状態を細胞診で確認した日本人患者 28 例から成る 1 コホート）は、カプセル剤ではなく 80 mg の第 I 相錠剤を投与された。投与群に割り付けられた患者 1 例が、AZD9291 初回投与前に死亡し、解析対象から除外されている。AURA 試験の第 I 相パートの有効性解析は全て、RECIST に基づいた主治医判定を行い、AZD9291 カプセル剤 80 mg を投与された二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者サブセット 63 例では中央判定による評価も実施した。データカットオフ時点で、組入れは完了し、試験は進行中であった。

結果（2015 年 5 月 1 日のデータカットオフ日時点）：

有効性：

用量漸増期では、全用量群で確定奏効が確認された（主治医判定による客観的奏効率の範囲 50.0～66.7%）。全体として、83%の患者に標的病変サイズの縮小がみられた。明らかな用量-反応関係は認められなかった。

用量拡大期の各サブセットにおける結果は以下のとおりである。

- 全用量群における中央検査により EGFR T790M 変異陽性腫瘍が確認された二次治療以降の患者（主治医判定）：
  主治医判定による確定客観的奏効率は 61.7%［95%信頼区間（CI）：54.1～68.9%］で、全用量群の奏効解析対象集団 175 例中 108 例に確定客観的奏効が得られた［完全奏効（CR）2 例、部分奏効（PR）106 例］。全体としての病勢コントロール率は 94.9%（評価可能例 175 例中 166 例、95% CI：90.5～97.6%）であった。全用量群で奏効が確認され（客観的奏効率の範囲 50.0～70.5%）、明らかな用量-反応傾向はみられなかった。ベースライン特性（EGFR 変異の状態、直近の EGFR-TKI 治療歴、及び人種）に関係なく、全てのサブグループを通して高い客観的奏効率が確認された。標的病変サイズのベースラインからの最良変化平均値は−45.3%（範囲−100～+26.7%）であった。奏効を示した全患者の 80.5%で、RECIST に基づいた追跡調査として予定された 1 回目の画像検査（投与 6±1 週）で最初の奏効が確認され、88.8%で投与 12±1 週までに最初の奏効が確認された。全用量群で奏効の持続が確認された（奏効期間中央値は 11.1 カ月、95% CI：8.3～13.8 カ月、maturity 54.6%）。奏効持続例の推定奏効持続率は、3 カ月時点で 94.0%（95% CI：87.1～97.2%）、6 カ月時点で 86.5%（95% CI：77.8～91.9%）、9 カ月時点で 56.1%（95% CI：45.3～65.6%）、12 カ月時点で 47.5%（95% CI：36.7～57.5%）であった。PFS 中央値は 9.7 カ月（95% CI：8.3～12.5 カ月、maturity 55.5%）、推定無増悪生存率は 3 カ月時点で 86.9%（95% CI：80.8～91.2%）、6 カ月時点で 74.4%（95% CI：66.9～80.5%）、9 カ月時点で 55.7%（95% CI：47.2～63.3%）、12 カ月時点で 43.8%（95% CI：35.5～51.8%）であった。
- 80 mg 群における中央検査により EGFR T790M 変異陽性腫瘍が確認された二次治療以降の患者（主治医判定及び中央判定）：
  主治医判定による客観的奏効率は 70.5%（95% CI：57.4～81.5%）であり、奏効解析対象集団 61 例中 43 例に確定客観的奏効が得られた［完全奏効（CR）1 例、部分奏効（PR）42 例］。中央判定による客観的奏効率は 61.7%（95% CI：48.2～73.9%）であり、奏効解析対象集団 60 例中 37 例に確定客観的奏効が得られた。主治医判定による病勢コントロール率は 93.4%（評価可能例 61 例中 57 例、95% CI：84.1～98.2%）、中央判定による病勢コントロール率は 95.0%（評価可能例 60 例中 57 例、95% CI：86.1～99.0%）であった。主治医判

定による標的病変サイズのベースラインからの最良変化平均値は−48.7%（範囲−100～+20.0%）、中央判定による標的病変サイズのベースラインからの最良変化平均値は−45.9%（範囲−83.1～+20.0%）であった。中央判定では、奏効を示した患者の 81.1%で、RECIST に基づいた追跡調査として予定された 1 回目の画像検査（投与 6±1 週）で最初の奏効が確認され、97.3%で投与 12±1 週までに最初の奏効が確認された。主治医判定による奏効期間中央値は 9.6 カ月（95% CI：8.0 カ月～NC、maturity 53.5%）であり、奏効持続例の推定奏効持続率は、3 カ月時点で 92.8%（95% CI：79.3～97.6%）、6 カ月時点で 82.9%（95% CI：67.4～91.5%）、9 カ月時点で 51.8%（95% CI：35.3～66.0%）、12 カ月時点で 42.1%（95% CI：25.8～57.6%）であった。中央判定による奏効期間中央値は 9.7 カ月（95% CI：8.3 カ月～NC、maturity 45.9%）であった。主治医判定による PFS 中央値は 9.7 カ月（95% CI：8.3～12.9 カ月、maturity 60.3%）、中央判定による PFS 中央値は 11.0 カ月（95% CI：7.0～15.2 カ月、maturity 52.4%）であった。主治医判定と中央判定による客観的奏効の一致率は 73.3%であった。

- 全用量群における二次治療以降の EGFR T790M 変異陰性腫瘍患者（主治医判定）：
  主治医判定による客観的奏効率は 24.6%（95% CI：15.1～36.5%）であり、奏効解析対象集団 69 例中 17 例に確定客観的奏効が得られた。病勢コントロール率は 63.8%（95% CI：51.3～75.0%）、奏効期間中央値は 5.6 カ月（95% CI：2.8～13.8 カ月、maturity 76.5%）、PFS 中央値は 3.0 カ月（95% CI：2.1～4.2 カ月、maturity 88.4%）であり、無増悪生存率は 6 カ月時点で 27.5%（95% CI：17.6～38.3%）であった。
- 全用量群における一次治療の活性型 EGFR 変異陽性腫瘍患者：
  客観的奏効率は 73.3%（95% CI：60.3～83.9%）、病勢コントロール率は 96.7%（95% CI：88.5～99.6%）であった。データカットオフ時点で、一次治療群に関するデータは奏効期間及び PFS の算出には不十分（immature）であったが、中央値の 95% CI 下限値は奏効期間が 12.5 カ月、PFS が 13.7 カ月であった。
- 細胞診で EGFR T790M 変異陽性腫瘍が確認された二次治療以降の患者（日本人のみ、80 mg 錠剤）：
  このコホートは最後の患者の初回投与が 2015 年 2 月であったため、有効性データはまだ immature であった。限られた追跡調査に基づいて推定した客観的奏効率は 46.4%（95% CI：27.5～66.1%）であった（未検証のデータ）。

薬物動態：

全体として、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の体内動態の特徴は十分明らかになった。AZD9291 単回投与後の消失半減期は約 50 時間で、1 日 1 回投与を支持するものであった。AZD9291 の見かけのクリアランスは低～中等度（単回投与後 18.0 L/hr、反復投与後 15.64 L/hr）であり、広範囲に分布していた（1192 L）。単回投与後及び反復投与後ともに、AZD9291 曝露量（用量範囲 20～240 mg）に用量比例性が認められた。AZD9291 の体内動態に時間依存性は認められず、定常状態は単回投与から推定可能であった。AZD9291 は投与 15 日までに定常状態に達し、累積曝露量は単回投与時の約 3～4 倍となり血漿中濃度のピーク／トラフ比は低かった。2 種の活性代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の定常状態における曝露量は、AZD9291 の約 10%であった。中央検査により EGFR T790M 変異陽性腫瘍が確認された 80 mg 群の患者では、定常状態における投与間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{ss}）は 11410 nM.hr、定常状態における最高血漿中濃度（$C_{ss,max}$）は 602.2 nM であった。AZD9291 曝露量は、錠剤及びカプセル剤の投与後で同程度であった。詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.2 項を参照。

安全性：

用量漸増期：

AZD9291 20～240 mg のいずれの用量でも用量制限毒性（DLT）は認められず、最大耐量（MTD）には達しなかった。主な有害事象［ICH 国際薬用語集（MedDRA）の基本語（PT）］は下痢、食欲減退、発疹、皮膚乾燥、悪心、爪囲炎、そう痒症、口内炎であった。ほとんどが軽度［有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 1］又は中等度（Grade 2）の事象であった。全用量群で重篤な有害事象が発現したが、用量群による傾向は特にみられなかった。全有害事象、Grade 3 以上の有害事象、AZD9291 の投与中断又は投与中止に至った有害事象の発現率は、全用量群で同程度であった。

用量拡大期：

投与期間中央値は約 8.2 カ月であり、患者の 59.8%は 6 カ月以上投与を受けていた。主な有害事象（基本語）は、下痢（53.5%）、発疹（27.7%）、悪心（27.3%）、食欲減退（25.8%）、爪囲炎（23.6%）、疲労（23.6%）であった。Grade 3 以上の有害事象が 43.9%の患者に、重篤な有害事象が 28.8%の患者に発現した。死亡に至った有害事象は 12 例（4.4%）にみられたが、いずれも AZD9291 との因果関係が否定された。AZD9291 の投与中断又は投与中止に至った有害事象の発現率は、全用量群で同程度であった。AZD9291 は 80 mg を超える用量では忍容性が悪くなるようであり、80 mg を超える投与では皮膚障害、爪への影響、及び下痢の発現率及び重症度が大いに高まった。有害事象による AZD9291 の減量も、160 mg 群（19.4%）及び 240 mg 群（57.1%）では 80 mg 群（1.0%）に比べはるかに多かった。

全体：

間質性肺炎（ILD）のグループ化事象（ILD 及び肺臓炎）が、AZD9291 投与例全体（すなわち用量漸増期、用量拡大期、80 mg 錠剤投与、及び一次治療の全患者）の 3.7%（402 例中 15 例）に報告された。このうち死亡に至った例はなかった。対象集団全体としては、臨床的に重要な心機能の変化は特定されなかった。患者の 0.4%に QT 延長（Grade 3、>500 ms）が報告された。Friderica 法により補正した QT 間隔（QTcF）にベースラインからの延長が認められ、サイクル 3 の投与 1 日における延長時間の中央値は 12.3 ms であった。AZD9291 の投与開始後初期に、血小板数、好中球数及び白血球数の中央値にベースラインからの低下が認められた。初期に低下がみられたものの、大多数の患者では重症度（グレード）に変化がないか 1 段階のみの変化であった。これらの変化の程度が小さかったことからも予想されるとおり、対象集団で臨床的に重要な後遺症は認められなかった。AZD9291 投与期間中に他の血液学検査値及び血液生化学検査値にも変化が認められたが、非臨床データ及び治験責任医師による血液学的又は血液生化学的な有害事象の報告と併せて評価した結果、これらの変化の臨床的重要性は限定的とみなされた。詳細については、臨床的安全性 2.7.4 項を参照。

2.7.3.2.2.2　AURA 試験の第 II 相延長コホート

標題：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者を対象とした、AZD9291 の安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果を評価する非盲検用量漸増多施設共同第 I/II 相試験（AURA）－AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書を参照

目的：

主要目的：

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 AZD9291 を経口投与したときの安全性、忍容性及び有効性（客観的奏効率）を検討する。

副次的目的：

RECIST 第 1.1 版を用いた放射線画像診断の中央判定により、奏効期間、病勢コントロール率、腫瘍縮小及び PFS を評価することにより、AZD9291 の抗腫瘍効果に関する追加的な評価、及び OS に関する評価を行う。また、経口反復投与後の AZD9291 及びその代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の薬物動態の特性を解析する。

対象集団（201 例）：

組織学的又は細胞学的に NSCLC と確定診断され、前治療の EGFR-TKI の継続投与中（その他の化学療法歴の有無は問わない）に放射線画像診断により病勢進行が確認された 18 歳以上（日本人の場合は 20 歳以上）の患者。腫瘍の活性型 EGFR 変異陽性が確認されているか、EGFR-TKI を継続投与中に、Jackman criteria（Jackman et al 2010）による EGFR-TKI による臨床上のベネフィットが認められた後に、客観的全身進行（RECIST 又は WHO 基準による）が認められている必要がある。全ての患者は、中央検査により腫瘍の EGFR T790M 変異陽性が確認されていなければならない。

試験デザイン：

本試験は、非盲検多施設共同 AURA 試験（臨床的有効性2.7.3.2.2.1項）の第 II 相延長コホートであり、中央検査により EGFR T790M 変異陽性が確認された二次治療以降の進行 NSCLC 患者を対象とし、AZD9291 の錠剤を推奨用量である 80 mg で 1 日 1 回投与した。少なくとも 1 種類の EGFR-TKI による前治療後に進行が認められ他の治療歴のない患者から成るコホート（二次治療群 61 例）と、少なくとも 1 種類の EGFR-TKI 治療を含む 2 種類以上の前治療後に進行が認められた患者から成るコホート（三次治療以降群 140 例）を評価した。

結果（2015 年 5 月 1 日のデータカットオフ日時点）：

有効性：

奏効解析対象集団 199 例の中央判定による確定客観的奏効率は 61.3%（95% CI：54.2～68.1%）であり、ベースライン時に測定可能病変を有した 199 例（奏効解析対象集団）中 122 例に確定客観的奏効［全て部分奏効（PR）］が認められた。全てのサブグループ及び解析対象集団で 52.9～70.4%の高い客観的奏効率が得られた（FAS における主治医判定では 70.6%）。中央判定による病勢コントロール率は 90.5%（95% CI：85.5～94.2%）であった。中央判定による最初の客観的奏効が確認されるまでの期間の中央値は 5.9 週間であり、奏効解析対象集団の奏効例の 85.2%は投与 6±1 週に予定された 1 回目の RECIST に基づく追跡画像検査時に最初の奏効が確認され、2 回目の追跡画像検査時（投与 12±1 週）には 94.3%に奏効が確認されていた。腫瘍縮小は 94%に認められ、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−41.1%（標準偏差 24.7%）であった。122 例の奏効例中、その後に進行又は死亡したのは 22 例と限られており（maturity 18%）、中央判定による奏効期間中央値は推定できなかった。奏効例のうち奏効期間が 6 カ月を超えた患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は 83.1%（95% CI：73.7～89.4%）であった。中央判定による PFS データの maturity は 40%（201 例中 80 例が進行又は死亡）であり、6 カ月時点の無増悪生存率は 72.0%（95% CI：65.1～77.8%）と推定された。解析時点で PFS は中央値に達していなかったが、95% CI の下限値は 8.1 カ月であった。同様に、OS データも解析時点で immature であったが（maturity 14%、201 例中 28 例が死亡）、6 カ月及び 9 カ月時点の生存率の Kaplan-Meier 推定値は、それぞれ 93.0%（95% CI：88.4～95.8%）及び 84.0%（95% CI：77.5～88.7%）であった。被

験者の自己評価データ（EORTC QLQ-LC13 及び EORTC QLQ-C30）から、投与期間を通じて主要な肺癌症状（咳嗽、胸痛、呼吸困難）の改善又は悪化遅延が示唆された。

薬物動態：

反復投与後の AZD9291 曝露量には患者間でばらつきが認められ、変動係数（CV）は AUC_{ss} が 46.15%、$C_{ss,max}$ が 44.94%であった。AZD9291 は反復投与後、緩徐に吸収され、錠剤投与時の t_{max} 到達時間中央値は 6.00 時間（範囲 1.00～23.97 時間）であった。AZD9291 の定常状態における経口クリアランス（CL_{ss}/F）は平均 14.67 L/hr（標準偏差 6.505 L/hr）と低～中等度であり、AZD9291 の AUC_{ss} の幾何平均値は 11980 nM.hr（範囲 4080～42500 nM.hr）であった。定常状態において、AZ5104 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ は AZD9291 の値のそれぞれ 10.61%及び 11.23%であり、AZ7550 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ は AZD9291 の値のそれぞれ 9.91%及び 10.37%であった。詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.2 項を参照。

安全性：

合計 201 例の患者に AZD9291 80 mg が投与された。投与期間の中央値は 8.2 カ月（範囲 0.1～11.6 カ月）であった。大多数の患者（82%）は投与期間が 6 カ月を超えており、31.3%の患者では 9 カ月を超えていた。全体で 25.9%の患者が投与を中断した（有害事象による中断は 17.9%）。患者が服用を忘れた場合を除いた投与中断期間中央値は 7 日間であった。11 例（5.5%）が AZD9291 を 40 mg に減量し、いずれも有害事象による減量であった。

患者の大多数（68.7%）に Grade 1（29.4%）又は Grade 2（39.3%）の有害事象が報告され、Grade 3 以上の有害事象は 29.9%に報告された。主な有害事象（基本語）は、下痢（46.3%）、発疹（24.4%）、皮膚乾燥（21.4%）、爪囲炎（19.9%）であった。重篤な有害事象は 20.4%の患者に報告され、5.5%の患者での重篤な有害事象は因果関係が否定できないと判断された。12 例（6.0%）が有害事象により投与を中止した。201 例中 8 例（4.0%）に死亡に至った有害事象が報告され、そのうち 3 例の死亡は原疾患に関連すると判断された。ILD のグループ化事象（ILD 又は肺臓炎）は 7 例（3.5%）に報告された。そのうち 3 例が死亡に至り、ILD が主要死因として記録され、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された。ILD による死亡例 3 例のうち 1 例は、剖検で進行肺癌が主要死因と報告された。

臨床的に重要な心機能の問題は特定されなかった。左室駆出率（LVEF）については、患者全体の中央値で 65%から 64%へと 1%の低下が認められたにすぎなかった。QTcF のベースラインからの延長が認められ、サイクル 3 の投与 1 日（定常状態）における延長時間の中央値は 14.71 ms であった。QTcF に 30 ms を超える延長が認められて絶対値が 450 ms を超えた患者の割合は 15.9%であったが、60 ms を超える延長が認められて絶対値が 500 ms を超えた患者はいなかった。眼の安全性にかかわる問題は特定されなかった。臨床検査データ及び有害事象データを検討した結果、肝胆道系でも安全上の問題は特定されなかった。AZD9291 の投与開始後初期に、血小板数、好中球数及び白血球数の中央値にベースラインからの低下が認められた。初期に低下を示したのち、これらの中央値は安定したようであり、大多数の患者では重症度（グレード）に変化がないか 1 段階のみの変化であった。これらの変化の程度が小さかったことからも予想されるとおり、対象集団で臨床的に重要な後遺症は認められなかった。AZD9291 投与期間中に他の血液学検査値及び血液生化学検査値にも変化が認められたが、非臨床データ及び治験責任医師による血液学的又は血液生化学的な有害事象の報告と併せて評価した結果、これらの変化の臨床的重要性は限定的とみなされた。

重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、及び AZD9291 の投与中断に至った有害事象の発現頻度は、三次治療以降の患者で二次治療の患者に比較し数値上高かった。ただし、三次治療以降

の患者は二次治療の患者と比較し AZD9291 投与期間が長かった点に注意する必要がある（三次治療以降 8.6 カ月、二次治療 7.0 カ月）。詳細については、臨床的安全性の概要 2.7.4 項を参照。

2.7.3.2.2.3　AURA2 試験

標題：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした AZD9291 の安全性及び有効性を評価する第 II 相非盲検単群試験（AURA2）－AURA2 試験の治験総括報告書を参照

目的：

主要目的：

中央判定による客観的奏効率の測定によって AZD9291 経口投与の有効性を評価する。

副次的目的：

中央判定による奏効期間、病勢コントロール率、腫瘍縮小及び PFS に基づいて AZD9291 の有効性を更に評価し、AZD9291 の安全性及び忍容性プロファイルを調査して AZD9291 及びその代謝物の体内動態の特徴を明らかにし、NSCLC 患者に対する AZD9291 経口投与後の QTc 間隔への影響を調査する。

対象集団（210 例）：

既承認の EGFR-TKI による前治療後に進行が認められた局所進行又は転移性 NSCLC を有する 18 歳以上（日本人の場合は 20 歳以上）の患者。中央検査により腫瘍の活性型 EGFR 変異陽性及び EGFR T790M 変異陽性が確認されていなければならない。

試験デザイン：

本試験は、EGFR-TKI による一次治療後に進行が認められたがその後の追加治療を行っていない患者から成るコホート（二次治療群 68 例）と、EGFR-TKI 及び白金製剤を含む 2 剤併用化学療法後に進行が認められた患者から成るコホート（三次治療以降群 142 例）を含む非盲検多施設共同第 II 相試験であった。

結果（2015 年 5 月 1 日のデータカットオフ日時点）：

有効性：

中央判定による確定客観的奏効率は 70.9%（95% CI：64.0～77.1%）で、奏効解析対象集団 199 例中 141 例に確定客観的奏効が認められた［完全奏効（CR）2 例、部分奏効（PR）139 例］。高い客観的奏効率が全てのサブグループ（範囲 58.7～77.5%）及び解析対象集団（FAS における主治医判定で 70.5%）で認められた。全体としての中央判定による病勢コントロール率は 91.5%（95% CI：86.7～94.9%）であった。最初の客観的奏効が確認されるまでの期間の中央値は 6.0 週間であり、奏効例の 87.2%は投与 6±1 週に予定された 1 回目の RECIST に基づく追跡画像検査時に最初の奏効が確認された。腫瘍縮小は 94%に認められ、標的病変サイズの最良変化率の平均値は−48.9%（標準偏差 30.5%）であった。中央判定による奏効期間中央値は 7.8 カ月（95% CI：7.1 カ月～NC）であり、奏効した 141 例中 38 例が後に進行又は死亡した（maturity 27%）。中央判定で確定奏効とされた患者の 73%がデータカットオフ時点で奏効持続中であり、その奏効期間は 1.3～8.4 カ月であった。奏効例のうち奏効期間が 3 カ月を超えた患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は 91.9%（95% CI：85.8～95.4%）、6 カ月を超えた患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は 74.5%（95% CI：65.2～81.6%）であった。データカットオフ時までに 210 例中 79 例が進行又は死亡し

ていた（maturity 37.6%）。中央判定による PFS 中央値は 8.6 カ月（95% CI：8.3～9.7 カ月）であった。これら中央値は、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。データカットオフ時までに死亡していた患者は 24 例（11.4%）であり、6 カ月時点の生存率の Kaplan-Meier 推定値は 91.7%（95% CI：87.0～94.8%）であった。被験者の自己評価データ（EORTC QLQ-LC13 及び EORTC QLQ-C30）から、主要な肺癌症状（咳嗽、胸痛、呼吸困難、腕痛、肩痛）、鎮痛薬の使用、及び健康関連の Quality of Life の改善がきわめて速やかに認められることが明らかであり、しかもその改善は 24 週での追跡調査のほとんどの時点で持続しており、それ以降も持続する場合もあった。

薬物動態：

AZD9291 は単回投与後、緩徐に吸収され、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）中央値は 5.93 時間であった。反復投与後の AZD9291 曝露量には患者間でばらつきが認められ、変動係数（CV）は AUC_{ss} が 41.94%、$C_{ss,max}$ が 42.93%であった。AZD9291 は反復投与後、緩徐に吸収され、錠剤投与時の t_{max} 中央値は 5.92 時間（範囲 0.97～23.37 時間）であった。AZD9291 の CL_{ss}/F は平均 17.05 L/hr（標準偏差 7.231 L/hr）と低～中等度であり、AZD9291 の AUC_{ss} の幾何平均値は 10180 nM.hr（範囲 3480～34800 nM.hr）であった。定常状態において、AZ5104 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ は AZD9291 の値のそれぞれ 10.48%及び 9.84%であり、AZ7550 の AUC_{ss} 及び $C_{ss,max}$ は AZD9291 の値のそれぞれ 11.56%及び 10.60%であった。詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.2 項を参照されたい。

安全性：

投与期間の中央値は 7.4 カ月（範囲 0.03～10.6 カ月）であった。大多数の患者（80.0%）は投与期間が 6 カ月を超えており、16.2%の患者では 9 カ月を超えていた。全体で 34.3%の患者が投与を中断し、18.6%（210 例中 39 例）は有害事象による中断であった。患者が服用を忘れた場合を除いた投与中断期間中央値は 7 日間であった。患者の 3.3%が AZD9291 を 40 mg に減量し、いずれも有害事象による減量であった。

本試験では 96.7%（210 例中 203 例）に有害事象が報告された。大多数の患者（67.6%）は重症度が Grade 1（31.4%）又は Grade 2（36.2%）の事象であり、Grade 3 以上の有害事象が発現した患者は 29.0%であった。主な有害事象（基本語）は、下痢（38.6%）、皮膚乾燥（24.8%）、発疹（23.3%）、悪心（16.2%）であった。AZD9291 の投与中止に至った有害事象は 5.2%の患者に認められた。重篤な有害事象は 20.0%の患者に報告され、4.8%の患者での重篤な有害事象は AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された。5 例（2.4%）に死亡に至った有害事象が発現し、そのうち 1 例（ILD）は AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された。ILD のグループ化事象は 4 例（1.9%）に報告され、データカットオフ時点で 2 例は回復、1 例は軽快、1 例は転帰死亡であった。

試験対象集団全体で、臨床的に重要な心臓の問題は特定されなかった。LVEF 中央値はベースラインの 63%から変化がなかった。7 例（3.3%）は LVEF がベースラインから 15%以上低下したが絶対値で 50%以上であり、7 例（3.3%）はベースラインから 10%以上低下して絶対値が 50%未満になった。QTcF のベースラインからの延長が認められ、投与 6 週における時間を一致させたベースラインからの QTcF 変化（延長）量の最小二乗（LS）平均値は 14.5 ms（95% CI：14.0～15.0 ms）、投与間隔全体の 8 時点のそれぞれでは 12.5～16.1 ms であった。QTcF に 30 ms を超える延長が認められて絶対値が 450 ms を超えた患者の割合は 19.5%（210 例中 41 例）、60 ms を超える延長が認められて絶対値が 500 ms を超えた患者の割合は 0.5%（210 例中 1 例）であった。両側 90% CI の上限値は 13.9～17.5 ms であった。肝関連の安全上の問題は特定されなかった。初期の投与サイクルでは血小板数及び白血球数の中央値に経時的低下がみとめられたが、正常範囲

下限付近で安定した。血液学検査値に重症度（グレード）で 3 段階の変化が認められた患者の割合は低かった。大多数の患者では、投与期間中に臨床的に重要な血液生化学検査値の変化は認められず、中央値は概ね一定していた。血液生化学検査値に重症度（グレード）で 3 段階の変化が認められた患者の割合は低かった。臨床的に重要な眼の事象の報告はなく、その他の注目すべき有害事象でも安全上の問題は特定されなかった。詳細については、臨床的安全性の概要 2.7.4 項を参照。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、主として 2015 年 5 月 1 日をデータカットオフ日とした AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の併合データに注目する。両試験を通じた対象集団の概観を述べ（2.7.3.3.1項）、申請効能・効果の裏付けとなる有効性結果を提示する（2.7.3.3.2項）。事前に定めた注目すべきサブグループでの有効性を2.7.3.3.3項に示す。AURA 試験の第 I 相パートの用量拡大期における二次治療以降の 80 mg EGFR T790M 変異陽性患者コホートで得られた裏付けデータを2.7.3.3.4項に示す。

2.7.3.3.1　試験対象集団

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の組み入れ対象集団は、人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、試験開始前に受けた前治療数の点で一貫性が見られた。いずれの試験も、対象は EGFR-TKI による治療を 1 レジメン以上受けた後に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性の進行 NSCLC 患者であった。患者の 2/3 以上（68.4%）が試験開始前に 2 種類以上の治療を受けており、45.5%が 3 種類以上の治療を受けていた。AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の患者の人口統計学的特性は、文献（Janjigian et al 2014、Oxnard et al 2011、Yu et al 2013）で報告された活性型 EGFR 変異陽性かつ EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者の特性と一貫性が見られた。

2.7.3.3.1.1　選択基準／除外基準（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の選択基準／除外基準はほぼ同じであった。

両試験の組み入れ基準を以下に列挙する。両試験で治験実施計画書に若干の相違があるが、それは*斜字体*で示し、該当する試験を**太字**で示す。これらの相違点については2.7.3.1.2.4項及び表 2 で述べたとおりであり、併合データの頑健性に影響を及ぼすものではないと考えられる。

試験への組み入れにあたり、患者は下記の基準を全て満たしていることを条件とした。

1. 文書による同意が得られていること。
2. 年齢 18 歳以上（日本では 20 歳以上）の患者（性別は問わない）
3. 組織学的又は細胞学的に確認された NSCLC 患者
4. *局所進行又は転移が認められ、手術療法又は放射線療法適応外である患者*（**AURA2 試験**のみ）
5. 前治療の EGFR-TKI の継続投与中に放射線画像診断により病勢進行が確認された患者。なお、その他の前治療歴は問わない。全ての患者は、試験への組み入れ前に最後に受けた治

療後、放射線画像診断による病勢進行が確認されていなければならない。
AURA2 試験では、この基準について更に詳しく定義されている。
放射線画像診断によって病勢進行が確認されている患者
EGFR-TKI による治療（一次治療）の後、その他の前治療を行っていない
又は
EGFR-TKI 及び白金製剤を含む 2 剤併用化学療法による治療を行っている。

6. 腫瘍が EGFR-TKI 感受性と関連することが知られている活性型 EGFR 変異（G719X、エクソン 19 欠失、L858R、L861Q）を有することが確認されている（**AURA2 試験**で必須）。
AURA 試験の第 II 相延長コホートでは、以下の条件が満たされていれば上記の基準は必須でない。
EGFR-TKI を継続投与中に Jackman criteria（Jackman et al 2010）による EGFR-TKI による臨床上のベネフィットが認められた後に、客観的全身進行（RECIST 又は WHO 基準による）が認められている。
7. 直近の治療で病勢進行が認められた後に採取した生検サンプルをもとに腫瘍 EGFR T790M 変異陽性が中央検査によって確認された患者（**AURA 試験の第 II 相延長コホート**では、*直近の治療が EGFR-TKI 又は化学療法のいずれであるかを問わない*とされている）。
8. 治験薬投与開始前 2 週間に WHO performance status が 0～1 であり、悪化がなく、12 週間以上の生存が期待される。
9. ベースライン時に、CT 検査又は MRI 検査により正確に測定された、最長径が 10 mm 以上（リンパ節の場合は短径 15 mm 以上）の放射線照射されていない、かつスクリーニング時の生検が実施されていない測定可能病変を 1 つ以上有する患者
10. 妊娠可能な女性の場合、適切な避妊措置を行い、授乳中ではなく、AZD9291 投与開始前の妊娠検査結果が陰性である患者。又は、スクリーニング時に下記の基準のうちのいずれかを満たし妊娠不可能と判断できる患者
    - 51 歳以上で、全ての外因性ホルモン治療の中止後 12 カ月以上無月経である、閉経後の女性
    - 50 歳以下で、外因性ホルモン治療の中止後 12 カ月以上無月経であり、黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモン値が施設基準値において閉経後の範囲内である、閉経後とみなされる女性
    - 子宮摘出術、両側性卵巣摘出術又は両側性卵管摘除術（卵管結紮は不可）による永久不妊手術を受けていることが記録から確認できる女性
11. 男性の場合は、例えばコンドームを用いた避妊法を使用すること。
12. *日本人患者については、初回投与日からサイクル 2 の投与 1 日まで入院する意志があること*（**AURA 試験の第 II 相延長コホート***のみ*）。
13. 任意の薬理遺伝学研究への組み入れにあたり、薬理遺伝学研究に関する文書による同意が得られている患者

患者は下記の基準のいずれにも抵触してはならないこととした。

1. 当該試験の計画及び実施に関与する者（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員）
2. 下記のいずれかの治療が行われている患者
    - AZD9291 投与開始前 8 日以内、又は半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に EGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ等）を投与した患者。スケジュールや薬物動態プロファイルにより十分なウォッシュアウト期間が確保できない場合、

既知の薬剤に関連する有害事象の持続期間や回復までの期間に基づき、代わりの適切なウォッシュアウト期間について治験依頼者と治験責任医師等が合意する。

- AZD9291 投与開始前 14 日以内に、（**AURA 試験の第 II 相延長コホート**のみ：*進行 NSCLC に対し*）治療又は臨床試験で細胞傷害性化学療法、治験薬又は他の抗癌剤治療の投与を受けた患者
- AZD9291 *又は*（**AURA2 試験**のみ）*第三世代 EGFR-TKI（CO-1686 等）*による治療歴がある患者
- AZD9291 投与開始前 4 週間以内に大手術（血管確保術を除く）を受けた患者
- *AZD9291 投与開始前 1 週間以内に緩和治療のための局所照射の放射線治療を受けた患者*（**AURA 試験の第 II 相延長コホート**のみ）。ただし、30%を超える骨髄に放射線を受けた患者又は広範に照射の放射線治療を受けた患者で AZD9291 投与開始前 4 週間以内に完了している場合を除く。
- チトクロム P450（CYP）2C8 に対する強力な阻害作用及び CYP3A4 に対する強力な阻害又は誘導作用が知られている薬剤（天然由来及び植物性のサプリメントを含む）を併用中の患者（又は AZD9291 初回投与の少なくとも 1 週間前に中止不可能な患者）
- （**AURA2 試験**のみ）*治験薬による治療を、当該治験薬の半減期の約 5 倍以内に受けた患者*

3. AZD9291 投与開始時に、前治療が原因である Grade 2 以上の毒性が継続している者（脱毛症及び、前治療の白金製剤による Grade 2 の神経障害を除く）
4. 脊髄圧迫又は脳転移のある患者。ただし、無症状で安定しており、AZD9291 投与開始前少なくとも 4 週間ステロイド治療を要さない場合は組み入れ可とする。
5. 治験責任医師等により、重度又はコントロール困難な全身性疾患を有すると判断された患者。例えば、治験責任医師により試験への参加が望ましくないと判断される、若しくは、治験実施計画書の遵守が困難と判断されるコントロール困難な高血圧及び活動性出血性素因、又は、B 型肝炎、C 型肝炎、及びヒト免疫不全ウイルス感染を含む活動性感染症。なお、これらの慢性疾患の有無を確認するための検査は必須としない。
6. 難治性悪心及び嘔吐、慢性消化器疾患又は製剤嚥下不能、又は AZD9291 の吸収に著しく影響する可能性のある胃腸切除等の既往歴を有する患者
7. 下記のいずれかの心臓関連の基準に該当する患者
   - 3 回の心電図測定から得た平均安静時 QTc が 470 ms を超える患者（**AURA 試験の第 II 相延長コホート**では、*スクリーニング時に実施医療機関の 3 回の心電図から得た QTc 値*と規定）
   - 安静時心電図の心拍リズム、伝導、波形において、臨床的に重大な異常が認められている患者。例えば完全左脚ブロック、第 3 度心ブロック、第 2 度心ブロック、PR 間隔 250 ms を超える患者
   - QTc 延長又は不整脈誘発のリスクを高める因子を有する患者。例えば、心不全、低カリウム血症、先天性 QT 延長症候群が認められる患者、QT 延長症候群の家族歴を有する患者又は一親等の親族に 40 歳未満での原因不明の突然死の家族歴を有する患者、QT 間隔を延長させることが知られている併用薬を使用する患者
8. ILD、薬剤性 ILD、ステロイド治療を必要とした放射線性肺臓炎の既往歴を有する、又は臨床的に活動性の ILD のエビデンスがみられる患者
9. 下記の臨床検査値のいずれかを満たすような骨髄機能及び臓器機能が不十分な患者
   - 絶対好中球数<1.5×10^9/L
   - 血小板数<100×10^9/L

- ヘモグロビン<90 g/L
- 肝転移がない場合、アラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の 2.5 倍を超える患者又は肝転移がある場合、基準値上限の 5 倍を超える患者
- 肝転移がない場合、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 2.5 倍を超える患者又は肝転移がある場合、基準値上限の 5 倍を超える患者
- 肝転移がない場合、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者。ジルベール症候群（非抱合型高ビリルビン血症）と確認されている場合又は肝転移がある場合、基準値上限の 3 倍を超える患者
- クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超え、かつ、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者（実測値又は Cockcroft-Gault 式により算出した値を用いる）。なお、クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える場合にのみ、クレアチニンクリアランスを評価する。

10. AZD9291（有効成分及び添加物）又は AZD9291 と類似した化学構造又は同じクラスの薬剤に対する過敏症の既往歴を有する患者
11. 授乳中の女性
12. 試験の手順、制限及び要件を遵守することができず、試験への参加が適切でないと治験責任医師等により判断された者

2.7.3.3.1.2 患者の内訳

合計 873 例の患者が同意文書に署名し、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験のスクリーニングを開始した（以後、表では登録例として示す）（表 4）。873 例中 462 例（52.9%）がスクリーニングで不適格となった。その主な理由は、中央検査で腫瘍 EGFR T790M 変異陽性が確認できなかったこと（372/462 例、両試験でスクリーニング不適格例の 80.5%、内訳は AURA 試験の第 II 相延長コホートで 158/200 例〔79.0%〕、AURA2 試験で 214/262 例〔81.7%〕）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 6.1 項及び AURA2 試験の治験総括報告書の 6.1 項を参照）。次に多かったスクリーニング不適格の理由は、WHO performance status が 1 を超えたこと（19/462 例、両試験でスクリーニング不適格例の 4.1%、内訳は AURA 試験の第 II 相延長コホートで 5/200 例〔2.5%〕、AURA2 試験で 14/262 例〔5.3%〕）であり（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書の 6.1 項及び AURA2 試験の治験総括報告書の 6.1 項を参照）、その他の理由はいずれも併合集団の全スクリーニング例の 1%未満でみられた（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書の表 11.1.1 及び AURA2 試験の治験総括報告書の表 11.1.1 を参照）。合計 411 例の患者が AZD9291 80 mg 錠投与に割り付けられ、1 回以上の治験薬投与を受けた。

併合集団の 411 例（AURA 試験の第 II 相延長コホートの 201 例及び AURA2 試験の 210 例）には、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 患者が含まれた。411 例中 129 例（31.4%）が二次治療群として、282 例（68.6%）が三次治療以降群として AZD9291 を投与された（ISE の表 1.1.2 を参照）。

全体で患者の 51.3%がアジアで登録され（日本で登録された 19.7%を含む）、26.3%が北米、22.4%が欧州及びその他の地域であった（表 5）。患者は 2014 年 5 月 14 日から 2015 年 2 月 26 日までの間に AZD9291 の投与を開始した。

データカットオフ時点で、411 例中 349 例（84.9%）が試験を継続中であり、このうちの 296 例（72.0%）が AZD9291 の投与を継続中であった（表 4）。AZD9291 の投与を中止した患者は 115 例（28.0%）であり、投与中止理由は、病勢進行 75 例（18.2%）、有害事象 22 例（5.4%）、同意

撤回 3 例（0.7%）、その他 15 例（3.6%）であった。試験を中止した 62 例（15.1%）のうち、52 例（12.7%）が死亡した。

治験実施計画書の規定により、主治医判定で RECIST に基づく病勢進行を確認された患者では、その後に AZD9291 の投与継続、又は AZD9291 の投与を中止して別の抗癌治療を開始のいずれかを選ぶことができた。いずれの場合も試験での追跡調査を継続し、受けた抗癌治療及び OS に関する情報を収集した。病勢進行後の RECIST データを収集したのは AURA2 のみであったが（AURA 試験の第 II 相延長コホートでは収集せず）、いずれの試験でも、RECIST に基づく病勢進行を確認した後も主治医判定による RECIST 評価を行って患者の追跡調査を継続した。

- 放射線画像診断による病勢進行（主治医判定）を確認後に進行（PD）となった 158 例中 139 例が生存しており、そのうち 83 例（59.7%）が AZD9291 の投与を 7 日以上継続した。139 例中 57 例（41.0%）は、病勢進行後に他の抗癌治療を受けた（2.7.3.3.2.2.5項、ISE の表 1.12.2S 及び表 2.9.2.2S を参照）。
- 放射線画像診断による病勢進行を確認した後も AZD9291 の投与を 7 日以上継続した 83 例では、病勢進行後の AZD9291 投与期間の中央値は 1.6 カ月（範囲 0.4～8.4 カ月）であった。83 例中 39 例は、データカットオフ日までに AZD9291 の継続投与を中止しており、中止理由は 27 例が客観的な病勢進行、5 例が有害事象、2 例が同意撤回、5 例がその他であった（ISE の表 2.9.2.2S 参照）。

患者の内訳は両試験で類似していた（表 4）。

表 4　　患者の内訳（全例、試験別）

	例数（%）		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	AURA2 試験 AZD9291 80 mg	合計
登録例（スクリーニング例）[a]	401	472	873
割付け例	201 (50.1)	210 (44.5)	411 (47.1)
未割付け例 [b]	200 (49.9)	262 (55.5)	462 (52.9)
選択基準に不適合	175 (43.6)	237 (50.2)	412 (47.2)
除外基準に抵触	15 (3.7)	19 (4.0)	34 (3.9)
FAS	201 (100)	210 (100)	411 (100)
治験薬投与例	201 (100)	210 (100)	411 (100)
データカットオフ時点の投与継続例 [c]	141 (70.1)	155 (73.8)	296 (72.0)
投与中止例 [c]	60 (29.9)	55 (26.2)	115 (28.0)
同意撤回	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.7)
有害事象	12 (6.0)	10 (4.8)	22 (5.4)
病勢進行	36 (17.9)	39 (18.6)	75 (18.2)
その他	10 (5.0)	5 (2.4)	15 (3.6)
データカットオフ時点の試験継続例 [d]	168 (83.6)	181 (86.2)	349 (84.9)
試験中止例 [d]	33 (16.4)	29 (13.8)	62 (15.1)
同意撤回	4 (2.0)	4 (1.9)	8 (1.9)
死亡	28 (13.9)	24 (11.4)	52 (12.7)
病勢進行	1 (0.5)	0	1 (0.2)
追跡不能	0	1 (0.5)	1 (0.2)

[a] 同意取得。投与に割り付けられなかった理由が複数ある患者は、複数回集計される。
[b] 割合（%）は登録例から算出
[c] 割合（%）は治験薬投与例から算出
[d] 割合（%）は割付け例から算出
Integrated summary of efficacy（ISE）の表 1.1.1 から引用

表 5　　国及び地域ごとの患者登録（FAS、試験別）

地域	国	例数（%） AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg（201 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg（210 例）	合計（411 例）
北米	カナダ	0	32 (15.2)	32 (7.8)
	米国	41 (20.4)	35 (16.7)	76 (18.5)
	北米の全ての国（カナダ、米国を含む）	41 (20.4)	67 (31.9)	108 (26.3)
アジア	香港	0	4 (1.9)	4 (1.0)
	日本	35 (17.4)	46 (21.9)[a]	81 (19.7)
	韓国	41 (20.4)	25 (11.9)	66 (16.1)
	台湾	26 (12.9)	34 (16.2)	60 (14.6)
	アジアの全ての国（香港、日本、韓国、台湾を含む）	102 (50.7)	109 (51.9)	211 (51.3)
欧州及びその他の国又は地域	オーストラリア	10 (5.0)	0	10 (2.4)
	フランス	7 (3.5)	0	7 (1.7)
	ドイツ	9 (4.5)	0	9 (2.2)
	イタリア	14 (7.0)	16 (7.6)	30 (7.3)
	スペイン	14 (7.0)	18 (8.6)	32 (7.8)
	英国	4 (2.0)	0	4 (1.0)
	欧州及びその他の全ての国又は地域（上記 6 カ国を含む）	58 (28.9)	34 (16.2)	92 (22.4)

[a] 「日本」には日本以外で組み入れられた日本人 1 例も含まれる。
ISE の表 1.3.1 から引用

日本人集団

合計 126 例の日本人患者が同意文書に署名し、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験のスクリーニングを開始した（表 6）。126 例中 46 例（36.5%）がスクリーニングで不適格となった。その主な理由は、中央検査で腫瘍 EGFR T790M 変異陽性が確認できなかったこと（40/46 例、スクリーニング不適格例の 87.0%）であった（表 6）。

併合集団の日本人患者 80 例（AURA 試験の第 II 相延長コホートの 35 例及び AURA2 試験の 45 例）には、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 患者が含まれた（表 6）。80 例中 12 例（15.0%）が二次治療群として、68 例（85.0%）が三次治療以降群として AZD9291 を投与された（ISE 日本人集団の表 1.1.2 を参照）。

データカットオフ時点で、80 例中 70 例（87.5%）が試験を継続中であり、このうちの 54 例（67.5%）が AZD9291 の投与を継続中であった（表 6）。AZD9291 の投与を中止した患者は 26 例（32.5%）であり、投与中止理由は、病勢進行 14 例（17.5%）、有害事象 7 例（8.8%）、その他 5 例（6.3%）であった。試験を中止した 10 例（12.5%）のうち、8 例（10.0%）が死亡した。

患者の内訳は両試験で類似していた（表 6）。

日本人集団と全体集団の患者の内訳に一貫性が見られた。

表 6　　患者の内訳 — 日本人集団（全例、試験別）

	例数（%）		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	AURA2 試験 AZD9291 80 mg	合計
登録例 [a]	65	61	126
割付け例	35 (53.8)	45 (73.8)	80 (63.5)
未割付け例 [b]	30 (46.2)	16 (26.2)	46 (36.5)
FAS	35 (100)	45 (100)	80 (100)
治験薬投与例	35 (100)	45 (100)	80 (100)
データカットオフ時点の投与継続例 [c]	22 (62.9)	32 (71.1)	54 (67.5)
投与中止例 [c]	13 (37.1)	13 (28.9)	26 (32.5)
有害事象	3 (8.6)	4 (8.9)	7 (8.8)
病勢進行	6 (17.1)	8 (17.8)	14 (17.5)
その他	4 (11.4)	1 (2.2)	5 (6.3)
データカットオフ時点の試験継続例 [d]	31 (88.6)	39 (86.7)	70 (87.5)
試験中止例 [d]	4 (11.4)	6 (13.3)	10 (12.5)
同意撤回	0	2 (4.4)	2 (2.5)
死亡	4 (11.4)	4 (8.9)	8 (10.0)

[a]　同意取得。投与に割り付けられなかった理由が複数ある患者は、複数回集計される。
[b]　割合（%）は登録例から算出
[c]　割合（%）は治験薬投与例から算出
[d]　割合（%）は割付け例から算出
患者 [redacted]（AURA2 試験）は日本の実施医療機関で組み入れられたが日本人ではなかった。この民族情報がデータベースに収集されなかったため、プログラムによってこの患者を日本人集団から除外することができなかった。この患者はスクリーニング不適格であった。
ISE 日本人集団の表 1.1.1 から引用

2.7.3.3.1.3　解析対象集団（併合集団）

本概要では 2 つの解析対象集団（FAS 及び奏効解析対象集団）を使用した。これらの解析対象集団の定義は2.7.3.1.2.5項及び表 7に記載した。AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の併合解析の統計解析計画書については、ISE の統計解析計画書を参照。

- FAS（411 例、AURA 試験の第 II 相延長コホートの 201 例及び AURA2 試験の 210 例）は、AZD9291 錠を少なくとも 1 回投与された全ての患者とした。
- 奏効解析対象集団（398 例、AURA 試験の第 II 相延長コホート 199 例及び AURA2 試験 199 例）は、AZD9291 80 mg 錠を少なくとも 1 回投与され、中央判定でベースライン時に測定可能病変があると判断された患者とした。

治験実施計画書に従い、全ての患者が、主治医判定によりベースライン時に測定可能病変があると判断された。

全ての患者において、中央判定による評価が可能なベースラインの画像データが得られていた。中央判定によるベースラインの画像データの評価では、13 例（AURA 試験の第 II 相延長コホートの 2 例及び AURA2 試験の 11 例）がベースライン時に測定可能病変を有さないと判断された（表 7）。

表 7　　解析対象集団（試験別）

	例数		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	AURA2 試験 AZD9291 80 mg	合計
割付け例	201	210	411
FAS	201	210	411
FAS 除外例 [a]	0	0	0
治験薬未投与	0	0	0
奏効解析対象集団	199	199	398
奏効解析対象集団からの除外例 [a]	2	11	13
ベースライン時に中央判定による測定可能病変なし	2	11	13

[a] 除外例は複数の理由が該当する場合がある。
奏効解析対象集団：少なくとも 1 回治験薬を投与され、画像データの中央判定でベースライン時に測定可能病変があると判断された全ての患者
ISE の表 1.2.1 から引用

日本人集団

FAS（411 例、そのうち日本人患者は AURA 試験の第 II 相延長コホート 35 例、AURA2 試験 45 例の計 80 例）は、AZD9291 錠を少なくとも 1 回投与された全ての患者とした（表 8）。

奏効解析対象集団（398 例、そのうち日本人患者は 76 例）は、AZD9291 80 mg 錠を少なくとも 1 回投与され、中央判定でベースライン時に測定可能病変があると判断された患者とした（表 8）。

表 8　　解析対象集団 — 日本人集団（試験別）

	例数		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	AURA2 試験 AZD9291 80 mg	合計
割付け例	35	45	80
FAS	35	45	80
FAS 除外例 [a]	0	0	0
治験薬未投与	0	0	0
中央判定による奏効解析対象集団	34	42	76
奏効解析対象集団からの除外例 [a]	1	3	4
ベースライン時に中央判定による測定可能病変なし	1	3	4

[a]　除外例は複数の理由が該当する場合がある。
奏効解析対象集団：少なくとも 1 回治験薬を投与され、画像データの中央判定でベースライン時に測定可能病変があると判断された全ての患者
ISE 日本人集団の表 1.2.1 から引用

2.7.3.3.1.4　患者の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性

2.7.3.3.1.4.1　患者の人口統計学的特性

試験登録時の年齢の中央値は 63 歳（範囲 35～89 歳）で、54 例（13.1%）が 75 歳以上であった（表 9）。患者の約 2/3（67.9%）が女性であり、60.1%がアジア人であった。それ以外の患者は主に白人（36.2%）であった。

患者の約 3/4（71.5%）が非喫煙者であった（ISE の表 1.9.1 を参照）。それ以外の患者は主に元喫煙者（26.8%）であり、喫煙者は 7 例（1.7%）のみであった。

人口統計学的特性は試験間（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）及び投与群間（二次治療群及び三次治療以降群）で同様であり（ISE の表 1.4.2 及び表 1.9.2 を参照）、進行した活性型 EGFR 変異陽性の患者集団の特性と一貫性が見られた。

表 9　　人口統計学的特性（FAS、試験別）

		AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg（201 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg（210 例）	合計（411 例）
年齢（歳）	例数	201	210	411
	平均	61.4	62.9	62.2
	標準偏差	10.58	10.91	10.76
	中央値	62.0	64.0	63.0
	最小値	37	35	35
	最大値	89	88	89
年齢層（歳）例数（%）	50 未満	30 (14.9)	20 (9.5)	50 (12.2)
	50 以上 65 未満	86 (42.8)	88 (41.9)	174 (42.3)
	65 以上 75 未満	64 (31.8)	69 (32.9)	133 (32.4)
	75 以上	21 (10.4)	33 (15.7)	54 (13.1)
	合計	201 (100)	210 (100)	411 (100)
性別　例数（%）	男性	68 (33.8)	64 (30.5)	132 (32.1)
	女性	133 (66.2)	146 (69.5)	279 (67.9)
	合計	201 (100)	210 (100)	411 (100)
人種　例数（%）[a]	白人	76 (38.2)	72 (34.3)	148 (36.2)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	1 (0.5)	3 (1.4)	4 (1.0)
	アジア人	114 (57.3)	132 (62.9)	246 (60.1)
	ハワイ諸島/太平洋諸島先住民	0	1 (0.5)	1 (0.2)
	その他	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)
	報告なし	4 (2.0)	0	4 (1.0)
	合計	199 (100)	210 (100)	409 (100)
民族　例数（%）	ヒスパニック/ラテンアメリカ系	16 (8.0)	5 (2.5)	21 (5.2)
	アフリカ系アメリカ人	1 (0.5)	0	1 (0.2)
	アジア人（日本人/中国人以外）	45 (22.4)	35 (17.2)	80 (19.8)
	中国人	30 (14.9)	51 (25.0)	81 (20.0)
	日本人	35 (17.4)	46 (22.5)[a]	81 (20.0)

表 9　　人口統計学的特性（FAS、試験別）

		AURA 試験の第 II 相 延長コホート AZD9291 80 mg （201 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg （210 例）	合計 （411 例）
	その他	74 (36.8)	67 (32.8)	141 (34.8)
	合計	201 (100)	204 (100)	405 (100)

[a] 民族の「日本人」には日本以外で組み入れられた日本人 1 例も含まれる。
ISE の表 1.4.1 から引用

日本人集団

試験登録時の年齢の中央値は 66 歳（範囲 35～87 歳）で、15 例（18.8%）が 75 歳以上であった（表 10）。患者の約 2/3（66.3%）が女性であった。

患者の約 3/4（71.3%）が非喫煙者であった。それ以外の患者は主に元喫煙者（27.5%）であり、喫煙者は 1 例（1.3%）のみであった（ISE 日本人集団の表 1.9.1 を参照.）。

日本人集団と全体集団の人口統計学的特性に一貫性が見られた。

表 10　　人口統計学的特性 — 日本人集団（FAS、試験別）

人口統計学的特性		AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (35 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (45 例)	合計 (80 例)
年齢（歳）	例数	35	45	80
	平均	67.1	63.2	64.9
	標準偏差	9.94	12.43	11.50
	中央値	68.0	64.0	66.0
	最小値	44	35	35
	最大値	87	86	87
年齢層（歳）例数（%）	50 未満	3 (8.6)	6 (13.3)	9 (11.3)
	50 以上 65 未満	6 (17.1)	17 (37.8)	23 (28.8)
	65 以上 75 未満	19 (54.3)	14 (31.1)	33 (41.3)
	75 以上	7 (20.0)	8 (17.8)	15 (18.8)
	合計	35 (100)	45 (100)	80 (100)
性別　例数（%）	男性	12 (34.3)	15 (33.3)	27 (33.8)
	女性	23 (65.7)	30 (66.7)	53 (66.3)
	合計	35 (100)	45 (100)	80 (100)
人種　例数（%）	アジア人	35 (100)	45 (100)	80 (100)
	合計	35 (100)	45 (100)	80 (100)
民族　例数（%）	日本人	35 (100)	45 (100)	80 (100)
	合計	35 (100)	45 (100)	80 (100)

ISE 日本人集団の表 1.4.1 から引用

2.7.3.3.1.4.2　　ベースライン時の疾患特性

EGFR 及び T790M 変異の状態

中央検査により腫瘍 EGFR T790M 変異陽性が確認された患者を投与に割り付けた。中央検査は、直近の治療で病勢進行が確認された後に採取した組織検体を用いて、コバス®EGFR 変異検査により実施した。治験薬を投与された 411 例のうち 4 例（いずれも AURA 試験の第 II 相延長コホート）を除く全例で、中央検査により腫瘍 EGFR T790M 変異陽性が確認された。変異陽性が確認されなかった 4 例のうち 3 例は中央検査で T790M 変異陰性と判定され、1 例は中央検査に必要な十分量の組織が得られなかった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書の 6.4.2 項を参照）。

治験実施計画書に従い、投与への割り付けには腫瘍の活性型 EGFR 変異陽性が施設で確認されていなければならないが、選択／除外基準では中央検査による確認は必須ではなかった。ただし、EGFR T790M 変異の検査時にはコバス®EGFR 変異検査を用いた EGFR 変異の中央検査を実施した。多くみられた活性型 EGFR 変異はエクソン 19 欠失（67.9%）及び L858R（28.7%）であった（表 11）。2 例（2 試験の各 1 例）では、エクソン 19 欠失と L858R の双方が認められたが、客観的奏効率のサブグループ解析ではエクソン 19 欠失に分類した（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書の 6.4.2 項及び AURA2 試験の治験総括報告書の 6.4.2 項を参照）。活性型 EGFR 変異に基づくサブグループ解析は、中央検査の結果に基づいて提示した。

NSCLC の特性

併合集団に含まれる EGFR T790M 変異陽性の NSCLC を有する二次治療以降の患者の疾患特性は、活性型 EGFR 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC を有する二次治療以降の集団、及び AZD9291 の治療適応となる患者集団を代表するものであった（表 11）。

- 大多数の患者が転移性 NSCLC（96.1%）で、組織型は腺癌（96.1%）、WHO performance status は 1（62.8%）であった。
- 中央判定によるベースライン時における標的病変の最長径和に基づいた登録時の腫瘍径の中央値は、51.0 mm（範囲 10～229 mm）であった。
- 大多数の患者（83.0%）が内臓転移を有していた。また、46.7%に骨転移が認められた（ISE の表 1.8.1 を参照）。
- 患者の約 1/3（39.2%）が脳転移を有していた（登録時は無症状かつ安定である必要があった、ISE の表 1.7.1 を参照）。三次治療以降群の方が二次治療群より脳転移を有する患者の割合が高かった（それぞれ 44.3%及び 27.9%）（ISE の表 1.7.2 を参照）。脳転移は RECIST 評価の際には非標的病変とした。

表 11　　ベースライン時の疾患特性（FAS、試験別）

	例数（%）		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg（201 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg（210 例）	合計（411 例）
WHO performance status			
0（通常の活動ができる）	68 (33.8)	84 (40.0)	152 (37.0)
1（活動が制限される）	132 (65.7)	126 (60.0)	258 (62.8)
2（日中の 50%以下就床）	1 (0.5)	0	1 (0.2)
組織型			
扁平上皮癌（NOS）	0	2 (1.0)	2 (0.5)
腺癌（NOS）	171 (85.1)	170 (81.0)	341 (83.0)
腺癌：腺房腺癌	11 (5.5)	10 (4.8)	21 (5.1)
腺癌：乳頭状腺癌	10 (5.0)	17 (8.1)	27 (6.6)
腺癌：細気管支肺癌	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)
腺癌：粘液産生を伴う固形癌	0	2 (1.0)	2 (0.5)
腺扁平上皮癌	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
その他	5 (2.5)	7 (3.3)	12 (2.9)
中央検査でのコバス®EGFR 変異検査による EGFR 変異 [d]			
T790M	197 (98.0)	208 (99.0) [d]	405 (98.5) [d]
エクソン 19 欠失	142 (70.6)	137 (65.2)	279 (67.9)
L858R	51 (25.4)	67 (31.9)	118 (28.7)
G719X	4 (2.0)	4 (1.9)	8 (1.9)
S768I	3 (1.5)	3 (1.4)	6 (1.5)
エクソン 20 挿入	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.7)
T790M のみ [d]	5 (2.5)	1 (0.5)	6 (1.5)
疾患の分類			
転移性 [a]	197 (98.0)	198 (94.3)	395 (96.1)
局所進行 [b]	4 (2.0)	12 (5.7)	16 (3.9)
脳転移 [c]	74 (36.8)	87 (41.4)	161 (39.2)

表 11　　ベースライン時の疾患特性（FAS、試験別）

	例数（%）		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg（201 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg（210 例）	合計（411 例）
内臓転移 [c]	173 (86.1)	168 (80.0)	341 (83.0)
ベースライン時の標的病変の径和（mm）			
例数	199	199	398
平均	60.7	59.7	60.2
標準偏差	37.08	40.57	38.82
中央値	52.0	49.3	51.0
最小値	12	10	10
最大値	229	218	229
ベースライン時の標的病変の径和（mm）の分類			
40 未満	65 (32.3)	68 (32.4)	133 (32.4)
40 以上 80 未満	86 (42.8)	90 (42.9)	176 (42.8)
80 以上 120 未満	31 (15.4)	26 (12.4)	57 (13.9)
120 以上	17 (8.5)	15 (7.1)	32 (7.8)

[a] 転移性：転移のみを有する患者
[b] 局所進行：局所進行のみを有する患者
[c] 脳及び内臓転移は、ベースラインのデータからプログラムにより判定。
[d] 中央検査でコバス®EGFR 変異検査により確認された EGFR 変異（直近の治療で病勢進行が確認された後に採取された検体を使用）。AURA2 試験の 2 例（[redacted] はスクリーニング不適格例で、再スクリーニング後 [redacted] として登録。[redacted] はスクリーニング不適格例で、再スクリーニング後 [redacted] として登録。）の変異データは最初のスクリーニング情報として収集され、本アウトプットには含まれない。
ISE の表 1.7.1 から引用

日本人集団

EGFR 及び T790M 変異の状態

中央検査に基づき、多くみられた活性型 EGFR 変異はエクソン 19 欠失（70.0%）及び L858R（30.0%）であった（表 12）。1 例では、エクソン 19 欠失と L858R の双方が認められたが、客観的奏効率のサブグループ解析ではエクソン 19 欠失に分類した。

NSCLC の特性

併合集団に含まれる EGFR T790M 変異陽性の NSCLC を有する二次治療以降の患者の疾患特性は、活性型 EGFR 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC を有する二次治療以降の集団、及び AZD9291 の治療適応となる患者集団を代表するものであった（表 12）。

- 大多数の患者が転移性 NSCLC（96.3%）で、組織型は腺癌（95.0%）、WHO performance status は 1（63.8%）であった。
- 中央判定によるベースライン時における標的病変の最長径和に基づいた登録時の腫瘍径の中央値は、47.7 mm（範囲 12～184 mm）であった。
- 大多数の患者（73.8%）が内臓転移を有していた。また、26.3%に骨転移が認められていた（ISE 日本人集団の表 1.8.1 を参照）。
- 患者の約 1/3（40.0%）が脳転移を有していた。三次治療以降群の方が二次治療群より脳転移を有する患者の割合が高かった（それぞれ 42.6%及び 25.0%）（ISE 日本人集団の表 1.7.2 を参照）。

表 12　　ベースライン時の疾患特性 — 日本人集団（FAS、試験別）

	例数（%）		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (35 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (45 例)	合計 (80 例)
WHO performance status			
0（通常の活動ができる）	10 (28.6)	19 (42.2)	29 (36.3)
1（活動が制限される）	25 (71.4)	26 (57.8)	51 (63.8)
組織型			
扁平上皮癌（NOS）	0	1 (2.2)	1 (1.3)
腺癌（NOS）	22 (62.9)	27 (60.0)	49 (61.3)
腺癌：腺房腺癌	2 (5.7)	1 (2.2)	3 (3.8)
腺癌：乳頭状腺癌	9 (25.7)	12 (26.7)	21 (26.3)
腺癌：細気管支肺癌	2 (5.7)	0	2 (2.5)
腺癌：粘液産生を伴う固形癌	0	1 (2.2)	1 (1.3)
腺扁平上皮癌	0	1 (2.2)	1 (1.3)
その他	0	2 (4.4)	2 (2.5)
中央検査でのコバス®EGFR 変異検査による EGFR 変異 [d]			
T790M	35 (100)	44 (97.8)	79 (98.8)
エクソン 19 欠失	21 (60.0)	35 (77.8)	56 (70.0)
L858R	15 (42.9)	9 (20.0)	24 (30.0)
エクソン 20 挿入	0	1 (2.2)	1 (1.3)
疾患の分類			
転移性 [a]	34 (97.1)	43 (95.6)	77 (96.3)
局所進行 [b]	1 (2.9)	2 (4.4)	3 (3.8)
脳転移 [c]	15 (42.9)	17 (37.8)	32 (40.0)
内臓転移 [c]	27 (77.1)	32 (71.1)	59 (73.8)
ベースライン時の標的病変の径和（mm）			
例数	34	42	76
平均	59.3	54.7	56.8
標準偏差	32.35	34.19	33.24
中央値	51.3	42.9	47.7
最小値	14	12	12
最大値	170	184	184
ベースライン時の標的病変の径和（mm）の分類			
40 未満	12 (34.3)	17 (37.8)	29 (36.3)
40 以上 80 未満	13 (37.1)	19 (42.2)	32 (40.0)
80 以上 120 未満	8 (22.9)	4 (8.9)	12 (15.0)
120 以上	1 (2.9)	2 (4.4)	3 (3.8)

表 12　　ベースライン時の疾患特性 — 日本人集団（FAS、試験別）

	例数（%）		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (35 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (45 例)	合計 (80 例)
EGFR-TKI 治療			
直近の治療[e]あり	27 (77.1)	34 (75.6)	61 (76.3)
30 日未満	23 (65.7)	26 (57.8)	49 (61.3)
30 日以上	4 (11.4)	8 (17.8)	12 (15.0)
直近の治療なし	8 (22.9)	11 (24.4)	19 (23.8)
合計	35 (100)	45 (100)	80 (100)
直近の EGFR-TKI 治療期間			
6 カ月未満	8 (22.9)	15 (33.3)	23 (28.8)
6 カ月以上	27 (77.1)	30 (66.7)	57 (71.3)

[a]　転移性：転移のみを有する患者
[b]　局所進行：局所進行のみを有する患者
[c]　脳及び内臓転移は、ベースラインのデータからプログラムにより判定。
[d]　中央検査でコバス®EGFR 変異検査により確認された EGFR 変異（直近の治療で病勢進行が確認された後に採取された検体を使用）。日本人患者 [redacted]（AURA2 試験）はスクリーニング不適格で、再スクリーニング後 [redacted] として登録された。この患者の変異データは最初のスクリーニング情報として収集され、本アウトプットには含まれない。
[e]　治験薬投与開始直前の治療
ISE 日本人集団の表 1.7.1 から引用

2.7.3.3.1.4.3　NSCLC に対する前治療

大多数の患者は複数の前治療を受けており、68.4%が 2 種類以上、45.5%が 3 種類以上の治療を受けていた（表 13）。前治療数の中央値は、1 種類の EGFR-TKI 及び進行 NSCLC に対するその他の前治療を含めて 2（範囲 1～14）であった。

治験実施計画書では、組み入れる全患者が EGFR-TKI による治療を 1 種類以上受けていることと定められていた。EGFR-TKI による前治療数の中央値は 1（範囲 1～9）であった（表 14）。患者の約 2/3（62.5%）が白金製剤を含む化学療法を受けていた（表 15）。

EGFR-TKI による前治療は、患者の 58.2%がゲフィチニブ、56.9%がエルロチニブ、18.0%がアファチニブを投与され、3.2%がその他の EGFR-TKI を投与されていた（dacomitinib 1.5%、その他 1.7%；表 15）。大多数の患者（77.1%）が本試験への登録前直近の治療で EGFR-TKI を投与され、組み入れ前 30 日未満に投与された患者は 52.6%であった。直近の EGFR-TKI 治療（治験実施計画書に従い、RECIST に基づく客観的進行が認められた後も継続する可能性があるもの）の期間は、77.4%の患者で 6 カ月以上であった。

前治療として EGFR-TKI のみを投与された二次治療群の 129 例のうち、49.6%がゲフィチニブ、46.5%がエルロチニブ、3.1%がアファチニブを投与され、1 例（0.8%）はこれ以外の EGFR-TKI（dacomitinib）を投与されていた（ISE の表 1.6.2 を参照）。

三次治療以降群の 282 例（ISE の表 1.6.2 及び 1.7.2 を参照）のうち、

- 大多数の患者（91.1%）は白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を受けていた。
- EGFR-TKI による前治療の大多数がゲフィチニブ（62.1%）、エルロチニブ（61.7%）及びアファチニブ（24.8%）であった。三次治療以降群の患者の 2/3（66.7%）は試験への組み入れ前の最後の治療として EGFR-TKI を投与されていた。直近の EGFR-TKI 治療の期間は、69.1%の患者で 6 カ月以上であった。
- 患者の 41.5%が EGFR-TKI 又は白金製剤を含む化学療法に加えて、他の抗癌剤治療を受けていた。これらの抗癌剤治療には、ゲムシタビン、パクリタキセル、ビノレルビン、ドセタキセル、スニチニブ、及び新規の治験薬（AUY922、LY2875359 など）が挙げられるが、これらに限定されない（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書の付録 12.2.4.4.2 及び AURA2 試験の治験総括報告書の付録 12.2.4.4.2 を参照）。

更に、全体で 48.7%（二次治療群 38.8%、三次治療以降群 53.2%）の患者が放射線療法を 1 コース以上受けていた（表 15、もしくは ISE の表 1.6.2 を参照）。

NSCLC に対する前治療は、試験間で同様であった。

表 13　　ベースライン時における抗癌剤による前治療のレジメン数（FAS）

	例数（%）		
レジメン数	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg （201 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg （210 例）	合計 （411 例）
1	61 (30.3)	69 (32.9)	130 (31.6)
2	49 (24.4)	45 (21.4)	94 (22.9)
3	33 (16.4)	38 (18.1)	71 (17.3)
4	22 (10.9)	22 (10.5)	44 (10.7)
5	14 (7.0)	7 (3.3)	21 (5.1)
6 以上	22 (10.9)	29 (13.8)	51 (12.4)
n	201	210	411
平均	2.8	3.0	2.9
標準偏差	1.92	2.43	2.20
中央値	2.0	2.0	2.0
最小値	1	1	1
最大値	11	14	14

不明に分類された患者は n 又は関連する要約統計量の算出には含まない。
Integrated summary of safety（ISS）の表 1.1 から引用

表 14　　ベースライン時における EGFR-TKI による前治療のレジメン数（FAS）

	例数（%）		
レジメン数	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg （201 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg （210 例）	合計 （411 例）
1	111 (55.2)	131 (62.4)	242 (58.9)
2	47 (23.4)	42 (20.0)	89 (21.7)
3	33 (16.4)	18 (8.6)	51 (12.4)
4	7 (3.5)	9 (4.3)	16 (3.9)
5	2 (1.0)	4 (1.9)	6 (1.5)
6 以上	1 (0.5)	6 (2.9)	7 (1.7)
n	201	210	411
平均	1.7	1.8	1.7
標準偏差	0.98	1.34	1.18
中央値	1.0	1.0	1.0
最小値	1	1	1
最大値	6	9	9

不明に分類された患者は n 又は関連する要約統計量の算出に含まない。
2 種類以上の前治療を受けている場合がある。
ISS の表 1.2 から引用

表 15　　NSCLC に対する前治療（FAS、試験別）

前治療	例数（%）		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg （201 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg （210 例）	合計 （411 例）
放射線療法	103 (51.2)	97 (46.2)	200 (48.7)
進行 NSCLC に対する全ての抗癌剤治療	201 (100)	210 (100)	411 (100)
EGFR-TKI	201 (100)	210 (100)	411 (100)
白金製剤を含む化学療法	122 (60.7)	135 (64.3)	257 (62.5)
その他の抗癌剤治療	55 (27.4)	62 (29.5)	117 (28.5)
EGFR-TKI			
ゲフィチニブ	117 (58.2)	122 (58.1)	239 (58.2)
エルロチニブ	116 (57.7)	118 (56.2)	234 (56.9)
アファチニブ	36 (17.9)	38 (18.1)	74 (18.0)
アファチニブ + セツキシマブ	4 (2.0)	3 (1.4)	7 (1.7)
dacomitinib	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)
その他	5 (2.5)	2 (1.0)	7 (1.7)
白金製剤を含む化学療法			
2 剤併用化学療法	122 (60.7)	135 (64.3)	257 (62.5)
2 剤併用化学療法 + ベバシズマブ	25 (12.4)	24 (11.4)	49 (11.9)
EGFR-TKI 治療			
直近の治療 [a] あり	159 (79.1)	158 (75.2)	317 (77.1)
30 日未満	105 (52.2)	111 (52.9)	216 (52.6)
30 日以上	54 (26.9)	47 (22.4)	101 (24.6)
直近の治療なし	42 (20.9)	52 (24.8)	94 (22.9)
合計	201 (100)	210 (100)	411 (100)
直近の EGFR-TKI 治療期間			
6 カ月未満	43 (21.4)	50 (23.8)	93 (22.6)
6 カ月以上	158 (78.6)	160 (76.2)	318 (77.4)

[a] 治験薬投与開始直前の治療

複数のレジメンを受けた患者は、複数の前治療に集計される。
ISE の表 1.6.1 及び表 1.7.1 から引用

日本人集団

大多数の患者は複数の前治療を受けており、83.8%は 2 種類以上、60.0%は 3 種類以上の治療を受けていた（表 16）。前治療数の中央値は、1 種類の EGFR-TKI 及び進行 NSCLC に対するその他の前治療を含めて 3（範囲：1～14）であった。

治験実施計画書では、組み入れる全患者が EGFR-TKI による治療を 1 種類以上受けていることと定められていた。EGFR-TKI による前治療数の中央値は 2（範囲 1～7）であった（表 17）。患者の約 3/4（76.3%）が白金製剤を含む化学療法を受けていた（表 18）。

EGFR-TKI による前治療は、日本人患者 80 例のうち 65 例（81.3%）がゲフィチニブ、40 例（50.0%）がエルロチニブを投与され、1 例（1.3%）がアファチニブを投与されていた（表 18）。

AZD9291 の投与開始直前に受けた治療が EGFR-TKI であった患者は、二次治療群の全例（治験実施計画書の規定による）、三次治療以降群では 72.1%であった（ISE 日本人集団の表 1.7.2 を参照）。全体では患者の 61.3%が組み入れ前 30 日未満に EGFR-TKI による治療を受けていた。

直近の EGFR-TKI 治療（治験実施計画書の規定により RECIST に基づく客観的進行の確認以降も継続した可能性あり）の期間は、71.3%の患者で 6 カ月以上であった（表 12）。

更に、全体で 33.8%（二次治療群 25.0%、三次治療以降群 35.3%）の患者が放射線療法を 1 コース以上受けていた（表 18、もしくは ISE 日本人集団の表 1.6.2 を参照）。

表 16　　ベースライン時における抗癌剤による前治療のレジメン数 ― 日本人集団（FAS、試験別）

	例数（%）		
レジメン数	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (35 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (45 例)	合計 (80 例)
1	3 (8.6)	10 (22.2)	13 (16.3)
2	10 (28.6)	9 (20.0)	19 (23.8)
3	10 (28.6)	8 (17.8)	18 (22.5)
4	3 (8.6)	6 (13.3)	9 (11.3)
5	3 (8.6)	2 (4.4)	5 (6.3)
6 以上	6 (17.1)	10 (22.2)	16 (20.0)
n	35	45	80
平均	3.4	3.8	3.7
標準偏差	1.82	3.08	2.60
中央値	3.0	3.0	3.0
最小値	1	1	1
最大値	7	14	14

不明に分類された患者は n 又は関連する要約統計量の算出には含まない。
ISS 日本人集団の表 1.1 から引用

表 17　ベースライン時における EGFR-TKI による前治療のレジメン数 ― 日本人集団（FAS、試験別）

レジメン数	例数（%）		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (35 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (45 例)	合計 (80 例)
1	12 (34.3)	25 (55.6)	37 (46.3)
2	14 (40.0)	14 (31.1)	28 (35.0)
3	8 (22.9)	1 (2.2)	9 (11.3)
4	1 (2.9)	4 (8.9)	5 (6.3)
6 以上	0	1 (2.2)	1 (1.3)
n	35	45	80
平均	1.9	1.8	1.8
標準偏差	0.84	1.21	1.06
中央値	2.0	1.0	2.0
最小値	1	1	1
最大値	4	7	7

不明に分類された患者は n 又は関連する要約統計量の算出には含まない。
2 種類以上の前治療を受けている場合がある。
ISS 日本人集団の表 1.2 から引用

表 18　　NSCLC に対する前治療 — 日本人集団（FAS、試験別）

前治療	例数（%）		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (35 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (45 例)	合計 (80 例)
放射線療法	12 (34.3)	15 (33.3)	27 (33.8)
進行 NSCLC に対する全ての抗癌剤治療	35 (100)	45 (100)	80 (100)
EGFR-TKI	35 (100)	45 (100)	80 (100)
白金製剤を含む化学療法	26 (74.3)	35 (77.8)	61 (76.3)
その他の抗癌剤治療	13 (37.1)	21 (46.7)	34 (42.5)
EGFR-TKI			
ゲフィチニブ	28 (80.0)	37 (82.2)	65 (81.3)
エルロチニブ	21 (60.0)	19 (42.2)	40 (50.0)
アファチニブ	0	1 (2.2)	1 (1.3)
アファチニブ + セツキシマブ	0	0	0
dacomitinib	0	0	0
その他	0	0	0
白金製剤を含む化学療法			
2 剤併用化学療法	26 (74.3)	35 (77.8)	61 (76.3)
2 剤併用化学療法 + ベバシズマブ	12 (34.3)	10 (22.2)	22 (27.5)

前治療を受けた患者は、「全ての前治療」のいずれかのカテゴリー及びいずれかのレジメンに集計される。
複数のレジメンを受けた患者は、複数の前治療に集計される。
ISE 日本人集団の表 1.6.1 から引用

<u>日本人集団に関するまとめ</u>

患者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、日本人集団と全体集団で一貫性が見られた。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果

本項では、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験のデータカットオフ日である 2015 年 5 月 1 日時点の併合データに焦点を当てる。試験間の違いを全て記録する。

2.7.3.3.2.1　有効性の主要解析：客観的奏効率及び最良総合効果

客観的奏効率（最良総合効果を含む）を用いた有効性の主要解析は、RECIST に基づいた中央判定で奏効解析対象集団に対して実施した。RECIST に基づいた評価項目に関する感度解析は、主治医判定及び中央判定で FAS に対して実施した。

データカットオフ時点で、併合した奏効解析対象集団の客観的奏効率は、中央判定で 66.1%（95% CI：61.2～70.7%）であった（表 19）。中央判定によりベースライン時に測定可能病変があると判断された患者 398 例のうち、263 例で AZD9291 による確定客観的奏効が得られた。最良総合効果として 2 例（0.5%）に完全奏効（CR）が認められ、261 例（65.6%）に部分奏効（PR）が認められた（表 20）。

客観的奏効率は投与群間でほぼ同じであった［中央判定に基づくと、奏効解析対象集団の二次治療群で 66.9%（124 例中 83 例）、三次治療以降群で 65.7%（274 例中 180 例）］（ISE の表 2.1.2.1 を参照）。

併合した FAS（AZD9291 を少なくとも 1 回投与された全ての患者）を用いて解析した客観的奏効率は、中央判定で 64.2%（95% CI：59.4～68.9%）で、併合した FAS 411 例中 264 例で AZD9291 による確定客観的奏効が得られた（表 19）。

併合した FAS における中央判定による客観的奏効率の結果は、主治医判定による結果と一貫性が見られ、主治医判定による客観的奏効率は 70.6%（95% CI：65.9～74.9%）で、290 例で AZD9291 による確定客観的奏効が得られた（表 19）。

表 19　　中央判定（奏効解析対象集団及び FAS）及び主治医判定（FAS）による客観的奏効率（試験別）

解析対象集団 試験	例数	確定奏効例数 [a]	客観的奏効率 （%）	95% CI
奏効解析対象集団の中央判定（有効性の主要解析）				
AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	199	122	61.3	54.2～68.1
AURA2 試験 AZD9291 80 mg	199	141	70.9	64.0～77.1
合計	398	263	66.1	61.2～70.7
FAS の中央判定（感度解析）				
AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	201	122	60.7	53.6～67.5
AURA2 試験 AZD9291 80 mg	210	142	67.6	60.8～73.9
合計	411	264	64.2	59.4～68.9
FAS の主治医判定（感度解析）				
AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	201	142	70.6	63.8～76.8
AURA2 試験 AZD9291 80 mg	210	148	70.5	63.8～76.6
合計	411	290	70.6	65.9～74.9

[a] 未確定の奏効は除外
客観的奏効率は、1 回以上の Visit で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められ、4 週間以上経過した後にそれが確定した患者の割合（%）と定義する。
CI は、二項比率に Clopper-Pearson 法（正確な方法）を用いて算出した。
注： 治験実施計画書及び中央判定規約において、脳転移は非標的病変とみなされる。したがって RECIST 第 1.1 版に準じ、脳転移の測定は行わずに治験実施計画書に規定した時点で定性的評価のみを実施した。
ISE の表 2.1.1.1、表 2.1.1.2 及び表 2.1.1.4 から引用

表 20　　中央判定による最良総合効果（奏効解析対象集団、試験別）

		例数（%）		
奏効/非奏効	最良総合効果	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg （199 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg （199 例）	合計 （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)
	安定（SD）（6 週間以上）[b]	58 (29.1)	41 (20.6)	99 (24.9)
	部分奏効が確認されず[c]	14 (7.0)	12 (6.0)	26 (6.5)
	安定	44 (22.1)	29 (14.6)	73 (18.3)
	進行（PD）	19 (9.5)	15 (7.5)	34 (8.5)
	部分奏効が確認されず[c]	1 (0.5)	0	1 (0.3)
	RECIST に基づく進行	13 (6.5)	12 (6.0)	25 (6.3)
	死亡	5 (2.5)	3 (1.5)	8 (2.0)
	評価不能（NE）	0	2 (1.0)	2 (0.5)
	追跡評価不能	0	1 (0.5)	1 (0.3)
	部分奏効が確認されず[c]	0	1 (0.5)	1 (0.3)

[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。
[c] 完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められたが、確認評価が実施されなかった、又は実施されたが奏効を確定できなかった。
RECIST 第 1.1 版
ISE の表 2.2.1.1 から引用

AURA 試験の第 II 相延長コホートでは、奏効解析対象集団（199 例）における中央判定及び主治医判定による客観的奏効の一致率は 73.9%であった（表 21）。奏効判定が一致しなかった患者は 52 例であり、主な不一致は部分奏効（PR）と安定（SD）への分類であり（不一致の 86.5%）、中央判定ではより多くの患者が安定（SD）に分類される傾向にあった。16 例は中央判定で奏効［部分奏効（PR）］と判定されたが、主治医判定では最良効果が安定［SD（14 例）］、進行［PD（1 例）］又は評価不能［NE（1 例）］と判定された。一方、主治医判定では 36 例が奏効［完全奏効（CR）1 例、部分奏効（PR）35 例］と判定されたが、中央判定では最良効果が安定［SD（32 例）］又は進行［PD（4 例）］と判定された（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 7.1.1 項を参照）。

表 21　AURA 試験の第 II 相延長コホートの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の一致率（199 例）

		中央判定による客観的奏効	
		奏効	非奏効
主治医判定による客観的奏効	奏効	106 (53.3%)	36 (18.1%)
	非奏効	16 (8.0%)	41 (20.6%)

AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書の表 11 から引用

AURA2 試験では、奏効解析対象集団（199 例）における中央判定及び主治医判定による客観的奏効の一致率は 81.4%であった（表 22）。奏効判定が一致しなかった患者は 37 例であり、主な不一致は部分奏効（PR）と安定（SD）への分類であり（不一致の 94.6%）、18 例は中央判定で部分奏効（PR）と判定されたが、主治医判定では最良効果が安定（SD）と判定された。一方、主治医判定では 19 例が奏効［部分奏効（PR）］と判定されたが、中央判定では最良効果が安定［SD（17 例）］又は進行［PD（2 例）］と判定された（AURA2 試験の治験総括報告書の 7.1.1 項を参照）。

表 22　AURA2 試験の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の一致率（199 例）

		中央判定による客観的奏効	
		奏効	非奏効
主治医判定による客観的奏効	奏効	123 (61.8%)	19 (9.5%)
	非奏効	18 (9.0%)	39 (19.6%)

AURA2 試験の治験総括報告書の表 11 から引用

日本人集団

データカットオフ時点で、併合した奏効解析対象集団の客観的奏効率は、中央判定で 63.2%（95% CI：51.3～73.9%）であった（表 24）。中央判定によりベースライン時に測定可能病変があると判断された患者 76 例のうち、48 例で AZD9291 による確定客観的奏効が得られた。最良総合効果が完全奏効（CR）となった例はなく、48 例（63.2%）は全て部分奏効（PR）であった（表 27）。客観的奏効率は投与群間で数値上異なっていた（中央判定に基づくと、奏効解析対象集団の二次治療群で 81.8%〔11 例中 9 例〕〔95% CI：48.2～97.7%〕、三次治療以降群で 60.0%〔65 例中 39 例〕〔95% CI：47.1～72.0%〕）。しかし、二次治療群の例数が少ないうえ、両群とも CI の幅が広く、かつ両群の CI が重なっており、下限値がほぼ同程度であった（ISE 日本人集団の表 2.1.2.1 を参照）。

併合した FAS を用いて解析した客観的奏効率は、中央判定で 60.0%（95% CI：48.4～70.8%）で、併合した FAS 80 例中 48 例で AZD9291 による確定客観的奏効が得られた（表 25及び表 28）。

併合した FAS における中央判定による客観的奏効率の結果は、主治医判定による結果と一貫性が見られた（表 26及び ISE 日本人集団の表 2.2.1.2 を参照）。

併合集団の解析対象集団別の客観的奏効率を表 23に示す。

表 23　中央判定（奏効解析対象集団及び FAS）及び主治医判定（FAS）による客観的奏効率 ― 日本人集団

解析集団	n/N	客観的奏効率（%）	95% CI
中央判定（奏効解析対象集団）	48/76	63.2	51.3～73.9
中央判定（FAS）	48/80	60.0	48.4～70.8
主治医判定（FAS）	57/80	71.3	60.1～80.8

N：対象集団の例数、n：確定客観的奏効が得られた例数
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

中央判定及び主治医判定のいずれにおいても、日本人集団と全体集団で併合解析の客観的奏効率に一貫性が見られた。

表 24　　中央判定による客観的奏効率 — 日本人集団 — Clopper-Pearson 法　主要解析（奏効解析対象集団、試験別）

試験	例数	奏効例数（%）[a]	95% CI
AURA 試験の第 II 相　延長コホート AZD9291 80 mg	34	20 (58.8)	40.7～75.4
AURA2 試験 AZD9291 80 mg	42	28 (66.7)	50.5～80.4
合計	76	48 (63.2)	51.3～73.9

[a]　未確定の奏効は除外
客観的奏効率は、1 回以上の Visit で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められ、4 週間以上経過した後にそれが確認された患者の割合（%）と定義する。
CI は、二項比率に Clopper-Pearson 法（正確な方法）を用いて算出した。
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の表 2.1.1.1 から引用

表 25　　中央判定による客観的奏効率 — 日本人集団 — Clopper-Pearson 法　感度解析（FAS、試験別）

試験	例数	奏効例数（%）[a]	95% CI
AURA 試験の第 II 相　延長コホート AZD9291 80 mg	35	20 (57.1)	39.4～73.7
AURA2 試験 AZD9291 80 mg	45	28 (62.2)	46.5～76.2
合計	80	48 (60.0)	48.4～70.8

[a]　未確定の奏効は除外
客観的奏効率は、1 回以上の Visit で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められ、4 週間以上経過した後にそれが確認された患者の割合（%）と定義する。
CI は、二項比率に Clopper-Pearson 法（正確な方法）を用いて算出した。
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の表 2.1.1.4 から引用

表 26　　主治医判定による客観的奏効率 — 日本人集団 — Clopper-Pearson 法　感度解析（FAS、試験別）

試験	例数	奏効例数（%）[a]	95% CI
AURA 試験の第 II 相　延長コホート AZD9291 80 mg	35	21 (60.0)	42.1～76.1
AURA2 試験 AZD9291 80 mg	45	36 (80.0)	65.4～90.4
合計	80	57 (71.3)	60.1～80.8

[a]　未確定の奏効は除外
客観的奏効率は、1 回以上の Visit で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められ、4 週間以上経過した後にそれが確認された患者の割合（%）と定義する。
CI は、二項比率に Clopper-Pearson 法（正確な方法）を用いて算出した。
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の表 2.1.1.2 から引用

表 27　　中央判定による最良総合効果 ― 日本人集団（奏効解析対象集団、試験別）

		例数（%）		
奏効/非奏効	**最良総合効果**	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (34 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (42 例)	合計 (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)
	安定（SD）（6 週間以上）[b]	12 (35.3)	11 (26.2)	23 (30.3)
	部分奏効が確認されず [c]	4 (11.8)	4 (9.5)	8 (10.5)
	安定	8 (23.5)	7 (16.7)	15 (19.7)
	進行（PD）	2 (5.9)	3 (7.1)	5 (6.6)
	RECIST に基づく進行	1 (2.9)	2 (4.8)	3 (3.9)
	死亡	1 (2.9)	1 (2.4)	2 (2.6)
	評価不能（NE）	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。
[c]　完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められたが、確認評価が実施されなかった、又は実施されたが奏効を確定できなかった。
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の表 2.2.1.1 から引用

表 28　　中央判定による最良総合効果 ― 日本人集団（FAS、試験別）

		例数（%）		
奏効/非奏効	最良総合効果	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (35 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (45 例)	合計 (80 例)
奏効	合計	20 (57.1)	28 (62.2)	48 (60.0)
	完全奏効（CR）[a]	0	0	0
	部分奏効（PR）[a]	20 (57.1)	28 (62.2)	48 (60.0)
非奏効	合計	15 (42.9)	17 (37.8)	32 (40.0)
	安定（SD）（6 週間以上）[b]	13 (37.1)	14 (31.1)	27 (33.8)
	部分奏効が確認されず[c]	4 (11.4)	4 (8.9)	8 (10.0)
	安定	9 (25.7)	10 (22.2)	19 (23.8)
	進行（PD）	2 (5.7)	3 (6.7)	5 (6.3)
	RECIST に基づく進行	1 (2.9)	2 (4.4)	3 (3.8)
	死亡	1 (2.9)	1 (2.2)	2 (2.5)
	評価不能（NE）	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。
[c]　完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められたが、確認評価が実施されなかった、又は実施されたが奏効を確定できなかった。
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の表 2.2.1.3 から引用

2.7.3.3.2.2　有効性の副次的評価項目

有効性の副次的評価項目は、データカットオフ時点の奏効期間、病勢コントロール率、腫瘍縮小、PFS 及び OS であった（2.7.3.1.2.5項を参照。ISE の統計解析計画書を参照）。

2.7.3.3.2.2.1　病勢コントロール率

併合した奏効解析対象集団の中央判定による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、91.0%（95% CI：87.7～93.6%）であり、2 試験で同程度であった（表 29）。これには、確定完全奏効（CR）2 例（0.5%）、確定部分奏効（PR）261 例（65.6%）、6 週間以上の安定（SD）99 例（24.9%）が含まれる（表 20）。

FAS における結果は主治医判定と中央判定で類似しており（表 29）、また、投与群間でも類似していた（ISE の表 2.4.2.1 及び表 2.4.2.2 を参照）。

表 29　　病勢コントロール率の概要（奏効解析対象集団又は FAS、中央判定又は主治医判定）

解析対象集団 試験	例数	病勢コントロール例数	病勢コントロール率（%）	95% CI
奏効解析対象集団の中央判定				
AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	199	180	90.5	85.5～94.2
AURA2 試験 AZD9291 80 mg	199	182	91.5	86.7～94.9
合計	398	362	91.0	87.7～93.6
FAS の中央判定				
AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	201	182	90.5	85.6～94.2
AURA2 試験 AZD9291 80 mg	210	192	91.4	86.8～94.8
合計	411	374	91.0	87.8～93.6
FAS の主治医判定				
AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	201	188	93.5	89.2～96.5
AURA2 試験 AZD9291 80 mg	210	197	93.8	89.7～96.7
合計	411	385	93.7	90.9～95.8

病勢コントロール：最良総合効果が確定完全奏効（CR）又は確定部分奏効（PR）、あるいは 6 週間以上の安定（SD）
CI は、二項比率に Clopper-Pearson 法（正確な方法）を用いて算出した。
RECIST 第 1.1 版
ISE の表 2.4.1.1、表 2.4.1.2 及び表 2.4.1.3 から引用

日本人集団

併合した奏効解析対象集団の中央判定による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、93.4%（95% CI：85.3～97.8%）であり、2 試験で同程度であった（表 30）。これには、確定部分奏効（PR）48 例（63.2%）、6 週間以上の安定（SD）23 例（30.3%）が含まれる（表 27）。

FAS における結果は主治医判定（表 31及び ISE 日本人集団の表 2.2.1.2 を参照）と中央判定（表 28）で類似しており、また、投与群間でも類似していた（ISE 日本人集団の表 2.2.2.1 及び表 2.2.2.2 を参照）。

日本人集団と全体集団で病勢コントロール率に一貫性が見られた。

表 30　中央判定による病勢コントロール率 — 日本人集団 — Clopper-Pearson 法　主要解析（奏効解析対象集団、試験別）

試験	例数	病勢コントロール例数（%）	95% CI
AURA 試験の第 II 相　延長コホート AZD9291 80 mg	34	32 (94.1)	80.3～99.3
AURA2 試験 AZD9291 80 mg	42	39 (92.9)	80.5～98.5
合計	76	71 (93.4)	85.3～97.8

病勢コントロール：最良総合効果が確定完全奏効（CR）又は確定部分奏効（PR）、あるいは 6 週間以上の安定（SD）
CI は、二項比率に Clopper-Pearson 法（正確な方法）を用いて算出した。
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の表 2.4.1.1 から引用

表 31　主治医判定による病勢コントロール率 — 日本人集団 — Clopper-Pearson 法　感度解析（FAS、試験別）

試験	例数	病勢コントロール例数（%）	95% CI
AURA 試験の第 II 相　延長コホート AZD9291 80 mg	35	31 (88.6)	73.3～96.8
AURA2 試験 AZD9291 80 mg	45	43 (95.6)	84.9～99.5
合計	80	74 (92.5)	84.4～97.2

病勢コントロール：最良総合効果が確定完全奏効（CR）又は確定部分奏効（PR）、あるいは 6 週間以上の安定（SD）
CI は、二項比率に Clopper-Pearson 法（正確な方法）を用いて算出した。
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の表 2.4.1.2 から引用

2.7.3.3.2.2.2 確定奏効の持続期間及び最初の客観的奏効までの期間

確定客観的奏効期間

データカットオフ時点で、AZD9291 の実際の投与期間中央値は 7.7 カ月（範囲 0.1 未満～11.6 カ月、表 32）であった。

データカットオフ時点で、中央判定に基づく奏効期間の中央値には到達しなかった（maturity 22.8%）が、95% CI の下限値は 8.3 カ月であった。中央判定により客観的奏効が確定された後に進行又は死亡した患者は 263 例中 60 例であった（表 33）。

- 中央判定で客観的奏効が確定された 263 例のうち、データカットオフ時点で奏効が持続していた患者は 203 例（77.2%）であり、奏効期間は 1.3～9.7 カ月であった（表 33及び AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書の図 11.2.1.3.5 及び AURA2 試験の治験総括報告書の図 11.2.1.3.5 を参照）。
- Kaplan-Meier 解析に基づくと、奏効例の 94.9%（95% CI：91.3～97.0%）で奏効期間が 3 カ月超、78.4%（95% CI：72.1～83.5%）で奏効期間が 6 カ月超、55.3%（95% CI：40.6～67.8%）で奏効期間が 9 カ月超と推定される（表 33及び図 1）。

主治医判定に基づく奏効期間の中央値（maturity 27.6%）は 8.5 カ月であった（95% CI：8.5～NC）（表 34；ISE の図 2.3.1.4 を参照）。

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% CI：7.1 カ月～NC）と報告された（表 33）。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（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 7.1.3.1 項及び図 4、AURA2 試験の治験総括報告書 7.1.3.1 項を参照）。

最初の客観的奏効までの期間

初回投与から最初の客観的奏効までの期間の中央値は 5.9 週間と初回評価の時期を反映しており、大部分の奏効例で、追跡調査のための 1 回目の画像検査までに奏効が得られていた（表 33）。奏効解析対象集団の中央判定による奏効例の 86.3%が、RECIST に基づいた追跡調査として予定された 1 回目の画像検査（投与 6±1 週）で最初の客観的奏効が確認され、96.2%が 2 回目の画像検査（投与 12±1 週）で最初の客観的奏効が確認された。

初回投与から最初の客観的奏効までの期間は、2 試験間（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験、表 33）、治療コホート間（ISE の表 2.3.2.1 を参照）及び解析対象集団間（表 34）でほぼ同じであった。

