

審査報告書

平成 30 年 7 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] タグリッソ錠 40 mg、同錠 80 mg
[一 般 名] オシメルチニブメシル酸塩
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 11 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にオシメルチニブメシル酸塩 47.7 mg 又は 95.4 mg (オシメルチニブとして 40 mg 又は 80 mg) を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] 優先審査 (平成 30 年 2 月 5 日薬生薬審発 0205 第 2 号)
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

~~EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の~~ EGFR T790M~~EGFR~~ 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

(取消線部削除、下線部追加)

[用法及び用量]

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

(変更なし)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医

師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告(1)

平成30年5月24日

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

申請品目

- [販売名] タグリッソ錠 40 mg、同錠 80 mg
- [一般名] オシメルチニブメシル酸塩
- [申請者] アストラゼネカ株式会社
- [申請年月日] 平成29年11月27日
- [剤形・含量] 1錠中にオシメルチニブメシル酸塩 47.7 mg 又は 95.4 mg (オシメルチニブとして 40 mg 又は 80 mg) を含有する錠剤
- [申請時の効能・効果] ~~EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M~~EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
- (取消線部削除、下線部追加)
- [申請時の用法・用量] 通常、成人にはオシメルチニブとして 80 mg を 1日1回経口投与する。なお、患者に状態により適宜減量する。

(変更なし)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 24
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 24

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、英国 AstraZeneca 社により創製された EGFR-TKI であり、EGFR チロシンキナーゼのリン酸化を阻害し、下流の細胞内シグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は 2016 年 3 月に「EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」を効能・効果として承認されている。

なお、本薬と同様に EGFR チロシンキナーゼのリン酸化阻害作用を有するゲフィチニブ、エルロチニブ及びアファチニブが EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC を適応として承認されている。

1.2 開発の経緯等

化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の臨床開発として、英国 AstraZeneca 社により、当該患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (FLAURA 試験) が 2015 年 2 月から実施された。

米国及び EU では、FLAURA 試験を主要な試験成績として、2017 年 10 月に化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る本薬の承認申請が行われ、米国では 2018 年 4 月に「TAGRISSO is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletion or exon 21 L858R mutations, as detected by an FDA-approved test.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2018 年 4 月時点において、化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に関する効能・効果にて 2 カ国で承認されている。

本邦においては、FLAURA 試験への患者の組入れが 2015 年 2 月から開始された。

今般、FLAURA 試験を主要な試験成績として、本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の血漿タンパク結合に関する検討は、ヒト由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 血漿タンパク結合

ヒトの血漿と本薬（0.1、1、10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 16 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、血漿タンパク結合率は、本薬 1～100 $\mu\text{mol/L}$ の範囲¹⁾ で概ね一定であり、94.5～95.1%であった。

ヒト血清アルブミン（45 mg/mL）又はヒト α 1-酸性糖タンパク（0.7 mg/mL）と本薬（0.1、1、10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C で 16 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬のヒト血清アルブミン及び α 1-酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、本薬のヒト血清アルブミン及び α 1-酸性糖タンパクへの結合率は、検討された濃度範囲でそれぞれ 85.3～87.8 及び 36.1～64.7%であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

FLAURA 試験及び AURA3 試験における *EGFR* 遺伝子変異の検査法として、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社のリアルタイム PCR 法「コバス *EGFR* 検出キット」等が用いられた。なお、「コバス *EGFR* 検出キット」を改良したロシュ・ダイアグノスティックス株式会社のリアルタイム PCR 法「コバス *EGFR* 変異検出キット v2.0」が、本薬の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品として、平成 29 年 12 月 4 日に一部変更承認申請された。

6.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.1 : 0C20 試験<2015 年 7 月～2015 年 8 月>）

健康成人 10 例（PK 解析対象は 10 例）を対象に、本薬の絶対的 BA 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 80 mg を絶食下²⁾ で単回経口投与し、5 時間 45 分後に ¹⁴C 標識体 100 μg を 15 分間かけて静脈内投与することとされた。

その結果、本薬の絶対的 BA [90%CI] (%) は 69.8 [66.7, 72.9] であった。

6.2 臨床薬理試験

癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響を検討する海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3.1 : 0C08 試験<2015 年 2 月～2017 年 5 月>）

肝機能が正常の進行固形癌患者並びに軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する進行固形癌患者 22 例³⁾（それぞれ 10、7 及び 5 例、うち、PK 解析対象は 22 例）を対

¹⁾ 本薬 0.1 $\mu\text{mol/L}$ においては、試料中の本薬濃度が定量下限（0.25 nmol/L）未満であり、血漿タンパク結合率は算出されなかった。

²⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

³⁾ 30 例に本薬が投与され、うち 8 例は肝機能障害の選択基準を満たしていないにもかかわらず、軽度の肝機能障害を有する患者として誤って登録された患者であった。

象に、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響等を検討したパート A、及び本薬の安全性等を検討したパート B において、それぞれ本薬 80 mg を空腹時⁴⁾に単回経口投与、及び本薬 80 mg を QD で反復経口投与することとされ、血漿中本薬及び本薬代謝物 (AZ5104 (脱メチル体) 及び AZ7550 (脱メチル体)) 濃度が検討された。

パート A における本薬、AZ5104 及び AZ7550 の PK パラメータは表 1 のとおりであった。肝機能が正常の患者に対する①本薬、②AZ5104 及び③AZ7550 の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、軽度の肝機能障害患者でそれぞれ①0.51 [0.37, 0.72] 及び 0.63 [0.47, 0.85]、②0.66 [0.45, 0.97] 及び 0.66 [0.43, 1.02]、並びに③0.66 [0.45, 0.95] 及び 0.67 [0.48, 0.93]、中等度の肝機能障害患者でそれぞれ①0.61 [0.42, 0.89] 及び 0.68 [0.50, 0.94]、②0.44 [0.29, 0.67] 及び 0.51 [0.32, 0.82]、並びに③0.61 [0.41, 0.92] 及び 0.66 [0.46, 0.94] であった。

申請者は、肝機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

上記の試験の結果に加えて、下記の点等を考慮すると、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節の必要はない。また、重度の肝機能障害を有する患者への本薬の投与経験が限られていること等を考慮すると、当該患者に対して本薬を投与する際には注意が必要である。

- AURA 試験⁵⁾、AURA2 試験⁶⁾、AURA3 試験及び FLAURA 試験において、肝機能が正常の患者、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者における (i) すべての有害事象、(ii) Grade 3 以上の有害事象及び (iii) 重篤な有害事象の発現率は、それぞれ (i) 98.5、99.2 及び 100%、(ii) 37.4、42.1 及び 50.0%、並びに (iii) 27.5、31.4 及び 50.0%であり、肝機能が正常の患者と軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者との間で明確な差異は認められなかったこと。