表 32　　投与期間（FAS）

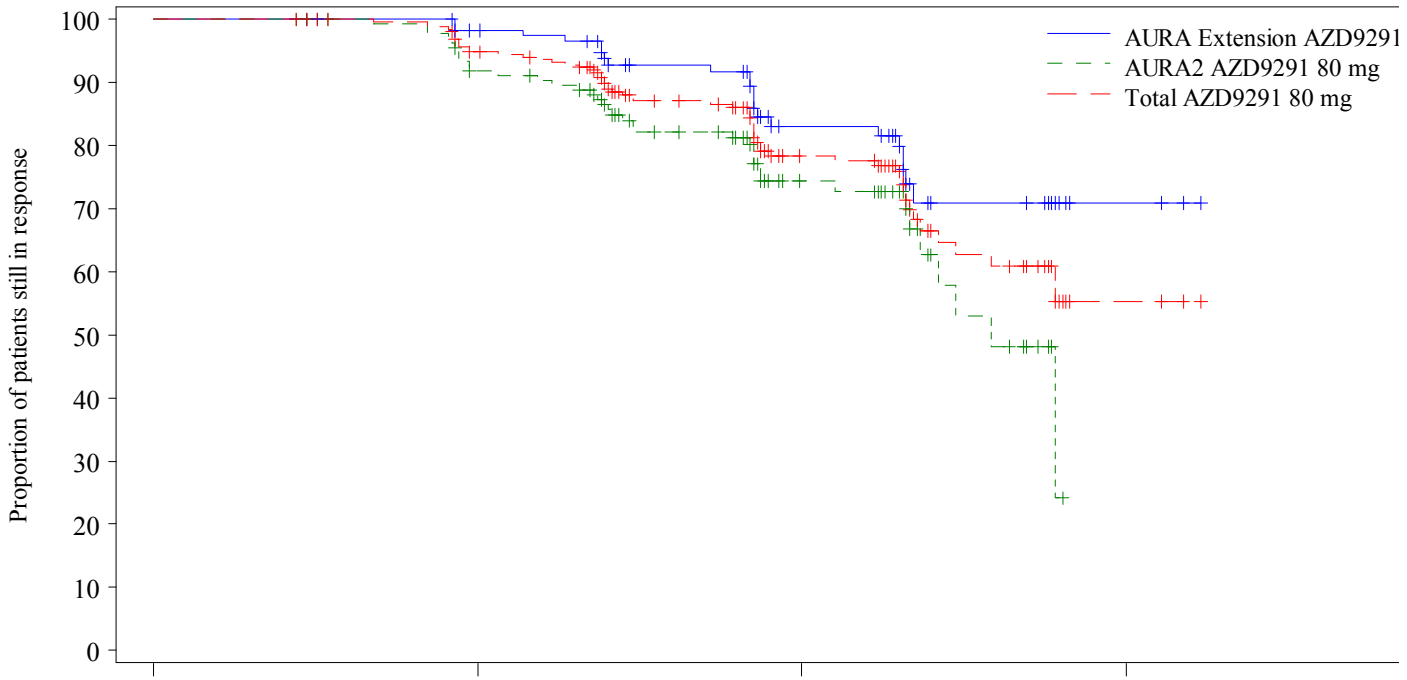
投与期間（月）		AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg （201 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg （210 例）	合計 （411 例）
総投与期間（月）[a]	平均	7.6	7.0	7.3
	標準偏差	2.56	2.29	2.44
	中央値	8.2	7.4	7.7
	最小値	0.1	0.0	0.0
	最大値	11.6	10.6	11.6
	総投与年数	127.0	122.5	249.5
実際の投与期間（月）[b]	平均	7.5	6.9	7.2
	標準偏差	2.53	2.28	2.42
	中央値	8.1	7.3	7.6
	最小値	0.1	0.0	0.0
	最大値	11.6	10.4	11.6
	総投与年数	125.0	120.4	245.4

[a] 総投与期間 = （最終投与日 – 初回投与日 + 1）/（365.25/12）
[b] 実際の投与期間 = 投与中断期間を除いた総投与期間
ISS の表 3.1.1 から引用

表 33　中央判定による客観的奏効例の奏効期間及び最初の客観的奏効が認められた時点（奏効解析対象集団、客観的奏効例、試験別）

	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg （122 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg （141 例）	合計 （263 例）
奏効確認後、進行又は死亡した例数	22	38	60
奏効発現からの奏効期間（月）[a,b]			
- 25 パーセンタイル	7.0	5.6	6.9
- 中央値	NC	7.8	NC
- 中央値の 95% CI	NC～NC	7.1～NC	8.3～NC
- 75 パーセンタイル	NC	8.3	NC
奏効持続例の推定奏効持続率（%）[b]			
- 3 カ月時（95% CI）	98.3 (93.4～99.6)	91.9 (85.8～95.4)	94.9 (91.3～97.0)
- 6 カ月時（95% CI）	83.1 (73.7～89.4)	74.5 (65.2～81.6)	78.4 (72.1～83.5)
- 9 カ月時（95% CI）	70.9 (57.7～80.7)	NA	55.3 (40.6～67.8)
奏効持続例数及びその割合（%）			
- 3 カ月超	113 (92.6)	123 (87.2)	236 (89.7)
- 6 カ月超	55 (45.1)	43 (30.5)	98 (37.3)
- 9 カ月超	3 (2.5)	NA	3 (1.1)
最小奏効期間（月）	1.4	1.3	1.3
最大奏効期間（月）	9.7	8.4	9.7
初回投与から奏効発現までの期間（週）			
- 25 パーセンタイル	5.4	5.6	5.4
- 中央値	5.9	6.0	5.9
- 75 パーセンタイル	6.1	6.3	6.1
初回投与から奏効発現までの期間			
- 6 週間以下	104 (85.2)	123 (87.2)	227 (86.3)
- 12 週間以下	115 (94.3)	138 (97.9)	253 (96.2)
- 18 週間以下	119 (97.5)	141 (100)	260 (98.9)
- 24 週間以下	121 (99.2)	141 (100)	262 (99.6)

[a] 奏効期間とは、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が最初に認められた時点から（後日、奏効が確定した場合のみ）進行と診断された時点まで、又は進行せず死亡した場合は死亡までの期間を指す。
[b] Kaplan-Meier 法により算出
RECIST 第 1.1 版
NA：該当せず
ISE の表 2.3.1.1 から引用



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 1　　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）

表 34　　主治医判定による客観的奏効例の奏効期間及び最初の客観的奏効が認められた時点（FAS、客観的奏効例、試験別）

	AURA 試験の第 II 相 延長コホート AZD9291 80 mg （142 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg （148 例）	合計 （290 例）
奏効確認後、進行又は死亡した例数	40	40	80
奏効発現からの奏効期間（月）[a,b]			
- 25 パーセンタイル	5.9	5.6	5.6
- 中央値	8.5	NC	8.5
- 中央値の 95% CI	8.5～NC	7.4～NC	8.5～NC
- 75 パーセンタイル	NC	NC	NC
奏効持続例の推定奏効持続率（%）[b]			
- 3 カ月時（95% CI）	92.0 (86.1～95.5)	92.6 (87.0～95.8)	92.3 (88.6～94.9)
- 6 カ月時（95% CI）	74.4 (65.6～81.2)	68.7 (58.7～76.7)	71.8 (65.4～77.2)
- 9 カ月時（95% CI）	49.6 (25.3～70.0)	NA	48.1 (25.3～67.8)
奏効持続例数及びその割合（%）			
- 3 カ月超	127 (89.4)	136 (91.9)	263 (90.7)
- 6 カ月超	66 (46.5)	41 (27.7)	107 (36.9)
- 9 カ月超	4 (2.8)	NA	4 (1.4)
最小奏効期間（月）	1.4	2.3	1.4
最大奏効期間（月）	9.7	8.4	9.7
初回投与から奏効発現までの期間（週）			
- 25 パーセンタイル	5.4	5.6	5.4
- 中央値	5.9	6.0	6.0
- 75 パーセンタイル	6.1	6.3	6.3
初回投与から奏効発現までの期間			
- 6 週間以下	115 (81.0)	128 (86.5)	243 (83.8)
- 12 週間以下	137 (96.5)	146 (98.6)	283 (97.6)
- 18 週間以下	140 (98.6)	148 (100)	288 (99.3)
- 24 週間以下	142 (100)	148 (100)	290 (100)

[a] 奏効期間とは、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が最初に認められた時点から（後日、奏効が確定した場合のみ）進行と診断された時点まで、又は進行せず死亡した場合は死亡までの期間を指す。
[b] Kaplan-Meier 法により算出
NA：該当せず
RECIST 第 1.1 版
ISE の表 2.3.1.2 から引用

日本人集団

確定客観的奏効期間

データカットオフ時点で、AZD9291 の実際の投与期間中央値は 8.7 カ月（範囲 0.1 未満～11.1 カ月、表 35）であった。中央判定に基づく奏効期間の中央値には到達しなかった（maturity 27.1%）が、95% CI の下限値は 7.8 カ月であった。中央判定により客観的奏効が確定された後に進行又は死亡した患者は 48 例中 13 例であった（表 36）。

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 20.0%）が、AURA2 試験は maturity 32.1%で奏効期間の中央値が 8.3 カ月（95% CI：7.0～8.3 カ月）と報告された（表 36）。

中央判定で客観的奏効が確定された日本人患者 48 例のうち、データカットオフ時点で奏効が持続していた患者は 35 例（72.9%）であった（表 36）。

Kaplan-Meier 解析に基づくと、奏効例の 95.8%（95% CI：84.4～98.9%）で奏効期間が 3 カ月超、82.7%（95% CI：68.4～91.0%）で奏効期間が 6 カ月超、55.6%（95% CI：29.0～75.7%）で奏効期間が 9 カ月超と推定される（表 36及び図 2）。

主治医判定に基づく解析で奏効が持続していると推定された患者の割合も同程度であった（表 37及び図 3）。

最初の客観的奏効までの期間

初回投与から最初の客観的奏効までの期間の中央値は 6.1 週であった。データカットオフ時点で、奏効解析対象集団の中央判定による奏効例の 85.4%（48 例中 41 例）が、RECIST に基づいた追跡調査として予定された 1 回目の画像検査（投与 6±1 週）で最初の客観的奏効が確認され、95.8%（48 例中 46 例）が 2 回目の画像検査（投与 12±1 週）で最初の客観的奏効が確認された（表 36）。

日本人集団と全体集団の奏効確認までの期間に一貫性が見られた。

表 35　投与期間 — 日本人集団（FAS）

投与期間（月）		AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (35 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (45 例)	合計 (80 例)
総投与期間（月）[a]	平均	8.2	7.6	7.9
	標準偏差	3.24	2.80	3.00
	中央値	10.0	8.6	8.8
	最小値	0.1	0.0	0.0
	最大値	11.1	10.6	11.1
	総投与年数	23.9	28.5	52.4
実際の投与期間（月）[b]	平均	7.9	7.4	7.6
	標準偏差	3.15	2.80	2.95
	中央値	9.3	8.2	8.7
	最小値	0.1	0.0	0.0
	最大値	11.1	10.4	11.1
	総投与年数	23.1	27.8	50.9

[a]　総投与期間 =（最終投与日 – 初回投与日+1）÷（365.25/12）
[b]　実際の投与期間 = 投与中断期間を除いた総投与期間
ISS 日本人集団の表 3.1.1 から引用

表 36　中央判定による客観的奏効例の奏効期間及び最初の客観的奏効が認められた時点 ― 日本人集団（奏効解析対象集団、客観的奏効例、試験別）

	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (20 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (28 例)	合計 (48 例)
奏効確認後、進行又は死亡した例数	4	9	13
最初の奏効確認からの奏効期間（月）[a,b]			
- 25 パーセンタイル	NC	7.0	7.3
- 中央値	NC	8.3	NC
- 中央値の 95% CI	6.9～NC	7.0～8.3	7.8～NC
- 75 パーセンタイル	NC	8.3	NC
奏効持続例の推定奏効持続率（%）[b]			
- 3 カ月時（95% CI）	95.0 (69.5～99.3)	96.4 (77.2～99.5)	95.8 (84.4～98.9)
- 6 カ月時（95% CI）	83.7 (57.4～94.5)	82.1 (62.3～92.1)	82.7 (68.4～91.0)
- 9 カ月時（95% CI）	76.8 (48.7～90.7)	―	55.6 (29.0～75.7)
奏効持続例数及びその割合（%）			
- 3 カ月超	18 (90.0)	27 (96.4)	45 (93.8)
- 6 カ月超	14 (70.0)	20 (71.4)	34 (70.8)
- 9 カ月超	1 (5.0)	―	1 (2.1)
最小奏効期間（月）	2.8	2.0	2.0
最大奏効期間（月）	9.7	8.3	9.7
初回投与から最初の奏効確認までの期間（週）			
- 25 パーセンタイル	5.4	6.0	5.9
- 中央値	6.1	6.1	6.1
- 75 パーセンタイル	6.2	6.3	6.3
初回投与から最初の奏効確認までの期間			
- 6 週間以下	16 (80.0)	25 (89.3)	41 (85.4)
- 12 週間以下	18 (90.0)	28 (100)	46 (95.8)
- 18 週間以下	19 (95.0)	28 (100)	47 (97.9)

表 36　　中央判定による客観的奏効例の奏効期間及び最初の客観的奏効が認められた時点 — 日本人集団（奏効解析対象集団、客観的奏効例、試験別）

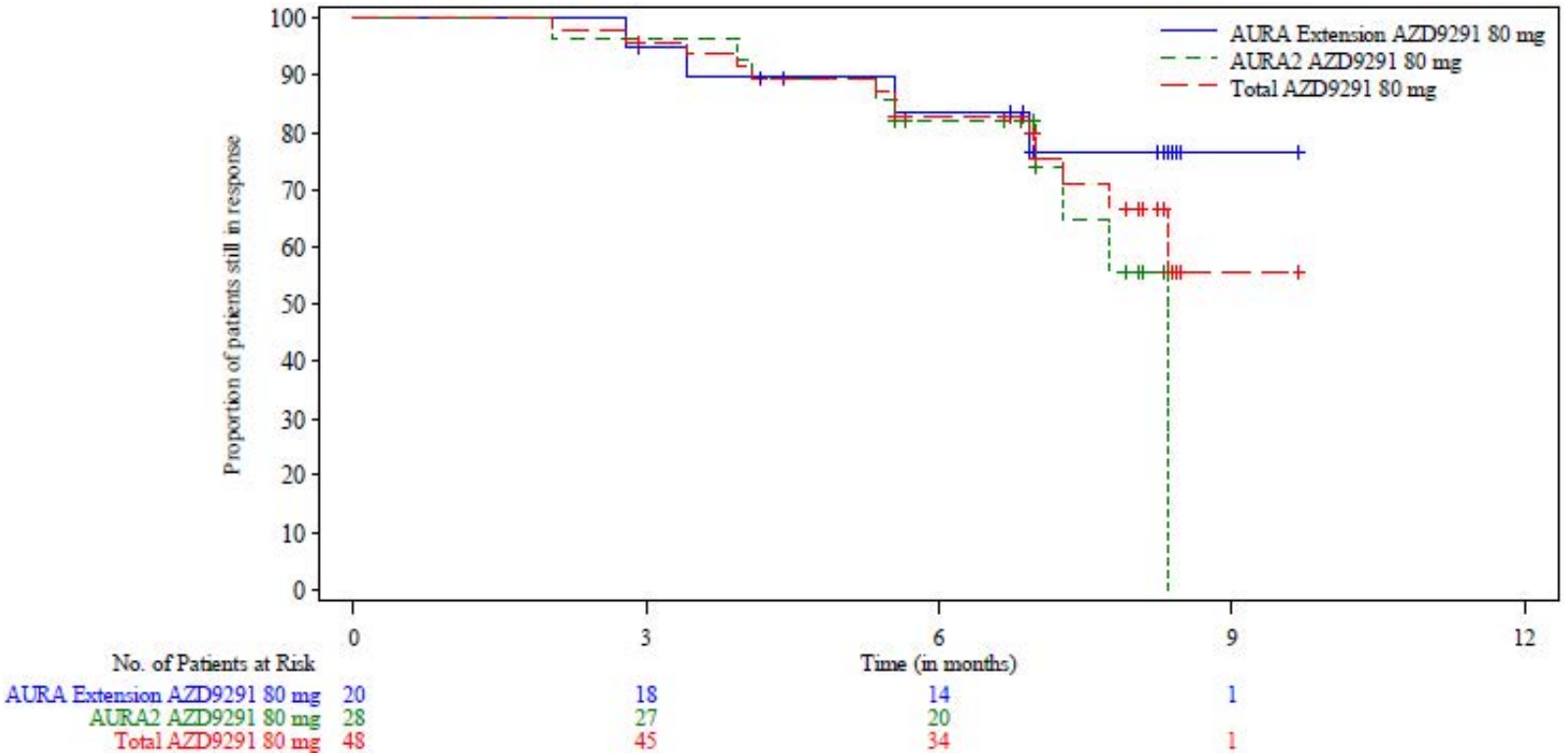
	AURA 試験の第 II 相 延長コホート AZD9291 80 mg (20 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (28 例)	合計 (48 例)
- 24 週間以下	20 (100)	28 (100)	48 (100)

[a]　奏効期間とは、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が最初に認められた時点から（後日、奏効が確定した場合のみ）進行と診断された時点まで、又は進行せず死亡した場合は死亡までの期間を指す。

[b]　Kaplan-Meier 法により算出

RECIST 第 1.1 版

ISE 日本人集団の表 2.3.1.1 から引用



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

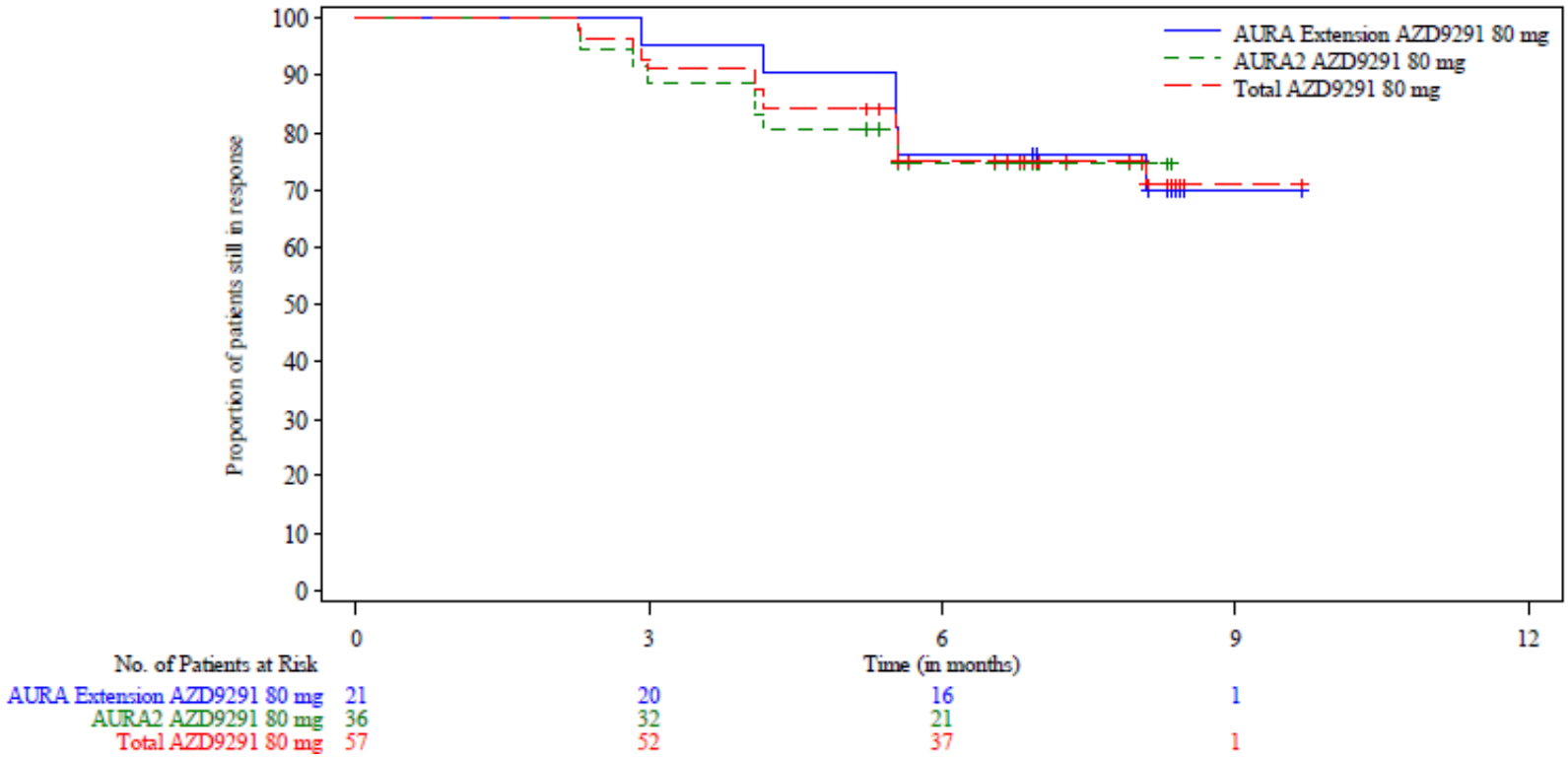
図 2　　中央判定による奏効期間の Kaplan-Meier plot — 日本人集団（奏効解析対象集団、試験別及び併合解析）

表 37　主治医判定による客観的奏効例の奏効期間及び最初の客観的奏効が認められた時点 ― 日本人集団（FAS、客観的奏効例、試験別）

	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (21 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (36 例)	合計 (57 例)
奏効確認後、進行又は死亡した例数	6	9	15
最初の奏効確認からの奏効期間（月）[a,b]			
- 25 パーセンタイル	8.1	5.6	8.1
- 中央値	NC	NC	NC
- 中央値の 95% CI	8.1～NC	NC～NC	NC～NC
- 75 パーセンタイル	NC	NC	NC
奏効持続例の推定奏効持続率（%）[b]			
- 3 カ月時（95% CI）	95.2 (70.7～99.3)	88.9 (73.1～95.7)	91.2 (80.2～96.3)
- 6 カ月時（95% CI）	76.2 (51.9～89.3)	74.6 (56.8～85.9)	75.1 (61.5～84.4)
- 9 カ月時（95% CI）	69.8 (44.3～85.4)	―	70.9 (55.2～81.9)
奏効持続例数及びその割合（%）			
- 3 カ月超	20 (95.2)	32 (88.9)	52 (91.2)
- 6 カ月超	16 (76.2)	21 (58.3)	37 (64.9)
- 9 カ月超	1 (4.8)	―	1 (1.8)
最小奏効期間（月）	2.9	2.3	2.3
最大奏効期間（月）	9.7	8.3	9.7
初回投与から最初の奏効確認までの期間（週）			
- 25 パーセンタイル	5.9	6.0	6.0
- 中央値	6.1	6.1	6.1
- 75 パーセンタイル	6.1	6.5	6.3
初回投与から最初の奏効確認までの期間			
- 6 週間以下	17 (81.0)	30 (83.3)	47 (82.5)
- 12 週間以下	21 (100)	35 (97.2)	56 (98.2)
- 18 週間以下	21 (100)	36 (100)	57 (100)

	AURA 試験の第 II 相 延長コホート AZD9291 80 mg (21 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (36 例)	合計 (57 例)
- 24 週間以下	21 (100)	36 (100)	57 (100)

[a]　奏効期間とは、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が最初に認められた時点から（後日、奏効が確定した場合のみ）進行と診断された時点まで、又は進行せず死亡した場合は死亡までの期間を指す。
[b]　Kaplan-Meier 法により算出
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の表 2.3.1.2 から引用



'|' 観察打ち切りを示す。
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の図 2.3.1.4 から引用

図 3　　主治医判定による奏効期間の Kaplan-Meier plot — 日本人集団（FAS、試験別及び併合解析）

2.7.3.3.2.2.3　　標的病変サイズのベースラインからの最良変化率（腫瘍縮小）

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ベースラインからの最良変化率中央値は、-47.6%（最小値 -100%～最大値 +90.8%）（表 38及び図 4）であった。ベースラインからの最良変化率平均値は-45.0%（標準偏差 28.0）であった。

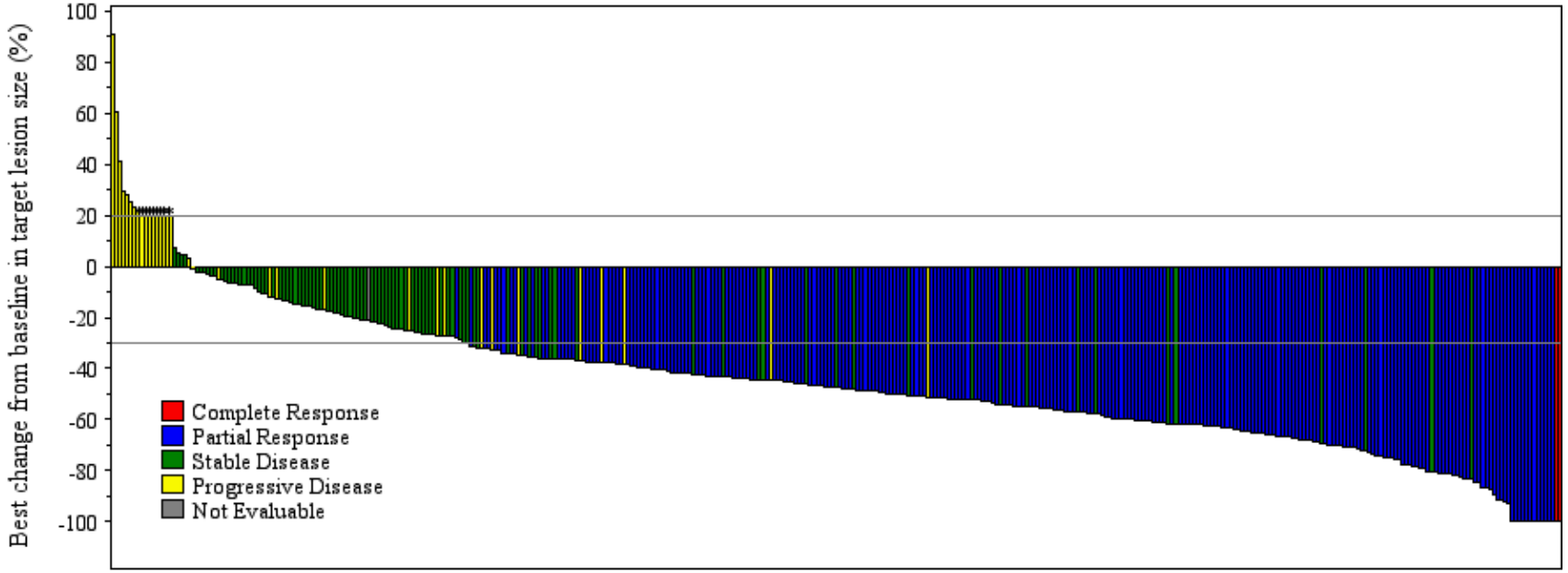
いずれの試験においても、通常、腫瘍縮小のエビデンスは RECIST に基づいた追跡調査として予定された 1 回目の画像検査（投与 6±1 週）で得られた（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書の 7.1.3.3 項及び AURA2 試験の治験総括報告書の 7.1.3.3 項を参照）。

腫瘍縮小のパターンは、試験間（表 38）及び中央判定と主治医判定の間で類似していた（ISE の表 2.5.1.2 を参照）。

表 38　　中央判定による標的病変サイズのベースラインからの最良変化率（奏効解析対象集団、試験別）

統計値	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg （199 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg （199 例）	合計 （398 例）
n	199	198	397
平均	-41.09	-48.94	-45.01
標準偏差	24.705	30.539	28.010
最小値	-100.0	-100.0	-100.0
中央値	-44.30	-52.15	-47.60
最大値	25.0	90.8	90.8

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
n は、ベースライン後の RECIST 標的病変評価のスキャン画像が少なくとも 1 つある患者の数
補完された標的病変のサイズ変化（ルールは統計解析計画書で定義）は全て集計
マイナスの変化は、標的病変サイズの縮小を意味する
RECIST 第 1.1 版
ISE の表 2.5.1.1 から引用



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
* は補完値を示す：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%の補完値を用いる。
RECIST 第 1.1 版
ISE の図 2.5.3.1 から引用

図 4　　中央判定による標的病変サイズのベースラインからの最良変化率の Waterfall plot（奏効解析対象集団、併合解析）

日本人集団

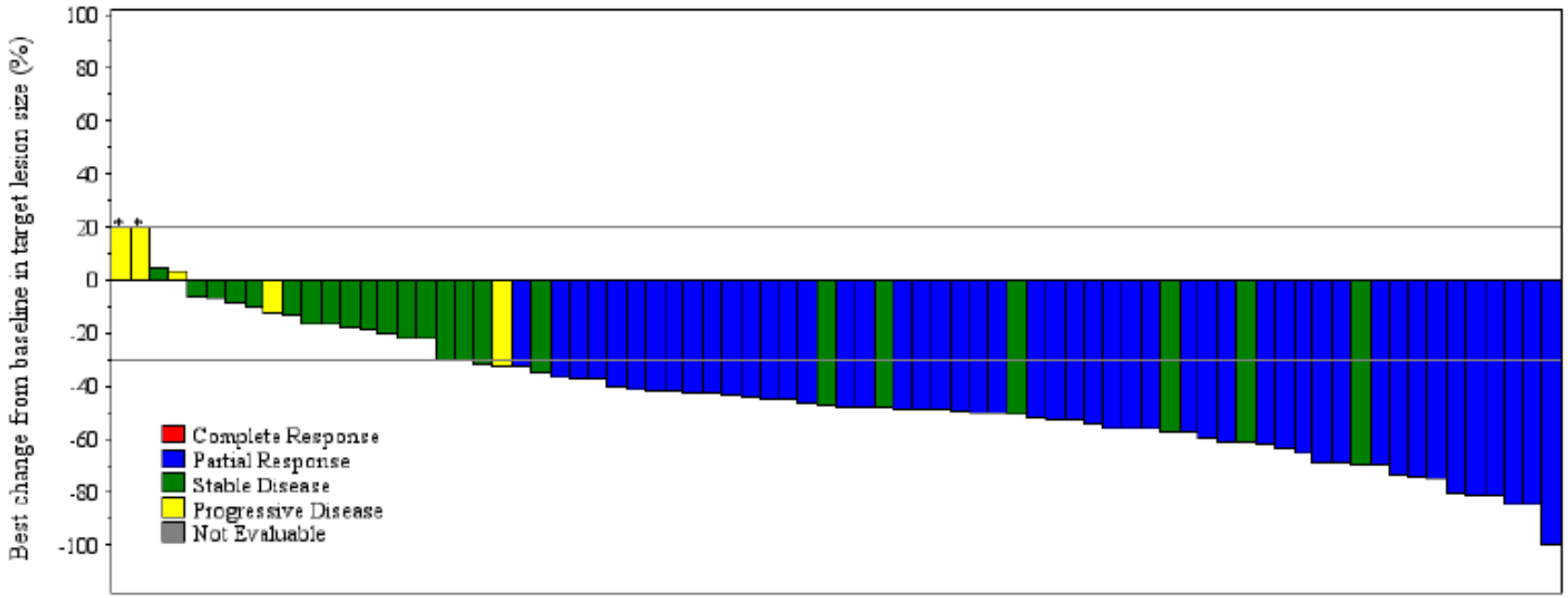
日本人患者の奏効解析対象集団において、中央判定による標的病変サイズのベースラインからの最良変化率中央値は-47.9%（最小値 -100%～最大値 +20.0%）であった（表 39）。

日本人集団と全体集団の腫瘍縮小パターンに一貫性が見られた（図 4及び図 5）。

表 39　中央判定による標的病変サイズのベースラインからの最良変化率 — 日本人集団（奏効解析対象集団、試験別）

統計値	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg (34 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (42 例)	合計 (76 例)
n	34	42	76
平均	-39.49	-47.45	-43.89
標準偏差	23.696	24.560	24.345
最小値	-84.9	-100.0	-100.0
中央値	-42.60	-49.55	-47.90
最大値	20.0	20.0	20.0

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
n は、ベースライン後の RECIST 標的病変評価のスキャン画像が少なくとも 1 つある患者の数
補完された標的病変のサイズ変化（ルールは統計解析計画書で定義）は全て集計
マイナスの変化は、標的病変サイズの縮小を意味する
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の表 2.5.1.1 から引用



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
*は補完値を示す：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%の補完値を用いる。
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の図 2.5.3.1 から引用

図 5　　中央判定による標的病変サイズのベースラインからの最良変化率の Waterfall plot ー 日本人集団（奏効解析対象集団、併合解析）

2.7.3.3.2.2.4　　無増悪生存期間（PFS）

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。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（表 40）。

中央判定では、FAS における EGFR T790M 変異陽性患者 411 例中 159 例（38.7%）で進行［PD（142 例、34.5%）］又は死亡（17 例、4.1%）が認められた（表 41）。残る 252 例（61.3%）のうち、248 例（60.3%）は解析時点で無増悪生存であり、このうち 4 例（1.0%）は同意を撤回していた（表 41）。データカットオフ時点の追跡調査によると、中央判定に基づく無増悪生存率の Kaplan-Meier 推定値は 3 カ月時点で 83.2%（95% CI：79.2～86.5%）、6 カ月時点で 70.9%（95% CI：66.1～75.1%）、9 カ月時点で 51.9%（95% CI：45.3～58.1%）であった（表 40及び図 6）。この推定値は試験間で一貫性が見られた。

主治医判定では、FAS における EGFR T790M 変異陽性患者 411 例中 158 例（38.4%）で進行［PD（139 例、33.8%）］又は死亡（19 例、4.6%）が認められた（表 42）。残る 253 例（61.6%）のうち、248 例（60.3%）は解析時点で無増悪生存であり、5 例（1.2%）は同意を撤回していた。FAS における主治医判定に基づく無増悪生存率の Kaplan-Meier 推定値は中央判定と同程度であり、3 カ月時点で 89.4%（95% CI：86.0～92.1%）、6 カ月時点で 73.0%（95% CI：68.4～77.1%）、9 カ月時点で 53.5%（95% CI：47.2～59.4%）であった（表 40及び ISE の図 2.6.1.6 を参照）。

表 40　　中央判定及び主治医判定による PFS（FAS、試験別）

	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg （201 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg （210 例）	合計 （411 例）
中央判定による PFS 中央値（FAS）			
イベント数合計 [a]	80	79	159
PFS 中央値（月）[b]	NC	8.6	9.7
PFS 中央値の 95% CI	8.1～NC	8.3～9.7	8.3～NC
投与後 3 カ月時点の無増悪生存率（%）	81.5	84.9	83.2
投与後 3 カ月時点の無増悪生存率の 95% CI	75.3～86.2	79.2～89.1	79.2～86.5
投与後 6 カ月時点の無増悪生存率（%）	72.0	69.7	70.9
投与後 6 カ月時点の無増悪生存率の 95% CI	65.1～77.8	62.8～75.7	66.1～75.1
投与後 9 カ月時点の無増悪生存率（%）	54.6	47.7	51.9
投与後 9 カ月時点の無増悪生存率の 95% CI	46.4～62.1	36.2～58.4	45.3～58.1
無増悪生存の追跡期間中央値（月）	6.9	6.7	6.8
主治医判定による PFS 中央値（FAS）			
イベント数合計 [a]	80	78	158
PFS 中央値（月）[b]	9.7	NC	9.7
PFS 中央値の 95% CI	8.2～NC	8.3～NC	8.3～NC
投与後 3 カ月時点の無増悪生存率（%）	89.5	89.4	89.4
投与後 3 カ月時点の無増悪生存率の 95% CI	84.3～93.0	84.4～92.9	86.0～92.1
投与後 6 カ月時点の無増悪生存率（%）	75.1	71.1	73.0
投与後 6 カ月時点の無増悪生存率の 95% CI	68.4～80.5	64.3～76.8	68.4～77.1
投与後 9 カ月時点の無増悪生存率（%）	54.2	52.7	53.5
投与後 9 カ月時点の無増悪生存率の 95% CI	45.7～62.0	42.4～61.9	47.2～59.4
無増悪生存の追跡期間中央値（月）	6.9	6.8	6.8

[a] 解析時点で発現していなかった病勢進行イベントは打ち切りのため、イベント数から除外
[b] Kaplan-Meier 法により算出
RECIST に基づく進行が認められず死亡した場合は、進行として集計
RECIST 第 1.1 版
NC：算出せず

ISE の表 2.6.1.1 及び表 2.6.1.2 から引用

表 41　　中央判定によるデータカットオフ時点の病勢進行状況（FAS、試験別）

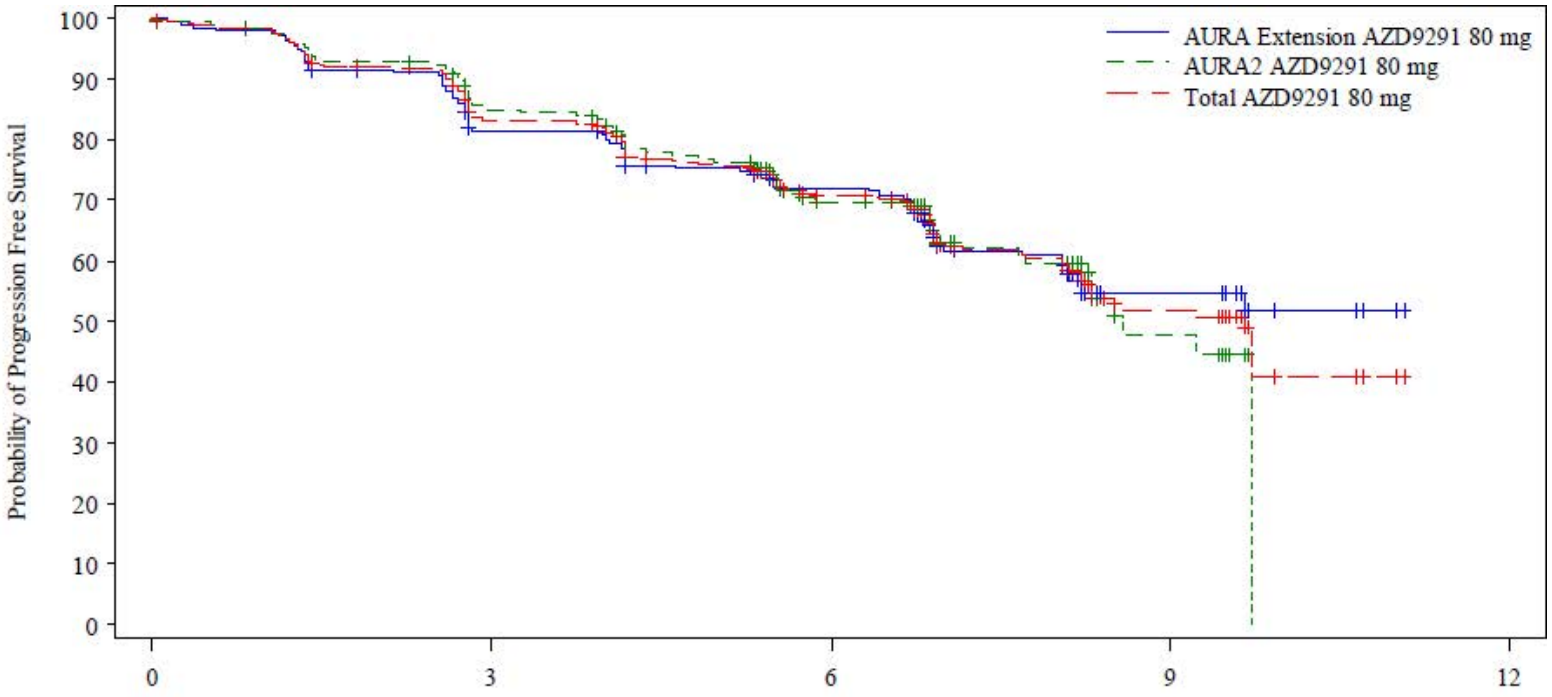
		例数（%）		
病勢進行状況	イベントの種類	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg （201 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg （210 例）	合計 （411 例）
進行あり [a]	合計	80 (39.8)	79 (37.6)	159 (38.7)
	RECIST に基づく進行	73 (36.3)	69 (32.9)	142 (34.5)
	標的病変 [c]	21 (10.4)	34 (16.2)	55 (13.4)
	非標的病変 [c]	44 (21.9)	36 (17.1)	80 (19.5)
	新病変 [c]	41 (20.4)	46 (21.9)	87 (21.2)
	死亡 [b]	7 (3.5)	10 (4.8)	17 (4.1)
進行なし	合計	121 (60.2)	131 (62.4)	252 (61.3)
	打ち切った RECIST に基づく進行又は死亡 [d]	0	0	0
	解析時点で進行なし [e]	120 (59.7)	128 (61.0)	248 (60.3)
	追跡不能 [f]	0	0	0
	同意撤回 [f]	1 (0.5)	3 (1.4)	4 (1.0)
	試験中止 [f]	0	0	0

[a] 最後の評価可能な判定から 19 週間以内に発現した病勢進行イベントのみを集計
[b] RECIST に基づく進行が認められない場合の死亡
[c] 標的病変、非標的病変及び新病変について同一患者を複数の分類で計上する場合もある
[d] 最後の評価可能な RECIST 判定から 19 週間超経過後に発現した RECIST に基づく病勢進行イベント
[e] 生存が確認されており、評価可能なベースライン時の RECIST 判定がない（投与 0 日で打ち切り）患者を含む
[f] 最後の評価可能な RECIST 判定時に集計
RECIST 第 1.1 版
ISE の表 2.6.1.3 から引用

表 42　　主治医判定によるデータカットオフ時点の病勢進行状況（FAS、試験別）

		例数（%）		
病勢進行状況	イベントの種類	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg （201 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg （210 例）	合計 （411 例）
進行あり [a]	合計	80 (39.8)	78 (37.1)	158 (38.4)
	RECIST に基づく進行	70 (34.8)	69 (32.9)	139 (33.8)
	標的病変 [c]	22 (10.9)	24 (11.4)	46 (11.2)
	非標的病変 [c]	31 (15.4)	33 (15.7)	64 (15.6)
	新病変 [c]	40 (19.9)	40 (19.0)	80 (19.5)
	死亡 [b]	10 (5.0)	9 (4.3)	19 (4.6)
進行なし	合計	121 (60.2)	132 (62.9)	253 (61.6)
	打ち切った RECIST に基づく進行又は死亡 [d]	0	0	0
	解析時点で進行なし [e]	118 (58.7)	130 (61.9)	248 (60.3)
	追跡不能 [f]	0	0	0
	同意撤回 [f]	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (1.2)
	試験中止 [f]	0	0	0

[a] 最後の評価可能な判定から 19 週間以内に発現した病勢進行イベントのみを集計
[b] RECIST に基づく進行が認められない場合の死亡
[c] 標的病変、非標的病変及び新病変について同一患者を複数の分類で計上する場合もある
[d] 最後の評価可能な RECIST 判定から 19 週間超経過後に発現した RECIST に基づく病勢進行イベント
[e] 生存が確認されており、評価可能なベースライン時の RECIST 判定がない（投与 0 日で打ち切り）患者を含む
[f] 最後の評価可能な RECIST 判定時に集計
RECIST 第 1.1 版
ISE の表 2.6.1.4 から引用



No. of Patients at Risk

AURA Extension AZD9291 80 mg	201	159	123	33
AURA2 AZD9291 80 mg	210	172	115	15
Total AZD9291 80 mg	411	331	238	48

解析時点で発現していない病勢進行イベントは打ち切りとした。
RECIST 第 1.1 版
ISE の図 2.6.1.5 から引用

図 6　　中央判定による PFS の Kaplan-Meier plot（FAS、試験別及び併合解析）

日本人集団

データカットオフ時点で、PFS は中央判定で 9.7 カ月（95% CI：8.3 カ月～NC）であった（表 43）。FAS における中央判定で、EGFR T790M 変異陽性日本人患者 80 例中 31 例で進行（27 例）又は死亡（4 例）が認められた（maturity 38.8%）。残る 49 例（61.3%）は解析時点で無増悪生存であり、このうち 1 例（1.3%）は同意を撤回していた（表 44）。

中央判定に基づく無増悪生存率の Kaplan-Meier 推定値は、3 カ月時点で 82.0%（95% CI：71.5～88.9%）、6 カ月時点で 74.0%（95% CI：62.6～82.4%）、9 カ月時点で 60.0%（95% CI：47.4～70.4%）であった（表 43及び図 7）。これらの推定値は主治医判定による結果と類似していた（表 43、表 45及び ISE 日本人集団の図 2.6.1.6 を参照）。

表 43　　中央判定及び主治医判定による PFS 中央値 ― 日本人集団（FAS、試験別）

	AURA 試験の第 II 相 延長コホート AZD9291 80 mg （35 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg （45 例）	合計 （80 例）
中央判定による PFS 中央値（FAS）			
イベント数合計 [a]	12	19	31
PFS 中央値（月）[b]	NC	9.7	9.7
PFS 中央値の 95 % CI	6.9～NC	6.9～9.7	8.3～NC
投与後 3 カ月時点の無増悪生存率（%）	85.2	79.7	82.0
投与後 3 カ月時点の無増悪生存率の 95 % CI	67.9～93.5	64.6～88.9	71.5～88.9
投与後 6 カ月時点の無増悪生存率（%）	75.6	72.8-	74.0
投与後 6 カ月時点の無増悪生存率の 95 % CI	56.9～87.0	57.2～83.6	62.6～82.4
投与後 9 カ月時点の無増悪生存率（%）	62.4	56.3	60.0
投与後 9 カ月時点の無増悪生存率の 95 % CI	43.3～76.7	37.9～71.2	47.4～70.4
無増悪生存の追跡調査中央値（月）	8.3	8.1	8.1
主治医判定による PFS 中央値（FAS）			
イベント数合計 [a]	14	14	28
PFS 中央値（月）[b]	NC	NC	NC
PFS 中央値の 95 % CI	6.9～NC	8.3～NC	9.7～NC
投与後 3 カ月時点の無増悪生存率（%）	82.4	88.5	85.9
投与後 3 カ月時点の無増悪生存率の 95 % CI	64.9～91.7	74.6～95.1	75.9～91.9
投与後 6 カ月時点の無増悪生存率（%）	73.5	76.9-	75.4
投与後 6 カ月時点の無増悪生存率の 95 % CI	55.3～85.3	61.3～86.8-	64.2～83.6
投与後 9 カ月時点の無増悪生存率（%）	61.6	65.0	63.8
投与後 9 カ月時点の無増悪生存率の 95 % CI	43.2～75.6	47.6～77.9	51.7～73.7
無増悪生存の追跡調査中央値（月）	9.5	8.1	8.3

[a]　解析時点で発現していなかった病勢進行イベントは打ち切りのため、イベント数から除外
[b]　Kaplan-Meier 法により算出
RECIST に基づく進行が認められず死亡した場合は、進行として集計
RECIST 第 1.1 版

NC：算出せず
ISE 日本人集団の表 2.6.1.1 及び表 2.6.1.2 から引用

表 44　　中央判定によるデータカットオフ時点の病勢進行状況 — 日本人集団（FAS、試験別）

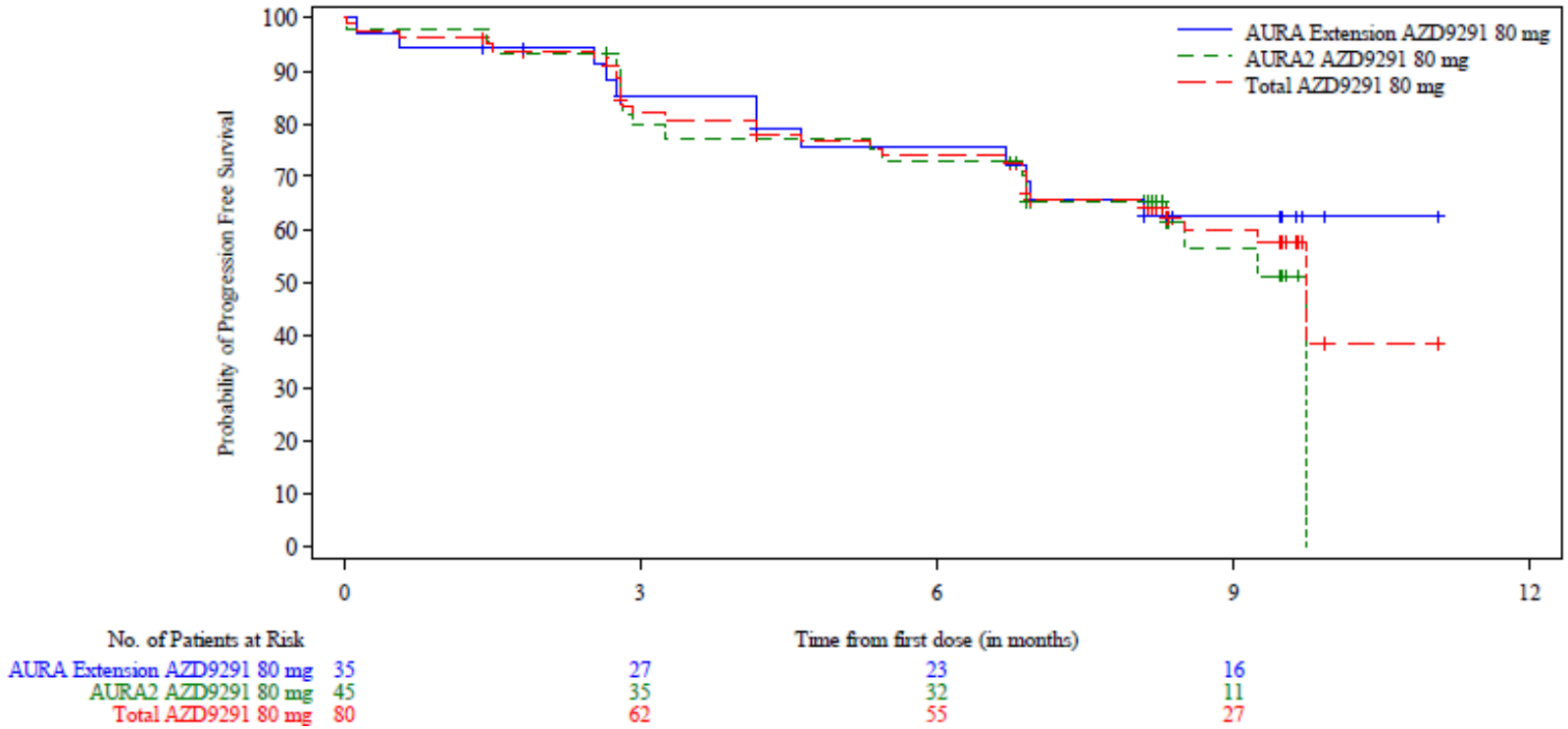
		例数（%）		
病勢進行状況	イベントの種類	AURA 試験の第 II 相 延長コホート AZD9291 80 mg (35 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (45 例)	合計 (80 例)
進行あり [a]	合計	12 (34.3)	19 (42.2)	31 (38.8)
	RECIST に基づく進行	10 (28.6)	17 (37.8)	27 (33.8)
	標的病変 [c]	4 (11.4)	6 (13.3)	10 (12.5)
	非標的病変 [c]	5 (14.3)	6 (13.3)	11 (13.8)
	新病変 [c]	5 (14.3)	14 (31.1)	19 (23.8)
	死亡 [b]	2 (5.7)	2 (4.4)	4 (5.0)
進行なし	合計	23 (65.7)	26 (57.8)	49 (61.3)
	打ち切った RECIST に基づく進行又は死亡 [d]	0	0	0
	解析時点で進行なし [e]	23 (65.7)	25 (55.6)	48 (60.0)
	追跡不能 [f]	0	0	0
	同意撤回 [f]	0	1 (2.2)	1 (1.3)
	試験中止 [f]	0	0	0

[a]　最後の評価可能な判定から 19 週間以内に発現した病勢進行イベントのみを集計
[b]　RECIST に基づく進行が認められない場合の死亡
[c]　標的病変、非標的病変及び新病変について同一患者を複数の分類で計上する場合もある
[d]　最後の評価可能な RECIST 判定から 19 週間超経過後に発現した RECIST に基づく病勢進行イベント
[e]　生存が確認されており、評価可能なベースライン時の RECIST 判定がない（投与 0 日で打ち切り）患者を含む
[f]　最後の評価可能な RECIST 判定時に集計
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の表 2.6.1.3 から引用

表 45　　主治医判定によるデータカットオフ時点の病勢進行状況 — 日本人集団（FAS、試験別）

		例数（%）		
病勢進行状況	イベントの種類	AURA 試験の第 II 相 延長コホート AZD9291 80 mg (35 例)	AURA2 試験 AZD9291 80 mg (45 例)	合計 (80 例)
進行あり [a]	合計	14 (40.0)	14 (31.1)	28 (35.0)
	RECIST に基づく進行	12 (34.3)	13 (28.9)	25 (31.3)
	標的病変 [c]	2 (5.7)	5 (11.1)	7 (8.8)
	非標的病変 [c]	5 (14.3)	7 (15.6)	12 (15.0)
	新病変 [c]	8 (22.9)	8 (17.8)	16 (20.0)
	死亡 [b]	2 (5.7)	1 (2.2)	3 (3.8)
進行なし	合計	21 (60.0)	31 (68.9)	52 (65.0)
	打ち切った RECIST に基づく進行又は死亡 [d]	0	0	0
	解析時点で進行なし [e]	21 (60.0)	30 (66.7)	51 (63.8)
	追跡不能 [f]	0	0	0
	同意撤回 [f]	0	1 (2.2)	1 (1.3)
	試験中止 [f]	0	0	0

[a]　最後の評価可能な判定から 19 週間以内に発現した病勢進行イベントのみを集計
[b]　RECIST に基づく進行が認められない場合の死亡
[c]　標的病変、非標的病変及び新病変について同一患者を複数の分類で計上する場合もある
[d]　最後の評価可能な RECIST 判定から 19 週間超経過後に発現した RECIST に基づく病勢進行イベント
[e]　生存が確認されており、評価可能なベースライン時の RECIST 判定がない（投与 0 日で打ち切り）患者を含む
[f]　最後の評価可能な RECIST 判定時に集計
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の表 2.6.1.4 から引用



解析時点で発現していない病勢進行イベントは打ち切りとした。
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の図 2.6.1.5 から引用

図 7　　中央判定による PFS の Kaplan-Meier plot－日本人集団（FAS、試験別及び併合解析）

2.7.3.3.2.2.5 進行後の治療

主治医判定で RECIST に基づく病勢進行が確認された患者では、その後に AZD9291 の投与継続、又は AZD9291 の投与を中止して別の抗癌治療を開始のいずれかを選ぶことができた（2.7.3.3.1.2項）。いずれの場合も試験での追跡調査を継続し、受けた抗癌治療、その後の病勢進行及び OS に関する情報を収集した。病勢進行後の RECIST データを収集したのは AURA2 のみであったが（AURA 試験の第 II 相延長コホートでは収集せず）、いずれの試験でも病勢進行後も患者の追跡調査を継続した。

病勢が進行したがデータカットオフ時点で生存していた 139 例中 57 例（41.0%）（2.7.3.3.1.2 項）が、病勢進行後に他の抗癌治療を受けていた。最も多く用いられた治療は白金製剤を含む化学療法（27 例、19.4%）及び白金製剤を含まない細胞傷害性化学療法（22 例、15.8%）であり、11 例（7.9%）が EGFR-TKI 療法を受けていた（ISE の表 1.12.2S）。

最初の病勢進行が確認されて AZD9291 の投与を中止した後で新たな抗癌療法を受けた患者は 57 例であるため、AZD9291 投与中止から後治療の化学療法開始までの期間に関する解析を行うにはまだデータが不十分（immature）である。

2.7.3.3.2.2.6 全生存期間（OS）

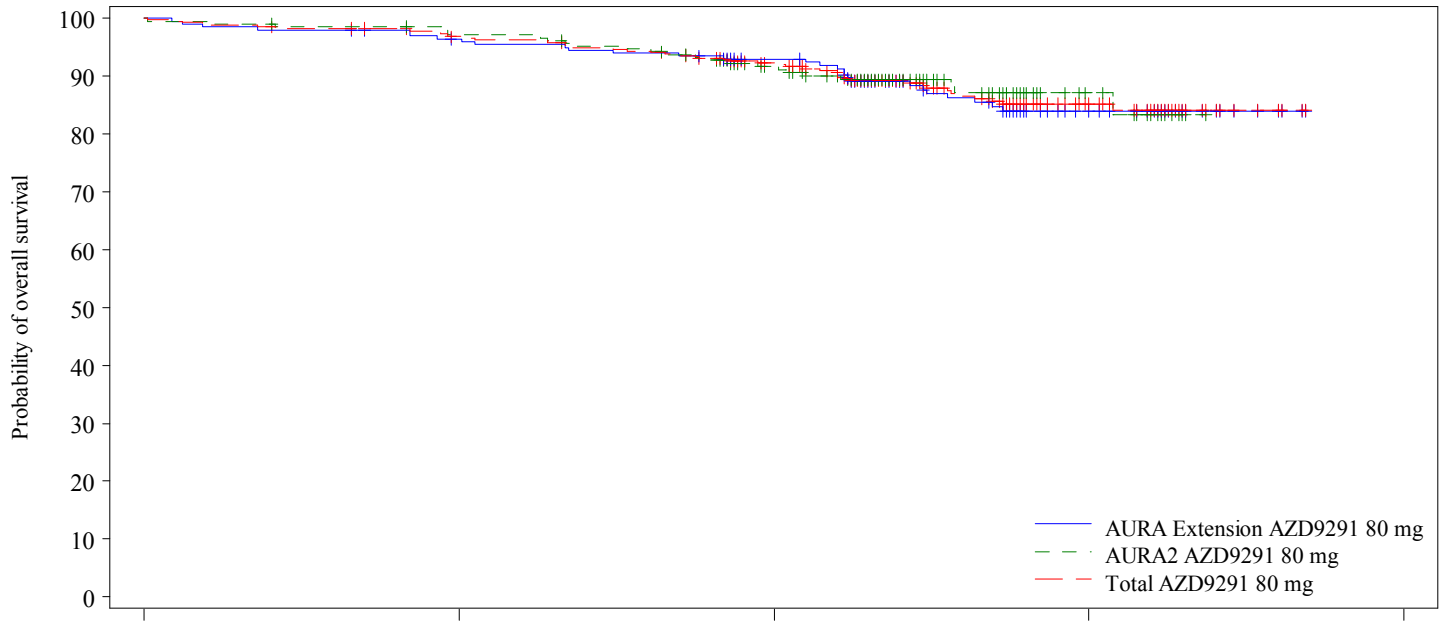
データカットオフ時点における OS の追跡調査期間中央値は 7.4 カ月であった（表 46及び図 8）。OS のデータはまだ immature である。FAS における中央判定では、EGFR T790M 変異陽性患者 411 例中 52 例（12.7%）が死亡、349 例（84.9%）が生存追跡調査中であり、そのうち 296 例（72.0%）がまだ投与を継続中であった（表 4）。

FAS における中央判定に基づく生存率の Kaplan-Meier 推定値は 3 カ月時点で 96.8%（95% CI：94.6～98.1%）、6 カ月時点で 92.3%（95% CI：89.3～94.5%）、9 カ月時点で 85.3%（95% CI：80.9～88.7%）であった（表 46）。

表 46　　データカットオフ時点の生存状況及び OS 中央値（FAS、試験別）

	例数（%）		
生存状況	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg （201 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg （210 例）	合計 （411 例）
死亡	28 (13.9)	24 (11.4)	52 (12.7)
生存追跡中 [a]	168 (83.6)	181 (86.2)	349 (84.9)
死亡前に試験中止 [b]	5 (2.5)	5 (2.4)	10 (2.4)
同意撤回	4 (2.0)	4 (1.9)	8 (1.9)
追跡不能	0	1 (0.5)	1 (0.2)
その他	1 (0.5)	0	1 (0.2)
死亡例数合計	28	24	52
OS 中央値（月）[c]	NC	NC	NC
OS 中央値の 95% CI	NC～NC	NC～NC	NC～NC
投与後 3 カ月時点の OS（%）	96.5	97.1	96.8
投与後 3 カ月時点の OS の 95% CI	92.8～98.3	93.7～98.7	94.6～98.1
投与後 6 カ月時点の OS（%）	93.0	91.7	92.3
投与後 6 カ月時点の OS の 95% CI	88.4～95.8	87.0～94.8	89.3～94.5
投与後 9 カ月時点の OS（%）	84.0	87.1	85.3
投与後 9 カ月時点の OS の 95% CI	77.5～88.7	80.8～91.5	80.9～88.7
OS の追跡期間中央値（月）	8.3	7.0	7.4

[a] データカットオフ時点で生存が確認されている患者を含む
[b] 生存状況が不明又は追跡不能の患者を含む
[c] Kaplan-Meier 法により算出
ISE の表 2.7.1.1 及び表 2.7.1.2 から引用



No. of Patients at Risk				
AURA Extension AZD9291 80 mg	201	191	172	57
AURA2 AZD9291 80 mg	210	202	165	24
Total AZD9291 80 mg	411	393	337	81

解析時点で発現していない病勢進行イベントは打ち切りとした。
RECIST 第 1.1 版
ISE の図 2.7.1.3 から引用

図 8　　中央判定による OS の Kaplan-Meier plot（FAS、試験別及び併合解析）

日本人集団

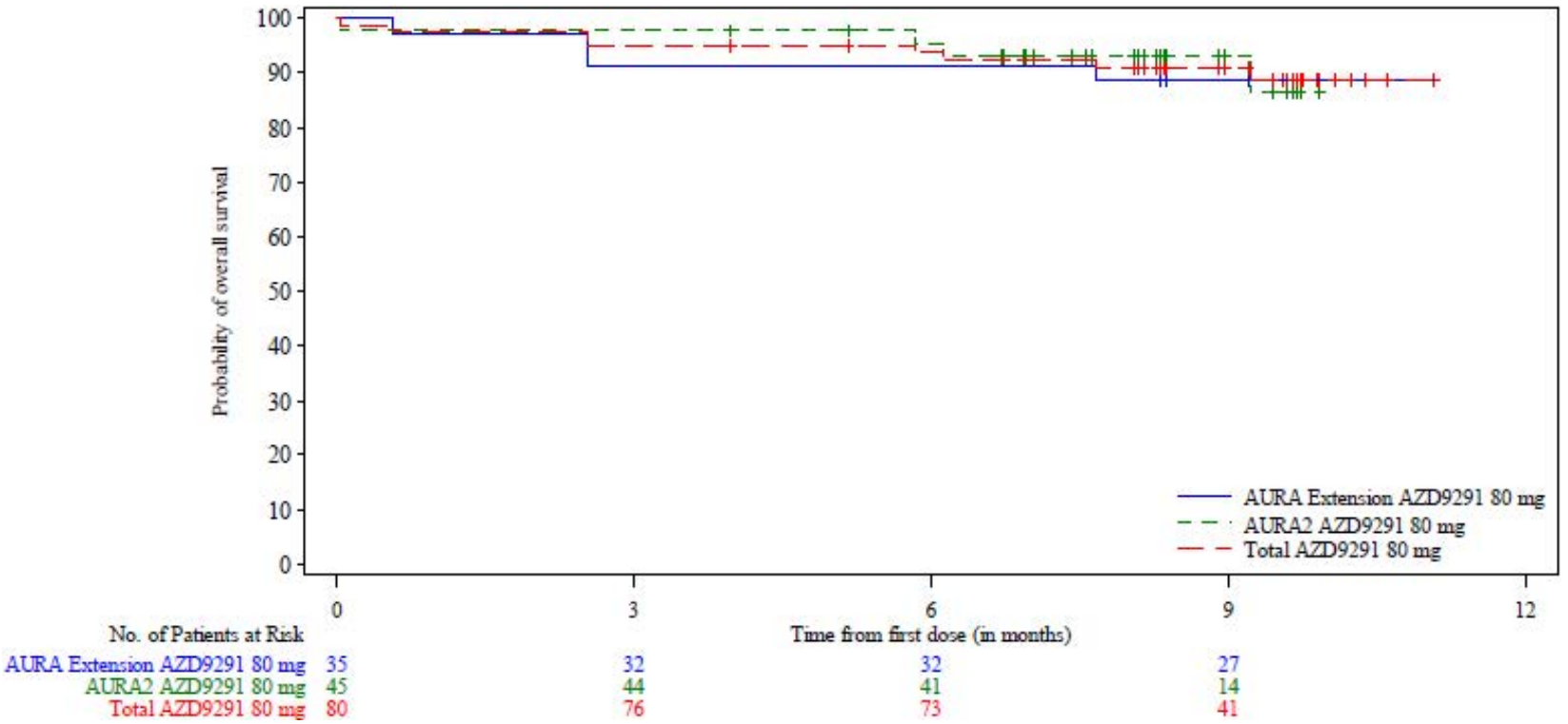
データカットオフ時点における OS の追跡調査期間中央値は 9.2 カ月であった（表 47）。OS のデータはまだ immature である。併合集団 80 例中 8 例（10.0%）が死亡、70 例（87.5%）が生存追跡調査中であり、そのうち 54 例（67.5%）が投与を継続中であった（表 6）。

FAS における中央判定に基づく生存率の Kaplan-Meier 推定値は 3 カ月時点で 95.0%（95% CI：87.2～98.1%）、6 カ月時点で 93.7%（95% CI：85.6～97.3%）、9 カ月時点で 91.0%（95% CI：82.0～95.6%）であった（表 47）。

表 47　　データカットオフ時点の生存状況及び OS 中央値 ― 日本人集団（FAS、試験別）

	例数（%）		
生存状況	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg （35 例）	AURA2 試験 AZD9291 80 mg （45 例）	合計 （80 例）
死亡	4 (11.4)	4 (8.9)	8 (10.0)
生存追跡中 [a]	31 (88.6)	39 (86.7)	70 (87.5)
死亡前に試験中止 [b]	0	2 (4.4)	2 (2.5)
同意撤回	0	2 (4.4)	2 (2.5)
死亡例数合計	4	4	8
OS 中央値（月）[c]	NC	NC	NC
OS 中央値の 95% CI	NC～NC	NC～NC	NC～NC
投与後 3 カ月時点の OS（%）	91.4	97.8	95.0
投与後 3 カ月時点の OS の 95% CI	75.7～97.2	85.3～99.7	87.2～98.1
投与後 6 カ月時点の OS（%）	91.4	95.4	93.7
投与後 6 カ月時点の OS の 95% CI	75.7～97.2	83.0～98.8	85.6～97.3
投与後 9 カ月時点の OS（%）	88.6	93.1	91.0
投与後 9 カ月時点の OS の 95% CI	72.4～95.6	80.2～97.7	82.0～95.6
OS の追跡期間中央値（月）	9.7	8.3	9.2

[a]　データカットオフ時点で生存が確認されている患者を含む
[b]　生存状況が不明又は追跡不能の患者を含む
[c]　Kaplan-Meier 法により算出
ISE 日本人集団の表 2.7.1.1 及び表 2.7.1.2 から引用



解析時点で発現していない病勢進行イベントは打ち切りとした。
RECIST 第 1.1 版
ISE 日本人集団の図 2.7.1.3 から引用

図 9　　中央判定による OS の Kaplan-Meier plot－日本人集団（FAS、試験別及び併合解析）

2.7.3.3.2.2.7　被験者の自己評価による医療効果：肺癌症状及び健康関連の Quality of Life

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験では、被験者自身の評価による 2 種の癌症状に関する質問票「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（EORTC QLQ-LC13）」及び「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-C30）」調査を実施した。AURA 試験の第 II 相延長コホートでは来院時に紙の質問票に記入してもらったが、AURA2 試験では携帯型の電子機器を用いて記入してもらった。調査の実施方法が異なるため、2 試験の PRO データは併合しなかった。データの要約を以下に示す。正式な統計学的検定は実施しなかった。

検証済みの 2 種の質問票（EORTC QLQ-LC13 及び EORTC QLQ-C30）の双方とも、PRO のコンプライアンスは高かった（AURA 試験の第 II 相延長コホートでは最初の 6 カ月間に 90%超、AURA2 試験では最初の 6 カ月間に 70%超）（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 7.1.4 項及び AURA2 試験の治験総括報告書 7.1.3.7 項を参照）。ベースラインのスコアを 42 週時までのスコアと比較して評価した。事前に定めた基準に従い、患者の症状を改善、安定及び悪化に分類した。その結果、投与開始後初期の 6 カ月間に、二次治療コホートと三次治療コホートの間で PRO に大きな差は認められなかった。

これら AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験に参加した患者のベースラインで認められた症状及び全般的な健康関連の Quality of Life は、これまで報告されている NSCLC 患者での参照値と同様であり、対象となった NSCLC 患者集団を代表するものであった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 7.1.4 項及び AURA2 試験の治験総括報告書 7.1.3.7 項を参照）。両試験でベースライン時に認められた重度の症状は主に咳嗽、呼吸困難、疲労及び疼痛であり、NSCLC 患者の基礎疾患でよくみられるものであった。AZD9291 投与後の肺癌症状の変化を評価した結果は、RECIST に基づく有効性の評価結果に対応しており、投与時にはベースライン時と比較し症状が減少し、Quality of Life スコアは上昇、鎮痛薬の使用は減少した。

AURA 試験の第 II 相延長コホートにおける結果は以下のとおりである（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 7.1.4 項を参照）。

- EORTC QLQ-LC13 の呼吸困難、咳嗽及び 3 つの疼痛項目（胸痛、腕痛・肩痛、身体の他の部位の疼痛）に関する集団平均値に、ベースラインと比較し臨床的に意味のある改善が認められた。投与期間中に臨床的悪化の基準を満たした患者の割合は低かった。6 週時（最初の追跡調査時点）以降の各評価時点で臨床的に意味のある改善を報告した患者の割合は、呼吸困難について 35～45%、咳嗽について 31～39%、胸痛について 28～33%、腕痛・肩痛について 17～28%、身体の他の部位の疼痛について 36～39%であった。逆に集団平均値で臨床的に意味のある悪化が認められたのは、12 週時の口腔内痛であり、追跡期間の全評価時点にわたって、この悪化が持続していた。12 週以降の各時点で口腔内痛の悪化を報告した患者の割合は 19～27%であり、残りの患者は安定又は改善と報告していた。
- 癌患者を対象とした Quality of Life 評価尺度（EORTC QLQ-C30）のデータからは、42 週まで症状領域及び幅広い Quality of Life 領域で一貫して好ましい反応がみられ、治療効果があるとの確証が得られた。12 週から 30 週まで、一般健康状態に臨床的に意味のある改善が認められ、患者の 44～48%が健康状態全般に臨床的に意味のある改善を報告していた。6 週時には 37%、30 週時には 26%の患者が臨床的に意味のある下痢の増加を報告していたが、集団平均値で臨床的に意味のある下痢の増加が認められたのは 6 週時に限定された。

- AZD9291 投与開始後 6 カ月に、大多数の患者（62%）は呼吸困難、咳嗽及び疼痛といった主要な肺癌症状の悪化がなかった。

AURA2 試験の被験者の自己評価データから、主要な肺癌症状、鎮痛薬の使用、健康関連の Quality of Life の改善がきわめて速やかに認められ、しかもその改善は 24 週での追跡調査のほとんどの時点で持続しており、それ以降も持続する場合もあった（AURA2 試験の治験総括報告書 7.1.3.7 項を参照）。

- 投与期間中に、咳嗽、胸痛、呼吸困難、腕痛・肩痛がベースラインと比較し改善したことが、規定の時点における EORTC QLQ-LC13 の主要症状データ全てにおける一貫かつ持続的な平均値の低下により示された。主要肺癌症状全て及び鎮痛薬の使用において、変化量平均値は公表されている臨床的に意味のある改善の基準（5 ポイント以上の低下）の下限値を満たしていた。投与期間中に臨床的な悪化がみられた患者の割合は低かった。臨床的に意味のある改善はきわめて早くから認められ、胸痛については 1 週時、咳嗽及び腕痛・肩痛については 2 週時、呼吸困難については 4 週時、鎮痛薬使用については 5 週時から改善が始まり、24 週までの追跡調査のほとんどの時点で持続しており、それ以降も持続する場合もあった。2 週又は 4 週から 36 週までに改善を示した患者の割合は、咳嗽について 31～40%、胸痛について 20～31%、呼吸困難について 25～39%であった。腕痛・肩痛にも同様の早期改善傾向が認められたが、臨床的に意味のある改善の基準を一貫して満たしているわけではなかった。腕痛・肩痛について 6 週から 36 週までに改善を示した患者の割合は 23～29%であった。
- EORTC QLQ-C30 のデータでは、症状項目及び幅広い Quality of Lifie 項目に 30 週まで一貫して好ましい反応がみられたことから、この治療の効果が確認された。投与期間を通じて一般健康状態に一貫した改善が認められたが、平均値データは臨床的に意味のある改善の基準を満たしていなかった。社会的機能について最初の 24 週間に持続的な臨床的に意味のある改善が認められ、改善を報告した患者の割合は 38～44%であった。臨床的に意味のある改善が認められたのは、食欲減退が 6 週、18 週及び 24 週時（患者の 29～34%）、不眠が 12 週及び 18 週時（患者の 34～35%）、疲労が 18 週時（患者の 49.6%）であった。下痢については 6 週時に 30%の患者が臨床的に意味のある悪化を報告していたが、集団平均値では投与期間を通じて臨床的に意味のある増加は認められなかった。
- 主要な肺癌症状（呼吸困難、疼痛項目、咳嗽）の悪化までの期間を解析した結果、EORTC QLQ-LC13 では咳嗽及び胸痛に最大の治療効果が認められた。EORTC QLQ-C30 において主要な症状領域の悪化までの期間を解析した結果、疼痛及び呼吸困難で効果が示される割合がやや高かった。

これらの PRO データは RECIST に基づく有効性データを裏付け、AZD9291 の投与により肺癌症状の改善として臨床上のベネフィットが得られることを示している。

2.7.3.3.3　注目すべきサブグループにおける有効性

2.7.3.3.3.1　サブグループにおける客観的奏効率

全サブグループで高い客観的奏効率が認められ、その範囲は 58.9～72.2%であった（中央判定による奏効解析対象集団の解析）（表 49及び図 10）。中央判定による奏効解析対象集団の客観的奏効率は、二次治療群（66.9%、95% CI：57.9～75.1%）及び三次治療以降群（65.7%、95% CI：59.7～71.3%）で同程度であった。

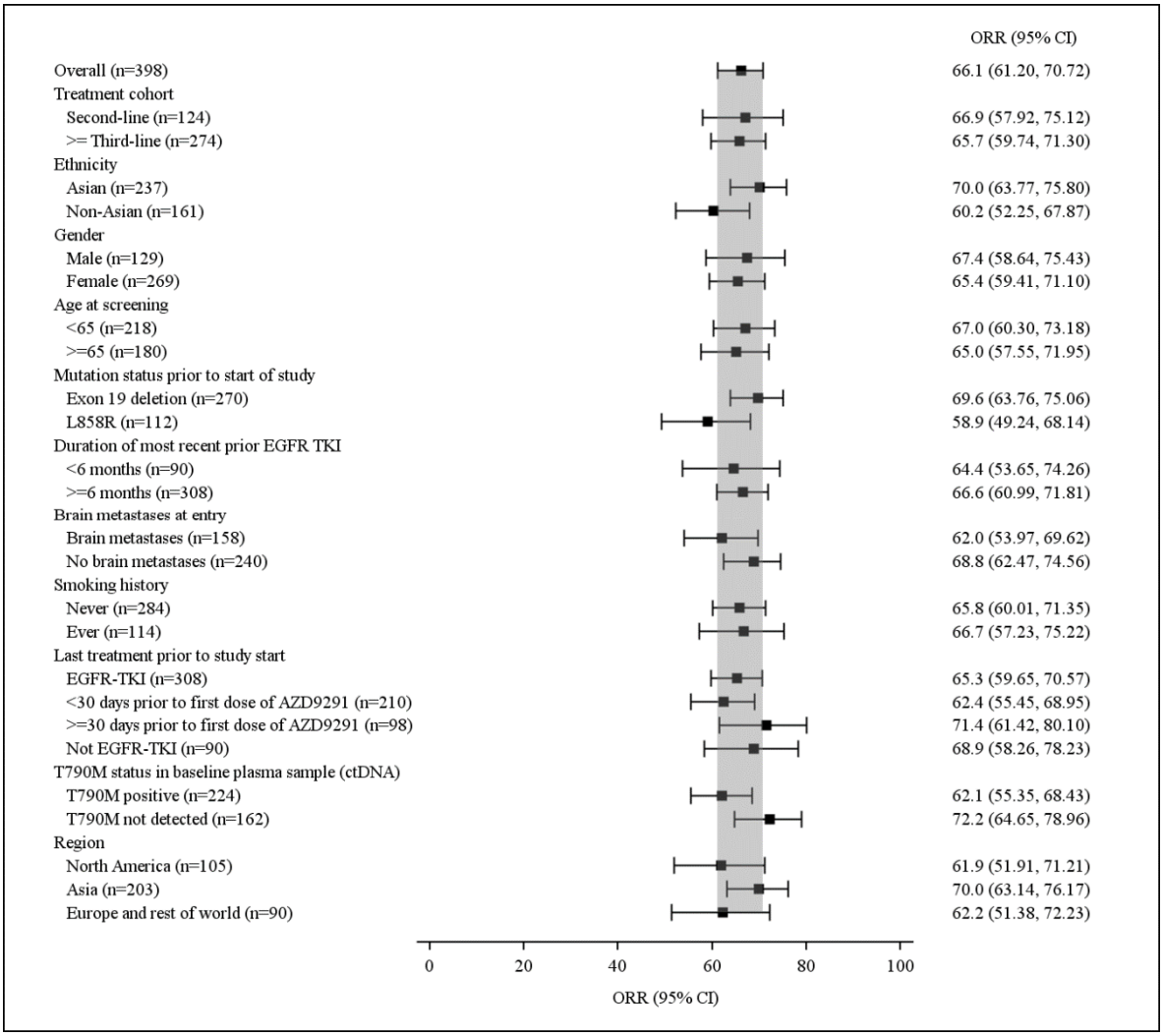
表 48　　中央判定による客観的奏効率－サブグループ解析（奏効解析対象集団）

サブグループ	群	例数	奏効[a]例数（%）	95% CI
治療コホート	二次治療	124	83 (66.9)	57.92～75.12
	三次治療以降	274	180 (65.7)	59.74～71.30
民族	アジア人	237	166 (70.0)	63.77～75.80
	アジア人以外	161	97 (60.2)	52.25～67.87
性別	男性	129	87 (67.4)	58.64～75.43
	女性	269	176 (65.4)	59.41～71.10
スクリーニング時の年齢	65 歳未満	218	146 (67.0)	60.30～73.18
	65 歳以上	180	117 (65.0)	57.55～71.95
試験開始前の変異の状態	エクソン 19 欠失[b]	270	188 (69.6)	63.76～75.06
	L858R	112	66 (58.9)	49.24～68.14
直近の EGFR-TKI 治療期間	6 カ月未満	90	58 (64.4)	53.65～74.26
	6 カ月以上	308	205 (66.6)	60.99～71.81
登録時の脳転移の有無	脳転移あり	158	98 (62.0)	53.97～69.62
	脳転移なし	240	165 (68.8)	62.47～74.56
喫煙歴	非喫煙者	284	187 (65.8)	60.01～71.35
	喫煙経験者[c]	114	76 (66.7)	57.23～75.22
試験開始直前の治療	EGFR-TKI	308	201 (65.3)	59.65～70.57
	AZD9291 初回投与前 30 日未満	210	131 (62.4)	55.45～68.95
	AZD9291 初回投与前 30 日以上	98	70 (71.4)	61.42～80.10
	EGFR-TKI 以外	90	62 (68.9)	58.26～78.23
ベースライン時点の血漿検体（ctDNA）の T790M 変異の状態	T790M 陽性	224	139 (62.1)	55.35～68.43
	T790M 陰性	162	117 (72.2)	64.65～78.96
地域	北米	105	65 (61.9)	51.91～71.21
	アジア	203	142 (70.0)	63.14～76.17
	欧州及びその他の国又は地域	90	56 (62.2)	51.38～72.23

[a] 未確定の奏効は除外
[b] エクソン 19 欠失及び L858R の双方を有する患者はエクソン 19 欠失のグループに含まれる。
[c] 喫煙者と元喫煙者を喫煙経験者のカテゴリーに統合。
CI は、二項比率に Clopper-Pearson 法（正確な方法）を用いて算出した。

2.7.3　臨床的有効性
治験成分記号：AZD9291

RECIST 第 1.1 版
ISE の表 2.1.2.1 及び表 2.1.3.1R から引用



客観的奏効率（ORR）及び 95% CI
CI は、二項比率に Clopper-Pearson 法（正確な方法）を用いて算出した。
グレー部分は患者全体の客観的奏効率の 95% CI を表す。

ISE の図 2.1.4.1R から引用

図 10　　中央判定による客観的奏効率の Forest plot（奏効解析対象集団、サブグループ別）

2.7.3.3.3.2　サブグループにおける奏効期間

現時点で、サブグループにおける奏効期間中央値を確実に推定するには追跡調査期間が不十分である。奏効解析対象集団における、中央判定による奏効期間中央値のサブグループ解析（Kaplan-Meier 法）については、表 49に要約する［ISE の図 2.3.4.1（民族）、図 2.3.4.2（性別）、図 2.3.4.3（スクリーニング時の年齢）、図 2.3.4.4（試験開始前の変異の状態）、図 2.3.4.5（直近の EGFR-TKI 治療期間）、図 2.3.4.6R（登録時の脳転移の有無）、図 2.3.4.7（喫煙歴）、図

2.3.4.8（試験開始直前の治療）、図 2.3.4.9（直近の EGFR-TKI 治療）、及び図 2.3.4.11（地域）を参照］。

表 49　　中央判定による奏効期間－サブグループ解析（奏効解析対象集団、奏効例）

サブグループ	群	奏効例数 [a]	奏効確認後、進行又は死亡した例数（%）	奏効期間中央値（月）[b]	95% CI
治療コホート	二次治療	83	19 (22.9)	7.4	7.1～NC
	三次治療以降	180	41 (22.8)	NC	NC～NC
民族	アジア人	166	36 (21.7)	NC	8.3～NC
	アジア人以外	97	24 (24.7)	NC	7.0～NC
性別	男性	87	18 (20.7)	NC	7.3～NC
	女性	176	42 (23.9)	NC	7.8～NC
スクリーニング時の年齢	65 歳未満	146	39 (26.7)	8.3	7.0～NC
	65 歳以上	117	21 (17.9)	NC	NC～NC
試験開始前の変異の状態	エクソン 19 欠失 [c]	188	41 (21.8)	NC	8.3～NC
	L858R	66	16 (24.2)	NC	6.9～NC
直近の EGFR-TKI 治療期間	6 カ月未満	58	15 (25.9)	NC	NC～NC
	6 カ月以上	205	45 (22.0)	NC	7.4～NC
登録時の脳転移の有無	脳転移あり	98	32 (32.7)	7.3	7.0～NC
	脳転移なし	165	28 (17.0)	NC	8.3～NC
喫煙歴	非喫煙者	187	42 (22.5)	NC	8.3～NC
	喫煙経験者 [d]	76	18 (23.7)	NC	7.3～NC
試験開始直前の治療	EGFR-TKI	201	45 (22.4)	NC	7.8～NC
	AZD9291 初回投与前 30 日未満	131	29 (22.1)	NC	8.3～NC
	AZD9291 初回投与前 30 日以上	70	16 (22.9)	NC	7.0～NC
	EGFR-TKI 以外	62	15 (24.2)	NC	7.0～NC
ベースライン時点の血漿検体（ctDNA）の T790M 変異の状態	T790M 陽性	139	41 (29.5)	8.3	7.3～NC
	T790M 陰性	117	16 (13.7)	NC	NC～NC
地域	北米	65	13 (20.0)	NC	6.7～NC
	アジア	142	32 (22.5)	NC	7.8～NC
	欧州及びその他の国又は地域	56	15 (26.8)	NC	6.3～NC

[a] 未確定の奏効は除外
[b] Kaplan-Meier 法により算出
[c] エクソン 19 欠失及び L858R の双方を有する患者はエクソン 19 欠失のグループに含まれる。

[d] 喫煙者と元喫煙者を喫煙経験者のカテゴリーに統合。
RECIST 第 1.1 版
ISE の表 2.3.2.1 及び表 2.3.3.1R から引用

2.7.3.3.3.3　サブグループにおける PFS

全サブグループで長い PFS 中央値を示した。サブグループにおける違いの傾向は全体的に客観的奏効率で認められたものと一貫していた。［表 50、ISE の図 2.6.1.8（民族）、図 2.6.1.9（性別）、図 2.6.1.10（スクリーニング時の年齢）、図 2.6.1.11（試験開始前の変異の状態）、図 2.6.1.12（直近の EGFR-TKI 治療期間）、図 2.6.1.13R（登録時の脳転移の有無）、図 2.6.1.14（喫煙歴）、図 2.6.1.15（試験開始直前の治療）、図 2.6.1.16（直近の EGFR-TKI 治療）、図 2.6.1.17（ベースライン時点の血漿検体の T790M 変異の状態）、及び図 2.6.1.18（地域）を参照］

表 50　　中央判定による PFS－サブグループ解析（FAS）

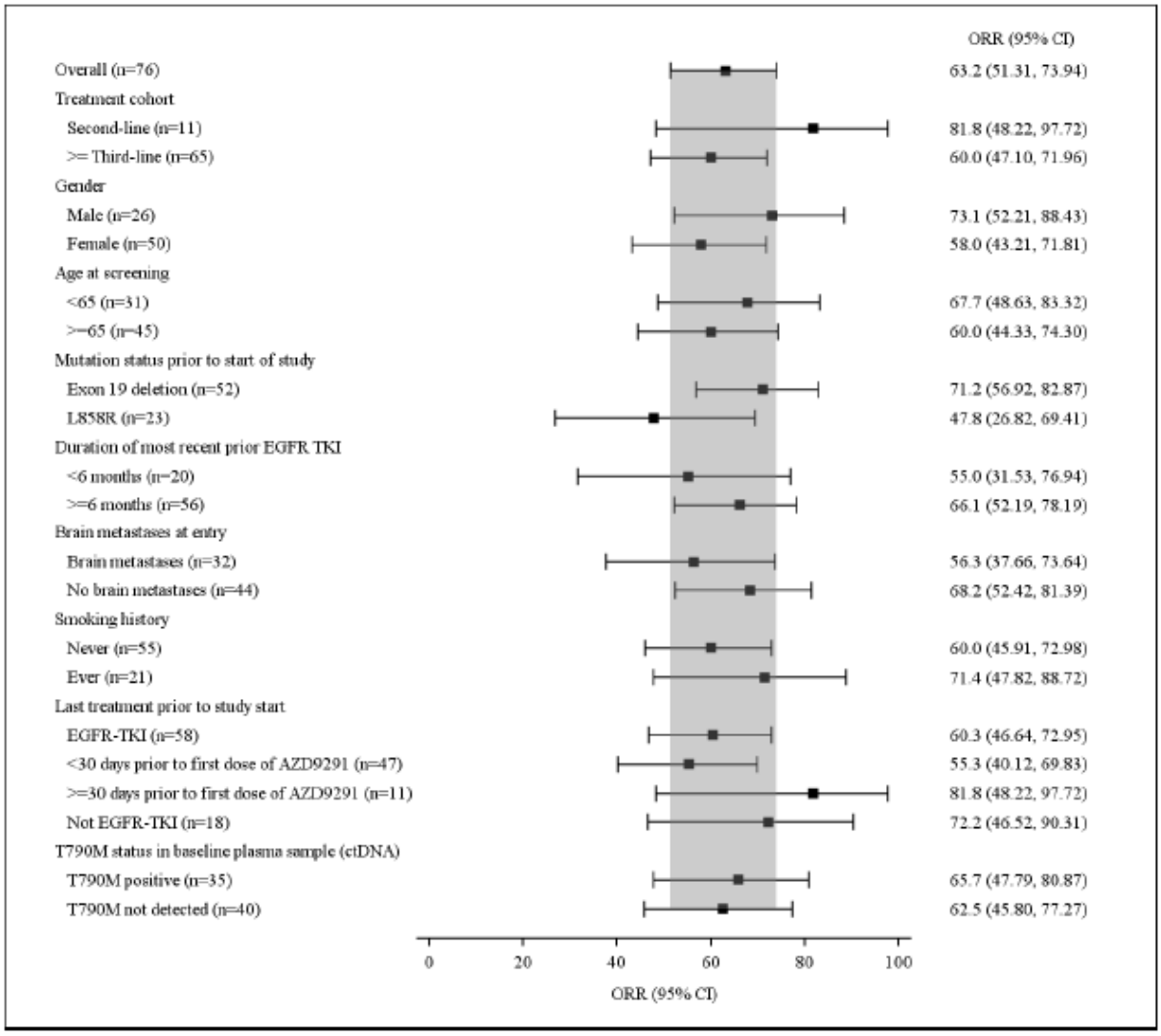
サブグループ	群	例数	イベント発現 例数 (%) [a]	PFS 中央値 （月）[b]	95% CI[b]
治療コホート	二次治療	129	50 (38.8)	8.3	6.9～9.7
	三次治療以降	282	109 (38.7)	NC	8.3～NC
民族	アジア人	247	87 (35.2)	9.7	8.5～NC
	アジア人以外	164	72 (43.9)	7.7	6.9～NC
性別	男性	132	50 (37.9)	8.6	7.7～NC
	女性	279	109 (39.1)	9.7	8.2～NC
スクリーニング時の年齢	65 歳未満	224	96 (42.9)	8.3	8.0～NC
	65 歳以上	187	63 (33.7)	NC	8.6～NC
試験開始前の変異の状態	エクソン 19 欠失 [c]	279	100 (35.8)	9.7	8.6～NC
	L858R	116	50 (43.1)	8.3	6.9～NC
直近の EGFR-TKI 治療期間	6 カ月未満	93	43 (46.2)	7.2	6.4～NC
	6 カ月以上	318	116 (36.5)	9.7	8.3～NC
登録時の脳転移の有無	脳転移あり	161	79 (49.1)	8.0	6.9～8.5
	脳転移なし	250	80 (32.0)	9.7	9.7～NC
喫煙歴	非喫煙者	294	111 (37.8)	9.7	8.3～NC
	喫煙経験者 [d]	117	48 (41.0)	9.2	7.2～NC
試験開始直前の治療	EGFR-TKI	317	126 (39.7)	9.7	8.0～NC
	AZD9291 初回投与前 30 日未満	216	91 (42.1)	9.2	6.9～NC
	AZD9291 初回投与前 30 日以上	101	35 (34.7)	9.7	8.3～NC
	EGFR-TKI 以外	94	33 (35.1)	NC	8.2～NC
ベースライン時点の血漿検体	T790M 陽性	230	110 (47.8)	8.1	6.9～9.2
（ctDNA）の T790M 変異の状態	T790M 陰性	169	44 (26.0)	NC	9.7～NC
地域	北米	108	43 (39.8)	7.7	6.9～NC
	アジア	211	75 (35.5)	9.7	8.5～NC
	欧州及びその他の国又は地域	92	41 (44.6)	8.2	6.9～NC

[a] 未確定の奏効は除外
[b] Kaplan-Meier 法により算出
[c] エクソン 19 欠失及び L858R の双方を有する患者はエクソン 19 欠失のグループに含まれる。

[d] 喫煙者と元喫煙者を喫煙経験者のカテゴリーに統合。
RECIST 第 1.1 版
統計結果はサブグループ内のイベント発現が 20 例を超えた場合のみ示した。
ISE の表 2.6.1.7R から引用

日本人集団

客観的奏効率は、エクソン 19 欠失サブグループで 71.2%（95% CI：56.9～82.9%）、L858R サブグループで 47.8%（95% CI：26.8～69.4%）であり、試験開始前の EGFR 変異状態において若干相違がみられたものの、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サブグループなど、検討した他のサブグループで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、また奏効率の CI が幅広く、日本人集団全体の客観的奏効率の CI 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 11）。



客観的奏効率（ORR）及び 95% CI
CI は、二項比率に Clopper-Pearson 法（正確な方法）を用いて算出した。
グレー部分は患者全体の客観的奏効率の 95% CI を表す。
ISE 日本人集団の図 2.1.4.1 から引用

図 11　　中央判定による客観的奏効率の Forest plot－日本人集団（奏効解析対象集団、サブグループ別）

2.7.3.3.4　AURA 試験の第 I 相パートの用量拡大期の裏付けデータ

AURA 試験は、進行 NSCLC 患者に AZD9291 を経口投与するヒトを対象とした最初の非盲検多施設共同第 I/II 相試験であり、用量漸増期及び用量拡大期が含まれた（表 1）。AURA 試験の第 I 相パート用量漸増期及び用量拡大期の患者の大多数が、AZD9291 カプセル剤を投与された。用量拡大コホートを設定し、腫瘍の EGFR T790M 変異状態（陽性、陰性又は不明）、前治療歴

（二次治療以降又は一次治療）及び剤形（カプセル剤又は第 I 相錠剤）による特定の患者コホートを検討し、薬力学的変化を評価した（2.7.3.2.2.1項）。第 I 相パート用量拡大期の患者は、施設評価による腫瘍の活性型 EGFR 変異及び EGFR T790M 変異の状態に基づいて割り付けたが、その後、中央検査による評価も実施した。続けて行われた第 II 相パート（AURA 試験の第 II 相延長コホート）では、試験開始前に全患者に対し EGFR T790M 変異状態の中央検査を事前に実施したが、これ以外の適格基準は AURA 試験の第 I 相パートと同じであった。

2015 年 5 月 1 日のデータカットオフ時点においても、進行中の AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験で投与を受けた患者の投与期間中央値は 7.7 カ月であった（範囲 0.1 カ月未満～11.6 カ月）。奏効期間及び PFS の中央値に関する詳細な特徴を明らかにするため、中央検査により EGFR T790M 変異陽性が確認され、AURA 試験の第 I 相パート用量拡大コホートで AZD9291 20～240 mg を投与された二次治療以降の全 NSCLC 患者（182 例）の主治医判定による有効性データを参考資料として以下に示し、特に AZD9291 の推奨用量である 80 mg 群の二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性患者 63 例に焦点を当てる。AZD9291 80 mg 群の T790M 変異陽性患者については、中央判定による確定客観的奏効に基づく奏効評価も実施した。（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書を参照）

2.7.3.3.4.1 試験対象集団

データカットオフまでに、AURA 試験の第 I 相パート用量拡大コホートで合計 331 例を AZD9291 カプセル剤の投与に割り付けた。331 例中 271 例が局所進行又は転移性 NSCLC に対する前治療を受けていた（二次治療以降の患者）。さらに、EGFR T790M 変異の状態を確認する必要がない、又は細胞診で確認した二次治療以降の患者 40 例から成る 2 コホートも設けて第 I 相錠剤を投与し、また 60 例が一次治療として AZD9291 を投与された。これらの患者については、これ以上の考察はしない（表 1）。AZD9291 カプセル剤を投与された二次治療以降の患者 271 例中 182 例が中央検査により EGFR T790M 変異陽性 NSCLC と確認され、AZD9291 20～240 mg を投与された。このうちの 63 例に AZD9291 80 mg が投与された（表 51）。

2.7.3.3.4.1.1 奏効解析対象集団

中央検査により EGFR T790M 変異陽性 NSCLC と確認され、AZD9291 20～240 mg を投与された二次治療以降の患者 182 例のうち、175 例が主治医判定による奏効を評価可能であった。このサブセットについて、中央判定は実施しなかった。

中央検査により EGFR T790M 変異陽性 NSCLC と確認され、AZD9291 80 mg を投与された二次治療以降の患者 63 例中 61 例がベースラインの画像データの主治医判定による奏効評価が可能であり、60 例がベースラインの画像データの中央判定による奏効評価が可能であった。

2.7.3.3.4.1.2 地域ごとの患者登録

二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者で AZD9291 80 mg が投与された 63 例のうち、54.0%がアジア、19.0%が北米、23.8%が欧州、及び 3.2%がその他の地域で登録された（ISE の表 11.7 を参照）。

2.7.3.3.4.1.3　　患者の人口統計学的特性及び疾患特性

二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者で AZD9291 80 mg が投与された 63 例の年齢の中央値は、60.0 歳（範囲 40～81 歳）であった。大多数の患者が女性（61.9%）、アジア人（58.7%）及び非喫煙者（66.7%）であった（表 51、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 6.4.2 項を参照）。

63 例のうち大多数が転移性 NSCLC（98.4%）で、組織型は腺癌（96.8%）、WHO performance status は 1（74.6%）であり、39.7%が脳転移を有していた。中央検査で多くみられた活性型 EGFR 変異はエクソン 19 欠失（65.1%）及び L858R（27.0%）であった（表 51、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 6.4.2 項を参照）。

63 例中 11 例（17.5%）が二次治療群、52 例（82.5%）が三次治療以降群であった。進行 NSCLC に対する前治療のレジメン数の中央値は 4（範囲 1～9）であった。AZD9291 開始直前の治療が EGFR-TKI であった患者は 66.7%であった（表 51、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 6.4.2 項を参照）。

AZD9291 20～240 mg を投与された二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者 182 例の人口統計学的特性と疾患特性は、AZD9291 80 mg を投与された二次治療以降の患者 63 例及び第 II 相併合集団と一貫性が見られた（表 51）。この人口統計学的特性と疾患特性は、活性型 EGFR 変異陽性進行 NSCLC 集団で予想されるものと類似していた。

表 51　　AURA 試験の第 I 相パートと AURA 第 II 相試験の併合解析の試験対象集団の比較

	AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の併合集団（二次治療以降、EGFR T790M 変異陽性、80 mg 投与群）（411 例）[a]	AURA 試験の第 I 相パート（二次治療以降、EGFR T790M 変異陽性、全用量群）（182 例）[b]	AURA 試験の第 I 相パート（二次治療以降、EGFR T790M 変異陽性、80 mg）（63 例）[b]
人口統計学的特性			
年齢中央値（範囲）、歳	63.0 (35～89)	59.0 (28～88)	60.0 (40～81)
人種			
アジア人（%）	60.1	57.1	58.7
白人（%）	36.2	37.4	34.9
女性（%）	67.9	65.4	61.9
非喫煙者（%）	71.5	64.8	66.7
疾患特性			
WHO performance status 1（%）	62.8	69.2	74.6
腺癌（%）	96.1	95.1	96.8
転移性（%）	96.1	97.3	98.4
脳転移（%）	39.2	38.5	39.7
内臓転移（%）	83.0	89.6	93.7
骨転移（%）	46.7	53.8	50.8
ベースライン時の標的病変サイズ中央値（mm）	51.0	53.0	58.0*
EGFR 変異			
エクソン 19 欠失（%）	67.9	64.3	65.1
L858R（%）	28.7	31.3	27.0

表 51　　AURA 試験の第 I 相パートと AURA 第 II 相試験の併合解析の試験対象集団の比較

	AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の併合集団（二次治療以降、EGFR T790M 変異陽性、80 mg 投与群）（411 例）[a]	AURA 試験の第 I 相パート（二次治療以降、EGFR T790M 変異陽性、全用量群）（182 例）[b]	AURA 試験の第 I 相パート（二次治療以降、EGFR T790M 変異陽性、80 mg）（63 例）[b]
NSCLC に対する前治療			
二次治療（%）	31.4	14.8	17.5
三次治療以降（%）	68.6	85.2	82.5
前治療数の中央値（範囲）	2 (1～14)	3 (1～11)	4 (1～9)
試験開始直前の EGFR-TKI 治療（%）	77.1	67.0	66.7
白金製剤を含む化学療法（%）	62.5	NA	NA

* FAS の主治医判定による、NA：該当せず
[a] ISE の表 1.4.1、表 1.6.1、表 1.7.1、表 1.8.1 及び表 1.9.1、及び ISS の表 1.1 から引用
[b] AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 6.4.2 項、表 11.1.14、表 11.1.15、表 11.1.16 及び表 11.1.18、及び ISE の表 11.5、表 11.6、1S2、及び 1S3 から引用

日本人集団

AZD9291 カプセル剤の投与を受けた二次治療以降の日本人患者 24 例（用量漸増期 6 例及び用量拡大期 18 例）の組み入れ時における年齢の中央値は 62.5 歳（範囲 45～76 歳）であった。大多数が女性患者（70.8%）であった。

大多数が転移性 NSCLC 患者で、組織型は腺癌、WHO performance status は 1 であった。

用量拡大期の AZD9291 カプセル剤の投与を受けた二次治療以降の日本人患者 18 例において、中央検査により EGFR T790M 変異陽性と判定された患者は 10 例（55.6%）、陰性と判定された患者は 8 例（44.4%）であった。中央検査により最も多く認められた EGFR 感受性変異の種類は、エクソン 19 欠失（12 例〔66.7%〕）及び L858R（5 例〔27.8%〕）であった。

2.7.3.3.4.2　有効性データ

投与期間中央値は、二次治療以降の全用量群（20～240 mg）の腫瘍 EGFR T790M 変異陽性患者 182 例では 9.7 カ月（範囲 0.1～21.6 カ月）であった。これらの患者における、RECIST に基づく追跡調査期間の中央値は 8.2 カ月であった（ISE の表 3S1 及び AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の表 11.2.3.2 を参照）。

AZD9291 80 mg 群 63 例の投与期間中央値は 10.3 カ月（範囲 0.1～19.5 カ月）であり、これらの患者の中央判定による RECIST に基づく追跡調査期間の中央値は 8.1 カ月であった（ISE の表 3S1 及び AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の表 11.2.10.5 を参照）。

2.7.3.3.4.2.1　客観的奏効率

データカットオフ時点で、中央判定による客観的奏効率は、二次治療以降の 80 mg 群の EGFR T790M 変異陽性患者における奏効解析対象集団 60 例では 61.7%（37/60 例、95% CI：48.2～73.9%）、37 例全てが部分奏効（PR）であった（表 52、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 7.1.2.2 項を参照）。主治医判定による客観的奏効率（奏効解析対象集団 61 例）は 70.5%（43/61 例、95% CI：57.4～81.5%）、1 例が完全奏効（CR）、42 例が部分奏効（PR）であった（表 52）。

80 mg 群 63 例の中央判定及び主治医判定による奏効評価の一致率は 73.3%（60 例中 44 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の表 11.2.10.10 を参照）。16 例の奏効については判定が一致しなかった。このうち 11 例は、主治医判定で奏効例と判断されたが、中央判定では最良効果が安定（SD）と判断された。一方、5 例は主治医判定で安定（SD）と判断されたが、中央判定では奏効例と判断された。

中央検査により EGFR T790M 変異陽性 NSCLC と確認された二次治療以降の患者における奏効解析対象集団 175 例の全用量群（20～240 mg）における主治医判定による客観的奏効率は 61.7%（95% CI：54.1～68.9%）であった。175 例中 108 例で確定客観的奏効が得られ、2 例が完全奏効（CR）、106 例が部分奏効（PR）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 7.1.2.1 項を参照）（表 52）。

客観的奏効率は AURA 試験の第 II 相延長コホートと AURA2 試験の併合集団と一貫性が見られた。

表 52　　AURA 試験の第 I 相パート及び併合した AURA 第 II 相試験における有効性の結果の比較

	解析対象集団	第 II 相試験の併合集団 二次治療以降で 80 mg T790M 変異陽性（411 例）[a]		AURA 試験の第 I 相パート 二次治療以降の全用量群 T790M 変異陽性（182 例）[b]		AURA 試験の第 I 相パート 二次治療以降で 80 mg T790M 変異陽性（63 例）[b]	
客観的奏効率（%） 完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）、n/N、%（95% CI）	中央判定	263/398	66.1 (61.2～70.7)	NA		37/60	61.7 (48.2～73.9)
	主治医判定	290/411	70.6 (65.9～74.9)	108/175	61.7 (54.1～68.9)	43/61	70.5 (57.4～81.5)
病勢コントロール率（%） 完全奏効（CR）又は確定部分奏効（PR）、あるいは 6 週間以上の安定（SD）、n/N、%（95% CI）	中央判定	362/398	91.0 (87.7～93.6)	NA		57/60	95.0 (86.1～99.0)
	主治医判定	385/411	93.7 (90.9～95.8)	166/175	94.9 (90.5～97.6)	57/61	93.4 (84.1～98.2)
奏効期間（月） 奏効例数/N、中央値（月）（95% CI）	中央判定	263/398	NC (8.3～NC)	NA		37/60	9.7 (8.3～NC)
	主治医判定	290/411	8.5 (8.5～NC)	108/175	11.1 (8.3～13.8)	43/61	9.6 (8.0～NC)
推定奏効期間 3 カ月超の患者 n/N、%（95% CI）[c]	中央判定	263/398	94.9 (91.3～97.0)	NA		37/60	91.7 (76.5～97.3)
	主治医判定	290/411	92.3 (88.6～94.9)	108/175	94.0 (87.1～97.2)	43/61	92.8 (79.3～97.6)
推定奏効期間 6 カ月超の患者 n/N、%（95% CI）[c]	中央判定	263/398	78.4 (72.1～83.5)	NA		37/60	71.7 (53.7～83.6)
	主治医判定	290/411	71.8 (65.4～77.2)	108/175	86.5 (77.8～91.9)	43/61	82.9 (67.4～91.5)
推定奏効期間 9 カ月超の患者 n/N、%（95% CI）[c]	中央判定	263/398	55.3 (40.6～67.8)	NA		37/60	53.4 (34.5～69.2)
	主治医判定	290/411	48.1 (25.3～67.8)	108/175	56.1 (45.3～65.6)	43/61	51.8 (35.3～66.0)
標的病変サイズのベースラインからの最良変化率、n/N、平均値（標準偏差）	中央判定	397/398	-45.0 (28.0)	NA		59/60	−45.9 (22.8)
	主治医判定	408/411	-49.5 (29.0)	174/175	−45.3 (27.4)	61/61	−48.7 (26.4)

表 52　　AURA 試験の第 I 相パート及び併合した AURA 第 II 相試験における有効性の結果の比較

	解析対象集団	第 II 相試験の併合集団 二次治療以降で 80 mg T790M 変異陽性（411 例）[a]		AURA 試験の第 I 相パート 二次治療以降の全用量群 T790M 変異陽性（182 例）[b]		AURA 試験の第 I 相パート 二次治療以降で 80 mg T790M 変異陽性（63 例）[b]	
PFS（月） イベント数/N、PFS 中央値（月）（95% CI）	中央判定	159/411	9.7 (8.3～NC)	NA		33/63	11.0 (7.0～15.2)
	主治医判定	158/411	9.7 (8.3～NC)	101/182	9.7 (8.3～12.5)	38/63	9.7 (8.3～12.9)
投与後 3 カ月時点の無増悪生存率、%（95% CI）[c]	中央判定	159/411	83.2 (79.2～86.5)	NA		33/63	86.9 (75.5～93.2)
	主治医判定	158/411	89.4 (86.0～92.1)	101/182	86.9 (80.8～91.2)	38/63	90.2 (79.5～95.5)
投与後 6 カ月時点の無増悪生存率、%（95% CI）[c]	中央判定	159/411	70.9 (66.1～75.1)	NA		33/63	70.1 (56.8～80.0)
	主治医判定	158/411	73.0 (68.4～77.1)	101/182	74.4 (66.9～80.5)	38/63	78.6 (66.0～87.0)
投与後 9 カ月時点の無増悪生存率、%（95% CI）[c]	中央判定	159/411	51.9 (45.3～58.1)	NA		33/63	59.0 (45.1～70.4)
	主治医判定	158/411	53.5 (47.2～59.4)	101/182	55.7 (47.2～63.3)	38/63	59.1 (45.4～70.5)
OS 中央値（月）、死亡例数/N、中央値（95% CI）	NA	52/411	NC (NC～NC)	20/182	NC (NC～NC)	8/63	NC (NC～NC)
投与後 3 カ月時点の OS、%（95% CI）[c]	NA	411	96.8 (94.6～98.1)	182	97.8 (94.2～99.2)	63	96.8 (87.9～99.2)
投与後 6 カ月時点の OS、%（95% CI）[c]	NA	411	92.3 (89.3～94.5)	182	94.3 (89.3～97.0)	63	95.1 (85.6～98.4)
投与後 9 カ月時点の OS、%（95% CI）[c]	NA	411	85.3 (80.9～88.7)	182	93.5 (88.1～96.5)	63	93.1 (82.5～97.4)

NC：算出せず、NA：該当せず（中央判定は AURA 試験の第 I 相パートの 80 mg 群のみで実施）
[a] ISE の表 2.1.1.1、表 2.1.1.2、表 2.3.1.1、表 2.3.1.2、表 2.4.1.1、表 2.4.1.2、表 2.5.1.1、表 2.5.1.2、表 2.6.1.1、表 2.6.1.2 及び表 2.7.1.2 から引用
[b] AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の表 11.2.3.2、表 11.2.4、表 11.2.5.1、表 11.2.6.3、表 11.2.9.2、表 11.2.10.1、表 11.2.10.5、表 11.2.10.7、表 11.2.10.8 及び表 11.2.12.2、並びに AURA 試験の第 I 相パートの ISE の表 3.S.2 から引用
[c] Kaplan-Meier 法により算出

2.7.3.3.4.2.2　　病勢コントロール率

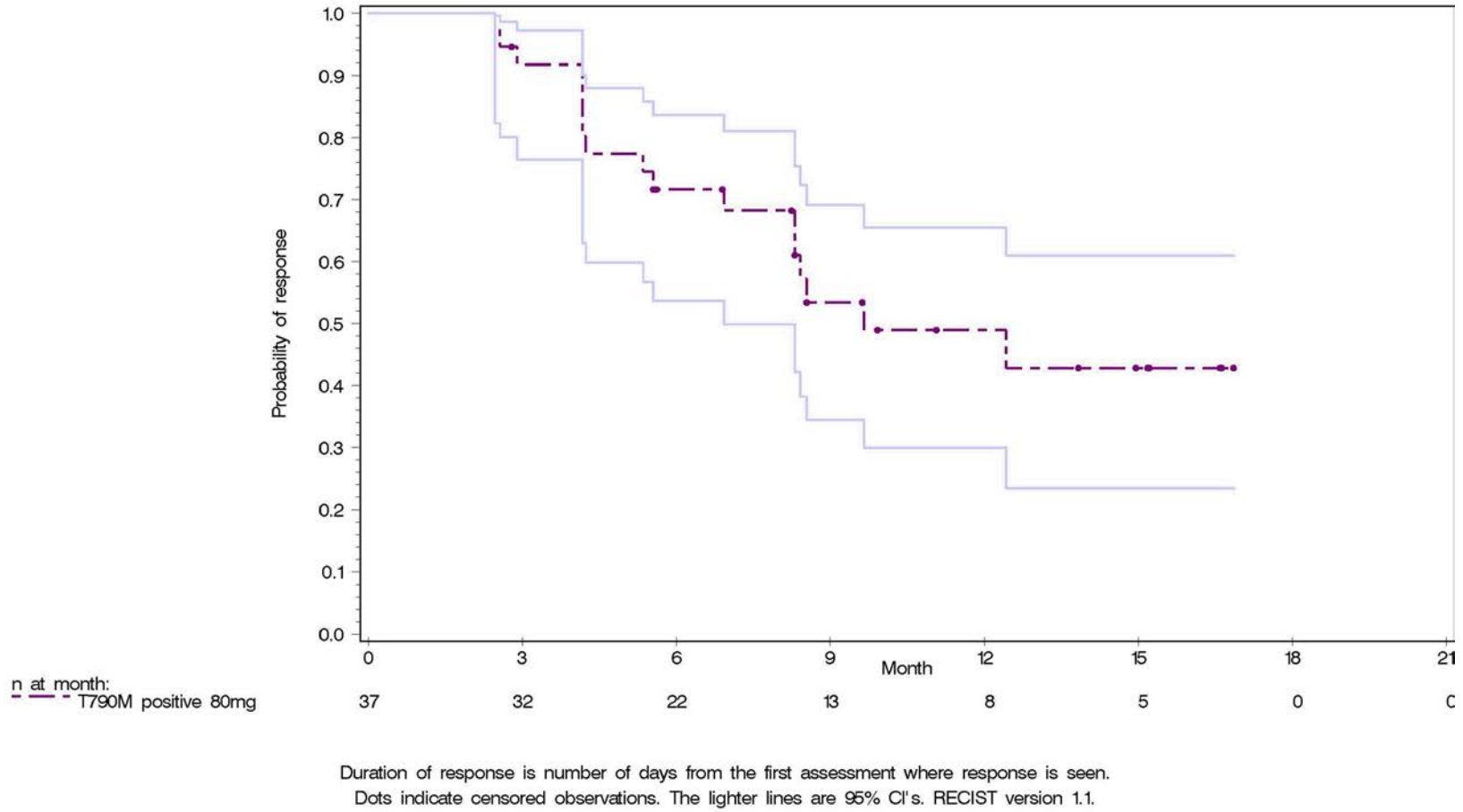
二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC で AZD9291 80 mg が投与された患者のうち、奏効解析対象集団 60 例の中央判定による病勢コントロール率［完全奏効（CR）+部分奏効（PR）+6 週間以上の安定（SD）と定義］は 95.0%（95% CI：86.1～99.0%）であった（表 52）。

中央検査で EGFR T790M 変異陽性が確認された二次治療以降の NSCLC 患者における、奏効解析対象集団 175 例の主治医判定による病勢コントロール率は、全用量（20～240 mg）で 94.9%（95% CI：90.5～97.6%）であった（表 52）。

2.7.3.3.4.2.3　　奏効期間

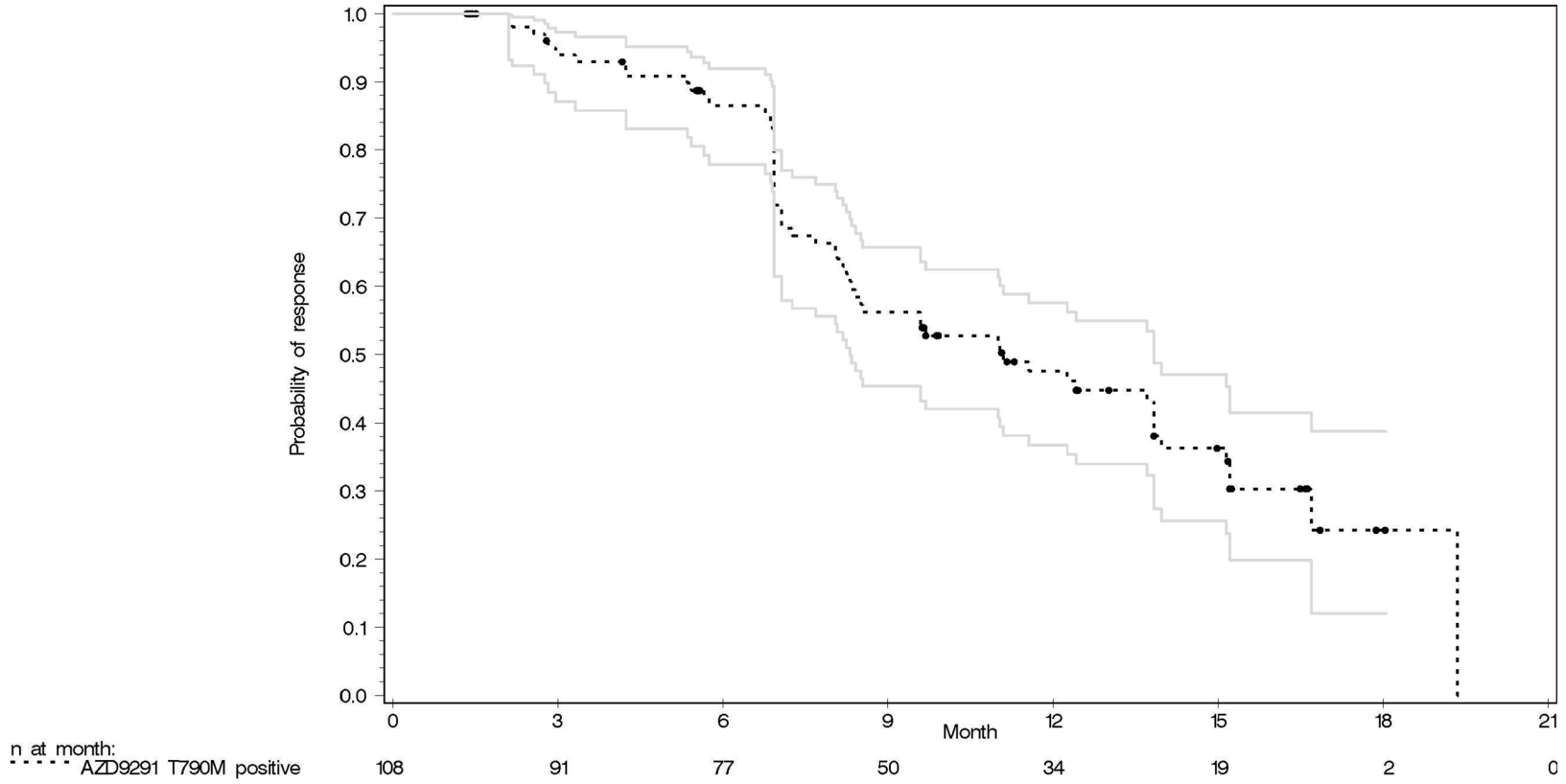
二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC で AZD9291 80 mg が投与された患者のうち、中央判定により奏効が確定された 37 例において、Kaplan-Meier 法で最初の客観的奏効が認められてからの中央判定データに基づいた奏効期間中央値は 9.7 カ月（95% CI：8.3 カ月～NC）であった（表 52及び図 12）。奏効例のうち、推定奏効期間が 3 カ月超の患者は 91.7%（95% CI：76.5～97.3%）、6 カ月超の患者は 71.7%（95% CI：53.7～83.6%）、9 カ月超の患者は 53.4%（95% CI：34.5～69.2%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の表 11.2.10.8 を参照）。データカットオフ時点で、中央判定により奏効が確定された 37 例中 20 例（54.1%）に奏効の持続が認められ、奏効期間は 2.5～16.9 カ月であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の表 11.2.10.8 を参照）。

二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC で AZD9291 全用量群のうち、主治医判定により奏効が確定された 108 例において、奏効期間中央値は 11.1 カ月（95% CI：8.3～13.8 カ月）であった（表 52及び図 13）。奏効例のうち、推定奏効期間が 3 カ月超の患者は 94.0%（95% CI：87.1～97.2%）、6 カ月超の患者は 86.5%（95% CI：77.8～91.9%）、9 カ月超の患者は 56.1%（95% CI：45.3～65.6%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の表 11.2.5.1 を参照）。



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（用量拡大期）から引用

図 12　　中央判定による奏効期間の Kaplan-Meier plot［奏効解析対象集団、中央検査により T790M 変異陽性が確認された二次治療以降の NSCLC 患者（AZD9291 80 mg 群）］



Duration of response is number of days from the first assessment where response is seen.
Dots indicate censored observations. The lighter lines are 95% CI's. RECIST version 1.1. Excludes 1st line patients.

中央検査により EGFR T790M 変異陽性が確認された患者への 20 mg 初回投与日は 2013 年 6 月 11 日、240 mg 初回投与日は 2014 年 1 月 21 日。
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の図 11.2.5.2.3（用量拡大期）から引用

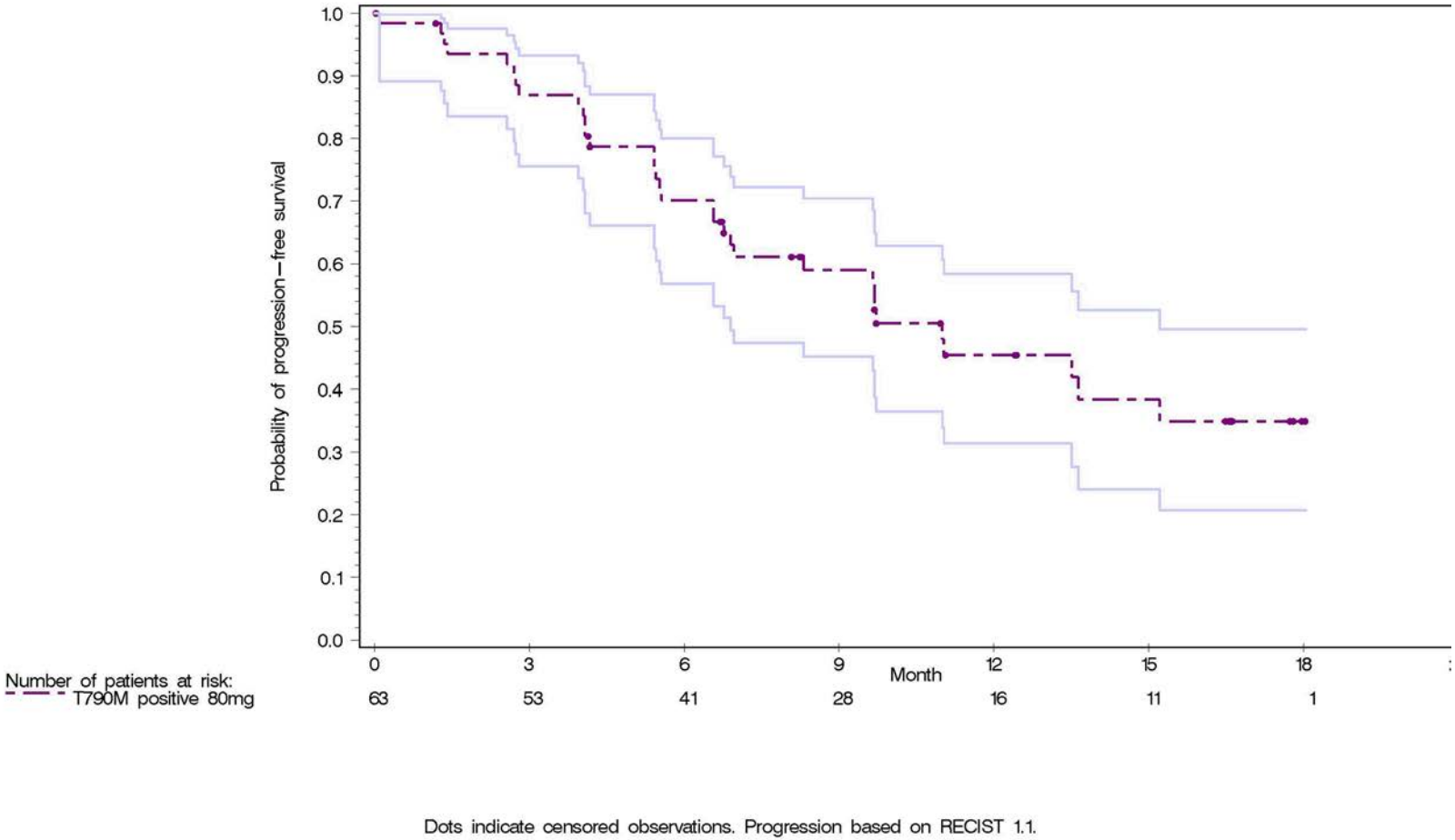
図 13　主治医判定による奏効期間の Kaplan-Meier plot［奏効解析対象集団、中央検査により T790M 変異陽性が確認された二次治療以降の NSCLC 患者（全用量群）］

2.7.3.3.4.2.4　　無増悪生存期間（PFS）

二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC で AZD9291 80 mg 群 63 例のうち、中央判定に基づいた PFS 中央値は 11.0 カ月（95% CI：7.0～15.2 カ月）であった（表 52）。推定無増悪生存率は 3 カ月時点で 86.9%（95% CI：75.5～93.2%）、6 カ月時点で 70.1%（95% CI：56.8～80.0%）、9 カ月時点で 59.0%（95% CI：45.1～70.4%）であった（図 14）（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の表 11.2.10.5 を参照）。

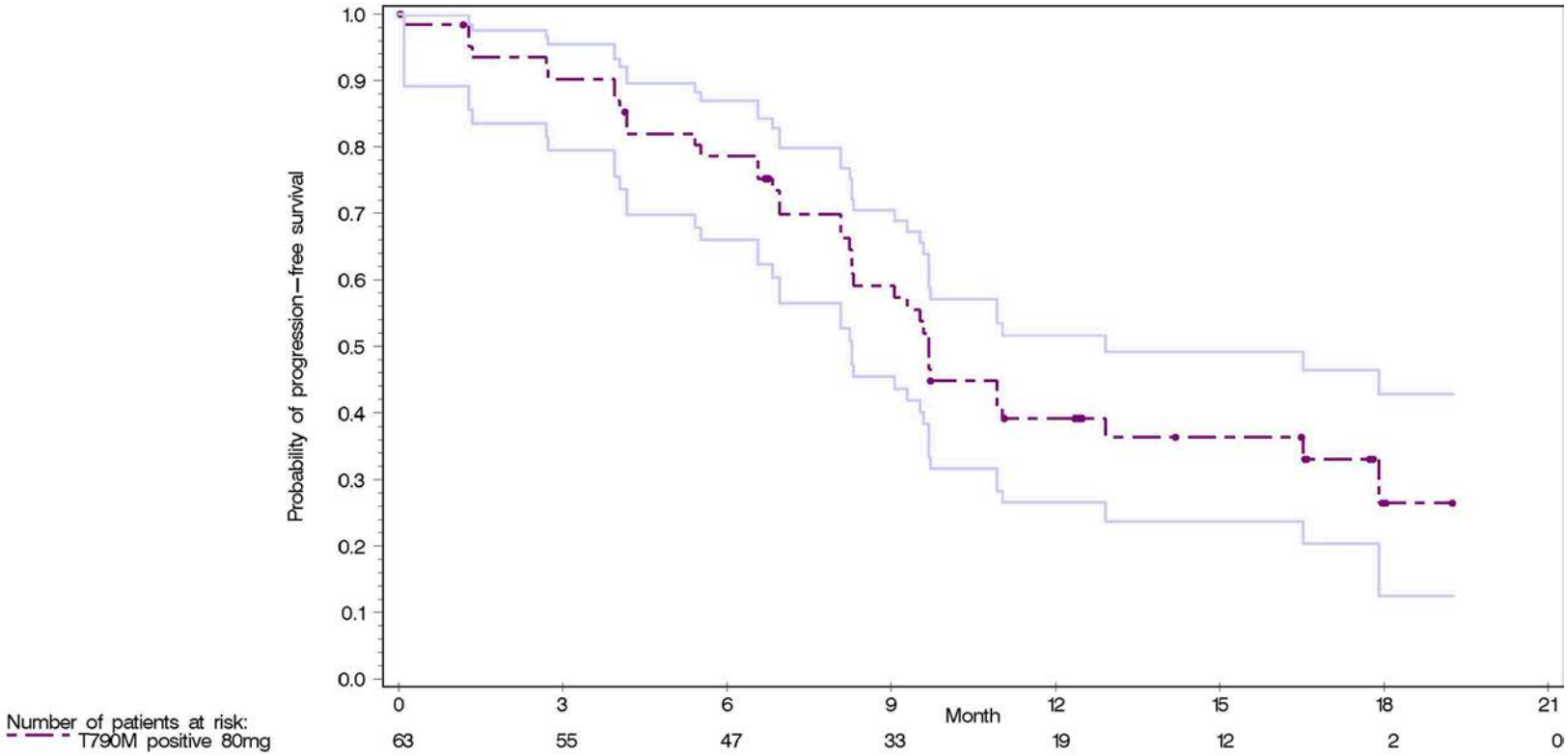
二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC で AZD9291 80 mg 群 63 例のうち、主治医判定に基づいた PFS 中央値は 9.7 カ月（95% CI：8.3～12.9 カ月）であった（図 15）（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の表 11.2.3.2 を参照）。Kaplan-Meier 推定無増悪生存率は 3 カ月時点で 90.2%（95% CI：79.5～95.5%）、6 カ月時点で 78.6%（95% CI：66.0～87.0%）、9 カ月時点で 59.1%（95% CI：45.4～70.5%）であった。

二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC で、AZD9291 80 mg 群 63 例の PFS 中央値は、AZD9291 全用量群と同程度であった（図 16）。二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者集団の全用量群 182 例における PFS 中央値は 9.7 カ月（95% CI：8.3～12.5 カ月）であった。無増悪生存率は 3 カ月時点で 86.9%（95% CI：80.8～91.2%）、6 カ月時点で 74.4%（95% CI：66.9～80.5%）、9 カ月時点で 55.7%（95% CI：47.2～63.3%）と推定された（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の表 11.2.3.2 を参照）。



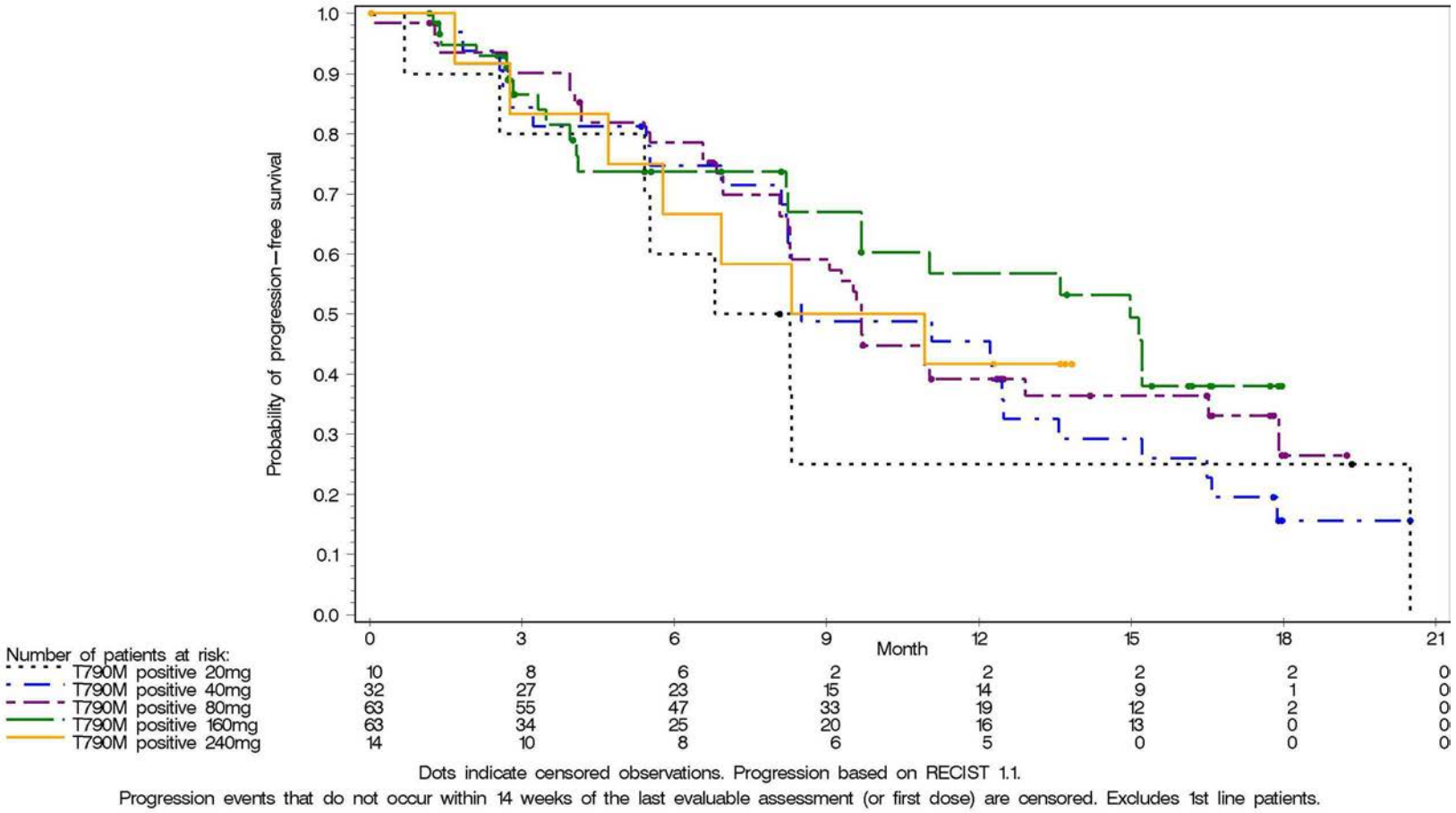
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の図 11.2.10.6.1（用量拡大期）から引用

図 14　　中央判定による PFS の Kaplan-Meier plot（二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者、AZD9291 80 mg 群）



AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の図 11.2.3.4.5（用量拡大期）から引用

図 15　　主治医判定による PFS の Kaplan-Meier plot（二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者、AZD9291 80 mg 群）



AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の図 11.2.3.4.1（用量拡大期）から引用

図 16　　主治医判定による PFS の Kaplan-Meier plot（二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者、AZD9291 全用量群）

2.7.3.3.4.2.5　　全生存期間（OS）

中央検査により EGFR T790M 変異陽性 NSCLC と確認され、AZD9291 80 mg を投与された二次治療以降の患者 63 例では、OS の中央値を算出できなかった（データカットオフ時点までの死亡は 8 例）（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の表 11.2.12.2 を参照）。生存率の Kaplan-Meier 推定値は 3 カ月時点で 96.8%（95% CI：87.9～99.2%）、6 カ月時点で 95.1%（95% CI：85.6～98.4%）、9 カ月時点で 93.1%（95% CI：82.5～97.4%）であった（表 52）。

EGFR T790M 変異陽性 NSCLC と確認された二次治療以降の患者 182 例における全用量群で結果は類似していた（表 52）。

日本人集団

最良総合効果

データカットオフ時点における、主治医判定による日本人患者の最良総合効果を表 53に示す。全用量の EGFR T790M 変異陽性評価可能症例 10 例のうち、最良総合効果が部分奏効（PR）であった患者は 7 例（70.0%）、安定（SD）であった患者は 3 例（30.0%）であった。80 mg 群における EGFR T790M 変異陽性評価可能症例 3 例のうち、最良総合効果が部分奏効（PR）であった患者は 2 例、安定（SD）であった患者は 1 例であった。

表 53　　T790M 変異状態別の最良総合効果 — 日本人集団（奏効解析対象集団、用量拡大期）

		例数（%）								
		二次治療以降の AZD9291 カプセル群								
		40 mg		80 mg		160 mg		全投与群		
奏効 / 非奏効	最良総合効果	T790M 陽性 1 例	T790M 陰性 1 例	T790M 陽性 3 例	T790M 陰性 4 例	T790M 陽性 6 例	T790M 陰性 3 例	T790M 陽性 10 例	T790M 陰性 8 例	合計 18 例
奏効	合計	0	0	2 (66.7)	2 (50.0)	5 (83.3)	1 (33.3)	7 (70.0)	3 (37.5)	10 (55.6)
	完全奏効 [a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	部分奏効 [a]	0	0	2 (66.7)	2 (50.0)	5 (83.3)	1 (33.3)	7 (70.0)	3 (37.5)	10 (55.6)
非奏効	合計	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	1 (16.7)	2 (66.7)	3 (30.0)	5 (62.5)	8 (44.4)
	安定（6 週以上）	1 (100.0)	0	1 (33.3)	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (30.0)	2 (25.0)	5 (27.8)
	進行	0	1 (100.0)	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	3 (37.5)	3 (16.7)

[a]　奏効が認められた 4 週間後に奏効の確認が必要
RECIST 第 1.1 版
AURA 試験の第 I 相パートの日本人サブグループ解析 表 11.2.1.8（用量拡大期）から引用

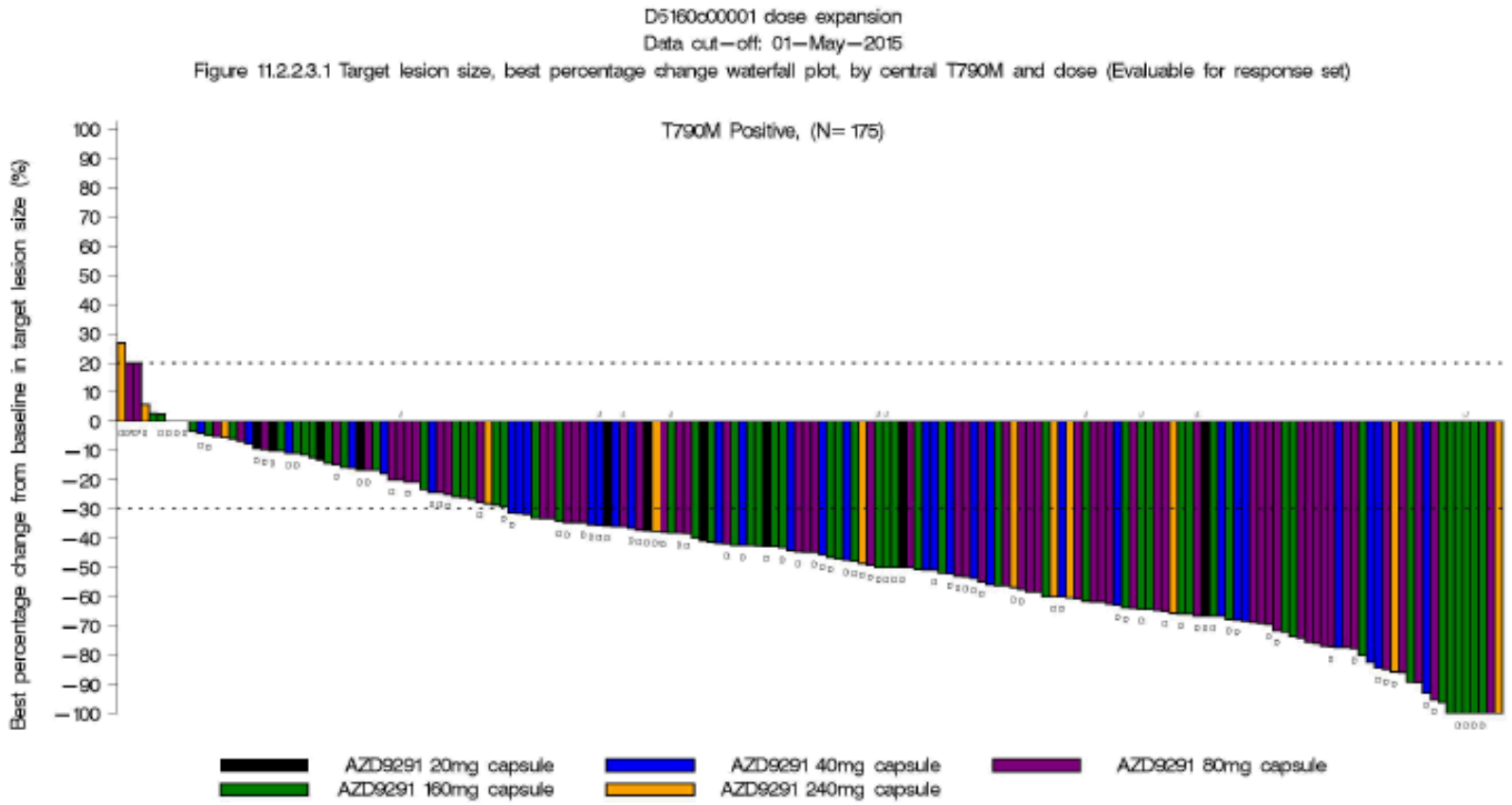
奏効期間

データカットオフ時点において、奏効がみられた T790M 変異陽性日本人患者 7 例について、奏効期間を以下に示す。

- 80 mg 群：[redacted]、奏効期間 421 日（13.8 カ月）。データカットオフ時点で奏効持続。
- 80 mg 群：[redacted]、奏効期間 251 日（8.2 カ月）。データカットオフ時点で奏効終了（進行）。
- 160 mg 群：[redacted]、奏効期間 421 日（13.8 カ月）。データカットオフ時点で奏効終了（進行）。
- 160 mg 群：[redacted]、奏効期間 379 日（12.5 カ月）。データカットオフ時点で奏効持続。
- 160 mg 群：[redacted]、奏効期間 64 日（2.1 カ月）。データカットオフ時点で奏効終了（進行）。
- 160 mg 群：[redacted]、奏効期間 215 日（7.1 カ月）。データカットオフ時点で奏効終了（進行）。
- 160 mg 群：[redacted]、奏効期間 43 日（1.4 カ月）。データカットオフ時点で奏効持続。

標的病変サイズのベースラインからの最良変化率

データカットオフ時点における、全体集団における二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性患者の標的病変サイズの最良変化率を図 17に示す。いずれの用量においても腫瘍縮小が示唆された（日本人患者を含む）。



J は日本人患者を表す。
AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期の日本人集団の図 11.2.2.3.1 から引用

図 17　二次治療以降の EGFR T790M 変異陽性患者における標的病変サイズの最良変化率の Waterfall plot ― 日本人集団（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期、奏効解析対象集団、用量別）

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

進行 NSCLC 患者における AZD9291 の推奨用量は 80 mg の 1 日 1 回経口投与である。推奨 1 日用量の選定は、頑健な非臨床及び臨床データに基づいている（詳細は第 5 部 5.3.5.3 項の用量設定の根拠を参照）。推奨用量の評価は最初のデータカットオフ日である 2014 年 12 月 2 日時点における AURA 試験の第 I 相パートの集積データに基づいている。

AURA 試験の第 I 相パートは適切な用量を選択することが可能なデザインとなっており、十分な例数の二次治療以降の進行 NSCLC 患者が用量漸増コホート（31 例）及び用量拡大コホート（252 例）に組み入れられ、合計 283 例に 20～240 mg の用量が投与された（第 5 部 5.3.5.3 項の用量設定の根拠を参照）。この 283 例には推奨 1 日用量の 80 mg をカプセル剤で投与された 103 例が含まれた。

AURA 試験の第 I 相パートのデータに基づき、有効性及び安全性に関する用量－反応モデリングを実施した。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）及び第 II 相試験［AURA 試験の第 II 相延長コホート（201 例）及び AURA2 試験（210 例）］のデータを利用した。

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 試験で治療を受けた患者は、治療適応患者の疾患状態（腫瘍の変異の有無を含む）及び人口統計学的特性を代表する集団である。推奨 1 日用量 80 mg の 1 日 1 回経口投与は、以下のデータにより裏付けられる。

非臨床データ：

- 単一変異（PC9、活性型 EGFR 変異陽性）及び二重変異（H1975、活性型 EGFR 変異陽性かつ EGFR T790M 変異陽性）細胞株の薬物動態／薬力学モデルにおいて、最大の腫瘍増殖抑制効果は臨床用量 80 mg に相当する投与量で得られることが示された。
- マウス異種移植の薬物動態－薬力学及び有効性を臨床薬物動態と統合する数学的モデリングにより、80 mg を超える用量による追加効果は少ないことが示された。
- 非臨床モデリングにより、80 mg の用量は脳転移に対して 40 mg よりも強力な抗腫瘍効果を有する可能性が高いことが示された。

臨床薬理データ：

- 母集団薬物動態解析に基づき、患者の年齢、性別、体重、民族又は喫煙の有無によって用量を調節する必要はなく、AZD9291 では固定用量の投与が適切であることが示された。
- 80 mg 1 日 1 回投与で最も低い曝露量を示した患者の AZD9291 曝露量は、20 mg を 1 日 1 回投与した場合の定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の幾何平均値の約 2 倍であった。したがって、80 mg 投与により、臨床効果が確認された 20 mg を超える曝露量が得られることが示された。

臨床的有効性：

- 臨床有効性は 20 mg～240 mg の用量範囲で認められた。用量 160 mg 以上を投与しても追加の有効性が得られる可能性は低いことが示唆された。
- 第 I 相試験及び第 II 相試験における奏効率の高さ及び奏効の程度（腫瘍縮小効果）から、用量 80 mg で十分な臨床的有効性が得られることが示された。第 I 相試験では、用量 80 mg で臨床的に意味のある奏効の持続性と PFS に対する大きな効果が認められた。

- 用量 40 mg においても、高い客観的奏効率及び腫瘍縮小が観察されたが、曝露量の薬物動態学的変動を考慮すると、用量 40 mg では一部の患者で検討された最低用量（20 mg）と同程度の曝露量となり、減量には限度があると考えられた。

臨床的安全性：

以下の理由により、AZD9291 は 80 mg を超える 1 日投与量では忍容性が低下することが示唆された。

- 80 mg を超える用量では 80 mg と比較して皮膚障害、爪に対する影響及び下痢の発現率が約 2 倍に増加し、用量 160 mg 及び 240 mg では Grade 3 以上の重度のこれらの事象がより高頻度に発現した。
- 用量 160 mg（19.4%）及び 240 mg（57.1%）では、80 mg（1.0%）と比較して有害事象による減量回数が大幅に増加した。

以上より、用量 160 mg 及び 240 mg は 80 mg と比較して、忍容性が明らかに低く、有効性のベネフィットも認められなかった。20、40 及び 80 mg で臨床効果が示されているが、これらの用量では臨床的な重要性は限定的であるものの発疹及び下痢に用量反応性が認められている。薬物動態に患者間変動があること、並びに AZD9291 の投与対象が進行癌であることを考えると、できるだけ多くの EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者の全身及び脳内の両方で AZD9291 の至適曝露量が得られる可能性の高い用量を選択することが重要である。

推奨 1 日用量の 80 mg は、EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者において臨床効果を最大化すると同時に、副作用の発現率や重症度、並びに用量変更回数を最小化する良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。この用量により、患者間変動に関係なく臨床的に有効な用量を投与することができ、主治医は必要に応じて減量が可能となる。必要に応じて、用量調節に関するガイダンスを添付文書案に記載する。

この用量の根拠となるデータの詳細を第 5 部 5.3.5.3 項の用量設定の根拠に記載する。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

現在のところ、EGFR-TKI 獲得耐性をもたらす EGFR T790M 変異を標的として承認されている治療法はない。申請効能・効果である、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR T790M 変異を有する局所進行又は転移を有する NSCLC の成人患者の治療に対する本剤 80 mg の投与は、完治を目指す治療法ではない。

AZD9291 の治療適応患者集団において利用可能な治療選択肢の臨床効果は極めて限定的であるだけでなく、EGFR-TKI による前治療が無効であった後に奏効した患者集団でもその奏効期間が短い点に留意すべきである。文献によると、白金製剤を含む 2 剤併用化学療法が奏効した患者の割合は 20～30%であり、その奏効期間も短く、LUX-LUNG 3 試験（Sequist et al 2013）及び LUX-LUNG 6 試験（Wu et al 2014）では 4～5 カ月と報告されている。単剤化学療法の奏効期間中央値を報告した文献はないが、その奏効率は低く（約 10%）、PFS 中央値は約 2～3 カ月である。EGFR-TKI の再投与による奏効率も低く、PFS 中央値は短い。

文献データに基づき、AZD9291 の有効性の持続期間は現在利用可能な治療法と比較して長いと判断するのが妥当である。

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]

2.7.4 臨床的安全性

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 9
2.7.4.1 医薬品への曝露 11
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた試験及び併合解析の概要 11
2.7.4.1.1.1.1 進行 NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験 11
2.7.4.1.1.1.2 進行 NSCLC 患者を対象とした第 I 相試験 12
2.7.4.1.1.1.3 健康被験者を対象とした第 I 相臨床薬理試験 14
2.7.4.1.1.2 進行中の試験（本申請資料の安全性情報に含めない） 14
2.7.4.1.1.3 データカットオフ 15
2.7.4.1.1.4 市販後データ 15
2.7.4.1.1.5 クラスエフェクト 19
2.7.4.1.1.6 非臨床所見 19
2.7.4.1.1.7 安全性データの収集及び評価方法 21
2.7.4.1.1.7.1 安全性データの収集時期 22
2.7.4.1.1.7.2 人口統計学的及び他のベースライン特性データ 22
2.7.4.1.1.7.3 有害事象の定義と報告 22
2.7.4.1.1.7.4 毒性の管理 24
2.7.4.1.1.7.5 安全性データの用語及びコード化 24
2.7.4.1.1.7.6 個別症例の詳細 25
2.7.4.1.1.7.7 安全性に関わる臨床検査項目 26
2.7.4.1.1.7.8 バイタルサイン、心電図、左室駆出率及び身体所見 26
2.7.4.1.1.7.9 安全性レビュー委員会及び治験運営委員会の役割 27
2.7.4.1.1.7.10 ILD 剖検報告書 29
2.7.4.1.1.7.11 薬物-薬物相互作用の解析 29
2.7.4.1.1.7.12 データの取扱い及び統計解析 29
2.7.4.1.1.7.13 過量投与の定義 30
2.7.4.1.1.8 安全性データに用いた個々の試験の詳細 31
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 31
2.7.4.1.2.1 全般的な曝露状況：第 II 相試験 31
2.7.4.1.2.2 全般的な曝露状況：AURA 試験の第 I 相パート 37
2.7.4.1.2.2.1 二次治療以降のカプセル群（用量漸増期） 37
2.7.4.1.2.2.2 二次治療以降のカプセル群（用量拡大期） 38
2.7.4.1.2.2.3 一次治療のカプセル群 38
2.7.4.1.2.2.4 二次治療以降の錠剤群 38
2.7.4.1.2.2.5 日本人集団 40
2.7.4.1.2.2.6 健康被験者を対象とし完了した第 I 相臨床薬理試験 40
2.7.4.1.2.2.7 全般的な曝露状況：臨床開発プログラム 40
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 41

2.7.4.1.3.1 患者の人口統計学的特性：第 II 相試験 41
2.7.4.1.3.2 人口統計学的特性：AURA 試験の第 I 相パート 44
2.7.4.1.3.3 ベースラインの疾患特性：第 II 相試験 44
2.7.4.1.3.4 ベースラインの疾患特性：AURA 試験の第 I 相パート 45
2.7.4.1.3.5 NSCLC 治療歴：第 II 相試験 45
2.7.4.1.3.6 NSCLC 治療歴：AURA 試験の第 I 相パート 47
2.7.4.2 有害事象 48
2.7.4.2.1 有害事象の解析 48
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 57
2.7.4.2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象：第 II 相試験 57
2.7.4.2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象：AURA 試験の第 I 相パート 59
2.7.4.2.1.1.3 Grade 3 以上の有害事象：第 II 相試験 65
2.7.4.2.1.1.4 Grade 3 以上の有害事象：AURA 試験の第 I 相パート 69
2.7.4.2.1.2 死亡 71
2.7.4.2.1.2.1 死亡：第 II 相試験 71
2.7.4.2.1.2.2 死亡：AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期 75
2.7.4.2.1.2.3 死亡：AURA 試験の第 I 相パート（その他のコホート） 80
2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象 81
2.7.4.2.1.3.1 重篤な有害事象：第 II 相試験 81
2.7.4.2.1.3.2 重篤な有害事象：AURA 試験の第 I 相パート 83
2.7.4.2.1.4 投与中止、減量又は休薬に至った有害事象並びにその他の注目すべき有害事象 86
2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象 86
2.7.4.2.1.4.2 減量に至った有害事象 88
2.7.4.2.1.4.3 休薬に至った有害事象 90
2.7.4.2.1.4.4 その他の注目すべき有害事象 93
2.7.4.2.1.4.5 因果関係が否定できない有害事象 96
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 97
2.7.4.2.1.5.1 下痢 98
2.7.4.2.1.5.2 皮膚に対する影響 103
2.7.4.2.1.5.3 爪に対する影響 114
2.7.4.2.1.5.4 間質性肺疾患 117
2.7.4.2.1.5.5 心臓に対する影響 128
2.7.4.2.1.5.6 眼に対する影響 156
2.7.4.2.1.5.7 肝胆道系障害又は肝機能に関する血液生化学検査 161
2.7.4.2.1.5.8 腎障害又は腎機能に関する血液生化学検査 170
2.7.4.2.1.5.9 上部消化管（及び鼻粘膜）炎症（口内炎を含む） 172
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 176
2.7.4.3 臨床検査値の評価 176
2.7.4.3.1 血液学検査 177
2.7.4.3.1.1 血液学検査値：第 II 相試験 177
2.7.4.3.1.2 血液学検査関連の有害事象：第 II 相試験 185
2.7.4.3.1.3 血液学検査値：AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期 189
2.7.4.3.1.4 血液学検査関連の有害事象：AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期 190

2.7.4.3.2 血液生化学検査 192
2.7.4.3.2.1 肝機能に関する血液生化学検査 192
2.7.4.3.2.2 腎機能に関する血液生化学検査 192
2.7.4.3.2.3 全般的な血液生化学検査 193
2.7.4.3.2.4 尿検査 199
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 199
2.7.4.4.1 バイタルサイン 199
2.7.4.4.1.1 バイタルサイン及び身体所見の経時的変化 199
2.7.4.4.1.2 安全性に関連する他の観察項目 200
2.7.4.4.1.3 心電図 201
2.7.4.4.1.4 左室駆出率 201
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 201
2.7.4.5.1 内因性要因 201
2.7.4.5.1.1 性別 202
2.7.4.5.1.2 人種 202
2.7.4.5.1.3 年齢 203
2.7.4.5.1.4 ベースラインの体表面積 204
2.7.4.5.1.5 ベースラインの WHO performance status 204
2.7.4.5.1.6 高血圧の合併 204
2.7.4.5.1.7 治療ライン（二次治療又は三次治療以降） 205
2.7.4.5.1.8 腎機能 205
2.7.4.5.1.9 肝機能 205
2.7.4.5.2 外因性要因 206
2.7.4.5.2.1.1 喫煙歴 206
2.7.4.5.2.1.2 スタチン剤の併用 206
2.7.4.5.3 薬物相互作用 206
2.7.4.5.3.1 食事による影響 206
2.7.4.5.3.2 薬物-薬物相互作用 207
2.7.4.5.3.2.1 制酸剤との併用 207
2.7.4.5.3.2.2 スタチン剤の併用 207
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 207
2.7.4.5.5 過量投与 208
2.7.4.5.6 薬物乱用 209
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 209
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 209
2.7.4.6 市販後データ 209

表目次

表 1　AZD9291 の安全性評価に用いた臨床試験の概要 16
表 2　安全性臨床検査項目（第 II 相試験） 26
表 3　曝露期間（FAS）（第 II 相試験） 33
表 4　AZD9291 の休薬及び減量（FAS）（第 II 相試験） 34
表 5　曝露期間-日本人集団（FAS）（第 II 相試験） 35
表 6　AZD9291 の休薬及び減量-日本人集団（FAS）（第 II 相試験） 36
表 7　曝露期間（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期） 39
表 8　完了した第 I 相臨床薬理試験における AZD9291 の投与例数 40
表 9　累積曝露例数の推定 41
表 10　人口統計学的特性（FAS）（第 II 相試験） 41
表 11　人口統計学的特性-日本人集団（FAS）（第 II 相試験） 43
表 12　有害事象の分類別発現例数（FAS）（第 II 相試験） 50
表 13　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期） 53
表 14　有害事象の分類別発現例数-日本人集団（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート） 55
表 15　主な有害事象（発現率 10%以上）（FAS）（第 II 相試験） 58
表 16　主な有害事象（発現率 10%以上）（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期） 60
表 17　主な有害事象（発現率 15%以上）--日本人集団（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート） 63
表 18　Grade 3 以上の有害事象（FAS）（第 II 相試験） 66
表 19　Grade 3 以上の有害事象（発現率 1%以上）（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期） 70
表 20　死亡の要約（FAS）（第 II 相試験） 71
表 21　死亡に至った有害事象発現例一覧（FAS）（第 II 相試験） 72
表 22　死亡の要約-日本人集団（FAS）（第 II 相試験） 75
表 23　死亡の要約（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期） 77
表 24　死亡に至った有害事象発現例一覧（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期） 78
表 25　重篤な有害事象（発現例数 2 例以上）（FAS）（第 II 相試験） 82
表 26　重篤な有害事象-日本人集団（FAS）（第 II 相試験） 83
表 27　重篤な有害事象（発現例数 2 例以上）（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期） 85
表 28　投与中止に至った有害事象-日本人集団（FAS）（第 II 相試験） 87
表 29　投与中止に至った有害事象（発現例数 1 例以上）（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期） 88
表 30　休薬に至った有害事象-日本人集団（FAS）（第 II 相試験） 92
表 31　因果関係が否定できない主な有害事象（FAS）（第 II 相試験） 96
表 32　因果関係が否定できない主な有害事象-日本人集団（FAS）（第 II 相試験） 96

表 33　皮膚に対する影響（グループ化事象）（FAS）（第 II 相試験）.....104
表 34　皮膚に対する影響（グループ化事象）-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）.....106
表 35　皮膚反応の種類別 CTCAE Grade 別有害事象（FAS）（第 II 相試験）.....109
表 36　爪に対する影響（グループ化事象）-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）.....115
表 37　ILD（グループ化事象）発現例一覧（全試験）（データカットオフ日：2015 年 6 月 1 日）.....120
表 38　ILD の発現状況（全試験）（データカットオフ日：2015 年 6 月 1 日）.....123
表 39　ILD リスク因子解析（FAS）－全体集団（AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）.....125
表 40　ILD リスク因子解析（FAS）－日本人集団（AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）.....127
表 41　左室駆出率減少が認められた症例一覧（FAS）（第 II 相試験）.....130
表 42　投与 6 週に投与後の複数時点の平均 QTcF 間隔を評価した共分散分析の要約（QTc 解析対象集団）（AURA2 試験）.....136
表 43　投与 6 週に投与後の複数時点の平均 QTcF 間隔を評価した共分散分析の要約-日本人集団（QTc 解析対象集団）（AURA2 試験）.....137
表 44　投与期間中の QTcF 間隔（QTc 解析対象集団）（AURA2 試験）.....140
表 45　投与期間中の QTcF 間隔（FAS）（AURA 試験の第 II 相延長コホート）.....145
表 46　心臓関連事象の分類別発現例数（FAS）（第 II 相試験）.....147
表 47　2 例以上にみられた器官別大分類の心臓障害に属する有害事象（FAS）（第 II 相試験）.....148
表 48　Grade 3 以上の心臓関連事象又は重篤な心臓関連事象（FAS）（第 II 相試験）.....149
表 49　左室駆出率に重大な変化が見られた症例一覧（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）.....150
表 50　投与期間中の QTcF 間隔（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）.....153
表 51　眼に対する影響（グループ化事象）（FAS）（第 II 相試験）.....158
表 52　眼に対する影響（グループ化事象）-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）.....159
表 53　CTCAE Grade 3 以上の肝胆道系有害事象（FAS）（第 II 相試験）.....162
表 54　器官別大分類の臨床検査（肝臓関連）に属する有害事象（FAS）（第 II 相試験）.....163
表 55　投与期間中の CTCAE Grade の最大変化 ベースラインからの悪化（FAS）（第 II 相試験）.....164
表 56　投与期間中の CTCAE Grade の最大変化 ベースラインからの悪化-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）.....165
表 57　血液生化学検査に基づく投与期間中の最大 CTCAE Grade（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）.....168
表 58　上部消化管炎症（グループ化事象）（FAS）（第 II 相試験）.....174

表 59　上部消化管炎症（グループ化事象）-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）.....175
表 60　血液学検査に基づく投与期間中の CTCAE Grade の最大変化 ベースラインからの悪化（FAS）（第 II 相試験）.....177
表 61　血液学検査に基づく投与期間中の CTCAE Grade の最大変化（ベースラインからの悪化）-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）.....178
表 62　器官別大分類の血液およびリンパ系障害及び臨床検査（血液学検査関連）に属する有害事象（FAS）（第 II 相試験）.....185
表 63　器官別大分類の血液およびリンパ系障害及び臨床検査（血液学検査関連）に属する有害事象-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）.....186
表 64　血液学検査に基づく投与期間中の最大 CTCAE Grade（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）.....189
表 65　器官別大分類の血液およびリンパ系障害及び器官別大分類の臨床検査（血液学検査関連）に属する有害事象（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）.....191
表 66　投与期間中の CTCAE Grade の最大変化 ベースラインからの悪化（FAS）（第 II 相試験）.....194
表 67　投与期間中の CTCAE Grade の最大変化 ベースラインからの悪化-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）.....195
表 68　血液生化学検査に関連する有害事象（FAS）（第 II 相試験）.....196
表 69　血液生化学検査に関連する有害事象-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）.....196
表 70　血液生化学検査に基づく投与期間中の最大 CTCAE Grade（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）.....198
表 71　血液生化学検査値に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）.....198
表 72　発現率に 2 倍または 10%以上の差が認められた有害事象（人種別）.....203

図目次

図 1　下痢（基本語）の有病率プロット（FAS）（第 II 相試験）.....100
図 2　発疹及びざ瘡（グループ化事象）の有病率プロット（FAS）（第 II 相試験）.....108
図 3　QTcF 間隔のベースライン値からの変化の箱ひげ図（QTc 解析対象集団）（AURA2 試験）.....138
図 4　QTcF 間隔のベースライン値からの変化の箱ひげ図-日本人集団（FAS）（AURA2 試験）.....139
図 5　QTcF 間隔のベースライン値からの変化の箱ひげ図（FAS）（AURA 試験の第 II 相延長コホート）.....143
図 6　QTcF 間隔のベースライン値からの変化の箱ひげ図-日本人集団（FAS）（AURA 試験の第 II 相延長コホート）.....144
図 7　QTcF への影響における用量依存性の徴候（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）.....154

図 8　血液学検査値：血小板絶対値の箱ひげ図（FAS）（第 II 相試験）.....180
図 9　血液学検査値：血小板絶対値の箱ひげ図-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）.....181
図 10　血液学検査値：好中球絶対値の箱ひげ図（FAS）（第 II 相試験）.....183
図 11　血液学検査値：好中球絶対値の箱ひげ図-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）.....184

略語及び専門用語一覧表

本概要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
ALP	アルカリホスファターゼ
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
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
^{14}C	炭素 14 又は放射性炭素
C_{max}	最高血漿中濃度
CT	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	チトクロム P450
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 T790M 変異
EORTC	欧州癌研究治療機関
FAS	最大の解析対象集団
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HER2	ヒト上皮成長因子受容体 2
HRCT	高解像度コンピュータ断層撮影
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
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
ms	ミリ秒
MUGA	心臓超音波検査
NCI	米国国立癌研究所
NSCLC	非小細胞肺癌
PD	進行
PR	心電図における P 波の始めから QRS 波の始めまでの間隔
PRO	被験者の自己評価による医療効果
PRO-CTCAE	患者自己評価式の有害事象共通用語規準
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RR	心電図上連続する 2 つの R 波間の間隔
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
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
QRS	心電図上の Q の始まりから S の終りまでに要する時間

略語及び専門用語	用語の説明
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
QTcB	Bazett 式により心拍数について補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia 法により補正した QT 間隔
QTcR	Ollerstam 式により心拍数について補正した個々の動物の QT 間隔
SMQ	MedDRA 標準検索式
SRC	安全性レビュー委員会
T790M	EGFR 遺伝子エクソン 20 の 790 番目のアミノ酸であるスレオニンがメチオニンへ置換された二次的 EGFR 点突然変異
WHO	世界保健機関

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた試験及び併合解析の概要

AZD9291 の申請効能・効果を裏付けるベネフィット・リスク評価のために実施した安全性評価は、進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした単群第 II 相試験 2 試験（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）及び第 I 相試験（AURA 試験の第 I 相パート）に基づいている。申請予定の市販製剤を推奨 1 日用量で投与したときの安全性プロファイルを検討するにあたっては、最長 11.6 カ月にわたって投与した第 II 相 2 試験のデータ（表 3）が最も直接的な情報を提供すると考えられるが、より長期間にわたって投与したときの本剤の特徴を検討するには、AURA 試験の第 I 相パートのデータ［試験全体としては最長 24.9 カ月（759 日）［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.1.1（用量漸増期）を参照］、用量拡大期においては最長 21.6 カ月（656 日）］（表 7）を評価することが妥当であると考えられる。なお、弊社は、上記の長期データが、本剤の安全性プロファイルを検討する上で重要なデータであると考える。

本概要では、日本人集団は症例報告書で民族が「日本人」となっており、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」）と定義する。この定義に基づき、海外の実施医療機関で組み入れられた民族的に「日本人」である患者は、本概要での日本人集団から除外した。

2.7.4.1.1.1.1.1 進行 NSCLC 患者を対象とした第 II 相試験

AURA 試験の第 II 相延長コホートと AURA2 試験は、データの再現性を得るために前方視的に計画された試験であり、両試験は患者集団（選択基準、二次治療群と三次治療以降群の患者の割合）、試験の実施、用量及び製剤（80 mg 錠剤）、評価項目の点でほぼ同一の試験デザインであった。

AURA 試験の第 II 相延長コホート

AURA 第 I 相試験の第 II 相パートである AURA 試験の第 II 相延長コホートは、AURA 試験の第 I 相パートを延長した単群、非盲検、非無作為化試験であり、以下のいずれかの治療を受けた後に進行が認められた、上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子エクソン 20 の 790 番目のアミノ酸であるスレオニンがメチオニンへ置換された二次的 EGFR 点突然変異（T790M）変異陽性進行 NSCLC 患者 201 例に AZD9291 80 mg を 1 日 1 回経口投与したときの安全性及び有効性を評価した。

- 1 種類の EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療（化学療法未治療）
- EGFR-TKI と少なくとも 1 種類の他治療（2 剤併用細胞障害性化学療法など）

AURA 試験の第 II 相延長コホートでは、日本人患者 35 例が AZD9291 80 mg の投与を受けた。

AURA2 試験

第 II 相、単群、非盲検、非無作為化試験であり、以下のいずれかの治療を受けた後に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性進行 NSCLC 患者 210 例に AZD9291 80 mg を 1 日 1 回経口投与したときの安全性及び有効性を評価した。

- 1 種類の EGFR-TKI による治療後（化学療法未治療）
- EGFR-TKI による治療に加え白金製剤を含む 2 剤併用化学療法（追加レジメンも可）又は免疫療法

AURA2 試験では、日本人患者 45 例が AZD9291 80 mg の投与を受けた。

併合解析

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の試験デザインはほぼ同一であることから、申請効能・効果に関する AZD9291 の安全性及び忍容性プロファイルを評価する上で、感度及び精度を向上させるため、両試験を同一の試験方法を用いた個々の試験として評価するよりも両試験の安全性データを併合して解析した。

これらの第 II 相試験データは AZD9291 80 mg を投与された合計 411 例の患者から得られたものである。本概要では、主にこの 411 例の患者データを基に解析を行った（第 II 相試験 2 試験の組入れ基準の比較については、臨床的有効性 2.7.3.3.1.1 項を参照）。

安全性データについて以下に示した評価を可能にするために、第 II 相試験のデータを併合したデータセットを作成した。

- AZD9291 の安全性及び忍容性プロファイルの概要を示すこと。
- 発現率の低い事象（死亡、稀な事象、重要な潜在的リスク、注目すべき有害事象及び特定の臨床検査値異常など）について要約する際の感度及び精度を向上させること。
- 内因性及び外因性要因に関するサブグループ解析を実施すること。

第 II 相試験 2 試験のデータは、併合解析結果とともに並べて比較することで、2 試験間の一貫性を評価することが可能となる［内因性及び外因性要因に関するサブグループ解析（サブグループ別の第 II 相併合データの要約のみを示す）、並びにバイタルサイン、心電図及び左室駆出率データ、特定の臨床検査値等（併合せず個々の第 II 相試験を示す）は除く］。本手法は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議ガイドライン［ICH ガイドライン M4E (R1) 2002 年］に合致している。

日本人集団

本概要では、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験で得られた合計 80 例の日本人患者［三次治療以降の患者 68 例（85.0%）及び二次治療患者 12 例（15.0%）］の併合データについても示した。

2.7.4.1.1.1.2 進行 NSCLC 患者を対象とした第 I 相試験

AURA 試験の第 I 相パート

AURA 試験の第 I 相パートは、ヒトを対象とした最初の非盲検単群多施設共同試験であり、用量漸増期及び用量拡大期から構成された。EGFR-TKI による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者を対象とした、AZD9291 の安全性、忍容性、最大耐量、生物学的有効量、薬物動態、及び予備的抗腫瘍効果を評価した。本試験には、EGFR T790M 変異の有無で選択した二次治療以降の患者からなる複数の用量拡大コホートも含まれていた。

AZD9291 の初期製剤はカプセル剤であり、本試験の用量漸増期及び用量拡大期にこのカプセル剤を用いた。用量漸増期及び用量拡大期は、EGFR-TKI による前治療歴（その他の前治療歴の有無は問わない）がある患者を対象とした。

治験実施計画書の改訂 1（2013 年 3 月 29 日）により一次治療の活性型 EGFR 変異陽性進行 NSCLC 患者からなる別の用量拡大コホートを追加し、AZD9291 のカプセル剤を投与した。

また、EGFR-TKI による前治療歴（その他の前治療歴の有無は問わない）がある患者 12 例から成るコホートに、AZD9291 の錠剤を投与した。治験実施計画書の改訂 4（2014 年 8 月 26 日）により日本のみの Cytology コホート 28 例（細胞診サンプルで T790M 変異陽性が確認された患者）を追加し、AZD9291 の錠剤を投与し、AZD9291 の有効性を探索した。錠剤群から得られたデータは、カプセル群のデータとの併合解析を行わなかった。

本概要には、第 II 相試験の併合データセットで得られた主な安全性評価結果の追加情報として AURA 試験の第 I 相パートのデータを示した。主に寄与する AURA 試験の第 I 相パートの安全性データは、用量拡大期の二次治療以降カプセル群から得られたデータである。その他のコホート（用量漸増コホート、一次治療群、錠剤群〔米国〕及び錠剤群〔日本：Cytology〕）から得られた安全性の詳細情報は、特定の重要な安全性に関わる徴候である場合に限り本概要中に示す。AURA 試験の第 I 相パートの全コホートの安全性データは、治験総括報告書に記載のとおりである（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 相パートの治験総括報告書には、以下のデータが含まれる。

- 2015 年 5 月 1 日のデータカットオフ時点で最長 20 カ月間の AZD9291 投与を受けた患者の曝露データを含む、AZD9291 を長期間投与したときの安全性データ
- **用量漸増期：**AURA 試験の第 I 相パートの用量漸増期に用量 20 mg（6 例）、40 mg（6 例）、80 mg（6 例）、160 mg（6 例）又は 240 mg（7 例）の AZD9291 カプセル剤を 1 日 1 回投与された、二次治療以降のカプセル群 31 例（EGFR T790M 変異の有無を問わない）の安全性データ
- **用量拡大期：**AURA 試験の第 I 相パートの用量拡大期に用量 20 mg（15 例）、40 mg（52 例）、80 mg（97 例）、160 mg（93 例）又は 240 mg（14 例）の AZD9291 カプセル剤を投与された、二次治療以降のカプセル群 271 例（EGFR T790M 変異の有無を問わない）の安全性データ。EGFR T790M 変異陽性及び EGFR T790M 変異陰性の患者間に安全性における差異が生じる可能性を示す生物学的根拠はなく、臨床的にも実質的な差異は確認されていないことから、特定の解析は変異の有無に関わらず第 I 相パートのデータを併合して行った。
- 一次治療群：AZD9291 カプセル剤を 80 mg（30 例）又は 160 mg（30 例）で 1 日 1 回投与された一次治療群の未治療患者 60 例の安全性データ
- AZD9291 80 mg 錠剤を 1 日 1 回投与した二次治療以降の錠剤群 12 例の安全性データ
- Cytology コホート（日本のみ）：二次治療以降の T790M 変異陽性患者（細胞診で確認）で AZD9291 錠剤 80 mg を投与されたコホート 28 例（日本人のみ）の安全性データ。

日本人集団

AURA 試験の第 I 相パートの用量漸増期では、日本人患者計 6 例が AZD9291 カプセル剤の 1 日 1 回投与を受けた。T790M 変異の有無で患者を選別しなかった。内訳は 40 mg 群 2 例、80 mg 群 1 例、160 mg 群 2 例、240 mg 群 1 例であった。AURA 試験の第 I 相パートの用量拡大期では、日本人患者計 33 例が AZD9291 カプセル剤の 1 日 1 回投与を受け、その内訳は二次治療以降の患

者 18 例（40 mg 群 2 例、80 mg 群 7 例及び 160 mg 群 9 例）及び一次治療の患者 15 例（80 mg 群 7 例及び 160 mg 群 8 例）であった。

2.7.4.1.1.1.3 健康被験者を対象とした第 I 相臨床薬理試験

以下の健康被験者を対象とした第 I 相臨床薬理試験から得られた安全性及び忍容性データについて、新たな又は予想外の所見がないか評価した。臨床薬理試験（試験 D5160C00005、試験 D5160C00010 及び試験 D5160C00011）に日本人健康被験者は組み入れられなかった。

試験 D5160C00005：健康男性被験者を対象に AZD9291 の異なる経口製剤間での相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する逐次デザイン、非盲検、単施設第 I 相試験

試験 D5160C00011：健康男性被験者を対象に[^{14}C]-AZD9291 を経口投与したときの薬物動態及びマスバランスを評価する非無作為化、非盲検、単施設第 I 相試験

試験 D5160C00010：健康男性被験者を対象に AZD9291 を 80 mg の用量で単独投与したとき及びオメプラゾールと併用投与したときの AZD9291 の体内動態を評価する fixed sequence デザイン、非盲検、第 I 相試験

2.7.4.1.1.2 進行中の試験（本申請資料の安全性情報に含めない）

AZD9291 を用いた進行中の試験から、本剤のベネフィット・リスク評価に実質的に影響を及ぼす新規の安全性情報は報告されていない。

以下の試験は進行中であるが本申請資料には含まれない。

患者を対象とした進行中の試験

AURA3 第 III 相試験（試験 D5160C00003）

EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性進行 NSCLC 患者（化学療法未治療）を対象に二次治療として、AZD9291 を投与したときの安全性及び有効性を、白金製剤を含む 2 剤併用化学療法（ペメトレキセド 500 mg/m^2 + カルボプラチン AUC 5 mg/mL/分又はペメトレキセド 500 mg/m^2 + シスプラチン 75 mg/m^2）と比較した非盲検無作為化第 III 相試験。本試験には日本の医療機関も参加している。

TATTON 第 Ib 相試験（試験 D5160C00006）

EGFR-TKI による治療後に病勢進行が認められた活性型 EGFR 変異陽性進行 NSCLC 患者に AZD9291 と用量を漸増した新規治療薬を併用投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び予備的抗腫瘍効果を評価する多群非盲検多施設共同第 Ib 相試験（TATTON 試験）。本試験には日本の医療機関も参加している。

TATTON 試験では、活性型 EGFR 変異陽性進行 NSCLC 患者に対して AZD9291 をその他の新規治療薬と併用投与したときの予備的安全性及び有効性を評価している。この試験で選択した新規治療薬が別のシグナル伝達経路［分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）／細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）キナーゼ（MEK）］又は耐性機序［上皮間葉移行（MET）］を阻害することで相乗作用が得られる可能性があるとともに、免疫チェックポイント阻害剤［抗 Programmed death-ligand 1（CD274）抗体（PD-L1 抗体）］と併用する機会が得られる。

FLAURA 第 III 相試験（D5160C00007）

活性型 EGFR 変異陽性局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象に一次治療における AZD9291 と標準治療の EGFR-TKI の有効性及び安全性を比較する二重盲検無作為化第 III 相試験。本試験には日本の医療機関も参加している。

進行中の臨床薬理試験

上述の試験に加えて、患者及び健康被験者を対象とした複数の臨床薬理試験が進行中であるが、特定の重要な安全性に関わる徴候が認められない限り、本申請資料の安全性データには含まれない。これらの試験に関する追加の詳細情報は、臨床薬理試験 2.7.2 項の表 1 に示す。進行中の臨床薬理試験には日本の医療機関は参加していない。

未承認薬へのアクセスプログラム

本プログラムからは、AZD9291 の安全性プロファイルに変更を要する新規又は重要な安全性情報は特定されなかった。

2.7.4.1.1.3　データカットオフ

本文書における AURA 試験及び AURA2 試験の結果は、2015 年 5 月 1 日時点の最新カットオフデータに基づいている。但し、間質性肺疾患（ILD）又は ILD の可能性のある症例に関連する情報は、ILD 様事象（グループ化事象）の重篤性及び頻度の低さを考慮して、可能な限り正確な情報を提供するために、進行中の臨床開発プログラムから得られた ILD 様事象及び全般的な曝露状況に関して、2015 年 6 月 1 日（非公式データカットオフ）時点の予備的な最新安全性データを示している。

2.7.4.1.1.4　市販後データ

AZD9291 が市販されている国はないため、本概要に市販後データは含まれない。

AZD9291 の安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 1に示した。

表 1　　AZD9291 の安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号	試験デザイン	例数	患者集団
曝露量、有害事象及び臨床検査値の主な評価に用いた臨床試験			
安全性併合解析データに用いた第 II 相試験			
D5160C00001（AURA 試験の第 II 相延長コホート）	AURA 試験の第 II 相コホートである単群非盲検非無作為化第 II 相試験 主要目的： AZD9291 の安全性、忍容性及び有効性（客観的奏効率）を検討する。	二次治療以降の AZD9291 80 mg 群 201 例（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等）の両方（三次治療以降群、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）	単群非盲検非無作為化第 II 相試験 主要目的： AZD9291 の有効性（客観的奏効率）を評価する。 安全性の副次的目的： AZD9291 の安全性及び忍容性プロファイルを評価する。	二次治療以降の AZD9291 80 mg 群 210 例（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 1　　AZD9291 の安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号	試験デザイン	例数	患者集団
安全性評価に用いた第 I 相試験			
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 主要目的： AZD9291 の安全性、忍容性及び有効性（客観的奏効率）を検討する。 安全性の副次的目的： 可能であれば、最大耐量又は投与可能な最大用量を決定する。 NSCLC 患者に AZD9291 を経口投与した後の QTc 間隔への影響を評価する。 疾患関連の症状及び健康関連 Quality of Life への AZD9291 の影響を評価する。	合計 402 例 （日本人 39 例）[a] 用量漸増期：31 例（日本人 6 例） AZD9291 カプセル剤 20、40、80、160 及び 240 mg を 1 日 1 回投与 用量拡大期（二次治療以降のカプセル群）：271 例（日本人 18 例） AZD9291 カプセル剤 20、40、80、160 及び 240 mg を 1 日 1 回投与 用量拡大期（一次治療群）： 60 例（日本人 15 例） AZD9291 カプセル剤 80 mg 及び 160 mg を 1 日 1 回投与 用量拡大期（二次治療以降の錠剤群）：12 例（日本人 0 例） AZD9291 80 mg 錠剤を 1 日 1 回投与 用量拡大期（二次治療以降の錠剤群: Cytology コホート）：28 例（日本人 28 例）[a] AZD9291 80 mg 錠剤を 1 日 1 回投与	大多数が 1 種類以上の EGFR-TKI 及び 1 種類以上の他治療［2 剤併用細胞障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）等］を受けた後に進行が認められた、活性型 EGFR 変異陽性の進行 NSCLC 患者、並びに EGFR-TKI 未治療の活性型 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。

表 1　　AZD9291 の安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号	試験デザイン	例数	患者集団
安全性評価に用いた他の試験			
臨床薬理試験			
D5160C00005	健康男性被験者を対象に AZD9291 の異なる経口製剤間での相対バイオアベイラビリティ及び空腹時投与及び食後投与による食事の影響を評価する逐次デザイン、非盲検、単施設第 I 相試験 AZD9291 20 mg 液剤、AZD9291 20 mg カプセル剤、AZD9291 20 mg 錠剤の単回経口投与	32 例 （パート A：16 例、 パート B：16 例） （日本人 0 例）	18～55 歳の健康成人男性被験者
D5160C00011	健康男性被験者を対象に[^{14}C]-AZD9291 を経口投与したときの薬物動態及びマスバランスを評価する非無作為化、非盲検、単施設第 I 相試験 [^{14}C] AZD9291 20 mg 液剤を空腹時に経口投与	8 例 （日本人 0 例）	30～65 歳の健康成人男性被験者
D5160C00010	健康男性被験者を対象に AZD9291 を 80 mg の用量で単独投与したとき及びオメプラゾールと併用投与したときの AZD9291 の体内動態を評価する fixed sequence デザイン、非盲検、第 I 相試験 AZD9291 80 mg 錠剤、オメプラゾール 40 mg カプセル剤を空腹時に経口投与	68 例 （日本人 0 例）	18～55 歳の健康成人男性被験者

a　当該詳細情報は、特定の重要な安全性に関わる徴候である場合に限り示す（第 I 相パートの集計には含まれない）

2.7.4.1.1.5 クラスエフェクト

AZD9291 は、活性型 EGFR 変異陽性（EGFR-TKI 感受性変異）及び EGFR T790M 変異陽性（EGFR-TKI 耐性獲得変異）の両方を強力に阻害する選択性の高い不可逆的阻害剤であるが、野生型 EGFR には限られた作用しか示さないように設計されている。

臨床使用経験の蓄積により、低分子 EGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ）の安全性及び忍容性プロファイルが確立されており、主な有害事象は胃腸障害（下痢、悪心及び嘔吐）及び皮膚反応（発疹、ざ瘡、皮膚乾燥、そう痒症、並びに稀に発現する重度水疱性及び剥脱性反応）である。これらの事象の原因は、これらの薬剤が標的組織の野生型 EGFR を阻害することに関連すると考えられている。これらの有害事象の特徴は詳細に明らかになっており、重症度は大多数が軽度又は中等度で、対症療法又は短期的な投与中止によって回復する。通常治療開始後 1 カ月以内に発現し、用量依存性があると考えられている（Melosky and Hirsh 2014）。

進行 NSCLC 患者にこれらの EGFR-TKI を投与したときの、その他の主な有害事象及び比較的よく見られる有害事象には、食欲不振、口内炎、無力症、角膜炎、結膜炎及び脱毛症がある。

EGFR-TKI に関連する稀な毒性として ILD があり、この患者集団における ILD の発現率はゲフィチニブで 1.3%、エルロチニブで 0.1%以上 1%未満であり、死亡例も含まれる。更にゲフィチニブ、エルロチニブ及びアファチニブいずれの薬剤でも肝毒性を伴うことが報告されている（Spraggs et al 2013）。これらの EGFR-TKI では、非臨床生殖発生毒性試験において胚致死率及び流産率の上昇が認められている。

2.7.4.1.1.6 非臨床所見

AZD9291 は、進行癌を適応とする医薬品開発に対する ICH-S9（抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン）に定められているガイダンスに則った安全性薬理試験及び毒性試験により包括的に評価されてきた。評価資料となる安全性薬理試験及び毒性試験は ICH ガイドラインに沿ってデザインされ、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した（ICH-S9、2009 年 10 月）。安全性薬理試験では、心血管、呼吸器、消化管、視覚及び中枢神経系に対する AZD9291 の影響を検討した（薬理試験の概要文 2.6.2 項を参照）。AZD9291 の毒性プロファイルについて、最長 3 カ月間のラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験（1 カ月間試験における可逆性の評価も含む）、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、並びに *in vitro* 光毒性試験を実施して評価した（毒性試験の概要文 2.6.6 項を参照）。

臨床的安全性の評価に関連する非臨床試験で得られた重要な所見を以下に記述する。AZD9291 の非臨床毒性プロファイルは本剤の薬理学的作用を大きく反映し、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブなど他の EGFR-TKI での報告と概ね一致する。

消化管への影響

安全性薬理試験において、ラットで胃排出能低下及び小腸通過時間の短縮が認められた。

ラット及びイヌの消化管（舌を含む）に萎縮性、炎症性及び変性の上皮変化が認められた。これらの所見は、7 日間及び 14 日間の用量設定試験で高用量を投与したときに顕著であり、用量制限性の摂餌量減少及び体重減少を伴った。摂餌量減少及び体重減少によりラット 3 カ月間試験では用量の減量が必要となり、イヌ 1 カ月間試験では高用量群の減量を決定する原因となったが、1 カ月間及び 3 カ月間の投与後の消化管病変は軽微から軽度であった（3 カ月後のイヌでは消化管病変がみられなかった）。ラット及びイヌの双方で、ときに軟便／液状便が認められた。1 カ月間試験でみられた所見は、1 カ月間の休薬後に完全に回復することが明らかになった。

皮膚への影響

ラット及びイヌの皮膚に萎縮、炎症及び／又は退行性変化が認められた。ラットでは 1 カ月間又は 3 カ月間の投与後に、主に毛包／毛包周囲の炎症が認められ、ときに表皮炎症／潰瘍、痂皮形成及び角化亢進を伴っていた。イヌでは 14 日間及び 1 カ月間試験で表皮萎縮／変性が認められた。これらの所見は通常、軽微から軽度であった。1 カ月間試験でみられた所見は、1 カ月間の休薬後に完全に回復することが明らかになった。

呼吸器系への影響

ラット 3 カ月間試験の肺において、泡沫状肺胞マクロファージ集簇の発現率が上昇した。これらのマクロファージの性質を電子顕微鏡検査により更に評価したところ、初期のリン脂質症、及びリポフスチン症（光学顕微鏡でリポフスチン色素は認められなかった）又は多小胞体のいずれかを示す変化が認められた。これらの変化は多くの場合軽微から軽度であり、この他の炎症性／退行性変化を伴わなかったことから、非毒性変化であると考えられた。イヌでは同様の所見は認められなかった。

可逆性を評価した 1 カ月間試験においてこれらの所見はみられなかったが、このような種類、重症度の所見は可逆的であると考えられる。

心血管系への影響

AZD9291 はヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）カリウムチャネルを 50%阻害濃度（IC_{50}）= 0.69 μM で阻害したことから、ヒトで十分な血漿中濃度に到達した場合 QT 間隔延長を引き起こす可能性が示唆された。イヌでは、臨床的に意味のある血漿中濃度で QTcR の僅かな延長（最大 7%）及び心拍数減少（最大 20%）が認められたが、このような変化は一過性で軽微であったことから生物学的意義は限定的であると考えられた。麻酔モルモットにおいて QTcB の延長（最大 7%）が認められたが、この変化は僅かであり、極めて高度の曝露時（AZD9291 の総 C_{max} が、80 mg を投与時のヒトの総 C_{max} の 29 倍）にのみ認められたことから、臨床的には重要でないと考えられる。

In vitro 薬理試験において、AZD9291 及びその代謝物 AZ5104 がヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）を阻害することが示された。HER2 阻害は、アントラサイクリンを基本とする治療後にトラスツズマブを投与した一部の患者で左室駆出率を低下させるリスクが示されているが、最近の分析において低分子阻害剤では HER2 阻害と左室駆出率に対する影響の明確な関連性は示されていない（Ewer & O'Shaugnessy 2007、Ades et al 2014、Ewer et al 2014、Perez et al 2008）。イヌの AZD9291 心血管系試験において、本剤と関連のある心収縮性に対する影響はみられなかった。麻酔モルモットにおいて、+ve dP/dt_{max}（心収縮性の指標）の軽微な減少が認められたが、この変化は僅かであり、極めて高度の曝露時（AZD9291 の総 C_{max} が 80 mg を投与時のヒトの総 C_{max} の 29 倍）にのみ認められたことから、臨床的には重要でないと考えられる。

調査を目的とした GLP 非適用のラットテレメトリー試験において、用量依存的な血圧上昇が認められたが、GLP 適用のイヌ心血管系試験では血圧への影響は認められなかった。

眼への影響

AZD9291 を 6 日間以上投与したラット及びイヌで、概して軽微から中等度の角膜上皮萎縮が認められた。ラットの場合、眼科検査でこのような病変は検出されなかった。イヌの場合、眼科検査で角膜半透明化領域が認められ、最初の発現時に角膜上皮潰瘍／びらんを伴うことがあり、この所見はイヌの 1 及び 3 カ月間試験における主要な用量制限毒性であった。イヌでは、このような病変は投与 2 カ月以降に角膜混濁へと進行した。

1 カ月間試験において、角膜上皮萎縮は 1 カ月間の休薬後、イヌでは完全に消失し、ラットではほぼ完全に消失した。一方、イヌでみられた角膜半透明化領域は部分的に回復した。3 カ月後にイヌで認められた角膜混濁は上皮萎縮と関連し、退行性又は炎症性の浸潤物を伴わなかった。ただし、イヌに別の EGFR 阻害剤ゲフィチニブを投与した 6 カ月間試験で認められた同様の角膜混濁は、12 週間の休薬後も完全には回復しなかった（Yano et al, 2003）。

血球系への影響

ラット及びイヌで白血球数及びフィブリノーゲンの増加、赤血球パラメータの軽度低下が認められた。ラットの 3 カ月間試験で脾臓に認められた造血亢進は、皮膚や消化管などの組織でみられた退行性及び炎症性変化に続発したものと考えられる。ラット 1 カ月間試験で認められた赤血球及び白血球パラメータに対する影響は 1 カ月の休薬後に回復した（イヌでは 1 カ月時にこのような変化がみられなかった）。ラット 3 カ月間試験で脾臓に認められた造血亢進は軽微から軽度であり、炎症性／退行性病変が消失すれば造血亢進も回復すると考えられた。

ラットの 7 及び 14 日間試験において、胸腺及び骨髄で細胞充実性の減少が認められ、ときに網状赤血球数及び白血球数の減少を伴った。これらの所見は、忍容されない用量又は忍容性の低い用量で認められたが、その発生機序は不明であり、このような変化の一部又は全てがストレスと関連している可能性がある（Pearse 2006、Everds et al 2013）。イヌの 14 日間試験で血小板が著明に減少したが、忍容されない用量に限定されていた。病理組織学的相関はなく、その機序も不明である。

雄乳腺への影響

ラットの 3 カ月間試験において、雄ラットで軽度の乳腺萎縮が認められた。

雌ラット及び雌雄いずれのイヌでも、同様の影響は認められなかった。退行性又は炎症性変化がみられないこと、またほとんどの上皮には再性能があることから、この変化は休薬後に回復すると考えられた。

遺伝毒性

AZD9291 は *in vitro* 又は *in vivo* で、遺伝毒性は認められなかった。

生殖発生毒性

雌ラットに AZD9291 を 1 カ月以上投与すると、卵巣（黄体変性）及び雌性生殖器（発情休止及び上皮萎縮）に病理組織学的変化が認められた。病理組織学的変化は 1 カ月以上投与したラット及びイヌの雄性生殖器（主に精巣の精細管萎縮／変性及び／又は精子細胞の精巣滞留、概して軽微から軽度）に認められ、ラット 3 カ月間試験では雄受胎能に有害作用がみられた。雄性生殖器でみられた所見の発生機序は不明である。1 カ月間試験において、1 カ月間の休薬後、雄性又は雌性生殖器に病理組織学的所見は認められず、可逆性が示された。

AZD9291 はその薬理作用から予想されたとおり、妊娠又は授乳中のラットに投与すると、胚の生存及び生後初期の生存能力に著明な有害作用を示した。胎児や乳児に、本剤に関連した外表又は内臓の異常は認められなかった。哺乳中の乳児で AZD9291 及び AZ7550 への曝露が確認され、AZD9291 とその代謝物が乳汁中に排出されることが示唆された。

2.7.4.1.1.7　安全性データの収集及び評価方法

安全性評価は、安全性解析対象集団（登録した全ての被験者のうち、AZD9291 を 1 回以上投与した被験者）に限定して実施した。安全性解析対象集団の定義は、最大の解析対象集団（FAS）

と同一である。AZD9291 の臨床開発プログラムに含まれる全ての試験における安全性は、有害事象、重篤な有害事象、用量変更（休薬又は減量）又は投与中止に至った有害事象、臨床検査データ（血液生化学検査、血液学検査、尿検査）、バイタルサイン、12 誘導デジタル心電図、心エコー検査又は心臓超音波検査（MUGA スキャン）、身体所見、体重及び世界保健機関（WHO）performance status など、標準的な項目を通して評価した。第 II 相試験に焦点を当てながら、以下で簡単に説明する。更なる詳細については、個々の治験実施計画書、治験総括報告書及び本概要の統計解析計画書に示す［Integrated Summary of Safety（ISS）統計解析計画書を参照］。

患者 [redacted] の剖検報告書に関し、正式翻訳を追加している。

2.7.4.1.1.7.1　　安全性データの収集時期

有害事象及び重篤な有害事象は、同意取得時から、投与期間及び安全性追跡調査期間（治験薬の投与中止後 28 日間）を通して収集した。安全性評価項目として、血液生化学検査、血液学検査、尿検査、バイタルサイン、心電図及び左室駆出率をスクリーニング時及び個々の治験総括報告書の試験計画に記載されている時点で測定した。AZD9291 の投与中止後も、試験の手順に関連していると考えられる重篤な有害事象については、28 日間の追跡調査期間後の発現であっても収集することとした。

2.7.4.1.1.7.2　　人口統計学的及び他のベースライン特性データ

スクリーニング時に、人口統計学的詳細（年齢、性別、人種及び民族を含む）、ベースライン時の疾患及び腫瘍特性、EGFR 変異の種類（スクリーニング前に報告されている場合）、喫煙歴、WHO performance status、関連する既往歴、合併症及び手術歴［ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 17.1 及び version 18.0 を用いてコード化］、抗癌剤投与及び放射線療法（治験薬投与前）、併用薬及び身体所見を記録した。

2.7.4.1.1.7.3　　有害事象の定義と報告

本概要中の有害事象及び重篤な有害事象の定義は、各試験で用いたものと同一である。

有害事象

有害事象とは、医薬品との因果関係に関わらず、当該医薬品の投与中及び投与後に生じた好ましくない医療上の事象（症状、徴候、又は検査結果の異常）、又は投与前からの症状・徴候の悪化を指す。発現時期（導入期間又はウォッシュアウト期間を含む）及び治験薬の投与に関わらず、全ての好ましくない医療上の事象が有害事象に含まれる。

試験中の疾患及び関連症状･所見の悪化は、悪化が予測される限り有害事象とはみなさない。明らかに病勢進行に起因する事象は本試験の有害事象として報告しなかった。

二次癌（原腫瘍の転移巣は含まない）の発現は有害事象とみなした。

治験実施計画書に規定されている臨床検査、バイタルサイン、心電図及びその他の安全性評価項目のベースラインからの悪化が、重篤な有害事象又は用量制限毒性の基準に合致する場合や、治験薬の投与中止に至る場合は、明らかに病勢進行に起因するものを除き、有害事象として報告した。明らかに病勢進行に起因する臨床検査値の悪化は有害事象として報告しなかった。