表 1 肝機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	n	測定対象	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{inf} (nmol・h/L)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
正常	10	本薬	292 (44.8)	4.00 (1.50, 11.8)	15,780 (37.8) ^{*2}	68.4 (14.2)	10.1 (37.8) ^{*2}	982 (37.2) ^{*2}
		AZ5104	9.79 (47.4)	12.1 (4.00, 48.8)	1,387 (59.7) ^{*2}	72.3 (14.7) ^{*2}	—	—
		AZ7550	4.93 (31.3)	9.95 (6.00, 72.0)	880 (41.3) ^{*2}	102 (19.5) ^{*2}	—	—
軽度	7	本薬	150 (37.0)	3.00 (1.98, 8.00)	9,983 (35.7)	81.2 (21.6)	16.0 (35.7)	1,878 (26.1)
		AZ5104	6.49 (44.0)	24.1 (3.00, 48.0)	922 (46.9)	79.9 (27.0)	—	—
		AZ7550	3.23 (41.5)	12.0 (6.00, 47.6)	589 (35.2)	103 (17.0)	—	—
中等度	5	本薬	177 (40.9)	3.00 (1.50, 6.00)	10,790 (22.2)	71.6 (9.1)	14.8 (22.2)	1,534 (20.7)
		AZ5104	4.31 (49.7)	48.2 (12.0, 72.0)	705 (42.5)	77.6 (13.6)	—	—
		AZ7550	3.01 (72.9)	23.9 (1.50, 48.2)	580 (37.0)	98.2 (10.9)	—	—

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*1: 中央値 (範囲)、*2: n=9

6.2.2 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.2.1 曝露量と有効性との関連

⁴⁾ 投与 1 時間前から投与 2 時間後まで絶食する。

⁵⁾ EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (「平成 28 年 2 月 17 日付け審査報告書 タグリッソ錠 40 mg、同錠 80 mg」参照)。

⁶⁾ EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (「平成 28 年 2 月 17 日付け審査報告書 タグリッソ錠 40 mg、同錠 80 mg」参照)。

AURA 試験の第 I 相部分及び FLAURA 試験から得られたデータに基づき、本薬及び AZ5104 の曝露量 (AUC_{ss})⁷⁾ と有効性との関連が検討された。本薬及び AZ5104 の AUC_{ss} の四分位点で本薬群を 4 群に分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、各曝露量群の PFS が推定された。その結果、本薬及び AZ5104 の AUC_{ss} と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.2.2 曝露量と安全性との関連

本薬及び AZ5104 の曝露量 (AUC_{ss})⁷⁾ と安全性との関連について、以下のとおりであった。

- AURA 試験の第 I 相部分及び FLAURA 試験から得られたデータに基づき、本薬の曝露量 (AUC_{ss}) と発疹及び下痢との関連が検討された結果、本薬の AUC_{ss} の上昇に伴い、発疹及び下痢の発現率が増加することが示唆された。
- AURA 試験、AURA2 試験、AURA3 試験及び FLAURA 試験から得られたデータに基づき、本薬及び AZ5104 の曝露量 (AUC_{ss}) とILD 様事象 (7.R.3 参照) 及び LVEF に関連する有害事象⁸⁾ との関連が検討された。その結果、本薬及び AZ5104 の AUC_{ss} の上昇に伴い、ILD 様事象の発現率が増加することが示唆された。一方、本薬及び AZ5104 の AUC_{ss} と LVEF に関連する有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国際共同第 III 相試験 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 2 に示す海外第 I 相試験 2 試験が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	FLAURA	III	化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	556 ①279 ②277	① 本薬 80 mg を QD 経口投与 ② ゲフィチニブ 250 mg 又はエルロチニブ 150 mg を QD 経口投与	有効性 安全性
		AURA3	III	EGFR-TKI による一次治療後に病勢進行が認められた EGFR T790M 変異陽性の進行・再発の NSCLC 患者	419 ①279 ②140	① 本薬 80 mg を QD 経口投与 ② PEM 500 mg/m ² との併用で、CBDCA AUC 5 mg・mL/min 相当量又は CDDP 75 mg/m ² を Q3W 静脈内投与	有効性 安全性
参考	海外	0C20	I	健康成人	10	本薬 80 mg を単回経口投与後、 ¹⁴ C 標識体 100 µg を単回静脈内投与	PK
		0C08	I	肝機能が正常の進行固形癌患者並びに軽度又は中等度の肝機能障害を有する進行固形癌患者	①30 ②24	① 本薬 80 mg を単回経口投与 ② 本薬 80 mg を QD 経口投与	PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

⁷⁾ AURA 試験、AURA2 試験、AURA3 試験及び FLAURA 試験で得られた本薬及び AZ5104 の PK データ (1,364 例、38,062 測定時点) に基づき非線形混合効果モデルを用いて実施された母集団 PK 解析 (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.3.0) により推定された。

⁸⁾ LVEF について、ベースラインから 10 pp 以上減少し、測定値が 50%未満と定義された。

なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1～5.3.5.1.2：FLAURA 試験＜2015年2月～実施中〔データカットオフ日：2017年6月12日〕＞）

化学療法歴のないEGFR遺伝子の活性型変異陽性⁹⁾の切除不能な進行・再発のNSCLC患者¹⁰⁾（目標症例数：530例¹¹⁾）を対象に、本薬（本薬群）とゲフィチニブ又はエルロチニブ（SOC群）の有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む29の国又は地域、132施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬80mgをQDで経口投与、SOC群ではゲフィチニブ250mg又はエルロチニブ150mgをQDで経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された556例（本薬群279例、SOC群277例）全例がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目はRECIST ver.1.1に基づく治験責任医師判定によるPFSとされ、中間解析が計画された。SOC群に対する本薬群のPFSの優越性を検証することを目的として、中間解析は約200件のイベントが観察された時点、最終解析は約380件のイベントが観察された時点で実施することとされた。しかしながら、PFSの中間解析の結果が本薬の有効性を過大評価する可能性があることから、PFSの中間解析は廃止された（治験実施計画書改訂第1版（20██年██月██日付け））。また、AURA試験における化学療法歴のない患者の結果に基づき、PFSの主要解析は359件のイベントが観察された時点で実施されることとされた（治験実施計画書改訂第2版（20██年██月██日付け））。

有効性について、主要評価項目とされたPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表3及び図1のとおりであった。