ベースライン時と比べ、身体所見で新たな又は悪化した臨床的に重要な異常所見が認められた場合は有害事象として報告した。

被験者又はその保護者が自発的に報告した有害事象、治験スタッフによる自由回答形式の質問（「前回の来院／質問調査以降に何らかの健康上の問題がありましたか」）に対して報告された有害事象、又は観察により判明した有害事象は収集して、全て症例報告書に記録した。有害事象名は、診断名を優先することとした。診断が不明の場合、一連の症状及び徴候を記録することとした。なお、診断名が明らかであるが、通常当該診断名に伴わない臨床症状や所見が認められる場合、当該診断名と各症状、所見は別々に記録することとした。

ILD に関する質問票

ILD 様事象を詳しく評価するため、ILD 様事象が疑われる症例報告に対し、焦点を絞った呼吸器疾患質問票を治験担当医師に送付した。質問票は社内で保存管理し、重要な情報は安全性データベースに追加した。本質問票を含む臨床データからの情報は、アストラゼネカ社医薬品安全性監視部門により審査された後、独立した外部専門家によって評価された。

被験者の自己評価による医療効果（PRO）データ

患者にみられる NSCLC の兆候及び症状に対する AZD9291 による治療の影響をさらに評価するため、PRO データを収集した。AURA 試験の第 I 相パート及び第 II 相延長コホートでは、少数の患者を対象とした患者面接を 2 回（4～6 週と 4～6 カ月時点）実施した。欧州癌研究治療機関（EORTC）によって開発された 2 種類の PRO 評価法は、AURA2 試験では副次的評価項目として用い、AURA 試験の第 II 相延長コホートでは探索的評価項目として用いた。AURA2 試験及び AURA 試験の第 II 相延長コホートで用いた評価法である「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（QLQ-LC13）」は患者の症状に関連するものであり、「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（QLQ-C30）」は健康関連 Quality of Life に関連する。また、米国国立癌研究所（NCI）による患者自己評価式の有害事象共通用語規準（PRO-CTCAE）（Basch et al 2014）による、患者が治療に関連する症状を直接評価する新しい方法を用いた。すなわち PRO-CTCAE の全 81 項目の中から NSCLC で特徴的な 28 症状について、AURA2 試験で試験開始から 18 週間は週 1 回、その後は 3 週間毎に有害症状データを収集した。詳細情報については、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 試験の治験総括報告書の 7 項をそれぞれ参照されたい。

重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、試験期間中（すなわち、導入期間、投与期間、ウォッシュアウト期間、追跡調査期間を含む）に生じた有害事象で、下記の基準のいずれかに該当するものとする。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、すなわち、日常生活に支障を来す程度の機能不全
- 先天異常を来すもの
- 被験者を危険にさらすか、又は上記のような結果に至らぬように医学的処置を必要とするような重大な医学的事象

有害事象の詳細として、発現日及び消失日時、重篤性、治験薬に関連して講じた処置（治験薬投与の変更、他治療の実施、追加検査）、転帰等を示した。更に、治験担当医師による因果関係の評価（治験薬、試験手順及び他の薬物療法との関連性）も示した。

2.7.4.1.1.7.4　　毒性の管理

本試験の対象疾患又は疾患に関連した経過に起因しない Grade 3 以上の有害事象、及び／又は許容できない毒性（Grade を問わない）が認められ、当該有害事象は AZD9291 との因果関係が否定できないと明確に判断された場合には、各国の医療／ガイドラインに従い、必要に応じて休薬して対症療法を施行することとした。

毒性が発現後 3 週間以内に回復するか又は Grade 2 以下まで改善した場合、必要に応じて治験依頼者の臨床試験実施チーム医学専門家との協議及び合意の上で、AZD9291 の投与を同用量（80 mg）又は低用量（40 mg）で再開してもよいこととした。

3 週間を過ぎても Grade 2 以下に回復していなければ、当該患者は試験中止とし、毒性回復まで追跡調査することとした。

間質性肺疾患を示唆する新規又は悪化した肺症状（例：呼吸困難）若しくは X 線検査異常が認められた場合には、休薬が推奨され、治験依頼者の臨床試験実施チームに通知することとした。治験担当医師に対し、詳細な鑑別診断の結果［高解像度コンピュータ断層撮影（HRCT）、血液・喀痰培養、血液学検査等］に関する質問票を送付することとした。癌性リンパ管症、感染、アレルギー、心原性浮腫、又は肺出血といったその他の要因を除外するためにも、詳細な鑑別診断の実施を強く推奨した。HRCT スキャンにより、呼吸器症状をもたらすその他の要因の除外が確定した場合には、間質性肺疾患の診断を考慮して投与を中止することとした。

間質性肺疾患と診断されなかった場合には、治験依頼者の臨床試験実施チーム医学専門家との協議後に投与を再開してもよいこととした。

角膜潰瘍形成又は間質性肺疾患（ILD）を呈した患者には、投与再開を禁止した。

絶対値で 500 ms を超える QTcF 延長、又はベースラインから 60 ms を超える QTcF 延長を示した患者に対しては休薬とし、ベースラインの状態に回復するまで定期的に心電図を測定することとした。3 週間以内に本毒性が Grade 1 未満にまで回復しなかった場合、当該患者は投与を中止することとした。

皮膚反応及び下痢に対する適切な管理に関する推奨事項（AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された、臨床的に重要及び／又は容認できない皮膚又は下痢の有害事象に対する用量調節ガイダンスを含む）を、治験担当医師に提供することとした。

2.7.4.1.1.7.5　　安全性データの用語及びコード化

コード化

有害事象のコード化は、承認申請時には MedDRA version 17.1 を用いていたが、当改訂版では MedDRA version 18.0 を用いた。

CTCAE Grade 分類

有害事象の重症度は、NCI による有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0 に従って Grade 分類した。

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」のいずれかを明示することとした。

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。

AZD9291 の注目すべき有害事象

AZD9291 の安全性プロファイルの評価では、第 II 相試験のデータベース固定前に予め特定した注目すべき有害事象を含めた。これらは、進行中の臨床開発プログラムで明らかになった有害事象プロファイル、非臨床試験所見、並びに AZD9291 の一次及び二次薬理作用に基づく理論上のリスクに基づいて特定された。これらの注目すべき有害事象には、単一の MedDRA 基本語で構成されたもの、又は特定の医学的概念に関連する複数の基本語で構成されたものがある。基本語のグループ化は予め特定したが、これは、公表されている文献、市販の EGFR 阻害剤で報告されている事象（添付文書に記載されている事象）、HER2 阻害に関連するリスクの調査結果、及び社内データを用いた医学的調査等を含めた EGFR-TKI のクラスエフェクトの評価に基づいている。グループ化事象に含める基本語の特定には、以下の手法を使用した。適用可能であれば MedDRA 標準検索式（SMQ）、次に医学専門家によるレビュー、更に他の手法が適切ではないと考えられる場合には潜在的に EGFR に由来する効果に合わせて改変した基本語リストを使用した。皮膚に対する影響（発疹及びざ瘡、剥脱性発疹、皮膚乾燥及びそう痒症）、爪に対する影響、間質性肺疾患、並びに上部消化管炎症については、目的に合わせて改変した基本語リストを使用し、眼に対する影響（結膜、角膜、涙器、眼窩周囲及び眼瞼障害）及び心臓に対する影響（不整脈、QT 延長、心不全、心筋症）については、狭域 SMQ を使用した。なお、下痢は単一の基本語のみで示した。

注目すべき有害事象は基本語一覧で定義し、第 I 相試験及び第 II 相試験の双方に適用した。

追加された個別症例の詳細については、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 試験の治験総括報告書を、間質性肺疾患関連については、第 5 部 5.3.5.3 項 90-Day Safety Update of 2.7.4 Summary of Clinical Safety 参照されたい。

2.7.4.1.1.7.6　　個別症例の詳細

有害事象又は病勢進行による死亡例、重篤な有害事象発現例、投与中止に至った有害事象発現例、治験薬投与又は試験の早期中止例（有害事象又は病勢進行以外）についての個別症例の詳細は、個々の治験総括報告書の補遺として添付した。更に、当局による審査に役立つように、AZD9291 の臨床開発プログラムを通して特定された医学的問題に関する安全性の叙述を、第 5 部の別の補遺（ISS Compilation of Medical Topics of Interest in Pooled Safety を参照）に一箇所にまとめて示した。これらの医学的問題には、間質性肺疾患、心不全／心筋症及び Grade 3 以上の特定の有害事象（下痢、皮膚に対する影響、爪に対する影響、眼に対する影響又は上部消化管炎症）が含まれる。

2.7.4.1.1.7.7 安全性に関わる臨床検査項目

AURA 試験の第 I 相パート用量漸増期では、スクリーニング時、サイクル 0 の投与 1 日（単回投与）、サイクル 1 の投与 1、8、15 日、サイクル 2～7 の投与 1 日、その後は 42 日毎、及び試験中止来院時に、血液及び尿検体を採取し、血液生化学検査、血液学検査及び尿検査を実施した。

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験では、サイクル 1 の投与 1、8、15 日、サイクル 2～7 の投与 1 日、その後は 42 日毎、及び試験中止来院時に、血液及び尿検体を採取し、血液生化学検査、血液学検査及び尿検査を実施した。

血液生化学検査、血液学検査及び尿検査は、実施医療機関又は実施医療機関近くの検査機関で評価した。CTCAE version 4.0 の Grade 3 の基準に合致した、又はベースラインから大きく変動した臨床的に重要と判断された臨床検査値異常は、7 日以内に再検査して確認し、必要に応じて追跡調査した。

第 II 相併合解析で評価した臨床検査項目を表 2に示す。

表 2　　安全性臨床検査項目（第 II 相試験）

血液生化学検査（血清／血漿）	血液学検査（血液）
アルブミン	ヘモグロビン
アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）*	白血球
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）*	ヘマトクリット
アルカリホスファターゼ*	赤血球数
総ビリルビン*	好中球*
総カルシウム	血小板数*
クレアチニン*	リンパ球
グルコース（薬物動態用採血日のみ空腹時）	単球
マグネシウム	網状赤血球
カリウム	
ナトリウム	
尿素窒素又は血中尿素窒素	

*　これらの臨床検査値は併合解析によって評価される。
ISS 統計解析計画書から引用

2.7.4.1.1.7.8 バイタルサイン、心電図、左室駆出率及び身体所見

バイタルサイン、心電図、左室駆出率、身体所見については、第 II 相試験データを用いた安全性の併合解析は実施しなかった。

第 II 相試験において、

- 仰臥位血圧及び脈拍数は 10 分間安静にした後に測定した。スクリーニング時、サイクル 1 は週 1 回（投与 1、8 及び 15 日）、サイクル 2～6 は 3 週間毎（投与 1 日）、その後は投与中止まで 6 週間毎、及び中止時に測定した。
- 体重は、スクリーニング時、各サイクルの投与 1 日及び中止時に測定した。
- 12 誘導デジタル心電図は、スクリーニング時、サイクル 1～6 の投与 1 日、その後は投与中止まで 6 週間毎、及び中止時に実施した。12 誘導心電図は、患者を半仰臥位で 10 分以

上安静にした後、約 5 分以内に 3 回連続して記録した。治験担当医師が臨床的観点から心電図を評価した。心電図記録は電子的に収集し、外部の独立した心臓専門医によって判読され、中央心電図評価機関にて保管した。

- 左室駆出率を評価するための心エコー検査又は MUGA スキャンは、スクリーニング時及びその後 AZD9291 の初回投与を起点として 12 週間毎に実施した。
- 身体所見は、投与前、投与期間中は 18 週間にわたり 3 週間毎、その後は投与中止まで 6 週間毎に実施した。更に、眼科検査を投与前及び投与後、臨床的に必要であると考えられる場合に実施した。

癌患者の余命は短く、陽性対照群又はプラセボ群に割り付けられた場合にベネフィットが得られない 4 群単回投与試験への参加に患者が同意する可能性は低いと考えられるため、AZD9291 に対する QT/QTc 評価試験の実施は適切ではないと判断した。健康被験者に対する曝露限界から考えて、80 mg を超える用量の単回投与は使用できない。AZD9291 投与後は AZ5104 及び AZ7550 へと徐々に代謝され、反復投与に伴い全ての解析パラメータに蓄積が認められたことから、単回投与試験では AZD9291 血漿中濃度が定常状態に達することはなく、AZD9291 の QT 間隔への影響を評価するには適していない。加えて、活性型 EGFR 変異陽性進行 NSCLC 患者では、EGFR-TKI 投与を突然中止したときに、致命的となり得る急激な病勢の再燃を呈するおそれがある。したがって、通常の QT/QTc 評価試験により QT 間隔に対する AZD9291 の潜在的影響を評価することはできないと考えられた。

AURA2 試験では、QT/QTc 間隔の測定における内因性変動をコントロールするために、時間を一致させた（ベースライン時及び試験期間中の複数の測定時点）心電図データを収集した。単回投与後及び反復投与後に（AZD9291 並びにその代謝物 AZ5104 及び AZ7550 の血中濃度は定常状態に達する）、様々な間隔時点でデジタル心電図を測定した。また、本試験でデジタル心電図を測定した 210 例のデータにより、ICH ガイドライン E14 の 2.2.4 項「QT/QTc 評価試験の解釈」に従って AZD9291 の 6 週間投与後とスクリーニング時（ベースライン）の比較に基づいて評価した AZD9291 の QTcF への平均的影響、並びにそのような QTcF への影響に関する両側 90%信頼区間上限値に対する平均的影響の特徴を明らかにすることができた。デジタル心電図の測定と同時期に薬物動態解析用の血漿検体を採取し、QT の変化量と AZD9291 血漿中濃度（単回及び反復投与後）の相関性について検討した。

したがって、陽性対照群の組入れを除き、本概要中に記した提案事項は QT/QTc 評価試験の重要な側面に対応したものであり、ICH ガイドライン E14 の 2.4 項「QT/QTc 評価試験が健康な志願者において実施不可能な場合の臨床開発」の要件を満たしているものと考える。血漿中濃度／QTc 解析に基づいて、AZD9291 の申請治療用量（80 mg）で予測される薬物依存性 QTc 間隔延長をシミュレーションした。AZD9291 投与に関連する心血管系リスクの詳細評価については、2.7.4.2.1.5.5項に提示する。

2.7.4.1.1.7.9 安全性レビュー委員会及び治験運営委員会の役割

AURA 試験の第 I 相パート

AURA 試験では、用量漸増期の最初の 12 カ月間にわたり、2 週間毎に安全性レビュー委員会（SRC）を開催し、用量漸増コホートの患者における AZD9291 の安全性、忍容性及び薬物動態を基に評価を行い、症例追加、用量の増減及び投与中止等について協議を行った。

SRC は、治験依頼者の臨床試験実施チーム医学専門家、治験責任医師又は各実施医療機関で委任された者、治験依頼者の Global Safety Physician 又は委任された者で構成された。また、必要に

応じて治験依頼者の医学専門家（Medical Science Director 又は委任された者、若しくは別のプロジェクトの医学専門家）のうち 1 名を含めてもよいこととした。治験依頼者の薬物動態担当者、統計解析担当者、安全性担当者及び臨床試験実施チームリーダーも適宜、参加メンバーに含めた。本試験についての SRC 議事録には、参加メンバー及び議決に関与する必須メンバーを明記した。SRC は、必要に応じて社内外の専門家に助言を求めた。

1 コホートに評価可能例が少なくとも 3 例いる場合、SRC は次のコホートの用量を決定するために入手可能な薬物動態データとともにそのコホートから入手可能な全ての安全性データを評価した。休薬及び減量についても検討した。

SRC は次のいずれかを決定した。

1. 次用量を選択し、用量漸増を行う。
2. 評価可能例を最大 6 例となるように当該コホートに追加の被験者を組み入れる。
3. 前用量（評価可能例として最大で 6 例まで組入れ）又は中間用量に減量する。
4. 用量漸増期を中止する。
5. 投与頻度の変更、又は間欠投与スケジュールを検討する。

この評価時期に投与中の患者が他にいる場合には、SRC はこれらの患者が評価可能になるまで判定を保留するかどうかを決定することができた。

次用量に関する SRC の決定事項は文書に記録し、次のコホートの投与開始前に治験担当医師に提供した。

AURA 試験の第 II 相延長コホート

AURA 試験の第 II 相延長コホートでは、治験運営委員会を設置しなかった。

AURA2 試験

本試験の治験責任医師及び他の AZD9291 試験の治験責任医師は、治験依頼者からの要求に基づいて試験デザイン又は試験の実施のあらゆる側面について助言し、AZD9291 の開発計画全体で整合性がとれていることを確認した。

AZD9291 の安全性プロファイルは入手可能な EGFR 阻害剤の安全性プロファイルと質的に類似するものと考えられ、第 II 相試験の単群非盲検という性質を考慮し、これらの試験ではデータモニタリング委員会を設置する必要はないと考えられた。また、類似した NSCLC 患者集団を対象とする進行中の第 I 相試験における AZD9291 の安全性プロファイルは予測可能なものであり、安全性に関する重大な懸念は認められなかった。したがって、安全性検討のための委員会を設置しなかった。

心臓専門医への相談及び ILD 専門家委員会

全ての臨床試験における心臓系及び ILD の潜在的リスク評価の一環として、心臓学及び ILD 分野の専門家への第三者相談を依頼した。20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日より、心臓系事象又は心電図／左室駆出率所見に関する専門家評価は [redacted] 教授が続けて担当しており、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日には ILD 関連の安全性事項に対する審査及び助言を行う ILD 専門家委員会が設立された。これらの相談結果については、第 5 部 AZD9291 Expert Reports on Cardiac Events in Clinical Studies 及び Summary of the ILD Advisory Board（20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月）を参照されたい。ILD 症例に関する追加の報告については、第 5 部 5.3.5.3 項 90-Day Safety Update of 2.7.4 Summary of Clinical Safety を参照されたい。

2.7.4.1.1.7.10 ILD 剖検報告書

剖検報告書には患者 [redacted] 及び [redacted] について記載されており、両者は AURA 試験の第 II 相延長コホート（試験 D5160C00001）の患者である。

本報告書には日本語の原本と英語翻訳版がある。

- 患者 [redacted] の剖検報告書は、アストラゼネカ株式会社が翻訳した。
- 患者 [redacted] の剖検報告書は、外部業者（翻訳センター、http://www.honyakuctren.com）が翻訳し、治験責任医師及び治験分担医師が署名した。

アストラゼネカ社安全性管理チームは、これらの翻訳版を用い、アストラゼネカ株式会社と協働して、本事象の評価を行った。

今回、外部業者（翻訳センター）による患者 [redacted] の剖検報告書の翻訳を入手したので提出する（第 5 部 5.3.5.3 項 90-Day Safety Update of 2.7.4 Summary of Clinical Safety の ILD 剖検報告書を参照）。

2.7.4.1.1.7.11 薬物-薬物相互作用の解析

複数の試験からなる包括的な臨床薬理試験は非臨床試験の結果に基づいて計画した。すなわち、非臨床試験の結果を用いて、臨床薬理試験の試験デザインを策定し、また、併用薬との薬物相互作用の可能性を検討した（詳細については臨床薬理試験 2.7.2.項を参照）。健康被験者を対象とした試験（試験 D5160C00005、試験 D5160C00010 及び試験 D5160C00011）のデータを、本概要で概説するこれらの試験から得られた安全性詳細情報とともに本申請資料に示す。

AZD9291 とスタチン剤を併用したときの薬物相互作用の可能性について、第 II 相試験成績の併合解析により、スタチン剤使用に伴って発現することが知られている有害事象に関して、スタチン剤の併用投与を受けた患者と受けていない患者との間で比較することにより検討した（2.7.4.5.2.1.2項）。

2.7.4.1.1.7.12 データの取扱い及び統計解析

AZD9291 の単群非無作為化臨床試験では、FAS は登録した全ての被験者のうち AZD9291 を 1 回以上投与した被験者と定義した。安全性データの集計及び解析は、単群非無作為化臨床試験において安全性解析対象集団と同義である FAS に基づいて実施した。臨床検査データのベースライン時からの変化を集計する場合、ベースライン値は、AZD9291 の投与開始前に最後に測定した結果とした。臨床検査値の集計に使用する分母には、評価可能な患者（異常の可能性を示すのに十分なデータを有する患者）のみを含めた。

安全性の併合解析は、進行 NSCLC 患者を対象とした第 II 相単群単剤投与試験 2 試験（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）に基づいて実施した。

安全性の併合解析は、以下の安全性評価項目について実施した。

- 有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象（死亡例を含む）、投与中止に至った重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、用量変更に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現率
- 臨床検査（血液生化学検査及び血液学検査）
- 治験薬の曝露量

バイタルサイン、心電図及び左室駆出率、身体所見については、併合データを用いた安全性の併合解析は実施しなかった。

個々の試験レベルと併合解析レベルで安全性データを解析し、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験のデータを並べて表示し、両試験を併せた安全性データを合計欄に示した。

全ての変数について、適宜、記述統計量を用いた。連続変数の場合、観測数（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて集計した。また、カテゴリカル変数の場合、各カテゴリーの度数及び割合［n（%）］を用いて集計した。なお、割合は FAS の患者数を分母に用いて計算した。

注目すべき有害事象を特定するため、複数の MedDRA 基本語をグループ化した（ISS 統計解析計画書 4.4.6 項を参照）。併合解析データから注目すべき有害事象の集計表を作成し、グループ化事象又は個別の基本語に関しては、試験別及び試験を併合した要約を示した。注目すべき有害事象のうち、下痢及び発疹については、生命表プロット、有病率プロット、累積発現率プロット及びインターベンション系列表を、試験別及び試験を併合した図表を作成した。

安全性の併合解析のための統計解析計画書（ISS 統計解析計画書を参照）に規定されている内因性要因及び外因性要因（性別、人種、年齢層、ベースラインにおける体表面積、ベースラインにおける WHO performance status、高血圧の合併、治療ライン、喫煙歴、スタチン剤の併用）について、サブグループ解析を実施した。

上記の内因性及び外因性要因サブグループに関して、第 II 相試験の併合解析データセットの安全性プロファイルは、以下を要約することにより評価した。

- 各カテゴリーにおける有害事象の概要
- 主な有害事象（基本語で発現率 10%超）
- 皮膚に対する影響（グループ化事象で発現率 10%超）
- ILD 様作用（グループ化事象で発現率 10%超）
- 心不全（グループ化事象で発現率 10%超）

スタチン剤の使用については、スタチン剤投与に関連することが知られている有害事象サブセット（器官別大分類における、一般・全身障害および投与部位の状態、肝胆道系障害、臨床検査、筋骨格系および結合組織障害、腎および尿路障害に該当するもの）を、各試験のデータ及び併合データに対し、スタチン剤の併用の有無に基づいて、器官別大分類及び基本語別に要約した。この手法は、スタチン剤の曝露量が増加した場合に起こりうる臨床上の影響を示唆する全ての徴候を特定し、潜在的な薬物相互作用がもたらす臨床的帰結のリスクの評価を可能にするために計画した。

2.7.4.1.1.7.13　過量投与の定義

AZD9291 の過量投与とは、第 II 相試験の治験実施計画書で規定された用量であり、申請効能・効果に対する用量である 80 mg 1 日 1 回投与を超えて投与された用量と定義する。AURA 試験の第 I 相パートで最高 240 mg（推奨 1 日用量の 3 倍）を投与しても、最大耐量に達することはなかった。本概要のデータカットオフ時点で、AURA 試験の第 I 相パートでは、4 例の患者に AZD9291 240 mg が 1 年間以上投与されていた。AURA 試験の第 I 相パートで認められた安全性プロファイルから、最高 240 mg/日までの過量投与が起こっても患者に重大な害は生じないと予想されるが、発疹や下痢等の有害事象の発現率が高くなる可能性がある。

既知の AZD9291 の解毒薬はない。誤って治験実施計画書で規定された用量を超えて投与された場合、治験担当医師は患者を慎重にモニターし、適切な対症療法及び追跡調査を行うこととした。

2.7.4.1.1.8 安全性データに用いた個々の試験の詳細

申請効能・効果に関連する有効性及び安全性データに用いた重要な試験（AURA 試験の第 II 相延長コホート、AURA2 試験及び AURA 試験の第 I 相パート）の文章による説明を臨床的有効性 2.7.3.2 項に示す。これらの試験及び表 1に示す他の全ての試験について、個々の試験のまとめ 2.7.6 項に要約するとともに、治験総括報告書を第 5 部に示す。

なお、臨床薬理試験の文章による説明は、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2 項、臨床薬理試験 2.7.2.2 項に示す。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

第 II 相試験 2 試験（411 例）において AZD9291 投与期間の中央値は 7.7 カ月間（範囲 0.0～11.6 カ月間）であり、主な有害事象の多くが発現する投与開始 1 カ月以内までの標準的な期間を考慮すると、本患者集団における 80 mg での安全性プロファイルの特性を検討するには適切な期間であった（Melosky and Hirsh 2014）。AURA 試験の第 I 相パートには第 II 相試験よりも投与期間が長い患者が含まれているため、この試験の安全性データも本申請資料に含めた。第 II 相試験において、2015 年 5 月 1 日データカットオフ時点における AZD9291 投与期間は 333 例（81.0%）で 6 カ月以上、97 例（23.6%）で 9 カ月以上であった。AURA 試験の第 I 相パートからの安全性データの主なものは、AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期の二次治療以降群（271 例）から得られた情報である。本コホートにおける AZD9291 投与期間の中央値は 8.2 カ月（251.0 日）であり、162 例（59.8%）が AZD9291 を 6 カ月以上投与された。比較的長期間にわたって投与を受けたこれらの患者から、AZD9291 を長期投与したときの更なる安全性情報が得られた。

日本人集団

AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験において、データカットオフ時点（2015 年 5 月 1 日）における全投与期間の中央値は、全体集団の 7.7 カ月に対し、日本人集団（80 例）では 8.8 カ月（範囲 0.0～11.1 カ月）であり、このうち 9 カ月以上の長期投与を受けた患者は 38 例であった。

AURA 試験の第 I 相パートにおいて、データカットオフ時点（2015 年 5 月 1 日）で、日本人患者 39 例（二次治療以降のカプセル群 24 例及び一次治療のカプセル群 15 例）が AZD9291（用量範囲 40～240 mg/日）を投与された。データカットオフ時点の全投与期間の中央値は、二次治療以降のカプセル群で 7.1 カ月及び一次治療のカプセル群で 10.4 カ月であった。

2.7.4.1.2.1 全般的な曝露状況：第 II 相試験

第 II 相試験の 411 例における全投与期間の中央値は 7.7 カ月間（0.0～11.6 カ月間）であり、97 例（23.6%）が 9～12 カ月間、236 例（57.4%）が 6～9 カ月間、41 例（10.0%）が 3～6 カ月間、残りの 37 例（9.0%）が 3 カ月未満、AZD9291 を投与された（表 3）。AURA 試験の第 II 相延長コホートでは登録開始時期が早かったことから、全投与期間の中央値が AURA2 試験と比較して長かった（第 II 相延長コホート 8.2 カ月間、AURA2 試験 7.4 カ月間、表 3）。

これらの試験のデータカットオフ（2015 年 5 月 1 日）時点で、第 II 相試験の 296 例（72.0%）が治験薬の投与が継続されていたため［AURA 試験の第 II 相延長コホート 141 例（70.1%）、AURA2 試験 155 例（73.8%）］、追跡調査により全投与期間は更に延びることになる［Integrated summary of efficacy（ISE）表 1.1.1 を参照］。

第 II 相試験において実投与期間は予定された投与期間と同程度であり［いずれの試験も中央値は、実投与期間 7.6 カ月、全投与期間 7.7 カ月（ISS 表 3.1.1 を参照）］、休薬の頻度（30.2%）及び休薬期間の中央値（7 日間）による曝露期間への影響は限定的であることが示された（表 4、ISS 表 3.1.5 を参照［患者の飲み忘れによる休薬を含む］）。

第 II 相試験において、患者の 4.4%（18/411 例）が AZD9291 を減量し（AURA 試験の第 II 相延長コホート 11 例、AURA2 試験 7 例）、30.2%（124/411 例）が休薬した［AURA 試験の第 II 相延長コホート 25.9%（52/201 例）、AURA2 試験 34.3%（72/210 例）］（表 4）。休薬した患者のうち 75/411 例（18.2%）は有害事象により休薬し、残りのほとんどは飲み忘れであった。また、休薬した患者の 62.1%（77/124 例）で 1 回のみの休薬であった（表 4）。

飲み忘れによる休薬を除く休薬期間の中央値は 7 日間（範囲 1～170 日間）であった（ISS 表 3.1.5 を参照）。休薬期間の最大値（170 日）は、データの入力ミスであると考えられる。具体的には、患者 [redacted] は休薬した後に病勢進行により中止したが、休薬開始から投与中止までの期間ではなく、初回投与から休薬開始までの期間が休薬期間として算出された。

注：AURA 試験の第 II 相延長コホートでは、休薬に至った有害事象が更に 2 例で発現したが、症例報告書の投薬ページには記録されていないため、表 4に含めなかった。したがって、AURA 試験の第 II 相延長コホートで休薬に至った有害事象が発現した患者の合計は 38 例（18.9%）であった。AURA2 試験では、休薬に至った有害事象が合計 39 例（18.6%）に発現し、症例報告書の記録と一致していた。以上より、第 II 相試験の患者集団全体では、休薬に至った有害事象が発現した患者は 77 例（18.7%）であった（詳細については、AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 8.1.1 項及び AURA2 試験の治験総括報告書 8.1.1 項を参照）。

第 II 相試験の用量強度［dose intensity：予定投与量に対する割合（%）］の平均値は 96.3%、中央値は 100%であった（ISS 表 3.1.3 を参照）。

表 3　曝露期間（FAS）（第 II 相試験）

投与期間		AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg 201 例	AURA2 試験 AZD9291 80 mg 210 例	合計 411 例
全投与期間（月）[a]	中央値	8.2	7.4	7.7
	最小値	0.1	0.0	0.0
	最大値	11.6	10.6	11.6
全投与期間[a] 例数（%）	3 カ月未満	19 (9.5)	18 (8.6)	37 (9.0)
	3 カ月以上 6 カ月未満	17 (8.5)	24 (11.4)	41 (10.0)
	6 カ月以上 9 カ月未満	102 (50.7)	134 (63.8)	236 (57.4)
	9 カ月以上 12 カ月未満	63 (31.3)	34 (16.2)	97 (23.6)
実投与期間[b] 例数（%）	3 カ月未満	19 (9.5)	19 (9.0)	38 (9.2)
	3 カ月以上 6 カ月未満	19 (9.5)	26 (12.4)	45 (10.9)
	6 カ月以上 9 カ月未満	103 (51.2)	133 (63.3)	236 (57.4)
	9 カ月以上 12 カ月未満	60 (29.9)	32 (15.2)	92 (22.4)
相対用量強度[c]	平均値	97.7	97.8	97.7
	中央値	100.0	100.0	100.0
	最小値	45.0	48.4	45.0
	最大値	100.0	100.8	100.8
予定投与量に対する割合[d]	平均値	96.1	96.4	96.3
	中央値	100.0	100.0	100.0
	最小値	45.0	19.0	19.0
	最大値	100.0	100.8	100.8

a　全投与期間 =（最終投与日 − 初回投与日 +1）/（365.25/12）
b　実投与期間 = 全投与期間 − 休薬期間
c　相対用量強度は、予定の投与用量強度に対して、投与中止までに実際に投与された用量強度の割合を示す。
d　予定投与量に対する割合は、進行までに予定された投与量に対して、実際に投与された用量を示す。
投与を中止していない場合は、最終投与日の代わりにデータカットオフ日（2015 年 5 月 1 日）を採用
Integrated summary of safety（ISS）表 3.1.1、表 3.1.2 及び表 3.1.3 から引用

表 4　　AZD9291 の休薬及び減量（FAS）（第 II 相試験）

		例数（%）		
		AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	AURA2 試験 AZD9291 80 mg	合計
		201 例	210 例	411 例
予定開始用量を投与		201(100)	210 (100)	411 (100)
用量変更あり [c]	用量変更あり	52 (25.9)	72 (34.3)	124 (30.2)
休薬あり	休薬あり	52 (25.9)	72 (34.3)	124 (30.2)
	休薬 1 回	34 (16.9)	43 (20.5)	77 (18.7)
	休薬 2 回	9 (4.5)	21 (10.0)	30 (7.3)
	休薬 3 回以上	9 (4.5)	8 (3.8)	17 (4.1)
休薬理由 [a]：	有害事象	36 (17.9)	39 (18.6)	75 (18.2) [d]
	手術	1 (0.5)	3 (1.4)	4 (1.0)
	臨床検査値異常	1 (0.5)	3 (1.4)	4 (1.0)
	飲み忘れ	12 (6.0)	20 (9.5)	32 (7.8)
	同意撤回	2 (1.0)	0	2 (0.5)
	その他	13 (6.5)	15 (7.1)	28 (6.8)
減量あり	減量あり	11 (5.5)	7 (3.3)	18 (4.4)
減量理由 [b]：	有害事象	11 (5.5)	7 (3.3)	18 (4.4)

a　複数回休薬した場合、当該患者は各分類につき 1 回のみ計上するが、休薬理由は複数の分類に計上される場合がある。
b　複数回減量した場合、当該患者は各分類につき 1 回のみ計上するが、減量理由は複数の分類に計上される場合がある。
c　休薬と減量のいずれか、又はその両方を行った患者数
d　AURA 試験の第 II 相延長コホートでは、休薬に至った有害事象が更に 2 例で発現したが、症例報告書の投薬ページには記録されていないため、この表に含めなかった。したがって、AURA 試験の第 II 相延長コホートで休薬に至った有害事象が発現した患者の合計は 38 例（18.7%）であり、第 II 相試験の患者集団全体では、休薬に至った有害事象が発現した患者は 77 例（18.7%）であった。

2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.1.4 から引用

日本人集団

第 II 相試験における全投与期間の中央値は、全体集団の 7.7 カ月に対し、日本人集団（80 例）では 8.8 カ月（範囲 0.0～11.1 カ月）であった（表 3及び表 5）。AZD9291 全投与期間は 38 例（47.5%）が 9～12 カ月間、26 例（32.5%）が 6～9 カ月間、7 例（8.8%）が 3～6 カ月間、残る 9 例（11.3%）は 3 カ月未満であった（表 5）。AURA 試験の第 II 相延長コホートでは登録開始時期が早かったため、全投与期間の中央値は、AURA 試験の第 II 相延長コホートが 10.0 カ月及び AURA2 試験が 8.6 カ月であった（表 5）。

データカットオフ時点で、第 II 相試験の日本人患者 54 例（67.5%）（AURA 試験の第 II 相延長コホート 22 例〔62.9%〕及び AURA2 試験 32 例〔71.1%〕）で治験薬の投与が継続されていたため、追跡調査により曝露期間はさらに延びることになる（ISE 日本人集団の表 1.1.1）。

第 II 相試験における実投与期間の中央値（8.7 カ月）は、予定された投与期間の中央値（8.8 カ月）と同程度であったことから、休薬の頻度（36.3%）及び休薬期間の中央値（7 日）が曝露期間に及ぼす影響は限定的であった（表 6及び ISS 日本人集団の表 3.1.5）。第 II 相試験の日本人集団における用量強度（dose intensity：予定投与量に対する割合［%］）の平均値は 95.3%、中央値は 100%であった（ISS 日本人集団の表 3.1.3）。

第 II 相試験において AZD9291 を減量した日本人患者は 11.3%（9/80 例、AURA 試験の第 II 相延長コホートで 6 例及び AURA2 試験で 3 例）であった。AZD9291 を休薬した日本人患者は、36.3%（29/80 例、AURA 試験の第 II 相延長コホート 42.9%〔15/35 例〕及び AURA2 試験 31.1%〔14/45 例〕）であった（表 6）。AZD9291 を休薬した日本人患者のうち 28.8%（23/80 例）が有害事象により休薬し、他の休薬の多くは飲み忘れによるものであった。AZD9291 を休薬した日本人患者 29 例のうち、11 例は 1 回のみの休薬、10 例は 3 回以上の休薬であった（表 6）。飲み忘れによる休薬を除く休薬期間の中央値は 7 日（範囲 1～29 日）であった（ISS 日本人集団の表 3.1.5）。

表 5　曝露期間-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

投与期間		AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg 35 例	AURA2 試験 AZD9291 80 mg 45 例	合計 80 例
全投与期間（月）[a]	平均値	8.2	7.6	7.9
	標準偏差	3.24	2.80	3.00
	中央値	10.0	8.6	8.8
	最小値	0.1	0.0	0.0
	最大値	11.1	10.6	11.1
	全投与期間年	23.9	28.6	52.4
実投与期間（月）[b]	平均値	7.9	7.4	7.6
	標準偏差	3.15	2.80	2.95
	中央値	9.3	8.2	8.7
	最小値	0.1	0.0	0.0
	最大値	11.1	10.4	11.1
	全投与期間年	23.1	27.8	50.9
全投与期間[a] 例数（%）	3 カ月未満	5 (14.3)	4 (8.9)	9 (11.3)
	3 カ月以上 6 カ月未満	1 (2.9)	6 (13.3)	7 (8.8)

表 5　曝露期間-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

投与期間		AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg 35 例	AURA2 試験 AZD9291 80 mg 45 例	合計 80 例
	6 カ月以上 9 カ月未満	9 (25.7)	17 (37.8)	26 (32.5)
	9 カ月以上 12 カ月未満	20 (57.1)	18 (40.0)	38 (47.5)
実投与期間 [b]	3 カ月未満	5 (14.3)	5 (11.1)	10 (12.5)
例数（%）	3 カ月以上 6 カ月未満	2 (5.7)	5 (11.1)	7 (8.8)
	6 カ月以上 9 カ月未満	9 (25.7)	17 (37.8)	26 (32.5)
	9 カ月以上 12 カ月未満	19 (54.3)	18 (40.0)	37 (46.3)
相対用量強度 [c]	平均値	93.9	96.3	95.3
	標準偏差	13.86	10.08	11.87
	中央値	100.0	100.0	100.0
	最小値	45.0	48.4	45.0
	最大値	100.0	100.0	100.0

FAS：最大の解析対象集団
a　全投与期間=（最終投与日－初回投与日+1）÷（365.25/12）
b　実投与期間=全投与期間－休薬期間
c　相対用量強度は、予定の投与用量強度に対して、投与中止までに実際に投与された用量強度の割合を示す。投与が完了していない場合は、最終投与日の代わりにデータカットオフ日（2015 年 5 月 1 日）を採用
ISS 日本人集団 表 3.1.1、表 3.1.2 及び表 3.1.3 から引用

表 6　AZD9291 の休薬及び減量-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

		例数（%） AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg 35 例	AURA2 試験 AZD9291 80 mg 45 例	合計 80 例
予定開始用量を投与		35 (100)	45 (100)	80 (100)
休薬なし		20 (57.1)	31 (68.9)	51 (63.8)
休薬あり	休薬あり	15 (42.9)	14 (31.1)	29 (36.3)
	休薬 1 回	6 (17.1)	5 (11.1)	11 (13.8)
	休薬 2 回	5 (14.3)	3 (6.7)	8 (10.0)
	休薬 3 回以上	4 (11.4)	6 (13.3)	10 (12.5)
休薬理由 [a]：	有害事象	11 (31.4)	12 (26.7)[e]	23 (28.8)[e]
	飲み忘れ	3 (8.6)	6 (13.3)	9 (11.3)
	同意撤回	1 (2.9)	0	1 (1.3)
	その他	5 (14.3)	0	5 (6.3)
減量なし		29 (82.9)	42 (93.3)	71 (88.8)
減量あり	減量あり	6 (17.1)	3 (6.7)	9 (11.3)
減量理由 [b]：	有害事象	6 (17.1)	3 (6.7)	9 (11.3)

表 6　AZD9291 の休薬及び減量-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

		例数（%）		
		AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	AURA2 試験 AZD9291 80 mg	合計
		35 例	45 例	80 例
用量変更なし		20 (57.1)	31 (68.9)	51 (63.8)
用量変更あり [c]	用量変更あり	15 (42.9)	14 (31.1)	29 (36.3)
	用量変更 1 回	5 (14.3)	5 (11.1)	10 (12.5)
	用量変更 2 回	5 (14.3)	2 (4.4)	7 (8.8)
	用量変更 3 回以上	5 (14.3)	7 (15.6)	12 (15.0)
用量変更理由 [d]：	有害事象	12 (34.3)	12 (26.7)	24 (30.0)
	飲み忘れ	3 (8.6)	6 (13.3)	9 (11.3)
	同意撤回	1 (2.9)	0	1 (1.3)
	その他	5 (14.3)	0	5 (6.3)
休薬及び減量の両方あり	休薬及び減量 2 回	1 (2.9)	0	1 (1.3)
	休薬及び減量 3 回	0	1 (2.2)	1 (1.3)
	休薬及び減量 4 回	3 (8.6)	1 (2.2)	4 (5.0)
	休薬及び減量 8 回	1 (2.9)	0	1 (1.3)
	休薬及び減量 12 回	0	1 (2.2)	1 (1.3)
	休薬及び減量 13 回	1 (2.9)	0	1 (1.3)

a　複数回休薬した場合、当該患者は各分類につき 1 回のみ計上するが、休薬理由は複数の分類に計上される場合がある。
b　複数回減量した場合、当該患者は各分類につき 1 回のみ計上するが、減量理由は複数の分類に計上される場合がある。
c　休薬と減量のいずれか、又はその両方を行った患者数
d　複数回用量変更した場合、当該患者は各分類につき 1 回のみ計上するが、用量変更理由は複数の分類に計上される場合がある。
e　AURA2 試験では、さらに 1 例で症例報告書の投薬ページに減量に至った有害事象が記録されたが、有害事象ページのいずれかの有害事象と整合がとれていなかったため、表 12 に含まれていない。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団 表 3.1.4 から引用

2.7.4.1.2.2　全般的な曝露状況：AURA 試験の第 I 相パート

以下に記述するとおり、本試験のデータカットオフ（2015 年 5 月 1 日）時点で、AZD9291 臨床開発プログラム全体で AZD9291 曝露期間が最長であったのは、AURA 試験の第 I 相パートに登録された患者であり、AZD9291 最長曝露期間は 24.9 カ月間（759 日間）、中央値は 8.3 カ月間（253 日間）であった［AURA 試験の第 I 相パートの表 99.3.1.1（用量漸増期及び用量拡大期）を参照］。

2.7.4.1.2.2.1　二次治療以降のカプセル群（用量漸増期）

用量漸増期の二次治療以降のカプセル群は、AZD9291 20、40、80、160、240 mg 群の 31 例からなる［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.1.1（用量漸増期）を参照］。全用

量群における全投与期間の中央値は、約 18.1 カ月間［551 日間（範囲 8～759 日間）］であった。患者の 61.3%の全投与期間は 12 カ月以上であった（19/31 例）［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.1.2（用量漸増期）を参照］。

用量漸増期の二次治療以降 80 mg 群 6 例において、AZD9291 全投与期間の中央値は 663.5 日間［約 21.8 カ月間（範囲 134～669 日間）］であり、AZD9291 投与期間は 1 例で 3～6 カ月間、1 例で 18～21 カ月間、4 例で 21～24 カ月間であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.1.1（用量漸増期）及び表 11.3.1.2（用量漸増期）を参照］。

2.7.4.1.2.2.2 二次治療以降のカプセル群（用量拡大期）

用量拡大期の二次治療以降のカプセル群は、AZD9291 20、40、80、160、240 mg 群の 271 例からなる。用量拡大期の二次治療以降のカプセル群では全投与期間の中央値は約 8.2 カ月間（251.0 日間、範囲 2～656 日間）であった。患者の 59.8%の全投与期間は 6 カ月以上、37.6%は 12 カ月以上であった（表 7）。

実投与期間の中央値は予定された投与期間の中央値と同程度であったことから（それぞれ 244.0 日間、251.0 日間）、休薬の頻度（36.9%）が投与期間に及ぼす影響は限定的であったことが示された［表 7、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.1.1（用量拡大期）及び表 11.3.1.3（用量拡大期）を参照］。

用量拡大期の二次治療以降 80 mg 群 97 例において、AZD9291 全投与期間の中央値は 292.0 日間［約 9.6 カ月間（範囲 2～593 日間）］であり、AZD9291 投与期間は 67 例（69.1%）で 6 カ月以上、36 例（37.1%）で 12 カ月以上であった（表 7）。

2.7.4.1.2.2.3 一次治療のカプセル群

一次治療のカプセル群は、AZD9291 80、160 mg 群の 60 例からなる［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.1.1（用量拡大期）を参照］。両用量群における全投与期間の中央値は、約 11.3 カ月間［345.0 日間（範囲 16～501 日間）］であった。大多数の患者（54/60 例、90.0%）の全投与期間は 6 カ月以上であり、31.7%（19/60 例）は 12 カ月以上であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.1.2（用量拡大期）を参照］。

2.7.4.1.2.2.4 二次治療以降の錠剤群

二次治療以降の錠剤群は、AZD9291 80 mg 群の 12 例である［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.1.1（用量漸増期）を参照］。全投与期間の中央値は約 10.0 カ月間［303 日間（範囲 19～452 日間）］であった。患者の 50.0%（6/12 例）の全投与期間は 6 カ月以上であり、50.0%（6/12 例）は 12 カ月以上であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.1.2（用量漸増期）を参照］。

表 7　　曝露期間（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

			二次治療以降の AZD9291 カプセル群					
			20 mg	40 mg	80 mg	160 mg	240 mg	合計
試験期間	投与期間		15 例	52 例	97 例	93 例	14 例	271 例
全試験期間	全投与期間（日）[a]	平均値	365.2	293.7	289.2	245.3	285.2	279.0
		標準偏差	231.74	217.62	174.53	191.36	159.41	192.73
		中央値	292.0	252.0	292.0	169.0	330.5	251.0
		最小値	21	22	2	10	22	2
		最大値	656	644	593	564	459	656
		全投与期間年	15	42	77	62	11	207
	全投与期間 [a]	3 カ月未満	2 (13.3)	15 (28.8)	20 (20.6)	26 (28.0)	3 (21.4)	66 (24.4)
	例数（%）	3 カ月以上 6 カ月未満	3 (20.0)	8 (15.4)	10 (10.3)	21 (22.6)	1 (7.1)	43 (15.9)
		6 カ月以上 9 カ月未満	2 (13.3)	5 (9.6)	14 (14.4)	13 (14.0)	2 (14.3)	36 (13.3)
		9 カ月以上 12 カ月未満	1 (6.7)	3 (5.8)	17 (17.5)	2 (2.2)	1 (7.1)	24 (8.9)
		12 カ月以上 15 カ月未満	0	4 (7.7)	17 (17.5)	7 (7.5)	6 (42.9)	34 (12.5)
		15 カ月以上 18 カ月未満	2 (13.3)	4 (7.7)	11 (11.3)	16 (17.2)	1 (7.1)	34 (12.5)
		18 カ月以上 21 カ月未満	3 (20.0)	12 (23.1)	8 (8.2)	8 (8.6)	0	31 (11.4)
		21 カ月以上	2 (13.3)	1 (1.9)	0	0	0	3 (1.1)

a　　全投与期間 = 最終投与日 − 初回投与日 + 1
投与を中止していない場合は、最終投与日の代わりにデータカットオフ日（2015 年 5 月 1 日）を採用
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.1.1（用量拡大期）及び表 11.3.1.2（用量拡大期）から引用

2.7.4.1.2.2.5 日本人集団

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

用量漸増期及び用量拡大期において、日本人患者計 24 例が二次治療以降として用量 40～240 mg の AZD9291 カプセル剤の 1 日 1 回投与を受けた。二次治療以降の日本人患者が組み入れられた全用量群データにおける全投与期間の中央値は、7.0 カ月（214.0 日、範囲 10～718 日）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.1.1.1）。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

用量拡大期において、日本人患者計 15 例が一次治療として用量 80 mg 又は 160 mg の AZD9291 カプセル剤の 1 日 1 回投与を受けた。この一次治療拡大コホートの日本人患者において、全投与期間の中央値は 10.2 カ月（311.0 日、範囲 16～480 日）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.1.1.1）。

2.7.4.1.2.2.6 健康被験者を対象とし完了した第 I 相臨床薬理試験

本申請における第 I 相臨床薬理試験では、健康被験者 108 例に AZD9291 が投与された（表 8）。このうち 40 例には AZD9291 20 mg を単回投与し（^{14}C 標識 AZD9291 20 mg を単回投与した 8 例を含む）、68 例には AZD9291 80 mg を単回投与した。

臨床薬理試験（試験 D5160C00005、試験 D5160C00010 及び試験 D5160C00011）に日本人健康被験者は組み入れられなかった。

表 8 完了した第 I 相臨床薬理試験における AZD9291 の投与例数

	試験番号	AZD9291 用量（mg）	例数
健康被験者／単回投与	D5160C00005	20	32
健康被験者／単回投与	D5160C00010	80	68
健康被験者／単回投与	D5160C00011	20	8

個々の試験の治験総括報告書から引用

2.7.4.1.2.2.7 全般的な曝露状況：臨床開発プログラム

非公式データカットオフ（2015 年 6 月 1 日）時点で、進行中の AZD9291 臨床開発プログラム全体で 1221 例に治験薬投与（AZD9291 単剤又は AZD9291 と他治療との併用）が行われた（AZD9291 単回投与のみ受けた健康被験者及び二重盲検無作為化対照試験 D5160C00007 で AZD9291 の投与を受けた患者はこの合計から除外）（表 11）。AZD9291 の用量範囲は 20 mg～240 mg であった。推定曝露例数は、進行中の臨床試験からのデータが含まれているため未固定であり、今後変更の可能性がある。

この合計には AZD9291 と他治療を併用した 70 例も含まれている（患者 12 例が AZD6094（治験薬）と併用、患者 23 例が MEDI4736（治験薬）と併用、患者 35 例が selumetinib（治験薬）と併用）。全般的な曝露例数は、第 I 相試験 591 例（患者を対象とした臨床薬理試験を含む）、第 II 相試験 411 例、第 III 相試験 149 例であった。

本曝露例数には、AZD9291 のコンパッショネートアクセス（人道的使用）又は Named Patient Supply プログラムに参加した被験者は含まれない。

表 9　累積曝露例数の推定

投与群	被験者の種類	例数
AZD9291	患者	1151
AZD9291 と AZD6094 の併用投与	患者	12
AZD9291 と MEDI4736 の併用投与	患者	23
AZD9291 と selumetinib の併用投与	患者	35
AZD9291 群の合計		**1221**

2015 年 5 月 1 日データカットオフ
アストラゼネカ社社内資料から引用

2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　患者の人口統計学的特性：第 II 相試験

第 II 相試験の患者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、AZD9291 による治療適応となる患者集団に相当するものであった。登録時の年齢中央値は 63 歳（範囲 35～89 歳）であり、50 例（12.2%）が 50 歳未満、54 例（13.1%）が 75 歳以上であった。患者の約 3 分の 2（67.9%）が女性であった。大多数（60.1%）がアジア人で、残りは主に白人（36.2%）であった。患者の約 3/4（71.5%）は非喫煙者で、残りの大多数（26.8%）は元喫煙者であり、喫煙者は 7 例（1.7%）のみであった（表 10）。人口統計学的特性は、第 II 相試験間及び投与群間（二次治療及び三次治療以降）で同様であった（ISE 表 1.4.2 及び表 1.9.2 を参照）。

主要な試験の患者集団に関する完全な要約及び考察（選択／除外基準及び患者特性）を示す（臨床的有効性 2.7.3.3.1 項を参照）。

表 10　人口統計学的特性（FAS）（第 II 相試験）

人口統計学的特性		AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg 201 例	AURA2 試験 AZD9291 80 mg 210 例	合計 411 例
年齢（歳）	例数	201	210	411
	平均値	61.4	62.9	62.2
	標準偏差	10.58	10.91	10.76
	中央値	62.0	64.0	63.0
	最小値	37	35	35
	最大値	89	88	89
年齢層（歳）	50 歳未満	30 (14.9)	20 (9.5)	50 (12.2)
例数（%）	50 歳以上 65 歳未満	86 (42.8)	88 (41.9)	174 (42.3)
	65 歳以上 75 歳未満	64 (31.8)	69 (32.9)	133 (32.4)

表 10　　人口統計学的特性（FAS）（第 II 相試験）

人口統計学的特性		AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg 201 例	AURA2 試験 AZD9291 80 mg 210 例	合計 411 例
	75 歳以上	21 (10.4)	33 (15.7)	54 (13.1)
	合計	201 (100)	210 (100)	411 (100)
性別　例数（%）	男性	68 (33.8)	64 (30.5)	132 (32.1)
	女性	133 (66.2)	146 (69.5)	279 (67.9)
Body Mass Index（kg/m^2）	例数	201	203	404
	平均値	23.4	23.3	23.4
	標準偏差	4.20	4.00	4.10
	中央値	23.0	22.8	22.8
	最小値	15	15	15
	最大値	42	41	42
人種　例数（%）	白人	76 (38.2)	72 (34.3)	148 (36.2)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	1 (0.5)	3 (1.4)	4 (1.0)
	アジア人	114 (57.3)	132 (62.9)	246 (60.1)
	ハワイ諸島/太平洋諸島先住民	0	1 (0.5)	1 (0.2)
	その他	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)
	報告なし	4 (2.0)	0	4 (1.0)
	合計	199 (100)	210 (100)	409 (100)
WHO performance status　例数（%）	0（通常の活動ができる）	68 (33.8)	84 (40.0)	152 (37.0)
	1（活動が制限される）	132 (65.7)	126 (60.0)	258 (62.8)
	2（日中の 50%以下就床）	1 (0.5)	0	1 (0.2)
前治療例数（%）	全ての前治療	201 (100)	210 (100)	411 (100)
	EGFR-TKI	201 (100)	210 (100)	411 (100)
	白金製剤を含む化学療法	122 (60.7)	135 (64.3)	257 (62.5)
	その他の抗癌治療	55 (27.4)	62 (29.5)	117 (28.5)
喫煙歴例数（%）	非喫煙者	134 (66.7)	160 (76.2)	294 (71.5)
	喫煙者	5 (2.5)	2 (1.0)	7 (1.7)
	元喫煙者	62 (30.8)	48 (22.9)	110 (26.8)

2015 年 5 月 1 日データカットオフ
Integrated summary of efficacy（ISE）表 1.4.1、表 1.5.1、表 1.6.1、表 1.7.1 及び表 1.9.1 から引用

日本人集団

第 II 相試験の日本人集団における人口統計学的特性を表 11に示す。登録時の年齢中央値は 66 歳（範囲 35～87 歳）であり、9 例（11.3%）が 50 歳未満、15 例（18.8%）が 75 歳以上であった。患者の約 3 分の 2（66.3%）が女性であった。約 4 分の 3（71.3%）が非喫煙者であり、残りの大多数（27.5%）は元喫煙者であり、喫煙者は 1 例（1.3%）のみであった。第 II 相試験において、日本人集団の人口統計学的特性の傾向は、全体集団と概ね一致した（表 10及び表 11）。

表 11　　人口統計学的特性-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

人口統計学的特性		AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg 35 例	AURA2 試験 AZD9291 80 mg 45 例	合計 80 例
年齢（歳）	例数	35	45	80
	平均値	67.1	63.2	64.9
	標準偏差	9.94	12.43	11.50
	中央値	68.0	64.0	66.0
	最小値	44	35	35
	最大値	87	86	87
年齢層（歳）	50 歳未満	3 (8.6)	6 (13.3)	9 (11.3)
例数（%）	50 歳以上 65 歳未満	6 (17.1)	17 (37.8)	23 (28.8)
	65 歳以上 75 歳未満	19 (54.3)	14 (31.1)	33 (41.3)
	75 歳以上	7 (20.0)	8 (17.8)	15 (18.8)
	合計	35 (100)	45 (100)	80 (100)
性別	男性	12 (34.3)	15 (33.3)	27 (33.8)
例数（%）	女性	23 (65.7)	30 (66.7)	53 (66.3)
	合計	35 (100)	45 (100)	80 (100)
Body Mass Index	例数	35	45	80
（kg/m^2）	平均値	21.2	21.5	21.4
	標準偏差	2.78	3.04	2.92
	中央値	21.1	21.0	21.1
	最小値	16	16	16
	最大値	29	28	29
民族	日本人	35 (100)	45 (100)	80 (100)
例数（%）	合計	35 (100)	45 (100)	80 (100)
WHO performance	0（通常の活動ができる）	10 (28.6)	19 (42.2)	29 (36.3)
status　例数（%）	1（活動が制限される）	25 (71.4)	26 (57.8)	51 (63.8)
前治療	全ての前治療	35 (100)	45 (100)	80 (100)
例数（%）	EGFR-TKI	35 (100)	45 (100)	80 (100)
	白金製剤を含む化学療法	26 (74.3)	35 (77.8)	61 (76.3)
	その他の抗癌治療	13 (37.1)	21 (46.7)	34 (42.5)
喫煙歴	非喫煙者	24 (68.6)	33 (73.3)	57 (71.3)
例数（%）	喫煙者	1 (2.9)	0	1 (1.3)
	元喫煙者	10 (28.6)	12 (26.7)	22 (27.5)

2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISE 日本人集団 表 1.4.1, 1.5.1, 1.6.1, 1.7.1 及び 1.9.1 から引用

2.7.4.1.3.2 人口統計学的特性：AURA 試験の第 I 相パート

第 I 相パート用量拡大期に登録された患者の人口統計学的特性は、第 II 相試験に登録された患者と類似していた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.1.14（用量拡大期）を参照）。

第 I 相パート用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群 271 例において、登録時の年齢中央値は 60.0 歳（範囲 28～88 歳）、61.6%が女性、59.0%がアジア人、35.1%が白人であった。黒人／アフリカ系アメリカ人は 3 例のみであった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.1.4 及び表 11.1.5（用量拡大期）を参照）。合計 63.5%（172/271 例）の患者が非喫煙者であり、その他の患者は主に元喫煙者（35.4%、96/271 例）であった。喫煙者は 3 例（1.1%）のみであった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.1.5.1（用量拡大期）を参照］。

日本人集団

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

データカットオフ時点（2015 年 5 月 1 日）において、AZD9291 カプセル剤の投与を受けた二次治療以降の日本人患者 24 例（用量漸増期 6 例及び用量拡大期 18 例）の登録時における年齢の中央値は 62.5 歳（範囲 45～76 歳）であった。大多数が女性患者（17 例、70.8%）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.1.4）。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

データカットオフ時点（2015 年 5 月 1 日）において、用量拡大期で一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団 15 例の登録時における年齢の中央値は 67.0 歳（範囲 41～76 歳）であった。大多数が女性患者（10 例、66.7%）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.1.4）。

2.7.4.1.3.3 ベースラインの疾患特性：第 II 相試験

第 II 相試験の患者は、二次治療以降の活性型 EGFR 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者集団に類似しており、転移性 NSCLC（96.1%）には内臓（83.0%）、脳（39.2%）及び骨（46.7%）への転移が含まれ、組織型は腺癌（96.1%）、WHO performance status は 1（62.8%）であった（ISE の表 1.7.1 及び表 1.8.1 を参照）。

ベースラインの疾患特性は第 II 相試験 2 試験間で一貫していた。

日本人集団

大多数が転移性 NSCLC 患者（77 例、96.3%）、組織型は腺癌（76 例、95.0%）であり（ISE 日本人集団の表 1.7.1）、WHO performance status は 1（51 例、63.8%）であった（表 11）。組入れ時における、ベースライン時の標的病変の最大径の和に基づき計算した径和の平均値は 56.8 mm であった（ISE 日本人集団の表 1.7.1）。

大多数の患者（59 例、73.8%）が内臓転移を有し、32 例（40.0%）が脳転移を有していた（ISE 日本人集団の表 1.7.1）。

AURA 試験の第 II 相延長コホートの日本人集団及び AURA2 試験の日本人集団との間、また第 II 相試験の日本人集団及び全体集団との間で、ベースライン時の疾患特性は類似していた。

2.7.4.1.3.4 ベースラインの疾患特性：AURA 試験の第 I 相パート

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群 271 例において、大多数（97.8%）が転移性 NSCLC を有し、組織型は腺癌（94.8%、257/271 例）で、WHO performance status は 1（70.1%）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.1.12（用量拡大期）を参照］。

試験開始時における NSCLC の転移部位としては、99 例（36.5%）が脳／中枢神経系（実施医療機関によっては、脳転移に対する切除歴又は放射線治療歴のある一部の患者は、試験開始時に脳転移があるとは報告していないため、実際の割合よりも少ない可能性がある）、82 例（30.3%）が肝臓（胆嚢を含む）などの内臓、142 例（52.4%）が骨及び運動器官であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.1.13（用量拡大期）を参照］。

日本人集団

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

データカットオフ時点（2015 年 5 月 1 日）において、AZD9291 カプセル剤の投与を受けた二次治療以降の日本人患者 24 例（用量漸増期 6 例及び用量拡大期 18 例）の疾患特性は、大多数が転移性 NSCLC（用量漸増期 5 例〔83.3%〕及び用量拡大期 17 例〔94.4%〕）で、組織型は腺癌（用量漸増期 6 例〔100%〕及び用量拡大期 17 例〔94.4%〕）、WHO performance status は 1（用量漸増期 2 例〔33.3%〕及び用量拡大期 14 例〔77.8%〕）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 11.1.12〔用量漸増期〕及び〔用量拡大期〕）。

用量拡大期で AZD9291 カプセル剤の投与を受けた二次治療以降の日本人患者 18 例において、中央検査により T790M 変異陽性と判定された患者は 55.6%（10/18 例）、T790M 変異陰性と判定された患者は 44.4%（8/18 例）であった。中央検査により最も多く認められた EGFR 感受性変異の種類は、エクソン 19 欠失（12 例、66.7%）及び L858R（5 例、27.8%）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 11.1.12〔用量拡大期〕）。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

データカットオフ時点（2015 年 5 月 1 日）において、用量拡大期で一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団 15 例の疾患特性は、大部分が転移性 NSCLC（14 例、93.3%）で、組織型は腺癌（15 例、100%）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 11.1.12〔用量拡大期〕）。

用量拡大期で一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団 15 例の EGFR 変異を中央検査で判定したところ、EGFR 変異陽性が 13 例（86.7%）及び EGFR 変異陰性が 2 例（13.3%）であった。中央検査で判定された主な EGFR 変異はエクソン 19 欠失（6 例、40.0%）及び L858R（5 例、33.3%）であった。15 例全例が中央検査で T790M 変異陰性と判定された（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 11.1.12〔用量拡大期〕）。

2.7.4.1.3.5 NSCLC 治療歴：第 II 相試験

大多数の患者が複数の前治療歴を有しており、68.4%が 2 種類以上、45.5%が 3 種類以上の治療を受けていた。進行 NSCLC に対する EGFR-TKI による治療やその他の前治療を含むこれまでの前治療数の中央値は 2（範囲 1～14）であった（ISS の表 1.1 を参照）。

治験実施計画書の規定により、第 II 相試験に参加した全ての患者は、少なくとも 1 種類の EGFR-TKI による前治療を受けていた。EGFR-TKI による前治療数の中央値は 1（範囲 1～9）で

あった（ISS の表 1.2 を参照）。患者の約 2/3（62.5%）は白金製剤を含む化学療法の前治療歴を有していた（ISE の表 1.6.1 を参照）。

EGFR-TKI による前治療は、患者の 58.2%がゲフィチニブ、56.9%がエルロチニブ、18.0%がアファチニブ、3.2%が他の EGFR-TKI を投与されていた（dacomitinib 1.5%、その他 1.7%；ISE の表 1.6.1 及び表 1.7.1 を参照）。大多数の患者（77.1%）にとって EGFR-TKI は試験登録前に受けた直近の治療レジメンであり、患者の 52.6%は組入れ前 30 日未満に投与されていた。直近の EGFR-TKI による治療期間（治験実施計画書に規定されている固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）に基づく客観的病勢進行が確認された後も投与継続している可能性あり）は、患者の 77.4%で 6 カ月以上であった（ISE の表 1.7.1 を参照）。

二次治療群（129 例）：

- 唯一の前治療が EGFR-TKI 投与であった二次治療群 129 例中、49.6%がゲフィチニブ、46.5%がエルロチニブ、3.1%がアファチニブ、1 例（0.8%）が他の EGFR-TKI（dacomitinib）を投与されていた（ISE の表 1.6.2 を参照）。

三次治療以降群（282 例）（ISE の表 1.6.2 を参照）：

- 大多数の患者（91.1%）は白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を受けていた。
- EGFR-TKI による前治療は、主としてゲフィチニブ（62.1%）、エルロチニブ（61.7%）、アファチニブ（24.8%）であった。三次治療以降群の 3 分の 2（66.7%）は、試験登録前の直近治療として EGFR-TKI を投与されていた。直近の EGFR-TKI による治療期間は、患者の 69.1%で 6 カ月以上であった。三次治療以降群の 41.5%の患者は、EGFR-TKI 又は白金製剤を含む化学療法の他に、ゲムシタビン、パクリタキセル、ビノレルビン、ドセタキセル、スニチニブ、並びに AUY922 や LY2875359 といった治験中の新規未承認薬などを用いた抗癌治療を受けていた（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.4.4.2 項及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.4.4.2 項を参照）。

日本人集団

大多数の患者が複数の前治療歴を有しており、83.8%が 2 種類以上、60.0%が 3 種類以上の治療を受けていた（ISS 日本人集団の表 1.1）。進行 NSCLC に対する EGFR-TKI による治療やその他の前治療を含むこれまでの前治療数の中央値は 3（範囲 1～14）であった。

治験実施計画書の規定により、第 II 相試験に参加した全ての患者は、少なくとも 1 種類の EGFR-TKI による前治療を受けていた。EGFR-TKI による前治療数の中央値は 2（範囲 1～7）であった（ISS 日本人集団の表 1.2）。患者の約 4 分の 3（76.3%）は白金製剤を含む化学療法の前治療歴を有していた（ISE 日本人集団の表 1.6.1）。

EGFR-TKI による前治療については、患者の 81.3%がゲフィチニブ、50.0%がエルロチニブ、1.3%がアファチニブを投与されていた（ISE 日本人集団の表 1.6.1）。大多数の患者（76.3%）にとって EGFR-TKI は試験登録前に受けた直近の治療レジメンであり、患者の 61.3%は組入れ前 30 日未満に投与されていた。直近の EGFR-TKI による治療期間（治験実施計画書に規定されている RECIST に基づく客観的病勢進行が確認された後も投与継続している可能性あり）は、患者の 71.3%で 6 カ月以上であった（ISE 日本人集団の表 1.7.1）。

二次治療群（12 例）：

- 唯一の前治療が EGFR-TKI 投与であった二次治療群 12 例中、83.3%（10/12 例）にゲフィチニブ、16.7%（2/12 例）にエルロチニブが投与されていた（ISE 日本人集団の表 1.6.2）。

三次治療以降群（68 例）：（ISE 日本人集団の表 1.6.2 及び表 1.7.2）

- 大多数の患者（61 例、89.7%）は白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を受けていた（ISE 日本人集団の表 1.6.2）。
- EGFR-TKI による前治療は、主としてゲフィチニブ（80.9%）、エルロチニブ（55.9%）、アファチニブ（1.5%）であった。三次治療以降群の約 4 分の 3（72.1%）は、試験登録前の直近治療として EGFR-TKI を投与されていた。直近の EGFR-TKI による治療期間は、患者の 69.1%で 6 カ月以上であった。
- 三次治療以降群の 50.0%の患者は、EGFR-TKI 又は白金製剤を含む化学療法の他に、ゲムシタビン、パクリタキセル、ビノレルビン、ドセタキセル、ペメトレキセド、UFT、TS-1、並びに ARQ197 や LBH589 といった治験中の新規未承認薬などを用いた抗癌治療を受けていた（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.4.4.2）。

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。

2.7.4.1.3.6 NSCLC 治療歴：AURA 試験の第 I 相パート

ヒトにおける初回投与試験と同様、用量拡大期の患者は様々な抗癌剤投与歴（前治療数の中央値は 3、範囲は 1～12）があった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.1.9（用量拡大期）を参照］。

5 種類の EGFR-TKI による前治療を受けた患者がおり、中には 6 種類もの EGFR-TKI による前治療を受けた患者も 1 例いた（前治療数の中央値は 2、範囲は 1～6）。大多数の患者が EGFR-TKI による前治療としてゲフィチニブ及び／又はエルロチニブを投与され、141/271 例（52.0%）は 2 種類以上の EGFR-TKI による前治療を受けていた［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.1.10（用量拡大期）を参照］。

174/271 例（64.2%）の患者で、EGFR-TKI は AZD9291 投与開始前に受けた直近の治療であり、114/271 例（42.1%）では AZD9291 の初回投与前 30 日未満に投与されていた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.1.12 を参照）。

EGFR-TKI による前治療歴に加えて、最も多い抗癌治療歴は、EGFR-TKI や細胞障害性化学療法（白金製剤を含む 2 剤併用化学療法又はドセタキセル等）などの全身療法であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.7 項（用量拡大期）及び表 11.1.8（用量拡大期）を参照］。

日本人集団

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

用量漸増期では、AZD9291 カプセル剤の投与を受けた二次治療以降の日本人患者 6 例全例が EGFR-TKI による前治療を受けており、33.3%（2/6 例）は AZD9291 投与開始の直前の治療であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 11.1.12〔用量漸増期〕）。

用量拡大期では、AZD9291 カプセル剤の投与を受けた二次治療以降の日本人患者の 72.2%（13/18 例）が AZD9291 投与開始前の直近の前治療として EGFR-TKI の投与を受けており、

61.1%（11/18 例）が AZD9291 の初回投与前 30 日未満に EGFR-TKI による前治療を受けていた（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 11.1.12〔用量拡大期〕）。

用量漸増期及び用量拡大期において、EGFR-TKI による前治療歴に加えて、最も多い抗癌治療歴は、細胞障害性化学療法（白金製剤を含む 2 剤併用化学療法又はドセタキセル等）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.7 項〔用量漸増期〕及び〔用量拡大期〕）。

2.7.4.2 有害事象

本項には、第 II 相試験の臨床的安全性データの要約を示す。安全性評価のための追加情報として示す AURA 試験の第 I 相パートのデータのうち、主に寄与する安全性データは、用量拡大期の二次治療以降のカプセル群から得られたデータである。本コホートは、用量群当たりの患者数が最も多く合計 271 例の患者からなるコホートで、投与期間の中央値は 8.2 カ月間であった。第 I 相試験のその他のコホートの安全性データは特定の重要な安全性に関わる徴候が認められた場合に限り、本概要に示す。AURA 試験の第 I 相パートで全コホートから入手した安全性データを治験総括報告書に報告する（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書を参照）。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象の概要：第 II 相試験

第 II 相試験では 97.6%（401/411 例）の患者で有害事象が報告され、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、患者の 86.4%（355/411 例）に発現した（表 12）。大多数の患者（68.1%）で、重症度は軽度［Grade 1（30.4%、125/411 例）］から中等度［Grade 2（37.7%、155/411 例）］の有害事象であった（ISS の表 3.2.4 を参照）。

Grade 3 以上の有害事象は 29.4%（121/411 例）の患者で報告され、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された Grade 3 以上の有害事象は 11.7%（48/411 例）に発現した（表 12）。Grade 3、4 の有害事象はそれぞれ 25.5%（105/411 例）、1.2%（5/411 例）に発現した（ISS の表 3.2.4）。

死亡に至った有害事象が 3.2%（13/411 例）の患者で報告され、うち 4 例が AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された（表 12）。死亡に至った有害事象数と Grade 5 の有害事象数に不一致が認められた（ISS の表 3.2.1、3.3.1.1 及び 3.2.4 を参照）。第 II 相 2 試験（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1、AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1 を参照）において、死亡に至った有害事象は 13 件であったが（ISS の表 3.2.1 及び表 3.2.1.1 参照）、治験実施施設におけるデータ誤入力による 2 例（[redacted]［AURA2 試験、肺炎］及び [redacted]［AURA 試験の第 II 相延長コホート、肺臓炎］）については、死亡に至った有害事象の重症度が重度又は生命を脅かすものとして報告され、Grade 5 として報告されなかったため、ISS 表 3.2.4 に集計されておらず、Grade 5 の有害事象数が 11 件として報告された（ISS 表 3.2.4 を参照）。

重篤な有害事象は 20.2%（83/411 例）の患者で報告され、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は 5.1%（21/411 例）で発現した（ISS の表 3.2.1 を参照）。重篤と判断される主な基準は入院であり、第 II 相試験では 18.5%（76/411 例）で入院に至る有害事象が発現した（ISS の表 3.4.3 を参照）。

Grade 3 以上の有害事象又は重篤な有害事象の発現例数は増加しているが、全有害事象発現件数に占める Grade 3 以上の有害事象（5.7%、204/3575 例）及び重篤な有害事象（3.2%、113/3575 例）の割合は低く（第 II 相試験の治験総括報告書データより算出、AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 11.3.2.1.2 及び AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.1.2 を参照）、2015 年 1 月 9 日データカットオフ時点（それぞれ 4.5%及び 2.7%）からの増加はわずかであった。

AZD9291 80 mg の忍容性は良好であり、休薬（18.7%、77/411 例）、減量（3.4%、14/411 例）又は投与中止（5.6%、23/411 例）に至った有害事象が報告された。［注：表 12に示す 14 例の減量に加えて、症例報告書の投薬ページに減量に至った有害事象が 4 例で記録され、有害事象ページのいずれかの有害事象と整合がとれていなかった（表 4）］。この 4 例は未回復の重篤な有害事象により減量に至った。

有害事象の分類別の発現率は、全体的に AURA 試験の第 II 相延長コホートと AURA2 試験の双方で類似していた。

日本人集団

有害事象の分類別発現例数を表 12に示す。

有害事象は日本人集団の 96.3%（77/80 例）に発現し、うち因果関係が否定できない有害事象は 93.8%（75/80 例）に認められた。認められた有害事象の大多数は、CTCAE において軽度（Grade 1、6 例〔7.5%〕）又は中等度（Grade 2、40 例〔50.0%〕）の有害事象であった（ISS 日本人集団の表 3.2.4）。

Grade 3 以上の有害事象は 38.8%（31/80 例）に認められ、因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は 30.0%（24/80 例）に認められた（表 12）。Grade 3、4 及び 5 の有害事象は、それぞれ 35.0%（28/80 例）、1.3%（1/80 例）及び 2.5%（2/80 例）に認められた（ISS 日本人集団の表 3.2.4）。

重篤な有害事象は 18.8%（15/80 例）で発現し、因果関係が否定できない重篤な有害事象は 15.0%（12/80 例）に認められた（表 12）。死亡に至った有害事象が 2.5%（2/80 例）に報告され、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された（2.7.4.2.1.2.1項参照）。

第 II 相試験の日本人集団において、休薬に至った有害事象は 30.0%（24/80 例）に認められたが、投与中止に至った有害事象（7/80 例、8.8%）又は減量に至った有害事象（8/80 例、10.0%）の発現例数は少なかった。［注：表 12に示す 8 例の減量に加えて、症例報告書の投薬ページに減量に至った有害事象が 1 例で記録され、有害事象ページのいずれかの有害事象と整合がとれていなかった（表 6）］

有害事象の分類別発現例数の結果は、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の日本人集団で類似していた。

日本人集団と全体集団との間において、Grade 3 以上の有害事象の発現率（日本人集団 38.8%、全体集団 29.4%）及び休薬に至った有害事象の発現率（日本人集団 30.0%、全体集団 18.7%）に数値上差が認められた（表 12）。この数値上の差については、日本人集団と全体集団で例数に差があるため解釈には注意を要する。詳細は2.7.4.2.1.1.3項及び2.7.4.2.1.4.3項に記載した。表 12に示すそれ以外の有害事象の分類については、日本人集団と全体集団で類似していた。

表 12　　有害事象の分類別発現例数（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）[a]					
	日本人集団			全体集団		
有害事象の分類	AURA 試験の第 II 相延長コホート 35 例	AURA2 試験 45 例	合計 80 例	AURA 試験の第 II 相延長コホート 201 例	AURA2 試験 210 例	合計 411 例
有害事象	35 (100)	42 (93.3)	77 (96.3)	198 (98.5)	203 (96.7)	401 (97.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	34 (97.1)	41 (91.1)	75 (93.8)	183 (91.0)	172 (81.9)	355 (86.4)
Grade 3 以上の有害事象	15 (42.9)	16 (35.6)	31 (38.8)	60 (29.9)	61 (29.0)	121 (29.4)
治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象[b]	13 (37.1)	11 (24.4)	24 (30.0)	24 (11.9)	24 (11.4)	48 (11.7)
死亡に至った有害事象	2 (5.7)	0	2 (2.5)	8 (4.0)	5 (2.4)	13 (3.2)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象[b]	2 (5.7)	0	2 (2.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)
重篤な有害事象（死亡を含む）	7 (20.0)	8 (17.8)	15 (18.8)	41 (20.4)	42 (20.0)	83 (20.2)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	7 (20.0)	5 (11.1)	12 (15.0)	11 (5.5)	10 (4.8)	21 (5.1)
投与中止に至った重篤な有害事象	3 (8.6)	3 (6.7)	6 (7.5)	9 (4.5)	8 (3.8)	17 (4.1)
投与中止に至った有害事象	3 (8.6)	4 (8.9)	7 (8.8)	12 (6.0)	11 (5.2)	23 (5.6)
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象[b]	3 (8.6)	3 (6.7)	6 (7.5)	8 (4.0)	7 (3.3)	15 (3.6)
用量変更に至った有害事象[c]	14 (40.0)	13 (28.9)	27 (33.8)	41 (20.4)	41 (19.5)	82 (20.0)
休薬に至った有害事象	11 (31.4)	13 (28.9)	24 (30.0)	38 (18.9)	39 (18.6)	77 (18.7)
減量に至った有害事象	6 (17.1)	2 (4.4)	8 (10.0)[e]	9 (4.5)	5 (2.4)	14 (3.4)[f]
その他の重要な有害事象[d]	0	0	0	0	0	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。
b　治験担当医師による判断。個々の因果関係判定からプログラムで抽出
c　用量変更に至った有害事象とは、減量又は休薬に至った有害事象を指す。
d　重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象以外の有害事象のうち、臨床上特に重要な有害事象を、その他の重要な有害事象として分類
e　表 12に示す 8 例の減量に至った有害事象発現例に加え、1 例が減量に至った有害事象を発現した。当該データは症例報告書の投薬ページに記載されていたが、有害事象ページにおける該当有害事象の治験薬の処置データとは整合していなかった（表 6）。

f　　表 12に示す 14 例の減量に至った有害事象発現例に加え、4 例が減量に至った有害事象を発現した。当該データは症例報告書の投薬ページに記載されていたが、有害事象ページにおける該当有害事象の治験薬の処置データとは整合していなかった（表 4）。

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：有害事象共通用語規準 version 4.0、ICH 国際医薬用語集（MedDRA） version 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団 表 3.2.1 及び ISS 表 3.2.1 から引用

有害事象の概要：AURA 試験の第 I 相パート

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期において、忍容性が良好であり、当該の進行 NSCLC 患者集団では AZD9291 は許容可能な安全性プロファイルを示した。

二次治療以降の全用量群の患者の 98.9%で有害事象が報告された。85.2%に、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された有害事象が発現した（表 13）。大多数の患者で有害事象は軽度又は中等度（Grade 1 又は 2）であった［それぞれ 17.0%（46/271 例）及び 38.0%（103/271 例）］［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。Grade 3 以上の有害事象が 43.9%（119/271 例）に報告された。15.9%（43/271 例）は、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された Grade 3 以上の有害事象であった（表 13）。Grade 3 又は 4 の有害事象が、それぞれ 35.4%（96/271 例）及び 4.1%（11/271 例）の患者に発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。

死亡に至った有害事象は 4.4%（12/271 例）の患者で報告されたが、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された事象はなかった（表 13）。

重篤な有害事象が 28.8%（78/271 例）の患者に報告された。4.8%（13/271 例）は、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象であった（表 13）。有害事象が重篤であると判断された基準で最も多かったものは入院であった。27.7%（75/271 例）の患者に入院に至った有害事象が発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.6.4（用量拡大期）を参照］。

休薬に至った有害事象が 22.9%（62/271 例）の患者に報告された。減量に至った有害事象は 80 mg 以下の AZD9291 を投与された患者の 0～3.8%で報告されたが、160 mg を投与された患者では 19.4%、240 mg を投与された患者では 57.1%で報告された。投与中止に至った有害事象が 10.0%（27/271 例）の患者に報告された（表 13）。

用量拡大期の AZD9291 80 mg 群では、有害事象が 99.0%（96/97 例）の患者に報告された（表 13）。Grade 1 の有害事象が 18.6%（18/97 例）、Grade 2 の有害事象が 35.1%（34/97 例）の患者に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。Grade 3 以上の有害事象は合計 45.4%（44/97 例）の患者に発現した。死亡に至った有害事象が 6.2%（6/97 例）の患者、重篤な有害事象が 33.0%（32/97 例）の患者に報告された。AZD9291 の忍容性は良好であった。休薬に至った有害事象が 24.7%（24/97 例）、減量に至った有害事象が 1.0%（1/97 例）、投与中止に至った有害事象が 8.2%（8/97 例）の患者に報告された（表 13）。

表 13　　有害事象の分類別発現例数（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

	例数（%）[a] 二次治療以降の AZD9291 カプセル群					
有害事象の分類	20 mg 15 例	40 mg 52 例	80 mg 97 例	160 mg 93 例	240 mg 14 例	合計 271 例
有害事象	15 (100.0)	50 (96.2)	96 (99.0)	93 (100.0)	14 (100.0)	268 (98.9)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	10 (66.7)	36 (69.2)	84 (86.6)	87 (93.5)	14 (100.0)	231 (85.2)
Grade 3 以上の有害事象	4 (26.7)	25 (48.1)	44 (45.4)	38 (40.9)	8 (57.1)	119 (43.9)
治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象[b]	1 (6.7)	2 (3.8)	14 (14.4)	23 (24.7)	3 (21.4)	43 (15.9)
死亡に至った有害事象	1 (6.7)	3 (5.8)	6 (6.2)	1 (1.1)	1 (7.1)	12 (4.4)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象[b]	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	2 (13.3)	13 (25.0)	32 (33.0)	27 (29.0)	4 (28.6)	78 (28.8)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	1 (6.7)	0	5 (5.2)	6 (6.5)	1 (7.1)	13 (4.8)
休薬に至った有害事象	2 (13.3)	7 (13.5)	24 (24.7)	25 (26.9)	4 (28.6)	62 (22.9)
減量に至った有害事象	0	2 (3.8)	1 (1.0)	18 (19.4)	8 (57.1)	29 (10.7)
投与中止に至った有害事象	2 (13.3)	6 (11.5)	8 (8.2)	10 (10.8)	1 (7.1)	27 (10.0)
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象[b]	1 (6.7)	0	1 (1.0)	7 (7.5)	0	9 (3.3)

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。
b　治験担当医師による判断
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 4.1
MedDRA version 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.2（用量拡大期）から引用

日本人集団

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

用量漸増期及び用量拡大期で、AZD9291 カプセル剤の投与を受けた二次治療以降の日本人患者 24 例全例に有害事象が認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も 24 例全例に認められた（表 14）。

Grade 3 以上の有害事象は 45.8%（11/24 例）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は 37.5%（9/24 例）に認められた（表 14）。Grade 3 以上の有害事象は 40 mg 群以外の全ての用量群で発現した。

AZD9291 カプセル剤の投与を受けた二次治療以降の日本人集団において、死亡に至った有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象は 12.5%（3/24 例）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 8.3%（2/24 例）であった（表 14）。

投与中止に至った有害事象は 8.3%（2/24 例）に認められ、両事象とも治験薬との因果関係が否定できないと判断された（表 14）。

減量に至った有害事象は 8.3%（2/24 例）、休薬に至った有害事象は 29.2%（7/24 例）に認められた（表 14）。同一患者で複数の休薬に至った有害事象が報告された（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1〔用量漸増期〕及び〔用量拡大期〕）。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

用量拡大期で、一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団の 15 例全例に有害事象が認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も 15 例全例に認められた（表 14）。

Grade 3 以上の有害事象は 60.0%（9/15 例）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は 33.3%（5/15 例）に認められた（表 14）。Grade 4 又は 5 の有害事象は報告されなかった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.7.1）。

AZD9291 カプセル剤の投与を受けた一次治療の日本人集団において、死亡に至った有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象は 26.7%（4/15 例）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 20.0%（3/15 例）であった（表 14）。

投与中止に至った有害事象は 13.3%（2/15 例）に認められた（表 14）。両事象とも 80 mg 群で発現し、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として報告された。

減量に至った有害事象は 46.7%（7/15 例）、休薬に至った有害事象は 53.3%（8/15 例）に認められた（表 14）。

表 14　　有害事象の分類別発現例数-日本人集団（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート）

	例数（%）[a]							
	二次治療以降のカプセル群					一次治療のカプセル群		
有害事象の分類	40 mg 4 例	80 mg 8 例	160 mg 11 例	240 mg 1 例	合計 24 例	80 mg 7 例	160 mg 8 例	合計 15 例
有害事象	4 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	1 (100.0)	24 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	4 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	1 (100.0)	24 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	0	5 (62.5)	5 (45.5)	1 (100.0)	11 (45.8)	3 (42.9)	6 (75.0)	9 (60.0)
治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象[b]	0	4 (50.0)	4 (36.4)	1 (100.0)	9 (37.5)	2 (28.6)	3 (37.5)	5 (33.3)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	0	2 (25.0)	1 (9.1)	0	3 (12.5)	2 (28.6)	2 (25.0)	4 (26.7)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	0	2 (25.0)	0	0	2 (8.3)	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
休薬に至った有害事象	0	2 (25.0)	5 (45.5)	0	7 (29.2)	3 (42.9)	5 (62.5)	8 (53.3)
減量に至った有害事象	0	1 (12.5)	1 (9.1)	0	2 (8.3)	2 (28.6)	5 (62.5)	7 (46.7)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (9.1)	1 (100.0)	2 (8.3)	2 (28.6)	0	2 (13.3)
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象[b]	0	0	1 (9.1)	1 (100.0)	2 (8.3)	2 (28.6)	0	2 (13.3)

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。

b　治験担当医師による判断

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　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 I 相パート日本人集団 表 99.3.2.2.1

臨床薬理試験における有害事象の概要

試験 D5160C00005：健康男性被験者を対象に AZD9291 の異なる経口製剤間での相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する逐次デザイン、非盲検、単施設第 I 相試験

パート A

本試験のパート A では、いずれの健康被験者にも、死亡、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった。全体的に健康被験者 10 例（62.5%）に少なくとも 1 件の有害事象が報告された。健康被験者 5 例では、それぞれ 2 件以上の有害事象が報告された。有害事象の大多数は軽度と判断された。全ての有害事象は AZD9291 との因果関係が否定され、大多数の有害事象は回復した。

パート B

本試験のパート B では、いずれの健康被験者にも、死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。健康被験者 1 例では、絶食期間中に投与中止に至った有害事象が発現した。全体的に、パート B では健康被験者 6 例（37.5%）に少なくとも 1 件の有害事象が報告された。有害事象の大多数は軽度と判断され、1 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）を除く全ての有害事象は AZD9291 との因果関係が否定された。全ての有害事象は回復した。

AZD9291 の安全性プロファイルの評価全般に影響する臨床的な安全性所見は認められなかった。

詳細は試験 D5160C00005 の治験総括報告書を参照のこと。

試験 D5160C00010：健康男性被験者を対象に AZD9291 を 80 mg の用量で単独投与したとき及びオメプラゾールと併用投与したときの AZD9291 の体内動態を評価する fixed sequence デザイン、非盲検、第 I 相試験

期間 1 では 24 例（35.3%）、期間 2 では 10 例（21.3%）に、1 件以上の有害事象が発現した。2 件の軽度の有害事象（疲労及び頭痛）は AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された。有害事象の大多数は軽度と判断され、治療せずに回復した。3 例（4.4%）では、期間 1 に計 4 件の中等度の重篤な有害事象が発現し、投与中止に至った。いずれの重篤な有害事象も、治験薬との因果関係が否定された。本試験中に死亡は報告されなかった。

AZD9291 安全性プロファイルの評価全般に影響する臨床的な安全性所見は認められなかった。

詳細は試験 D5160C00010 の治験総括報告書を参照のこと。

試験 D5160C00011：健康男性被験者を対象に[^{14}C]-AZD9291 を経口投与したときの薬物動態及びマスバランスを評価する非無作為化、非盲検、単施設第 I 相試験

本試験では死亡、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった。被験者 8 例中 7 例（87.5%）に 1 件以上の有害事象が報告された。報告された有害事象の大多数は、AZD9291 との因果関係が否定された。全ての有害事象は治験担当医師により軽度と判断され、うち 1 件の有害事象（ラクツロースにより治療された便秘）以外は治療を行わずに回復した。

AZD9291 安全性プロファイルの評価全般に影響する臨床的な安全性所見は認められなかった。

詳細は試験 D5160C00011 の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象：第 II 相試験

第 II 相試験において、97.6%（401/411 例）の患者で有害事象が報告された。有害事象の要約を器官別大分類別、基本語別に示す（ISS 表 3.2.2 を参照）。

主な有害事象（器官別大分類）は胃腸障害（287/411 例、69.8%）、皮膚および皮下組織障害（264/411 例、64.2%）及び感染症および寄生虫症（212/411 例、51.6%）であった（ISS 表 3.2.2 を参照）。

主な有害事象（基本語）は、下痢（42.3%）、発疹（23.8%）、皮膚乾燥（23.1%）及び爪囲炎（17.5%）であった（表 15）。

これらの比較的よく見られる毒性を更に分析すると、注目すべき有害事象は下痢、皮膚、爪に対する影響及び上部消化管炎症であった（それぞれ2.7.4.2.1.5.1項、2.7.4.2.1.5.2項、2.7.4.2.1.5.3項及び2.7.4.2.1.5.9に示す）。血小板数減少の有害事象の詳細については2.7.4.3.1項を参照のこと。

悪心、食欲減退、疲労、咳嗽、背部痛、頭痛及び便秘の有害事象は発現率が 10%を超えていたが、概ね軽度であり重篤なものはなかった（ISS 表 3.2.4 を参照）。上記の毒性は、NSCLC 及びその治療に関連した様々な症状を反映したものであり、特に本剤に特異的に発現したものではないと考えられた（Ellis et al 2014、Miller et al 2012、Thatcher et al 2005）。また、これらの毒性は、本試験の患者集団のうち既往歴を有する患者に高い頻度で認められた（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%）（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 11.1.13 及び AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.1.13 を参照）。これらの事象は AZD9291 の非臨床所見、臨床試験から得られたデータ、及び既承認の EGFR-TKI の既知の薬理作用に基づいて、注目すべき有害事象としてプロスペクティブには特定されていなかった。また、基礎疾患の NSCLC に関連する事象であると考えられた。

日本人集団

第 II 相試験の日本人集団の 96.3%（77/80 例）に有害事象が認められた（表 15）。報告された主な有害事象は下痢（41.3%）、爪囲炎（33.8%）及び発疹（28.8%）であった。日本人集団における主な有害事象（合計で発現率 10%以上の基本語）を表 15に示す。

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 15）。いずれも全体集団と比較して日本人集団の発現率が高かった。これらの有害事象の多くは軽度（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（ISS 日本人集団 表 3.2.6）。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（ISS 日本人集団 表 3.4.1 及び表 3.5.1）。日本人集団における臨床検査値の傾向は、全体集団と概ね一致していた。

全体集団で日本人集団より発現率が 10%以上高い有害事象はなかった。

表 15　　主な有害事象（発現率 10%以上）（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）[a]					
	日本人集団			全体集団		
基本語	AURA 試験の第 II 相延長コホート 35 例	AURA2 試験 45 例	合計 80 例	AURA 試験の第 II 相延長コホート 201 例	AURA2 試験 210 例	合計 411 例
有害事象発現例数	35 (100)	42 (93.3)	77 (96.3)	198 (98.5)	203 (96.7)	401 (97.6)
下痢	13 (37.1)	20 (44.4)	33 (41.3)	93 (46.3)	81 (38.6)	174 (42.3)
爪囲炎	12 (34.3)	15 (33.3)	27 (33.8)	40 (19.9)	32 (15.2)	72 (17.5)
発疹	9 (25.7)	14 (31.1)	23 (28.8)	49 (24.4)	49 (23.3)	98 (23.8)
白血球数減少	10 (28.6)	11 (24.4)	21 (26.3)	15 (7.5)	16 (7.6)	31 (7.5)
皮膚乾燥	7 (20.0)	13 (28.9)	20 (25.0)	43 (21.4)	52 (24.8)	95 (23.1)
血小板数減少	8 (22.9)	12 (26.7)	20 (25.0)	27 (13.4)	20 (9.5)	47 (11.4)
口内炎	9 (25.7)	10 (22.2)	19 (23.8)	27 (13.4)	22 (10.5)	49 (11.9)
鼻咽頭炎	5 (14.3)	10 (22.2)	15 (18.8)	14 (7.0)	21 (10.0)	35 (8.5)
ざ瘡様皮膚炎	5 (14.3)	7 (15.6)	12 (15.0)	12 (6.0)	16 (7.6)	28 (6.8)
悪心	8 (22.9)	4 (8.9)	12 (15.0)	35 (17.4)	34 (16.2)	69 (16.8)
好中球数減少	2 (5.7)	10 (22.2)	12 (15.0)	11 (5.5)	14 (6.7)	25 (6.1)
貧血	4 (11.4)	7 (15.6)	11 (13.8)	20 (10.0)	20 (9.5)	40 (9.7)
発熱	7 (20.0)	4 (8.9)	11 (13.8)	12 (6.0)	10 (4.8)	22 (5.4)
便秘	4 (11.4)	6 (13.3)	10 (12.5)	30 (14.9)	32 (15.2)	62 (15.1)
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)	12 (6.0)	15 (7.1)	27 (6.6)
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)	14 (7.0)	12 (5.7)	26 (6.3)
食欲減退	6 (17.1)	2 (4.4)	8 (10.0)	36 (17.9)	29 (13.8)	65 (15.8)
疲労	3 (8.6)	5 (11.1)	8 (10.0)	25 (12.4)	32 (15.2)	57 (13.9)
斑状丘疹状皮疹	3 (8.6)	5 (11.1)	8 (10.0)	9 (4.5)	14 (6.7)	23 (5.6)

a　　有害事象の発現例数（%）は、日本人集団における基本語の発現率（合計）の降順に表示
主な有害事象は、日本人集団全体における発現率 10%以上と定義した。
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。
MedDRA version 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団 表 3.2.3 及び ISS 表 3.2.2 から引用

2.7.4.2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象：AURA 試験の第 I 相パート

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期で比較的よく見られた有害事象は第 II 相試験と同様であった。

二次治療以降の患者 271 例において、主な有害事象の器官別大分類は胃腸障害（79.7%、216/271 例）、皮膚および皮下組織障害（67.5%、183/271 例）、並びに感染症および寄生虫症（62.7%、170/271 例）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.4（用量拡大期）を参照］。主な有害事象の基本語は下痢（53.5%、145/271 例）、発疹（27.7%、75/271 例）、悪心（27.3%、74/271 例）、食欲減退（25.8%、70/271 例）、爪囲炎（23.6%、64/271 例）及び疲労（23.6%、64/271 例）であった（表 16）。