表3 PFSの解析結果（治験責任医師判定、ITT集団、2017年6月12日データカットオフ）

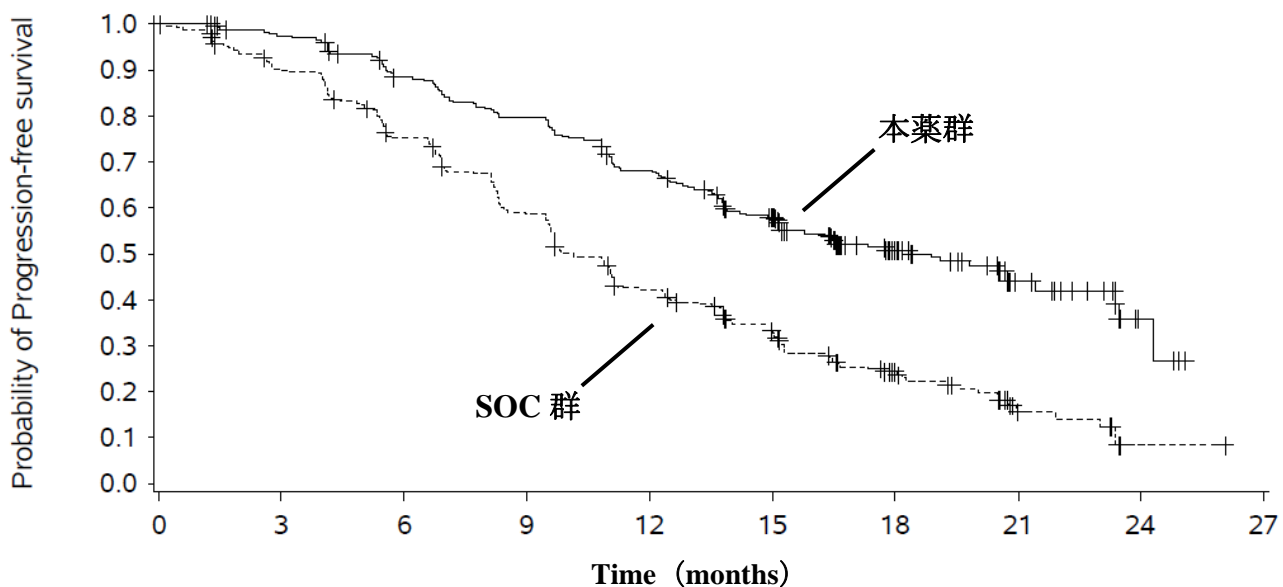
	本薬群	SOC群
例数	279	277
イベント数 (%)	136 (48.7)	206 (74.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	18.9 [15.2, 21.4]	10.2 [9.6, 11.1]
ハザード比 [95%CI] *1		0.46 [0.37, 0.57]
p値 (両側) *2		<0.0001

*1：民族（アジア人、非アジア人）及び変異型（Ex19del、L858R）を層別因子とした層別log-rank検定の検定統計量に基づき算出、*2：民族（アジア人、非アジア人）及び変異型（Ex19del、L858R）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（両側）0.05

⁹⁾ EGFR遺伝子の活性型変異のうち、Ex19del又はL858Rが腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。

¹⁰⁾ NSCLCのうち、腺癌又は腺癌が優勢の混合性の組織型の癌が確認された患者が組み入れられた。

¹¹⁾ 試験開始時において、目標症例数は650例とされていたが、治験実施計画書改訂第2版（20██年██月██日付け）において、AURA試験における化学療法歴のない患者の結果に基づき、SOC群に対する本薬群のハザード比の仮定が0.74から0.71に変更されたことから、目標症例数が530例に変更された。



Number at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
本薬群	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0	0
SOC群	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0	0

図1 PFSの解析時のKaplan-Meier曲線（治験責任医師判定、ITT集団、2017年6月12日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、本薬群で20/279例（7.2%）、SOC群で23/277例（8.3%）に認められた。死因は、本薬群で疾患進行14例、肺炎、気道感染、腸管虚血、心筋梗塞、脳梗塞及び肺塞栓症各1例、SOC群で疾患進行14例、敗血症2例、疾患進行/認知障害/肺炎、疾患進行/死亡、心内膜炎、肺炎、喀血、下痢/胃腸出血/呼吸不全/循環虚脱及び不詳各1例であった。このうち、SOC群の下痢1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3～5.3.5.1.4：AURA3試験<2014年8月～実施中 [データカットオフ日：20■■年■■月■■日]>）

EGFR-TKI¹²⁾による一次治療後に病勢進行が認められたEGFR T790M変異陽性の進行・再発のNSCLC患者¹³⁾（目標症例数：410例¹⁴⁾を対象に、本薬（本薬群）とPEM及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用投与（化学療法群）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む18の国又は地域、126施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬80mgをQDで経口投与、化学療法群ではPEM 500mg/m²及びCBDCA AUC 5mg・mL/min相当量又はCDDP 75mg/m²をQ3Wで4回静脈内投与した後にPEM 500mg/m²をQ3Wで2回静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

¹²⁾ ゲフィチニブ、エルロチニブ又はアファチニブのいずれかの投与歴がある患者が組み入れられた。

¹³⁾ NSCLCのうち、扁平上皮癌が除外基準とされた。また、NSCLCの初回診断以降に、EGFR遺伝子の活性型変異のうち、Ex19del、G719X、L858R又はL861Qのいずれかが腫瘍組織検体で確認され、かつEGFR-TKIによる一次治療後に病勢進行が確認された後に、T790Mが認められた患者が組み入れられた。

¹⁴⁾ 試験開始時において、目標症例数は610例とされていたが、治験実施計画書改訂第1版（20■■年■■月■■日付け）において、化学療法群から本薬群へのクロスオーバーが導入されたことから、目標症例数が410例に変更された（治験実施計画書改訂第2版（20■■年■■月■■日付け））。

本試験に登録され無作為化された 419 例（本薬群 279 例、化学療法群 140 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 4 例を除く 415 例（本薬群 279 例、化学療法群 136 例）が安全性の解析対象とされた。

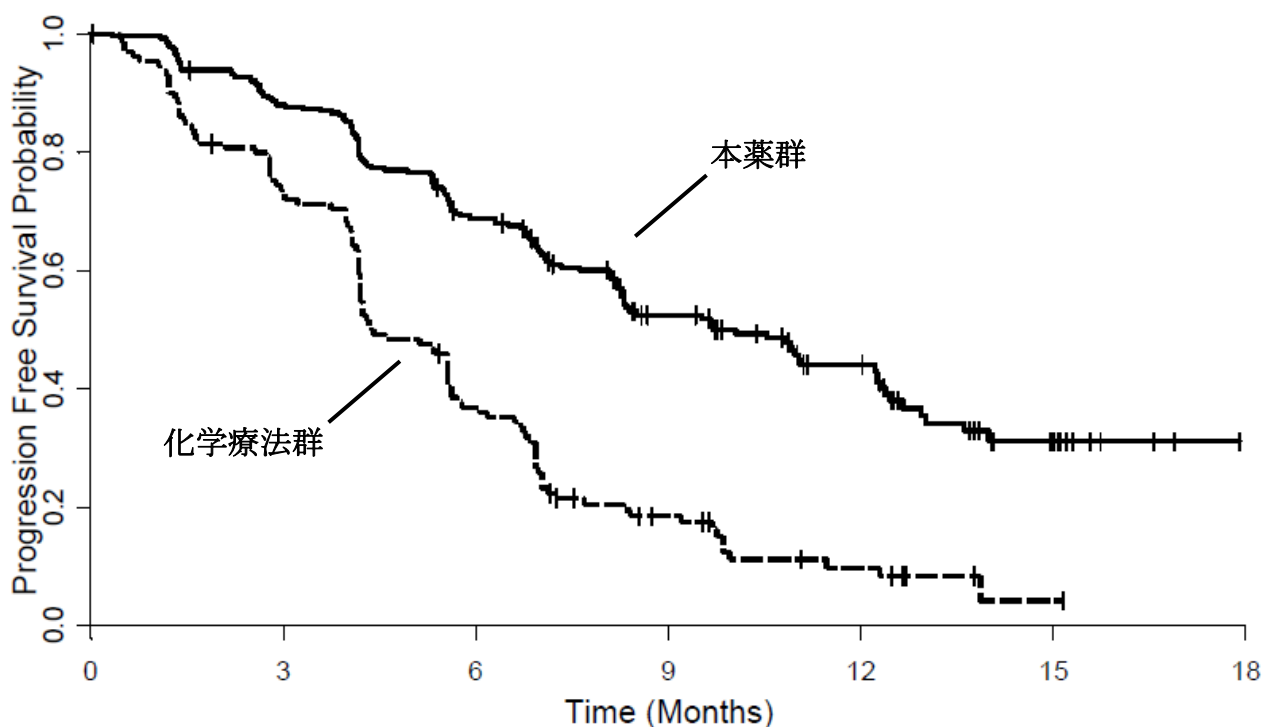
本試験の主要評価項目はRECIST ver.1.1に基づく治験責任医師判定によるPFSとされ、主要解析は400件のイベントが観察された時点で実施することとされた。しかしながら、AURA試験及びAURA2試験の結果に基づき、PFSの主要解析を221件のイベントが観察された時点で実施されることとされた（治験実施計画書改訂第3版（2016年4月15日付け））。

有効性について、主要評価項目とされた PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであった。

表 4 PFS の主要解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2016 年 4 月 15 日データカットオフ）

	本薬群	化学療法群
例数	279	140
イベント数 (%)	140 (50.2)	110 (78.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.1 [8.3, 12.3]	4.4 [4.2, 5.6]
ハザード比 [95%CI] *1	0.30 [0.23, 0.41]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

*1：民族（アジア人、非アジア人）を層別因子とした層別 log-rank 検定統計量に基づき算出、*2：民族（アジア人、非アジア人）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.05



Number at risk

本薬群	279	240	162	88	50	13	0
化学療法群	140	93	44	17	7	1	0

図 2 PFS の解析時の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、ITT 集団、2016 年 4 月 15 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、本薬群で18/279例（6.5%）、化学療法群で5/136例（3.7%）に認められた。死因は、本薬群で疾患進行12例、疾患進行/呼吸不全及び肺臓炎各2例、脳梗塞及び虚血性脳卒中各1例、化学療法群で疾患進行3例、疾患進行/血液量減少性ショック及び疾患進行/呼吸不全各1例であった。このうち、本薬群の肺臓炎2例、化学療法群の疾患進行/血液量減少性ショック1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人並びに肝機能が正常の進行固形癌患者及び肝機能障害を有する進行固形癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験 2 試験が提出された（6.1.2 及び 6.2.1 参照）。治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、0C08 試験では 12/30 例に認められ、疾患進行による死亡例（9 例）を除く患者の死因は、疾患進行/急性腎障害、髄膜炎/誤嚥性肺炎及び敗血症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。0C20 試験では、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.1：0C20 試験＜2015 年 7 月～2015 年 8 月＞）

7.2.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3.1：0C08 試験＜2015 年 2 月～2017 年 5 月＞）

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本一変申請において本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象に、本薬とゲフィチニブ又はエルロチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（FLAURA試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、安全性については、FLAURA試験に加えて、既承認の効能・効果であるEGFR-TKIによる一次治療後に病勢進行が認められたEGFR T790M変異陽性の進行・再発のNSCLC患者を対象に、本薬とPEM及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（AURA3試験）も含めて評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成24年9月5日付け事務連絡）等に基づき、全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、FLAURA 試験における対照群の設定理由について、以下のように説明している。

FLAURA 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（v.3.2014）等において、FLAURA 試験の対象患者に対して、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法と比較してゲフィチニブ又はエルロチニブの高い有効性が認められた旨の報告（N Engl J Med 2009; 361: 947-57、Lancet Oncol 2012; 13: 239-46）に基づき、

ゲフィチニブ及びエルロチニブが推奨されていたことから、対照薬としてゲフィチニブ及びエルロチニブを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、FLAURA試験における主要評価項目としてPFSを設定したことの適切性について、以下のように説明している。

EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCにおいて、PFSを延長することは疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えられること等から、当該試験の主要評価項目としてPFSを設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、FLAURA試験の主要評価項目としてOSを設定することが適切であった。しかしながら、EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者において、PFSが延長することには効果の大きさ等によっては一定の臨床的意義があると考え、FLAURA試験において主要評価項目とされたPFSの結果に加え、OSの結果についても確認し、総合的に評価する必要があると判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

FLAURA試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定によるPFSについて、SOC群に対する本薬群の優越性が示された（7.1.1.1参照）。なお、BICR判定によるPFSの結果は表5のとおりであった。

表5 PFSの解析結果（BICR判定、ITT集団、2017年6月12日データカットオフ）

	本薬群	SOC群
例数	279	277
イベント数 (%)	137 (49.1)	198 (71.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	17.7 [15.1, 21.4]	9.7 [8.5, 11.0]
ハザード比 [95%CI] *1		0.45 [0.36, 0.57]
p値 (両側) *2		<0.0001

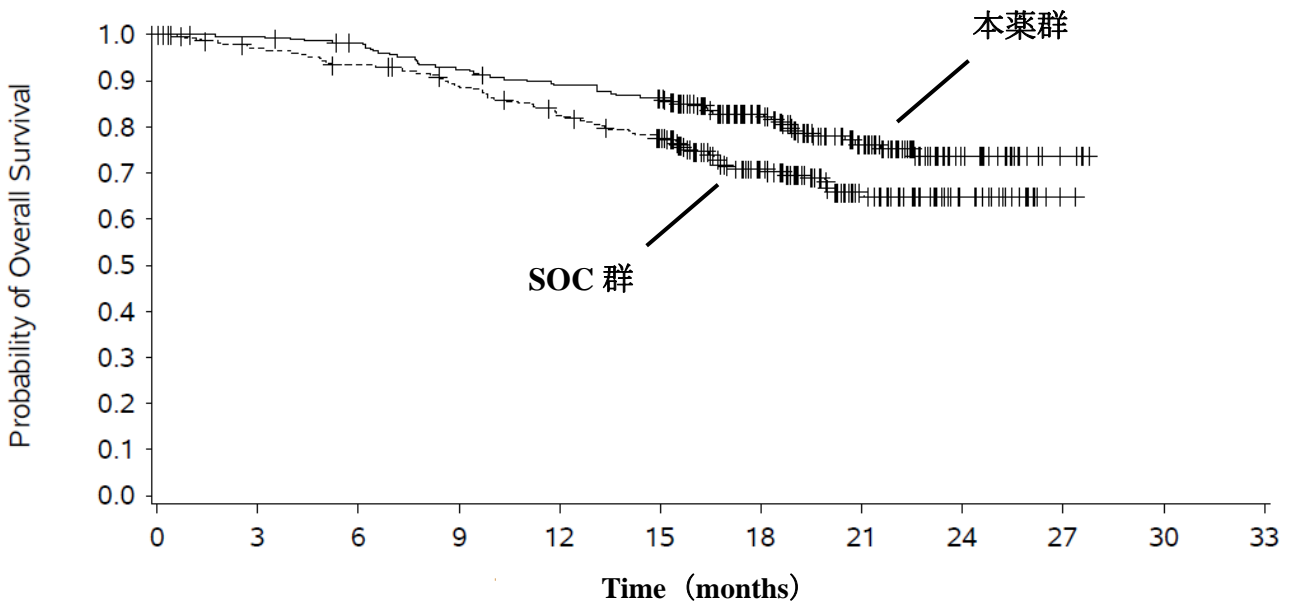
*1：民族（アジア人、非アジア人）及び変異型（Ex19del、L858R）を層別因子とした層別 log-rank 検定統計量に基づき算出、*2：民族（アジア人、非アジア人）及び変異型（Ex19del、L858R）を層別因子とした層別 log-rank 検定