下痢、発疹、悪心、爪囲炎及び皮膚乾燥の発現率は、80 mg 群と比べて高用量群（160 mg 及び/又は 240 mg）で明らかに高かった（表 16）。

表 16　　主な有害事象（発現率 10%以上）（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

	例数（%）[a] 二次治療以降の AZD9291 カプセル群					
基本語	20 mg 15 例	40 mg 52 例	80 mg 97 例	160 mg 93 例	240 mg 14 例	合計 271 例
有害事象発現例数	15 (100.0)	50 (96.2)	96 (99.0)	93 (100.0)	14 (100.0)	268 (98.9)
下痢	3 (20.0)	24 (46.2)	41 (42.3)	65 (69.9)	12 (85.7)	145 (53.5)
発疹	3 (20.0)	9 (17.3)	25 (25.8)	33 (35.5)	5 (35.7)	75 (27.7)
悪心	1 (6.7)	11 (21.2)	23 (23.7)	33 (35.5)	6 (42.9)	74 (27.3)
食欲減退	5 (33.3)	10 (19.2)	29 (29.9)	23 (24.7)	3 (21.4)	70 (25.8)
爪囲炎	3 (20.0)	5 (9.6)	21 (21.6)	30 (32.3)	5 (35.7)	64 (23.6)
疲労	3 (20.0)	15 (28.8)	19 (19.6)	23 (24.7)	4 (28.6)	64 (23.6)
皮膚乾燥	1 (6.7)	8 (15.4)	16 (16.5)	33 (35.5)	4 (28.6)	62 (22.9)
便秘	1 (6.7)	15 (28.8)	26 (26.8)	16 (17.2)	2 (14.3)	60 (22.1)
そう痒症	3 (20.0)	10 (19.2)	21 (21.6)	16 (17.2)	6 (42.9)	56 (20.7)
咳嗽	2 (13.3)	11 (21.2)	17 (17.5)	24 (25.8)	1 (7.1)	55 (20.3)
口内炎	3 (20.0)	8 (15.4)	11 (11.3)	26 (28.0)	2 (14.3)	50 (18.5)
嘔吐	2 (13.3)	5 (9.6)	18 (18.6)	21 (22.6)	4 (28.6)	50 (18.5)
呼吸困難	2 (13.3)	7 (13.5)	16 (16.5)	14 (15.1)	0	39 (14.4)
貧血	1 (6.7)	6 (11.5)	14 (14.4)	15 (16.1)	0	36 (13.3)
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7)	4 (7.7)	6 (6.2)	18 (19.4)	3 (21.4)	32 (11.8)
頭痛	0	8 (15.4)	9 (9.3)	13 (14.0)	1 (7.1)	31 (11.4)
皮膚亀裂	0	2 (3.8)	10 (10.3)	15 (16.1)	3 (21.4)	30 (11.1)
上気道感染	4 (26.7)	4 (7.7)	11 (11.3)	8 (8.6)	1 (7.1)	28 (10.3)
不眠症	1 (6.7)	7 (13.5)	11 (11.3)	8 (8.6)	1 (7.1)	28 (10.3)
発熱	1 (6.7)	4 (7.7)	11 (11.3)	12 (12.9)	0	28 (10.3)
背部痛	1 (6.7)	6 (11.5)	11 (11.3)	7 (7.5)	2 (14.3)	27 (10.0)
無力症	1 (6.7)	4 (7.7)	8 (8.2)	12 (12.9)	2 (14.3)	27 (10.0)

a　有害事象の発現例数（%）は、二次治療以降の患者における基本語の発現率（合計）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　2015 年 5 月 1 日データカットオフ

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.5（用量拡大期）から引用

日本人集団

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

用量漸増期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の 24 例全例に有害事象が認められた。主な有害事象（日本人集団の二次治療以降の AZD9291 カプセル群で発現率 15%以上の基本語）を表 17に示す。

報告された有害事象の主な器官別大分類は、胃腸障害（22 例、91.7%）、皮膚および皮下組織障害（21 例、87.5%）及び感染症および寄生虫症（16 例、66.7%）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.4.1）。報告された主な有害事象は下痢（19 例、79.2%）、爪囲炎（12 例、50.0%）、口内炎（11 例、45.8%）、並びに悪心及び発疹（各 9 例、37.5%）であった。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

用量拡大期において、一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団の 15 例全例に有害事象が認められた（表 17）。

報告された有害事象の主な器官別大分類は、皮膚および皮下組織障害（15 例、100.0%）、胃腸障害及び臨床検査（各 13 例、86.7%）、並びに感染症および寄生虫症及び神経系障害（各 11 例、73.3%）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.4.1）。報告された主な有害事象は皮膚乾燥（12 例、80.0%）、口内炎及び下痢（各 10 例、66.7%）、並びに爪囲炎及びざ瘡様皮膚炎（各 9 例、60.0%）であった（表 17）。

表 17　　主な有害事象（発現率 15%以上）--日本人集団（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート）

	例数（%）[a]							
	二次治療以降のカプセル群					一次治療のカプセル群		
基本語	40 mg 4 例	80 mg 8 例	160 mg 11 例	240 mg 1 例	合計 24 例	80 mg 7 例	160 mg 8 例	合計 15 例
有害事象発現例数	4 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	1 (100.0)	24 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)
下痢	2(50.0)	6(75.0)	10(90.9)	1(100.0)	19(79.2)	4(57.1)	6(75.0)	10(66.7)
爪囲炎	0	5(62.5)	7(63.6)	0	12(50.0)	2(28.6)	7(87.5)	9(60.0)
口内炎	1(25.0)	3(37.5)	7(63.6)	0	11(45.8)	4(57.1)	6(75.0)	10(66.7)
悪心	0	3(37.5)	5(45.5)	1(100.0)	9(37.5)	1(14.3)	2(25.0)	3(20.0)
発疹	2(50.0)	3(37.5)	3(27.3)	1(100.0)	9(37.5)	3(42.9)	0	3(20.0)
食欲減退	1(25.0)	3(37.5)	3(27.3)	1(100.0)	8(33.3)	2(28.6)	3(37.5)	5(33.3)
ざ瘡様皮膚炎	0	2(25.0)	6(54.5)	0	8(33.3)	2(28.6)	7(87.5)	9(60.0)
皮膚乾燥	2(50.0)	1(12.5)	5(45.5)	0	8(33.3)	5(71.4)	7(87.5)	12(80.0)
好中球減少症	0	2(25.0)	4(36.4)	0	6(25.0)	3(42.9)	0	3(20.0)
発熱	1(25.0)	2(25.0)	3(27.3)	0	6(25.0)	1(14.3)	2(25.0)	3(20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2(25.0)	4(36.4)	0	6(25.0)	1(14.3)	2(25.0)	3(20.0)
便秘	2(50.0)	2(25.0)	1(　9.1)	0	5(20.8)	1(14.3)	3(37.5)	4(26.7)
嘔吐	0	3(37.5)	1(　9.1)	1(100.0)	5(20.8)	1(14.3)	1(12.5)	2(13.3)
血小板減少症	0	0	5(45.5)	0	5(20.8)	5(71.4)	0	5(33.3)
味覚異常	0	0	5(45.5)	0	5(20.8)	1(14.3)	6(75.0)	7(46.7)
そう痒症	1(25.0)	1(12.5)	3(27.3)	0	5(20.8)	2(28.6)	1(12.5)	3(20.0)
疲労	2(50.0)	1(12.5)	2(18.2)	0	5(20.8)	2(28.6)	2(25.0)	4(26.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2(25.0)	3(27.3)	0	5(20.8)	1(14.3)	2(25.0)	3(20.0)
白血球減少症	0	2(25.0)	2(18.2)	0	4(16.7)	2(28.6)	1(12.5)	3(20.0)
低カルシウム血症	0	1(12.5)	3(27.3)	0	4(16.7)	2(28.6)	1(12.5)	3(20.0)
心電図ＱＴ延長	0	2(25.0)	2(18.2)	0	4(16.7)	1(14.3)	2(25.0)	3(20.0)
白血球数減少	0	1(12.5)	3(27.3)	0	4(16.7)	3(42.9)	6(75.0)	9(60.0)

a　有害事象の発現例数（%）は、基本語の発現率（二次治療以降のカプセル群）の降順に表示

同一患者が同一の器官別大分類に含まれる複数の基本語の有害事象を発現した場合もある。
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。
主な有害事象とは、二次治療以降の AZD9291 カプセル群合計で発現率 15%以上と定義した。
MedDRA version 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 I 相パート日本人集団 表 99.3.2.4.1 から引用

2.7.4.2.1.1.3 Grade 3 以上の有害事象：第 II 相試験

重度（Grade 3 以上）の有害事象は 29.4%（121/411 例）で報告され、AZD9291 との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は 11.7%（48/411 例）で報告された（表 12）。

Grade 3 の有害事象は 25.5%（105/411 例）、Grade 4 の有害事象は 1.2%（5/411 例）で報告された（ISS 表 3.2.4 を参照）。Grade 5 の有害事象（2.7%、11/411 例）については、2.7.4.2.1.2.1項で考察する。

主な Grade 3 以上の有害事象の器官別大分類は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（34/411 例、8.3%）、臨床検査（24/411 例、5.8%）、感染症および寄生虫症（24/411 例、5.8%）並びに血液およびリンパ系障害（16/411 例、3.9%）であった（ISS 表 3.2.5 を参照）。

Grade 3 以上の有害事象は複数の器官別大分類にわたる広範囲の基本語について報告され、その大多数が 1 つの基本語あたり 1～2 例で報告された。

主な Grade 3 以上の有害事象の基本語は肺炎（11/411 例、2.7%）、肺塞栓症（9/411 例、2.2%）、呼吸困難及び好中球数減少（各 7/411 例、1.7%）であった（表 18及び ISS 表 3.2.6 を参照）。

日本人集団

重度（Grade 3）以上の有害事象は、全体集団の 29.4%に対し、日本人集団の 38.8%（31/80 例）に認められた（表 18）。Grade 3 及び Grade 4 の有害事象がそれぞれ 35.0%（28/80 例）及び 1.3%（1/80 例）に報告された（ISS 日本人集団の表 3.2.4）。死亡に至った有害事象（Grade 5）は 2.5%（2/80 例）に発現したが、当該患者については2.7.4.2.1.2.1項に詳細を記載する。日本人集団における Grade 3 以上の有害事象を基本語別に表 18に示す。

第 II 相試験の日本人集団と全体集団において、重度（Grade 3）以上の有害事象の発現率に数値上の差がみられた（日本人集団 38.8%〔31/80 例〕、全体集団 29.4%〔121/411 例〕）（表 18）。

第 II 相試験の日本人集団で報告された主な Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（4/80 例、5.0%）、貧血及び白血球数減少（各 3/80 例、3.8%）、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（各 2/80 例、2.5%）であった（表 18）。それ以外の Grade 3 以上の有害事象は、各 1 例のみの発現であった。報告された Grade 3 以上の有害事象の種類は、日本人集団と全体集団で概ね類似していた。したがって、基本語で比較した場合、日本人集団と全体集団において質的に明らかな差はないと考えられた。

表 18　　Grade 3 以上の有害事象（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）[a]					
	日本人集団			全体集団		
基本語	AURA 試験の第 II 相延長コホート 35 例	AURA2 試験 45 例	合計 80 例	AURA 試験の第 II 相延長コホート 201 例	AURA2 試験 210 例	合計 411 例
Grade3 以上の有害事象発現例数	15 (42.9)	16 (35.6)	31 (38.8)	60 (29.9)	61 (29.0)	121 (29.4)
好中球数減少	1 (2.9)	3 (6.7)	4 (5.0)	4 (2.0)	3 (1.4)	7 (1.7)
貧血	2 (5.7)	1 (2.2)	3 (3.8)	4 (2.0)	2 (1.0)	6 (1.5)
白血球数減少	2 (5.7)	1 (2.2)	3 (3.8)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	1 (2.2)	2 (2.5)	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (1.2)
下痢	1 (2.9)	1 (2.2)	2 (2.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)
低ナトリウム血症	1 (2.9)	1 (2.2)	2 (2.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)
間質性肺疾患	2 (5.7)	0	2 (2.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.7)
肺塞栓症	0	2 (4.4)	2 (2.5)	3 (1.5)	6 (2.9)	9 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	2 (1.0)	2 (0.5)
脳梗塞	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	2 (1.0)	2 (0.5)
膀胱炎	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
食欲減退	1 (2.9)	0	1 (1.3)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.7)
駆出率減少	1 (2.9)	0	1 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
心電図ＱＴ延長	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	5 (2.4)	5 (1.2)
紅斑	1 (2.9)	0	1 (1.3)	1 (0.5)	0	1 (0.2)
疲労	1 (2.9)	0	1 (1.3)	2 (1.0)	0	2 (0.5)
胃腸炎	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
肝機能異常	1 (2.9)	0	1 (1.3)	1 (0.5)	0	1 (0.2)
低カリウム血症	1 (2.9)	0	1 (1.3)	2 (1.0)	0	2 (0.5)
低酸素症	1 (2.9)	0	1 (1.3)	3 (1.5)	0	3 (0.7)
インフルエンザ	1 (2.9)	0	1 (1.3)	2 (1.0)	0	2 (0.5)

表 18　　Grade 3 以上の有害事象（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）[a]					
	日本人集団			全体集団		
基本語	AURA 試験の第 II 相延長コホート 35 例	AURA2 試験 45 例	合計 80 例	AURA 試験の第 II 相延長コホート 201 例	AURA2 試験 210 例	合計 411 例
鉄欠乏性貧血	1 (2.9)	0	1 (1.3)	1 (0.5)	0	1 (0.2)
白血球減少症	1 (2.9)	0	1 (1.3)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.7)
肺感染	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
リンパ球数減少	1 (2.9)	0	1 (1.3)	1 (0.5)	0	1 (0.2)
リンパ球減少症	1 (2.9)	0	1 (1.3)	1 (0.5)	0	1 (0.2)
僧帽弁逸脱	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
筋肉痛	1 (2.9)	0	1 (1.3)	1 (0.5)	0	1 (0.2)
悪心	1 (2.9)	0	1 (1.3)	2 (1.0)	0	2 (0.5)
好中球減少症	1 (2.9)	0	1 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
血小板数減少	1 (2.9)	0	1 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
胸膜炎	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
細菌性肺炎	1 (2.9)	0	1 (1.3)	1 (0.5)	0	1 (0.2)
肺臓炎	0	1 (2.2)	1 (1.3)	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)
失神寸前の状態	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	2 (1.0)	2 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
上気道感染	0	1 (2.2)	1 (1.3)	0	1 (0.5)	1 (0.2)
肺炎	0	0	0	7 (3.5)	4 (1.9)	11 (2.7)
呼吸困難	0	0	0	5 (2.5)	2 (1.0)	7 (1.7)
血小板減少症	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.4)	4 (1.0)
無力症	0	0	0	3 (1.5)	0	3 (0.7)
背部痛	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.7)
脳出血	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
脳血管発作	0	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)
胸水	0	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)

表 18　　Grade 3 以上の有害事象（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）[a]					
	日本人集団			全体集団		
基本語	AURA 試験の第 II 相延長コホート 35 例	AURA2 試験 45 例	合計 80 例	AURA 試験の第 II 相延長コホート 201 例	AURA2 試験 210 例	合計 411 例
誤嚥性肺炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
上室性頻脈	0	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)
外傷性骨折	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
細菌性尿路感染	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
嘔吐	0	0	0	2 (1.0)	0	2 (0.5)

a　　CTCAE Grade 3 以上の有害事象を複数発現した場合、当該患者は各基本語につき 1 回計上
CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現例数（%）は、日本人集団における基本語の発現率（合計）の降順に表示
日本人集団で発現ゼロの事象は、全体集団で 2 例以上のものを表示した。
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　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団 表 3.2.6 及び ISS 表 3.2.6 から引用

2.7.4.2.1.1.4 Grade 3 以上の有害事象：AURA 試験の第 I 相パート

第 I 相パート用量拡大期に AZD9291 カプセル剤を投与された二次治療以降の患者の 43.9%（119/271 例）で Grade 3 以上の有害事象が報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.8（用量拡大期）を参照］。第 II 相試験と比べて、Grade 3 以上の有害事象の発現率は高かった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.2（用量拡大期）を参照］。

主な Grade 3 以上の有害事象の器官別大分類は感染症および寄生虫症（38/271 例、14.0%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（23/271 例、8.5%）及び臨床検査（21/271 例、7.7%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は複数の器官別大分類にわたる広範囲の基本語について報告され、その大多数が 1 つの基本語あたり 1〜2 例で報告された。

5 例以上で報告された Grade 3 以上の有害事象は、肺塞栓症及び肺炎（各 10/271 例、3.7%）、貧血（8/271 例、3.0%）、呼吸困難（7/271 例、2.6%）、爪囲炎及び下痢（各 6/271 例、2.2%）、並びに好中球数減少（5/271 例、1.8%）であり、これらの事象の多くは進行 NSCLC の患者集団でみられる事象と同様であった（表 19）。Grade 3 以上の有害事象の発現率は全用量を通じて概ね同程度であった。

日本人集団

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

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、Grade 3 以上の有害事象は 45.8%（11/24 例）に認められた（表 14）。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（各 3 例、12.5%）、リンパ球減少症、リンパ球数減少及び白血球数減少（各 2 例、8.3%）であった。Grade 4 の有害事象は 160 mg 群 1 例（4.2%）に 1 件（好中球減少症）認められたが、治験薬との因果関係は否定された（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.7.1 及び AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1〔用量拡大期〕）。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、Grade 3 以上の有害事象は 60.0%（9/15 例）に認められた（表 14）。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、爪囲炎、好中球減少症及びリンパ球数減少（各 2 例、13.3%）であった。Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった。（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.7.1）。

表 19　　Grade 3 以上の有害事象（発現率 1%以上）（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

	例数（%）[a] 二次治療以降の AZD9291 カプセル群					
基本語	20 mg 15 例	40 mg 52 例	80 mg 97 例	160 mg 93 例	240 mg 14 例	合計 271 例
肺塞栓症	1 (6.7)	3 (5.8)	3 (3.1)	3 (3.2)	0	10 (3.7)
肺炎	0	4 (7.7)	5 (5.2)	1 (1.1)	0	10 (3.7)
貧血	0	1 (1.9)	4 (4.1)	3 (3.2)	0	8 (3.0)
呼吸困難	0	5 (9.6)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	7 (2.6)
爪囲炎	0	0	1 (1.0)	4 (4.3)	1 (7.1)	6 (2.2)
下痢	0	1 (1.9)	1 (1.0)	4 (4.3)	0	6 (2.2)
好中球数減少	0	0	1 (1.0)	4 (4.3)	0	5 (1.8)
白血球数減少	0	0	1 (1.0)	3 (3.2)	0	4 (1.5)
リンパ球数減少	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (7.1)	4 (1.5)
肺臓炎	0	0	2 (2.1)	2 (2.2)	0	4 (1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.9)	2 (2.1)	1 (1.1)	0	4 (1.5)
無力症	0	0	2 (2.1)	2 (2.2)	0	4 (1.5)
食欲減退	0	0	3 (3.1)	0	1 (7.1)	4 (1.5)
好中球減少症	1 (6.7)	0	0	2 (2.2)	0	3 (1.1)
背部痛	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	1 (7.1)	3 (1.1)
低アルブミン血症	0	2 (3.8)	0	1 (1.1)	0	3 (1.1)
悪心	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)
嘔吐	0	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	3 (1.1)

a　Grade 3 以上の有害事象の発現例数（%）は、基本語の発現率（合計）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。
CTCAE version 4.0
MedDRA version 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.8（用量拡大期）から引用

2.7.4.2.1.2 死亡

有害事象による死亡の原因は、進行 NSCLC 患者で予想される死因と概して一致していた。

2.7.4.2.1.2.1 死亡：第 II 相試験

第 II 相試験において、投与期間中、28 日間の追跡期間中及び追跡調査後に 52 例（12.7%）の死亡が報告された。大多数の患者（39/52 例）が病勢進行により死亡し（表 20）、合計 13 例（3.2%）が有害事象により死亡した（表 21）。

- このうち、8 例の死亡を NSCLC（試験対象疾患）及び死亡に至る有害事象の双方によると治験担当医師は判断した。
- 残りの 5 例は有害事象のみに起因する死亡と判断された。
- 死亡に至った有害事象 13 例のうち 4 例は AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された（ILD 3 例、肺臓炎 1 例）。死亡に至った有害事象を器官別大分類別及び基本語別に要約する（ISS 表 3.3.1.2 を参照）。

表 20 死亡の要約（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）		
分類	AURA 試験の 第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg 201 例	AURA2 試験 AZD9291 80 mg 210 例	合計 411 例
死亡例数	28 (13.9)	24 (11.4)	52 (12.7)
病勢進行に関連する死亡のみ	20 (10.0)	19 (9.0)	39 (9.5)
死亡に至った有害事象のみ	2 (1.0)	3 (1.4)	5 (1.2)
死亡に至った有害事象のみ（有害事象発現日が追跡調査期間より後）	0	0	0
病勢進行に関連する死亡及び死亡に至った有害事象	6 (3.0)	2 (1.0)	8 (1.9)
その他の死亡 [a]	0	0	0

a 上記の分類に該当しない死亡例
原疾患に関連する死亡は、治験担当医師により判断
死亡例は複数分類に計上せず、1 分類にのみ計上した。
MedDRA version 18.0 2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.3.1.1 から引用

表 21　　死亡に至った有害事象発現例一覧（FAS）（第 II 相試験）

投与群／被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象（基本語）	因果関係(治験担当医師による判断)	有害事象発現までの期間（日）	主な死因（基本語）	副次的な死因（基本語）	NSCLC に関連する死亡	関連する既往歴／重要な情報
AZD9291									
[redacted]	女性	8[redacted]	脳血管発作	なし	33	脳血管発作	-	なし	高血圧の既往歴
[redacted]	女性	5[redacted]	脳出血	なし	205	脳出血	中枢神経系への転移	あり	進行性脳転移による出血
[redacted]	男性	5[redacted]	呼吸不全	なし	201	急性呼吸不全	非小細胞肺癌	あり	データカットオフ後に主な死因を非小細胞肺癌に変更。治験担当医師が急性呼吸不全の有害事象を臨床試験データベースから削除。
[redacted]	女性	5[redacted]	間質性肺疾患	あり	233	間質性肺疾患	肺の悪性新生物	あり	剖検により報告された主な死因は小細胞肺癌を伴う進行非小細胞肺癌
[redacted]	男性	6[redacted]	呼吸不全	なし	243	呼吸不全	肺の悪性新生物	あり	AZD9291 投与中止後 28 日目、エルロチニブ投与開始後 12 日目に死亡
			肺臓炎	あり	219				
[redacted]	女性	7[redacted]	細菌性尿路感染 うっ血性心不全 肝障害	なし	122	うっ血性心不全	肝障害	なし	うっ血性心不全、高血圧、心房細動、慢性閉塞性肺疾患の既往歴

表 21　　死亡に至った有害事象発現例一覧（FAS）（第 II 相試験）

投与群／被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象（基本語）	因果関係(治験担当医師による判断)	有害事象発現までの期間（日）	主な死因（基本語）	副次的な死因（基本語）	NSCLC に関連する死亡	関連する既往歴／重要な情報
[redacted]	女性	6[redacted]	間質性肺疾患	あり	47	肺の悪性新生物	間質性肺疾患	あり	データカットオフ後の剖検報告により、主な死因は進行肺癌、副次的な死因はショック肝と確認された（詳細は2.7.4.2.1.5.4項を参照）
[redacted]	男性	6[redacted]	肺炎	なし	45	非小細胞肺癌	肺炎	あり	投与 43 日目に病勢進行により AZD9291 の投与中止、AZD9291 最終投与から 49 日後に死亡
[redacted]	女性	5[redacted]	肺炎	なし	33	非小細胞肺癌	肺炎	あり	投与 33 日目に有害事象により AZD9291 の投与中止、AZD9291 最終投与から 5 日後に死亡
[redacted]	女性	4[redacted]	誤嚥性肺炎	なし	14	誤嚥性肺炎	肺の悪性新生物	あり	投与 14 日目に「その他」の理由により AZD9291 の投与中止、AZD9291 最終投与から 4 日後に死亡
[redacted]	女性	6[redacted]	間質性肺疾患	あり	59	間質性肺疾患	呼吸不全	なし	AZD9291 の最終投与から 57 日後に死亡

表 21　　死亡に至った有害事象発現例一覧（FAS）（第 II 相試験）

投与群／被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象（基本語）	因果関係(治験担当医師による判断)	有害事象発現までの期間（日）	主な死因（基本語）	副次的な死因（基本語）	NSCLC に関連する死亡	関連する既往歴／重要な情報
[redacted]	女性	7[redacted]	肺炎	なし	145	肺炎	肺の悪性新生物	なし	投与 146 日目に病勢進行により AZD9291 の投与中止、AZD9291 最終投与から 5 日後に死亡
[redacted]	女性	5[redacted]	成長障害	なし	121	成長障害	-	なし	投与 117 日目に「その他」の理由により AZD9291 の投与中止、AZD9291 最終投与から 12 日後に死亡

MedDRA 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.4.1、付録 12.2.7.1、表 11.3.3.2.1.1、表 11.3.3.2.1.2 及び付録 12.2.4.3.1、及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.4.1、付録 12.2.7.1、表 11.3.3.2.1.1、表 11.3.3.2.1.2 及び付録 12.2.4.3.1、並びに Programmed Safety Narratives for AURA extension and AURA2 から引用

日本人集団

第 II 相試験の日本人集団において、投与期間中、28 日間の追跡期間中及び追跡調査後期間中に 8 例（10.0%）の死亡が報告された（表 22）。このうち 6 例は病勢進行により死亡した。

データカットオフまでに、AURA 試験第 II 相延長コホートの三次治療以降群の日本人患者 1 例（被験者番号 [redacted]）に、死亡に至った有害事象（間質性肺疾患）が報告され、当該事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。またデータカットオフ以降に、AURA 試験第 II 相延長コホートの三次治療以降群の日本人患者 1 例（被験者番号 [redacted]）に、死亡に至った有害事象（間質性肺疾患）が報告され、当該事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。いずれの死亡も治験担当医師により死亡に至った有害事象及び治験中の原疾患進行（非小細胞肺癌）に関連すると判断された。この 2 例の詳細（剖検結果を含む）は、2.7.4.2.1.5.4項の「第 II 相試験」及び「臨床開発プログラムデータ（第 II 相試験及び進行中の試験データを含む）（非公式データカットオフ日：2015 年 6 月 1 日）」の項に記載した。

表 22　死亡の要約-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）		
分類	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg 35 例	AURA2 試験 AZD9291 80 mg 45 例	合計 80 例
死亡例数	4 (11.4)	4 (8.9)	8 (10.0)
病勢進行に関連する死亡のみ	2 (5.7)	4 (8.9)	6 (7.5)
死亡に至った有害事象のみ	0	0	0
病勢進行に関連する死亡及び死亡に至った有害事象	2 (5.7)	0	2 (2.5)

病勢進行に関連する死亡は、治験担当医師により判断
死亡例は複数分類に計上せず、1 分類にのみ計上した。
MedDRA version 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団 表 3.3.1.1 から引用

2.7.4.2.1.2.2　死亡：AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

データカットオフ日（2015 年 5 月 1 日）までに 40 例（40/271 例、14.8%）の死亡が報告された（表 23）。このうちの 28 例（10.3%）は病勢進行のみに関連すると判断され、9 例（3.3%）は有害事象のみに起因すると判断され、3 例（1.1%）は病勢進行と死亡に至った有害事象の双方に関連すると判断された。

有害事象により死亡した 12 例のうち（表 24）、死亡に至った主な有害事象は肺炎（6 例）であった。2 例以上で報告された死亡に至ったその他の有害事象はなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.3.1.2（用量拡大期）を参照］。

全ての死亡に至った有害事象は、AZD9291 との因果関係が否定された。

これらの個別症例の詳細は、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 11.4.2.1 項に記載する。

日本人集団

AURA 試験の第 I 相パートの用量拡大期において、病勢進行による死亡が 2 例（11.1%）報告された。死亡に至った有害事象は報告されなかった（表 14及び AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 11.1.1〔用量拡大期〕）。

表 23　　死亡の要約（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

	例数（%）[a] 二次治療以降の AZD9291 カプセル群					
分類	20 mg 15 例	40 mg 52 例	80 mg 97 例	160 mg 93 例	240 mg 14 例	合計 271 例
死亡例数	2 (13.3)	8 (15.4)	21 (21.6)	7 (7.5)	2 (14.3)	40 (14.8)
原疾患に関連する死亡のみ	1 (6.7)	5 (9.6)	15 (15.5)	6 (6.5)	1 (7.1)	28 (10.3)
死亡に至った有害事象のみ	0	3 (5.8)	5 (5.2)	0	1 (7.1)	9 (3.3)
原疾患に関連する死亡及び死亡に至った有害事象	1 (6.7)	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	3 (1.1)

原疾患に関連する死亡は、治験担当医師により判断
死亡例は複数分類に計上せず、1 分類にのみ計上した。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.3.1.1（用量拡大期）から引用

表 24　　死亡に至った有害事象発現例一覧（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

投与群／被験者番号	性別	年齢[a]（歳）	有害事象(基本語)	因果関係(治験担当医師による判断)	有害事象発現までの期間（日）	主な死因(基本語)	副次的な死因(基本語)	NSCLCに関連する死亡	関連する既往歴／重要な情報
AZD9291 20 mg									
[redacted]	男性	7[redacted]	肺感染	なし	292	肺の悪性新生物	-	あり	放射線学的変化及び肺炎に合致する身体所見
AZD9291 40 mg									
[redacted]	男性	4[redacted]	肺炎	なし	124	呼吸不全	肺炎	なし	咳嗽及び喀痰の増加。胸部 X 線所見に基づき診断
[redacted]	女性	7[redacted]	細菌性気道感染	なし	421	細菌性気道感染	-	なし	死亡前に病勢進行のため入院。入院後発熱し、抗生物質を投与したが改善なし。
[redacted]	女性	5[redacted]	肺炎	なし	163	肺炎	-	なし	-
AZD9291 80 mg									
[redacted]	男性	6[redacted]	自殺企図	なし	360	自殺企図	-	なし	-
[redacted]	女性	5[redacted]	敗血症性ショック	なし	1	敗血症性ショック	-	なし	腹膜癌腫症の既往歴
[redacted]	男性	6[redacted]	肺炎	なし	55	肺炎	肺の悪性新生物	あり	重度の縦隔感染並びに腫瘍壊死及び気管虚脱に続発する肺炎。感染症の放射線学的／細菌学的所見
[redacted]	女性	6[redacted]	肺炎	なし	106	肺炎	-	なし	放射線画像検査で進行性肺炎が認められた。複数の抗生物質を投与したが改善なし
[redacted]	男性	7[redacted]	肺炎	なし	16	肺炎	-	なし	胸部 X 線所見に基づき肺炎と診断
[redacted]	女性	8[redacted]	肺炎	なし	365	肺炎	-	なし	腹痛による入院時に肺炎と診断。死亡する直前に患者の選択により酸素吸入を中止
AZD9291 160 mg									

表 24　　死亡に至った有害事象発現例一覧（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

投与群／被験者番号	性別	年齢[a]（歳）	有害事象(基本語)	因果関係(治験担当医師による判断)	有害事象発現までの期間（日）	主な死因(基本語)	副次的な死因(基本語)	NSCLCに関連する死亡	関連する既往歴／重要な情報
[redacted]	女性	5[redacted]	呼吸困難	なし	148	肺の悪性新生物	呼吸困難	あり	胸水
AZD9291 240 mg									
[redacted]	男性	6[redacted]	無脈性電気活動	なし	141	無脈性電気活動	脳損傷	なし	高血圧、2 型糖尿病

a　　登録時の年齢
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　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.3.2.1（用量拡大期）、表 11.3.3.2.2（用量拡大期）、付録 12.2.4.4（用量拡大期）及び付録 12.2.7.1（用量拡大期）、並びに Programmed Safety Narratives for AURA Phase 1 から引用

2.7.4.2.1.2.3 死亡：AURA 試験の第 I 相パート（その他のコホート）

用量漸増期

死亡に至った有害事象は用量漸増コホートの 1 例（3.2%）に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.3.1.1（用量漸増期）を参照］。

- [redacted]**（20 mg 群）**：5[redacted]歳の男性患者。試験登録時、肝転移が認められた。当該患者は治験薬の最終投与から 8 日目すなわち投与 29 日に死亡した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.3.2.1（用量漸増期）を参照］。当該患者は投与 14 日に呼吸困難、低血圧及び冷汗のため入院した。胸部 X 線検査で新規の右胸水が認められた。Pig-tail カテーテルを挿入したところ、漿液血性の胸水約 2 L の排液が認められた。細胞学的検査では、病勢進行を示唆する悪性細胞が認められた。当該患者は当初病状が改善したが、投与 15 日には胸部コンピュータ断層撮影（CT）所見より右肺の肺炎と診断され、投与 21 日に集中治療室に移送された。抗生剤による治療が行われたが、病状は悪化し、脈拍触知不能を伴う重篤な低血圧が複数回発現したため、蘇生法及び昇圧剤により治療した。これらの症状は、投与 22 日に発現した肺炎、播種性血管内凝固及び肝酵素増加に続発する敗血症と診断された。肝酵素の増加は、複数回発現した重篤な低血圧及び低酸素症と時間的に関連があり、投与 24 日には最高値（基準値上限の 5 倍を超える ALT/AST 値、基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン値が同時に認められた）に達した。緩和治療が開始されたが、投与 29 日に死亡した。主な死因は肺炎、副次的な死因は敗血症と報告された。当該患者は、原疾患に関連する死亡と治験担当医師により判断されたが、本有害事象の発現時期と治験薬投与との時間的関連性の観点から、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.3.2.1（用量漸増期）及び表 11.3.3.2.2（用量漸増期）を参照］。個別症例の詳細は、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 11.4.1.1 項に記載する。

日本人集団

AURA 試験の第 I 相パートの用量漸増期において、病勢進行による死亡及び死亡に至った有害事象は報告されなかった（表 14及び AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 11.1.1〔用量漸増期〕）。

二次治療以降の 80 mg 錠剤群

死亡は 2 件（2/12 例、16.7%）発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.3.1.1（用量漸増期）を参照］。1 件の死亡（8.3%）は病勢進行と関連があり、もう 1 件の死亡（8.3%）は腎不全の有害事象に続発するものと判断された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.3.2.2（用量漸増期）を参照］：

- [redacted]：6[redacted]歳女性。治験薬最終投与から 4 日目すなわち投与 80 日に死亡した。当該患者は投与 66 日に菌血症に続発する急性腎不全のため入院していた。初期には改善がみられたが、当該患者の病状は悪化し、抗生剤の投与に続発する急性腎尿細管壊死と診断された。その後に当該患者は死亡し、主な死因は腎不全とされた。当該患者は原疾患に関連する死亡とは判断されず、AZD9291 との因果関係は否定された。

一次治療群

一次治療群において、死亡例は報告されなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.3.1.1（用量拡大期）を参照］。

Cytology コホート（日本のみ）

Cytology コホートにおいて、死亡例は報告されなかった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 97.3.3.1.1 を参照）。

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 重篤な有害事象：第 II 相試験

AZD9291 の第 II 相試験において、重篤な有害事象は 20.2%（83/411 例）に報告され、2 試験間に顕著な差はなかった。主な重篤な有害事象の器官別大分類は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（7.3%、30/411 例）及び感染症および寄生虫症（6.1%、25/411 例）であった（ISS 表 3.4.1 を参照）。主な重篤な有害事象は肺炎及び肺塞栓症（各 2.7%、11/411 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象の要約を基本語別に表 25に示す。

重篤な有害事象は 5.1%（21/411 例）の患者で AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された（表 12）。2 例以上に発現した AZD9291 との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、肺臓炎、間質性肺疾患及び血小板減少症であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 11.3.4.2 及び AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.2 を参照）。

重篤な有害事象に合致した基準で最も多かったものは入院であった。第 II 相試験では 18.5%（76/411 例）が入院に至る有害事象を発現した。入院に至った主な有害事象の器官別大分類は呼吸器、胸郭および縦隔障害（7.1%、29/411 例）及び感染症および寄生虫症（5.8%、24/411 例）であった。6 例以上に発現した入院に至る有害事象の基本語は肺炎（2.7%、11/411 例）及び肺塞栓症（2.4%、10/411 例）のみであった（ISS 表 3.4.3 を参照）。

表 25　　重篤な有害事象（発現例数 2 例以上）（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）[a]		
	AURA 試験の 第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	AURA2 試験 AZD9291 80 mg	合計
基本語	201 例	210 例	411 例
重篤な有害事象発現例数	41 (20.4)	42 (20.0)	83 (20.2)
肺炎	7 (3.5)	4 (1.9)	11 (2.7)
肺塞栓症	3 (1.5)	8 (3.8)	11 (2.7)
間質性肺疾患	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)
肺臓炎	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)
貧血	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.7)
呼吸困難	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.7)
インフルエンザ	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.7)
脳出血	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
脳梗塞	0	2 (1.0)	2 (0.5)
脳血管発作	2 (1.0)	0	2 (0.5)
深部静脈血栓症	0	2 (1.0)	2 (0.5)
疲労	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
胸水	2 (1.0)	0	2 (0.5)
誤嚥性肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
呼吸不全	2 (1.0)	0	2 (0.5)
上室性頻脈	0	2 (1.0)	2 (0.5)
血小板減少症	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
尿路感染	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)

a　　重篤な有害事象の発現例数（%）は、基本語の発現率（合計）の降順に表示
治験薬投与開始日から投与終了後 28 日以内に発現した重篤な有害事象を集計した。
MedDRA version 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.4.2 から引用

日本人集団

第 II 相試験の日本人集団において、重篤な有害事象は 18.8%（15/80 例）に認められ、AURA 試験第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の発現率は同様であった。重篤な有害事象を表 26に示す。報告された重篤な有害事象のうち、疲労、上気道感染、肺塞栓症、脳梗塞及び胃腸炎は治験薬との因果関係が否定された（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1）。

表 26　重篤な有害事象-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）[a]		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	AURA2 試験 AZD9291 80 mg	合計
基本語	35 例	45 例	80 例
重篤な有害事象発現例数	7 (20.0)	8 (17.8)	15 (18.8)
間質性肺疾患	2 (5.7)	1 (2.2)	3 (3.8)
肺塞栓症	0	2 (4.4)	2 (2.5)
貧血	1 (2.9)	0	1 (1.3)
脳梗塞	0	1 (2.2)	1 (1.3)
食欲減退	1 (2.9)	0	1 (1.3)
下痢	1 (2.9)	0	1 (1.3)
播種性血管内凝固	1 (2.9)	0	1 (1.3)
疲労	1 (2.9)	0	1 (1.3)
胃腸炎	0	1 (2.2)	1 (1.3)
肝機能異常	1 (2.9)	0	1 (1.3)
インフルエンザ	1 (2.9)	0	1 (1.3)
肺感染	0	1 (2.2)	1 (1.3)
好中球数減少	1 (2.9)	0	1 (1.3)
血小板数減少	1 (2.9)	0	1 (1.3)
胸膜炎	0	1 (2.2)	1 (1.3)
肺臓炎	0	1 (2.2)	1 (1.3)
発熱	0	1 (2.2)	1 (1.3)
上気道感染	0	1 (2.2)	1 (1.3)

a　重篤な有害事象の発現例数（%）は、基本語の発現率（合計）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　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団 表 3.4.2 から引用

2.7.4.2.1.3.2　重篤な有害事象：AURA 試験の第 I 相パート

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期における重篤な有害事象の発現率は第 II 相試験と比較して全用量群を通して高く、28.8%（78/271 例）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.2（用量拡大期）を参照］。

主な重篤な有害事象の器官別大分類は、感染症および寄生虫症（25/271 例、9.2%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（21/271 例、7.7%）、並びに胃腸障害（13/271 例、4.8%）であった。主な有害事象の基本語は、肺塞栓症（10/271 例、3.7%）、肺炎（8/271 例、3.0%）、呼吸困難及び下痢（各 4/271 例、1.5%）、並びに肺臓炎、胸水及び悪心（各 3/271 例、1.1%）であった（表 27）。この他に 3 例以上で報告された重篤な有害事象はなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1（用量拡大期）を参照］。

重篤な有害事象に合致した基準で最も多かったものは入院であり、75 例（27.7%）が入院に至る有害事象を発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.6.3（用量拡大期）を参照］。

死亡に至った重篤な有害事象が 12 例で発現した。当該事象について2.7.4.2.1.2.2項で考察する。

表 27　　重篤な有害事象（発現例数 2 例以上）（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

	例数（%）[a]					
	二次治療以降の AZD9291 カプセル群					
	20 mg	40 mg	80 mg	160 mg	240 mg	合計
基本語	15 例	52 例	97 例	93 例	14 例	271 例
肺炎	0	3 (5.8)	4 (4.1)	1 (1.1)	0	8 (3.0)
胸水	0	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	3 (1.1)
肺臓炎	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	3 (1.1)
肺塞栓症	1 (6.7)	2 (3.8)	2 (2.1)	5 (5.4)	0	10 (3.7)
呼吸困難	1 (6.7)	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	4 (1.5)
下痢	0	0	1 (1.0)	3 (3.2)	0	4 (1.5)
悪心	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	3 (1.1)

a　　重篤な有害事象の発現例数（%）は、基本語のアルファベット順に表示
重篤な有害事象を複数発現した場合、当該患者は各基本語につき 1 回のみ計上した。
治験薬投与開始日から投与終了後 28 日以内に発現した重篤な有害事象を集計した。
MedDRA version 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1（用量拡大期）から引用

AZD9291 との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 4.8%（13/271 例）の患者で報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.2（用量拡大期）を参照］。AZD9291 との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、頭痛、急性心不全、ILD、肺臓炎、肺塞栓症、下痢、腸閉塞、嘔吐、皮膚毒性（血管炎/中毒疹による皮膚病変）及び胸椎骨折であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.3（用量拡大期）を参照］。

日本人集団

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

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 12.5%（3/24 例）に認められた（表 14）。重篤な有害事象の内訳は、肺臓炎（80 mg 群 1 例）、肺塞栓症（80 mg 群 1 例）及び気管支炎（160 mg 群 1 例）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.4.1.1.1）。このうち気管支炎（160 mg 群 1 例）は治験薬との因果関係が否定された（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1〔用量拡大期〕）。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

一次治療として 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 26.7%（4/15 例）に認められた（表 14）。重篤な有害事象の内訳は、肺臓炎（80 mg 群 2 例）、小腸潰瘍（160 mg 群 1 例）、脱水及び下痢（160 mg 群 1 例）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.4.1.1.1）。このうち小腸潰瘍（160 mg 群 1 例）は治験薬との因果関係が否定された（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1〔用量拡大期〕）。

2.7.4.2.1.4 投与中止、減量又は休薬に至った有害事象並びにその他の注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象：第 II 相試験

第 II 相試験において、5.6%（23/411 例）の患者が有害事象のため、治験薬投与を中止した（ISS 表 3.5.1 を参照）。概して、AZD9291 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）によって投与中止に至ることはなかった。

第 II 相試験及び AURA 試験の第 I 相パートの双方で、AZD9291 投与中止率が 80 mg 群で低かったことから、進行 NSCLC 患者集団に AZD9291 の推奨 1 日用量（80 mg）を投与した場合には忍容性が得られるものと示唆された。

2 例以上で投与中止に至った有害事象は、ILD 及び肺臓炎（各 5 例、1.2%）、並びに脳血管発作及び肺塞栓症（各 2 例、0.5%）であった。このうち 8 例［間質性肺疾患及び肺臓炎（各 4 例）］は AZD9291 の投与中止に至った因果関係が否定できない有害事象は 15 例 19 件であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 11.3.5.3 及び AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.3 を参照）。治験実施計画書では、ILD を考慮すること、並びに肺症状の新規発現又は増悪、あるいは画像に間質性肺疾患を示唆する異常所見が認められ、HRCT スキャンで肺症状の他の原因が除外された場合には治験薬投与を中止することとしている。ILD 様事象又は ILD が発現した患者の詳細については、ISS Compilation of Medical Topics of Interest in Pooled Safety を参照。脳血管発作により投与を中止した患者に関する個別症例の詳細は、AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 11.4 項を参照。

ISS 表 3.5.1 に全ての投与中止に至った有害事象を器官別大分類別及び基本語別に要約する。

投与中止に至った有害事象：第 II 相試験（日本人集団）

第 II 相試験の日本人集団において、投与中止に至った有害事象は 8.8%（7/80 例）に認められ（表 28）、肺塞栓症（重篤な有害事象：[redacted]）を除き、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1）。

第 II 相試験において投与中止に至った有害事象は、間質性肺疾患（Grade 5、2 例及び Grade 1、1 例）、肺臓炎（Grade 3、1 例）、肺塞栓症（Grade 3、1 例）、斑状丘疹状皮疹（Grade 3、1 例）及び好中球数減少（Grade 4、1 例）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1）。間質性肺疾患 3 件、肺臓炎 1 件、肺塞栓症 1 件及び好中球数減少 1 件は、重篤な有害事象としても報告された。なお、治験実施計画書では間質性肺疾患／肺臓炎が発現した場合は投与中止するよう規定されていた。

斑状丘疹状皮疹（[redacted]）、肺臓炎（[redacted]）及び間質性肺疾患（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）発現例の詳細は、それぞれ2.7.4.2.1.5.2項及び2.7.4.2.1.5.4項に記載した。

表 28　投与中止に至った有害事象-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）[a]		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート	AURA2 試験	合計
	AZD9291 80 mg	AZD9291 80 mg	
基本語	35 例	45 例	80 例
投与中止に至った有害事象[b]	3 (8.6)	4 (8.9)	7 (8.8)
間質性肺疾患	2 (5.7)	1 (2.2)	3 (3.8)
肺臓炎	0	1 (2.2)	1 (1.3)
肺塞栓症	0	1 (2.2)	1 (1.3)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.2)	1 (1.3)
好中球数減少	1 (2.9)	0	1 (1.3)

a　治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数（%）は、基本語の発現率（合計）の降順に表示
b　治験薬投与中止の措置が取られた。
治験薬投与中止に至った有害事象を複数発現した場合、当該患者は基本語につき 1 回計上した。
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。
MedDRA version 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団 表 3.5.1 から引用

投与中止に至った有害事象：AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

AZD9291 の投与中止に至った有害事象が全用量群の患者の 10.0%（27/271 例）に認められた［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.5.1.1（用量拡大期）を参照］。

AZD9291 の投与中止に至った主な有害事象は肺臓炎（4/271 例、1.5%）（治験実施計画書で中止基準として規定されている）及び肺炎（3/271 例、1.1%）であった（表 29）。肺臓炎はいずれも 160 mg 群の患者で報告された。単独で AZD9291 の投与中止に至った有害事象（基本語）はなかった。

AZD9291 の投与中止に至った因果関係が否定できない有害事象は患者の 3.6%（9/252 例）に認められた［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.2（用量拡大期）を参照］。AZD9291 の投与中止に至った因果関係が否定できない有害事象の発現率は、80 mg 群と比較して

160 mg 群で明らかに増加した［80 mg 群：1/97 例（1.0%）及び 160 mg 群：7/93 例（7.5%）］［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.2（用量拡大期）を参照］。

80 mg 群では、投与中止に至った有害事象が 8.2%（8/97 例）の患者に認められた［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.5.1.1（用量拡大期）を参照］。投与中止に至った有害事象のうち、2 例以上の患者に報告された基本語はなく、肺塞栓症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、腸閉塞、心房細動、肺臓炎、腎不全及び急性心不全（基本語）が AZD9291 との因果関係を否定できないと判断された（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.5.1.1〔用量拡大期〕及び表 11.3.5.2.1〔用量拡大期〕）。

表 29　投与中止に至った有害事象（発現例数 1 例以上）（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

	例数（%）[a]					
	二次治療以降の AZD9291 カプセル群					
基本語	20 mg 15 例	40 mg 52 例	80 mg 97 例	160 mg 93 例	240 mg 14 例	合計 271 例
肺炎	0	2 (3.8)	1 (1.0)	0	0	3 (1.1)
肺臓炎	0	0	0	4 (4.3)	0	4 (1.5)

a　治験薬の投与中止に至った有害事象（処置は「投与中止」）の発現例数（%）は、基本語のアルファベット順に表示

有害事象を複数発現した場合、当該患者は各基本語につき 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。
MedDRA version 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.5.1.1（用量拡大期）から引用

投与中止に至った有害事象：AURA 試験の第 I 相パート（日本人集団）

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

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（表 14）。投与中止に至った有害事象は、発疹（Grade 3、240 mg 群 1 例）及び肺臓炎（Grade 1、160 mg 群 1 例）であった。（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1〔用量漸増期〕及び〔用量拡大期〕）。なお、治験実施計画書では間質性肺疾患／肺臓炎が発現した場合は投与中止するよう規定されていた。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

一次治療として 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 13.3%（2/15 例）に認められた（表 14）。投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（Grade 2、一次治療 80 mg 群 2 例）であり、これらは重篤な有害事象としても報告された（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1〔用量拡大期〕）。なお、治験実施計画書では間質性肺疾患／肺臓炎が発現した場合は投与中止するよう規定されていた。

2.7.4.2.1.4.2　減量に至った有害事象

減量に至った有害事象：第 II 相試験

第 II 相試験において、AZD9291 40 mg への減量に至った有害事象は 18 例（4.4%）で認められ、AZD9291 の忍容性が良好であることが示された（ISS 表 3.1.4 を参照）。

減量に至った有害事象が報告された 14 例では、減量の原因であると判断できるような 1 種類の毒性は認められなかった（ISS 表 3.2.7.2 を参照）。減量に至った有害事象の基本語 14 件が上記 14 例に報告され、一部の患者では複数の有害事象が報告された。心電図 QT 延長（基本語）が 3 例、悪心（基本語）が 2 例に報告され、その他の全ての基本語はいずれも各 1 例に報告された（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1 及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1 を参照）。この他に症例報告書の投薬ページに減量に至った有害事象が 4 例で記録され、有害事象ページのいずれかの有害事象と整合がとれていなかった。この 4 例では未回復の有害事象により減量に至った（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.5.1 項及び 12.2.7.1 項、AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.5.1 項及び 12.2.7.1 項を参照）。

- [redacted] に休薬後減量時に未回復の重篤な有害事象 Grade 3 好中球数減少が記録されていた。
- [redacted] に投与中止に至った重篤な有害事象 Grade 3 斑状丘疹状皮疹が記録されていた（当該患者の詳細は2.7.4.2.1.5.2項を参照）。
- [redacted] に未回復の血小板減少症により減量が記録されていた。また、この事象により休薬に至った。
- [redacted] に複数の未回復の有害事象により休薬が記録されていた。15 件（Grade 1：13 件、Grade 2：2 件）の事象が休薬時に未回復として記録されていた。このうち 7 件は AZD9291 と因果関係が否定できないと判断されたが、用量減量に至った事象として特定されたものはなかった。

AZD9291 の第 II 相試験では稀ではあるが、有害事象により 40 mg に減量された後に、投与中止に至った有害事象を発現した患者がみられた。AZD9291 の用量が 40 mg に減量された患者 18 例（4.4%）のうち（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.5.1 項及び付録 12.2.7.1 項、AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.5.1 項及び付録 12.2.7.1 項を参照）、16 例（3.9%）では AZD9291 の投与が継続され、2 例（0.5%）では AZD9291 の投与中止に至った（[redacted] では低ナトリウム血症による休薬後に斑状丘疹状皮疹のため、[redacted] では薬物性肝障害のため〔この患者の詳細については表 53を参照〕）。

減量に至った有害事象：第 II 相試験（日本人集団）

第 II 相試験の日本人集団において、AZD9291 80 mg から 40 mg への減量に至った有害事象は 11.3%（9/80 例）に認められた（表 6）。減量に至った有害事象は、心電図 QT 延長（Grade 1、1 例）、爪囲炎（Grade 2）及び筋肉痛（Grade 3）が 1 例、白血球数減少（Grade 3、1 例）、好中球減少症（Grade 3、1 例）、発疹（Grade 2、1 例）、食欲減退（Grade 2、1 例）、疲労（Grade 3、1 例）、悪心（Grade 3）及び嘔吐（Grade 2）が 1 例（ISS 日本人集団の表 3.2.7.2、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1）。

減量に至った有害事象：AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

二次治療以降の AZD9291 カプセル群の 10.7%（29/271 例）で減量に至った有害事象が報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.12（用量拡大期）を参照］。

減量に至った主な有害事象の器官別大分類は、胃腸障害（8/271 例、3.0%）、感染症および寄生虫症（7/271 例、2.6%）、皮膚および皮下組織障害（6/271 例、2.2%）、並びに臨床検査（5/271 例、1.8%）であった。減量に至った主な有害事象の基本語は下痢（5/271 例、1.8%）、爪囲炎（4/271 例、1.5%）及び悪心（3/271 例、1.1%）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.12（用量拡大期）を参照］。浮動性めまい及び慢性腎不全（40 mg 群各 1

例）並びに血中クレアチンホスホキナーゼ増加（80 mg 群 1 例）を除き、減量に至った有害事象は 160 及び 240 mg 群のみで報告され、減量は用量と関連することが示唆された。

減量に至った有害事象：AURA 試験の第 I 相パート（日本人集団）

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

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、減量に至った有害事象は 8.3%（2/24 例）に認められた（表 14）。減量に至った有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（Grade 3、80 mg 群 1 例及び Grade 3、160 mg 群 1 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1〔用量拡大期〕）。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、減量に至った有害事象は 46.7%（7/15 例）に認められた（表 14）。減量に至った有害事象は血小板減少症（Grade 3、一次治療 80 mg 群 1 例）、好中球減少症（Grade 3、一次治療 80 mg 群 1 例）、疲労（Grade 2、一次治療 160 mg 群 1 例）、心電図 QT 延長（Grade 2、一次治療 160 mg 群 1 例）、爪囲炎（Grade 3、一次治療 160 mg 群 1 例）、ざ瘡様皮膚炎及び爪囲炎（Grade 2、一次治療 160 mg 群各 1 例）、爪囲炎、口内炎、皮膚炎及び疲労（Grade 2、一次治療 160 mg 群各 1 例）であった。同一患者で複数の減量に至った有害事象が報告された（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1〔用量拡大期〕）。

2.7.4.2.1.4.3 休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象：第 II 相試験

第 II 相試験において、休薬に至った有害事象は 18.7%（77/411 例）の患者に認められ（ISS 表 3.2.7.3 を参照）、77 例で合計 115 回の休薬が行われた（ISS 表 3.2.7.4 を参照）。115 回の休薬の大多数で、原因となった有害事象（基本語）は 1 種類であり（84.3%、 97/115 例）、最大で 3 種類であった（ISS 表 3.2.7.4 を参照）。この結果により、AZD9291 80 mg の忍容性が良好であることが示唆された。

休薬に至った主な有害事象の器官別大分類は、臨床検査（5.8%、24/411 例）、並びに感染症および寄生虫症（4.4%、18/411 例）であった。休薬に至った主な有害事象の基本語は、心電図 QT 延長（1.9%、8/411 例）、好中球数減少（1.5%、6/411 例）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.2%、5/411 例）であった。その他の基本語はいずれも 4 例以下で報告された（ISS 表 3.2.7.3 を参照）。

休薬に至った有害事象が認められた患者 77 例のうち、その後に減量又は投与中止に至った患者は稀であった。56/77 例（72.7%）は減量せず同用量で AZD9291 の投与を継続、又は有害事象のため投与中止、17/41 例（41.5%）では減量に至った（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.5.1 項及び 12.2.7.1 項、AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.5.1 項及び 12.2.7.1 項を参照）。6 例では休薬後に有害事象のため AZD9291 の投与中止に至った（0.2%、このうち 2 例：[redacted]及び[redacted]では、有害事象による休薬後に減量し、AZD9291 の投与中止に至った（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1 項及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1 項を参照）。

休薬に至った有害事象：第 II 相試験（日本人集団）

日本人集団において、休薬に至った有害事象は 30.0%（24/80 例）に認められた。第 II 相試験の日本人集団と全体集団において、休薬に至った有害事象の発現率に数値上差が認められた（日

本人集団 30.0%〔24/80 例〕、全体集団 18.7%〔77/411 例〕）（表 12）。この数値上の差については、日本人集団と全体集団で例数に差があるため解釈には注意を要する。

日本人集団における主な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 例、3.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、気管支炎、下痢、駆出率減少、上気道感染（各 2 例、2.5%）であった。それ以外の休薬に至った有害事象は、各 1 例のみの発現であった（表 30）。報告された休薬に至った有害事象の種類は、日本人集団と全体集団で概ね類似していた。したがって、基本語で比較した場合、日本人集団と全体集団において質的に明らかな差はないと考えられた。

表 30　　休薬に至った有害事象-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）[a]		
基本語	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg 35 例	AURA2 試験 AZD9291 80 mg 45 例	合計 80 例
休薬に至った有害事象[b]	11 (31.4)	13 (28.9)	24 (30.0)
心電図ＱＴ延長	1 (2.9)	2 (4.4)	3 (3.8)
好中球数減少	0	3 (6.7)	3 (3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	1 (2.2)	2 (2.5)
気管支炎	2 (5.7)	0	2 (2.5)
下痢	1 (2.9)	1 (2.2)	2 (2.5)
駆出率減少	1 (2.9)	1 (2.2)	2 (2.5)
上気道感染	0	2 (4.4)	2 (2.5)
貧血	0	1 (2.2)	1 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2)	1 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.2)	1 (1.3)
食欲減退	1 (2.9)	0	1 (1.3)
播種性血管内凝固	1 (2.9)	0	1 (1.3)
紅斑	1 (2.9)	0	1 (1.3)
顔面浮腫	1 (2.9)	0	1 (1.3)
胃腸炎	0	1 (2.2)	1 (1.3)
肝機能異常	1 (2.9)	0	1 (1.3)
低ナトリウム血症	0	1 (2.2)	1 (1.3)
インフルエンザ	1 (2.9)	0	1 (1.3)
間質性肺疾患	1 (2.9)	0	1 (1.3)
白血球減少症	1 (2.9)	0	1 (1.3)
肺感染	0	1 (2.2)	1 (1.3)
好中球減少症	1 (2.9)	0	1 (1.3)
器質化肺炎	1 (2.9)	0	1 (1.3)
咽頭の炎症	0	1 (2.2)	1 (1.3)
咽頭炎	1 (2.9)	0	1 (1.3)
胸膜炎	0	1 (2.2)	1 (1.3)
肺炎	1 (2.9)	0	1 (1.3)
細菌性肺炎	1 (2.9)	0	1 (1.3)
肺塞栓症	0	1 (2.2)	1 (1.3)
中毒性皮疹	1 (2.9)	0	1 (1.3)
上気道の炎症	1 (2.9)	0	1 (1.3)
白血球数減少	0	1 (2.2)	1 (1.3)

a　休薬に至った有害事象の発現例数（%）は基本語の基本語の発現率（合計）の降順に表示
b　有害事象の発現による治験薬への処置＝休薬
休薬に至った有害事象を複数発現した場合もある。
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 2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団 表 3.2.7.3 から引用

休薬に至った有害事象：AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

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 AZD9291 カプセル群の 22.9%（62/271 例）で休薬に至った有害事象が報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.11（用量拡大期）を参照］。

休薬に至った主な有害事象の器官別大分類は多岐にわたり、胃腸障害（16/271 例、5.9%）、臨床検査（13/271 例、4.8%）、感染症および寄生虫症（12/271 例、4.4%）に関連するものであった。休薬に至った主な有害事象の基本語は、下痢（6/271 例、2.2%）、肺塞栓症及び爪囲炎（各 5/271 例、 1.8%）、好中球数減少（4/271 例、1.5%）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、悪心及び嘔吐（各 3/271 例、1.1%）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.11（用量拡大期）を参照］。

全体として、休薬に至った有害事象の発現率と AZD9291 の用量との間に明確な相関関係は認められなかった。

休薬に至った有害事象：AURA 試験の第 I 相パート（日本人集団）

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

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、休薬に至った有害事象は 29.2%（7/24 例）に認められた（表 14）。休薬に至った有害事象は、爪囲炎及び白血球減少症（各 2 例）、並びに気管支炎、下痢、幻覚、鼻咽頭炎、好中球減少症、過敏症及び肺塞栓症（各 1 例）であった。同一患者で複数の休薬に至った有害事象が報告された（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1〔用量漸増期〕及び〔用量拡大期〕）。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、休薬に至った有害事象は 53.3%（8/15 例）に認められた（表 14）。休薬に至った有害事象は、発熱（2 例）、脱水、下痢、疲労、好中球数減少、眼部不快感、爪囲炎、小腸潰瘍、血小板減少症、肺感染、筋肉痛、関節痛、結膜出血及びうつ病（各 1 例）であった。同一患者で複数の休薬に至った有害事象が報告された（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1〔用量拡大期〕）。

2.7.4.2.1.4.4 その他の注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.1.3項及び2.7.4.2.1.1.4項に記載のとおり、第 I 相試験及び第 II 相試験での主な Grade 3 以上の有害事象は、肺炎及び肺塞栓症であり、続いて呼吸困難が報告された。これらは注目すべき有害事象として特定していないため、より詳細な評価を本項に示す。

肺炎

第 II 相試験

第 II 相試験では 3.9%（16/411 例）の患者に肺炎が報告された（ISS 表 3.2.2 を参照）。重症度の範囲は軽度（Grade 1）から死亡（Grade 5）までであった。Grade 1 の肺炎が 1 例（0.2%）、Grade 2 の肺炎が 4 例（1.0%）、Grade 3 の肺炎が 9 例（2.2%）、Grade 5 の肺炎が 2 例（0.5%）に報告された（2.7.4.2.1.2.1項参照）（ISS 表 3.2.4 を参照）。注：治験実施施設におけるデータ誤入力による 1 例（[redacted]［AURA2 試験、肺炎］）については、死亡に至った有害事象の重

症度が Grade 5 ではなく、生命を脅かすもの又は障害を引き起こすもの（Grade 4 に相当）と報告されたため、当該症例は ISS 表 3.2.4 の集計には含まれないが、表 21には示した。

重篤な有害事象としての肺炎が 2.7%（11/411 例）の患者に報告され（ISS 表 3.4.1 を参照）、その全例が入院に至った（ISS 表 3.4.3 を参照）。死亡に至った肺炎が 0.7%（3/411 例）の患者に発現した（ISS 表 3.3.1.2 を参照）。休薬に至った肺炎が 1.0%（4/411 例）に発現した（ISS 表 3.2.7.3 を参照）。AZD9291 の投与中止に至った肺炎が 0.2%（1/411 例）の患者に発現した（ISS 表 3.5.1 を参照）。

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

肺炎が 5.5%（15/271 例）の患者に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.4（用量拡大期）を参照］。重症度の範囲は軽度（Grade 1）から死亡（Grade 5）までであった。Grade 1 の肺炎が 1 例（0.4%）、Grade 2 の肺炎が 4 例（1.5%）、Grade 3 の肺炎が 4 例（1.5%）、Grade 5 の肺炎が 6 例（2.2%）に報告された（2.7.4.2.1.2.2項）［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。15 例で報告された肺炎は全て AZD9291 との因果関係が否定された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.4（用量拡大期）及び付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。

重篤な有害事象としての肺炎が 3.0%（8/271 例）の患者に報告された。これらの有害事象は全て AZD9291 との因果関係が否定された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1（用量拡大期）及び表 11.3.4.2.1（用量拡大期）を参照］。休薬に至った肺炎が 0.7%（2/271 例）（患者 [redacted] 及び [redacted]）に発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.11（用量拡大期）及び付録 12.2.7.1 項（用量拡大期）を参照］。減量に至った肺炎は認められなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.12（用量拡大期）を参照］。AZD9291 の投与中止に至った肺炎が 1.1%（3/271 例）の患者に報告されたが（患者 [redacted] 及び [redacted]）［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.5.1.1（用量拡大期）及び付録 12.2.7.1 項（用量拡大期）を参照］、2 例とも当該事象は AZD9291 との因果関係が否定された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.5.2.1（用量拡大期）を参照］。

肺炎は NSCLC の合併症と考えられ、一般集団と比較すると NSCLC 患者では合併率が高い（Akinosoglou et al 2013）。肺炎は呼吸予備力が低下している患者における末期事象であることが多い（Zięba et al 2003）。事象の総発現率及び観察された Grade 5（死亡）の事象の件数はこの患者集団では妥当であると考えられ、安全性に関わる徴候ではないと判断された（Nichols et al 2012）。

肺塞栓症

第 II 相試験

第 II 相試験で、肺塞栓症は 4.1%（17/411 例）で報告された（ISS 表 3.2.2 参照）。重症度の範囲は軽度（Grade 1）から重度（Grade 3）で、Grade 1 の肺塞栓症が 3 例（0.7%）、Grade 2 の肺塞栓症が 5 例（1.2%）及び Grade 3 の肺塞栓症が 9 例（2.2%）であった（ISS 表 3.2.4 を参照）。

重篤な有害事象としての肺塞栓症は 2.7%（11/411 例）で報告され（ISS 表 3.2.2 参照）、そのうち 2.4% （10/411 例）が入院に至った（ISS 表 3.4.3 参照）。休薬に至った肺塞栓症は 0.5%（2/411 例）で報告された（ISS 表 3.2.7.3 を参照）。AZD9291 の投与中止に至った肺塞栓症は 0.5%（2/411 例）で報告された（ISS 表 3.5.1 を参照）。

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

肺塞栓症は 6.3%（17/271 例）で報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.4（用量拡大期）を参照］。重症度の範囲は中等度（Grade 2）から重度（Grade 3）で、Grade 2 の肺塞栓症が 7 例（2.6%）、Grade 3 の肺塞栓症が 10 例（3.7%）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。

重篤な有害事象としての肺塞栓症は 3.7%（10/271 例）で報告され、そのうち 2 例は AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された（[redacted] 及び [redacted]）［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1（用量拡大期）及び表 11.3.4.2.1（用量拡大期）、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。休薬に至った肺塞栓症は 1.8%（5/271 例）で報告された（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.11（用量拡大期）及び付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。減量に至った肺塞栓症はなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.12（用量拡大期）を参照］。AZD9291 の投与中止に至った肺塞栓症は 0.4%（1/271 例：[redacted]）で報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.5.1.1（用量拡大期）及び付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。本事象は、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.5.2.1（用量拡大期）を参照］。

呼吸困難

第 II 相試験

第 II 相試験で、呼吸困難は 8.3%（34/411 例）で報告された（ISS 表 3.2.2 を参照）。重症度の範囲は軽度（Grade 1）から生命を脅かすもの（Grade 4）で、Grade 1 の呼吸困難が 16 例（3.9%）、Grade 2 の呼吸困難が 11 例（2.7%）、Grade 3 の呼吸困難が 6 例（1.5%）及び Grade 4 の呼吸困難が 1 例（0.2%）であった（ISS 表 3.2.4 を参照）。34 件のうち 4 件は、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された。

重篤な有害事象としての呼吸困難は 0.7%（3/411 例）で報告され（ISS 表 3.4.1 参照）、そのうち 0.7%（3/411 例）が入院に至った（ISS 表 3.4.3 参照）。投与中止に至った呼吸困難は 0.2%（1/411 例）で報告された（ISS 表 3.2.7.3 を参照）。AZD9291 の投与中止に至った呼吸困難は 0.2%（1/411 例）で報告された（ISS 表 3.5.1 を参照）。

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

呼吸困難は 14.4%（39/271 例）で報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.4（用量拡大期）を参照］。重症度の範囲は軽度（Grade 1）から死亡（Grade 5）で、Grade 1 の呼吸困難が 22 例（8.1%）、Grade 2 の呼吸困難が 10 例（3.7%）、Grade 3 の呼吸困難が 6 例（2.2%）、Grade 5 の呼吸困難が 1 例（0.4%）であった［2.7.4.2.1.2.2項、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。

重篤な有害事象としての呼吸困難は 1.5%（4/271 例）で報告され、そのうち AZD9291 との因果関係が否定できないと判断されたものはなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1（用量拡大期）及び表 11.3.4.2.1（用量拡大期）を参照］。休薬に至った呼吸困難は 0.4%（1/271 例）で報告された（[redacted]）［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.11（用量拡大期）及び付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。減量に至った呼吸困難は 1.5%（4/271 例）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.12（用量拡大期）参照］。AZD9291 の投与中止に至った呼吸困難はなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.5.2.1（用量拡大期）参照］。

2.7.4.2.1.4.5 因果関係が否定できない有害事象

全体集団：第 II 相試験

第 II 相試験の全体集団において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 86.4%（355/411 例）に認められた（表 31）。因果関係が否定できない主な有害事象は下痢（150 例、36.5%）、発疹（88 例、21.4%）及び皮膚乾燥（87 例、21.2%）であった。

表 31 因果関係が否定できない主な有害事象（FAS）（第 II 相試験）

基本語	例数（%）[a]		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	AURA2 試験 AZD9291 80 mg	合計
	201 例	210 例	411 例
因果関係が否定できない有害事象	183 (91.0)	172 (81.9)	355 (86.4)
下痢	84 (41.8)	66 (31.4)	150 (36.5)
発疹	44 (21.9)	44 (21.0)	88 (21.4)
皮膚乾燥	39 (19.4)	48 (22.9)	87 (21.2)
爪囲炎	37 (18.4)	31 (14.8)	68 (16.5)
そう痒症	22 (10.9)	26 (12.4)	48 (11.7)
口内炎	25 (12.4)	19 (9.0)	44 (10.7)

a 因果関係が否定できない有害事象の発現例数（%）は基本語の発現率（合計）の降順に表示
因果関係が否定できない主な有害事象とは、合計で発現率 10%以上と定義した。
MedDRA version 18.0 2015 年 5 月 1 日データカットオフ
本概要の付録 表 52、表 55 及び表 58 から引用

日本人集団：第 II 相試験

第 II 相試験の日本人集団において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 93.8%（75/80 例）に認められた（表 32）。因果関係が否定できない主な有害事象は下痢（29 例、36.3%）、爪囲炎（26 例、32.5%）及び発疹（20 例、25.0%）であった。

表 32 因果関係が否定できない主な有害事象-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

基本語	例数（%）[a]		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	AURA2 試験 AZD9291 80 mg	合計
	35 例	45 例	80 例
因果関係が否定できない有害事象	34 (97.1)	41 (91.1)	75 (93.8)
下痢	12 (34.3)	17 (37.8)	29 (36.3)
爪囲炎	11 (31.4)	15 (33.3)	26 (32.5)
発疹	9 (25.7)	11 (24.4)	20 (25.0)
血小板数減少	8 (22.9)	12 (26.7)	20 (25.0)
白血球数減少	10 (28.6)	10 (22.2)	20 (25.0)
皮膚乾燥	6 (17.1)	13 (28.9)	19 (23.8)

表 32　因果関係が否定できない主な有害事象-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

基本語	例数（%）[a]		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg 35 例	AURA2 試験 AZD9291 80 mg 45 例	合計 80 例
因果関係が否定できない有害事象	34 (97.1)	41 (91.1)	75 (93.8)
口内炎	8 (22.9)	8 (17.8)	16 (20.0)
ざ瘡様皮膚炎	5 (14.3)	7 (15.6)	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)
斑状丘疹状皮疹	3 (8.6)	5 (11.1)	8 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.6)	5 (11.1)	8 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (11.4)	4 (8.9)	8 (10.0)

a　因果関係が否定できない有害事象の発現例数（%）は基本語の発現率（合計）の降順に表示
因果関係が否定できない主な有害事象とは、合計で発現率 10%以上と定義した。
MedDRA version 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
本概要の付録 表 38、表 41 及び表 59 から引用

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

AZD9291 の非臨床所見、臨床試験から得られたデータ及び既承認の EGFR-TKI の薬理作用に基づいて、アストラゼネカ社医薬品安全性監視部門により、いくつかの注目すべき有害事象が特定されている。注目すべき有害事象は基本語一覧で定義し、第 I 相試験及び第 II 相試験の双方に適用する。

本項の目的は、以下に分類される AZD9291 の注目すべき有害事象に関して、より詳細な評価を示すことである。

- 副作用として特定され、添付文書案において重要な特定されたリスク（ILD、QT 延長）又は特定されたリスク（下痢、皮膚に対する影響、爪に対する影響及び口内炎）として記載されている有害事象
- 重要な末端器官毒性又は反応の有害事象のうち、医薬品リスク管理計画（RMP）において、重要な潜在的リスク（不整脈）又は潜在的リスク（眼に対する影響、心収縮性）として特定されている有害事象
- 抗悪性腫瘍薬の開発で臨床的に意味がある、又は AZD9291 の臨床開発プログラムで意味があると考えられるその他の安全性の問題、例えば、現在市販されている EGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ等）において十分に確立された安全性プロファイルとして発現することが知られている有害事象又は副作用（肝胆道系障害、腎障害、上部消化管炎症）

注目すべき有害事象（グループ化事象）に含まれる基本語一覧については、ISS 表 3.2.8.1 を参照のこと。

2.7.4.2.1.5.1 下痢

AZD9291 の第 II 相試験（ISS 表 3.2.3 を参照）及び第 I 相試験（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 99.3.2.5 を参照）の主な有害事象は下痢であった。

第 II 相試験

第 II 相試験 2 試験全体では、AZD9291 80 mg の投与時に患者の 42.3% (174/411 例）で下痢が報告され、発現率は 2 試験で同程度であった［AURA 試験の第 II 相延長コホート：93/201 例（46.3%）及び AURA2 試験：81/210 例（38.6%）］（ISS 表 3.2.2 を参照）。合計 263 件の下痢が報告され、一部の患者では複数回発現した（ISS 表 3.2.8.13.8 を参照）。

合計 35.8% (147/411 例）の患者に Grade 1（軽度）の下痢が報告された。Grade 2（中等度）又は Grade 3（重度）の有害事象がそれぞれ 5.1% (21/411 例）及び 1.0% (4/411 例）の患者に報告された。死亡に至った下痢は報告されなかった（ISS 表 3.3.1.2 を参照）。Grade 3 の有害事象 4 件のうち 2 件は治験薬との因果関係が否定され、残り 2 件は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。うち 1 例に発現した事象は重篤であり、デュロキセチン（サインバルタ）の投与開始後に発現した。当該重篤な有害事象は併用されたデュロキセチン（サインバルタ）において比較的よくみられる副作用であり（サインバルタ製品概要を参照）、デュロキセチンとの因果関係が否定できないと判断された。残り 1 例に発現した Grade 3 の事象の発現期間は 1 日であり、その後 Grade 1 の事象に戻った。当該事象は発熱と関連があると判断された。

263 件の下痢のうち、AZD9291 の投与中止に至った有害事象が 1 件発現した（ISS 表 3.5.1 を参照）。患者 [redacted] では、食欲減退、無力症、嘔吐及び下痢の非重篤な事象が同時に発現し、全ての事象によって治験薬の投与中止に至った。

休薬に至った有害事象が 4 件発現し（ISS 表 3.2.7.1 及び表 3.2.7.3 を参照）、うち上述の 1 件（Grade 3）は入院に至った因果関係が否定できない重篤な有害事象として報告された（患者 [redacted]）。（AURA 試験の第 II 相延長コホート 治験総括報告書（2015 年 1 月データカットオフ）11.4 章を参照）、当該重篤な有害事象は、併用されたデュロキセチン（サインバルタ）との因果関係も否定できないと判断された。

下痢の初回発現までの期間の中央値は、全体で 18.0 日（174 例、平均値 43.0 日、範囲 1～251 日）（ISS 表 3.2.8.5.3 を参照）であった。

データカットオフ日時点で、183/263 件（69.6%）が回復、22/263 件（8.4%）が軽快、1/263 件は回復したが後遺症あり、57/263 件（21.7%）が未回復と報告されている（ISS 表 3.2.8.7.3 を参照）。

全ての下痢のうち治療が行われたのは半数に満たなかった（95/263 件、36.1%）（ISS 表 3.2.8.13.4 を参照）。77 件では止瀉薬（ロペラミド等）が投与された。これらの加療された 95 件のうち、61 件（下痢全体の 23.2%）は回復し（うち 4 例では用量変更も行われた）、34 件（全ての事象の 12.9%）はデータカットオフ時点で未回復と報告された。治療が行われなかった 168 件のうち、123 件（全ての事象の 46.8%）が回復し、45 件（全ての事象の 17.1%）はデータカットオフ日時点で未回復（用量変更なし）と報告された（ISS 表 3.2.8.13.4 を参照）。

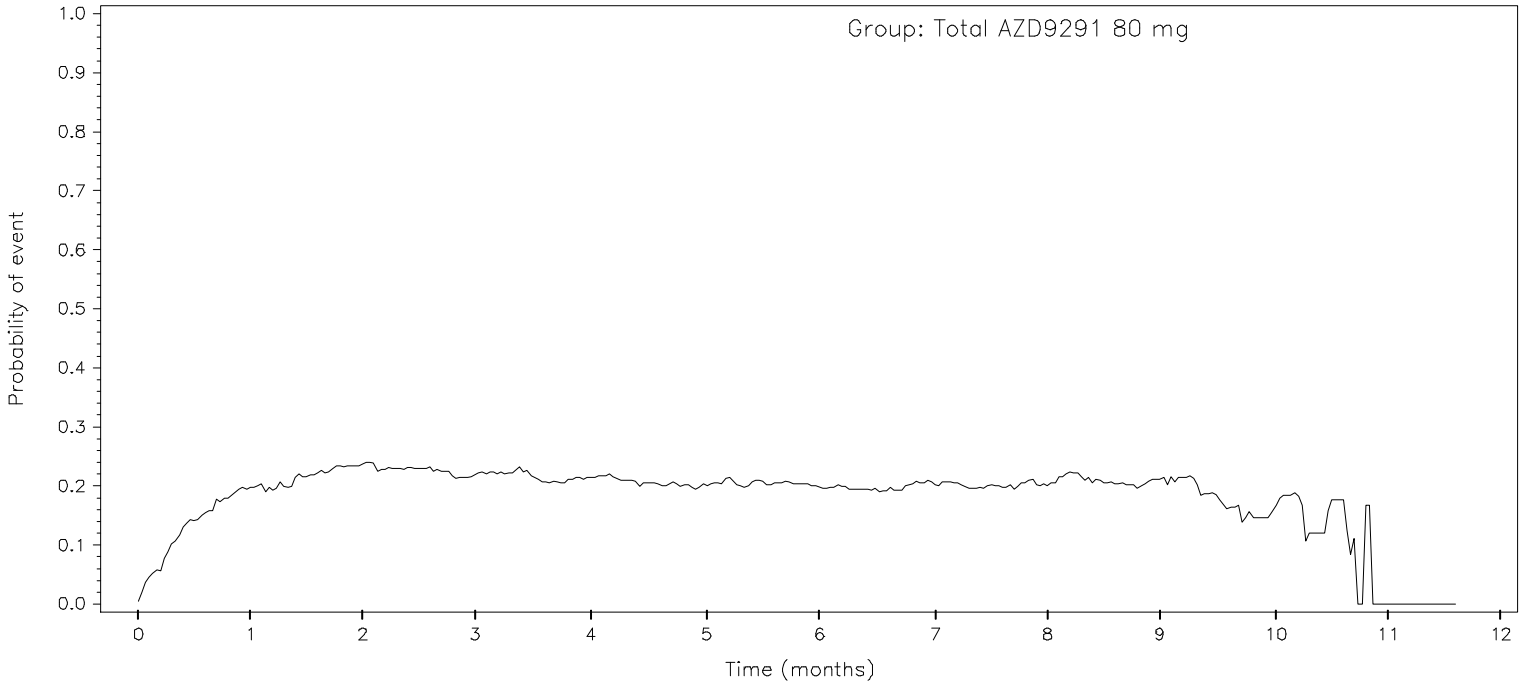
下痢の全エピソードの総持続期間の中央値は 81.0 日（範囲 1～310 日）であった（ISS 表 3.2.8.13.6 を参照）。この算出には間欠性、散発性又は偶発性の下痢が含まれ、下痢が発現しなかった日数/期間が含まれたことから、持続期間の中央値が実際よりも多く計上されている可能性がある（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1 及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1 を参照）。

消化管穿孔又は血性下痢の事象は報告されなかった。全体に、臨床的に重大な問題となる事象は少なく、脱水や電解質障害などの合併症の発現を避けるための医学的介入は要さなかった。

第 II 相試験では、3 例に脱水あるいは腎不全を同時に伴う下痢が発現した（下痢は、脱水発現の前又は同日に発現したか、あるいはいずれかの事象の発現時に未回復であった）（ISS 表 3.2.8.13.10 を参照）。

- [redacted]：本試験に登録された肝転移を有する 6[redacted]歳のアジア人男性。投与 6 日に Grade 2 の下痢、投与 64 日に Grade 2 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を伴う Grade 4 の血中ビリルビン増加が重篤な有害事象として発現した。投与 65 日に休薬に至った。投与 69 日に内視鏡的胆道ドレナージが行われ、Grade 1 の嘔吐も発現したが、投与 75 日に AZD9291 の投与が再開された。投与 86 日には Grade 1 の食欲減退が報告された。投与 141 日に Grade 3 の黄疸及び Grade 3 の腎不全が認められた。この時点では、下痢、嘔吐及び食欲減退の有害事象は継続していた。下痢及び食欲減退のみが AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された。投与 120 日に病勢進行のため AZD9291 の投与が中止された。
- [redacted]：投与 106 日に Grade 2 の脱水が報告された際、投与 18 日に発現した Grade 1 の下痢は未回復であった。また、当該患者ではうっ血性心不全の悪化（投与 79～121 日）、Grade 1 の腹水（投与 96 日）及び Grade 2 の浮腫（投与 99 日）が発現し、同時にフロセミドによる治療が行われた。
- [redacted]：投与 105 日に Grade 1 の脱水が報告された際、投与 26 日に発現した Grade 1 の下痢は未回復であった。脱水は 1 日後に回復した。他に胃腸に関連する有害事象はなく、脱水発現時前後で関連する併用薬の使用はなかった。

図 1に、第 II 相試験で発現した下痢の有病率プロットを提示し、経時的な下痢の有病率を示す。AZD9291 投与開始 1 カ月後の下痢の有病率は、投与期間を通して比較的一定であり、下痢が発現した患者の割合はいずれの時点でも約 20%であった。



n at months	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Total AZD9291 80 mg	411	410	401	389	373	359	343	277	190	104	42	5	0

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。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 図 3.2.8.13.2 から引用

図 1　　下痢（基本語）の有病率プロット（FAS）（第 II 相試験）

第 II 相試験：日本人集団

第 II 相試験の日本人集団の 41.3%（33/80 例）で、AZD9291 80 mg 投与中に下痢が認められ、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験における発現率は同程度であった（AURA 試験の第 II 延長コホート 37.1%〔13/35 例〕及び AURA2 試験 44.4%〔20/45 例〕）。

報告された下痢の多くは軽度（Grade 1、27 例〔33.8%〕）又は中等度（Grade 2、4 例〔5.0%〕）であり、重度（Grade 3）の下痢は 2 例（2.5%、患者 [redacted] 及び [redacted]）に報告された（ISS 日本人集団の表 3.2.8.3）。重度（Grade 3）の下痢を発現した 2 例中 1 例（[redacted]）は重篤な有害事象として報告された（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1）。Grade 3 の事象のうち、1 件は併用のデュロキセチンとの因果関係が否定できないと判断され、もう 1 件は発熱を伴い 1 日持続した後、AZD9291 投与継続中に回復した。下痢により投与中止又は減量に至った患者はなかった。

- **[redacted]（AZD9291 80 mg、AURA 試験第 II 相延長コホートの三次治療以降群、基本語：下痢）**：7[redacted]歳の日本人女性患者に投与 151 日に下痢、投与 149 日に食欲減退が発現した。両事象は投与 153 日に重篤な有害事象の基準に合致したが、投与 162 日に回復した。治験薬は一時的に休薬された（投与 159～162 日及び投与 172～190 日）。その後投与再開され、データカットオフ時点で治験薬の投与は継続していた。これらの重篤な有害事象（下痢及び食欲減退）は重度かつ治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、治験薬の投与 149～150 日に癌疼痛に対して投与されたデュロキセチンとも因果関係が否定できないと判断された。この他の Grade 3 の有害事象として悪心（投与 6 日に発現、投与 8 日に回復）が報告された（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 11.4.2 項 付録 1.2）。
- **[redacted]（AZD9291 80 mg、AURA2 試験の二次治療群、基本語：下痢）**：5[redacted]歳の日本人女性患者に投与 15 日に Grade 1 の下痢が発現した。投与 15 日よりロペラミドが投与された。投与 66 日に Grade 2 の発熱の発現とともに下痢は Grade 3 に悪化した。翌投与 67 日に発熱は回復し、同日に下痢も Grade 1 に改善した。データカットオフ時点で Grade 1 の下痢は未回復であった。治験薬は休薬されることはなく、データカットオフ時点においても治験薬の投与は継続していた。当該事象は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（AURA2 試験の治験総括報告書 11.4 項）。

第 II 相試験の日本人集団における下痢の発現率及び重症度は、全体集団と一致していた。

AURA 試験の第 I 相パート：用量拡大期

患者の 53.5%（145/271 例）に下痢が報告された。80 mg 群では患者の 42.3%（41/97 例）で下痢が報告され、160 mg 群及び 240 mg 群では発現率が上昇した［それぞれ 69.9%（65/93 例）及び 85.7%（12/14 例）］［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.14.1（用量拡大期）を参照］。

下痢は、Grade 1（軽度）が 40.6%（110/271 例）、Grade 2（中等度）が 8.9%（24/271 例）の患者に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。5 例では CTCAE Grade が不明であった。Grade 2 の下痢の発現率は、80 mg 群の 4.1%（4/97 例）から 160 mg 群の 17.2%（16/93 例）まで上昇した。Grade 3（重度）の下痢は、患者の 2.2%（6/271 例）に報告された（40 mg 群及び 80 mg 群で各 1 例、160 mg 群で 4 例）。

下痢の重篤な有害事象が 1.5%（4/271 例）に報告された［80 mg 群で 1 例、160 mg 群で 3 例、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1（用量拡大期）を参照］。休薬に至った下痢が 6 例（2.2%）（80 mg 群 2 例及び 160 mg 群 4 例）に発現し、減量に至った下痢が 5 例

（1.8%）（160 mg 群 3 例及び 240 mg 群 2 例）に発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.11（用量拡大期）及び表 11.3.2.12（用量拡大期）を参照］。AZD9291 の投与中止に至った下痢の報告はなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.5.1.1（用量拡大期）を参照］。これらのデータに基づくと、下痢の発現率及び重症度は用量増加に伴い高まると考えられる。

消化管穿孔又は血性下痢の事象は報告されなかった。概して、臨床的に重大な事象はなく、脱水や電解質障害などの合併症の発現を避けるための医学的介入は要さなかった。

第 I 相試験では、6 例（患者 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）で下痢と脱水とが同時に発現した（脱水の重症度：中等度 5 件、軽度 1 件）（下痢は、脱水の発現前又は同日に発現したか、又は脱水発現時にも未回復であった）。うち 4 件の下痢は Grade 1、1 件は Grade 2 であり、加えて水分摂取量減少やさらなる体液減少がなければ、脱水の単独原因となるのに十分な重症度ではないと判断された。上記以外の下痢は Grade 3 の事象で、Grade 1 の非重篤な脱水と同時に発現していた（[redacted]）。治験責任医師は、当該 Grade 3 の下痢は放射線治療に続発するものであり AZD9291 との因果関係はないと判断した。3 例（患者 [redacted]、[redacted]、[redacted]）では下痢と腎不全が同時に発現し、当該事象は Grade 1 であった。

下痢の初回発現までの期間の中央値は、全体で 18.0 日（145 例、範囲 1～583 日）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.17（用量拡大期）を参照］。

下痢 224 件が患者 145 例に報告された。うち、44.6%（100/224 件）には薬物治療が行われなかった。治療した事象（55.4%、124/224 件）で最も多く用いられた薬剤クラスは止瀉薬（ロペラミド等）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.3、表 11.3.6.6.6、表 11.3.6.6.1（いずれも用量拡大期）を参照）。

下痢の総持続期間の中央値は 50.0 日（範囲 0～557 日）であった。この算出には、間欠性の下痢が含まれ、下痢が発現していなかった日数／期間が含まれたことから、過大評価されている可能性がある［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.6.6.5（用量拡大期）を参照］。

AURA 試験の第 I 相パート：日本人集団

<u>二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）</u>

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、79.2%（19/24 例）に下痢が報告された。下痢の発現率は 40 mg 群が 50.0%（2/4 例）及び 80 mg 群が 75.0%（6/8 例）であり、160 mg 群（10/11 例、90.9%）及び 240 mg 群（1/1 例、100%）で発現率が上昇した。

報告された下痢は全て軽度（Grade 1、17 例〔70.8%〕）又は中等度（Grade 2、2 例〔8.3%〕）と判断され、重度（Grade 3）以上の下痢の報告はなかった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.7.1）。重篤な有害事象として報告された下痢はなかった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.4.1.1.1）。

<u>一次治療のカプセル群（用量拡大期）</u>

一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、66.7%（10/15 例）に下痢が報告された。下痢の発現率は 80 mg 群（4 例、57.1%）と比較して 160 mg 群（6 例、75.0%）が高かった。

報告された下痢は全て軽度（Grade 1、8 例〔53.3%〕）又は中等度（Grade 2、2 例〔13.3%〕）と判断され、重度（Grade 3）以上の下痢の報告はなかった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集

団の表 99.3.2.7.1）。160 mg 群 1 例で、下痢が重篤な有害事象として報告された（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.4.1.1.1）。

2.7.4.2.1.5.2 皮膚に対する影響

皮膚障害は、4 つのサブグループ（発疹／ざ瘡、そう痒症、皮膚乾燥及び剥脱性発疹）で構成される注目すべき有害事象［皮膚に対する影響（グループ化事象）］を精査することで評価した。このグループ化事象に含まれる基本語については、ISS 表 3.2.8.1 を参照。

本項では、皮膚に対する影響（グループ化事象）全体の安全性評価についてまず記載し（下記）、次いで、上述した各サブグループについて記載する（表 33）。個々の患者については、下記サブグループの 1 つ又は複数に記載する。

第 II 相試験における皮膚に対する影響（グループ化事象）

皮膚に対する影響（グループ化事象）は、患者の 59.9%（246/411 例）に報告された（ISS 表 3.2.8.2 を参照）。

皮膚に対する影響（グループ化事象）の主な基本語は、発疹（23.8%、98/411 例）及び皮膚乾燥（23.1%、95/411 例）であった（ISS 表 3.2.8.2 を参照）。

皮膚に対する影響（グループ化事象）は、Grade 1（軽度）が 51.8%（213/411 例）の患者に報告された。Grade 2（中等度）又は Grade 3（重度）がそれぞれ 7.5%（31/411 例）及び 0.5%（2/411 例）に報告された（ISS 表 3.2.8.3 を参照）。Grade 3 の事象が報告された 2 例のうちの 1 例（[redacted]）では、斑状丘疹状皮疹が、足及び顔の体表面積 10～30%で、圧痛、疼痛、灼熱感及び紅斑を伴って発現したが、日常生活動作への影響は認められなかった。本事象により AZD9291 の投与が中止された（ISS 表 3.2.8.12.10 及び ISS Compilation of Narratives of Medical Topics of Interest in Pooled Safety を参照）。他の Grade 3 事象の基本語は紅斑であった（ISS 表 3.2.8.4 を参照）。

重篤な有害事象及び入院に至った皮膚関連の有害事象は認められなかった（ISS 表 3.4.1 及び 3.4.3 を参照）。第 II 相試験では、水疱、水疱形成、剥脱性発疹の重度の事象は発現せず、過敏症反応を示唆する事象［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）等］は認められず、光毒性の事象も認められなかった。

皮膚に対する影響（グループ化事象）が発現した主な解剖学的部位は、顔面（115/411 例、43.2%）及び手（110/411 例、41.4%）であった（ISS 表 3.2.8.12.11 を参照）。

表 33　　皮膚に対する影響（グループ化事象）（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）[a]		
	AURA 試験の 第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	AURA2 試験 AZD9291 80 mg	合計
グループ化事象／基本語	201 例	210 例	411 例
皮膚に対する影響	119 (59.2)	127 (60.5)	246 (59.9)
皮膚乾燥	63 (31.3)	64 (30.5)	127 (30.9)
皮膚乾燥	43 (21.4)	52 (24.8)	95 (23.1)
湿疹	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.7)
皮膚亀裂	12 (6.0)	12 (5.7)	24 (5.8)
乾燥症	8 (4.0)	2 (1.0)	10 (2.4)
剥脱性発疹	2 (1.0)	4 (1.9)	6 (1.5)
皮膚剥脱	2 (1.0)	4 (1.9)	6 (1.5)
そう痒症	25 (12.4)	32 (15.2)	57 (13.9)
そう痒症	25 (12.4)	32 (15.2)	57 (13.9)
全身性そう痒症	1 (0.5)	0	1 (0.2)
発疹及びざ瘡	82 (40.8)	88 (41.9)	170 (41.4)
ざ瘡	2 (1.0)	7 (3.3)	9 (2.2)
皮膚炎	3 (1.5)	0	3 (0.7)
ざ瘡様皮膚炎	12 (6.0)	16 (7.6)	28 (6.8)
紅斑	7 (3.5)	4 (1.9)	11 (2.7)
毛包炎	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)
発疹	49 (24.4)	49 (23.3)	98 (23.8)
全身性皮疹	1 (0.5)	0	1 (0.2)
斑状皮疹	0	3 (1.4)	3 (0.7)
斑状丘疹状皮疹	9 (4.5)	14 (6.7)	23 (5.6)
丘疹性皮疹	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)
膿疱性皮疹	5 (2.5)	1 (0.5)	6 (1.5)

a　注目すべき有害事象の発現例数（%）は、グループ化事象、サブグループ化事象次いで基本語のアルファベット順に表示

注目すべき有害事象とは、グループ化された基本語又は個々の基本語を指す。
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/J 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.2.8.2 から引用

日本人集団

第 II 相試験において、皮膚に対する影響（グループ化事象）は、全体集団の 59.9%（246/411 例）に対し、日本人集団の 70.0%（56/80 例）に報告された（表 33及び表 34）。日本人集団に報告された主な皮膚に対する影響（グループ化事象）は発疹（23 例、28.8%）、皮膚乾燥（20 例、25.0%）であった（表 34）。

皮膚に対する影響（グループ化事象）のほとんどは軽度（Grade 1、39 例〔48.8%〕）又は中等度（Grade 2、15 例〔18.8%〕）であり、重度（Grade 3）の事象は 2 例（2.5%）に報告された（ISS 日本人集団の表 3.2.8.3）。

重度（Grade 3）の皮膚に対する影響（グループ化事象）を発現した日本人患者は以下の 2 例である。

- [redacted]**（AZD9291 80 mg、AURA2 試験の三次治療以降群、基本語：斑状丘疹状皮疹）**：ランソプラゾール及びリセドロネートを含む併用薬を服用中の 7[redacted]歳の日本人女性患者に、投与 12 日に Grade 1 の斑状丘疹状皮疹が発現した。発現部位は足（体表面積 10%未満）で、そう痒症及び亀裂を伴ったが、日常生活動作への影響はみられなかった。当該事象に対する治療として、外用ヘパリノイド、ベタメタゾン及びゲンタマイシンの投与が開始された。投与 14 日に Grade 2 に悪化し、発現部位は足及び顔の体表面積 10～30%に広がり、圧痛、疼痛、灼熱感及び紅斑を伴ったが、日常生活動作への影響はみられなかった。当該事象に対する治療としてプロピオン酸クロベタゾールが投与された。投与 77 日に Grade 3 に悪化し、足及び顔の体表面積 10～30%で、圧痛、疼痛、灼熱感及び紅斑を伴ったため、治験薬を投与 78 日から休薬し、局所療法としてミノサイクリンの投与が追加された。投与 98 日には、圧痛、疼痛及び紅斑を伴うものの、当該事象による日常生活動作への影響はみられず、Grade 2 に改善したため、治験薬を 40 mg に減量して投与を再開したが、投与 104 日に当該事象のため投与中止となった。投与 105 日に再度 Grade 3 に悪化し、足及び顔の体表面積 10～30%で、圧痛、疼痛、灼熱感及び紅斑を伴っていたが、日常生活動作への影響はみられなかった。当該事象に対する治療として、ミノサイクリンは酸化亜鉛の外用に切り替えられ、プレドニゾロン 10 mg/日の 7 日間の投与が開始された。投与 112 日（治験薬投与中止 9 日後）にプレドニゾロンは 20 mg/日に増量され、オルゴテインの投与が追加された。投与 127 日（治験薬投与中止 24 日後）にプレドニゾロンは 15 mg/日に減量され、データカットオフ時点（2015 年 5 月 1 日）で投与継続中であった。投与 126 日（治験薬投与中止 23 日後）にテルビナファインの経口及び外用が追加された。当該事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された（AURA2 試験の治験総括報告書 11.4 項 付録 1.3)。
- [redacted]**（AZD9291 80 mg、AURA 試験第 II 相延長コホートの三次治療以降群、基本語：紅斑）**：7[redacted]歳の日本人女性に投与 9 日に Grade 3 の紅斑及び Grade 2 の顔面浮腫が発現した。重度のそう痒及び紅斑を伴い、発現部位は顔面、腕部、鼠径部/大腿部及び下肢で体表面積の 30%を超え、患者に心理社会的な影響を与えた。両事象により、投与 11 日に治験薬は一時的に休薬された。当該事象に対する治療は行われなかった。同日に紅斑は Grade 2 に改善し、顔面浮腫は回復した。投与 15 日に紅斑は Grade 1 に改善したため、減量することなく治験薬の投与を再開した。投与 22 日に紅斑は回復した。紅斑及び顔面浮腫は治験薬との因果関係が否定できないと判断された（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 11.4.4 項 付録 1.7）。

報告された皮膚に対する影響（グループ化事象）のうち、重篤な有害事象はなかった。日本人患者各 1 例が、皮膚に対する影響（グループ化事象）により減量（発疹〔[redacted]〕）及び休薬に至った（紅斑〔[redacted]〕）。皮膚に対する影響（グループ化事象）のうち、投与中止に至った有害事象は 1 例（[redacted]、斑状丘疹状皮疹）に報告された（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1）。

表 34　　皮膚に対する影響（グループ化事象）-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

グループ化事象 / 基本語	例数（%）[a]		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	AURA2 試験 AZD9291 80 mg	合計
	35 例	45 例	80 例
皮膚に対する影響	25(71.4)	31(68.9)	56(70.0)
皮膚乾燥	11(31.4)	15(33.3)	26(32.5)
皮膚乾燥	7(20.0)	13(28.9)	20(25.0)
湿疹	0	1(2.2)	1(1.3)
皮膚亀裂	3(8.6)	1(2.2)	4(5.0)
乾燥症	1(2.9)	0	1(1.3)
そう痒症	0	6(13.3)	6(7.5)
そう痒症	0	6(13.3)	6(7.5)
発疹及びざ瘡	22(62.9)	27(60.0)	49(61.3)
ざ瘡	2(5.7)	0	2(2.5)
ざ瘡様皮膚炎	5(14.3)	7(15.6)	12(15.0)
紅斑	2(5.7)	0	2(2.5)
毛包炎	0	1(2.2)	1(1.3)
発疹	9(25.7)	14(31.1)	23(28.8)
斑状丘疹状皮疹	3(8.6)	5(11.1)	8(10.0)
丘疹性皮疹	2(5.7)	0	2(2.5)

a　注目すべき有害事象の発現例数（%）は、サブグループ化事象、次いで基本語のアルファベット順に表示
注目すべき有害事象とは、グループ化された基本語又は個々の基本語を指す。
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/J 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団 表 3.2.8.2 から引用

発疹及びざ瘡：第 II 相試験

発疹及びざ瘡（グループ化事象）は、患者の 41.4%（170/411 例）に報告された（ISS 表 3.2.8.2 を参照）。

このグループの主な有害事象の基本語は、発疹（23.8%、98/411 例）、ざ瘡様皮膚炎（6.8%、28/411 例）及び斑状丘疹状皮疹（5.6%、23/411 例）であり、その他に報告された基本語は全て 3.0%未満であった（表 33）。

用量変更に至った有害事象が 0.5%（2/411 例）の患者に報告され（紅斑及び発疹各 1 件）、投与中止に至った有害事象（斑状丘疹状皮疹）は 1 例（0.2%）に報告された（ISS 表 3.2.8.10.3 を参照）。

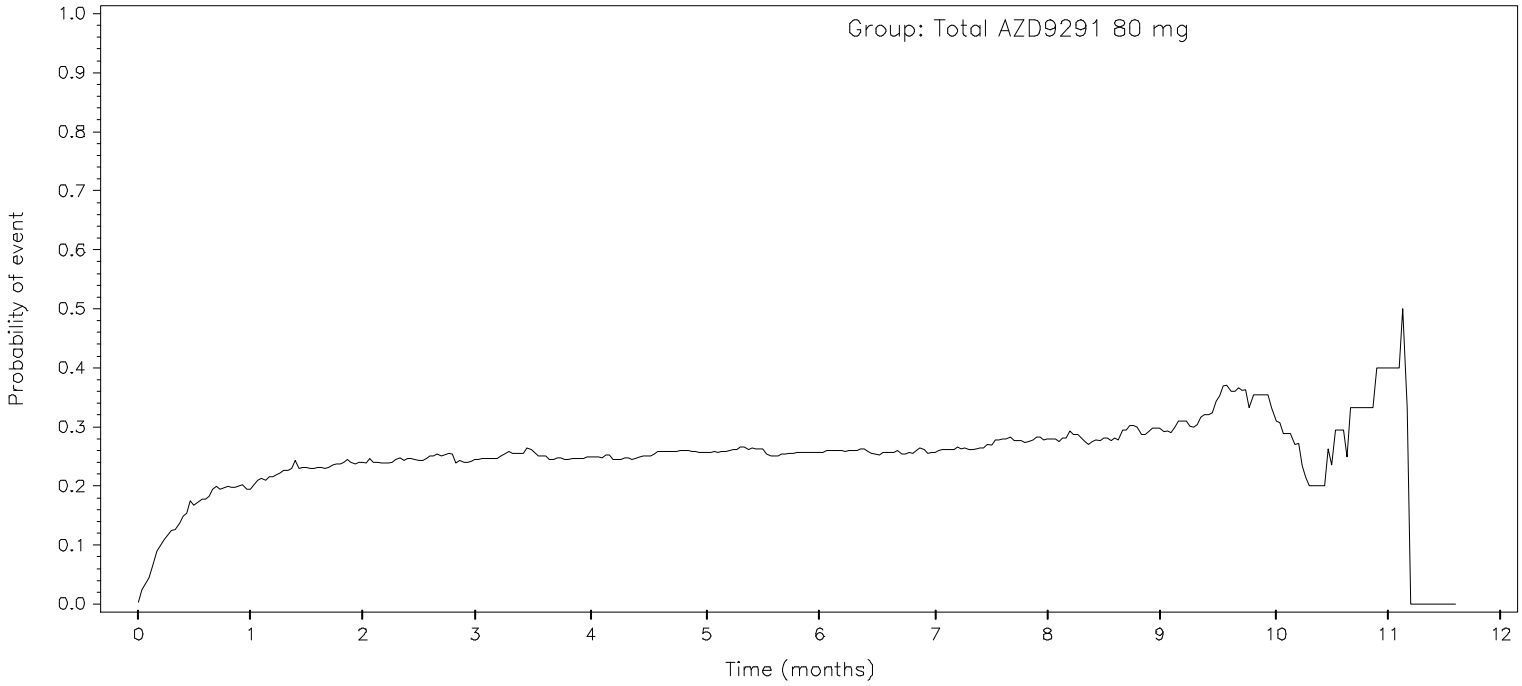
発疹及びざ瘡（グループ化事象）の有害事象は、Grade 1（軽度）が 36.3%（149/411 例）、Grade 2（中等度）が 4.4%（18/411 例）、Grade 3（重度）が 0.5%（2/411）に報告された（ISS 表 3.2.8.3 を参照）。2 例に発現した Grade 3 の事象の基本語は、紅斑及び斑状丘疹状皮疹（各 1 例）であった（ISS 表 3.2.8.4 を参照）。

Grade 3 の斑状丘疹状皮疹が、足及び顔の体表面積 10～30%で、圧痛、疼痛、灼熱感及び紅斑を伴い発現したが、日常生活動作への影響は認められなかった。当該患者では本事象のため AZD9291 の投与中止に至った（ISS Compilation of Medical Topics of Interest in Pooled Safety を参照）。

Grade 3 の紅斑が、顔面、腕部、鼠径部／大腿部及び下肢部（体表面積 30%超）に発現し、心理社会的影響を伴った。AZD9291 の休薬に至ったが、特に治療は行われなかった。紅斑が Grade 1 に回復したため、AZD9291 同用量（80 mg）の投与を再開した。紅斑は投与中に回復し、再発は認められなかった（ISS Compilation of Medical Topics of Interest in Pooled Safety を参照）。

発疹及びざ瘡（グループ化事象）が発現するまでの期間の中央値は 20.5 日（範囲 1～266 日）（ISS 表 3.2.8.5.3 を参照）、持続期間の中央値は 122.0 日であった（ISS 表 3.2.8.12.7 を参照）。

図 2に、発疹及びざ瘡（グループ化事象）の有害事象の有病率を示す。AZD9291 投与 1 カ月の発疹及びざ瘡（グループ化事象）の有病率は、投与期間を通して比較的一定であり、本グループ化事象が発現した患者の割合はいずれの時点でも約 20～30%であった。



n at months	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Total AZD9291 80 mg	411	410	401	389	373	359	343	277	190	104	42	5	0

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。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 図 3.2.8.12.3 から引用

図 2　　発疹及びざ瘡（グループ化事象）の有病率プロット（FAS）（第 II 相試験）

発疹及びざ瘡が発現した患者の 37.4%が主に外用ステロイド薬による治療を受けた（ISS 表 3.2.8.12.5 を参照）。治療による発疹及びざ瘡の回復の増加又は持続期間の短縮は認められなかった（ISS 表 3.2.8.12.5 及び表 3.2.8.12.7 を参照）。

皮膚事象の特徴をより詳しく示すために、標準的な有害事象データ収集に加えて、発疹及びざ瘡（グループ化事象）の皮膚反応（徴候、症状及び作用）に関する 168 例（40.9%）の情報が記録された（ISS 表 3.2.8.12.12.2 を参照）。発疹及びざ瘡の皮膚反応が発現した患者の大多数（141/168 例、83.9%）で発現部位は体表面積の 10%未満であり、体表面積の 30%を超えた患者は 5 例（3.0%）であった。CTCAE Version 4.0 の定義では、体表面積 30%超の発疹は Grade 3 の有害事象に合致するが、報告された事象の Grade 判定は治験担当医師の総合的な臨床的判断に基づくという点に留意しなければならない。このため体表面積 30%超の発疹が報告された患者と比較して Grade 3 の報告は少なかった。発疹及びざ瘡の皮膚反応の発現部位が顔面であった患者は 82 例（168 例中 48.8%）であり、他に多かった部位は腕（29.8%、50/168 例）、胸部（22.0%、37/168 例）及び下肢（22.0%、37/168 例）であった（ISS 表 3.2.8.12.12.2 を参照）。発疹及びざ瘡に伴って、そう痒症が 71 例（42.3%）に発現し、その他の症状が 18 例に発現した［疼痛（11 例）、圧痛（5 例）、灼熱感（1 例）、絞扼感（1 例）］。多くみられた皮膚病変の特徴（徴候）は、紅斑（84/168 例）、丘疹（47/168 例）、斑（16/168 例）、毛包炎（10/168 例）、亀裂（5/168 例）及び水疱形成（3/168 例）であり、2 例以上の患者で報告された他の徴候はなかった（ISS 表 3.2.8.12.12.2 を参照）。合計 248 件が軽度の有害事象と記録され、26 件が中等度、3 件が重度であった（表 35）。

表 35　皮膚反応の種類別 CTCAE Grade 別有害事象（FAS）（第 II 相試験）

		軽度 [a] Grade 1 例数（%）	中等度 [a] Grade 2 例数（%）	重度 [a] Grade 3 [b] 例数（%）
合計		248	26	3
部位	顔面	101 (40.7)	13 (50.0)	1 (33.3)
	腕	65 (26.2)	11 (42.3)	1 (33.3)
	胸部	37 (14.9)	8 (30.8)	0
	下肢	37 (14.9)	5 (19.2)	1 (33.3)
体表面積	10%未満	229 (92.3)	9 (34.6)	0
	10%以上 30%以下	15 (6.0)	15 (57.7)	2 (66.7)
	30%超	4 (1.6)	2 (7.7)	1 (33.3)
症状	そう痒症	80 (32.3)	15 (57.7)	1 (33.3)
徴候	紅斑	112 (45.2)	18 (69.2)	3 (100)
	丘疹	58 (23.4)	4 (15.4)	0
	斑	24 (9.7)	1 (3.8)	0
	毛包炎	10 (4.0)	3 (11.5)	0
影響	心理社会的影響	17 (6.9)	3 (11.5)	1 (33.3)

a　症例報告書の有害事象ページに記載された CTCAE Grade
b　Grade 4 又は 5 の有害事象の報告はなかった。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.2.8.12.17.2 から引用

発疹及びざ瘡：第 II 相試験（日本人集団）

第 II 相試験において発疹及びざ瘡（グループ化事象）は、全体集団で 41.4%（170/411 例）に対し、日本人集団では 61.3%（49/80 例）に報告され、10%以上の差が認められた（表 33及び表 34）。このうち、日本人集団に報告された主な発疹及びざ瘡（グループ化事象）は、発疹（日本人集団 28.8%、全体集団 23.8%）、ざ瘡様皮膚炎（日本人集団 15.0%、全体集団 6.8%）、斑状丘疹状皮疹（日本人集団 10.0%、全体集団 5.6%）であり、その他の基本語の発現率は全て 5.0%未満であった（表 33及び表 34）。

日本人集団における発疹及びざ瘡の重症度の内訳は、Grade 1 が 46.3%（37/80 例）、Grade 2 が 12.5%（10/80 例）、Grade 3 が 2.5%（2/80 例）であった（ISS 日本人集団の表 3.2.8.3）。報告された Grade 3 の有害事象（基本語）は紅斑（[redacted]）及び斑状丘疹状皮疹（[redacted]）であった（ISS 日本人集団の表 3.2.8.4）。この 2 例の個別症例の詳細については、2.7.4.2.1.5.2項の「皮膚に対する影響（日本人集団）」を参照。

発疹及びざ瘡（グループ化事象）のうち、重篤な有害事象はなかった。日本人患者各 1 例が、発疹及びざ瘡（グループ化事象）により減量（発疹〔[redacted]〕）及び休薬に至った（紅斑〔[redacted]〕）。発疹及びざ瘡（グループ化事象）のうち、投与中止に至った有害事象は 1 例（[redacted]、斑状丘疹状皮疹）に報告された。

日本人集団と全体集団との間において、発疹及びざ瘡（グループ化事象）の発現率（日本人集団 61.3%〔49/80 例〕、全体集団 41.4%〔170/411 例〕）に数値上差が認められたが、この数値上の差については、日本人集団と全体集団で例数に差があるため解釈には注意を要する。基本語で比較した場合、日本人集団と全体集団において質的に明らかな差はないと考えられた。

皮膚乾燥：第 II 相試験

皮膚乾燥（グループ化事象）は患者の 30.9%（127/411 例）に報告された（ISS 表 3.2.8.2 を参照）。

皮膚乾燥（グループ化事象）の有害事象は、Grade 1（軽度）が 28.2%（116/411 例）、Grade 2（中等度）が 2.4%（10/411 例）に報告された（ISS 表 3.2.8.3 を参照）。Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び用量変更又は投与中止に至った有害事象はみられなかった（ISS 表 3.2.8.10.3 を参照）。主な有害事象の基本語は、皮膚乾燥が 23.1%（95/411 例）及び皮膚亀裂が 5.8%（24/411 例）に報告され、その他の基本語は全て 4.0%未満であった（ISS 表 3.2.8.2 を参照）。皮膚乾燥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（ISS 表 3.2.8.5.3 を参照）。

患者 113 例（27.5%）では、標準的な有害事象データの収集に加えて、皮膚乾燥の皮膚反応に関する追加情報が記録された（ISS 表 3.2.8.12.12.2 を参照）。皮膚乾燥の反応が発現した患者に大多数（72/113 例）で発現部位は体表面積の 10%未満であり、体表面積の 30%を超えた患者は 15 例であった。皮膚乾燥の発現部位は、主に手（41/113 例）、腕（36/113 例）及び顔面（24/113 例）であり、その他の解剖学的部位に発現した患者は 113 例中 20%未満であった。

皮膚乾燥：第 II 相試験（日本人集団）

第 II 相試験の日本人集団において、皮膚乾燥（グループ化事象）は 32.5%（26/80 例）に報告された。日本人集団に報告された皮膚乾燥（グループ化事象）のほとんどが Grade 1（19 例、23.8%）又は Grade 2（7 例、8.8%）であった（ISS 日本人集団の表 3.2.8.3）。重度（Grade 3）以上の有害事象は報告されなかった。日本人集団に報告された主な有害事象（基本語）は皮膚乾燥（25.0%）及び皮膚亀裂（5.0%）であり、その他の基本語の発現率は全て 5.0%未満であった（表 34）。日本人集団と全体集団における皮膚乾燥の発現率及び重症度は類似していた。

そう痒症：第 II 相試験

そう痒症（グループ化事象）の有害事象は、13.9%（57/411 例）の患者に報告された。Grade 1 の有害事象が 11.9%（49/411 例）、Grade 2 の有害事象が 1.9%（8/411 例）の患者に報告された（ISS 表 3.2.8.3 を参照）。Grade 3 以上の事象は報告されなかった。

そう痒症：第 II 相試験（日本人集団）

第 II 相試験の日本人集団において、そう痒症は 7.5%（6/80 例）に報告され、全て Grade 1 又は Grade 2 であった（ISS 日本人集団の表 3.2.8.3）。そう痒症は発疹の症状として報告された。日本人集団と全体集団で、そう痒症の発現率及び重症度は類似していた。

剥脱性発疹：第 II 相試験

剥脱性発疹（グループ化事象）が 1.5%（6/411 例）の患者に報告され（ISS 表 3.2.8.3 を参照）、6 例中 4 例では AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 11.3.2.4 及び AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.4 を参照）。Grade 1 の事象が 5 例、Grade 2 の事象が 1 例に発現し、全例とも体表面積の 10%未満であった。症状はそう痒症及び圧痛が各 1 例、徴候は過角化が 2 例に報告された（ISS 表 3.2.8.12.12.1 を参照）。いずれの患者でもこれらの事象による影響（日常生活動作の制限、睡眠の制限又は心理社会学的な影響等）は報告されず、1 例が治療を受け、4 例はデータカットオフ時点で回復又は軽快と報告された（ISS 表 3.2.8.6.3.3 を参照）。剥脱性発疹（グループ化事象）の発現部位は 3 例が手、1 例が頭皮、2 例が足であった（ISS 表 3.2.8.12.14.2、AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.10.5.1 及び付録 12.2.10.5.2、AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.10.5.1 及び付録 12.2.10.5.2 を参照）。

剥脱性発疹：第 II 相試験（日本人集団）

第 II 相試験の日本人集団において、剥脱性発疹の報告はなかった（ISS 日本人集団の表 3.2.8.3）。

AURA 試験の第 I 相パート

発疹及びざ瘡、そう痒症、皮膚乾燥及び剥脱性発疹のサブグループからなる注目すべき有害事象［皮膚に対する影響（グループ化事象）］を検討し、皮膚障害について評価した。これらのグループ化事象に含まれる基本語は一覧表として示した（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.1（用量拡大期）を参照）。

皮膚に対する影響（グループ化事象）は、発現率及び重症度において第 II 相試験と概して同様であった。

皮膚に対する影響（グループ化事象）は患者の 66.8%（181/271 例）に報告された。休薬に至った皮膚に対する影響（グループ化事象）が 1 例にみられ、投与中止に至った有害事象はみられなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.2（用量拡大期）を参照］。用量変更に至った皮膚に対する影響（グループ化事象）が 1.1%（3/271 例）に報告された。

試験を通して、水疱、水疱形成、剥脱性発疹の重度の事象は発現せず、過敏症反応を示唆する事象［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）等］は認められず、光毒性の事象も認められなかった。

発疹及びざ瘡：AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

発疹及びざ瘡（グループ化事象）は 49.1%（133/271 例）の患者に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.15（用量拡大期）］。発疹及びざ瘡（グループ化事象）

は 80 mg 群の 40.2%（39/97 例）の患者に報告され、160 mg 群及び 240 mg 群では発現率が高かった［それぞれ 67.7%（63/93 例）及び 71.4%（10/14 例）］。

発疹及びざ瘡（グループ化事象）は、Grade 1（軽度）が 38.0%（103/271 例）、Grade 2（中等度）が 9.6%（26/271 例）、Grade 3（重度）が 1.5%（4/271 例）の患者に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.15（用量拡大期）を参照］。Grade 3 の事象は 160 mg 群の 4 例に発現し、基本語は、発疹（[redacted]）、斑状丘疹状皮疹（[redacted]）、毛包炎（[redacted]）及び丘疹性皮疹（[redacted]）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 12.2.7.7（用量拡大期）を参照］。80 mg 群では、Grade 1 の有害事象が 36.1%（35/97 例）の患者に報告され、Grade 2 の有害事象が 4.1%（4/97 例）の患者に報告された。80 mg 群では、Grade 3 以上の発疹及びざ瘡（グループ化事象）は報告されなかった。

発疹及びざ瘡（グループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は、全体で 22.0 日（133 例、範囲 1～423 日）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.17（用量拡大期）を参照］。

薬物治療した発疹及びざ瘡（グループ化事象）は 46.2%（96/208 例）であり、副腎皮質ステロイドは 21.6%（45/208 例）の患者で使用された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.6.6.7（用量拡大期）を参照］。

患者 271 例中 132 例では、標準的な有害事象データ収集に加えて、発疹及びざ瘡の皮膚反応に関する追加情報が記録された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.6.3.2（用量拡大期）を参照］。患者の 74.2%（98/132 例）で発現部位は体表面積の 10%未満であり、体表面積の 30%を超えた患者は 6.8%（9/132 例）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.6.3.2（用量拡大期）を参照］。CTCAE Version 4.0 の定義では、体表面積 30%超の発疹は Grade 3 の有害事象に合致するが、報告された事象の Grade 判定は治験担当医師の総合的な臨床的判断に基づくという点に留意しなければならない。このため体表面積 30%超の発疹が報告された患者と比較して Grade 3 の報告は少なかった。

発疹及びざ瘡（グループ化事象）の発現部位が顔面であった患者は 60.6%（80/132 例）であり、その他に多くみられた部位（20%超）は胸部（31.8%、42/132 例）、腕（25.8%、34/132 例）、下肢（21.2%、28/132 例）及び背部（20.5%、27/132 例）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.6.3.2（用量拡大期）を参照］。

発疹及びざ瘡の徴候として多くみられたものは、紅斑（69.7%、92/132 例）及び丘疹（20.5%、27/132 例）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.6.3.2（用量拡大期）を参照］。

発疹及びざ瘡：AURA 試験の第 I 相パート（日本人集団）

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

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、発疹及びざ瘡（グループ化事象）は、70.8%（17/24 例）に報告され、重症度は Grade 1 が 45.8%（11/24 例）、Grade 2 が 20.8%（5/24 例）、Grade 3 が 4.2%（1/24 例、発疹）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.15.1 及び AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1〔用量漸増期〕）。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、発疹及びざ瘡（グループ化事象）は、93.3%（14/15 例）に報告され、重症度は Grade 1 が 60.0%（9/15 例）、Grade 2 が 33.3%（5/15 例）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.15.1）。

皮膚乾燥：AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

皮膚乾燥（グループ化事象）は患者の 34.3%（93/271 例）に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.15（用量拡大期）を参照］。

高用量群（160 mg 群及び 240 mg 群）では 80 mg 群と比べて発現率が明らかに高かった［80 mg 群：26.8%（26/97 例）、160 mg 群：49.5%（46/93 例）、240 mg 群：57.1%（8/14 例）］。

Grade 1 の事象が報告された患者は 28.8%（78/271 例）、Grade 2 の事象は 5.2%（14/271 例）であった。Grade は 1 例（0.4%）で不明であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.15（用量拡大期）を参照］。Grade 3 以上の事象は認められなかった。

皮膚乾燥の初回発現までの期間の中央値は、全体で 43.0 日（93 例；範囲 1～540 日）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.17（用量拡大期）を参照］。

患者 271 例中 76 例で、標準的な有害事象データ収集に加えて、皮膚乾燥に関する追加情報が記録された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.6.3.2（用量拡大期）を参照］。薬物治療を要した皮膚乾燥（グループ化事象）は 27.2%（25/92 件）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.6.3.4（用量拡大期）を参照］。大多数の患者 72.4%（55/76 例）で発現部位は体表面積の 10%未満であり、体表面積の 30%を超えた患者は 14.5%（11/76 例）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.6.3.2（用量拡大期）を参照］。皮膚乾燥（グループ化事象）の発現部位が手であった患者は 46.1%（35/76 例）であり、その他多くみられた部位（20%超）は腕（32.9%、25/76 例）、顔面（28.9%、22/76 例）、並びに足及び下肢（各 23.7%、18/76 例）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.6.3.2（用量拡大期）を参照］。

皮膚乾燥の徴候として報告されたものは、皮膚亀裂（30.3%、23/76 例）及び紅斑（11.8%、9/76 例）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.6.3.2（用量拡大期）を参照］。

皮膚乾燥：AURA 試験の第 I 相パート（日本人集団）

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

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、皮膚乾燥（グループ化事象）は 45.8%（11/24 例）に報告され、重症度は Grade 1（8 例、33.3%）及び Grade 2（3 例、12.5%）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.15.1）。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、皮膚乾燥（グループ化事象）は 80.0%（12/15 例）に報告され、重症度は Grade 1（11 例、73.3%）及び Grade 2（1 例、6.7%）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.15.1）。

そう痒症：AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

そう痒症（グループ化事象）は患者の 20.7%（56/271 例）に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.15（用量拡大期）を参照］。そう痒症も発疹の症状として報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.6.3.2（用量拡大期）を参照］。

Grade 1 の事象が 16.6%（45/271 例）の患者に報告され、Grade 2 の事象が 4.1%（11/271 例）の患者に報告された。Grade 3 以上のそう痒症（グループ化事象）は報告されなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.15（用量拡大期）を参照］。

そう痒症：AURA 試験の第 I 相パート（日本人集団）

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

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、そう痒症は 20.8%（5/24 例）に報告され、重症度は Grade 1（4 例、16.7%）及び Grade 2（1 例、4.2%）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.15.1）。そう痒症は発疹の症状として報告された。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、そう痒症は 20.0%（3/15 例）に報告され、いずれの事象も Grade 1 であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.15.1）。そう痒症は発疹の症状として報告された。

剥脱性発疹：AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

剥脱性発疹（グループ化事象）は患者の 5.5%（15/271 例）に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.15（用量拡大期）を参照］。剥脱性発疹が発現した 15 例中 3 例に疼痛、1 例にそう痒症、1 例に圧痛が認められ、残りの 10 例では関連する症状は認められなかった。発現範囲は、13 例の患者では体表面積の 10%未満であり、最も発現率が高かった部位（7 例）は足であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.6.3.2 を参照）。Grade 3 以上の剥脱性発疹（グループ化事象）は認められなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.15（用量拡大期）を参照］。

剥脱性発疹：AURA 試験の第 I 相パート（日本人集団）

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

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、1 例（4.2%）に Grade 1 の剥脱性発疹が報告された（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.15.1）。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、剥脱性発疹の報告はなかった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.15.1）。

2.7.4.2.1.5.3 爪に対する影響

第 II 相試験

注目すべき有害事象の爪に対する影響に含まれる基本語については、ISS 表 3.2.8.1 を参照。

第 II 相試験で AZD9291 80 mg を投与時に、爪に対する影響（グループ化事象）が患者の 25.1%（103/411 例）で報告された。

主な爪に対する影響（グループ化事象）のうち、爪囲炎（17.5%、72/411 例）が最も発現率が高かった。次に発現率が高かった基本語は、爪の障害（3.2%、13/411 例）及び爪破損（2.7%、11/411 例）であった（ISS 表 3.2.8.2 を参照）。

爪に対する影響（グループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は、全体で 70 日（範囲 1～296 日）であった（ISS 表 3.2.8.5.3 を参照）。

報告された爪に対する影響（グループ化事象）は全て、軽度（Grade 1、81/411 例［19.7%］）又は中等度（Grade 2、22/411 例［5.4%］）であった（ISS 表 3.2.8.3 を参照）。重度（Grade 3 以上）の有害事象及び重篤な有害事象は報告されなかった（ISS 表 3.4.1 を参照）。

AZD9291 の投与中止又に至った爪に対する影響（グループ化事象）はなかった。爪囲炎により 1 例が用量変更に至った。事象は 1 治療が行われた事象は、全件数の半数に満たなかった（54 件、42.5%）（ISS 表 3.2.8.11.3 を参照）。

データカットオフ日時点で、これら 127 件のうち 38 件（29.9%）が回復、14 件（11.0%）が軽快、74 件（58.3%）が未回復と報告された（ISS 表 3.2.8.7.3 を参照）。

第 II 相試験：日本人集団

第 II 相試験において爪に対する影響（グループ化事象）は、全体集団の 25.1%（103/411 例）に対し、日本人集団では 40.0%（32/80 例）に報告された（ISS の表 3.2.8.2 及び表 36）。日本人集団における爪に対する影響（グループ化事象）の発現率は、AURA 試験の第 II 相延長コホートで 42.9%、AURA2 試験で 37.8%であった（表 36）。

報告された爪に対する影響（グループ化事象）は、全て軽度（Grade 1、20 例〔25.0%〕）又は中等度（Grade 2、12 例〔15.0%〕）であり、重度（Grade 3）以上の爪に対する影響（グループ化事象）は報告されなかった（ISS 日本人集団の表 3.2.8.3）。重篤な有害事象、治験薬の減量、休薬又は投与中止に至った爪に対する影響（グループ化事象）は報告されなかった。

報告された主な爪に対する影響（グループ化事象）は爪囲炎（27 例、33.8%）であり、その他の基本語の発現率は全て 5.0%未満であった（表 36）。

表 36　　爪に対する影響（グループ化事象）-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

グループ化事象 / 基本語	例数（%）[a]		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート	AURA2 試験	合計
	35 例	45 例	80 例
爪に対する影響	15 (42.9)	17 (37.8)	32 (40.0)
爪及び爪床の状態	15 (42.9)	17 (37.8)	32 (40.0)
爪変色	2 (5.7)	0	2 (2.5)
爪の障害	1 (2.9)	1 (2.2)	2 (2.5)
爪線状隆起	0	2 (4.4)	2 (2.5)
爪破損	3 (8.6)	0	3 (3.8)
爪甲脱落症	1 (2.9)	0	1 (1.3)
爪囲炎	12 (34.3)	15 (33.3)	27 (33.8)

a　注目すべき有害事象の発現例数（%）は、基本語のアルファベット順に表示
注目すべき有害事象とは、グループ化された基本語又は個々の基本語を指す。
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/J 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団 表 3.2.8.2 から引用

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

注目すべき有害事象の爪に対する影響に含まれる基本語については、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.1（用量拡大期）を参照。

爪に対する影響（グループ化事象）は、患者の 29.5%（80/271 例）に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.15（用量拡大期）を参照］。爪に対する影響（グループ化事象）は 80 mg 群の 25.8%（25/97 例）で報告され、160 mg 群及び 240 mg 群では発現率が上昇した（それぞれ 41.9%［39/93 例］及び 50.0%［7/14 例］）。

爪に対する影響（グループ化事象）は、Grade 1（軽度）が 18.8%（51/271 例）、Grade 2（中等度）が 8.1%（22/271 例）、Grade 3（重度）が 2.6%（7/271 例）の患者に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.15（用量拡大期）を参照］。

主な爪に対する影響（グループ化事象）は、爪囲炎（23.6%、64/271 例）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.5（用量拡大期）を参照］。

重篤な有害事象はなく、AZD9291 の投与中止に至った爪に対する影響の報告もなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1（用量拡大期）及び表 11.3.2.16.2（用量拡大期）を参照］。休薬に至った爪に対する影響は、患者の 1.5%（4/271 例）に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.2（用量拡大期）を参照］。用量変更に至った爪に対する影響は、患者の 3.3%（9/271 例）に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.（用量拡大期）を参照］。

爪に対する影響（グループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は、全体で 65.0 日（80 例；範囲 6～508 日）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.17（用量拡大期）を参照］。

AURA 試験の第 I 相パート：日本人集団

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

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、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。Grade 3 の事象は全て爪囲炎であった（80 mg 群 1 例及び 160 mg 群 2 例）（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.15.1 及び AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1〔用量拡大期〕）。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、爪に対する影響（グループ化事象、爪及び爪床の状態）は 73.3%（11/15 例）に報告され、重症度は Grade 1 が 40.0%（6/15 例）、Grade 2 が 20.0%（3/15 例）、Grade 3（爪囲炎）が 13.3%（2/15 例、160 mg 群）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.15.1 及び AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1〔用量拡大期〕）。

2.7.4.2.1.5.4 間質性肺疾患

第 II 相試験：

データカットオフ日である 2015 年 5 月 1 日時点では、第 II 相試験で AZD9291 80 mg を投与時に、ILD（グループ化事象）は患者の 2.7%（11/411 例）で報告された（ISS 表 3.2.8.2 を参照）。第 II 相試験における ILD（グループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は、83 日（範囲 17～230 日）であった（ISS 表 3.2.8.5.3 を参照）。患者の内訳は以下のとおりであった。

- アジア人患者 7 例、非アジア人患者 4 例（表 37、AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.4.1 及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.4.1 を参照）
- 8 例は重篤、3 例は非重篤であった。
- 4 例が Grade 1、3 例が Grade 3、4 例が死亡に至る有害事象であった。
- 転帰は 5 例が回復、1 例が軽快、1 例が未回復、4 例が死亡であった。

第 II 相試験で、転帰が死亡であった ILD は患者の 1.0%（4/411 例）で報告された（ISS 表 3.2.8.6.3 を参照）。

- [redacted]**（AZD9291 80 mg、AURA 試験第 II 相延長コホートの三次治療以降群、基本語：間質性肺疾患）**：6[redacted] 歳の日本人女性被験者に ILD が報告された。投与1年4ヵ月前＊からのゲフィチニブを含む治療歴（投与8ヵ月前~1年4ヵ月前＊）があった（その後のペメトレキセド、ベバシズマブとシスプラチン〔 投与5ヵ月前～8ヵ月前＊ 〕、ついでエルロチニブ〔投与1ヵ月前~5ヵ月前＊〕及びベバシズマブ〔 投与5ヵ月前~8ヵ月前＊ 〕による治療を含む）。既往に胸腔穿刺、心嚢ドレナージがあり、投与8ヵ月前＊より低アルブミン血症を認めていた。20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日に本剤投与を開始。20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日（本剤投与 47 日目）、胸部 CT にて両肺にびまん性浸潤影を認めたため、ILD 疑いと診断。同日本剤中止し、ステロイド（メチルプレドニゾロン静脈注射 1 g 1 回/日）と抗菌剤（レボフロキサシン静脈注射 500 mg 1 回/日）で加療された。2 日目の胸部 X 線にてびまん性浸潤影、特に右肺下葉にコンソリデーションを確認し、4 日目、胸水を認めたため胸腔穿刺が実施された。13 日目、呼吸状態が増悪し、全肺野の陰影が増悪した。26 日目、治験担当医師により ILD と診断確定された。追跡調査期間中の 20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日（最終投与から 31 日目）に死亡。当初、死亡の主因は ILD と記録され、治験担当医師より本剤との因果関係が否定できないと判断された。死亡の副因として肺の悪性新生物が記録され、死亡は治験中の原疾患進行に関連するとも治験担当医師は報告している。2015 年 1 月 9 日のデータカットオフ後に本事象に関する追加情報を得ており（ILD 剖検報告書）、病理解剖診断書による死亡の主因は進行肺癌、副因はショック肝であった。病理解剖において ILD と一致する病理所見は認められなかった。死亡前に治験担当医師よりショック肝の臨床的な徴候あるいは症状は報告されていない。
- [redacted]**（AZD9291 80 mg、AURA2 試験の三次治療以降群、基本語：間質性肺疾患）**：6[redacted]歳、右肺全摘術後の白人女性被験者に、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に本剤投与を開始。本剤投与 59 日目に中等度の呼吸困難を来した。本剤投与 62 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）に入院し、胸部 CT の後に ILD と診断された。Grade 2 のサイトメガロウイルスの再活性化の併発も報告された。入院同日より本剤投与は中止され、ステロイド及び抗菌剤により加療された。入院 8 日後に再度実施した HRCT では、画像上の変化に幾分改善を認めたが、血液ガス所見は PaO_2 52 mmHg、$PaCO_2$ 53 mmHg であった。ILD に対し、ステロイドおよび抗菌剤を継続しつつ、モルヒネ（5 mg 皮下 1 回/日、静脈注射 10 mg 1 回/日）投与、さらに抗ウイルス剤（アシクロビル静脈注射 250 mg 2 回/日）にて加療。入院 20 日後に再実施した HRCT でさらに改善を認め、ステロイド、抗菌剤及び抗ウイルス剤による治療は継続しつ

＊新薬承認情報提供時に置換えた

つ入院 24 日後（[redacted] 月 [redacted]日）に退院した。以後画像検査は実施されず、退院 1 カ月後（本剤最終投与から 57 日目）に患者の死亡が報告された。治験担当医師により死亡は ILD に続くものであり、本剤との因果関係が否定できず、原疾患との関連はないと判断された。剖検は実施されていない。本症例の経過は ISS Compilation of Medical Topics of Interest in Pooled Safety を参照。

臨床開発プログラムデータ（第 II 相試験及び進行中の試験データを含む）（非公式データカットオフ日：2015 年 6 月 1 日）：

ILD の重要性を考慮し、進行中の未固定の安全性データを用いて詳細な解析を予備的に行った（データカットオフ日 2015 年 6 月 1 日）。

2015 年 6 月 1 日時点で、臨床開発プログラム全体で被験者 1221 例に AZD9291 が投与されていた（注：AZD9291 単回投与のみ受けた健康被験者及び試験 D5160C00007 に登録された患者はこの合計から除外した）。ILD 又は ILD 様事象が 2.9%（35/1221 例）の患者に報告された。報告された ILD 又は ILD 様事象の一覧を表 37に示す。

要約を以下に示す：

- AZD9291 単独投与を受けた患者 1151 例中 29 例、AZD9291 及び新規治療薬の併用療法（TATTON 試験）を受けた患者 70 例中 6 例に ILD 又は ILD 様事象が報告された。
- 日本人患者 189 例中 16 例、日本人以外のアジア人患者 522 例中 9 例、非アジア人患者 502 例中 10 例に ILD 又は ILD 様事象が報告された（8 例の民族データは症例報告書に記録されていなかった）。
- ILD 又は ILD 様事象発現例のうち、22 例（1.8%）は重篤、13 例（1.1%）は非重篤であった。
- 重症度は、Grade 1 が 9 例（0.7%）、Grade 2 が 6 例（0.5%）、Grade 3 が 11 例（0.9%）、Grade 4 が 3 例（0.2%）、Grade 5 が 4 例（0.3%）であり、2 例（0.2%）が不明であった。
- 転帰は回復が 11 例（0.9%）、軽快が 5 例（0.4%）、未回復が 15 例（1.2%）、死亡が 4 例（0.3%）であった。
- 被験者番号 [redacted] のデータは 2015 年 1 月 9 日及び 2015 年 1 月 16 日のデータカットオフ時点のデータベースには含まれていたが、当該患者から報告された肺臓炎は、感染過程において発現した事象であることが明らかとなったため、2015 年 6 月 1 日までの間のデータカットオフ時点におけるデータベースからは治験担当医師により除外された。
- 死亡に至った事象が 4 例（0.3%）の患者に報告された。4 例中 2 例は AURA 試験の第 II 相延長コホートのデータカットオフ日を過ぎてから死亡したため、第 II 相試験の併合解析には含めていない。本患者の詳細について以下に示す（他の 2 例の詳細については、上述の第 II 相試験の要約に記載している）。
  - [redacted]**（AZD9291 80 mg、AURA 試験第 II 相延長コホートの三次治療以降群、基本語：間質性肺疾患）**：5[redacted] 歳の日本人女性被験者において、ILD による死亡が報告された。4[redacted] 歳時に右上葉の腺癌で初発、5[redacted]歳時に再発のため部分肺切除術（右上葉 S1 及び右下葉）、化学療法（ゲフィチニブ、ベバシズマブ、エルロチニブ）、喫煙歴あり。本剤投与を 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に開始、211 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、胸部 CT にて左下葉に病勢進行を確認。肝転移はコントロールされており本剤の投与継続が決定された。本剤投与 223 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、左下葉の経気管支生検及び気管支洗浄を実施し小細胞癌を認めた。本剤投与 230 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に発熱（38°C）、咳嗽及び低酸素症（SpO_2 88%）を認め、肺炎の診断で入院。CT 上で左下

葉の腫瘍、限局性のすりガラス様陰影及びコンソリデーションを確認。同日、本剤の投与を中止、抗菌剤（アジスロマイシン及びタゾバクタム／ピペラシリン）による加療を開始。入院 2 日後患者の状態は悪化し重度の呼吸困難を伴った。CT 上で全肺野にすりガラス陰影を認めたため、肺炎ではなく ILD と診断。急速な病勢進行も認めていた。ステロイドパルス療法を含む集中治療を実施。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日死亡（入院 3 日後）。死亡の主因に ILD、副因に非小細胞肺癌が記録された。剖検結果より、右中葉に ILD に矛盾しない病理組織所見を認めるものの、死亡の主因に小細胞肺癌を伴う進行非小細胞癌が示唆された。剖検所見の詳細は、ILD 剖検報告書に示す。

– [redacted]**（AZD9291 80 mg、AURA 試験第 II 相延長コホートの三次治療以降群、基本語：肺臓炎）**：6[redacted] 歳白人男性患者において、肺臓炎が報告された。病歴/手術歴/治療歴として、鼻部及び胸部基底細胞癌、右上葉切除、前治療にドセタキセル、フルオロウラシル及びシスプラチンによる化学療法（投与34ヵ月～36ヵ月前＊）、カルボプラチン及びドセタキセルによる化学療法（投与32ヵ月～33ヵ月前＊）、エルロチニブによる治療（　　投与29ヵ月前から*　　）、頚部及び右上肺放射線療法（投与32ヵ月～33ヵ月前＊　　）があった。

20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日に本剤 80mg の投与を開始。誤嚥性肺炎の有害事象（Grade 2）が 投与133日後＊ に報告され、 投与168日後＊ に回復した。誤嚥も報告され、投与 128日後＊ より断続的に認められていた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（本剤投与 219 日目）より低酸素状態を認め始め（咳発作に続発）、 投与220日後＊ 入院。CT にて左肺全体にすりガラス様陰影を確認。本剤投与は中止され、ステロイド及び抗菌剤で加療された。治験担当医師により肺臓炎と診断され、治験薬に起因する可能性があると判断された。 投与233日後＊ CT にて右肺中葉、右肺下葉のコンソリデーション増悪を認め、当該所見は原疾患に続発した閉塞後の変化の可能性が報告された。左肺のすりガラス陰影には顕著な改善がみられた。20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日、病勢進行を考慮しエルロチニブの投与開始。ステロイドは緩徐に減量継続。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（エルロチニブ開始 5 日後）低酸素症が急速に進行し、積極的治療にもかかわらず、呼吸困難増悪。CT にて左肺のすりガラス陰影は著しく増悪し、右肺の所見も不変であった。呼吸困難及び疼痛管理のため緩和療法へ移行した。エルロチニブの投与は中止された。エルロチニブ投与開始11日後＊死亡。治験責任医師は、当該患者の死亡は原疾患に関連性があると判断し、死亡の主因は低酸素性呼吸不全であり、副因は肺悪性腫瘍であると記載した。有害事象として報告された肺臓炎もまた、転帰は死亡と記録されていた。個別症例の詳細については、AURA 試験の第Ⅱ相延長コホートの治験総括報告書 11.4.4 項を参照のこと（注：治験実施施設におけるデータ誤入力により、死亡に至った有害事象の重症度が Grade 5 ではなく、生命を脅かすもの又は障害を引き起こすもの（Grade 4 に相当）と報告されたため、当該症例は表 3.2.4 に Grade 4 と誤記載されていた）。

AZD9291 の投与開始から ILD 発現までの期間は、14～230 日（中央値 54 日）であった。

治験実施計画書に従って、ILD が報告された患者 35 例中 33 例で治験薬の投与が中止された。これらの患者の大多数が、施設の臨床診療に従って、コルチコステロイドによる治療とともに、多くの場合、呼吸器感染との鑑別診断として抗生剤による治療を受けた。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 37　　ILD（グループ化事象）発現例一覧（全試験）（データカットオフ日：2015 年 6 月 1 日）

被験者番号	治療ライン	年齢（歳）	性別	人種	基本語	CTCAE Grade	重篤	因果関係	発現日（日）	転帰
AURA 試験の第 I 相パート										
[redacted][c]	2+	7[redacted]	男性	非アジア人	肺臓炎	2	非重篤	あり	19	軽快［進行（PD）による死亡］
[redacted][c]	1	6[redacted]	男性	アジア人（日本人）	肺臓炎	2	重篤	あり	63	未回復
[redacted][c]	1	7[redacted]	女性	アジア人（日本人）	肺臓炎	2	重篤	あり	14	回復
[redacted][c]	2	6[redacted]	男性	アジア人（日本人）	肺臓炎	3	重篤	あり	50	未回復［進行（PD）による死亡］
[redacted][c]	2+	6[redacted]	女性	アジア人（日本人）	肺臓炎	1	非重篤	あり	43	未回復［試験中止］
[redacted]	2+	6[redacted]	男性	アジア人（日本人）	肺臓炎	1	非重篤	あり	85	未回復
[redacted]	2+	4[redacted]	女性	アジア人（日本人）	肺臓炎	3	重篤	あり	131	軽快
[redacted]	2+	6[redacted]	女性	アジア人（日本人）	間質性肺疾患	3	重篤	あり	42	未回復
[redacted]	2	8[redacted]	女性	アジア人（日本人）	肺臓炎	3	重篤	あり	22	軽快
[redacted][c]	2+	6[redacted]	女性	非アジア人	間質性肺疾患	4	重篤	あり	40	回復
[redacted][c]	2+	6[redacted]	女性	アジア人	肺臓炎	3	重篤	あり	54	軽快
[redacted][c]	2+	7[redacted]	女性	非アジア人	肺臓炎	3	重篤	あり	27	回復
[redacted][c]	2+	8[redacted]	男性	非アジア人	肺臓炎	2	非重篤	あり	42	回復
[redacted][c]	2+	5[redacted]	女性	アジア人	肺臓炎	3	非重篤	あり	85	回復
[redacted][c]	1	4[redacted]	女性	非アジア人	肺臓炎	1	非重篤	あり	43	未回復
AURA 試験の第 II 相延長コホート										
[redacted][a,e]	2+	5[redacted]	女性	アジア人（日本人）	間質性肺疾患	5	重篤	あり	230	死亡

表 37　　ILD（グループ化事象）発現例一覧（全試験）（データカットオフ日：2015 年 6 月 1 日）

被験者番号	治療ライン	年齢（歳）	性別	人種	基本語	CTCAE Grade	重篤	因果関係	発現日（日）	転帰
[redacted][a,c]	2+	6[redacted]	女性	アジア人（日本人）	間質性肺疾患	5	重篤	あり	47	死亡
[redacted][a,c]	2+	6[redacted]	男性	アジア人（日本人）	間質性肺疾患	1	非重篤	あり	85	回復
[redacted][d]	2+	6[redacted]	女性	アジア人（日本人）	器質化肺炎	1	非重篤	なし	206	未回復
[redacted][a,c]	2+	6[redacted]	女性	非アジア人	肺臓炎	3	重篤	あり	40	回復
[redacted][a,c]	2+	6[redacted]	男性	非アジア人	肺臓炎	3	重篤	あり	148	未回復
[redacted][a,c]	2	6[redacted]	女性	アジア人	間質性肺疾患	1	非重篤	あり	163	回復[b]
[redacted][a,e]	2+	6[redacted]	男性	非アジア人	肺臓炎	4[e]	重篤	あり	219	死亡
AURA2 試験										
[redacted][a,c]	2+	8[redacted]	女性	アジア人（日本人）	肺臓炎	3	重篤	あり	17	回復
[redacted][a,c]	2+	3[redacted]	男性	アジア人（日本人）	間質性肺疾患	1	重篤	あり	79	軽快
[redacted][a,c]	2+	6[redacted]	女性	非アジア人	間質性肺疾患	5	重篤	あり	59	死亡
[redacted][a,c]	2+	6[redacted]	女性	アジア人	肺臓炎	1	非重篤	あり	83	回復
AURA3 試験（試験 D5160C00003）										
[redacted]	2+	7[redacted]	女性	アジア人（日本人）	肺臓炎	不明	非重篤	あり	39	未回復
TATTON 試験（試験 D5160C00006）（併用）										
[redacted][c]	2	7[redacted]	女性	アジア人（日本人）	肺障害	2	重篤	あり	23	回復
[redacted][c]	2+	4[redacted]	女性	アジア人	肺臓炎	3	重篤	なし	69	未回復
[redacted]	2+	5[redacted]	女性	アジア人	肺臓炎	2	非重篤	なし	85	未回復
[redacted][d]	2+	6[redacted]	女性	アジア人	器質化肺炎	1	重篤	なし	84	未回復
[redacted]	2+	6[redacted]	女性	非アジア人	間質性肺疾患	4	非重篤	あり	15	未回復

表 37　　ILD（グループ化事象）発現例一覧（全試験）（データカットオフ日：2015 年 6 月 1 日）

被験者番号	治療ライン	年齢（歳）	性別	人種	基本語	CTCAE Grade	重篤	因果関係	発現日（日）	転帰
[redacted]	2+	7[redacted]	女性	アジア人	肺臓炎	4	重篤	あり	154	未回復
試験 D5160C00012										
[redacted][d]	2+	4[redacted]	女性	アジア人	肺炎	不明	重篤	あり	15	未回復

a　データカットオフ（2015 年 5 月 1 日）時点で評価資料となる試験データに含まれていた患者（411 例）
b　投与193日後＊ に回復
c　データカットオフ（2015 年 1 月 16 日）時点で含まれていた患者
d　基本語「器質化肺炎」は、予め定義したグループ化事象である「ILD 様事象」のリストには含まれていないが、当該安全性トピックとしては重要な事象であると考えられるため、上記の集計表には含めた。
e　治験実施施設におけるデータ誤入力により、死亡に至った有害事象の重度が Grade 5 ではなく、生命を脅かすもの又は障害を引き起こすもの（Grade 4 に相当）と報告されたため、当該症例は ISS 表 3.2.4 に Grade 4 と誤記載されていた。注：間質性肺炎が報告された被験者番号 [redacted]については、2015 年 6 月 1 日のデータカットオフ時点で症例報告書に記録されていなかったため、本表に含めなかった。当該患者はデータカットオフ時点で調査中であり、その後治験担当医師により間質性肺炎と診断され、症例報告書に記録された。

AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.4.1 及び付録 12.7.1、AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.4.1 及び付録 12.7.1、アストラゼネカ社の社内資料から引用

＊新薬承認情報提供時に置換えた

日本人集団

本項に関するデータカットオフ日は 2015 年 6 月 1 日であり、進行中の未固定の安全性データを用いて詳細な解析を予備的に行った。また日本人集団と全体集団との比較ではなく、日本人集団と外国人集団との比較を記載した。

2015 年 6 月 1 日時点における AZD9291 臨床開発プログラムにおける投与例数及び ILD が疑われる有害事象の発現例数を表 38に示した。データカットオフ時点において、計 1221 例（日本人 189 例を含む）が AZD9291 の投与を受けており、このうち計 35 例（日本人 16 例及び外国人 19 例）に ILD が疑われる有害事象が報告された。

表 38　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（グループ化事象）		日本人 189 例	外国人 1032 例
全有害事象、例数（%）		16 (8.5) [a]	19 (1.8) [a]
最大 CTCAE Grade（%）	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) [b]
	5	2 (1.1)	2 (0.2) [b]
	不明	1 (0.5)	1 (0.1)
Grade 3 以上の有害事象、例数（%）		7 (3.7)	11 (1.1)
重篤な有害事象、例数（%）		11 (5.8)	11 (1.1)
死亡に至った有害事象、例数（%）		2 (1.1)	2 (0.2)

a　治験実施計画書に記載された規定に基づき、2 例を除きこれらの症例に対しては治験薬の投与が中止された。
b　治験実施施設におけるデータ誤入力により、死亡に至った有害事象の重度が Grade 5 ではなく、生命を脅かすもの又は障害を引き起こすもの（Grade 4 に相当）と報告されたため、当該症例は表 3.2.4 に Grade 4 と誤記載されていた。

ILD リスク因子

NSCLC 患者における ILD 発現のリスク因子について報告された公表論文（Camus et al 2004、Kudoh et al 2008、Alarcón et al 1997）の内容を検討した結果、14 種類の潜在的リスク因子が特定され、これらのリスク因子について、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 のデータを用いて解析を行った。リスク因子の選択には特に基準を設けず、十分なデータが得られたリスク因子を全て本解析に含めた。

本解析には、AURA 試験の第 I 相パートの場合は 2014 年 12 月 2 日のデータカットオフ時点のデータベース、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の場合は 2015 年 1 月 9 日の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。なお、上記のデータは、本概要の主要解析に用いたデータと同一である。全体集団の解析には合計 766 例（AURA 試験の第 I 相パートで 355 例、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験併合で 411 例）が含まれた。このうち日本人集団は、合計 119 例（AURA 試験の第 I 相パートで 39 例、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験併合で 80 例）であった。これらのデータカットオフ時点以前から AZD9291 の投与を受けた患者の ILD 発現状況に関する情報は、その後 2015 年 6 月 1 日付けで更新し、本リスク因子解析に含めた。

本解析に先立ち、患者のベースラインのデータに基づき、潜在的リスク因子及びそのカテゴリーを定義した。なお、カテゴリーについては、リスク因子毎に簡易な基準となる値があるもの（年齢、Performance status 等）と医学的な検討を要するもの（肺の手術歴等）に基づいている。オッズ比及び 95%信頼区間は、調整なしのロジスティック回帰モデルを用いて算出した。オッズ比が 1 を超えるものは該当するリスク因子のカテゴリーで ILD 発現率が高いことを示す。

リスク因子解析は、全体集団（表 39）及び日本人集団（表 40）のそれぞれに対して実施した。両解析とも、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の症例数が非常に少ない潜在的リスク因子がいくつかあったため、結果の解釈には注意を要する。特に日本人集団における ILD 発現例数は現時点で非常に少なく、意義のあるオッズ比を推定することは不可能なため、日本人集団におけるオッズ比は算出しなかった。

全体集団においては、オッズ比の信頼区間の下限が 1 を超える因子は、人種（日本人対アジア人以外）のみであった（オッズ比 2.94、95%信頼区間 1.16～7.42）。ただし、本解析では調整は行っておらず、また他の因子が交絡因子として関与していた可能性がある。他剤についても、アジア人以外と比較して日本人の ILD 発現率が高いと報告されており、上記の AZD9291 での解析結果はこれと一致している（Azuma et al 2007）。

全体集団においては、オッズ比が 2 以上であるが信頼区間の下限が 1 未満である潜在的リスク因子が多く認められた（Performance status、年齢、糖尿病、呼吸器疾患及び心嚢液貯留）。これらのリスク因子が ILD 発現の一定の傾向を示している可能性はあるものの、いずれも例数が少なすぎるため、検証には至っていない。したがって、上記の結果の解釈には注意を要する。

日本人集団の解析においては、潜在的リスク因子のいずれに対しても、カテゴリー間で ILD の発現率に明らかな差は認められなかった。数値的に大きな差が認められたリスク因子では、いずれかのカテゴリーの例数が非常に少なく（肺に対する放射線療法、糖尿病、呼吸器疾患等）、当該解析結果に基づき結論を導き出すことはできない。

以上により、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（Camus et al 2004、Kudoh et al 2008、Alarcón et al 1997）。本リスク因子解析の ILD 発現症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い。今後 AZD9291 投与例数が蓄積されてきた段階で、より多くの例数を集めて[redacted]である。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。

表 39　　ILD リスク因子解析（FAS）－全体集団（AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）

リスク因子	分類	例数	ILD 発現例数（%）	リスク因子の分類間の比較	
				比較	オッズ比（95%信頼区間）
Performance Status	0	271	4 (1.5)	PS 1 vs 0	2.66 (0.90～7.91)
	1	495	19 (3.8)		
年齢（歳）	65 歳以下	492	11 (2.2)	65 歳超 vs 65 歳以下	2.00 (0.87～4.60)
	65 歳超	274	12 (4.4)		
性別	男性	259	8 (3.1)	女性 vs 男性	0.96 (0.40～2.29)
	女性	507	15 (3.0)		
民族	日本人	119	10 (8.4)	日本人 vs アジア人以外	2.94 (1.16～7.42)
	日本人以外のアジア人	350	4 (1.1)	日本人以外のアジア人 vs アジア人以外	0.37 (0.11～1.21)
	アジア人以外	297	9 (3.0)		
体表面積（m^2）[a]	小さい	281	11 (3.9)	大きい vs 小さい	0.62 (0.27～1.43)
	大きい	485	12 (2.5)		
体重（kg）[a]	軽い	252	9 (3.6)	重い vs 軽い	0.76 (0.32～1.77)
	重い	514	14 (2.7)		
喫煙歴	非喫煙者	516	16 (3.1)	喫煙者/元喫煙者 vs 非喫煙者	0.90 (0.37～2.22)
	喫煙者/元喫煙者	250	7 (2.8)		
治療ライン	一次治療	60	3 (5.0)	二次治療 vs 一次治療	0.32 (0.06～1.63)
	二次治療	181	3 (1.7)	三次治療以降 vs 一次治療	0.64 (0.18～2.24)
	三次治療以降	525	17 (3.2)		
肺の放射線療法歴	あり	59	3 (5.1)	あり vs なし	1.84 (0.53～6.38)
	なし	707	20 (2.8)		
化学療法歴	あり	454	15 (3.3)	あり vs なし	1.30 (0.54～3.10)
	なし	312	8 (2.6)		
肺の手術歴	あり	167	6 (3.6)	あり vs なし	1.28 (0.49～3.29)
	なし	599	17 (2.8)		
心疾患 [b]	あり	269	8 (3.0)	あり vs なし	0.98 (0.41～2.35)
	なし	497	15 (3.0)		

表 39　　ILD リスク因子解析（FAS）－全体集団（AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）

リスク因子	分類	例数	ILD 発現例数（%）	リスク因子の分類間の比較	
				比較	オッズ比（95%信頼区間）
糖尿病 [c]	あり	51	3 (5.9)	あり vs なし	2.17 (0.62～7.57)
	なし	715	20 (2.8)		
呼吸器疾患 [b]	あり	42	3 (7.1)	あり vs なし	2.71 (0.77～9.50)
	なし	724	20 (2.8)		
低アルブミン血症 [d]	3.0 g/dL 超	703	20 (2.8)	3.0 g/dL 以下 vs 3.0 g/dL 超	1.86 (0.54～6.46)
	3.0 g/dL 以下	58	3 (5.2)		
	不明	5			
初回診断からの期間	6 カ月未満	59	2 (3.4)	6 カ月以上 vs 6 カ月未満	0.87 (0.20～3.81)
	6 カ月以上	707	21 (3.0)		
胸水 [e]	あり	313	12 (3.8)	あり vs なし	1.60 (0.70～3.68)
	なし	453	11 (2.4)		
心嚢液貯留 [e]	あり	35	2 (5.7)	あり vs なし	2.05 (0.46～9.11)
	なし	731	21 (2.9)		

a　体表面積及び体重が「大きい/重い」又は「小さい/軽い」の定義については、アジア人及びアジア人以外の患者に対して異なるカットオフ値を用いた。
体表面積：アジア人患者 1.5 m^2、アジア人以外の患者 1.73 m^2
体重：アジア人患者 50 kg、アジア人以外の患者 65 kg

b　ベースラインにおける既往歴又は現病歴
心疾患の定義のための検索語：心筋症（MedDRA 狭域 SMQ）、心臓弁膜疾患（MedDRA 高位グループ語）、心不全（MedDRA 狭域 SMQ）、及び基本語：急性心筋梗塞、心筋梗塞、心筋虚血、急性冠動脈症候群、梗塞後狭心症、高血圧
呼吸器疾患の定義のための検索語：慢性閉塞性肺疾患、喘息、肺気腫、慢性気管支炎、閉塞性気道障害、肺線維症、気管支拡張症、放射線性肺臓炎

c　ベースライン時における現病歴としての糖尿病

d　ベースライン時における臨床検査値に基づく

e　ベースライン時における疾患の重度に基づく

ISS 日本人集団〔ILD risk factor〕表 3.9.1 から引用

表 40　ILD リスク因子解析（FAS）－日本人集団（AURA 試験の第 I 相パート、第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）

リスク因子	分類	例数 119 例	ILD 発現 例数（%）
Performance Status	0	45	2 (4.4)
	1	74	8 (10.8)
年齢（歳）	65 歳以下	62	4 (6.5)
	65 歳超	57	6 (10.5)
性別	男性	39	4 (10.3)
	女性	80	6 (7.5)
民族	日本人	119	10 (8.4)
体表面積（m^2）[a]	小さい	56	5 (8.9)
	大きい	63	5 (7.9)
体重（kg）[a]	軽い	51	5 (9.8)
	重い	68	5 (7.4)
喫煙歴	非喫煙者	80	7 (8.8)
	喫煙者/元喫煙者	39	3 (7.7)
治療ライン	一次治療	15	2 (13.3)
	二次治療	16	1 (6.3)
	三次治療以降	88	7 (8.0)
肺の放射線療法歴	あり	3	0 (0.0)
	なし	116	10 (8.6)
化学療法歴	あり	90	8 (8.9)
	なし	29	2 (6.9)
肺の手術歴	あり	30	2 (6.7)
	なし	89	8 (9.0)
心疾患 [b]	あり	44	4 (9.1)
	なし	75	6 (8.0)
糖尿病 [c]	あり	4	0 (0.0)
	なし	115	10 (8.7)
呼吸器疾患 [b]	あり	5	1 (20.0)
	なし	114	9 (7.9)
低アルブミン血症 [d]	3.0 g/dL 超	107	8 (7.5)
	3.0 g/dL 以下	12	2 (16.7)
初回診断からの期間	6 カ月未満	14	2 (14.3)
	6 カ月以上	105	8 (7.6)
胸水 [e]	あり	40	4 (10.0)
	なし	79	6 (7.6)
心嚢液貯留 [e]	あり	4	1 (25.0)
	なし	115	9 (7.8)

a　体表面積及び体重が「大きい/重い」又は「小さい/軽い」の定義については、アジア人及びアジア人以外の患者に対して異なるカットオフ値を用いた。

体表面積：アジア人患者 1.5 m^2、アジア人以外の患者 1.73 m^2
体重：アジア人患者 50 kg、アジア人以外の患者 65 kg

b ベースラインにおける既往歴又は現病歴
心疾患の定義のための検索語：心筋症（MedDRA 狭域 SMQ）、心臓弁膜疾患（MedDRA 高位グループ語）、心不全（MedDRA 狭域 SMQ）、及び基本語：急性心筋梗塞、心筋梗塞、心筋虚血、急性冠動脈症候群、梗塞後狭心症、高血圧
呼吸器疾患の定義のための検索語：慢性閉塞性肺疾患、喘息、肺気腫、慢性気管支炎、閉塞性気道障害、肺線維症、気管支拡張症、放射線性肺臓炎

c ベースライン時における現病歴としての糖尿病

d ベースライン時における臨床検査値に基づく

e ベースライン時における疾患の重度に基づく

ISS 日本人集団〔ILD risk factor〕表 3.9.2 から引用

2.7.4.2.1.5.5 心臓に対する影響

非臨床データ及び EGFR-TKI 及び HER2 阻害作用を有する薬剤類の安全性プロファイルに関する情報に基づいて、注目すべき心臓の問題を 2 つ特定し、心臓毒性の潜在的リスクを評価した。注目すべき心臓の問題とは、QT 延長と心収縮性の低下（左室駆出率低下を含む）である。SMQ を用いて、これらの分類の有害事象を検索した。SMQ により以下が選択された。

- 心不全（SMQ）
- 心筋症（SMQ）
- 非特異的不整脈用語（SMQ）
- トルサード ド ポアント／QT 延長（SMQ）

以下の心臓に関わる除外基準のうちいずれかに抵触した患者は、AURA 試験への参加から除外した。

- 3 回の心電図測定から得た平均安静時 QTc が 470 ms を超える患者
- 安静時心電図の心拍リズム、伝導、波形において、臨床的に重大な異常が認められる患者。例えば完全左脚ブロック、第三度房室ブロック、第二度房室ブロック、PR 間隔 250 ms を超える患者
- 心電図 QTc 間隔延長又は不整脈誘発のリスクを高める因子を有する患者。例えば、心不全、低カリウム血症、先天性 QT 延長症候群が認められる患者、QT 延長症候群の家族歴を有する患者又は一親等の親族に 40 歳未満での原因不明の突然死の家族歴を有する患者、QT 間隔を延長させることが知られている併用薬を使用する患者

第 II 相試験

左室駆出率の解析

第 II 相試験の併合解析において、ベースライン後に心エコー検査を実施した患者 375 例のうち、左室駆出率がベースラインより 10%以上減少し 50%未満となった患者は 2.4%（9/375 例）であった。

さらに、左室駆出率がベースラインより 10%以上増加した患者は 9.9%（37/375 例）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 付録 12.2.10.3 及び AURA2 試験の治験総括報告書付録 12.2.10.3 を参照）

AURA 試験の第 II 相延長コホート：ベースライン後の心エコー検査評価をサイクル 4 で実施した患者 176 例（88%）及びサイクル 9 で実施した患者 88 例（43.8%）で、左室駆出率（中央

値）に臨床的に重要な変化はみられず、サイクル 9 では中央値で 65.0%から 63.5%へと 1.5%減少したのみであった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 11.3.8.3 を参照）。4 例（2.0%）（[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）では、左室駆出率がベースラインから 15%以上低下したが、左室駆出率は 50%以上であった。これらの患者 4 例中 1 例（[redacted]、詳細の要約を以下に記載）では、左室駆出率がベースラインから更に 10%以上減少し、左室駆出率が 50%未満となった。さらにもう 1 例（[redacted]）で左室駆出率がベースラインから 10%以上減少し、50%未満となった。（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 11.3.8.5 及び付録 12.2.10.3 を参照）。

AURA2 試験： ベースライン後の心エコー検査評価を 1 回以上実施した患者 195 例（90.9%）では、左室駆出率の中央値にベースライン（63%）からの臨床的に重要な変化はみられなかった（AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.3、表 11.3.8.4 及び表 11.3.8.5 を参照）。7 例（3.3%）（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）で、左室駆出率がベースラインから 15%以上低下したが、左室駆出率は 50%以上であった。7 例（3.3%）（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）では、左室駆出率がベースラインから 10%以上低下し、左室駆出率が 50%未満となった（AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.5 及び付録 12.2.10.3 を参照）。

表 41　　左室駆出率減少が認められた症例一覧（FAS）（第 II 相試験）

患者番号	ベースライン LVEF	最小 LVEF	ベースラインからの最大変化率	転帰	詳細
AURA 試験の第 II 相延長コホート					
[redacted][a,b]	73%	46%（投与 169 日）	27%	休薬後 59%まで回復（投与 190 日目） さらに 61%まで回復（投与 253 日目）	高血圧の既往歴あり。 左室駆出率の減少に対する治療は行わなかった。休薬後に最初の改善が認められ、AZD9291 投与中にさらに回復した。 データカットオフ時点で治験薬投与継続中。
[redacted][a]	62%	46%（投与 251 日）	16%	病勢進行による治験中止前に追加の左室駆出率測定値は入手できず。	肺線維症の既往歴あり。 左室駆出率の進行性減少 投与 211 日に病勢進行が認められた。 投与 313 日に病勢進行により AZD9291 を中止した。
[redacted][b]	72%	56%（投与 254 日）	16%	データカットオフ（投与 269 日）時点で、追加の左室駆出率測定値は入手できず。	左室駆出率の進行性減少。 投与 210 日に病勢進行が認められた。 データカットオフ時点で治験薬投与継続中。
[redacted][b]	83%	64%（投与 165 日）	19%	AZD9291 の用量変更及び休薬を行わず 83%まで回復（投与 246 日）	高血圧の既往歴あり。 データカットオフ時点で治験薬投与継続中。
[redacted][b]	70%	55%（投与 169 日）	15%	AZD9291 の用量変更及び休薬を行わず 60%まで回復（投与 260 日）	高血圧及びコレステロールの上昇の既往歴あり。 投与 169 日に病勢進行が認められた。

表 41　　左室駆出率減少が認められた症例一覧（FAS）（第 II 相試験）

患者番号	ベースライン LVEF	最小 LVEF	ベースラインからの最大変化率	転帰	詳細
AURA2 試験					
[redacted][a, b]	65%	30%（投与 169 日）	35%	40%（投与 176 日） 2 週間の休薬後 55%（投与 184 日） データカットオフ（投与 227 日）時点で、追加の左室駆出率測定値は入手できず。	高血圧の既往歴あり。 投与 169 日に病勢進行が認められた。 ビソプロロール、フロセミド及びラミプリルで治療 投与 227 日に病勢進行のため AZD9291 の投与を中止した。
[redacted][b]	67%	50%（投与 252 日）	17%	データカットオフ（投与 284 日）時点で、追加の左室駆出率測定値は入手できず。	投与 86 日に最初のスキャンで左室駆出率の減少（55%）が記録された。その後、投与 168 日の測定ではわずかな改善のみ認められた（56%）。 データカットオフ時点で治験薬投与継続中。
[redacted][b]	70%	50%（投与 248 日）	20%	データカットオフ（投与 263 日）時点で、追加の左室駆出率測定値は入手できず。	投与 80 日に最初のスキャンで左室駆出率の減少（58%）が記録された。その後、投与 164 日の測定ではわずかな改善のみ認められた（59%）。 左室駆出率の減少に対する治療は行わなかった。
[redacted][b]	81%	59%（投与 172 日）	22%	病勢進行で治験を中止する前に（投与 179 日）、追加の左室駆出率測定値は入手できず。	投与 89 日に病勢進行が認められた。 投与 179 日まで AZD9291 を継続した。投与 180 日に胸水に対し胸腔穿刺を実施した。

表 41　　左室駆出率減少が認められた症例一覧（FAS）（第 II 相試験）

患者番号	ベースライン LVEF	最小 LVEF	ベースラインからの最大変化率	転帰	詳細
[redacted][a]	58%	44%（投与 109 日）	14%	データカットオフ（投与 201 日）時点で、追加の左室駆出率測定値は入手できず。	慢性閉塞性肺疾患の既往歴 データカットオフ時点で治験薬投与継続中。
[redacted][a]	63%	30%（投与 130 日）	33%	病勢進行による治験中止（投与 130 日）前に、追加の左室駆出率測定値は入手できず。	高血圧及び慢性腎不全の既往歴 投与 32 日の最初の評価で病勢進行が認められた。 投与 130 日まで AZD9291 の投与を継続した。 投与 147 日に病勢進行で死亡した。
[redacted][b]	70%	50%（投与 248 日）	20%	データカットオフ（投与 262 日）時点で、追加の左室駆出率測定値は入手できず。	投与 62 日の最初のスキャンではベースラインと同じ左室駆出率（70%）であった。その後、投与 178 日に 65%に減少、投与 248 日に 50%に減少した。 データカットオフ時点で治験薬投与継続中。
[redacted][a]	60%	46%（投与 166 日）	14%	データカットオフ（投与 243 日）時点で、追加の左室駆出率測定値は入手できず。	投与 80 日の最初の測定で左室駆出率の減少（52%）が記録された。投与 16 日、左室駆出率の減少がみられる前に etoricoxib の投与を開始していた（継続中）

表 41　　左室駆出率減少が認められた症例一覧（FAS）（第 II 相試験）

患者番号	ベースライン LVEF	最小 LVEF	ベースラインからの最大変化率	転帰	詳細
[redacted][a]	55%	45%（投与 84 日）	10%	治験薬投与中に 50%に改善（投与 170 日） データカットオフ（投与 213 日）時点で、追加の左室駆出率測定値は入手できず。	冠動脈性心疾患の既往歴 セレコキシブを併用投与
[redacted][b]	67%	52%（投与 169 日）	15%	データカットオフ（投与 228 日）時点で、追加の左室駆出率測定値は入手できず。	クリッペル・トレノーネイ・ウェーバー症候群の既往歴 投与 1 日から投与 43 日までに胸水 排液のため複数回の処置を実施した。
[redacted][a]	67%	43%（投与 81 日）	24%	治験薬投与中に 67%に改善（投与 175 日） データカットオフ（投与 204 日）時点で、追加の左室駆出率測定値は入手できず。	上気道感染の非重篤な有害事象（軽度）も、左室駆出率の減少と同日に認められた（回復。因果関係は否定された）

表 41　　左室駆出率減少が認められた症例一覧（FAS）（第 II 相試験）

患者番号	ベースライン LVEF	最小 LVEF	ベースラインからの最大変化率	転帰	詳細
[redacted][b]	77%	61%（投与 83 日）	16%	治験薬投与中に 62%に改善（投与 162 日） データカットオフ（投与 241 日）時点で、追加の左室駆出率測定値は入手できず。	高血圧の既往歴 投与 24 日にトロポニン増加の非重篤（軽度）な有害事象が報告された。
[redacted][a]	35%	25%（投与 254 日）	10%	データカットオフ（投与 264 日）時点で、追加の左室駆出率測定値は入手できず。	心房細動、動悸、洞性徐脈、浮腫、糖尿病及び高血圧の既往歴 治験開始前（投与 11 日）に駆出率減少の非重篤（重度）な有害事象が認められた。AZD9291 との因果関係は否定され、本事象は回復中と報告された。 投与 80 日の最初のスキャンではベースライン時と同じ左室駆出率（35%）であった。その後、投与 176 日に 30%に減少、投与 254 日に 25%に減少した。

a　左室駆出率のベースラインからの最大減少量 10%以上、絶対値 50%未満
b　左室駆出率のベースラインからの最大減少量 15%以上、絶対値 50%以上
LVEF：左室駆出率
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.10.4; 12.2.4.1; 12.2.7.1; 12.2.6.1.3; 12.2.4.3.1; 12.2.5.1 及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.10.4; 12.2.4.1; 12.2.7.1; 12.2.6.1.3; 12.2.4.3.1; 12.2.5.1 から引用

左室駆出率又は関連する心臓関連事象

AURA 試験の第 II 相延長コホート：心不全（SMQ）又は心筋症（SMQ）に属する有害事象が 2 例報告された（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 11.3.2.8.2 を参照）。患者 [redacted] で Grade 5 の事象（うっ血性心不全、詳細の要約を以下に記載）及び患者 [redacted] で Grade 3 の駆出率減少が認められた（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1 を参照）。

- [redacted]（うっ血性心不全）：7[redacted] 歳女性患者。投与2年前*から慢性閉塞性肺疾患及びうっ血性心不全の既往歴があり、フロセミドとロサルタンが投与されていた。20[redacted] 年 [redacted]月に AZD9291 の投与が開始された。投与 79 日に、Grade 2 のうっ血性心不全が報告され、左室駆出率は 64%（ベースライン時は 65%）であった。Performance status が低下したため、投与3ヵ月後* に治験薬の投与が中止されたが、うっ血性心不全と低アルブミン血症により悪化した。主な死因はうっ血性心不全、二次的な死因は肝障害であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された（ISS Compilation of Medical Topics of Interest in Pooled Safety を参照）。

AURA2 試験：心不全（SMQ）又は心筋症（SMQ）に属する基本語の有害事象が 3 例報告された（AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.8.2 を参照）。うち、1 例（[redacted]）で報告された Grade 2 の肺水腫は治験薬との因果関係が否定された。また、Grade 3 の駆出率減少及び Grade 2 の駆出率減少が各 1 例（[redacted] 及び [redacted]）で報告された（AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1 を参照）

左室駆出率又は関連する心臓関連事象：日本人集団

第 II 相試験の日本人集団において、心不全（SMQ）又は心筋症（SMQ）に属する基本語の有害事象は 2 例に発現し、うち 1 例（[redacted]）で Grade 3 の駆出率減少、もう 1 例（[redacted]）で Grade 2 の駆出率減少が報告された（ISS 日本人集団の表 3.2.8.3、AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1 及び AURA2 試験の治験総括報告書付録 12.2.7.1 を参照）。

QT 間隔の解析

各試験の治験薬投与期間中、全体として PR、RR、QRS 間隔に臨床的に重要な変化は認められなかった。いずれの第 II 相試験においても、QTcF 中央値のベースラインからの増加がみられ、ベースラインからの変化はサイクル 3 の投与 1 日までに安定化した。

AURA2 試験：AURA2 試験では、AZD9291 の催不整脈作用のリスクを評価できるように、従来の QT/QTc 評価試験の重要な局面（時間を一致させた心電図評価など）に焦点を当て、心電図の集中的な評価を行った。

全測定時点を通して時間を一致させた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）で、全ての測定時点での 90%両側信頼区間の上限値に関して、その最大値は 17.5 ms であった（表 42）。

＊新薬承認情報提供時に置換えた

表 42　　投与 6 週に投与後の複数時点の平均 QTcF 間隔を評価した共分散分析の要約（QTc 解析対象集団）（AURA2 試験）

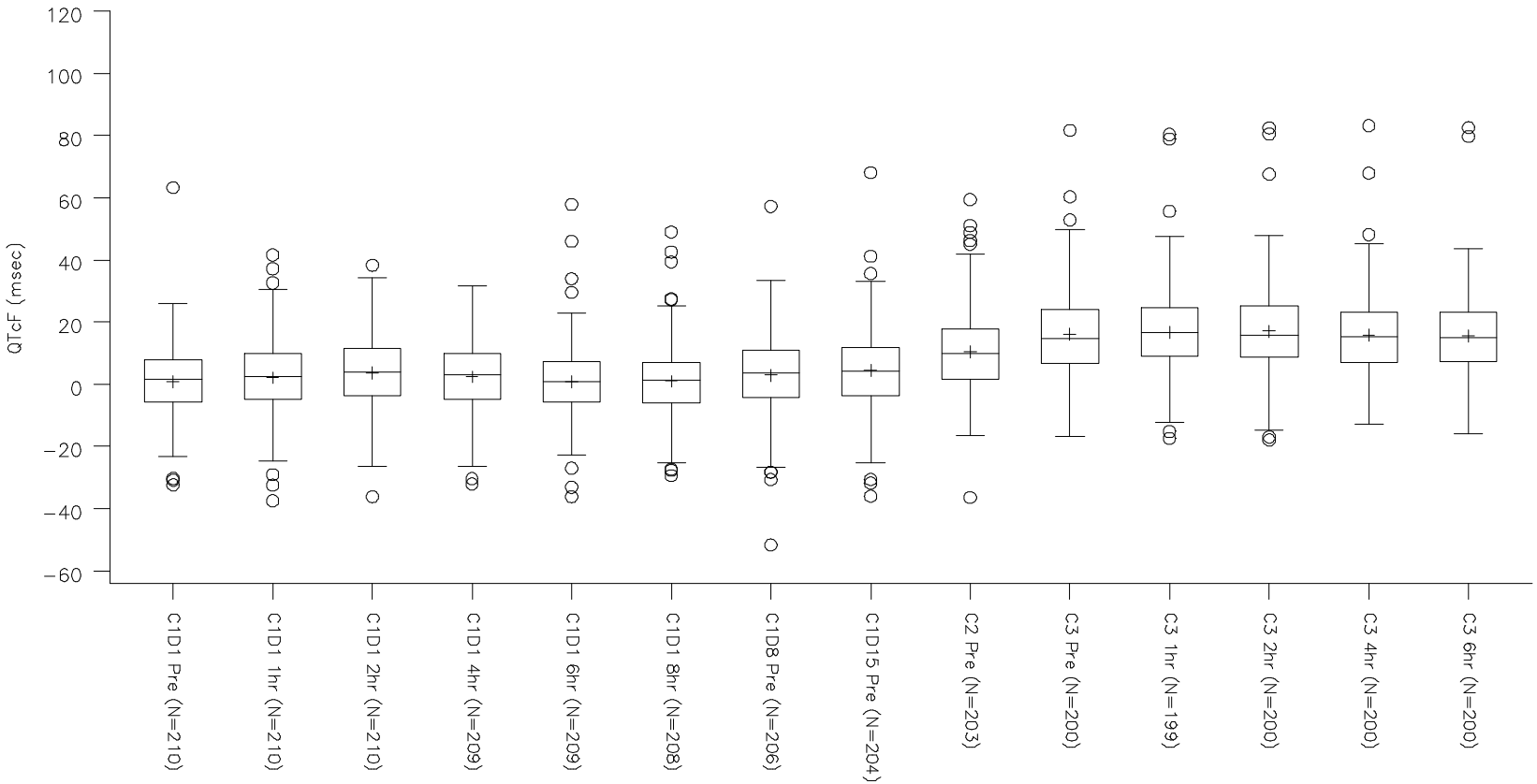
		AZD9291 反復投与	対照（ベースライン値）	投与の影響	
				最小二乗平均の差	
測定時点	例数	最小二乗平均	最小二乗平均	（AZD9291 投与後 － ベースライン）	90%信頼区間
投与 1 時間後	198	428.68	412.58	16.10	14.698～17.502
投与 2 時間後	198	429.10	413.54	15.56	14.155～16.960
投与 4 時間後	200	427.87	415.35	12.52	11.123～13.921
投与 6 時間後	200	427.59	414.30	13.29	11.892～14.690
投与 8 時間後	197	428.06	413.05	15.01	13.609～16.417
投与 10 時間後	194	428.55	413.94	14.62	13.207～16.027
投与 12 時間後	184	429.89	413.95	15.94	14.505～17.372
投与 24 時間後	187	425.53	412.51	13.01	11.585～14.438
全体	200	428.16	413.65	14.51	14.003～15.010

解析には共分散分析（ANCOVA）を用い、治療［AZD9291（6 週間の投与）/ 対照］、時間、投与と時間の交互作用を因子、患者を変量効果とした。
最小二乗平均とは、補正した平均 QTcF 間隔を指す。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.14 から引用

表 43　投与 6 週に投与後の複数時点の平均 QTcF 間隔を評価した共分散分析の要約-日本人集団（QTc 解析対象集団）（AURA2 試験）

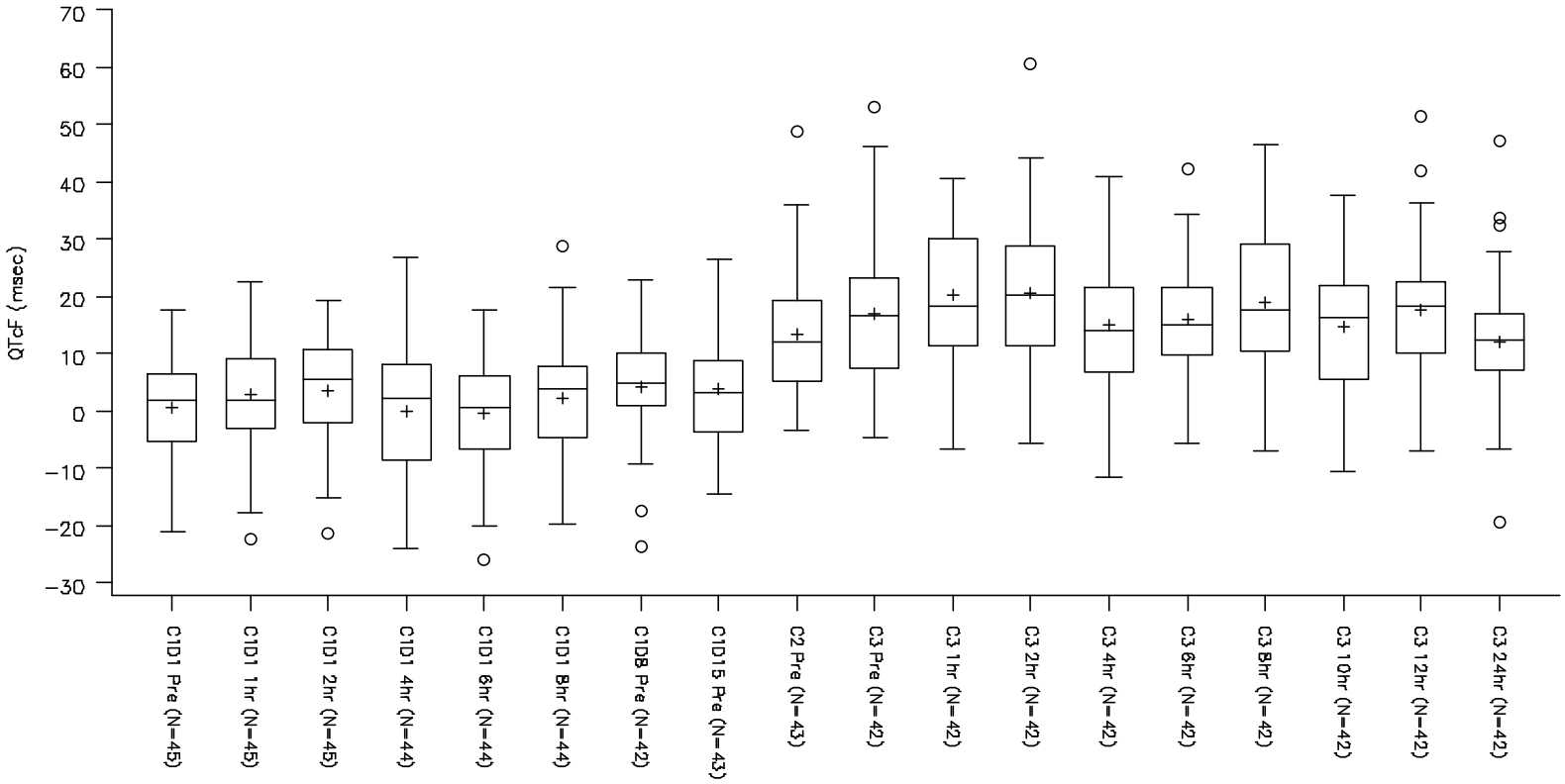
		AZD9291 反復投与	対照（ベースライン値）	投与の影響	
				最小二乗平均の差	
測定時点	例数	最小二乗平均	最小二乗平均	（AZD9291 投与後 － ベースライン）	90%信頼区間
投与 1 時間後	42	432.79	412.99	19.80	17.060～22.538
投与 2 時間後	42	432.99	412.33	20.66	17.926～23.404
投与 4 時間後	42	431.18	416.37	14.81	12.070～17.548
投与 6 時間後	42	430.52	414.34	16.18	13.439～18.917
投与 8 時間後	42	431.07	412.60	18.47	15.730～21.208
投与 10 時間後	42	430.83	415.83	15.00	12.262～17.740
投与 12 時間後	42	432.19	414.62	17.58	14.837～20.315
投与 24 時間後	42	427.57	415.51	12.06	9.319～14.797
全体	42	431.14	414.32	16.82	15.837～17.802

解析には共分散分析（ANCOVA）を用い、治療（AZD9291（6 週間の投与）/対照）、時間、投与と時間の交互作用を因子、患者を変量効果とした。
最小二乗平均とは、調整した平均 QTcF 間隔を指す。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団〔追加解析〕表 11.3.8.14 から引用



時間を一致させたベースラインからの変化が示されている。箱の中の水平線はデータの中央値、箱の上辺及び下辺はそれぞれデータの第 3 四分位点及び第 1 四分位点、箱の中の+記号は平均を示す。この箱から上下に伸びている「ひげ」の先端は箱の高さ（四分位範囲）の 1.5 倍以内にあるデータの最大値あるいは最小値を示す。四分位範囲の 1.5 倍を超える全ての外れ値を個々に示す。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA2 試験の治験総括報告書 図 11.3.8.10.1 から引用

図 3　　QTcF 間隔のベースライン値からの変化の箱ひげ図（QTc 解析対象集団）（AURA2 試験）



時間を一致させたベースラインからの変化が示されている。箱の中の水平線はデータの中央値、箱の上辺及び下辺はそれぞれデータの第 3 四分位点及び第 1 四分位点、箱の中の+記号は平均を示す。この箱から上下に伸びている「ひげ」の先端は、最も近い分位点から箱の高さ（四分位範囲）の 1.5 倍以内にあるデータの最大値あるいは最小値を示す。四分位範囲の 1.5 倍を超える全ての外れ値を個々に示す。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団〔追加解析〕図 11.3.8.10.1（AURA2 試験）から引用

図 4　　QTcF 間隔のベースライン値からの変化の箱ひげ図-日本人集団（FAS）（AURA2 試験）

表 44　　投与期間中の QTcF 間隔（QTc 解析対象集団）（AURA2 試験）

	例数（%）					
	日本人集団			全体集団		
	二次治療群 9 例	三次治療以降群 36 例	合計 45 例	二次治療群 68 例	三次治療以降群 142 例	合計 210 例
投与期間中の下記の値を超える QTcF 値						
>450[b]（ms）	3 (33.3)	15 (41.7)	18 (40.0)	22 (32.4)	41 (28.9)	63 (30.0)
>480[b]（ms）	0	1 (2.8)	1 (2.2)	2 (2.9)	7 (4.9)	9 (4.3)
>500[b]（ms）	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)
投与期間中の下記の値を超える QTcF 延長[a]						
>30[b]（ms）	4 (44.4)	14 (38.9)	18 (40.0)	33 (48.5)	54 (38.0)	87 (41.4)
>60[b]（ms）	2 (22.2)	0	2 (4.4)	3 (4.4)	3 (2.1)	6 (2.9)
>90[b]（ms）	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.0)
投与期間中の下記の値を超える QTcF 値及び QTcF 延長[a]						
QTcF 値が 450（ms）超、かつ QTcF 延長が 30（ms）超[b]	3 (33.3)	9 (25.0)	12 (26.7)	15 (22.1)	26 (18.3)	41 (19.5)
QTcF 値が 500（ms）超、かつ QTcF 延長が 60（ms）超[b]	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.5)
投与期間中の下記の値を超える QTcF 短縮[a]						
>30[b]（ms）	0	2 (5.6)	2 (4.4)	4 (5.9)	6 (4.2)	10 (4.8)
>60[b]（ms）	0	0	0	0	0	0
>90[b]（ms）	0	0	0	0	0	0

a　時間を一致させたベースラインから、投与期間中の各測定時点までの変化
b　例数は各分類とも累積数
ベースラインはスクリーニング来院とした。QTc は Fridericia 法により補正した。
治験薬投与開始日から投与終了後 28 日以内に測定した QTcF 値を集計した。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団〔追加解析〕表 11.3.8.11 及び AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.11 から引用

投与時のいずれかの時点で、合計 63 例（30.0%）に 450 ms を超える QTcF 値がみられ、うち 9 例（4.3%）で 480 ms を超える QTcF 値、1 例（0.5%）で 500 ms を超える QTcF 値がみられた（[redacted]、QTcF 値 502 ms）（表 44及び AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.6 を参照）。治験実施計画書の除外基準 5 により、ベースラインの QTc が 470 ms を超える患者は除外されている。8 例でベースライン時に 450 ms を超える QTcF 値がみられ、このうち 2 例で 480 ms を超える QTcF 延長がみられた（AURA2 試験の治験総括報告書 図 11.3.8.12 を参照）。

投与時のいずれかの時点で、合計 87 例（41.4%）に 30 ms を超えるベースラインからの延長がみられ、そのうち 41 例（19.5%）において 450 ms を超える QTcF 値がみられた。投与時のいずれかの時点で、6 例（2.9%）に 60 ms を超えるベースラインからの延長がみられた。この 6 例中 2 例（1%）で 90 ms を超えるベースラインからの延長がみられた。このうち 1 例（[redacted]）のみで、500 ms 超の QTcF 値かつベースラインから 60 ms 超の延長がみられた（本患者の詳細については、後述する QT 間隔に関連する心臓関連事象の項で簡潔に述べる）。

投与時のいずれかの時点で、合計 10 例（4.8%）に 30 ms を超えるベースラインからの短縮がみられた。投与時のいずれの時点でも、60 ms を超えるベースラインからの短縮がみられた患者はなかった（表 44）。

AURA2 試験（日本人集団）：日本人集団において、全測定時点を通して時間を一致させたベースラインから投与 6 週までの QTcF 平均変化幅は 16.8 ms（90%信頼区間 15.8～17.8 ms）で、全ての測定時点での 90%両側信頼区間の上限値に関して、その最大値は 23.4 ms であった（表 43）。

投与時のいずれかの時点で、合計 18 例（40.0%）に 450 ms を超える QTcF 値がみられ、うち 1 例（2.2%）で 480 ms を超える QTcF 値がみられた。500 ms を超える QTcF 値がみられ患者はいなかった（表 44）。

投与時のいずれかの時点で、合計 18 例（40.0%）に 30 ms を超えるベースラインからの延長がみられ、そのうち 12 例（26.7%）に 450 ms を超える延長がみられた。投与時のいずれかの時点で、2 例（4.4%）に 60 ms を超えるベースラインからの延長がみられた。

投与時のいずれかの時点で、合計 2 例（4.4%）に 30 ms を超えるベースラインからの短縮がみられた。投与時のいずれの時点でも、60 ms を超えるベースラインからの短縮がみられた患者はなかった（表 44）。

QTcF 間隔のベースライン値からの変化を、図 3（全体集団）及び図 4（日本人集団）に示した。

AURA 試験の第 II 相延長コホート：サイクル 3 の投与 1 日における QTcF のベースラインからの変化の中央値は、14.71 ms 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 表 11.3.8.7 及び図 11.3.8.10.1 を参照）。

投与時のいずれかの時点で、合計 27..4%（55/201 例）に 450 ms を超える QTcF 値がみられた。そのうち 3.5%（7/201 例）で 480 ms を超える QTcF 値がみられた。500 ms を超える QTcF 値がみられた患者はなかった（表 45）。治験実施計画書の除外基準 5 により、ベースラインの QTc が 470 ms を超える患者は除外されている。5 例でベースライン時に 450 ms を超える QTcF 値がみられたが、投与時に QTcF 値の延長はみられなかった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 図 11.3.8.11 を参照）。

投与時のいずれかの時点で、合計 83 例（41.3%）に 30 ms を超えるベースラインからの延長がみられ、そのうち 32 例（15.9%）で 450 ms を超える QTcF 値の延長がみられた。投与時のいずれかの時点で、5 例（2.5%）に 60 ms を超えるベースラインからの延長がみられたが、500 ms を超える QTcF 値の延長はみられなかった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 11.3.8.8 を参照）。

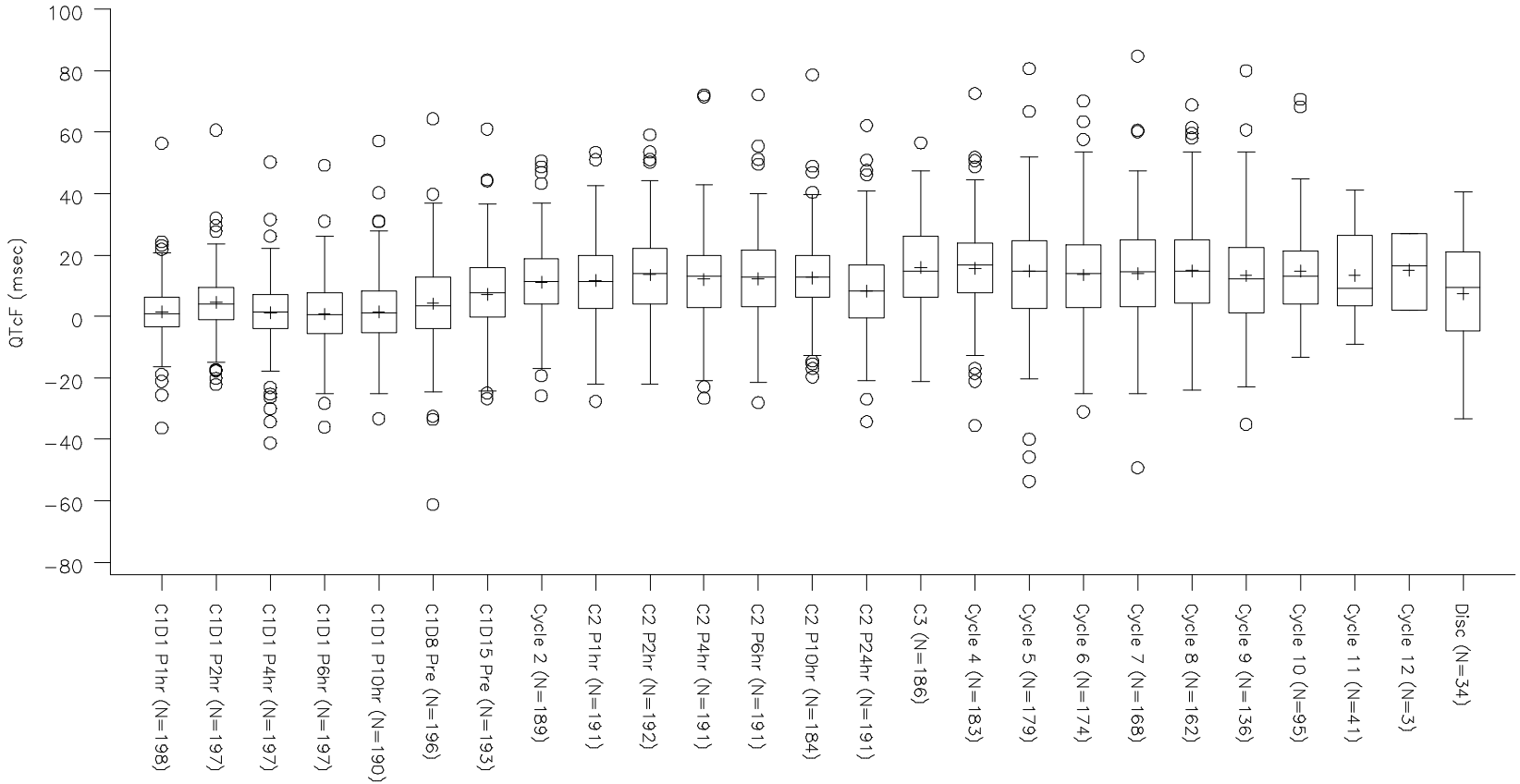
投与時のいずれかの時点で、合計 13 例（6.5%）に 30 ms を超えるベースラインからの短縮がみられ、投与時のいずれかの時点で、そのうち 1 例（0.5%）に 60 ms を超えるベースラインからの短縮がみられた（表 45）。