副次評価項目とされたOSの中間解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表6及び図3のとおりであった。なお、PFSにおいて統計学的に有意差が認められた場合にOSについても検定を行うこととされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数が用いられた。

表6 OS の中間解析結果 (ITT 集団、2017年6月12日データカットオフ)

	本薬群	SOC 群
例数	279	277
イベント数 (%)	58 (20.8)	83 (30.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [99.85%CI] *1	0.63 [0.37, 1.08]	
p 値 (両側) *2	0.0068	

*1: 民族 (アジア人、非アジア人) 及び変異型 (Ex19del、L858R) を層別因子とした層別 log-rank 検定統計量に基づき算出、*2: 民族 (アジア人、非アジア人) 及び変異型 (Ex19del、L858R) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.0015



Number at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
本薬群	279	276	269	253	243	232	154	87	29	4	0	0
SOC 群	277	263	252	237	218	200	126	64	24	1	0	0

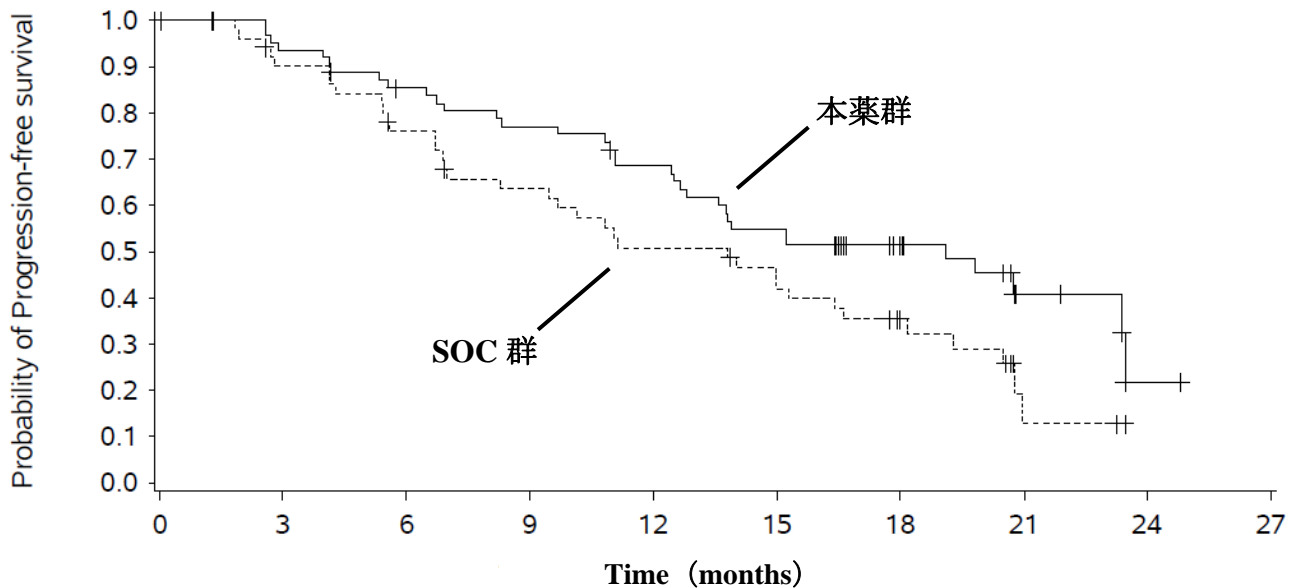
図3 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2017年6月12日データカットオフ)

また、FLAURA 試験の日本人患者における治験責任医師判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表7及び図4のとおりであった。

表7 日本人患者における PFS の解析結果 (治験責任医師判定、ITT 集団、2017年6月12日データカットオフ)

	本薬群	SOC 群
例数	65	55
イベント数 (%)	34 (52.3)	36 (65.5)
PFS 中央値 [95%CI] (カ月)	19.1 [12.6, 23.5]	13.8 [8.3, 16.6]
ハザード比 [95%CI] *1	0.61 [0.38, 0.99]	
p 値 (両側) *2	0.0456	

*1: 変異型 (Ex19del、L858R) を層別因子とした層別 log-rank 検定統計量に基づき算出、*2: 変異型 (Ex19del、L858R) を層別因子とした層別 log-rank 検定



Number at risk											
本薬群	65	58	51	46	40	32	20	7	1	0	
SOC群	55	45	37	30	24	19	12	2	0	0	

図4 日本人患者におけるPFSの解析時のKaplan-Meier曲線
(治験責任医師判定、ITT集団、2017年6月12日データカットオフ)

なお、申請者は、既承認の効能・効果に対する国際共同第III相試験であるAURA3試験において、計画時点におけるNCCNガイドライン (v.3.2014) 等で対象患者に対して推奨されていたPEMと白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与を対照群として設定し、主要評価項目とされた治験責任医師判定によるPFSについて本薬群の優越性が示されたこと (7.1.1.2参照) 等から、既承認の効能・効果に対する本薬の有効性が示されたと考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由から、FLAURA試験の対象患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた治験責任医師判定によるPFSについて、SOC群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 副次評価項目とされたOSの結果について、SOC群と比較して本薬群でOSが短縮される傾向は認められなかったこと。
- 日本人患者の部分集団解析結果について、全体集団と同様の結果が得られたこと。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、初回承認時に注意が必要とされた事象 (ILD様事象¹⁵⁾、QT間隔延長、血液毒性、肝障害、心臓障害 (QT間隔延長を除く)、血栓塞栓症及び感染症) (「平成28年2月17日付け審査報告書 タグリッソ錠40 mg、同錠80 mg」参照) であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

¹⁵⁾ 「ILD」、「肺臓炎」、「急性間質性肺臓炎」、「胞隔炎」、「びまん性肺胞障害」、「特発性肺線維症」、「肺障害」、「肺毒性」、「肺線維症」、「器質化肺炎」、「急性肺損傷」及び「急性呼吸窮迫症候群」。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調整等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、FLAURA試験及びAURA3試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

FLAURA 試験及び AURA3 試験における、安全性の概要は表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の概要 (FLAURA 試験及び AURA3 試験)

	例数 (%)			
	FLAURA 試験		AURA3 試験	
	本薬群 279 例	SOC 群 277 例	本薬群 279 例	化学療法群 136 例
全有害事象	273 (97.8)	271 (97.8)	273 (97.8)	135 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	95 (34.1)	124 (44.8)	82 (29.4)	64 (47.1)
死亡に至った有害事象	6 (2.2)	8 (2.9)	6 (2.2)	2 (1.4)
重篤な有害事象	60 (21.5)	70 (25.3)	65 (23.3)	35 (25.7)
投与中止に至った有害事象	37 (13.3)	49 (17.7)	22 (7.9)	15 (11.0)
休薬に至った有害事象	70 (25.1)	66 (23.8)	43 (15.4)	13 (9.6)
減量に至った有害事象	11 (3.9)	15 (5.4)	7 (2.5)	23 (16.9)