AURA 試験の第 II 相延長コホート（日本人集団）：投与時のいずれかの時点で、合計 37.1%（13/35 例）に 450 ms を超える QTcF 値がみられた。うち 1 例で 480 ms を超える QTcF 値がみられたが、500 ms を超える QTcF 値がみられた患者はいなかった（表 45）。

投与時のいずれかの時点で、合計 17 例（48.6%）に 30 ms を超えるベースラインからの延長がみられ、そのうち 13 例（37.1%）が 450 ms を超える QTcF 値の延長がみられた。投与時のいずれかの時点で、2 例（5.7%）に 60 ms を超えるベースラインからの延長がみられたが、500 ms を超える QTcF 値の延長はみられなかった（表 45）。

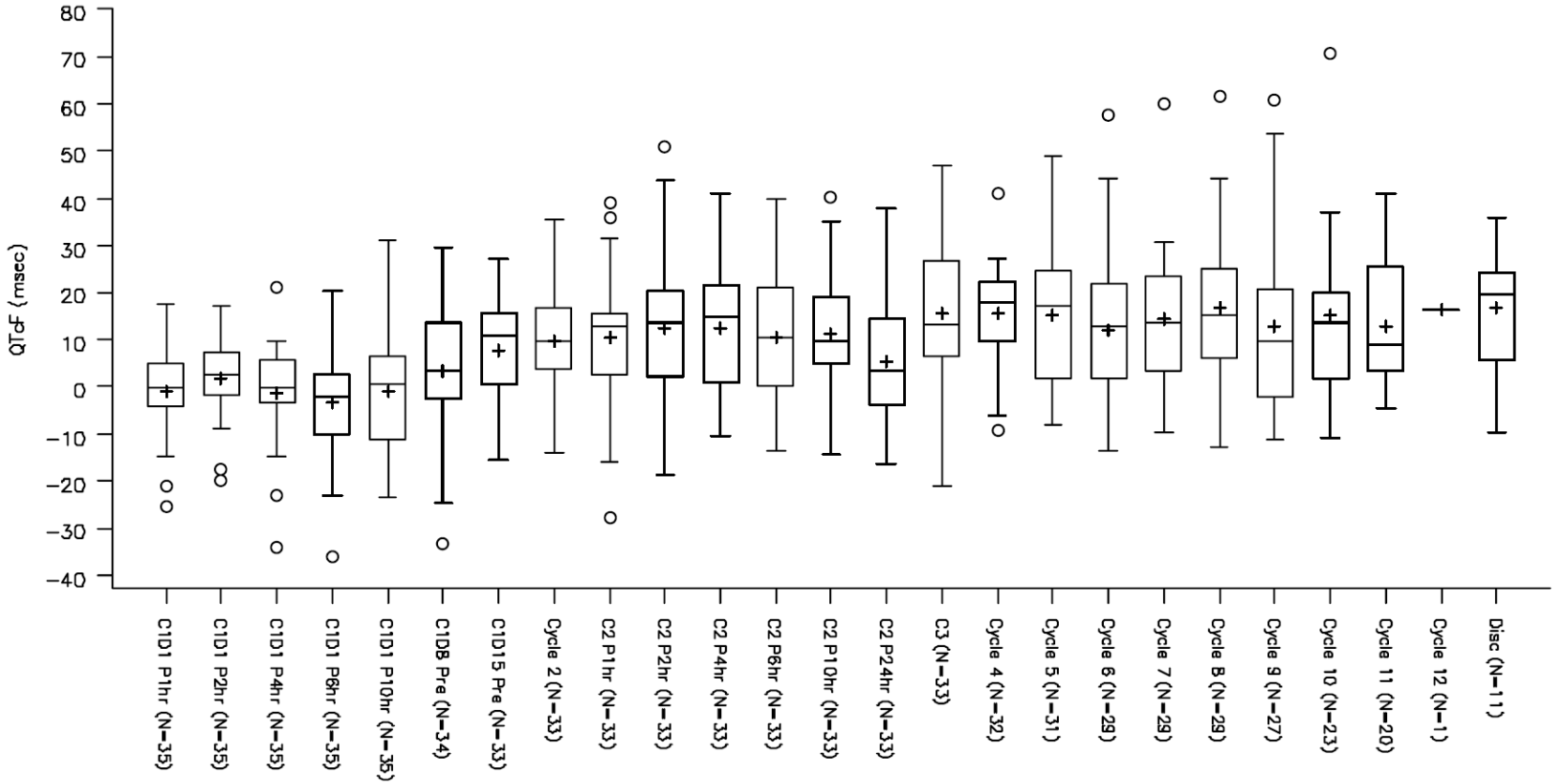
投与時のいずれかの時点で、合計 3 例（8.6%）に 30 ms を超えるベースラインからの短縮がみられたが、60 ms を超えるベースラインからの短縮がみられた患者はなかった（表 45）。

QTcF 間隔のベースライン値からの変化を、図 5（全体集団）及び図 6（日本人集団）に示した。



箱の中の水平線はデータの中央値、箱の上辺及び下辺はそれぞれデータの第 3 四分位点及び第 1 四分位点を示し、箱の中の+記号は平均を示す。この箱から上下に伸びている「ひげ」の先端は箱の高さ（四分位範囲）の 1.5 倍以内にあるデータの最大値あるいは最小値を示す。四分位範囲の 1.5 倍を超える全ての外れ値を個々に示す。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 図 11.3.8.10.1 から引用

図 5　　QTcF 間隔のベースライン値からの変化の箱ひげ図（FAS）（AURA 試験の第 II 相延長コホート）



箱の中の水平線はデータの中央値、箱の上辺及び下辺はそれぞれデータの第 3 四分位点及び第 1 四分位点を示し、箱の中の+記号は平均を示す。この箱から上下に伸びている「ひげ」の先端は、最も近い分位点から箱の高さ（四分位範囲）の 1.5 倍以内にあるデータの最大値あるいは最小値を示す。四分位範囲の 1.5 倍を超える全ての外れ値を個々に示す。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団〔追加解析〕図 11.3.8.10.1（AURA 試験の第 II 相延長コホート）から引用

図 6　　QTcF 間隔のベースライン値からの変化の箱ひげ図-日本人集団（FAS）（AURA 試験の第 II 相延長コホート）

表 45　投与期間中の QTcF 間隔（FAS）（AURA 試験の第 II 相延長コホート）

	例数（%）	
	日本人集団 35 例	全体集団 201 例
投与期間中の下記の値を超える QTcF 値		
> 450[b]（ms）	13 (37.1)	55 (27.4)
> 480[b]（ms）	1 (2.9)	7 (3.5)
> 500[b]（ms）	0	0
投与期間中の下記の値を超える QTcF 延長[a]		
> 30[b]（ms）	17 (48.6)	83 (41.3)
> 60[b]（ms）	2 (5.7)	5 (2.5)
> 90[b]（ms）	0	0
投与期間中の下記の値を超える QTcF 値及び QTcF 延長[a]		
QTcF 値が 450（ms）超、かつ QTcF 延長が 30（ms）超[b]	8 (22.9)	32 (15.9)
QTcF 値が 500（ms）超、かつ QTcF 延長が 60（ms）超[b]	0	0
投与期間中の下記の値を超える QTcF 短縮[a]		
> 30[b]（ms）	3 (8.6)	13 (6.5)
> 60[b]（ms）	0	1 (0.5)
> 90[b]（ms）	0	0

a　ベースラインから投与期間中の各測定時点までの変化
b　例数は各分類とも累積数
ベースライン値は許容されるベースライン評価の平均値である。
QTc は Fridericia 法により補正した。
治験薬投与開始日から投与終了後 28 日以内に測定した QTcF 値を集計した。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団〔追加解析〕表 11.3.8.8 及び AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 11.3.8.8 から引用

血漿中濃度と QT 延長との関連性に関する解析（C-QT 解析）

AURA2 試験では、時間を一致させた投与前（ベースライン時）及び投与後の心電図測定値、並びに、同一の測定時点での、投与後の薬物動態用採血の結果に基づき、ΔQTcF 間隔の増加の平均値（90%信頼区間）は、AZD9291 血漿中濃度の 10 nM あたり 0.271 ms（90%信頼区間 0.241～0.301 ms）と推定した。この推定値は線形混合効果モデルに基づいているが、このモデルでは性別による有意な影響は認められなかった。AZD9291 血漿中濃度と QTc の関係性を評価した本解析に基づくと、AZD9291 の申請治療用量（80 mg）で予測される薬剤に関連する QTc 間隔の延長は 14.2 ms（90%信頼区間の上限値 15.8 ms）であった（第 5 部 C-QT 解析報告書を参照）。

第 II 相試験において QT 延長（SMQ）に属する有害事象の報告件数が少なかった［心電図 QT 延長 17 例（4.1%）、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%）（ISS 表 3.2.8.3 を参照）］。AZD9291 による QT 延長への影響の程度は限定的と考えられる。

外部専門家による心臓に関わる診察の報告書

心臓に関わるリスク評価の一環として、心臓関連事象又は心電図／左室駆出率測定値の外部の心臓専門医による評価を実施した（詳細及び所属を以下に示す）。

[redacted]

情報開示：[redacted] 教授は英国アストラゼネカ社の有報酬顧問医である。

QT 間隔に関連する心臓関連事象

第 II 相試験を通して、トルサード ド ポアント、突然死、心室性頻脈、心室細動及び粗動及び失神は報告されなかった。投与 312 日に浮動性めまいの既往歴を有する 1 例（[redacted]）で Grade 2 の失神がみられた。当該患者の最長 QTcF は 454 ms であった。当該患者は、同日に、Grade 3 のインフルエンザ及び Grade 3 の呼吸窮迫も発現していることから、明らかに AZD9291 以外の原因が存在すると考えられた。投与 330 日の QTcF は 430 ms（当該患者で最後に記録された QTcF 値）であった。本事象（失神）は AZD9291 との因果関係が否定され、当該事象は 1 日で回復した。

不整脈（SMQ）に属する有害事象は報告されなかった。第 II 相試験では QT 延長（SMQ）に属する有害事象が 17 例（4.1%）に報告された。報告された全ての基本語は心電図 QT 延長であった。9 例（2.2%）に Grade 1 の事象、3 例（0.7%）に Grade 2 の事象、5 例（1.2%）（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）に Grade 3 の事象が報告された（ISS 表 3.2.8.3 及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1 を参照）。治験実施計画書の規定に従って、Grade 3 の QT 延長に対しては休薬が行われた。Grade 3 の事象が発現した 5 例のうち、1 例（[redacted]）では 502 ms までの QTcF 延長が発現し減量に至った（AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.6 を参照）。この QTcF 延長は、外部の心臓専門医によって、急性心筋梗塞による心臓損傷とは関連があるものの、QT 間隔延長にかかわる AZD9291 の特別な傾向はないと評価された。休薬に至った他の 4 例の患者では、1 回の心電図測定で、心電図原データ上 500 ms を超える QTcF 又は QTcB が 1 箇所又は複数箇所に認められたが、3 回の心電図から得た平均 QTcF が 500 ms を超えることはなかった

Grade 3 の事象の個別症例の詳細は、AURA2 試験の治験総括報告書を参照。

- [redacted]：高血圧の既往歴を有する 5[redacted]歳のアジア人女性。併用薬はアセトアミノフェン（胸痛）、センナ及び浣腸剤（便秘）であった。投与 46 日、治験薬投与中に症状を伴わない Grade 3 の心電図 QT 延長が認められ、記録された QTcF 値は 502 ms（90 ms を超えるベースラインから延長）であった。10 日間の AZD9291 休薬後、投与 56 日に 40 mg に減量して投与再開され、QTcF 延長は Grade 2 に回復した。以降 QTcF 延長が認められることはなかったが、当該患者は病勢進行のため投与 85 日に死亡した。[redacted] 教授からの報告には、心電図では QTcF 延長発現時に急性心筋梗塞が認められ、QTcF 延長は急性心臓損傷と関連があり、AZD9291 が QT 間隔を延長させる傾向は認められないと記載されていた。

QT 間隔に関連する心臓関連事象：日本人集団

不整脈（SMQ）に属する基本語の有害事象は報告されなかった。第 II 相試験の日本人集団において、QT 延長（SMQ）に属する基本語の有害事象は 5 例（6.3%）に報告された。報告された基本語は全て心電図 QT 延長であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。Grade 1 の心電図

QT 延長は 3 例で報告され、3 例中 2 例は、治験薬を休薬し両事象は回復した。残りの 1 例では治験薬の投与は継続された。Grade 2 の心電図 QT 延長を発現した 1 例（[redacted]）は、治験薬の投与を継続した状態で当該事象は回復した。Grade 3 の心電図 QT 延長を発現した 1 例（[redacted]）については詳細を以下に述べる（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1）。日本人集団と全体集団で、QT 間隔に関連する心臓関連事象の発現率及び重症度は類似していた。

- [redacted]**（AZD9291 80 mg、AURA2 試験の二次治療群、基本語：心電図 QT 延長）**：8[redacted]歳の日本人女性に投与 64 日に Grade 3 の心電図 QT 延長が発現した。ベースライン（投与 1 日投与前）の QTcF 値 403 ms に対し、投与 64 日の QTcF 値は 454 ms であった。追跡調査における QTcF 値は、投与 71 日に 422 ms、投与 83 日に 407 ms であり、当該事象は投与 83 日に回復した。治験薬は一時的に休薬され、当該事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された（AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1）。

SMQ 以外の心臓関連事象

表 46に、器官別大分類の心臓障害又は高位グループ用語の心血管系検査に属する心臓関連事象の分類別発現例数を示す。

表 46　心臓関連事象の分類別発現例数（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）[a]		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	AURA2 試験 AZD9291 80 mg	合計
心臓関連事象の分類[b]	201 例	210 例	411 例
全ての心臓関連事象	15 (7.5)	21 (10.0)	36 (8.8)
Grade 3 以上の心臓関連事象	3 (1.5)	8 (3.8)	11 (2.7)
重篤な心臓関連事象	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.7)
Grade 3 以上の心臓関連事象又は重篤な心臓関連事象	3 (1.5)	8 (3.8)	11 (2.7)

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
b　MedDRA の器官別大分類の心臓障害又は高位グループ用語の心血管系検査
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　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.2.8.15.1 から引用

第 II 相試験では、SMQ 以外で器官別大分類の心臓障害に属する有害事象が 19 例（4.6%）でみられた（表 47）。表 47では 20 例（4.9%）と示しているが、AURA 試験の第 II 相延長コホートでみられたうっ血性心不全は、グループ化事象である心不全（SMQ）に属する有害事象として記録されていることに注意が必要である（ISS 表 3.2.8.1 を参照）。

AURA 試験の第 II 相延長コホート：グループ化事象以外で器官別大分類の心臓障害に属する有害事象は患者 8 例で報告され、うち 7 例で発現した事象が Grade 1、1 例で発現した事象が Grade 3 であった（ISS 表 3.2.4）。2 例で報告された動悸及び 3 例で報告された頻脈を除く基本語は全て各 1 例だけ報告された（注：表 47では 9 例の報告を示しているが、そのうちの 1 例にみられた事象はうっ血性心不全であり、グループ化事象である心不全（SMQ）に属する有害事象として記録された）。

AURA2 試験：グループ化事象以外で器官別大分類の心臓障害に属する有害事象は患者 11 例（5.2%）で報告された。洞性頻脈（最大 Grade 2）が 3 例、上室性頻脈（Grade 3）及び動悸（Grade 1）が各 2 例で報告され、その他の基本語は全て各 1 例で報告された。これらの患者のうち 3 例で Grade 3 の事象（上室性頻脈、頻脈性不整脈、僧帽弁逸脱、収縮機能障害）が報告され、このうち 2 例に発現した上室性頻脈はいずれも重篤な有害事象として報告され、休薬に至った。動悸を除く他の全ての事象が治験薬との因果関係が否定された（ISS 表 3.2.4、AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.4 及び表 11.3.2.6.3 を参照）。

表 47に、器官別大分類の心臓障害に属する有害事象の要約を示す。表 48に、器官別大分類の心臓障害又は高位グループ用語の心血管系検査に属する Grade 3 以上の心臓関連事象又は重篤な心臓関連事象を基本語別に要約する。

表 47　2 例以上にみられた器官別大分類の心臓障害に属する有害事象（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）[a]		
器官別大分類／基本語	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg 201 例	AURA2 試験 AZD9291 80 mg 210 例	合計 411 例
心臓障害	9 (4.5)	11 (5.2)	20 (4.9)
動悸	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)
洞性頻脈	1 (0.5)	3 (1.4)	4 (1.0)
上室性頻脈	0	2 (1.0)	2 (0.5)
頻脈	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)

a　有害事象の発現例数（%）は、器官別大分類の国際合意順、基本語のアルファベット順に表示
同一患者が、同一の器官別大分類の複数の基本語の有害事象を発現している場合もある。
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　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.2.2 から引用

表 48　Grade 3 以上の心臓関連事象又は重篤な心臓関連事象（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）[a]		
基本語	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg 201 例	AURA2 試験 AZD9291 80 mg 210 例	合計 411 例
Grade 3 以上の心臓関連事象又は重篤な心臓関連事象[b]	3 (1.5)	8 (3.8)	11(2.7)
心電図ＱＴ延長	0	5 (2.4)	5 (1.2)
駆出率減少	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
上室性頻脈	0	2 (1.0)	2 (0.5)
うっ血性心不全	1 (0.5)	0	1 (0.2)
僧帽弁逸脱	0	1 (0.5)	1 (0.2)
収縮機能障害	0	1 (0.5)	1 (0.2)
頻脈性不整脈	0	1 (0.5)	1 (0.2)
頻脈	1 (0.5)	0	1 (0.2)

a　複数の有害事象を発現した場合、当該患者は各基本語につき 1 回のみ計上
b　MedDRA の器官別大分類の心臓障害又は高位グループ用語の心血管系検査
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　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.2.8.15.2 から引用

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

左室駆出率の解析

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期において、左室駆出率の測定は、米国食品医薬品局の要請を受けて米国のみで収集され、心エコー検査又は又は MUGA スキャンによる検査をベースライン時及びそれ以降定期的に実施し、心機能の追跡調査を行うよう米国のみで治験実施計画書が改訂された。合計 32 例の患者で、ベースライン時及びそれ以降に少なくとも 1 回左室駆出率を測定した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.9.1（用量拡大期）を参照］。本試験中、左室駆出率の平均値及び中央値にベースラインから臨床的に重要な変化はなく、用量群間に差は認められなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.9.2（用量拡大期）及び図 11.3.9.3.1～図 11.3.9.4.7（用量拡大期）を参照］。左室駆出率が 50%未満であった患者はみられず［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.9.1（用量拡大期）を参照］、左室駆出率が 15%以上低下した患者は 1 例（[redacted]）であった（表 49)［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.9.2（用量拡大期）を参照］。さらに、試験データベース外で 15%以上の左室駆出率低下が 1 例（[redacted]、下記参照）報告された（治験実施計画書に準拠せずに測定した米国人以外の患者における測定値）。本患者は Grade 3 の急性心不全が認められた患者と同一の患者であった（『左室駆出率に関連する心臓関連事象』の項を参照）。

表 49　左室駆出率に重大な変化が見られた症例一覧（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

症例番号	投与群	ベースライン LVEF	最小 LVEF	ベースラインからの最大変化率	備考	転帰
[redacted][a]	160 mg カプセル	65%	50%（投与 154 日）	15 pp	有害事象は発現せず。	AZD9291 の休薬を行わず 60%まで回復（投与 332 日）

a　左室駆出率のベースラインからの最大減少量 15%以上、絶対値 50%以上
LVEF：左室駆出率、pp：百分率点
2015 年 5 月 1 日データカットオフ

左室駆出率に関連する心臓関連事象

心不全（SMQ）に属する心臓関連事象が 1.8%（5/271 例）で報告され、心筋症（SMQ）に属する心臓関連事象が 0.4%（1/271 例）で報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.15（用量拡大期）を参照］。これらの事象について以下に記載する。

- [redacted]：160 mg 群の 1 例に Grade 3 の急性心不全が重篤な有害事象として発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。甲状腺機能亢進症による甲状腺切除（19[redacted] 年）及び継続中の低カルシウム血症（20[redacted] 年 [redacted] 月以降）の病歴を有する 3[redacted] 歳の中国人女性［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.1（用量拡大期）及び付録 12.2.4.4（用量拡大期）を参照］。治験薬投与中に症状を伴わない Grade 3 の心電図 QTc 間隔延長が認められ、循環器医によって低カルシウム血症が交絡する一貫性のない心電図 QTc 間隔延長と評価された。投与 127 日に Grade 2 の腎機能不全を伴う Grade 3 の症候性の急性心不全（重篤な有害事象）が発現し、治験薬の投与が中断された。腎不全は利尿剤及び低用量のドーパミンによる治療で改善した。内分泌科医は、急性心不全の潜在的な原因として副甲状腺機能低下症に関連する低カルシウム血症を疑った。重篤な有害事象のため AZD9291 投与は中止された。本事象は AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された。［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。当該患者に認められた低カルシウム血症は医学的治療により補正され、追跡調査で行われた心エコーでは、慢性的な低カルシウム血症の補正後に心機能が徐々に改善したことが示された。データカットオフ時点では、当該の重篤な有害事象は未回復であった。
- [redacted]：28 日間の追跡調査期間中、40 mg 群の 1 例に Grade 1 のうっ血性心不全が非重篤な有害事象として発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。20[redacted] 年から高血圧の既往歴を有する 7[redacted] 歳男性［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.1（用量拡大期）及び付録 12.2.4.4（用量拡大期）を参照］。ベースラインの MUGA スキャンでは左室駆出率は 58%であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.10.4（用量拡大期）を参照］。病勢進行による AZD9291 投与中止に至る前に AZD9291 の投与を 42 日間受けた［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.1（用量拡大期）を参照］。AZD9291 投与中止後 17 日目（投与 59 日）に胸痛及び呼吸困難が発現した。トロポニン値の上昇が認められ、Grade 3 の重篤な有害事象として心筋梗塞と診断された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。当該患者は入院し、投与 68 日に

Grade 1 の有害事象としてうっ血性心不全が記録された。患者はステント留置術を受けた。本重篤な有害事象及び有害事象は、AZD9291 との因果関係が否定された。データカットオフの時点で、当該患者はうっ血性心不全から回復していなかった。重篤な有害事象である心筋梗塞からは回復したが後遺症があった。また当該患者では心筋梗塞も報告された。個別症例の詳細は、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 11.4.2.2 項に記載する。

- [redacted]：160 mg 群の 1 例に Grade 1 の症候性のうっ血性心不全が発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。高血圧、洞性徐脈及び心房細動の既往歴を有する 6[redacted]歳の女性［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.1（用量拡大期）及び付録 12.2.4.4（用量拡大期）を参照］。ベースラインの心電図では左室駆出率は 50%であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.10.4（用量拡大期）を参照］。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Paired Biopsy コホートで AZD9291 160 mg の投与を開始した。投与 42 日に Grade 1 のうっ血性心不全が発現したが、ベースライン以降の左室駆出率データは得られていない。本有害事象は、AZD9291 との因果関係が否定された。本有害事象に対しフロセミド 20 mg 1 日 1 回（経口）を投与し、データカットオフの時点で治療は継続中、事象は未回復であった。当該患者では Grade 2 の心房細動も報告された（投与 22 日）。この心房細動は定期的な治療を要するもので、うっ血性心不全発現時点で未回復と報告されている。
- [redacted]：28 日間の追跡調査期間中、40 mg 群の 1 例に Grade 2 の肺水腫が非重篤な有害事象として発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。7[redacted]歳のアジア人男性患者。投与 199 日に Grade 4 の重篤な有害事象である敗血症及び精神状態変化のため入院した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.1（用量拡大期）及び付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。治験担当医師は敗血症が肺炎によるものであると判断し、抗生剤による治療を開始し、AZD9291 の投与を中止した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.6（用量拡大期）を参照］。Grade 1 の急性腎機能不全及び Grade 3 の低アルブミン血症も報告された。投与 210 日に Grade 3 の痙攣発作が発現し、レベチラセタムが投与された。投与 212 日に Grade 2 の肺水腫が発現したが、利尿剤投与後に回復した。精神状態変化は入院時から継続し、入院中全体を通して傾眠状態と昏睡が繰り返されていた。20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日、緩和治療を受けるため、当該患者は退院した。重篤な有害事象である敗血症、有害事象である低リン酸血症、低マグネシウム血症、貧血、発作及び肺水腫は、AZD9291 との因果関係が否定された。
- [redacted]：20 mg 群の 1 例に Grade 2 の肺水腫が非重篤な有害事象として発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。患者は 7[redacted]歳アジア人女性である［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.1（用量拡大期）を参照］。AZD9291 との因果関係は否定された。当該患者は本有害事象から回復した。
- [redacted]：160 mg 群の 1 例に重篤な有害事象として発現した Grade 4 のストレス心筋症［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。当該患者は 5[redacted] 歳の白人女性で、誤ってフェンタニルパッチを 2 枚貼付したところ、Grade 3 の重篤な有害事象として麻薬過量投与が発現した。ナロキソンによる治療後にも左半身の脱力は継続しており、重篤な有害事象として Grade 3 の多巣性虚血性脳卒中と診断された。塞栓性脳卒中と考えられ、ヘパリンによる治療が開始された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.6（用量拡大期）を参照］。また、有害事象として Grade 2 の心電図 QTc 間隔延長が認められたが、本事象は同日中に回復した。投与 18 日、症状を

伴う Grade 2 の重篤な有害事象として肺塞栓症及び Grade 2 の重篤な有害事象として胸腔穿刺を要する肺水と診断された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。投与 36 日、病勢進行のため AZD9291 の投与が中止された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.1（用量拡大期）を参照］。翌日、当該患者は低血圧に陥り脈拍触知不能となった。病勢進行及び治療無効のために予定入院に至った。心エコーでは左室駆出率が 15～20%で、たこつぼ型心筋症（Grade 4、重篤な有害事象）と診断された。医学的介入にもかかわらず、病状が悪化し、投与 49 日に死亡した。主な死因は NSCLC の病勢進行と記録された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.3.2.1（用量拡大期）を参照］。剖検は行われなかった。重篤な有害事象である麻薬過量投与、多巣性虚血性脳卒中、たこつぼ型心筋症、肺水、肺塞栓症、有害事象である心電図 QTc 間隔延長は、AZD9291 との因果関係が否定された。個別症例の詳細は、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 11.4.2.2 項に記載する。

QT 間隔の解析

QTcF の中央値にベースラインからの増加がみられ、サイクル 3 の投与 1 日までに横ばいとなった。全用量を考慮した場合、サイクル 3 の投与 1 日における QTcF のベースラインからの変化の中央値は 12.3 ms であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.8.6（用量拡大期）を参照］。影響は用量とともに増大し、20 mg 群及び 40 mg 群ではサイクル 3 の投与 1 日における増加量の中央値がそれぞれ 4.0 ms 及び 9.0 ms であったのに対し、80 mg 群、160 mg 群、240 mg 群ではそれぞれ 12.8 ms、16.0 ms、14.5 ms と報告された。これは、図 7の Visit 7 に図示する。

160 mg 群及び 240 mg 群では、サイクルごとの間隔延長が 20 ms を超える例もみられた。

投与時のいずれかの時点で、合計 26.2%（71/271 例）の患者で 450 ms を超える QTcF 間隔がみられた（表 50）。6 例（2.2%）で 480 ms を超える QTcF 間隔、1 例（0.4%）で 500 ms を超える QTcF 間隔がみられた［522 ms、患者 [redacted]、160 mg 群、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.10.1（用量拡大期）を参照］。

- [redacted]：［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。160 mg 群の 3[redacted]歳中国人女性。当該患者は 19[redacted] 年に甲状腺機能亢進症による甲状腺切除及び 20[redacted]年 [redacted]月から継続する低カルシウム血症の既往歴を有している［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.1（用量拡大期）及び付録 12.2.4.4（用量拡大期）を参照］。治験薬投与中に Grade 3 の無症候性の心電図 QTc 間隔延長が発現し、心臓専門医によって低カルシウム血症が交絡する一貫性のない心電図 QTc 間隔延長と診断された。投与 127 日に Grade 3 の症候性の急性心不全及び Grade 2 の腎機能不全が発現し、治験薬の投与が中断された。腎不全は、利尿剤及び低用量のドーパミンの投与によって改善した。内分泌専門医は、急性心不全の原因としては、副甲状腺機能低下症に関連する低カルシウム血症が疑われると判断した。AZD9291 との因果関係が否定できない重篤な有害事象のために AZD9291 の投与は中止された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。低カルシウム血症は医学的治療により補正された。慢性的な低カルシウム血症の補正後に、追跡調査期間中の心エコー検査結果により、心機能の改善が認められた。データカットオフ時点では、本重篤な有害事象は未回復であった。

投与期間中に QTcF 間隔の 30 ms を超えるベースラインからの延長が 38.4%（104/271 例）の患者に認められた。4 例（1.5%）では、QTcF 間隔の 60 ms を超えるベースラインからの延長が認められた（表 50）。

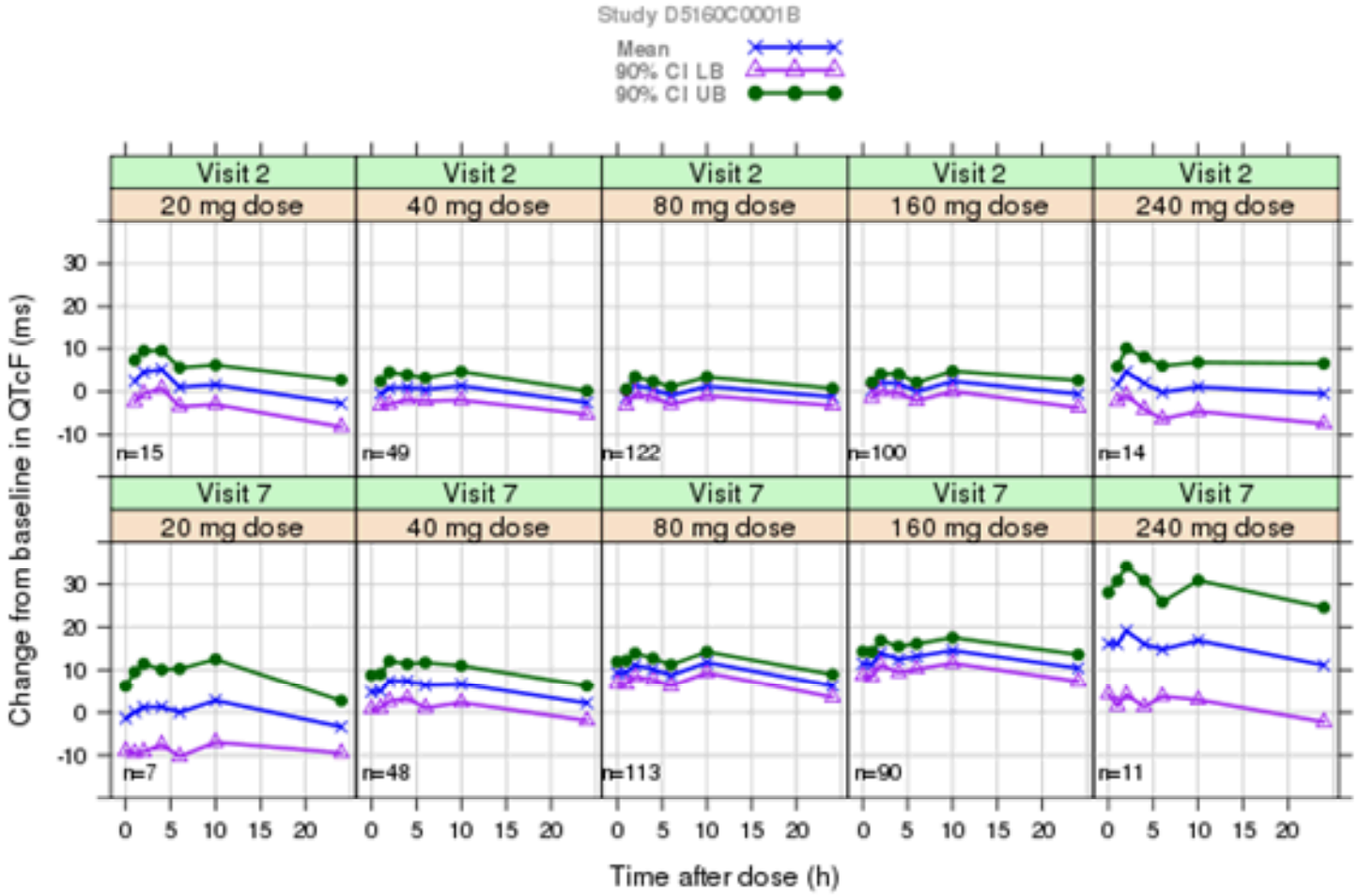
QTc 間隔が 450 ms を超え、QTcF 間隔の 30 ms を超えるベースラインからの延長が報告された患者の割合は、用量の増加に伴って上昇するようであった（表 50）。全用量において、経時的な QTcF の中央値は 450 ms 未満を維持していた［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.8.5（用量拡大期）を参照］。QTcF 間隔のベースラインからの延長が 60 ms を超えた 4 例（1.5%）に基づくと、ベースラインからの QTcF 間隔の 60 ms を超える延長と用量の間に用量反応性は観察されなかった。

表 50　投与期間中の QTcF 間隔（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

	例数（%） 二次治療以降の AZD9291 カプセル群					
	20 mg AZD9291 15 例	40 mg AZD9291 52 例	80 mg AZD9291 97 例	160 mg AZD9291 93 例	240 mg AZD9291 14 例	合計 271 例
投与期間中の下記の値を超える QTcF 値						
>450（ms）[a]	2 (13.3)	6 (11.5)	25 (25.8)	33 (35.5)	5 (35.7)	71 (26.2)
>480（ms）[a]	0	1 (1.9)	2 (2.1)	3 (3.2)	0	6 (2.2)
>500（ms）[a]	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)
投与期間中の下記の値を超える QTcF 延長[b]						
>30（ms）[a]	3 (20.0)	13 (25.0)	37 (38.1)	43 (46.2)	8 (57.1)	104 (38.4)
>60（ms）[a]	0	1 (1.9)	2 (2.1)	1 (1.1)	0	4 (1.5)

a　例数は各分類とも累積数
b　ベースラインから投与期間中の各測定時点までの変化
ベースラインは治験薬投与開始前の最終測定値とした。
QTc は Fridericia 法により補正した。
治験薬投与開始日から投与終了日までに測定した QTcF 値を集計した。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.8.10（用量拡大期）から引用

80 mg 群では、サイクル 3 における QTcF 間隔のベースラインからの変化の中央値は 12.7 ms であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.8.6 を参照）。37 例（38.1%）で QTcF 間隔の 30 ms を超えるベースラインからの延長がみられ、2 例（2.1%）で QTcF 間隔の 60 ms を超えるベースラインからの延長がみられた。QTcF 間隔が 500 ms を超えた患者はなかった（表 50）。



2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.8.6（用量拡大期）から引用

図 7　　QTcF への影響における用量依存性の徴候（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

QT 間隔に関連する心臓関連事象

トルサード ド ポアント/QT 延長（SMQ）に属する心臓関連事象が 3.7%（10/271 例）の患者に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.15（用量拡大期）を参照］。これらの心臓関連事象は、心電図 QT 延長（9 例）及び心電図 QT 間隔異常（1 例）であった。80 mg 群の 2 例（Grade 3 の心電図 QT 延長及び Grade 2 の心電図 QT 間隔異常）及び 160 mg 群の 1 例（Grade 2 の心電図 QT 延長）を除き、重症度は Grade 1 であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。

不整脈（SMQ）に属する有害事象が 1 件報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.14.1（用量拡大期）を参照］。本有害事象は、患者 [redacted] でみられた無脈性電気活動（死亡に至った有害事象）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。

- [redacted]：6[redacted]歳男性で、最初は 240 mg が投与されていたが、事象発現前に 160 mg に減量され、治験薬最終投与から 2 日目すなわち投与 143 日に死亡した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.5.1（用量拡大期）及び表 11.3.3.2.1（用量拡大期）を参照］。個別症例の詳細は、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 11.4 項に記載する。当該患者には高血圧及び 2 型糖尿病の既往歴があった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.4（用量拡大期）を参照］。投与 141 日に無脈性電気活動心停止に至った［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。主な死因は無脈性電気活動、二次的な死因は無酸素性脳損傷とされた［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.3.2.1（用量拡大期）を参照］。この死亡は、AZD9291 との因果関係が否定された。個別症例の詳細は、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 11.4 項に記載する。

QT 間隔に関連する心臓関連事象：日本人集団

<u>二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）</u>

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、トルサード ド ポアント/QT 延長（SMQ）に属する心臓関連事象は 16.7%（4/24 例）に報告された。報告された基本語は全て心電図 QT 延長であり、いずれも軽度（Grade 1、4 例〔16.7%〕）と判断された（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.7.1 及び表 99.3.2.15.1）。

<u>一次治療のカプセル群（用量拡大期）</u>

一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、トルサード ド ポアント/QT 延長（SMQ）に属する心臓関連事象は 20.0%（3/15 例）に報告された。報告された基本語は全て心電図 QT 延長であり、うち 2 例は軽度（Grade 1、2 例〔13.3%〕）、1 例は中等度（Grade 2、6.7%）と判断された（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.7.1 及び表 99.3.2.15.1）。

グループ化事象以外の心臓関連事象

グループ化事象以外で器官別大分類の心臓障害に属する有害事象が 3.3%（9/271 例）の患者に報告された［原データの表からグループ化事象を除いて手動計算した。AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.4（用量拡大期）を参照］。3 例（1.1%）に Grade 1 の有害事象、3 例（1.1%）に Grade 2 の有害事象、3 例（1.1%）に Grade 3 以上の有害事象が発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。心房細動（4/271 例、1.5%）、心筋梗塞（2/271 例、0.7%）、上室性頻脈（2/271 例、0.7%）及び頻脈

（2/271 例、0.7%）を除き、他の全ての基本語は各 1 例のみに報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.4（用量拡大期）を参照］。

用量拡大期を通して、トルサード ド ポアント、突然死、心室性頻脈、心室細動及び粗動の事象は報告されなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.5（用量拡大期）を参照］。Grade 5 の無脈性電気活動は上述したとおりである。失神が 2 例に報告された。

- [redacted]**（80 mg 群）：**投与 43 日に Grade 3 の事象として失神が発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。当該患者には微小下垂体腫瘍の既往歴があった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.4（用量拡大期）を参照］。当該患者で報告された最長 QTcF は 457ms であり、失神発現日の QTcF は 452 ms であった。［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.10.1（用量拡大期）を参照］。本事象は、AZD9291 との因果関係が否定された。
- [redacted]**（40 mg 群）：**投与 362 日に Grade 1 の事象として失神が発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。当該患者には間欠性洞性徐脈及び脳転移の既往歴があった。当該患者で報告された最長 QTcF は 427 ms であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.10.1（用量拡大期）を参照］。投与 335 日の QTcF は 390 ms、及び投与 380 日の QTcF は 383 ms であった。本失神は、AZD9291 との因果関係が否定された。

心臓関連事象及び QT データの集団レベル及び個人レベルでの [redacted] 教授による評価は、第 5 部 AZD9291 Expert Reports on Cardiac Events in Clinical Studies を参照のこと。

AURA 試験の第 I 相パートの二次治療以降 80 mg 錠剤群の 1 例で失神が報告された。

- [redacted]**（80 mg 群）：**投与 276 日に、Grade 1 の事象として失神が発現した。同日に Grade 2 の食中毒も発現したことから、明らかに AZD9291 以外の原因が存在すると考えられた［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。当該患者には、心房細動、深部静脈血栓症及び肺塞栓症の既往歴があった。当該患者で報告された最長 QTcF は 451 ms であった。投与 260 日の QTcF は 433 ms、及び投与 302 日の QTcF は 429 ms であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.10.1（用量拡大期）を参照］。失神及び食中毒のいずれも、AZD9291 との因果関係が否定された。

2.7.4.2.1.5.6 眼に対する影響

第 II 相試験

注目すべき有害事象の眼に対する影響（グループ化事象）に含まれる基本語については、ISS 表 3.2.8.1 を参照。これらは、結膜障害、角膜障害、涙器障害、眼窩周囲障害及び眼瞼障害の狭域の SMQ である。個々の患者は下記サブグループの 1 つ又は複数に該当する場合がある。

眼に対する影響（グループ化事象）は、合計 11.2% (46/411 例）の患者に報告され、第 II 相試験 2 試験における分布は同程度であった（ISS 表 3.2.8.2 を参照）。具体的には、眼に対する影響の結膜障害（SMQ）は 9.5% (39/411 例）、角膜障害（SMQ）は 0.7% (3/411 例）、涙器障害（SMQ）は 6.6% (27/411 例）及び眼窩周囲/眼瞼障害（SMQ）は 1.7% (7/411 例）であった。

眼に対する影響（グループ化事象）の主な基本語は、眼乾燥（5.6%、23/411 例）及び結膜炎（2.9%、12/411 例）であった。他に発現率が 2%以上の基本語の報告はなかった（ISS 表 3.2.8.2 を参照）。

眼に対する影響（グループ化事象）は、Grade 1 が 8.8%（36/411 例）、Grade 2 が 2.4%（10/411 例）の患者に報告された（ISS 表 3.2.8.3 を参照）。

重篤な有害事象、Grade 3 以上の事象（ISS 表 3.4.1 及び表 3.2.5 を参照）及び角膜びらん又は角膜潰瘍形成の事象は報告されなかった。眼に対する影響（グループ化事象）のうち 26 例（6.3%）で治療が行われた。AZD9291 80 mg の投与中止に至った有害事象は報告されなかった（ISS 表 3.2.8.10.3 を参照）。1 例（[redacted]）で角膜炎が発現し、休薬及び減量に至った。

眼に対する影響（グループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 36.5 日（範囲 1～249 日）であった（ISS 表 3.2.8.5.3 を参照）。

角膜障害が 3 件報告された（ISS 表 3.2.8.2 を参照）。AURA 試験の第 II 相延長コホートでは Grade 1 の点状角膜炎が 1 例に報告され（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 11.3.2.8.2 及び表 11.3.2.3.1 を参照）、治験薬との因果関係が否定された（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1 を参照）。Grade 2 の角膜炎が 2 例（AURA 試験の第 II 相延長コホートで 1 例[[redacted]]、AURA2 試験で 1 例[[redacted]]）に報告され（表 51及び AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 11.3.2.3.1 を参照）、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1 を参照）。AZD9291 の投与は継続されたが、本事象が悪化することはなかった。当該患者には関連する既往歴はなかった。（注：Grade 2 は角膜炎の基本語に割り当てられる最も低い grade である）。

表 51　　眼に対する影響（グループ化事象）（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）[a]		
グループ化事象／基本語	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg 201 例	AURA2 試験 AZD9291 80 mg 210 例	合計 411 例
眼に対する影響	23 (11.4)	23 (11.0)	46 (11.2)
結膜障害（SMQ）	20 (10.0)	19 (9.0)	39 (9.5)
結膜出血	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.7)
結膜炎	6 (3.0)	6 (2.9)	12 (2.9)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.5)	1 (0.2)
結膜弛緩症	0	1 (0.5)	1 (0.2)
眼乾燥[b]	12 (6.0)	11 (5.2)	23 (5.6)
角膜炎[b]	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
季節性アレルギー	2 (1.0)	0	2 (0.5)
角膜障害（SMQ）	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.7)
角膜炎[b]	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
点状角膜炎	1 (0.5)	0	1 (0.2)
涙器障害（SMQ）	14 (7.0)	13 (6.2)	27 (6.6)
眼乾燥[b]	12 (6.0)	11 (5.2)	23 (5.6)
流涙増加	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)
眼窩周囲及び眼瞼障害（SMQ）	3 (1.5)	4 (1.9)	7 (1.7)
眼瞼炎	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)
眼瞼縁痂皮	1 (0.5)	0	1 (0.2)
眼瞼浮腫	0	2 (1.0)	2 (0.5)
眼窩周囲浮腫	0	1 (0.5)	1 (0.2)

a　注目すべき有害事象の発現例数（%）は、グループ化事象、サブグループ化事象次いで基本語のアルファベット順に表示

b　眼乾燥（基本語）及び角膜炎（基本語）が発現した患者数（%）は、それぞれ結膜障害（SMQ）及び涙器障害（SMQ）又は結膜障害（SMQ）及び角膜障害（SMQ）の双方に含まれるため、本表では同一のデータを 2 回示す。

注目すべき有害事象とは、グループ化された基本語又は個々の基本語を指す。
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/J 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.2.8.2 から引用

日本人集団

第 II 相試験の日本人集団において、眼に対する影響（グループ化事象）は 15.0%（12/80 例）に報告され、AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験における発現率は同程度であった（表 52）。眼に対する影響（グループ化事象）の内訳は、結膜障害（SMQ）が 13.8%（11/80 例）、涙器障害（SMQ）が 7.5%（6/80 例）、眼窩周囲及び眼瞼障害（SMQ）が 3.8%（3/80 例）、角膜障害（SMQ）が 1.3%（1/80 例）であった（表 52）。

眼に対する影響（グループ化事象）は全て Grade 1（8/80 例、10.0%）又は Grade 2（4/80 例、5.0%）であり、重度（Grade 3）以上の事象の報告はなかった（ISS 日本人集団の表 3.2.8.3）。

眼に対する影響（グループ化事象）で報告された主な有害事象は、眼乾燥 6.3%（5/80 例）、結膜炎 5.0%（4/80 例）、次いで眼瞼炎が 3.8%（3/80 例）であった。その他に発現率が 2%以上の基本語はなかった（表 52）。

眼に対する影響（グループ化事象）で、重篤な有害事象、治験薬の休薬、減量又は投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

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

表 52　眼に対する影響（グループ化事象）-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

グループ化事象 / 基本語	例数（%）[a]		
	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg	AURA2 試験 AZD9291 80 mg	合計
	35 例	45 例	80 例
眼に対する影響	5 (14.3)	7 (15.6)	12 (15.0)
結膜障害 (SMQ)	5 (14.3)	6 (13.3)	11 (13.8)
結膜出血	1 (2.9)	0	1 (1.3)
結膜炎	2 (5.7)	2 (4.4)	4 (5.0)
アレルギー性結膜炎	0	1 (2.2)	1 (1.3)
結膜弛緩症	0	1 (2.2)	1 (1.3)
眼乾燥 [b]	3 (8.6)	2 (4.4)	5 (6.3)
角膜炎 [b]	0	1 (2.2)	1 (1.3)
角膜障害 (SMQ)	0	1 (2.2)	1 (1.3)
角膜炎 [b]	0	1 (2.2)	1 (1.3)
涙器障害(SMQ)	3 (8.6)	3 (6.7)	6 (7.5)
眼乾燥 [b]	3 (8.6)	2 (4.4)	5 (6.3)
流涙増加	0	1 (2.2)	1 (1.3)
眼窩周囲及び眼瞼障害 (SMQ)	1 (2.9)	2 (4.4)	3 (3.8)
眼瞼炎	1 (2.9)	2 (4.4)	3 (3.8)
眼瞼浮腫	0	1 (2.2)	1 (1.3)

a　注目すべき有害事象の発現例数（%）は、サブグループ化事象、次いで基本語のアルファベット順に表示
b　眼乾燥（基本語）及び角膜炎（基本語）が発現した患者数（%）は、それぞれ結膜障害（SMQ）及び涙器障害（SMQ）又は結膜障害（SMQ）及び角膜障害（SMQ）の双方に含まれるため、本表では同一のデータを 2 回示す。

注目すべき有害事象とは、グループ化された基本語又は個々の基本語を指す。
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/J 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団 表 3.2.8.2 から引用

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

注目すべき有害事象の眼に対する影響（グループ化事象）に含まれる基本語については、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.1（用量拡大期）を参照。

第 II 相試験での所見は第 I 相試験における観察と一致しており、注目すべき有害事象の眼に対する影響又は眼障害の器官別大分類／基本語に、用量依存性の毒性はみられなかった。

眼に対する影響に含まれる 4 つの SMQ のいずれかに属する有害事象が、患者の 14.0%（38/271 例）に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.2（用量拡大期）を参照］。大多数の患者で Grade 1 であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.15（用量拡大期）を参照］。

眼に対する影響（グループ化事象）の主な基本語は眼乾燥（7.4%、20/271 例）及び結膜炎（1.8%、5/271 例）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.5（用量拡大期）を参照］。

角膜障害（SMQ）は 1 例（0.4%）に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.15（用量拡大期）を参照］。Grade 2 の角膜擦過傷が 240 mg 群の 1 例に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1（用量拡大期）を参照］。用量変更には至らず、患者は回復した。AZD9291 との因果関係は否定された。［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。

重篤な有害事象はなく、AZD9291 の投与中止に至った有害事象の報告もなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1（用量拡大期）及び表 11.3.2.16.2（用量拡大期）を参照］。用量変更に至った有害事象が 3 例（1.1%）、休薬に至った有害事象が 1 例（0.4%）に報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.2（用量拡大期）を参照］。

眼に対する影響（グループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は、全体で 64.0 日（38 例、範囲 2～434 日）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.17（用量拡大期）を参照］。

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期の一次治療カプセル群

80 mg 群の 1 例に Grade 3 の角膜びらんが重篤な有害事象として報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。当該患者では休薬に至った。角膜びらんは当該患者の基礎疾患であるシェーグレン症候群に起因し、AZD9291 との因果関係は否定された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.2.1（用量拡大期）を参照］。個別症例の詳細は、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 11.4.2.2 項に記載する。

AURA 試験の第 I 相パート：日本人集団

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

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、眼に対する影響（グループ化事象）のうち、結膜障害（SMQ）及び涙器障害（SMQ）が 12.5%（3/24 例）、眼窩周囲および眼瞼障害（SMQ）が 4.2%（1/24 例）に報告された。重度（Grade 3）以上の事象はなかった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.15.1）。3 例（80 mg 群 2 例及び 160 mg 群 1 例）で眼乾燥が報告されたが、眼乾燥（基本語）は結膜障害（SMQ）及び涙器障害（SMQ）の双方に含まれるため、当該患者 2 例は 2 回集計されている（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.7.1 及び表 99.3.2.15.1、並びに AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.1［用量拡大期］）。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、眼に対する影響（グループ化事象）のうち、結膜障害（SMQ）が 33.3%（5/15 例）、眼窩周囲および眼瞼障害（SMQ）が 20.0%（3/15 例）に報告された。重度（Grade 3）以上の事象はなかった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.15.1）。

2.7.4.2.1.5.7 肝胆道系障害又は肝機能に関する血液生化学検査

試験への参加にあたり、下記に示す肝胆道系に関連する除外基準のいずれかに該当する患者は除外した。

- 肝転移がない場合、ALT が基準値上限の 2.5 倍を超える患者又は肝転移がある場合、基準値上限の 5 倍を超える患者
- 肝転移がない場合、AST が基準値上限の 2.5 倍を超える患者又は肝転移がある場合、基準値上限の 5 倍を超える患者
- 肝転移がない場合、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者。ジルベール症候群（非抱合型高ビリルビン血症）と確認されている場合又は肝転移がある場合、基準値上限の 3 倍を超える患者

第 II 相試験

第 II 相試験で器官別大分類の臨床検査（表 54）及び器官別大分類の肝胆道系障害（ISS 表 3.2.2 を参照）に属する特定の肝胆道系有害事象が報告された患者は 6.6%未満であり、肝機能に関する血液生化学検査の個々の検査値に対する異常がみられた患者は 20%未満であった（表 55）。報告された肝胆道系事象／肝機能に関する血液生化学検査異常（本項に要約）の解析結果は、第 II 相試験の肝臓関連臨床検査データと併せて考察した。全体的な評価では、薬物性肝障害のリスク上昇は確認されなかった。

器官別大分類の肝胆道系障害及び臨床検査（肝臓関連）に属する有害事象

ベースラインとの比較における臨床検査値の異常は、その事象が重篤な有害事象の基準のいずれかに該当した場合、又は、病勢進行によることが明らかである場合を除き、その事象が AZD9291 の投与中止の理由となった場合にのみ有害事象として報告することとした。

器官別大分類の肝胆道系障害に属する有害事象は、10/411 例（2.4%）で報告された（ISS 表 3.2.2 を参照）。6 例の有害事象が軽度（Grade 1、1.5%）、1 例の有害事象が中等度（Grade 2、0.2%）であった。Grade 3 以上の事象が発現した症例を表 53に示す。

表 53　CTCAE Grade 3 以上の肝胆道系有害事象（FAS）（第 II 相試験）

被験者番号	基本語	重篤／非重篤	死亡	因果関係（治験担当医師の判断）	CTCAE Grade	関連する既往歴
[redacted]	黄疸	重篤	なし	なし	3	肝転移
	血中ビリルビン増加（器官別大分類「臨床検査」）	重篤	なし	なし	4	
[redacted]	肝障害	重篤	あり	なし	5	肝転移
[redacted]	肝機能異常	重篤	なし	あり	3	肝機能障害の既往歴があり、ジクロフェナクナトリウムの投与を受けていた。治験担当医師はこれらを肝機能障害の原因から除外できなかった。以前、ジクロフェナクによる ALT/AST 増加が発現したことがあるため、ジクロフェナクが実際の他の要因であると判断された。
[redacted]	薬物性肝障害	重篤	なし	あり	3	C 型肝炎

2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1 及び 12.2.4.3.1 、AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1 及び 12.2.4.3.1 から引用

Grade 3 以上の事象の個別症例の詳細は、AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 11.4 項及び AURA2 試験の治験総括報告書 11.4 項に記載する。本概要における患者 [redacted] の詳細は2.7.4.2.1.5.5項を参照。

器官別大分類の臨床検査（肝臓関連）に基づくと、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の有害事象は患者の 6.6%（27/411 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象は患者の 6.3%（26/411 例）、血中ビリルビン増加の有害事象は患者の 1.5%（6/411 例）で報告された（表 54）。

表 54　器官別大分類の臨床検査（肝臓関連）に属する有害事象（FAS）（第 II 相試験）

臨床検査の肝臓関連有害事象	CTCAE Grade（例数［%］） 411 例				
	全 Grade	1	2	3	4
AST 増加	26 (6.3)	21 (5.1)	4 (1.0)	1 (0.2)	0
ALT 増加	27 (6.6)	19 (4.6)	3 (0.7)	5 (1.2)	0
血中ビリルビン増加	6 (1.5)	3 (0.7)	2 (0.5)	0	1 (0.2)
ALP 増加	11 (2.7)	4 (1.0)	6 (1.5)	1 (0.2)	0

ALP：アルカリホスファターゼ、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
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.2.4 から引用

2 例が肝臓関連有害事象で入院した（[redacted] 及び [redacted]）。2 例が（[redacted] 及び [redacted]）がアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加により休薬し、1 例（0.2%）（[redacted]）が薬物性肝障害により治験薬の投与を中止した。休薬に至った肝臓関連有害事象が 7 例に認められた（AURA 試験の第 II 相延長コホート：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]、AURA2 試験：[redacted] 及び [redacted]）（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の治験総括報告書を参照）。

器官別大分類の肝胆道系障害及び臨床検査（肝臓関連）に属する有害事象：日本人集団

第 II 相試験の日本人集団において、器官別大分類で肝胆道系障害に属する肝機能障害の有害事象が 2.5%（2/80 例）に報告された（ISS 日本人集団の表 3.2.2）。1 例（1.3%）の事象は軽度（Grade 1）、もう 1 例（1.3%）の事象は重度（Grade 3）であった（ISS 日本人集団の表 3.2.4）。Grade 3 の肝機能異常を発現した患者 [redacted] の詳細は、2.7.4.2.1.5.7項「*総ビリルビン増加を伴うアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Hy's Law の評価）*」に記載した。

器官別大分類の臨床検査（肝臓関連）に属する有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 11.3%（9/80 例）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 11.3%（9/80 例）に報告された（ISS 日本人集団の表 3.2.4）。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のほとんどは軽度（Grade 1、5 例〔6.3%〕）又は中等度（Grade 2、2 例〔2.5%〕）であった。重度（Grade 3）は 2 例（2.5%、[redacted] 及び [redacted]）に報告された（ISS 日本人集団の表 3.2.4）。患者 [redacted] の詳細は2.7.4.2.1.5.7項*「総ビリルビン増加を伴うアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Hy's Law の評価）」*に記載した。

- [redacted] **(AZD9291 80 mg、AURA 試験第 II 相延長コホートの三次治療以降群、基本語：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)**：6[redacted] 歳の日本人男性患者がアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を投与 106 日に発現し、投与 125 日に回復した。治験薬は一時的に休薬された。当該事象は重度かつ治験薬との因果関係が否定できないと判断された。（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1）。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のほとんどは軽度（Grade 1、6 例〔7.5%〕）又は中等度（Grade 2、2 例〔2.5%〕）であり、重度（Grade 3）は 1 例（1.3%、[redacted]）でみられた（ISS 日本人集団の表 3.2.4）。

肝機能に関する血液生化学検査

第 II 相試験の投与時における、肝機能に関する検査値のベースラインからの Grade の最大変化を表 55に示す。このシフトテーブルは、投与時に Grade がベースラインから 3 grade 変化した患者の割合が僅かであったことを示している。大多数の患者で、投与時の肝機能に関する検査値にベースラインからの変化はみられなかった。ベースラインからの変化の大多数が軽度～中等度であった（ISS 表 3.7.12 を参照）。

表 55　投与期間中の CTCAE Grade の最大変化 ベースラインからの悪化（FAS）（第 II 相試験）

肝機能に関する検査値	Grade の変化 [a] 合計 例数/全例数（%）	1 Grade の変化 [a] 例数/全例数（%）	2 Grade の変化 [a] 例数/全例数（%）	3 Grade の変化 [a] 例数/全例数（%）	4 Grade の変化 [a] 例数/全例数（%）
AST 増加	63/409 (15.4)	55/409 (13.4)	7/409 (1.7)	1/409 (0.2)	0
ALT 増加	64/410 (15.6)	54/410 (13.2)	6/410 (1.5)	4/410 (1.0)	0
ALP 増加	67/409 (16.4)	60/409 (14.7)	6/409 (1.5)	1/409 (0.2)	0
総ビリルビン増加	34/408 (8.3)	25/408 (6.1)	7/408 (1.7)	2/408 (0.5)	0

ALP：アルカリホスファターゼ、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
a　治験薬投与開始時から投与終了後 28 日以内に得られた臨床検査値を集計し、最大 CTCAE Grade を用いた。ベースラインは治験薬投与開始前の最終検査値とした。
割合（%）の算出には、ベースライン及びベースライン後の検査値が得られている例数を用いた。
CTCAE Grade の悪化例のみを集計した（投与期間中の最大 CTCAE Grade がベースラインよりも上昇）。
CTCAE version 4.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.7.12 から引用

AURA 試験の第 II 相試験では、ジルベール症候群の既往歴を有する患者 1 例（[redacted]）が登録された。AZD9291 投与中に臨床的に重要なビリルビン値の変化は認められなかった。

肝機能に関する血液生化学検査：日本人集団

第 II 相試験の日本人集団の投与時における、肝機能に関する検査値のベースラインからの Grade の最大変化を表 56に示す。大多数の患者で、投与時の肝機能に関する検査値におけるベースラインからの Grade の変化はみられなかった。日本人集団において、ベースラインからの変化の大多数は 1 grade（軽度）又は 2 grade（中等度）であり、3 grade 変化した患者は 2 例のみであった。

表 56　投与期間中の CTCAE Grade の最大変化 ベースラインからの悪化-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

肝機能に関する検査値	Grade の変化 [a] 合計 例数/全例数（%）	1 Grade の変化 [a] 例数/全例数（%）	2 Grade の変化 [a] 例数/全例数（%）	3 Grade の変化 [a] 例数/全例数（%）	4 Grade の変化 [a] 例数/全例数（%）
AST 増加	12/79 (15.2%)	10/79 (12.7%)	1/79 (1.3%)	1/79 (1.3%)	0
ALT 増加	13/79 (16.5%)	10/79 (12.7%)	1/79 (1.3%)	2/79 (2.5%)	0
ALP 増加	16/79 (20.3%)	15/79 (19.0%)	1/79 (1.3%)	0	0
総ビリルビン増加	5/79 (6.3%)	2/79 (2.5%)	3/79 (3.8%)	0	0

ALP：アルカリホスファターゼ、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、CTCAE：有害事象共通用語規準
a　治験薬投与開始時から投与終了後 28 日以内に得られた臨床検査値を集計し、最大 CTCAE Grade を用いた。ベースラインは治験薬投与開始前の最終検査値とした。
割合（%）の算出には、ベースライン及びベースライン後の検査値が得られている例数を用いた。
CTCAE Grade の悪化例のみを集計した（投与期間中の最大 CTCAE Grade がベースラインよりも上昇）
CTCAE version 4.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団〔追加解析〕表 3.7.12 から引用

総ビリルビン増加を伴うアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Hy's Law の評価）

第 II 相試験において、Hy's law に合致する患者は特定されなかった。ALT 又は AST とビリルビンの増加が併発した患者 3 例が確認された（試験のいずれかの時点で、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上であった患者。すなわち、必ずしも同時でなくてもよく、試験のいずれかの時点での増加でよい）（[redacted] 及び [redacted] については AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 11.3.7.15 を参照。[redacted] については AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.15 を参照）。いずれの患者も交絡因子を有していた。

- [redacted]：6[redacted] 歳男性患者。肝機能障害の既往歴を有し（試験登録時に肝転移の報告なし）、NSCLC に対する治療を受けていた。AZD9291 の初回投与から 30 日後に Grade 3 の基本語（肝機能異常）が報告された。投与 31 日に治験薬の投与が休薬された。グリチルリチン酸一アンモニウム、グリシン、アミノ酢酸、L-システイン塩酸塩水和物及びウルソデオキシコール酸が静脈内投与された。治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、患者は発熱のためジクロフェナクナトリウムを投与されていたため、これを原因として除外することはできなかった。当該患者ではジクロフェナクによりアラニンアミノトランスフェラーゼ増加／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現したことがあるため、ジクロフェナクが実際のもう 1 つの原因と考えられた。
- [redacted]：本試験に登録された肝転移を有する 6[redacted]歳のアジア人男性。投与 6 日に Grade 2 の下痢、投与 64 日に Grade 2 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を伴う Grade 4 の血中ビリルビン増加が重篤な有害事象として発現した。投与 65 日に休薬に至った。投与 69 日に内視鏡的胆道ドレナージが行われ、Grade 1 の嘔吐も発現したが、投与 75 日に AZD9291 の投与が再開された。投与 86 日には Grade 1 の食欲減退が報告された。投与 141 日に Grade 3 の黄疸及び Grade 3 の腎不全が認められた。この時点では、下痢、嘔吐及び食欲減退の有害事象は継

続していた。下痢及び食欲減退のみが AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された。投与 120 日に病勢進行のため AZD9291 の投与が中止された。

- [redacted]：3[redacted] 歳男性患者。関連する既往歴はなく、NSCLC に対する治療を受けていた。AZD9291 の投与 209 日に Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、投与 245 日に Grade 2 の血中ビリルビン増加が報告された。これらの事象により、投与 238 日に休薬した。当該患者の CT スキャンを評価したところ、総胆管及び肝内胆管の拡張が認められ、本閉塞を改善するため胆管ステントを挿入した。胆管細胞診の結果、クラス II に分類された。CT スキャンから、胆管だけでなく膵頭部周辺でも病勢進行が示唆された。これらの事象は、データカットオフ時点で未回復であり、AZD9291 との因果関係は否定できないと判断された。

日本人集団

日本人集団において、2 例（[redacted] 及び [redacted]）で総ビリルビン増加を伴うアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がみられた。詳細は上述した。

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

器官別大分類の肝胆道系障害及び臨床検査（肝臓関連）に属する有害事象

肝機能に関連する有害事象は、器官別大分類の肝胆道系障害及び臨床検査で同程度の頻度で報告されており、AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期における有害事象の重症度は、第 II 相試験の重症度と同様であった。

器官別大分類の肝胆道系障害に属する有害事象は、患者の 2.6%（7/271 例）で報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.4（用量拡大期）を参照］。Grade 3 以上の有害事象は、患者の 1.5%（5/271 例）で報告され、胆管炎（Grade 3：1 例［0.4%］）、胆嚢炎（Grade 4：1 例［0.4%］）、肝機能異常（Grade 3：1 例［0.4%］）及び肝炎（Grade 3：1 例［0.4%］）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。

器官別大分類の臨床検査（肝臓関連）に属する有害事象として、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7.0%、19/271 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.9%、16/271 例）及び血中ビリルビン増加（0.7%、2/271 例）が報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.4（用量拡大期）を参照］。

器官別大分類の臨床検査（肝臓関連）に属する Grade 3 以上の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3：4 例［1.5%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3：2 例［0.7%］）及び血中ビリルビン増加（Grade 3：1 例［0.4%］）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。2 例にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の双方の有害事象が発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。

器官別大分類の肝胆道系障害に属する重篤な有害事象が 2 例（0.7%）の患者に報告された（80 mg 群及び 160 mg 群で各 1 例）。各 1 例に胆管炎（患者 [redacted]）及び胆嚢炎（患者 [redacted]）が発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1（用量拡大

期）及び付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。これらの個別症例の詳細は、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 11.4.2.2 項に記載する。

休薬に至った有害事象として、胆嚢炎（1 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例）及び血中ビリルビン増加（1 例）が報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.11（用量拡大期）を参照］。1 例では肝機能異常のため減量に至った［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.12（用量拡大期）を参照］。投与中止に至った有害事象として、胆管炎（1 例）、肝炎（1 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 例）及び血中ビリルビン増加（1 例）が報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.5.1.1（用量拡大期）を参照］。これらの個別症例の詳細は、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 11.4.2.3 項に記載する。

AURA 試験の第 I 相パートにおいて Hy's law に合致する患者は特定されなかった。患者 3 例（患者 [redacted] 及び [redacted]：AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期、[redacted]：AURA 試験の第 I 相パート用量漸増期）で、総ビリルビン増加を伴う ALT 又は AST の増加（試験のいずれかの時点で、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上）が認められた。本事象は交絡因子を有していた。個別症例の詳細は2.7.4.2.1.5.7項「*肝機能に関する血液生化学検査*」に記載する。

器官別大分類の肝胆道系障害及び臨床検査（肝臓関連）に属する有害事象：日本人集団

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

日本人集団における二次治療以降の AZD9291 カプセル群において、器官別大分類で肝胆道系障害に属する肝機能障害の有害事象の報告はなかった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.4.1）。

器官別大分類の臨床検査（肝臓関連）に属する主な有害事象として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 25.0%（6/24 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 20.8%（5/24 例）に報告された（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.4.1）。報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は全て軽度（Grade 1）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は軽度（Grade 1、4 例〔16.7%〕）又は中等度（Grade 2、1 例〔4.2%〕）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.7.1）。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、器官別大分類で肝胆道系障害に属する肝機能障害の有害事象として、肝機能異常及び高ビリルビン血症が各 6.7%（1/15 例）に報告され、両事象とも軽度（Grade 1）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.7.1）。

器官別大分類の臨床検査（肝臓関連）に属する主な有害事象として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 20.0%（3/15 例）に報告された（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.4.1）。報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は全て軽度（Grade 1、各 3 例〔20.0%〕）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.7.1）。

AURA 試験の第 I 相パート（日本人を対象とした Cytology コホート）

器官別大分類の肝胆道系障害及び臨床検査（肝臓関連）に属する有害事象

器官別大分類の肝胆道系障害に属する有害事象として Grade 3 の肝機能異常が 1/28 例（3.6%）で報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の表 97.3.2.4 及び表 97.3.2.7 を参照］。器官別大分類の臨床検査では、肝臓関連の有害事象は報告されなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書の表 97.3.2.4 を参照］。

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

肝機能に関する血液生化学検査

AZD9291 投与中、肝機能に関する血液生化学検査で、臨床的に重要な変化はみられなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.7.2（用量拡大期）を参照］。患者の大多数で、AZD9291 投与中に ALT 及び AST の中央値に臨床的に重要な変化はみられなかった［それぞれ AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 図 11.3.7.8.1.1（用量拡大期）～図 11.3.7.8.1.5（用量拡大期）、図 11.3.7.8.2.1（用量拡大期）～図 11.3.7.8.2.5（用量拡大期）を参照］。

AZD9291 投与中にアルカリホスファターゼ又は総ビリルビンに重要な傾向は認められなかった［アルカリホスファターゼ：AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 図 11.3.7.8.3.1（用量拡大期）～図 11.3.7.8.3.5（用量拡大期）を参照］、［総ビリルビン：AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 図 11.3.7.8.5.1（用量拡大期）～図 11.3.7.8.5.5（用量拡大期）］。しかし、サイクル 1 以降にアルカリホスファターゼが軽微に低下した可能性があった。

表 57に肝機能に関する検査値におけるベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化を示す。

表 57　血液生化学検査に基づく投与期間中の最大 CTCAE Grade（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

	例数（%） 投与期間中の最大 CTCAE Grade[a]				
肝機能に関する検査値	0	1	2	3	4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（270 例）	199 (73.7)	65 (24.1)	2 (0.7)	4 (1.5)	0
アルカリホスファターゼ （270 例）	176 (65.2)	72 (26.7)	14 (5.2)	8 (3.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ（270 例）	220 (81.5)	45 (16.7)	1 (0.4)	4 (1.5)	0
ビリルビン（270 例）	251 (93.0)	14 (5.2)	4 (1.5)	1 (0.4)	0

a　治験薬の初回投与日から最終投与日までに得られた臨床検査値を集計した。
ベースラインは治験薬投与開始前の最終検査値とした。
割合（%）の算出には、ベースライン及びベースライン後の検査値が得られている例数を用いた。
CTCAE Version 4.1　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.7.3（用量拡大期）から引用

AURA 試験の第 I 相パート（用量拡大期）では、ジルベール症候群の既往歴を有する患者 1 例（[redacted]）が登録された。AZD9291 投与中に臨床的に重要なビリルビンの変化は認められなかった。

総ビリルビン増加を伴うアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Hy’s Law の評価）

AURA 試験の第 I 相パートにおいて Hy’s Law に合致する患者は特定されなかった。患者 3 例でビリルビンとトランスアミナーゼ双方の臨床検査値が上昇し、Hy’s Law の可能性があると判断された。これらの患者には他の原因が存在したため、いずれの患者も確実に Hy's Law であるとは判断できなかった。

- [redacted]**（20 mg 群）：5**[redacted] 歳の男性患者。試験登録時、肝転移が認められた。当該患者は治験薬の最終投与から 8 日目すなわち投与 29 日に死亡した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.3.2.1（用量漸増期）を参照］。当該患者は投与 14 日に呼吸困難、低血圧及び冷汗のため入院した。胸部 X 線検査で新規の右胸水が認められた。Pig-tail カテーテルを挿入したところ、漿液血性の胸水約 2 L の排液が認められた。細胞学的検査では、病勢進行を示唆する悪性細胞が認められた。当該患者は当初病状が改善したが、投与 15 日には胸部 CT 所見より右肺の肺炎と診断され、投与 21 日に集中治療室に移送された。抗生剤による治療が行われたが、病状は悪化し、脈拍触知不能を伴う重篤な低血圧が複数回発現したため、蘇生法及び昇圧剤により治療した。これらの症状は、投与 22 日に発現した肺炎、播種性血管内凝固及び肝酵素増加に続発する敗血症と診断された。肝酵素の増加は、複数回発現した重篤な低血圧及び低酸素症と時間的に関連があり、投与 24 日には最高値（基準値上限の 5 倍を超える ALT/AST 値、基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン値が同時に認められた）に達した。緩和治療が開始されたが、投与 29 日に死亡した。主な死因は肺炎、副次的な死因は敗血症と報告された。当該患者は、原疾患に関連する死亡と治験担当医師により判断されたが、本有害事象の発現時期と治験薬投与との時間的関連性の観点から、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.3.2.1（用量漸増期）及び表 11.3.3.2.2（用量漸増期）を参照］。個別症例の詳細は、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 11.4.1.1 項に記載する。
- [redacted]**（カプセル剤 40 mg 群）：5**[redacted] 歳の女性患者。試験登録時に肝転移（胆嚢を含む）及び腹水を有しており、投与 460 日に、基準値上限の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加とともに基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン増加が発現した。投与 250 日に RECIST に基づく進行が認められた。投与 421 日に、最大 Grade 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が非重篤な有害事象として報告された。投与 474 日に、最大 Grade 3 の血中ビリルビン増加とともに Grade 2 の腹水及び黄疸が非重篤な有害事象として報告され、AZD9291 の投与を中止した。投与 478 日に、肝臓に対し緩和的放射線治療を行った。これらの非重篤な有害事象は、AZD9291 との因果関係が否定された。いずれもデータカットオフ時点で未回復であった。当該患者に関する詳細は、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書に記載する。
- [redacted]**（160 mg 群）：5**[redacted] 歳の女性患者。肝転移で試験に組み入れられ、投与 295 日に基準値上限の 5 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加と基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン増加が併発した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.8.3（用量拡大期）を参照］。同日中に Grade 3 の胆管炎と診断され、AZD9291 の投与は中止された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。胆管炎の事象は、MRI 所見に基づいて膵癌又は膵転移の可能性が高い 2.5 cm の膵臓病変による胆管閉塞に続発して発現した。内視鏡的逆行性胆道膵管造影及び胆管ステントにより治療された。当該事象は

治験薬との因果関係が否定された。個別症例の詳細は、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 11.4.2.3 項に記載する。

2.7.4.2.1.5.8 腎障害又は腎機能に関する血液生化学検査

試験への参加にあたり、下記の腎機能に関連する除外基準のいずれかに該当する患者は除外した。

- クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超え、かつ、クレアチニンクリアランスが 50 mL/分未満の患者（実測値又は Cockcroft-Gault 式により算出した値を用いる）。なお、クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える場合にのみ、クレアチニンクリアランスを評価する。

第 II 相試験

器官別大分類の腎および尿路障害に属する有害事象は、27/411 例（6.6%）で報告された（ISS 表 3.2.2 を参照）（Grade 1 が 21 例［5.1%］、Grade 2 が 4 例［1.0%］、Grade 3 が 2 例［0.5%］に発現した）（ISS 表 3.2.4 を参照）。

休薬に至った腎機能障害（Grade 1）が 1 例に発現し、Grade 3 の尿失禁（[redacted]）が 1 例及び入院に至った重篤な有害事象として Grade 3 の腎不全が 1 例（[redacted]）で報告された（ISS 表 3.2.4、表 3.2.7.3、表 3.4.1 及び表 3.4.3 及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.7.1 を参照）。

- [redacted]：6[redacted]歳のアジア人男性患者。試験登録時に肝転移が認められた。投与 6 日に Grade 2 の下痢が発現した。投与 64 日に、重篤な有害事象として Grade 4 の血中ビリルビン増加が、Grade 2 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を伴って発現した。投与 65 日に休薬に至った。投与 69 日に血中ビリルビンの治療のために内視鏡的逆行性胆管ドレナージが行われた。この時に Grade 1 の嘔吐も発現した。投与 75 日に AZD9291 の投与が再開された。投与 86 日に Grade 1 の食欲減退が報告された。投与 141 日に Grade 3 の黄疸及び Grade 3 の腎不全が認められ、この時点で下痢、嘔吐及び食欲減退の有害事象は未回復であった。下痢及び食欲減退のみが、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された。投与 120 日に病勢進行のため AZD9291 の投与が中止された。
- [redacted]：5[redacted] 歳の白人女性患者。投与 105 日から、Grade 3 の尿失禁が非重篤な有害事象として報告された。AZD9291 の用量は変更せず、尿失禁に対する治療は行わなかった。本事象は、データカットオフ時点で未回復であった。AZD9291 との因果関係は否定された。

投与中止に至った腎関連の有害事象は報告されなかった。

患者集団全体では、AZD9291 投与中に血清クレアチニンの中央値が僅かに上昇し、これに伴ってクレアチンクリアランスの中央値も低下したが、サイクル 1 の早期に安定した。これらの変化は臨床的に重要ではないと判断された（ISS 表 3.7.1 を参照）。器官別大分類の臨床検査（腎関連）に属する主な有害事象として、血中クレアチニン増加が 13/411 例（3.2%）で報告された。最大 Grade 1 が 7/411 例（1.7%）、最大 Grade 2 が 6/411 例（1.5%）であった。1 例が血中クレアチニン増加により休薬した。患者 1 例で Grade 1 の血中尿素窒素増加がみられた（ISS 表 3.2.4 を参照）。

第 II 相試験：日本人集団

第 II 相試験の日本人集団において、器官別大分類の腎および尿路障害に属する有害事象は 3.8%（3/80 例）で発現し、血尿（Grade 1）、頻尿（Grade 1）及び尿閉（Grade 2）が各 1.3%（1/80 例）で報告された（ISS 日本人集団の表 3.2.4）。

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

器官別大分類の腎および尿路障害に属する有害事象は、患者の 11.8%（32/271 例）で報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.4（用量拡大期）を参照］。7.7%（21/271 例）の患者で最大 Grade 1 の有害事象が、2.6%（7/271 例）の患者で最大 Grade 2 の有害事象が発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.4（用量拡大期）及び表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。Grade 3 以上の有害事象は、腎結石症［Grade 3：1 例（0.4%）］、腎不全［Grade 3：1 例（0.4%）］、慢性腎不全［Grade 4：1 例（0.4%）］及び急性腎不全［Grade 4：1 例（0.4%）］［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。

器官別大分類の腎および尿路障害に属する重篤な有害事象は 2 例（0.7%）で報告された。

80 mg 群の 1 例（0.4%）（患者 [redacted]）で、腎不全及び腎機能障害が重篤な有害事象として報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1（用量拡大期）を参照］。当該患者には腎機能不全の既往歴があった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.4（用量拡大期）を参照］。本事象発現時に撮影した X 線画像で、腎臓の閉塞性拡張が認められた。個別症例の詳細は、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 11.4.2.2 項に記載する。

80 mg 群の患者 [redacted] で、投与 283 日に腎不全が重篤な有害事象（Grade 4）として報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1（用量拡大期）を参照］。当該患者には、骨、肝臓、胆嚢及び呼吸器を含む広範な転移（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.14.2（用量拡大期）を参照）及び微小下垂体腫瘍（良性）及び甲状腺機能低下症の既往歴があった。腎不全発生時に下痢及び口内炎（ともに Grade 1）は未回復であったが、Grade 2 以上の有害事象は報告されなかった。しかし、当該患者は腎不全の発現と同日中に死亡し、主な死因は肺癌として報告された（表 11.3.3.2.1 参照）。死亡は、試験対象疾患によるものであると考えられた。腎不全は、AZD9291 との因果関係が否定され、データカットオフ時点で未回復であった。詳細は、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書に記載する。

休薬に至った事象として、慢性腎臓病、腎結石症及び腎不全が各 1 例で報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.11（用量拡大期）を参照］。減量に至った慢性腎不全が 1 例（0.4%）で報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.12（用量拡大期）を参照］。投与中止に至った腎不全が 1 例（0.4%）（患者 [redacted]）で報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.5.1.1（用量拡大期）を参照］。当該患者の簡潔な叙述（第 I 相試験の QT 間隔解析）を2.7.4.2.1.5.5項に記載する。個別症例の詳細は、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 11.4.2.3 項に記載する。

AURA 試験の第 I 相パートの二次治療以降錠剤群

二次治療以降の錠剤群で発現した 1 件（8.3%、1/12 例）の死亡は、腎不全の有害事象に続発するものと判断された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.3.2.2（用量漸増期）を参照］。

- [redacted]：6[redacted]歳の女性患者で、治験薬最終投与から 4 日目すなわち投与 80 日に死亡した。当該患者は菌血症に続発する急性腎障害のため投与 66 日に入院した。当初は改善がみら

れたものの、病状は悪化し、抗生剤投与に続発する急性腎尿細管壊死と診断された。その後に当該患者は死亡した。主な死因は腎不全であった。腎不全は病勢進行に関連があるとは判断されなかった。AZD9291 との因果関係は否定された。

AURA 試験の第 I 相パート：日本人集団

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

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、器官別大分類の腎および尿路障害に属する有害事象（尿閉、Grade 1）は 1 例（4.2%）に報告され、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.7.1 及び AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1〔用量拡大期〕）。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、器官別大分類の腎および尿路障害に属する有害事象（緊張性膀胱、Grade 2）は 1 例（6.7%）に報告され、治験薬との因果関係は否定された（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.7.1 及び AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1〔用量拡大期〕）。

2.7.4.2.1.5.9 上部消化管（及び鼻粘膜）炎症（口内炎を含む）

口内炎（有害事象）

第 II 相試験

AZD9291 80 mg 投与時に患者の 11.9%（49/411 例）で口内炎が報告され、発現率は双方の第 II 相試験で同程度であった［AURA 試験の第 II 相延長コホートで 27/201 例（13.4%）及び AURA2 試験で 22/210 例（10.5%）］（ISS 表 3.2.2 を参照）。

口内炎の初回発現までの期間の中央値は、全体で 43 日（範囲 3～252 日）であった（ISS 表 3.2.8.5.3 を参照）。

報告された口内炎は全て、軽度［Grade 1：41/411 例（10.0%）］又は中等度［Grade 2：8/411 例（1.9%）］であった（ISS 表 3.2.4 を参照）。重度（Grade 3 以上）の有害事象及び重篤な有害事象は報告されなかった（ISS 表 3.4.1 を参照）。

報告された 49 件の口内炎で AZD9291 の投与中止、休薬又は用量変更に至った事象はなかった（ISS 表 3.2.7.1、表 3.2.7.3 及び表 3.5.1 を参照）。

第 II 相試験：日本人集団

第 II 相試験において口内炎は、全体集団で 11.9%（49/411 例）に対し、日本人集団では 23.8%（19/80 例）に報告された（表 58及び表 59）。報告された口内炎は全て軽度（Grade 1、16 例〔20.0%〕）又は中等度（Grade 2、3 例〔3.8%〕）であった（ISS 日本人集団の表 3.2.4）。重篤な有害事象、治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った口内炎の報告はなかった。

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期では、患者の 18.5%（50//271 例）で口内炎が報告された。80 mg 群での口内炎の発現率は 11.3%（11/97 例）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.5（用量拡大期）を参照］。

全用量群における口内炎の初回発現までの期間の中央値は、全体で 60.5 日（範囲 1～581 日）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.6（用量拡大期）を参照］。

報告された口内炎は全て、軽度［Grade 1：36/271 例（13.3%）］又は中等度［Grade 2：14/271 例（5.2%）］であった。重度（Grade 3 以上）の有害事象［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］及び重篤な有害事象は報告されなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1（用量拡大期）を参照］。

AZD9291 の投与中止に至った口内炎は報告されていない。80 mg 群の 1 例が休薬に至り、240 mg 群の 1 例が減量に至った［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.5.1.1（用量拡大期）、表 11.3.2.11（用量拡大期）及び表 11.3.2.12（用量拡大期）を参照］。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

口内炎として Grade 3 の非重篤な有害事象が 160 mg 群の 1 例で報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。

AURA 試験の第 I 相パート：日本人集団

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

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、口内炎は 45.8%（11/24 例）に報告された。報告された口内炎は全て軽度（Grade 1、8 例〔33.3%〕）又は中等度（Grade 2、3 例〔12.5%〕）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.7.1）。重篤な有害事象、治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った口内炎の報告はなかった。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、口内炎は 66.7%（10/15 例）に報告された。報告された口内炎は全て軽度（Grade 1、7 例〔46.7%〕）又は中等度（Grade 2、3 例〔20.0%〕）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.7.1）。160 mg 群 1 例で減量に至った口内炎が報告された（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1〔用量拡大期〕）。重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は休薬に至った口内炎の報告はなかった。

上部消化管（及び鼻粘膜）炎症

第 II 相試験

第 II 相試験の AZD9291 80 mg 投与時に、上部消化管炎症（グループ化事象）が患者の 22.6%（93/411 例）で報告された［口内炎が報告された 11.9%（49/411 例）、口腔咽頭痛が報告された 3.2%（13/411 例）、鼻出血 2.9%（12/411 例）及び嚥下障害 2.4%（10/411 例）を含む］。その他の基本語は全て、患者の 2%以下で報告された（表 58、及び ISS 表 3.2.8.2 を参照）。

19.0%（78/411 例）で報告された上部消化管炎症（グループ化事象）は主に軽度（Grade 1）であり、中等度（Grade 2）又は重度（Grade 3）はそれぞれ 3.4%（14/411 例）及び 0.2%（1/411 例）であった。Grade 3 の事象は胃炎（[redacted]）であり、治験薬との因果関係は否定された（ISS 表 3.2.8.3 を参照）。

重篤な有害事象は 1 例で報告された胃炎（Grade 3、[redacted]）であり、用量変更に至った。投与中止に至った有害事象の報告はなかった（ISS 表 3.4.1、表 3.2.7.1 及び表 3.5.1 を参照）。

上部消化管炎症（グループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 63.0 日（平均 77.3 日；範囲 1～263 日）（ISS 表 3.2.8.5.3 を参照）であった。

上部消化管炎症（グループ化事象）125 件が 93 例に報告された。125 件中の半数未満（57 件、45.6%）が治療を要した（ISS 表 3.2.8.11.3 を参照）。データカットオフ日時点で、これら 125 件中 69 件（55.2%）が回復、12 件（9.6%）が軽快、43 件（34.4%）が未回復と報告されている（ISS 表 3.2.8.7.3 を参照）。

表 58　上部消化管炎症（グループ化事象）（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）[a]		
グループ化事象 サブグループ化事象 基本語	AURA 試験の第 II 相延長コホート AZD9291 80 mg 201 例	AURA2 試験 AZD9291 80 mg 210 例	合計 411 例
上部消化管炎症	45 (22.4)	48 (22.9)	93 (22.6)
口腔以外の上部消化管炎症	17 (8.5)	24 (11.4)	41 (10.0)
嚥下障害	4 (2.0)	6 (2.9)	10 (2.4)
鼻出血	6 (3.0)	6 (2.9)	12 (2.9)
胃潰瘍	1 (0.5)	0	1 (0.2)
胃炎	1 (0.5)	4 (1.9)	5 (1.2)
嚥下痛	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
口腔咽頭痛	4 (2.0)	9 (4.3)	13 (3.2)
口腔内炎症	32 (15.9)	28 (13.3)	60 (14.6)
アフタ性口内炎	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.7)
舌炎	0	1 (0.5)	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	3 (1.5)	5 (2.4)	8 (1.9)
口腔内痛	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.7)
口内炎	27 (13.4)	22 (10.5)	49 (11.9)

a　注目すべき有害事象の発現例数（%）は、サブグループ化事象及び基本語のアルファベット順に表示
注目すべき有害事象とは、グループ化された基本語又は個々の基本語を指す。
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　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.2.8.2 から引用

第 II 相試験：日本人集団

第 II 相試験の日本人集団において、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、その内訳は口内炎が 23.8%（19/80 例）、口腔咽頭痛が 2.5%（2/80 例）、嚥下障害及び鼻出血が各 1.3%（1/80 例）であった（表 59）。

上部消化管炎症（グループ化事象）は全て軽度（Grade 1、20 例〔25.0%〕）又は中等度（Grade 2、3 例〔3.8%〕）であり、重度（Grade 3）以上の事象の報告はなかった（ISS 日本人集団の表 3.2.8.3）。

上部消化管炎症（グループ化事象）で重篤な有害事象、治験薬の減量、休薬又は投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

表 59　上部消化管炎症（グループ化事象）-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%）[a]		
グループ化事象 サブグループ化事象 基本語	AURA 試験の第 II 相延長コホート 35 例	AURA2 試験 45 例	合計 80 例
上部消化管炎症	11 (31.4)	12 (26.7)	23 (28.8)
口腔以外の上部消化管炎症	2 (5.7)	2 (4.4)	4 (5.0)
嚥下障害	0	1 (2.2)	1 (1.3)
鼻出血	1 (2.9)	0	1 (1.3)
口腔咽頭痛	1 (2.9)	1 (2.2)	2 (2.5)
口腔内炎症	9 (25.7)	10 (22.2)	19 (23.8)
口内炎	9 (25.7)	10 (22.2)	19 (23.8)

a　注目すべき有害事象の発現例数（%）は、サブグループ化事象、次いで基本語のアルファベット順に表示
注目すべき有害事象とは、グループ化された基本語又は個々の基本語を指す。
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　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団 表 3.2.8.2 から引用

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

上部消化管炎症（グループ化事象）は、患者の 33.6%（91/271 例）で報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.2（用量拡大期）を参照］。口腔内炎症（サブグループ化事象）では、Grade 1 又は 2 の有害事象がそれぞれ 22.1%（60/271 例）及び 5.5%（15/271 例）の患者に報告された。Grade 3 以上の有害事象は報告されなかった。口腔以外の上部消化管炎症（サブグループ化事象）では、Grade 1、2 又は 3 の有害事象がそれぞれ 11.8%（32/271 例）、3.0%（8/271 例）及び 0.7%（2/271 例）に報告された。Grade 4 以上の有害事象は報告されなかった。発現部位不明の消化管炎症（サブグループ化事象）では、Grade 1、2 又は 3 の有害事象がそれぞれ 5.5%（19/271 例）、0.7%（2/271 例）及び 0.4%（1/271 例）に報告された。Grade 4 以上の有害事象は報告されなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.15（用量拡大期）を参照］。上部消化管炎症（グループ化事象）の発現率は、80 mg 群から 160 mg 群へと用量の増加とともに上昇した［80 mg 群 26.8%（26/97 例）、160 mg 群 44.1%（41/93 例）］［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.2（用量拡大期）を参照］。主な有害事象は口内炎（50/271 例、18.5%）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.5（用量拡大期）を参照］。

重篤な有害事象が 3 例で報告された（嚥下障害が 80 mg 群及び 160 mg 群の各 1 例、食道炎が 160 mg 群の 1 例）［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1（用量拡大期）を参照］。

休薬に至った上部消化管炎症（グループ化事象）が患者の 1.5%（4/271 例）に認められた［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書（用量拡大期） 付録 12.2.7.1 を参照］。

減量に至った口内炎が 1 例（240 mg 群）に認められた［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.12（用量拡大期）を参照］。

投与中止に至った上部消化管炎症（グループ化事象）として嚥下障害が 40 mg 群の 1 例（患者[redacted]）に発現したが［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.5.1.1（用量拡大

期）を参照］、治験薬との因果関係は否定された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.5.2.1（用量拡大期）を参照］。個別症例の詳細は、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 11.4 項に記載する。

上部消化管炎症（グループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は、全体で 43.0 日（91 例；範囲 1～581 日）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.17（用量拡大期）を参照］。

AURA 試験の第 I 相パート：日本人集団

二次治療以降のカプセル群（用量漸増期及び用量拡大期）

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、口腔以外の上部消化管炎症（サブグループ化事象）は 12.5%（3/24 例）に報告された。報告された事象は全て軽度（Grade 1%）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.15.1）。発現部位不明の消化管炎症（サブグループ化事象）の報告はなかった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.15.1）。

一次治療のカプセル群（用量拡大期）

一次治療として AZD9291 カプセル剤の投与を受けた日本人集団において、口腔以外の上部消化管炎症（サブグループ化事象）は 33.3%（5/15 例）に報告された。報告された事象は全て軽度（Grade 1、3 例〔20.0%〕）又は中等度（Grade 2、2 例〔13.3%〕）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.15.1）。発現部位不明の消化管炎症（サブグループ化事象）は 6.7%（1/15 例）に報告された。報告された事象は軽度（Grade 1）であった（AURA 試験の第 I 相パート日本人集団の表 99.3.2.15.1）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、治験薬の早期中止（有害事象又は病勢進行以外）、試験の早期中止、病勢進行による死亡、注目すべき医学的問題（間質性肺疾患、心不全／心筋症、Grade 3 又は 4 の皮膚に対する影響）が認められた個別症例の詳細は、製造販売承認申請書の第 5 部の個々の試験の治験総括報告書に記載されている。

更に、注目すべき医学的問題がみられた全試験の個別症例の詳細を医学的問題別に（ISS Compilation of Medical Topics of Interest in Pooled Safety）に含めた。これらの記述は、関連する治験総括報告書の付録の記載と同一のものである。

追加の個別症例詳細については、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 試験の治験総括報告書並びに第 5 部 5.3.5.3 項 90-Day Safety Update of 2.7.4 Summary of Clinical Safety に記載する。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

AZD9291 投与期間中、血液学検査値及び血液生化学検査値の変化が観察された。これらの変化を治験担当医師から報告された血液学検査値又は血液生化学検査値に関連する有害事象と併せて評価し、患者に対する臨床的に重要なリスクを特定した。

AZD9291 投与期間の初期には血小板、好中球及び白血球の中央値がベースラインと比較して減少した。中央値は最初の低下後に安定し、大多数の患者で Grade の変化がみられないか、1 grade の変化を示した。このように変化の程度が小さかったことからも予測されたとおり、臨床介入を必要とする例は稀であり、対象集団において臨床的に意味のある後遺症は認められなかった。

AZD9291 投与中、他にも血液学検査値及び血液生化学検査値の変化が認められたが、発現までの期間又は事象の臨床経過に関する一定のパターンは特定されなかった。臨床検査値のこのような変化は AZD9291 に関連する副作用とはみなされておらず、臨床上の影響があるとも判断されなかった。

日本人集団における血液学検査及び血液生化学検査は、2 つの第 II 相試験（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）のデータに基づいて評価し、AURA 試験の第 I 相パートのデータの評価は本概要に含めていない。

2.7.4.3.1 血液学検査

本項では、報告された全ての血液学検査値異常事象及び血液学的有害事象を要約する。治験実施計画書の規定に沿って採取した血液検体で確認された検査値異常は、その事象が重篤な有害事象基準を満たす場合、又は病勢進行に起因しない AZD9291 投与中止事象のみ有害事象として報告するよう、治験担当医師に指示していた。

上記基準を満たした場合には、正常範囲から 1 回逸脱しただけの検査値異常であっても臨床検査値解析及び有害事象の要約の双方に含まれている可能性がある。また、投与中止に至らなかった検査値異常でも、非重篤の有害事象として治験担当医師により事象報告された事例がしばしばみられた。

2.7.4.3.1.1 血液学検査値：第 II 相試験

第 II 相試験の主な血液学検査値の変化を表 60（全体集団）及び表 61（日本人集団）に要約し、その詳細を下項で考察する。

表 60 血液学検査に基づく投与期間中の CTCAE Grade の最大変化 ベースラインからの悪化（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%） 411 例 CTCAE Grade の変化 [a]				
検査項目	合計	1	2	3	4
ヘモグロビン（減少）410 例	180 (43.9)	166 (40.5)	13 (3.2)	1 (0.2)	0
血小板（低値）410 例	220 (53.7)	204 (49.8)	11 (2.7)	4 (1.0)	1 (0.2)
白血球（減少）410 例	274 (66.8)	204 (49.8)	65 (15.9)	5 (1.2)	0
好中球（低値）409 例	133 (32.5)	55 (13.4)	64 (15.6)	14 (3.4)	0

a 治験薬投与開始時から投与終了後 28 日以内に得られた臨床検査値を集計し、最大 CTCAE Grade を用いた。ベースラインは治験薬投与開始前の最終検査値とした。
割合（%）の算出には、ベースライン及びベースライン後の検査値が得られている例数を用いた。
CTCAE Grade の悪化例のみを集計した（投与期間中の最大 CTCAE Grade がベースラインよりも上昇）。
CTCAE version 4.0 2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.7.10 から引用

表 61　血液学検査に基づく投与期間中の CTCAE Grade の最大変化（ベースラインからの悪化）-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

	例数（%） 80 例 CTCAE Grade の変化 [a]				
検査項目	合計	1	2	3	4
ヘモグロビン（減少）79 例	40 (50.6)	37 (46.8)	3 (3.8)	0	0
血小板（低値）79 例	45 (57.0)	42 (53.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)
白血球（減少）79 例	61 (77.2)	37 (46.8)	21 (26.6)	3 (3.8)	0
好中球（低値）79 例	32 (40.5)	11 (13.9)	16 (20.3)	5 (6.3)	0

a　治験薬投与開始時から投与終了後 28 日以内に得られた臨床検査値を集計し、最大 CTCAE Grade を用いた。ベースラインは治験薬投与開始前の最終検査値とした。
割合（%）の算出には、ベースライン及びベースライン後の検査値が得られている例数を用いた。
CTCAE Grade の悪化例のみを集計した（投与期間中の最大 CTCAE Grade がベースラインよりも上昇）。
CTCAE version 4.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団〔追加解析〕表 3.7.10 から引用