FLAURA試験において、SOC群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、口内炎（本薬群：80例（28.7%）、SOC群：56例（20.2%）、以下、同順）、呼吸困難（35例（12.5%）、20例（7.2%））、心電図QT延長（28例（10.0%）、11例（4.0%））、発熱（28例（10.0%）、11例（4.0%））、血小板減少症（XXXXXXXXXX）、白血球数減少（24例（8.6%）、5例（1.8%））、白血球減少症（19例（6.8%）、3例（1.1%））及び好中球減少症（19例（6.8%）、1例（0.4%））であった。SOC群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった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、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

AURA3試験において、化学療法群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、下痢（本薬群：115例（41.2%）、化学療法群：15例（11.0%）、以下、同順）、皮膚乾燥（53例（19.0%）、6例（4.4%））、爪囲炎（52例（18.6%）、2例（1.5%））、ざ瘡様皮膚炎（39例（14.0%）、3例（2.2%））、そう痒症（37例（13.3%）、7例（5.1%））、鼻咽頭炎（30例（10.8%）、7例（5.1%））及び口腔内潰瘍形成（14例（5.0%）、0例）であった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。化学療法群と比較して本薬群で発現率が2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（6例（2.2%）、0例）であった。

また、申請者は、①FLAURA試験又は②既承認の効能・効果の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験であるAURA3試験と初回承認時に評価を行った第Ⅱ相試験併合解析¹⁶⁾との間での本薬の安全性プロファイル（いずれも本薬群）の差異について、それぞれ以下のように説明している。

- ① FLAURA試験で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、下痢（FLAURA試験：161例（57.7%）、第Ⅱ相試験併合解析：201例（48.9%）、以下、同順）、爪囲炎（81例（29.0%）、97例（23.6%））、

¹⁶⁾ AURA 試験の第Ⅱ相部分及び AURA2 試験の安全性併合解析結果。

口内炎（80例（28.7%）、67例（16.3%））、ざ瘡様皮膚炎（71例（25.4%）、42例（10.2%））、斑状丘疹状皮疹（37例（13.3%）、34例（8.3%））及び心電図QT延長（28例（10.0%）、20例（4.9%））であった。FLAURA試験で発現率が2%以上高かった休薬に至った有害事象は、食欲減退（7例（2.5%）、2例（0.5%））であった。なお、FLAURA試験で発現率が2%以上高かった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、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

- ② AURA3試験で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象、2%以上高かった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、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を踏まえ、EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者において本薬は忍容可能と判断した。

- FLAURA試験において、対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬の既知の有害事象であったこと。
- 第II相試験併合解析と比較してFLAURA試験の本薬群で発現率が高い有害事象が認められたものの、Grade 3以上又は重篤な有害事象等の発現状況に差異は認められておらず、FLAURA試験の対象患者に対して本薬を投与する際に、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められていないこと。
- AURA3試験の結果と第II相試験併合解析との間で有害事象の発現率に特段の差異は認められておらず、AURA3試験結果からも新たな安全性上の懸念は認められていないこと。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

FLAURA試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表9のとおりであった。

表9 安全性の概要（FLAURA試験）

	例数 (%)	
	日本人患者 65例	外国人患者 214例
全有害事象	65 (100)	208 (97.2)
Grade 3以上の有害事象	31 (47.7)	64 (29.9)
死亡に至った有害事象	0	6 (2.8)
重篤な有害事象	14 (21.5)	46 (21.5)
投与中止に至った有害事象	17 (26.2)	20 (9.3)
休薬に至った有害事象	23 (35.4)	47 (22.0)
減量に至った有害事象	9 (13.8)	2 (0.9)

FLAURA試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、下痢（日本人患者：42例（64.6%）、外国人患者：119例（55.6%）、以下、同順）、爪囲炎（33例（50.8%）、48例（22.4%））、口内炎（33例（50.8%）、47例（22.0%））、ざ瘡様皮膚炎（30例（46.2%）、41例（19.2%））、皮膚乾燥（28例（43.1%）、60例（28.0%））、便秘（17例（26.2%）、25例（11.7%））、心電図QT延長（14例（21.5%）、14例（6.5%））、ウイルス性上気道感染（14例（21.5%）、13例（6.1%））、白血球数減少（14例（21.5%）、10例（4.7%））、味覚異常（13例（20.0%）、

5例(2.3%)、貧血(12例(18.5%)、22例(10.3%))、発熱(12例(18.5%)、16例(7.5%))、上気道感染(11例(16.9%)、17例(7.9%))、咽頭炎(8例(12.3%)、2例(0.9%))、倦怠感(7例(10.8%)、3例(1.4%))、好中球数減少(6例(9.2%)、5例(2.3%))、リンパ球数減少(6例(9.2%)、1例(0.5%))、蕁麻疹(6例(9.2%)、0例)、肺臓炎(5例(7.7%)、0例)、アレルギー性鼻炎(4例(6.2%)、1例(0.5%))及び足部白癬(4例(6.2%)、1例(0.5%))であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が2%以上高かったGrade3以上の有害事象は、リンパ球数減少(4例(6.2%)、0例)、好中球数減少(3例(4.6%)、1例(0.5%))、GGT増加(3例(4.6%)、1例(0.5%))、低ナトリウム血症(3例(4.6%)、1例(0.5%))、AST増加(2例(3.1%)、0例)及び蕁麻疹(2例(3.1%)、0例)であった。外国人患者と比較して日本人患者で2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、ILD(2例(3.1%)、2例(0.9%))、発熱(2例(3.1%)、0例)、肺臓炎(2例(3.1%)、0例)及び腸炎(2例(3.1%)、0例)であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、肺臓炎(5例(7.7%)、0例)、ILD(3例(4.6%)、3例(1.4%))及び心電図QT延長(2例(3.1%)、2例(0.9%))であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が2%以上高かった休薬に至った有害事象は、心電図QT延長(3例(4.6%)、5例(2.3%))、リンパ球数減少(3例(4.6%)、0例)、AST増加(2例(3.1%)、1例(0.5%))、ALT増加(2例(3.1%)、1例(0.5%))、肺感染(2例(3.1%)、1例(0.5%))及びウイルス性上気道感染(2例(3.1%)、0例)であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が2%以上高かった減量に至った有害事象は、心電図QT延長(5例(7.7%)、0例)であった。

また、AURA3試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表10のとおりであった。

表10 安全性の概要 (AURA3試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 41例	外国人患者 238例
全有害事象	41 (100)	232 (97.5)
Grade 3以上の有害事象	14 (34.1)	68 (28.6)
死亡に至った有害事象	0	6 (2.5)
重篤な有害事象	5 (12.2)	60 (25.2)
投与中止に至った有害事象	3 (7.3)	19 (8.0)
休薬に至った有害事象	11 (26.8)	32 (13.4)
減量に至った有害事象	2 (4.9)	5 (2.1)

AURA3試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、爪囲炎(日本人患者:19例(46.3%)、外国人患者:33例(13.9%)、以下、同順)、口内炎(9例(22.0%)、35例(14.7%))、ざ瘡様皮膚炎(9例(22.0%)、30例(12.6%))、そう痒症(9例(22.0%)、28例(11.8%))、鼻咽頭炎(9例(22.0%)、21例(8.8%))、白血球数減少(7例(17.1%)、9例(3.8%))、咽頭炎(6例(14.6%)、2例(0.8%))、貧血(5例(12.2%)、17例(7.1%))、ALT増加(5例(12.2%)、14例(5.9%))、AST増加(5例(12.2%)、10例(4.2%))、好中球数減少(5例(12.2%)、10例(4.2%))、血中クレアチニン増加(4例(9.8%)、11例(4.6%))、血小板数減少(4例(9.8%)、10例(4.2%))、倦怠感(4例(9.8%)、8例(3.4%))、結膜炎(4例(9.8%)、6例(2.5%))、紅斑性皮疹(3例(7.3%)、5例(2.1%))、帯状疱疹(3例(7.3%)、4例(1.7%))、末梢性感覚ニューロパチー(3例(7.3%)、4例(1.7%))、アレルギー性鼻炎(3例(7.3%)、4例

(1.7%)) 及び血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 (3 例 (7.3%)、0 例) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加 (3 例 (7.3%)、2 例 (0.8%))、下痢 (2 例 (4.9%)、2 例 (0.8%))、食欲減退 (2 例 (4.9%)、2 例 (0.8%))、AST 増加 (2 例 (4.9%)、2 例 (0.8%))、好中球数減少 (2 例 (4.9%)、2 例 (0.8%))、悪心 (1 例 (2.4%)、1 例 (0.4%))、紅斑 (1 例 (2.4%)、1 例 (0.4%))、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 (1 例 (2.4%)、0 例)、気管支炎 (1 例 (2.4%)、0 例)、白内障 (1 例 (2.4%)、0 例)、細菌性肺炎 (1 例 (2.4%)、0 例)、不安障害 (1 例 (2.4%)、0 例)、高血糖 (1 例 (2.4%)、0 例)、リンパ球数増加 (1 例 (2.4%)、0 例)、好中球減少症 (1 例 (2.4%)、0 例) 及び硬膜下血腫 (1 例 (2.4%)、0 例) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、ILD (1 例 (2.4%)、1 例 (0.4%))、細菌性肺炎 (1 例 (2.4%)、0 例))、不安障害 (1 例 (2.4%)、0 例))、造影剤アレルギー (1 例 (2.4%)、0 例))、気胸 (1 例 (2.4%)、0 例)) 及び硬膜下血腫 (1 例 (2.4%)、0 例) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、ILD (2 例 (4.9%)、2 例 (0.8%)) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、AST 増加 (3 例 (7.3%)、2 例 (0.8%))、ALT 増加 (3 例 (7.3%)、1 例 (0.4%))、GGT 増加 (1 例 (2.4%)、1 例 (0.4%))、肺炎 (1 例 (2.4%)、1 例 (0.4%))、咽頭炎 (1 例 (2.4%)、0 例)、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 (1 例 (2.4%)、0 例)、帯状疱疹 (1 例 (2.4%)、0 例)、気管支炎 (1 例 (2.4%)、0 例)、細菌性肺炎 (1 例 (2.4%)、0 例)、血中アルカリホスファターゼ (1 例 (2.4%)、0 例)、造影剤アレルギー (1 例 (2.4%)、0 例))、リンパ球数増加 (1 例 (2.4%)、0 例)、誤嚥性肺炎 (1 例 (2.4%)、0 例) 及び硬膜下血腫 (1 例 (2.4%)、0 例) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 2%以上高かった減量に至った有害事象は、下痢 (1 例 (2.4%)、1 例 (0.4%)) 及び爪囲炎 (1 例 (2.4%)、0 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬を投与した際に認められる既知の有害事象であり、Grade 3 以上又は重篤な有害事象等の発現状況を考慮しても、引き続き、休薬や減量等の適切な対応がなされる場合には、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC の日本人患者において本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.3 ILD様事象

機構は、FLAURA試験におけるILD様事象¹⁵⁾の発現率に関して、外国人患者 (1.4%、3/214例) と比較して日本人患者 (12.3%、8/65例) で高かったこと、及びSOC群 (2.2%、6/277例) と比較して本薬群 (3.9%、11/279例) で高かったことから、FLAURA試験の対象患者に対する本薬投与時におけるILD様事象の発現リスク及び当該事象に対する安全対策の必要性等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

FLAURA 試験における本薬投与による ILD 様事象の発現状況の国内外差について、ILD 様事象として、MedDRA 基本語の「ILD」、「肺臓炎」、「急性間質性肺臓炎」、「胞隔炎」、「びまん性肺胞障害」、「特発性肺線維症」、「肺障害」、「肺毒性」、「肺線維症」、「器質化肺炎」、「急性肺損傷」及び「急性呼吸窮迫症候群」を集計した結果、表 11 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で ILD 様事象の発現が高かった理由は不明であるものの、日本人患者で認められた ILD 様事象の大部

分が Grade 2 以下であったことを考慮すると、本薬投与による ILD 様事象の発現には注意が必要であるものの、日本人患者で特段問題となることはないと考える。

表 11 日本人患者及び外国人患者における ILD 様事象の発現状況 (FLAURA 試験)

PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)			
	日本人患者 65 例		外国人患者 214 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD 様事象	8 (12.3)	1 (1.5)	3 (1.4)	2 (0.9)
肺臓炎	5 (7.7)	0	0	0
ILD	3 (4.6)	1 (1.5)	3 (1.4)	2 (0.9)

また、FLAURA 試験及び EGFR-TKI による治療歴のある NSCLC 患者を対象とした臨床試験¹⁷⁾ の併合解析において日本人患者における ILD 様事象の発現状況は表 12 のとおりであり、下記の成績も考慮すると、日本人患者における本薬投与時の ILD 様事象の発現状況に関して前治療歴の有無により明確な差異は認められなかった。

表 12 日本人患者における ILD 様事象の発現状況

PT (MedDRA ver.20.0)	例数 (%)			
	FLAURA 試験 65 例		併合解析 158 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD 様事象	8 (12.3)	1 (1.5)	15 (9.5)	7 (4.4)
肺臓炎	5 (7.7)	0	6 (3.8)	4 (2.5)
ILD	3 (4.6)	1 (1.5)	8 (5.1)	3 (1.9)
器質化肺炎	0	0	1 (0.6)	0

- 日本人患者における死亡に至った ILD 様事象は、FLAURA 試験で認められず、併合解析で 2/158 例 (1.3%) に認められた。重篤な ILD 様事象は、FLAURA 試験で 4/65 例 (6.2% : ILD 及び肺臓炎各 2 例)、併合解析で 9/158 例 (5.7% : ILD 5 例、肺臓炎 4 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD 様事象は、FLAURA 試験で 8/65 例 (12.3% : 肺臓炎 5 例、ILD 3 例)、併合解析で 12/158 例 (7.6% : ILD 7 例、肺臓炎 5 例) に認められた。休薬に至った ILD 様事象は、FLAURA 試験で認められず、併合解析で 2/158 例 (1.3% : ILD 及び器質化肺炎各 1 例) に認められた。減量に至った ILD 様事象は認められなかった。
- FLAURA 試験及び併合解析において、日本人患者における本薬投与による ILD 様事象の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 99 日 (42~338 日) 及び 85 日 (17~230 日) であった。