CTCAE Grade の変化が最も多く認められたのは白血球数における変化（66.8%、274/410 例）であり、49.8%（204/410 例）は Grade 1 に 1 grade 変化した。

次に多く認められた Grade の変化は血小板数における変化（53.7%、220/410 例）であり、49.8%;（204/410 例）は Grade 1 に 1 grade 変化した。個々の検査項目について CTCAE Grade が 4 grade 変化した例は 1 例（血小板数、0.2%）、3 grade 変化した患者は 3.4%以下であった（表 60）。

日本人集団

CTCAE Grade の変化が最も多く認められたのは白血球数（77.2%、61/79 例）においてであり、その多く（37/79 例）は Grade 1 への 1 grade の変化であった。次に多く認められた Grade の変化は血小板数（57.0%、45/79 例）においてであり、その多く（42/79 例）は Grade 1 への 1 grade の変化であった。個々の検査項目について CTCAE Grade が 4 grade 変化した例は 1 例（血小板数、1.3%）であった（表 61）。

ヘモグロビン値

ヘモグロビンの中央値は経時的にも一定しており（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.1 を参照）、40.5%（166/410 例）に投与期間中に 1 grade だけ変化が認められた（表 60）。

ヘモグロビン値が 3 grade 変化した患者は 10 例（2.4%）で、これらの患者のうち 9 例はベースライン時のヘモグロビン値は全て Grade 1 以上であった。CTCAE Grade に 3 grade の変化が認められた患者は 1 例、Grade 4 のヘモグロビン減少が認められた患者はいなかった（表 60、ISS 表 3.7.9 を参照）。ヘモグロビン又は赤血球数の変化のために AZD9291 投与中止に至った患者はなかった（ISS 表 3.5.1 を参照）。

ヘモグロビン値：日本人集団

ヘモグロビンの中央値は経時的にも一定しており（ISS 日本人集団〔追加解析〕表 3.7.1）、46.8%（37/79 例）に投与期間中に 1 grade だけ変化が認められた（表 61）。ヘモグロビン値が 2

grade 変化した患者は 3 例（3.8%）で、これらの患者のベースライン時のヘモグロビン値は Grade 0 が 1 例、Grade 1 が 2 例であった。CTCAE Grade に 3 grade 以上の変化が認められた患者、又は Grade 4 のヘモグロビン減少が認められた患者はなかった（表 61及び ISS 日本人集団〔追加解析〕表 3.7.9）。

血小板数

集団レベルでは、血小板数の中央値は早期サイクルで経時的に減少し、基準値下限近くで安定した（ISS 表 3.7.1 を参照）。図 8に経時的な血小板絶対値の箱ひげ図を示す。

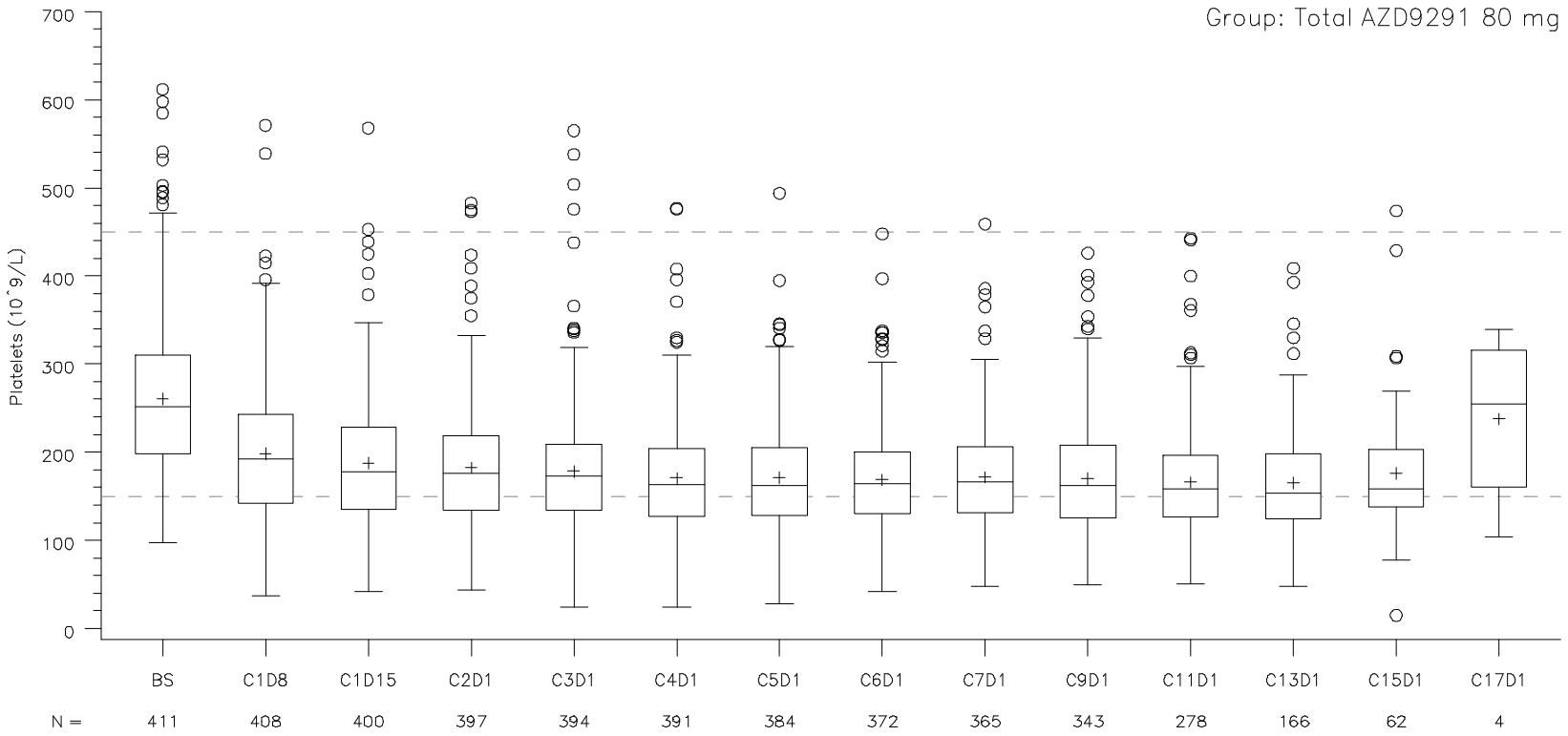
投与期間中のいずれかの時点で血小板数が基準値下限を下回った患者は、ベースライン時の値が基準値下限を下回っていた患者も含めて合計 56.7%（233/411 例）であった（ISS 表 3.7.8 を参照）。患者の 49.8%（204/410 例）の血小板数に 1 grade の変化が認められ、2 grade（2.7%、11/410 例）、3 grade（1.0%、4/410 例）又は 4 grade（0.2%、1/410 例）の変化が認められた患者の割合は低かった（表 60）。血小板数が Grade 4 レベルに下がった患者は 2 例（[redacted] 及び [redacted]）であった（ISS 表 3.7.9 を参照）。うち 1 例のベースライン時の血小板数は Grade 1 であり、1 例は基準値範囲内であった。患者 [redacted] では対症療法は実施せず、出血性事象の併発も報告されていない。患者 [redacted]、付随するコロニー刺激因子、血小板輸血及び輸血により治療を行った。

血小板数が基準値下限を下回った患者においては、16 件の出血性事象の併発が報告され、これらの事象は Grade 1 又は Grade 2 であった（ISE 表 3.7.8 を参照）。

- 患者 [redacted]：ゲフィチニブ及びドセタキセルによる前治療歴を有する 7[redacted] 歳のアジア人女性患者で、試験組み入れ時に呼吸器及びリンパ節に転移を有していた。投与 211 日に Grade 3 の白血球数減少の有害事象（1.8E9/L、ベースライン時 4.0E9/L）、Grade 3 の貧血の重篤な有害事象（89g/L、ベースライン時 111g/L）、Grade 4 の血小板数減少の重篤な有害事象（11E9/L、ベースライン時 284E9/L）、及び Grade 4 の好中球数減少の重篤な有害事象（0.3E9/L、ベースライン時 1.7E9/L）を発現した（いずれも回復せず）。4 事象のいずれにも治療が施された。また、いずれの事象も AZD9291 との因果関係は否定できないと判断された。好中球数減少の有害事象のため、治験薬を 4 日間中断し、80 mg の用量で再開した。ヘモグロビン減少は継続し、サイクル 13 の投与 1 日に 65 g/L まで減少した。サイクル 15 の投与 1 日に治験薬の投与中であったが、80g/L まで回復した。白血球減少も継続し、サイクル 13 の投与 1 日に 1.3E9/L まで低下したが、サイクル 15 の投与 1 日の値は 1.6E9/L であった。好中球数の値は低値が続きサイクル 15 の投与 1 日の値は 0.4E9/L であった。血小板数も低下し、サイクル 15 の投与 1 日の値は 15E9/L であった。

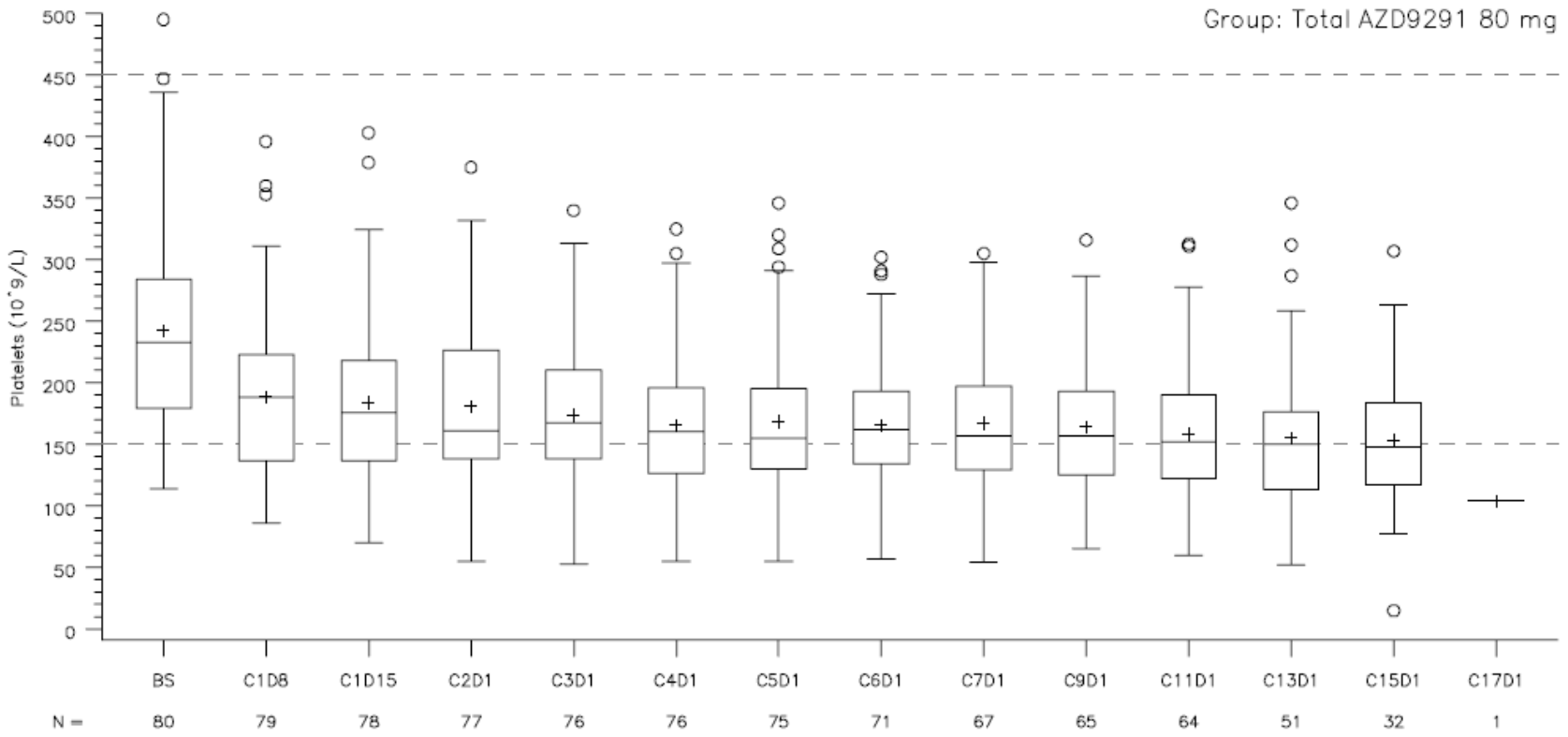
血小板数：日本人集団

日本人集団レベルでは、血小板数の中央値は早期サイクルで経時的に減少し、基準値下限近くで安定した（ISS 日本人集団 表 3.7.1）。図 9に日本人集団における経時的な血小板数絶対値の箱ひげ図を示す。日本人患者の 53.2%（42/79 例）の血小板数に 1 grade の変化が認められ、2 grade 、3 grade 又は 4 grade の変化が各 1.3%（1/79 例）で認められた。（表 61）。



点線はアストラゼネカ社の基準範囲を示す。
箱の中の水平線はデータの中央値、箱の上辺及び下辺はそれぞれデータの第 3 四分位点及び第 1 四分位点、箱の中の+記号は平均を示す。
この箱から上下に伸びている「ひげ」の先端は箱の高さ（四分位範囲）の 1.5 倍以内にあるデータの最大値あるいは最小値を示す。四分位範囲の 1.5 倍を超える全ての外れ値を個々に示す。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 図 3.7.3.1 から引用

図 8　　血液学検査値：血小板絶対値の箱ひげ図（FAS）（第 II 相試験）



点線はアストラゼネカ社の基準範囲を示す。
箱の中の水平線はデータの中央値、箱の上辺及び下辺はそれぞれデータの第 3 四分位点及び第 1 四分位点、箱の中の+記号は平均を示す。
この箱から上下に伸びている「ひげ」の先端は、最も近い分位点から箱の高さ（四分位範囲）の 1.5 倍以内にあるデータの最大値あるいは最小値を示す。四分位範囲の 1.5 倍を超える全ての外れ値を個々に示す。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団〔追加解析〕図 3.7.3.1 から引用

図 9　　血液学検査値：血小板絶対値の箱ひげ図-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

白血球数

集団レベルでは白血球数の中央値に低下がみられ、49.8%（204/410 例）の患者に投与期間中のいずれかの時点で CTCAE Grade に 1 grade の変化が認められた。2 grade（15.9%、65/410 例）又は 3 grade（1.2%、5/410 例）の変化が認められた患者の割合は低かった（表 60）。10 例（2.4%）の白血球数が Grade 3 に低下した。Grade 4 の白血球数減少を発現した患者はなかった。白血球数の変化による AZD9291 投与中止例はなかった（ISS 表 3.7.10 を参照）。

白血球数：日本人集団

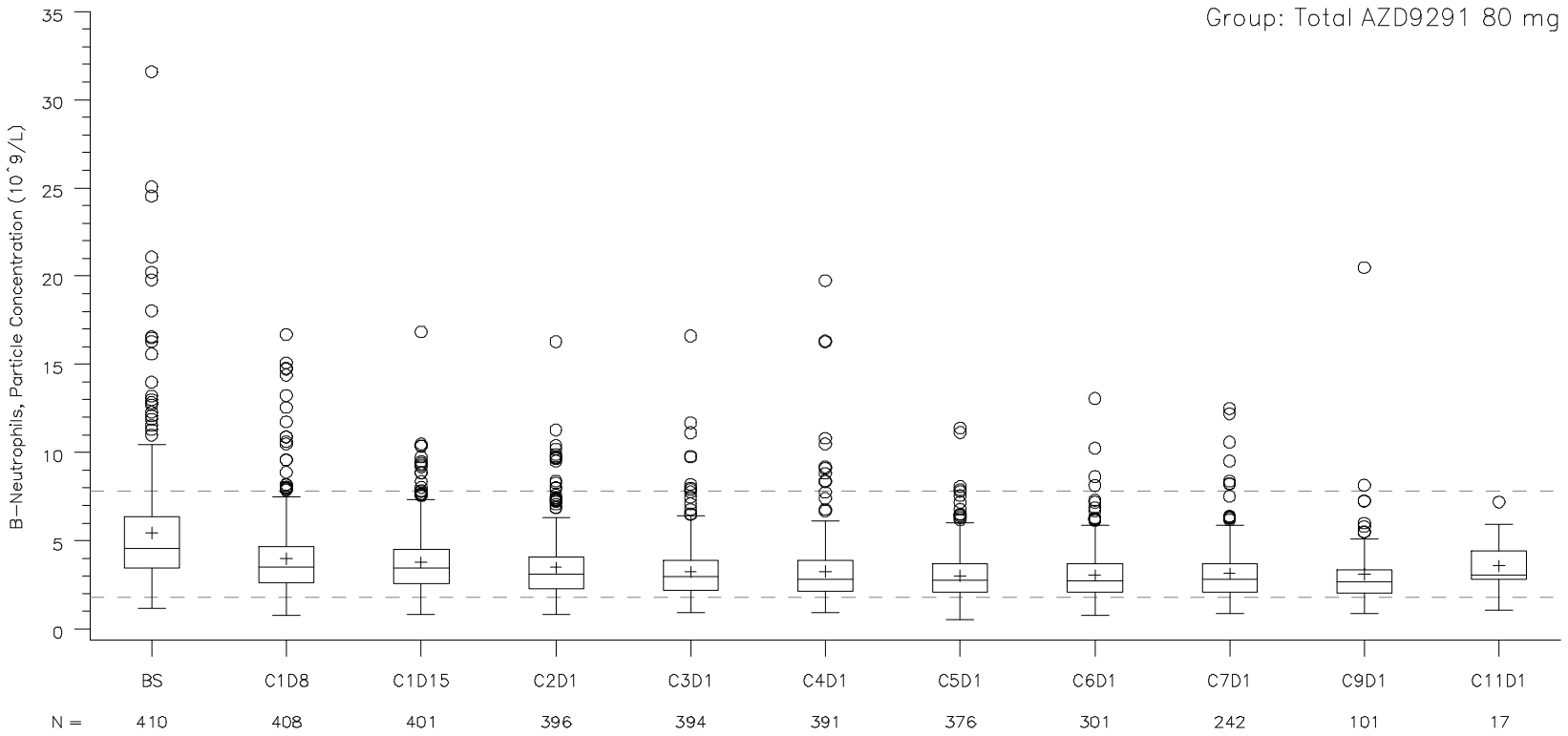
日本人集団レベルでは、白血球数の中央値に低下がみられ（ISS 日本人集団〔追加解析〕表 3.7.1）、46.8%（37/79 例）の患者に投与期間中のいずれかの時点で CTCAE Grade に 1 grade の変化が認められた。2 grade の変化は 26.6%（21/79 例）、3 grade の変化は 3.8%（3/79 例）に認められた（表 61）。3 例（3.8%）の白血球数が Grade 3 に低下した。Grade 4 の白血球数減少が認められた患者はなかった（ISS 日本人集団〔追加解析〕表 3.7.9）。

好中球数

集団レベルでは好中球数の中央値に早期低下がみられ、基準値下限近くで安定化する様子が認められた（ISS 表 3.7.1 を参照）。図 10に経時的な好中球絶対値の箱ひげ図を示す。13.4%（55/410 例）の患者の好中球数に 1 grade の低下が認められ、2 grade（15.6%、64/409 例）又は 3 grade（3.4%、14/409 例）の変化が認められた患者の割合は低かった（表 60）。AZD9291 投与中、4.6%（19/409 例）の患者が Grade 3 の好中球数減少を発現し、1 例が Grade 4 の好中球数減少を発現した（患者［[redacted]］のベースライン値は Grade 1 であった。個別症例概要は「血小板」の項に記載する）（ISS 表 3.7.9 を参照）。

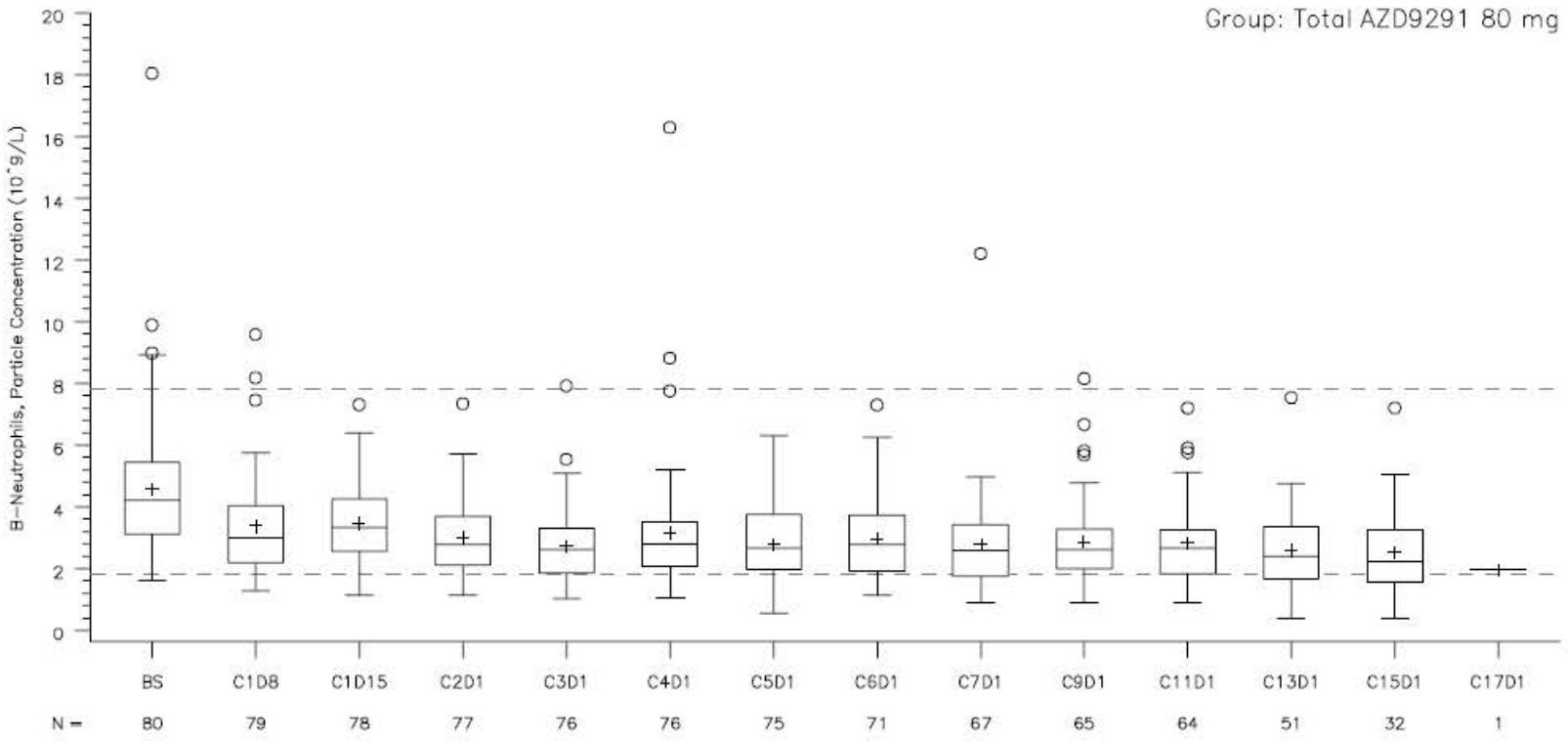
好中球数：日本人集団

日本人集団レベルでは、好中球数の中央値に早期低下がみられ、基準値下限近くで安定化する状態が認められた（ISS 日本人集団 表 3.7.1）。図 11に日本人集団における経時的な好中球絶対値の箱ひげ図を示す。日本人患者の 13.9%（11/79 例）の好中球数に 1 grade の低下が認められ、2 grade（20.3%、16/79 例）又は 3 grade（6.3%、5/79 例）の変化が認められた患者の割合は低かった（表 61）。AZD9291 投与中、合計 7.6%（6/79 例）の患者が Grade 3 の好中球減少を発現し、1.3%（1/79 例）の患者が Grade 4 の好中球減少を発現した（ISS 日本人集団〔追加解析〕表 3.7.9）。



点線はアストラゼネカ社の基準範囲を示す。
箱の中の水平線はデータの中央値、箱の上辺及び下辺はそれぞれデータの第 3 四分位点及び第 1 四分位点、箱の中の+記号は平均を示す。
この箱から上下に伸びている「ひげ」の先端は箱の高さ（四分位範囲）の 1.5 倍以内にあるデータの最大値あるいは最小値を示す。四分位範囲の 1.5 倍を超える全ての外れ値を個々に示す。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 図 3.7.3.2 から引用

図 10　　血液学検査値：好中球絶対値の箱ひげ図（FAS）（第 II 相試験）



点線はアストラゼネカ社の基準範囲を示す。
箱の中の水平線はデータの中央値、箱の上辺及び下辺はそれぞれデータの第 3 四分位点及び第 1 四分位点、箱の中の+記号は平均を示す。
この箱から上下に伸びている「ひげ」の先端は、最も近い分位点から箱の高さ（四分位範囲）の 1.5 倍以内にあるデータの最大値あるいは最小値を示す。四分位範囲の 1.5 倍を超える全ての外れ値を個々に示す。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団〔追加解析〕図 3.7.3.2 から引用

図 11　　血液学検査値：好中球絶対値の箱ひげ図-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

2.7.4.3.1.2 血液学検査関連の有害事象：第 II 相試験

器官別大分類の血液およびリンパ系障害並びに臨床検査に属する有害事象を血液学検査に関連する有害事象として報告した（表 62、ISS 表 3.2.2 を参照）。最も多く報告された基本語は血小板数減少（患者のうち 11.4%）で、主に Grade 1（41/47 例）であった。血小板減少症は 5.4%（22/411 例）に報告され、その大多数が Grade 1（14/22 例）であった。次に多く報告された基本語は 9.7%（40/411 例）に発現した貧血であり、次いで白血球数減少 7.5% （31/411 例）であった。Grade 3 の事象が全体の 2%未満で報告され、Grade 4 の毒性は 2 例に認められた。軽度の汎血球減少症が治験担当医師より 1 件報告され、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。当該事象に対する治療及び AZD9291 に対する処置は行われなかった。AZD9291 の投与継続中に、当該事象は回復した。

表 62 器官別大分類の血液およびリンパ系障害及び臨床検査（血液学検査関連）に属する有害事象（FAS）（第 II 相試験）

器官別大分類	CTCAE Grade［例数（%）］ 411 例				
血液学検査に関連する基本語	全 Grade	1	2	3	4
血液およびリンパ系障害					
貧血	40 (9.7)	19 (4.6)	15 (3.6)	6 (1.5)	0
鉄欠乏性貧血	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
白血球減少症	12 (2.9)	2 (0.5)	7 (1.7)	3 (0.7)	0
リンパ球減少症	5 (1.2)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	0
好中球減少症	17 (4.1)	7 (1.7)	8 (1.9)	2 (0.5)	0
汎血球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
血小板減少症	22 (5.4)	14 (3.4)	4 (1.0)	4 (1.0)	0
臨床検査					
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
好中球数減少	25 (6.1)	4 (1.0)	14 (3.4)	6 (1.5)	1 (0.2)
血小板数減少	47 (11.4)	41 (10.0)	4 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
白血球数減少	31 (7.5)	8 (1.9)	20 (4.9)	3 (0.7)	0

2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.2.4 から引用

日本人集団

第 II 相試験の日本人集団における血液及びリンパ系障害並びに臨床検査に関連する有害事象を表 63に示す。主な有害事象は白血球数減少（21 例、26.3%）でそのほとんどが Grade 2（13 例、16.3%）であった。しかしながら、白血球減少症が認められたのは 7.5%（6/80 例）であった。次に高頻度であった有害事象は血小板数減少（20 例、25.0%）で、次いで好中球数減少（12 例、15.0%）であった。Grade 4 の事象として、好中球数減少及び血小板数減少が各 1 例（0.2%）で報告された。

全体集団と比較して日本人集団における発現率が 10%以上高かった血液及びリンパ系障害並びに臨床検査に関連する有害事象は、血小板数減少（日本人集団 25.0%、全体集団 11.4%）及び白血球数減少（日本人集団 26.3%、全体集団 7.5%）であった（表 62及び表 63）。

表 63　器官別大分類の血液およびリンパ系障害及び臨床検査（血液学検査関連）に属する有害事象-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

器官別大分類	CTCAE Grade（例数〔%〕[a]）80 例				
血液学検査に関連する基本語	全 Grade	1	2	3	4
血液およびリンパ系障害					
貧血	11(13.8)	5 (6.3)	3 (3.8)	3 (3.8)	0
播種性血管内凝固	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
白血球減少症	6 (7.5)	1 (1.3)	4(5.0)	1 (1.3)	0
リンパ球減少症	4 (5.0)	1 (1.3)	2(2.5)	1 (1.3)	0
好中球減少症	3 (3.8)	0	2(2.5)	1 (1.3)	0
血小板減少症	3 (3.8)	1 (1.3)	2 (2.5)	0	0
臨床検査					
リンパ球数減少	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
好中球数減少	12 (15.0)	2 (2.5)	6 (7.5)	3 (3.8)	1 (1.3)
血小板数減少	20 (25.0)	18 (22.5)	1 (1.3)	0	1 (1.3)
白血球数減少	21 (26.3)	5 (6.3)	13(16.3)	3 (3.8)	0

[a]　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、最大 CTCAE Grade を用いた。
CTCAE 4.0　MedDRA version 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団 表 3.2.4 から引用

貧血

有害事象として貧血が 9.7%（40/411 例）の患者で報告された。重篤な有害事象に該当した貧血（Grade 2)が 3 例で報告された。患者 [redacted] は投与 156 日に発現し入院。患者 [redacted] の詳細は「血小板」の項に記載する（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書、表 11.3.4.1 を参照）。患者 [redacted] で投与 202 日に発現した Grade 3 の貧血が報告され、休薬に至り、併用薬の投与を行った。貧血事象の大多数は Grade 1（4.6%、19/411 例）で、Grade 2 の有害事象は 3.6%（15/411 例）、Grade 3 の有害事象は 1.5%（6/411 例）で報告された（ISS 表 3.2.4 を参照）。合計 7 例が輸血を受け、1 例は AZD9291 投与中にダルベポエチン アルファの投与を受けた。有害事象として報告された貧血のうち 2 件が休薬に至った（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.4.5.1 及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.4.5.1 を参照）。

貧血：日本人集団

第 II 相試験の日本人集団において、貧血が 13.8%（11/80 例）に報告され、その内訳は Grade 1 が 6.3%（5/80 例）、Grade 2 が及び Grade 3 が各 3.8%（3/80 例）であった（表 63）。1 例に重篤な有害事象である貧血がみられた。治験薬の減量又は投与中止に至った有害事象の報告はなかった。休薬に至った有害事象が 1 例に報告された（ISS 日本人集団の表 3.2.7.3）。

血小板

血小板数減少が 47/411 例（11.4%）で報告された（表 62）。重篤な有害事象である血小板数減少は 1 件であった（AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.3.4.1 を参照）。

患者 [redacted] において投与 211 日に、貧血（Grade 3）、好中球数減少（Grade 4）及び血小板減少（Grade 4）の重篤な有害事象が認められた。当該患者は試験組み入れ時にヘモグロビン及び好中球数が低値であったが血小板数は正常であった。コロニー刺激因子製剤を併用投与し血小板輸血及び全血輸血を施したが、データカットオフ時点で上記の事象は消失又は回復と判断されてない。好中球数減少のため、治験薬の投与が中止された。出血の有害事象は報告されていない。

血小板減少症は 5.4%（22/411 例）で報告された（表 62）。2 例に重篤な有害事象として血小板減少症が報告されたが、入院や治療を要した事象や出血例は報告されなかった。

- [redacted]：治験担当医師により医学的に重要かつ AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された血小板減少症が Grade 3 の重篤な有害事象として報告された。当該患者の試験登録時の血小板数は低かった。Grade 3 の血小板減少症により AZD9291 投与を 19 日間中断し、血小板数は回復した。投与 33 日に AZD9291 の投与を用量 40 mg で再開したところ、投与再開中の血小板数は安定を維持していた。症状又は出血に関連する事象は、当該患者では報告されなかった。
- [redacted]：治験担当医師により医学的に重要と判断された血小板減少症が Grade 3 の重篤な有害事象として報告された。症状又は出血に関連する事象は、当該患者では報告されず、AZD9291 の投与を継続した。

出血を伴う重篤な有害事象は 2 件発現した。

- [redacted]：高血圧、冠動脈疾患、フォンウィルブランド病及び一過性脳虚血発作の既往を有する 8[redacted] 歳の男性患者に、脳出血（Grade 3）が重篤な有害事象として報告された。本患者では、AZD9291 投与 78 日に Grade 3 の脳出血が発現した。併用薬はアスピリン及びヘパリンであった。治験薬を 14 日間休薬した。当該事象は AZD9291 との因果関係が否定された。本患者は当該事象から回復し、AZD9291 の投与を再開した。血小板/血液凝固に関連する他の有害事象は本患者では報告されなかった。しかし、試験中にみられた本患者の血小板数減少は、全ての時点で基準範囲内であった。
- [redacted]：5[redacted]歳の女性患者に脳出血の重篤な有害事象（致死的）が認められたが、当該患者には関連する既往歴はなかった。患者は投与 205 日に Grade 5 の脳出血を発現した。当該事象は治験責任医師により AZD9291 との因果関係はないと判断された。当該患者ではこれ以外に血小板及び血液凝固に関する有害事象は報告されていない。最後に記録されたサイクル（サイクル 9 の投与 169 日、投与前値）の血小板数の値は正常範囲内であった。

AZD9291 投与中に血小板輸血を行った患者は 3 例であった。

血小板：日本人集団

第 II 相試験において血小板数減少は、全体集団では 11.4%（47/411 例）に対し、日本人集団では 25.0%（20/80 例）に報告された（表 62及び表 63）。そのほとんどは Grade 1（18 例、22.5%）であり、Grade 2 及び Grade 4 の事象は各 1.3%（1/80 例）であった。Grade 3 の事象の報告はなかった（表 63）。

第 II 相試験において血小板減少症は、全体集団では 5.4%（22/411 例）に対し、日本人集団では 3.8%（3/80 例）に報告された（表 62及び表 63）。その内訳は Grade 1 が 1.3%（1/80 例）、Grade 2 が 2.5%（2/80 例）であり、重度（Grade 3）以上の事象の報告はなかった（表 63）。

血小板数減少又は血小板減少症で、重篤な有害事象、治験薬の減量、休薬又は投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

白血球

白血球数減少が合計 7.5%（31/411 例）の患者で、有害事象として報告された。Grade 1 の有害事象が 1.9%（8/411 例）、Grade 2 が 4.9%（20/411 例）、Grade 3 が 0.7%（3/411 例）の患者で報告された（表 62）。休薬に至った有害事象が 2 例で報告された。白血球数減少の治療を受けた患者はなかった。

白血球減少症が合計 2.9%（12/411 例）の患者で有害事象として報告された。Grade 1 の有害事象が 0.5%（2/411 例）、Grade 2 が 1.7%（7/411 例）、Grade 3 が 0.7%（3/411 例）の患者で報告された（表 62）。いずれも非重篤と判断された。休薬に至った有害事象が 2 例で報告された。

3 例（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）が白血球減少及び白血球減少症の治療として、顆粒コロニー刺激因子を投与された。

白血球：日本人集団

第 II 相試験において白血球数減少は、全体集団では 7.5%（31/411 例）に対し、日本人集団では 26.3%（21/80 例）に報告された（表 62及び表 63）。その多くが Grade 2（13 例、16.3%）であり、Grade 1 は 5 例（6.3%）、Grade 3 は 3 例（3.8%）に報告された（表 63）。

第 II 相試験において白血球減少症は、全体集団では 2.9%（12/411 例）に対し、日本人集団では 7.5%（6/80 例）に報告された（表 62及び表 63）。その多くが Grade 2（4 例、5.0%）であり、Grade 1 及び Grade 3 の事象は各 1 例（1.3%）に報告された（表 63）。

白血球数減少又は白血球減少症で、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。休薬に至った有害事象は、白血球数減少及び白血球減少症で各 1 例にみられ、治験薬の減量に至った有害事象は白血球減少で 1 例に報告されたが、白血球減少症では報告されなかった。

好中球

好中球数減少が有害事象として合計 6.1%（25/411 例）の患者で報告された。Grade 1 の有害事象は 1.0%（4/411 例）、Grade 2 は 3.4%（14/411 例）、Grade 3 は 1.5%（6/411 例）の患者で報告された（表 62）。1 件の事象が重篤と判断された（患者 [redacted] の詳細は上述の「血小板」項を参照）。6 例で休薬（ISS 表 3.2.7.3 を参照）、1 例で治験薬の減量に至った（ISS 表 3.2.7.2 を参照）。好中球数の経時的変化により、1 例（0.2%）で治験薬の投与中止に至った。

好中球減少症は合計 4.1%（17/411 例）の患者で有害事象として報告された。Grade 1 の有害事象が 1.7%（7/411 例）、Grade 2 が 1.9%（8/411 例）、Grade 3 が 0.5%（2/411 例）の患者で報告された（表 62）。いずれも非重篤と判断され、2 例で休薬に至り、1 例で治験薬の減量に至った（ISS 表 3.2.7.2 及び表 3.2.7.3 を参照）。

発熱性好中球減少症は報告されなかった。

第 II 相試験で AZD9291 投与中、患者 4 例（[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）が好中球減少症に対してコロニー刺激因子製剤による治療を受けた（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 付録 12.2.4.5.1 及び AURA2 試験の治験総括報告書 付録 12.2.4.5.1 を参照）。

好中球：日本人集団

第 II 相試験において好中球数減少は、全体集団では 6.1%（25/411 例）に対し、日本人集団では 15.0%（12/80 例）に報告された（表 62及び表 63）。その多くが Grade 2（6 例、7.5%）であり、Grade 2 の事象は 2 例（2.5%）、Grade 3 の事象は 3 例（3.8%）Grade 4 の事象は 1 例（1.3%）に報告された（表 63）。

第 II 相試験において好中球減少症は、全体集団では 4.1%（17/411 例）に対し、日本人集団では 3.8%（3/80 例）に報告された（表 62及び表 63）。Grade 2 の事象は 2 例（2.5%）、Grade 3 の事象は 1 例（1.3%）に報告された。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は好中球数減少で 1 例（1.3%）に報告されたが、好中球減少症では報告されなかった。治験薬の減量に至った有害事象は好中球減少症で 1 例（1.3%）に報告された。休薬に至った有害事象は、好中球数減少で 3 例（3.8%）、好中球減少症で 1 例（1.3%）に報告された。

2.7.4.3.1.3 血液学検査値：AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期における主な血液学的パラメータの最大 CTCAE Grade の概要を示す（表 64）。

表 64 血液学検査に基づく投与期間中の最大 CTCAE Grade（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

	例数（%） 投与期間中の最大 CTCAE Grade[a]					
検査項目	0	合計（0 を除く）	1	2	3	4
ヘモグロビン 270 例	56 (20.7)	214 (79.3)	148 (54.8)	58 (21.5)	8 (3.0)	0
白血球 270 例	104 (38.5)	166 (61.5)	107 (39.6)	53 (19.6)	6 (2.2)	0
リンパ球 270 例	78 (28.9)	192 (71.1)	75 (27.8)	80 (29.6)	33 (12.2)	4 (1.5)
好中球 270 例	193 (71.5)	77 (28.5)	32 (11.9)	38 (14.1)	5 (1.9)	2 (0.7)
血小板 270 例	127 (47.0)	143 (53.0)	133 (49.3)	8 (3.0)	2 (0.7)	0

a 治験薬の初回投与日から最終投与日までに得られた臨床検査値を集計した。
ベースラインは治験薬投与開始前の最終検査値とした。
割合（%）の算出には、ベースライン及びベースライン後の検査値が得られている例数を用いた。
CTCAE version 4.1 2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.7.3（用量拡大期）から引用

血液学検査

AZD9291 投与の早期に、血小板、好中球及び白血球数の中央値のベースラインからの低下が認められた［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.7.1（用量拡大期）を参照］。中央値は最初の低下後は安定しており、大多数の患者で CTCAE Grade に変化なし又は 1 grade の変化であった。この変化は全ての用量群で観察されており、明らかな用量依存性は認められなかった。

投与期間中に最大 Grade 3 のヘモグロビン値が 8 例（3.0%）で認められた。これらの 8 例のベースライン時のヘモグロビン値は、Grade 1 が 3 例、Grade 2 が 5 例であった［AURA 試験の第 I 相パート 表 11.3.7.3（用量拡大期）を参照］。投与期間中に最大 Grade 4 のヘモグロビン値が認められた患者はいなかった。

投与期間中に最大 Grade 3 の白血球値が 6 例（2.2%）で認められた。これらの 6 例のベースライン時の白血球値は、基準値範囲内が 3 例、Grade 1 が 3 例であった［AURA 試験の第 I 相パート 表 11.3.7.3（用量拡大期）を参照］。投与期間中に最大 Grade 4 の白血球値が認められた患者はいなかった。

投与期間中に最大 Grade 3 のリンパ球値が 33 例（12.2%）で認められた。これらの 33 例のベースライン時のリンパ球値は、基準値範囲内が 5 例、Grade 1 が 4 例、Grade 2 が 15 例、Grade 3 が 9 例であった［AURA 試験の第 I 相パート 表 11.3.7.3（用量拡大期）を参照］。投与期間中に最大 Grade 4 のリンパ球値は 4 例（1.5%）で認められた。これらの 8 例のベースライン時のリンパ球値は、基準値範囲内が 2 例、Grade 2 が 2 例であった［AURA 試験の第 I 相パート 表 11.3.7.3（用量拡大期）を参照］。

投与期間中に最大 Grade 3 の好中球値が 5 例（1.9%）で認められた。これらの 5 例のベースライン時の好中球値は、基準値範囲内が 4 例、Grade 1 が 1 例であった［AURA 試験の第 I 相パート 表 11.3.7.3（用量拡大期）を参照］。投与期間中に最大 Grade 4 の好中球値は 2 例（0.7%）で認められた。これら 2 例ともベースライン時の好中球値は、基準値範囲内であった［AURA 試験の第 I 相パート 表 11.3.7.3（用量拡大期）を参照］。

投与期間中に最大 Grade 3 の血小板値が 2 例（0.7%）で認められた。これら 2 例ともベースライン時の血小板値は、基準値範囲内であった［AURA 試験の第 I 相パート 表 11.3.7.3（用量拡大期）を参照］。投与期間中に最大 Grade 4 の血小板値が認められた患者はいなかった。

2.7.4.3.1.4 血液学検査関連の有害事象：AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期に、器官別大分類「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」で報告された血液学検査関連の有害事象を表 65にまとめた。最も多く報告された基本語は貧血（36/271 例、13.3%）で、主に Grade 1 又は Grade 2（14/271 例）であった。なお、追跡調査期間中に Grade 3 の汎血球減少症が 1 例（[redacted]）で報告された。

[redacted]：シスプラチン/ペメトレキセド、ゲフィチニブ及びエルロチニブによる前治療歴のある 4[redacted] 歳白人男性患者。肝臓及び呼吸器に転移巣を有し 80 mg の T790M 変異陰性コホートに組み入れられた。投与 8 日に Grade 3 の貧血の有害事象（未回復）、投与 48 日に Grade 4 の発熱性好中球減少症の有害事象及び Grade 3 の汎血球減少症の重篤な有害事象（いずれも未回復）を発現した。また、投与 48 日に Grade 3 の呼吸器感染（11 日後に回復）及び投与 49 日に Grade 1 の腎不全（10 日後に回復）も発現した。いずれの有害事象も治験責任医師により AZD9291 と関連しないと判断された。治験薬は病勢進行（骨に新病巣）のため投与 39 日に中止され、投与 40 日にカルボプラチンとエトポシドが開始された。

表 65　器官別大分類の血液およびリンパ系障害及び器官別大分類の臨床検査（血液学検査関連）に属する有害事象（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

器官別大分類	CTCAE Grade［例数（%）］ 271 例				
血液学検査に関連する基本語	全 Grade	1	2	3	4
血液およびリンパ系障害					
貧血	36 (13.3)	14 (5.2)	14 (5.2)	8 (3.0)	0
発熱性好中球減少症	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
顆粒球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0
白血球増加症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
白血球減少症	10 (3.7)	6 (2.2)	2 (0.7)	2 (0.7)	0
リンパ球減少症	6 (2.2)	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
好中球減少症	12 (4.4)	3 (1.1)	6 (2.2)	2 (0.7)	1 (0.4)
正色素性正球性貧血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0
汎血球減少症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
赤血球増加症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
血小板減少症	20 (7.4)	17 (6.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
臨床検査					
ヘモグロビン減少	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0
リンパ球数減少	7 (2.6)	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (1.5)	0
好中球数減少	16 (5.9)	3 (1.1)	8 (3.0)	5 (1.8)	0
血小板数減少	24 (8.9)	20 (7.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	0
白血球数減少	8 (3.0)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.5)	0

2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）から引用

貧血

貧血が 13.3%（36/271 例）の患者で報告された。貧血の大多数（5.2%、14/271 例）は Grade 1 で、Grade 2 が 5.2%（14/271 例）、Grade 3 が 3.0%（8/271 例）の患者に報告された（表 65）。このうち 1 件が重篤な有害事象として報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1（用量拡大期）を参照］。AZD9291 投与中、合計 8 例の患者に輸血が施された（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.6 及び付録 12.2.4.15 を参照）。休薬に至った貧血は 2 例で報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.11（用量拡大期）を参照］。

血小板

血小板数減少は 8.9%（24/271 例）の患者で報告された。血小板数減少は全て非重篤であった。血小板数減少の大多数が Grade 1（7.4%、20/271 例）で、Grade 2 は 1.1%（3/271 例）、Grade 3 は 0.4%（1/271 例）に報告された（表 65）。休薬に至った有害事象が 1 例で報告された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書表 11.3.2.11（用量拡大期）を参照］。

血小板減少症は 7.4%（20/271 例）の患者で報告された。血小板減少症は全て非重篤であった。血小板減少症の大多数が Grade 1（17/271 例、6.3%）で、Grade 2 は 0.7%（2/271 例）、Grade 3 は 0.4%（1/271 例）に報告された（表 65）。

AZD9291 投与中、患者 3 例に血小板輸血が施された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.6（用量拡大期）を参照］。

白血球

白血球数減少は 3.0%（8/271 例）に報告された（表 65）。大多数は Grade 3（1.5%、4/271 例）で、Grade 1 及び 2 はそれぞれ 0.4% （1/271 例）及び 1.1% （3/271 例）の患者で報告された。白血球減少症は 3.7%（10/271 例）の患者で報告された。Grade 1 が 2.2%（6/271 例）、Grade 2 が 0.7%（2/271 例）、Grade 3 が 0.7%（2/271 例）であり（表 65）、いずれも非重篤と判断された。白血球減少症により 1 例が休薬に至った［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.11 を参照］。

白血球増加症は 0.4%（1/271 例）の患者で報告された（表 65）。本事象は Grade 3 と報告され、非重篤と判断された。

好中球

好中球数減少は 5.9%（16/271 例）で報告された（表 65）。Grade 1 は 1.1%（3/271 例）、Grade 2 及び Grade 3 は各 3.0%（8/271 例）で報告された。好中球減少症は 4.4%（12/271 例）の患者に報告された。Grade 1 が 1.1%（3/271 例）、Grade 2 が 2.2%（6/271 例）、Grade 3 が 0.7%（2/271 例）、Grade 4 が 0.4%（1/271 例）の患者で報告された（表 47）。いずれも非重篤と判断された。好中球数減少により休薬に至ったのは 4 例（1.5%）であった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.11（用量拡大期）を参照］。

Grade 3 又は Grade 4 の発熱性好中球減少症［Grade 3 が 0.4%（1/271 例）、Grade 4 が 0.4%（1/271 例）］が 2 件報告された（表 65）。両事象（0.7%、2/271 例）ともに非重篤であり（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1 を参照）、病勢進行により AZD9291 投与を中止した後に血液毒性で知られる化学療法を開始していた追跡調査期間中に発現したものである。両事象は AZD9291 との因果関係が否定された。休薬に至った患者はなかった。

4 例の患者（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）に、好中球減少症の治療としてコロニー刺激因子製剤が投与された（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.6 を参照）。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

2.7.4.3.2.1 肝機能に関する血液生化学検査

肝機能に関する血液生化学検査における変化及び関連する肝胆道系有害事象の統合した考察については、2.7.4.2.1.5.7項を参照のこと。

2.7.4.3.2.2 腎機能に関する血液生化学検査

腎機能に関する血液生化学検査における変化及び腎臓関連有害事象の統合した考察については、2.7.4.2.1.5.8項を参照のこと。

2.7.4.3.2.3 全般的な血液生化学検査

第 II 相試験及び第 I 相 NSCLC 試験で得られた血液生化学検査データ（本項に要約）の解析を、重要又は関連のある血液生化学検査の有害事象と併せて検討した。

大多数の患者では、投与中にアルブミン、クレアチニン、カルシウム、ブドウ糖、マグネシウム、カリウム又はナトリウムの臨床的に重要な変化は認められなかった。中央値は全般的に経時的に安定していた。第 II 相試験で、マグネシウム（高値）、カリウム（高値及び低値）、ナトリウム（低値）及びクレアチニン（高値）が 3 grade 変化した患者の割合は低かった（表 66）。第 II 相試験では血液生化学検査異常の有害事象の報告頻度は低かった。これを表 68に要約する。

第 II 相試験

血液生化学検査値

投与期間中に認められた、ベースラインと比較したクレアチニンの Grade の最大変化（併合）を表 66に示す。投与期間中、大多数の患者（349/410 例、85.1%）でクレアチニン（高値）でベースラインからの 1 grade の変化が認められた。2 grade の変化は 36 例（8.8%）に認められた。2 例（0.5%）ではクレアチニン値のベースラインから 3 grade の変化が認められたが、4 grade 変化した患者はみられなかった。

クレアチニン値の Grade の変化を示した患者は、CTCAE version 4.0 のクレアチニン値の変化に関する定義を用いて特定した。この定義により、クレアチニン値のベースラインからの増加又は基準値上限を超えて規定した範囲内の増加を示す患者を判定した。たとえば、クレアチニン値の増加がベースラインの 1.0～1.5 倍超又は基準値上限超から基準値上限の 1.5 倍までのいずれかを満たしている場合、Grade 1 のクレアチニン値増加とした。この定義をあてはめ、全試験期間中（患者によっては最長 11.5 カ月）にクレアチニンのベースラインからの（測定時点間の正常な変動のような）数値的な変化（増加）を示した全例を、変化の大きさに関わらず、基準値上限未満で恐らく正常範囲内と思われる場合も含めて、grade が変化した症例として分類した。この結果は、表 66に示す 1 grade のクレアチニン値の変化（高値）を示した患者とされた 349/410 例（85.1%）に反映されている。

表 66に示すように、クレアチニン値の grade の変化が患者の 94.4%に認められたことは、CTCAE version 4.0 に基づき正確に算出したものであるが、アストラゼネカ社は、クレアチニン値の自然な患者内変動や CTCAE version 4.0 の基準値の幅が狭いことから、この数字が臨床的に意味のあるクレアチニン値の増加が認められた患者の割合を示しているとは考えていない。

AZD9291 の有害事象プロファイルから、腎臓の安全性に関わる徴候が認められないことが再確認されている（27/411 例[6.6%]の患者において器官分類「腎および尿路障害」の有害事象が認められ、うち 21 例[5.1%]は Grade 1、4 例[1.0%]は Grade 2、1 例[0.5%]は Grade 3 であった）。AZD9291 の腎クリアランスは低くクリアランス全体の 1%未満である。

データからは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、サイクル 1 の間に安定した。

他の血液生化学検査について、Grade の変化が最も高頻度に認められた検査項目はナトリウム（低値）であり、26.4%（108/409 例）の患者に認められた。次に高頻度に認められた Grade の変化は、20.4%（83/407 例）に認められたマグネシウム（高値）、次いで 19.2%（51/266 例）の患者に認められた空腹時血糖増加（空腹時）であった。アルブミン（低値）及びカリウム（高値）の grade の変化が 10%以上の患者に認められた。いずれの検査項目でも 4 grade の変化は認められず、3 grade の変化は合計 5.6%（23/411 例）の患者でのみ認められた［ナトリウム（低値）14 例、

マグネシウム（高値）3 例、カリウム（低値）3 例、クレアチニン（高値）2 例及びカリウム（高値）1 例］（表 66）。

血液生化学検査値：日本人集団

第 II 相試験の主な血液生化学検査値の変化を表 66（全体集団）及び表 67（日本人集団）に要約し、その詳細を下項で考察する。

投与期間中、大多数の患者（76/79 例、96.2%）において、クレアチニン値でベースラインからの 1 grade の変化が認められた。2 grade の変化は 1 例（1.3%）に認められた。クレアチニン値で 3 grade 又は 4 grade の変化は認められなかった。

日本人集団のデータではクレアチニンクリアランス中央値の軽微な低下が認められた（ISS 日本人集団の表 3.7.1）。

他の血液生化学検査について、Grade の変化が最も高頻度に認められた検査項目はアルブミン（低値）であり、21.5%（17/79 例）の患者に認められた。次に高頻度に認められた grade の変化は、16.5%（13/79 例）の患者に認められたナトリウム（低値）、次いで 15.2%（12/79 例）に認められたマグネシウム（高値）であった。カリウム（高値）及びナトリウム（高値）の grade の変化が 10%以上の患者に認められた。いずれの検査項目でも 4 grade の変化は認められず、3 grade の変化は 2.5%（2/79 例）の患者で認められたナトリウム（低値）及び 1.3%（1/79 例）の患者で認められたカリウム（低値）であった（表 67）。

報告された有害事象の多くは軽度であった（表 69）。

表 66　投与期間中の CTCAE Grade の最大変化 ベースラインからの悪化（FAS）（第 II 相試験）

	CTCAE Grade の変化 [a] 例数/全例数（%）411 例				
検査項目	合計	1	2	3	4
アルブミン（低値）	50/410 (12.2)	36/410 (8.8)	14/410 (3.4)	0	0
クレアチニン（高値）	387/410 (94.4)	349/410 (85.1)	36/410 (8.8)	2/410 (0.5)	0
空腹時血糖（高値）	51/266 (19.2)	43/266 (16.2)	8/266 (3.0)	0	0
空腹時血糖（低値）	16/266 (6.0)	16/266 (6.0)	0	0	0
マグネシウム（高値）	83/407 (20.4)	77/407 (18.9)	3/407 (0.7)	3/407 (0.7)	0
マグネシウム（低値）	24/407 (5.9)	23/407 (5.7)	1/407 (0.2)	0	0
カリウム（高値）	51/409 (12.5)	43/409 (10.5)	7/409 (1.7)	1/409 (0.2)	0
カリウム（低値）	28/409 (6.8)	25/409 (6.1)	0	3 (0.7)	0
ナトリウム（高値）	27/409 (6.6)	27/409 (6.6)	0	0	0
ナトリウム（低値）	108/409 (26.4)	80/409 (19.6)	14/409 (3.4)	14/409 (3.4)	0

a　治験薬投与開始時から投与終了後 28 日以内に得られた臨床検査値を集計し、最大 CTCAE Grade を用いた。ベースラインは治験薬投与開始前の最終検査値とした。
割合（%）の算出には、ベースライン及びベースライン後の検査値が得られている例数を用いた。
CTCAE Grade の悪化例のみを集計した（投与期間中の最大 CTCAE Grade がベースラインよりも上昇）。
CTCAE version 4.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.7.12 から引用

表 67　投与期間中の CTCAE Grade の最大変化 ベースラインからの悪化-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

	CTCAE Grade の変化 [a] 例数/全例数 80 例（%）				
検査項目	合計	1	2	3	4
アルブミン（低値）	17/79 (21.5 %)	15/79 (19.0%)	2/79 (2.5%)	0	0
クレアチニン（高値）	77/79 (97.5%)	76/79 (96.2%)	1/79 (1.3%)	0	0
空腹時血糖（高値）	4/65 (6.2%)	4/65 (6.2%)	0	0	0
空腹時血糖（低値）	2/65 (3.1%)	2/65 (3.1%)	0	0	0
マグネシウム（高値）	12/79 (15.2%)	11/79 (13.9%)	1/79 (1.3 %)	0	0
マグネシウム（低値）	5/79 (6.3%)	5/79 (6.3%)	0	0	0
カリウム（高値）	9/79 (11.4)	7/79 (8.9%)	2/79 (2.5%)	0	0
カリウム（低値）	5/79 (6.3%)	4/79 (5.1%)	0	1 (1.3 %)	0
ナトリウム（高値）	8/79 (10.1%)	8/79 (10.1%)	0	0	0
ナトリウム（低値）	13/79 (16.5%)	9/79 (11.4%)	2/79 (2.5%)	2/79 (2.5%)	0

a　治験薬投与開始時から投与終了後 28 日以内に得られた臨床検査値を集計し、最大 CTCAE Grade を用いた。ベースラインは治験薬投与開始前の最終検査値とした。
割合（%）の算出には、ベースライン及びベースライン後の検査値が得られている例数を用いた。
CTCAE Grade の悪化例のみを集計した（投与期間中の最大 CTCAE Grade がベースラインよりも上昇）
CTCAE version 4.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ　ISS 日本人集団〔追加解析〕表 3.7.12 から引用

血液生化学検査値と関連する有害事象

第 II 相試験では、血液生化学検査値に関連する有害事象がいずれの基本語についても 3.2%未満の患者で治験担当医師により報告された（表 68）。

主な有害事象は、血中クレアチニン増加が 3.2%（13/411 例）、低カルシウム血症が 2.4%（10/411 例）、低ナトリウム血症が 2.2%（9/411 例）であり、ほとんどの事象が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の低ナトリウム血症が 4 例、Grade 3 の低カリウム血症が 2 例、並びに Grade 3 の高血糖及び低カルシウム血症が各 1 例で発現した（表 68）。

表 68　　血液生化学検査に関連する有害事象（FAS）（第 II 相試験）

	CTCAE Grade（例数〔%〕） 411 例			
基本語	全 Grade	1	2	3
低アルブミン血症	6/411 (1.5)	3/411 (0.7)	3/411 (0.7)	0
高血糖	5/411 (1.2)	3/411 (0.7)	1/411 (0.2)	1/411 (0.2)
血中ブドウ糖増加	1/411 (0.2)	1/411 (0.2)	0	0
高カリウム血症	6/411 (1.5)	3/411 (0.7)	3/411 (0.7)	0
低カリウム血症	6/411 (1.5)	4/411 (1.0)	0	2 (0.5)
低カルシウム血症	10/411 (2.4)	7/411 (1.7)	2 (0.5)	1 (0.2)
高マグネシウム血症	1/411 (0.2)	1/411 (0.2)	0	0
低マグネシウム血症	6/411 (1.5)	5/411 (1.2)	1 (0.2)	0
高ナトリウム血症	1/411 (0.2)	1/411 (0.2)	0	0
低ナトリウム血症 [a]	9/411 (2.2)	5/411 (1.2)	0	4/411 (1.0)
高コレステロール血症	1/411 (0.2)	1/411 (0.2)	0	0
血中クレアチニン増加	13/411 (3.2)	7/411 (1.7)	6/411 (1.5)	0

a　　低ナトリウム血症の Grade 2 の基準は設定されていなかった。
2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.2.4 から引用

血液生化学検査値と関連する有害事象：日本人集団

第 II 相試験の日本人集団における血液生化学検査値に関連する有害事象を表 69に示す。主な有害事象は 6.3%（5/80 例）に報告された低カルシウム血症であった。高血糖は 1.3%（1/80 例）に報告された。Grade 3 の低ナトリウム血症（2/80 例）及び低カリウム血症（1/80 例）が報告された以外は、全て Grade 1 又は Grade 2 の事象であった（注：CTCAE Version 4.0 ガイドラインでは低ナトリウム血症の Grade 2 の基準は設定されていなかった）。

表 69　　血液生化学検査に関連する有害事象-日本人集団（FAS）（第 II 相試験）

器官別大分類	CTCAE Grade（例数〔%〕） 80 例				
基本語	全 Grade	1	2	3	4
代謝および栄養障害					
高血糖	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0
高カリウム血症	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0
高尿酸血症	1 (1.3)	1 (1.3)			
低アルブミン血症	3 (3.8)	2 (2.5)	1 (1.3)	0	0
低カルシウム血症	5 (6.3)	4 (5.0)	1 (1.3)	0	0
低カリウム血症	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0
低ナトリウム血症 [b]	3 (3.8)	1 (1.3)	0	2 (2.5)	0

a　　治験薬投与開始時から投与終了後 28 日以内に得られた臨床検査値を集計し、最大 CTCAE Grade を用いた
b　　低ナトリウム血症の Grade 2 の基準は設定されていなかった。
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 4.0　MedDRA version 18.0.

2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 日本人集団 表 3.2.4 から引用

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

血液生化学検査値

AZD9291 投与中に血液生化学検査値の中央値に臨床的に重要な傾向は認められなかった。少数の患者で Grade 3 又は 4 の事象が報告されたが、安全性に関わる徴候ではないと判断された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.7.14（用量拡大期）を参照］。

投与期間中のクレアチニン値の最大 Grade を表 70に示す。合計 222/270 例（82.2%）で、投与期間中に Grade 1 のクレアチニン値が報告された（表 70）。CTCAE Version 4.0 の定義に従って、第 II 相データに記載されているクレアチニン値の変化を Grade 分類し、クレアチニン値の Grade が悪化した患者を特定した。クレアチニン値の grade の変化は患者の 94.4%に認められ、投与期間中に最大 Grade 2 のクレアチニン値が認められた患者は 35 例（13.0%）であった［AURA 試験の第 I 相パート 表 11.3.7.3（用量拡大期）を参照］。投与期間中に最大 Grade 3 のクレアチニン値が認められた患者は 2 例（0.7%）で、2 例ともベースライン時のクレアチニン値は、基準値範囲内であった［AURA 試験の第 I 相パート 表 11.3.7.3（用量拡大期）を参照］。投与期間中に Grade 4 のクレアチニン値が認められた患者はいなかった［AURA 試験の第 I 相パート 表 11.3.7.3（用量拡大期）を参照］。

AZD9291 の有害事象プロファイルに基づき、腎臓に関連する安全性に関わる徴候がは認められないことが裏付けられている（器官別大分類の腎および尿路障害に属する有害事象は 32/271 例［11.8%］で認められ、これら 32 例のうち、最大 Grade 1 は 21 例［7.7%］、最大 Grade 2 は 7 例［2.6%］、最大 Grade 3 は 2 例［0.7%］、最大 Grade 4 は 2 例［0.7%］であった）［AURA 試験の第 I 相パート 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。AZD9291 の腎クリアランスは小さく、全身クリアランスの 1%未満である。

2%を超える患者で発現した最大 Grade 3 以上の事象は、ナトリウム（低値）のみであった。なお、CTCAE Version 4.0 ガイドラインには、Grade 2 のナトリウム（低値）に関する定義はない（表 70）。臨床的な意味が小さい Grade 1 の検査値はクレアチニン（82.2%、222/270 例）、カルシウム（低値）（80.8%、219/270 例）、ナトリウム（低値）（41.7%、113/270 例）及び血糖値（高値）（37.3%、101/270 例）で高頻度に認められた（表 70）。

表 70　血液生化学検査に基づく投与期間中の最大 CTCAE Grade（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

	例数（%） 投与期間中の最大 CTCAE Grade[a]				
検査項目	0	1	2	3	4
アルブミン（265 例）	215 (81.1)	17 (6.4)	30 (11.3)	3 (1.1)	0
クレアチニン（270 例）	11 (4.1)	222 (82.2)	35 (13.0)	2 (0.7)	0
カルシウム（高値）（270 例）	268 (98.9)	2 (0.7)	0	0	0
カルシウム（低値）（270 例）	14 (5.2)	219 (80.8)	32 (11.8)	2 (0.7)	3 (1.1)
血糖（高値）（270 例）	132 (48.7)	101 (37.3)	32 (11.8)	5 (1.8)	0
血糖（低値）（270 例）	245 (90.4)	24 (8.9)	1 (0.4)	0	0
マグネシウム（高値）（269 例）	213 (78.6)	52 (19.2)	0	4 (1.5)	0
マグネシウム（低値）（269 例）	235 (86.7)	31 (11.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
カリウム（高値）（270 例）	225 (83.0)	37 (13.7)	7 (2.6)	0	1 (0.4)
カリウム（低値）（270 例）	242 (89.3)	27 (10.0)	0	1 (0.4)	0
ナトリウム（高値）（270 例）	257 (94.8)	12 (4.4)	1 (0.4)	0	0
ナトリウム（低値）[b]（270 例）	138 (50.9)	113 (41.7)	0	18 (6.6)	1 (0.4)

a　治験薬の初回投与日から最終投与日までに得られた臨床検査値を集計した。
b　ナトリウム（低値）の Grade 2 の基準は設定されていなかった。
ベースラインは治験薬投与開始前の最終検査値とした。
割合（%）の算出には、ベースライン及びベースライン後の検査値が得られている例数を用いた。
CTCAE version 4.1　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.7.3（用量拡大期）及び表 11.3.7.12（用量拡大期）から引用

血液生化学検査値と関連する有害事象

第 I 相試験では、血液生化学検査値と関連する有害事象がいずれの血液生化学検査項目についても 5%未満の患者で治験担当医師により報告された（表 71）。

主な有害事象は、低ナトリウム血症（4.8%）、低アルブミン血症（4.4%）及び血中クレアチニン増加（3.7%）で、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症及び低カルシウム血症がそれぞれ 3.0%の患者に報告された。Grade 3 の有害事象は、いずれの血液生化学検査項目についても 2%未満の患者に報告された。［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）を参照］。Grade 4 以上の有害事象は認められなかった。

表 71　血液生化学検査値に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

血液生化学検査値に関連する主要な有害事象	例数/全例数（%） 全 CTCAE Grade	例数/全例数（%） Grade 1	例数/全例数（%） Grade 2	例数/全例数（%） Grade 3
低アルブミン血症	12/271 (4.4)	5/271 (1.8)	4 (1.5)	3 (1.1)
高血糖	8/271 (3.0)	4/271 (1.5)	4/271 (1.5)	0
低血糖症	2/271 (0.7)	0	1/271(0.4)	1/271 (0.4)
高カリウム血症	8/271 (3.0)	5/271 (1.8)	1/271 (0.4)	2/271 (0.7)

表 71　血液生化学検査値に関連する有害事象（安全性解析対象集団）（AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期）

血液生化学検査値に関連する主要な有害事象	例数/全例数（%） 全 CTCAE Grade	例数/全例数（%） Grade 1	例数/全例数（%） Grade 2	例数/全例数（%） Grade 3
低カリウム血症	8/271 (3.0)	7/271 (2.6)	0	1/271 (0.4)
高カルシウム血症	1/271 (0.4)	1/271 (0.4)	0	0
低カルシウム血症	8/271 (3.0)	8/271 (3.0)	0	0
低マグネシウム血症	6/271 (2.2)	5/271 (1.8)	1/271 (0.4)	0
低ナトリウム血症	13/271 (4.8)	9/271 (3.3)	2/271 (0.7)	2/271 (0.7)
血中クレアチニン増加	10/271 (3.7)	8/271 (3.0)	2/271(0.7)	0

2015 年 5 月 1 日データカットオフ
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7（用量拡大期）から引用

2.7.4.3.2.4　尿検査

第 II 相試験

第 II 相の 2 試験において投与期間中に尿検査における臨床的に重要な変化又は傾向は報告されなかった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 11.3.7.7 及び AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.3.7.7 を参照）。

第 II 相試験：日本人集団

第 II 相試験の日本人集団において、投与期間中に尿検査における臨床的に重要な変化又は傾向は報告されなかった（ISS 日本人集団〔追加解析〕表 11.3.7.7）。

AURA 試験の第 I 相パート用量拡大期

尿検査では、尿中グルコース、尿中蛋白及び尿潜血を測定した。何らかの基礎病理が示唆されるような陽性結果については、治験担当医師の判断で精密検査を行い有害事象として報告することとした。集団レベルでは、試験期間中に尿検査で臨床的に重要な変化の傾向は認められなかった［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.7.11（用量拡大期）を参照］。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

2.7.4.4.1.1　バイタルサイン及び身体所見の経時的変化

バイタルサイン又は身体所見の安全性評価項目に予測できない変化又は臨床的に重要な傾向は明確には認められず、バイタルサインの用量依存的な変化（第 I 相）又は第 II 相試験 2 試験にお

いて臨床的に重要な差は認められなかった。血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧の両方）は経時的に変化することはなく、平均値及び中央値は経時的に一定しておりほぼ同じであった。脈拍数には治験薬投与期間を通して変化しなかった。体重も投与期間を通して変化しなかった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書、AURA2 試験の治験総括報告書及び AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書を参照）。

日本人集団

日本人集団におけるバイタルサインは、第 II 相試験（AURA 試験の第 II 相延長コホート及び AURA2 試験）のデータに基づいて評価し、AURA 試験の第 I 相パートのデータの評価は本概要に含めていない。

第 II 相試験の日本人集団において、バイタルサイン又は身体所見の安全性評価項目に予測できない変化又は臨床的に重要な傾向は明確には認められず、第 II 相試験 2 試験において臨床的に重要な差は認められなかった。血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧の両方）は経時的に変化することはなく、平均値及び中央値は経時的に一定しておりほぼ同じであった。脈拍数には治験薬投与期間を通して変化しなかった。体重も投与期間を通して変化しなかった（ISS 日本人集団〔追加解析〕表 11.3.8.1 及び表 11.3.8.2〔AURA 試験の第 II 相延長コホート〕、表 11.3.8.1 及び表 11.3.8.2〔AURA2 試験〕）。

2.7.4.4.1.2 安全性に関連する他の観察項目

安全性に関連する被験者の自己評価による医療効果

NSCLC 患者に対して本剤を投与したときに得られた投与前、投与中、又は投与後のデータから、癌そのものを治療するという本来の目的以外の本剤投与による影響についての興味深い考察が得られる。NSCLC は患者の生活に大きく影響する様々な徴候及び症状を伴う。徴候、症状及び患者の生活に対するそれらの影響に対する AZD9291 の効果を評価するため、第 II 相試験で、患者が自身の状態又は治療について感じたことやどのように機能したかを反映し、健康に関連する患者の経験を収集するようデザインされた PRO を使用して、患者の経験を直接評価することとした（Patrick et al 2011a、Patrick et al 2011b）。

EORTC によって開発された 2 種類の PRO 評価法は、AURA2 試験では副次的評価項目として用い、AURA 試験の第 II 相延長コホートでは探索的評価項目として用いた。AURA2 試験及び AURA 試験の第 II 相延長コホートで用いた評価法である QLQ-LC13 により患者の症状を直接示し、QLQ-C30 により健康関連 Quality of Life を評価した。また、NCI の PRO-CTCAE［CTCAE と共に開発された PRO 評価システム（Basch et al 2014、Dueck et al 2015）］による、患者が治療に関連する症状を直接評価する新しい方法を用いた。AURA2 試験の有害症状のデータを収集するために、PRO-CTCAE の全 81 項目の中から NSCLC に特徴的な 28 症状を選択した。

EORTC QLQ-LC13 及び EORTC QLQ-C30 からは概ね NSCLC 関連症状の改善が示されていた（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書及び AURA2 試験の治験総括報告書を参照）。一方、AURA 試験の第 II 相延長コホートのいくつかの時点で、臨床的に意味のある集団平均値の悪化（LC13 に対して事前に定義した変化基準に基づく）が下痢及び口腔内の疼痛にみられ、この変化は AZD9291 の安全性プロファイルにも合致していた。下痢における臨床的に意味のある悪化が AURA2 試験の一時点で認められた。

PRO-CTCAE 評価法は癌における有害事象を患者自身によって評価報告するもので、医療従事者の解釈を挟まずに患者の副作用経験をそのまま反映する。つまり、有害事象報告や CTCAE

Grade 評価とは全く独立したものである。患者による有害事象の直接報告を反映した PRO-CTCAE の結果からは、AZD9291 の投与に関連する重度の症状がほとんどないことが示唆された。Basch et al（2009）らの勧告に従って、PRO-CTCAE のデータは各項目に対する回答レベルごとに患者数（%）をまとめた。投与期間中、NCI がまとめた本評価法カテゴリーである皮膚、胃、神経、口腔、視覚及びその他の治療に関連する症状を報告した患者が 5～10%増加した。自己報告による有害事象の重症度の認識については、約 20%の患者でベースラインより軟便が重症化したが、排便コントロール悪化の頻度に明らかな変化はみられなかった。さらに、視界不良の重症度は、口内あるいは咽喉頭痛を伴い経時的に高くなる傾向がみられた。その他の大多数の治療関連症状は軽度又は中等度と判断されたため、経時的な傾向は認められなかった。AURA 試験の第 II 相延長コホートの一部の患者（23 例）の面接調査において、追加の報告はなかった。全般的に、本データは有害事象報告の結果を裏付けるものであった。

詳細については、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 試験の各治験総括報告書の 7 項を参照のこと。

2.7.4.4.1.3 心電図

QT 変化と関連する有害事象の統合した考察については、2.7.4.2.1.5.5項のサブセクション「QT 間隔又は関連する心臓関連事象」を参照のこと。

2.7.4.4.1.4 左室駆出率

左室駆出率の変化と関連する有害事象の統合した考察については、2.7.4.2.1.5.5項のサブセクション「左室駆出率又は関連する心臓関連事象」を参照のこと。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

AZD9291 は、評価対象とした全ての特別な患者集団で良好な忍容性を示した。

2.7.4.5.1 内因性要因

本項では、様々な内因性要因が安全性に及ぼす影響について概説する。これらのデータは、人口統計学的特性又はその他の内因性要因（合併症等）に基づいた個別の治療又は患者管理を決定する際に重要である。

第 II 相試験データを用いて、以下に示す内因性要因の各サブグループについて、有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った重篤な有害事象の発現例数及び発現率を要約することにより、安全性プロファイルを評価した。以下の事象について発現が 10%を超えた場合には、表形式のサブグループ別集計を行うこととした。

- 主な有害事象（基本語で発現率 10%超の場合）
- 皮膚に対する影響（グループ化事象で発現率 10%超の場合）
- ILD 様事象（グループ化事象で発現率 10%超の場合）
- 心不全（グループ化事象で発現率 10%超の場合）

以下の内因性要因について AZD9291 安全性プロファイルを評価した。

- 性別（男性、女性）
- 人種（白人、黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）
- 年齢層（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）
- ベースラインの体表面積（1.73 m^2 未満、1.73 m^2 以上）
- ベースラインの WHO performance status（0、1 以上）
- 高血圧の合併（高血圧あり、なし）
- 治療ライン（二次治療、三次治療以降）

2.7.4.5.1.1 性別

全般的に、AZD9291 の安全性プロファイルは、男性患者（132 例）と女性患者（279 例）でほぼ同様であった（ISS 表 3.2.9.1.1 を参照）。有害事象の発現率には全分類で臨床的に意味のある男女間の差はみられず、発現率の差が 10%以上の特定の有害事象は確認されなかった。上気道感染（基本語）の男性での発現率は女性に比べ 2 倍であった（男性 11.4%、女性 5.4%）。発現率が 10%を超える基本語において、発現率に 2 倍の差がみられた有害事象は他にはなかった（ISS 表 3.2.9.2.1 を参照）。

2.7.4.5.1.2 人種

人種別に、有害事象の分類ごとの AZD9291 の安全性プロファイルを評価した（白人 148 例、黒人／アフリカ系アメリカ人 4 例、アジア人 246 例、その他 7 例）。黒人／アフリカ系アメリカ人及びその他の例数が少ないことから、白人とアジア人の間でみられた差を中心に解析を行った（ISS 表 3.2.9.1.3）。

有害事象の発現率は 4 群間で同程度であった（いずれも 95%超）。しかし、AZD9291 との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、白人患者（80.4%、119/148 例）よりもアジア人患者（89.4%、220/246 例）のほうが高かった（ISS 表 3.2.9.1.3 を参照）。AZD9291 との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象についても類似するパターンが認められた［アジア人患者 14.6%（36/246 例）対白人患者 7.4%（11/148 例）］（ISS 表 3.2.9.1.3 を参照）。

重篤な有害事象の発現率は白人患者（27.7%、41/148 例）よりもアジア人患者（15.0%、37/246 例）のほうが低かった。黒人／アフリカ系アメリカ人患者では 2 例（50.0%、2/4 例）に重篤な有害事象が報告された。その他に分類される患者では報告がなかった（ISS 表 3.2.9.1.3 を参照）。

休薬に至った有害事象の発現率は、白人集団（15.5%）よりもアジア人集団（20.3%）のほうがやや高かった（ISS 表 3.2.9.1.3 を参照）。

より詳細な評価から、アジア人患者と白人患者の間には若干の差が存在するものと示唆され、これにはアジア人患者のほうが発現率の低かった一部の有害事象及び白人患者のほうが発現率の低かった別の有害事象が含まれた（表 72）。観察された両者間の差異は臨床的に重要ではないと考えられた。

表 72　発現率に 2 倍または 10%以上の差が認められた有害事象（人種別）

	例数（%）[a]	
	白人	アジア人
基本語	148 例	246 例
アジア人で発現率が低い		
悪心	36 (24.3)	30 (12.2)
頭痛	23 (15.5)	18 (7.3)
末梢性浮腫	23 (15.5)	10 (4.1)
呼吸困難	27 (18.2)	6 (2.4)
無力症	25 (16.9)	3 (1.2)
嘔吐	20 (13.5)	16 (6.5)
皮膚亀裂	13 (8.8)	10 (4.1)
肺塞栓症	11 (7.4)	3 (1.2)
労作性呼吸困難	9 (6.1)	1 (0.4)
筋肉痛	8 (5.4)	6 (2.4)
湿性咳嗽	8 (5.4)	6 (2.4)
爪の障害	7 (4.7)	5 (2.0)
好中球減少症	9 (6.1)	7 (2.8)
筋骨格系胸痛	9 (6.1)	6 (2.4)
脱水	5 (3.4)	3 (1.2)
歩行障害	5 (3.4)	2 (0.8)
白人で発現率が低い		
爪囲炎	9 (6.1)	62 (25.2)
口内炎	6 (4.1)	42 (17.1)
血小板数減少	8 (5.4)	39 (15.9)
白血球数減少	4 (2.7)	27 (11.0)
ざ瘡様皮膚炎	5 (3.4)	22 (8.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.4)	21 (8.5)
浮動性めまい	4 (2.7)	15 (6.1)
発疹及びざ瘡（グループ化事象）	51 (34.5)	110 (44.7)

a　有害事象の発現例数（%）
いずれかの集団で 5 例以上の発現が認められた有害事象を集計した。
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。
MedDRA version 18.0　2015 年 5 月 1 日データカットオフ
ISS 表 3.2.9.2.2 から引用

2.7.4.5.1.3　年齢

年齢 18 歳以上の成人（日本では 20 歳以上）を対象として AZD9291 の検討を行った。

年齢別［65 歳未満（224 例）、65 歳以上 75 歳未満（133 例）及び 75 歳以上（54 例）］に、有害事象の分類ごとの AZD9291 の安全性プロファイルを評価した（ISS 表 3.2.9.1.2 を参照）。

有害事象の発現率は 3 群間で同程度であった。しかし、高年齢群では Grade 3 以上の有害事象の発現率が高く、65 歳未満の患者の 27.7%、65 歳以上 75 歳未満の患者の 28.6%、75 歳以上の患者の 38.9%に Grade 3 以上の有害事象が発現した（ISS 表 3.2.9.1.2 を参照）。

AZD9291 の休薬に至った有害事象又は重篤な有害事象の発現率は、高年齢群で数値上高かった（ISS 表 3.2.9.1.2 を参照）。年齢別の内訳は、65 歳未満の患者の 16.5%、65 歳以上 75 歳未満の患者の 18.0%、75 歳以上の患者の 29.6%であった。

また、異なる年齢群での基本語レベル及びグループ化事象レベル（注目すべき有害事象）の両方で、主な有害事象（発現率 10%超）について安全性プロファイルの評価も行った。発疹（基本語）、食欲減退（基本語）、便秘（基本語）、血小板数減少（基本語）、上気道感染（基本語）及び発疹及びざ瘡（グループ化事象）の発現率は高年齢群でより高かった（ISS 表 3.2.9.2.3 を参照）。

2.7.4.5.1.4 ベースラインの体表面積

体表面積別［1.73 m^2 未満（267 例）及び 1.73 m^2 以上（137 例）］に、有害事象の分類ごとの AZD9291 の安全性プロファイルを評価した。

有害事象の発現率は 2 群間で同程度であった。ベースラインの体表面積が 1.73 m^2 以上であった患者では重篤な有害事象の発現率が数値上高かった（1.73 m^2 未満：18.4%、1.73 m^2 以上：22.6%）（ISS 表 3.2.9.1.4 を参照）。

また、ベースラインの体表面積別に、主な有害事象（発現率 10%超）について基本語レベル及びグループ化事象レベルごとに安全性プロファイルを評価した。咳嗽（基本語）（1.73 m^2 未満：9.0%、1.73 m^2 以上：23.4%）、呼吸困難（基本語）（1.73 m^2 未満：4.1%、1.73 m^2 以上：15.3%）、無力症（基本語）（1.73 m^2 未満：4.1%、1.73 m^2 以上：12.4%）は、体表面積が 1.73 m^2 以上であった患者で 2 倍以上の発現率であった。一方、口内炎（基本語（1.73 m^2 未満：15.7%、1.73 m^2 以上：5.1%）は体表面積が 1.73 m^2 未満であった患者で 2 倍以上の発現率であった。有害事象の分類ごとのプロファイル間に顕著な差は認められなかった（ISS 表 3.2.9.2.4 を参照）。

2.7.4.5.1.5 ベースラインの WHO performance status

ベースラインの WHO performance status 別に［performance status 0（152 例）及び 1 以上（259 例）］、有害事象の分類ごとの AZD9291 の安全性プロファイルを評価した。ベースラインの WHO performance status が 1 以上の患者では Grade 3 以上の有害事象の発現率が高く（performance status 0：23.7%、1 以上：32.8%）、因果関係が否定できないと判断された Grade 3 以上の有害事象の発現率も高かった（performance status 0：5.9%、1 以上：15.1%）。重篤な有害事象の発現率（performance status 0：17.1%、1 以上：22.0%）及び休薬に至った有害事象の発現率（performance status 0：14.5%、1 以上：21.2%）も、ベースラインの WHO performance status が 1 以上の患者で高かった（ISS 表 3.2.9.1.5 を参照）。

主な有害事象（発現率 10%超）は、ベースラインの WHO performance status のカテゴリー間で同様であった（ISS 表 3.2.9.2.5 を参照）。

2.7.4.5.1.6 高血圧の合併

全般的に、高血圧合併のある患者（145 例）とない患者（266 例）において、AZD9291 の安全性プロファイルは類似していた（ISS 表 3.2.9.1.6 を参照）。

高血圧合併のある患者又はない患者において、有害事象の発現率に差はほとんど認められなかった（高血圧あり：99.3%、高血圧なし：96.6%）（ISS 表 3.2.9.1.6 を参照）。Grade 3 以上の有害事象の発現率は、高血圧合併のある患者において高血圧合併のない患者よりも高く（高血圧あり：33.8%、高血圧なし：27.1%）、用量変更に至った有害事象についても同様であった（高血圧あり：28.3%、高血圧なし：15.4%）。

主な有害事象（発現率 10%超）は、ベースライン時に高血圧合併のある患者とない患者で同様であった（ISS 表 3.2.9.2.6 を参照）。

2.7.4.5.1.7 治療ライン（二次治療又は三次治療以降）

全般的に二次治療群（125/129 例、96.9%）と三次治療群（276/282 例、97.9%）における有害事象の発現率には差は認められなかった（ISS 表 3.2.9.1.7 を参照）。しかし、Grade 3 以上の有害事象は、二次治療群（28/129 例、21.7%）と比べて三次治療群（93/282 例、33%）で多く報告された。これは AZD9291 との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象でも同様であった［三次治療群 43/282 例（15.2%）、二次治療群 5/129 例（3.9%）］。重篤な有害事象（三次治療群 22.3%、二次治療群 15.5%）及び用量変更に至った有害事象（三次治療群 22.0%、二次治療群 15.5%）も、三次治療群においてより高頻度に認められた。

最も頻度の高い有害事象（10%を超える発現頻度）についても、基本語及びグループ化事象（注目すべき有害事象）で二次治療群及び三次治療群の安全性プロファイルの評価を実施した。

二次治療群に比較して三次治療群で 5%以上頻度が高かった有害事象は、そう痒症（三次治療群 15.6%、二次治療群 10.1%）、嘔吐（三次治療群 12.1%、二次治療群 3.9%）及び白血球減少（三次治療群 10.3%、二次治療群 1.6%）であった（ISS 表 3.2.9.2.7 を参照）。

2.7.4.5.1.8 腎機能

統計解析計画書に規定したサブグループ解析は腎機能障害患者を対象として実施しなかった。試験の除外基準により、クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超え、かつクレアチニンクリアランスが 50 mL/分未満の患者は試験への参加から除外された。

腎機能障害患者を対象とした試験は予定されていない。

2.7.4.5.1.9 肝機能

統計解析計画書で規定したサブグループ解析は肝機能障害を有する患者を対象として実施しなかった。なお、試験への参加にあたり、以下の除外基準のいずれかに該当する患者は除外した。

- 肝転移がない場合、ALT が基準値上限の 2.5 倍を超える患者又は肝転移がある場合、基準値上限の 5 倍を超える患者
- 肝転移がない場合、AST が基準値上限の 2.5 倍を超える患者又は肝転移がある場合、基準値上限の 5 倍を超える患者
- 肝転移がない場合、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者。ジルベール症候群と確認されている場合又は肝転移がある場合、基準値上限の 3 倍を超える患者

肝機能障害患者を対象とした試験は[redacted]であり、[redacted]である。

2.7.4.5.2 外因性要因

喫煙歴（非喫煙者、元喫煙者及び喫煙者）に関して、内因性要因と同様に有害事象プロファイルを要約して示す。

スタチン剤投与に関連して発現することが知られている有害事象を含む器官別大分類について、スタチン剤併用あり／併用なしに分けて要約した。この手法は、試験 D5160C00014（薬物相互作用－チトクロム P450〔CYP〕3A4 基質に対する影響）の最終データに先立ち、AZD9291 との併用投与によりスタチン剤の曝露量が増加することで生じる可能性のある臨床上の影響を特定するために提案された。以下の器官別大分類レベルで有害事象の解析を行った。

- 一般・全身障害および投与部位の状態
- 肝胆道系障害
- 臨床検査
- 筋骨格系および結合組織障害
- 腎および尿路障害

2.7.4.5.2.1.1 喫煙歴

喫煙歴別（喫煙経験者 117 例及び非喫煙者 294 例）に、有害事象の分類ごとの AZD9291 の安全性プロファイルを評価した。

全般的に喫煙経験者と非喫煙者の間には顕著な差は認められなかった。また、喫煙歴別に、基本語レベルごと及びグループ化事象レベル（注目すべき有害事象）の主な有害事象（発現率 10%超）の安全性プロファイルも評価した。悪心（喫煙経験者 19.0%、非喫煙者 11.1%）、血小板数減少（喫煙経験者 19.7%、非喫煙者 8.2%）、皮膚乾燥（グループ化事象）（喫煙経験者 35.0%、非喫煙者 29.3%）については 5%以上の数値上の差が認められた（ISS 表 3.2.9.2.8 を参照）。

2.7.4.5.2.1.2 スタチン剤の併用

第 II 相試験で臨床的に重要な問題と考えられるる有害事象について、スタチン剤が併用された患者に注目して解析を行った。合計 47 例の患者にスタチン剤が併用され、364 例にはスタチン剤は併用されなかった（ISS 表 3.2.9.3 を参照）。著明な安全性プロファイルの差は認められなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

2.7.4.5.3.1 食事による影響

試験 D5160C00005 では、健康被験者を対象として AZD9291 20 mg 錠の曝露に対する食事の影響を予備的に評価した（試験 D5160C00005 の治験総括報告書を参照）。この予備的な評価では健康被験者の曝露量を制限する必要があったため、20 mg の用量で評価を行った。NSCLC 患者を対象として AZD9291 フィルムコート錠剤を用いて 80 mg の用量での曝露量に対する食事の影響を検討する試験（試験 D5160C00009）の成績については、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3.2 項、試験 D5160C00009 の治験総括報告書を参照のこと。

試験 D5160C00005 では、健康被験者に高脂肪食（800～1000 カロリー）とともに AZD9291 を 20 mg の用量で第 I 相試験用錠剤を投与したところ、空腹時と比較して AZD9291 の AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 19%及び 14%増加した（試験 D5160C00005 の治験総括報告書を参照）。

2.7.4.5.3.2 薬物-薬物相互作用

非臨床試験において、AZD9291 の第 I 相代謝に関与する酵素は主に CYP3A4/5 であることが示されている。強力な CYP3A 阻害剤及び誘導剤と AZD9291 を併用したときの相互作用を検討する臨床薬理試験の成績については、臨床薬理試験 2.7.2.3.4.4.2 項、試験 D5160C00012 及び試験 D5160C00013 の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.5.3.2.1 制酸剤との併用

試験 D5160C00010 では、健康被験者を対象に胃 pH を上げる目的でオメプラゾール 40 mg 錠を 4 日間前投与した後、5 日目にオメプラゾールとともに AZD9291 80 mg 錠を投与したところ、AZD9291 の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 2%及び 7%増加した。AUC 及び C_{max} に対する幾何最小二乗平均比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準である 80～125%の範囲内であったことから、AZD9291 を高い胃内 pH の条件下で経口投与しても AZD9291 の体内動態には臨床上特に問題となる影響は生じないことが示された（生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.3.3 項、試験 D5160C00010 の治験総括報告書を参照）。

2.7.4.5.3.2.2 スタチン剤の併用

スタチン剤と AZD9291 を併用したときの相互作用を評価する臨床薬理試験の成績については、臨床薬理試験 2.7.2.3.4.4.4 項、試験 D5160C00014 及び試験 D5160C00019 の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2015 年 1 月 16 日時点で、臨床試験の女性被験者で妊娠の可能性の報告が 1 件、男性被験者のパートナーで妊娠の報告が 1 件あった。

AURA 試験の第 I 相パートでは、患者 [redacted]（40 mg 群）で、20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日にヒト絨毛性ゴナドトロピン増加が Grade 4 の有害事象として発現した［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.7.1（用量拡大期）を参照］。超音波検査及び子宮内膜生検が行われた［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.15（用量拡大期）を参照］。生検の凍結切片から子宮内妊娠の流産は除外された。異所性妊娠のためメトトレキサート 82.85 mg が投与され［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 付録 12.2.4.6（用量拡大期）を参照］、当該有害事象は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に回復した。当該事象は AZD9291 との因果関係が否定された。

試験 D5160C00005 では、被験者 [redacted] のパートナーが妊娠したため、当該被験者で治験実施計画書の逸脱があったと判断された。当該被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に AZD9291 の単回投与を受け、20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に試験を完了した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に避妊措置期間を延長する同意文書修正版が当該被験者に送付された。20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日、治験担当医師は被験者 [redacted] のパートナーが妊娠していることに気付いた。医療従事者から提供された情報により、パートナーは正常妊娠 12 週目であることが示され（超音波検査による評価）、最終月経は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日であった。超音波検査が行われた日付から、20[redacted] 年

[redacted]月の 1 週目に着床したものと考えられた。当該被験者のパートナーは実施医療機関からの電話に応じず、医療情報提供への同意を依頼した書簡にも応じなかったが、治験担当医師は実施医療機関の産科医とこの患者について議論することができた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、当該被験者から同意文書修正版への署名について問い合わせがあったため、治験担当医師は当該被験者と電話で対話した。当該被験者は治験担当医師に対し、当該被験者のパートナーがいくつかの検査を行い（医療同意書への署名が得られなかったため詳細不明）、出産予定日まで妊娠を継続することを選択したと述べた。当該被験者のパートナーが出産予定日前に追跡不能となったため、詳細な追跡調査情報は得られなかった（試験 D5160C00005 の治験総括報告書を参照）。

妊娠

妊婦を対象として適切に管理された AZD9291 の臨床試験は実施されていない。AZD9291 の作用機序より、妊婦に AZD9291 を投与した場合、胎児に害をもたらす可能性がある。非臨床試験では、妊娠又は授乳ラットに AZD9291 を投与した際に、胎芽の生存及び出生後初期の生存及び成長に明らかに有害な影響を及ぼすことが示されている。これは EGFR 阻害剤に予測される作用と一貫している（毒性試験の概要文 2.6.6 項を参照）。

授乳

AZD9291 又はその代謝物がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。授乳ラットに AZD9291 を投与したとき、哺乳中の乳児の曝露が確認され、発育及び生存に対する有害な影響が認められている（毒性試験の概要文 2.6.6 項を参照）。

受胎能

ヒト受胎能に対する AZD9291 の影響に関するデータはない。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、AZD9291 が雌雄の受胎能に害を与える可能性が示唆された。1 カ月投与後にみられた精巣及び卵巣の病理組織学的所見が 1 カ月間の休薬後には確認されなかったことから、可逆性が示唆されている（毒性試験の概要文 2.6.6 項を参照）。

2.7.4.5.5 過量投与

AZD9291 の過量投与とは、第 II 相試験の治験実施計画書で規定された用量であり、申請効能・効果に対する用量である 80 mg 1 日 1 回投与を超えて投与された用量と定義する。AURA 試験の第 I 相パートでは推奨 1 日用量の 3 倍である 240 mg までを投与したが［99 例に 160 mg、21 例に 240 mg、AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書、表 99.3.1.1（用量漸増期及び用量拡大期併合）を参照］、最大耐量に達することなく（80 mg を超える用量では、160 mg 及び 240 mg ともに用量制限毒性は報告されていない）、忍容できない毒性は発現しなかった。AURA 試験の第 I 相パートでは、4 例の患者に AZD9291 240 mg が 1 年間投与された［AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.1.2（用量漸増期）を参照］。

第 II 相試験及び AURA 試験の第 I 相パートでは、それぞれ独立した偶発的な過量投与例が報告された。このうち AURA 試験の第 I 相パートにおいて、AZD9291 240 mg を誤って 1 日 2 回（合計 1 日量として 480 mg）服用した 1 例（[redacted]）に発疹とそう痒症の非重篤な有害事象（共に Grade 1）が報告され、治験担当医師は過量投与と関連があると評価した。そう痒症に対する治療は行わず、発疹はメチルプレドニゾロン外用薬で治療した。AURA 試験の第 I 相パートで認められた安全性プロファイルから、最高 240 mg/日までの過量投与が起こっても患者に重大な害は生じないと予想されるが、発疹や下痢等の有害事象の発現率が高くなる可能性がある。

2.7.4.5.6 薬物乱用

AZD9291 の薬理学的特性、申請効能・効果及び作用機序に基づくと、AZD9291 に乱用性がある可能性は低く、臨床試験で AZD9291 が薬物乱用を誘発することを示唆する臨床所見は認められていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

近年の文献では、エルロチニブやゲフィチニブなどの EGFR-TKI の投与中止による疾患再燃の発現が報告されているため（Chaft JE et al, 2011）、ウォッシュアウト期間を最小限にするか、又は、進行が認められても EGFR-TKI の投与を継続することが推奨されている（Riely et al, 2007）。事例として、AURA 試験及び AURA2 試験では多くの患者が AZD9291 初回投与前に投与された EGFR-TKI の 8 日間のウォッシュアウト期間中に重大な臨床的悪化を示した。AZD9291 の薬物動態半減期（臨床薬理試験 2.7.2 項を参照）はエルロチニブ又はゲフィチニブよりもかなり長いことから（エルロチニブ及びゲフィチニブの欧州製品概要を参照）、AZD9291 の投与中止から次の治療レジメンの開始までに疾患再燃が発現するリスクは低いと推定される。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作能力に対する AZD9291 の影響を評価する試験は実施されていない。AZD9291 の薬理作用に基づくと、自動車運転及び機械操作に対する影響はない、又は無視し得る程度であると考えられる。精神機能障害の可能性を示唆する有害事象の報告はない。

2.7.4.6 市販後データ

該当せず。AZD9291 が市販されている国はないため、本概要に市販後データは含まれない。