さらに、本薬の製造販売後調査の中間解析において、ILD 様事象は 115/1,995 例 (5.8%) に認められ、うち 15 例の転帰が死亡であり、初回承認時の AURA 試験の第 II 相部分及び AURA2 試験 (5/80 例 (6.3%)、うち 2 例の転帰が死亡) と比較して発現状況に明確な差異は認められなかった。

以上の点等を考慮すると、現時点では本薬に関連した ILD 様事象の特性、発現機序等の安全性情報を変更すべき新たな知見は得られておらず、新たな安全対策の方策を追加する必要はないと考えるものの、今後も医薬品リスク管理計画に基づいた安全性監視活動及びリスク最小化活動を継続していく予定である。

¹⁷⁾ AURA 試験、AURA2 試験及び AURA3 試験の安全性併合解析結果。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FLAURA 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で ILD の発現率が高いこと、SOC 群と比較して本薬群で ILD の発現率が高いこと及び本薬投与により重篤な ILD 様事象が認められていることから、本薬の投与に際しては ILD 様事象の発現には特に注意が必要である。しかしながら、前治療歴の有無により ILD の発現状況に特段の差異は認められなかったこと及び FLAURA 試験において本薬投与による ILD は概ね Grade 2 以下であったことを考慮すると、本薬投与時には、既承認時と同様に、ILD 様事象の合併及び既往歴の有無等を確認し、適応患者の選択を慎重に行うとともに、本薬の投与中は臨床症状や画像検査等のモニタリングを継続的に行い、ILD 様事象が疑われる臨床症状等が発現した場合には、本薬の投与中止等の適切な対応を行うことにより、ILD は管理可能と判断した。

以上より、上記の対応がとられるよう、引き続き添付文書や医療従事者向け資材を用いて適切な注意喚起を行うとともに、本薬による ILD 様事象のリスク因子の検討について製造販売後において引き続き検討する必要があると判断した（「平成 28 年 2 月 17 日付け審査報告書 タグリッソ錠 40 mg、同錠 80 mg」参照）。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、既承認の効能・効果である「EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」を「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に変更することとされていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- EGFR 遺伝子変異検査を実施すること。また、他の EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴を有し、病勢進行が確認されている患者では、本薬投与に際し EGFR T790M 変異の有無を考慮した上で適応患者の選択を行うこと。EGFR 遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用いること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり設定することは可能と判断した。

- EGFR 遺伝子変異検査を実施すること。EGFR 遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用い、EGFR 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、本一変申請に関する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。

- NCCNガイドライン (v.3.2018) :
化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発NSCLC患者に対する一次治療として本薬は強く推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象としたFLAURA試験の結果、当該患者に対する既存の治療であるゲフィチニブ及びエルロチニブを対照群として本薬の臨床的有用性が示されたことから、下記の点も考慮すると、本薬は化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して、アファチニブを含むEGFR-TKIの中でも第一に選択される薬剤として位置付けられると考える。

- 本薬とアファチニブとの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないものの、アファチニブについては、化学療法歴のない病期ⅢB期又はⅣ期のNSCLC患者を対象とした海外第Ⅱb相試験 (LUX-Lung 7試験) において、ゲフィチニブ群に対するアファチニブ群のPFSのハザード比 [95%CI] は0.76 [0.41, 1.44] であり、明確な差異は認められなかった (Lancet Oncol 2016; 17: 577-89) 。

機構は、FLAURA試験では、EGFR遺伝子の活性型変異としてEx19del又はL858Rを有する、腺癌の患者が対象とされたことから、①EGFR遺伝子にEx19del及びL858R以外の変異を有する患者、及び②腺癌以外の組織型の患者に対する本薬の臨床的有用性等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①については、AURA試験の第Ⅰ相部分において、化学療法歴のないEx19del又はL858R以外のEGFR遺伝子変異を有するNSCLC患者5例 (G719X: 2例、G719X/S768I: 2例、L861Q: 1例) が組み入れられ、当該患者における治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は60.0 [14.7, 94.7] であったこと等から、EGFR遺伝子の変異型によらず、本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

②については、FLAURA試験で本薬が投与された腺癌以外の組織型を有する患者は4例 (大細胞癌2例、腺扁平上皮癌及びカルチノイド腫瘍各1例) であったが、EGFR遺伝子変異は腺癌以外のNSCLCでも検出され、EGFR-TKIの適応となる患者を検出する際には、組織型のみで当該変異の検査の要否を判断すべきでないこと (J Natl Compr Canc Netw 2017; 15: 504-35) 等を考慮すると、腺癌以外のEGFR遺伝子変異陽性のNSCLC患者に対しても本薬の投与は推奨されたと考える。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」と設定した。なお、初回承認時に、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性評価が行われ、延命効果に関する情報が得られていなかったことから効能・効果に関連する使用上の注意の項において設定された「本剤以外の治療の実施についても慎重に検討する」旨の記載について、FLAURA試験等の成績が得られたことから削除する。

- 他のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療歴を有し、病勢進行が確認されている患者では、本薬投与に際しEGFR T790M変異の有無を考慮した上で適応患者の選択を行うこと。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されること等を考慮し、FLAURA試験及びAURA3試験の対象とされた患者のEGFR遺伝子変異型及び組織型等について添付文書の臨床成績の項において情報提供し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり設定することは可能と判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

なお、化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象として、本薬とアファチニブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点では当該患者における本薬とアファチニブの使分けについては不明である。

7.R.4.2 EGFR 遺伝子変異検査について

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬の使用にあたっては「コバスEGFR変異検出キットv2.0」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

- 本薬の臨床的有用性が示されたFLAURA試験では、中央検査機関又は各治験実施医療機関のいずれかで実施された検査結果に基づき、EGFR遺伝子変異が陽性と判定された患者が対象とされ、中央検査機関においてはロシュ・ダイアグノスティクス株式会社の「コバスEGFR変異検出キット」が使用された(6.1.1参照)。その後、各治験実施医療機関の検査によりEGFR遺伝子変異陽性と判定され、FLAURA試験に組み入れられた患者の検体を用いて、「コバスEGFR変異検出キット」との同等性が検討された結果、陽性一致率は97.2%であり、うち、Ex19del及びL858Rの陽性一致率はそれぞれ99.2及び94.5%であったこと。
- 「コバスEGFR変異検出キット」と「コバスEGFR変異検出キットv2.0」との間の同等性が示されていること（「平成28年2月17日付け審査報告書 タグリッソ錠40mg、同錠80mg」参照）。

機構の考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、効能・効果に関連する使用上の注意の項を下記のように記載整備した上で設定することが適切であると判断した。

- EGFR 遺伝子変異検査を実施すること。EGFR 遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用い、EGFR 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。

7.R.5 用法・用量について

FLAURA試験における本薬の用法・用量及び副作用発現時の用量調節基準については、既承認と同様の内容が設定され、FLAURA試験の対象患者に対する本薬の有効性及び安全性が示されたことから、本申請において設定されていた用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項は既承認の内容と同一であった。

機構は、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することは可能と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の検討等を踏まえ、本申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- FLAURA 試験で認められた有害事象は、いずれも既知の事象であり、FLAURA 試験の対象患者において新たに注意喚起すべき有害事象は認められなかったこと (7.R.3 参照)。
- 既承認の効能・効果である EGFR-TKI に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC に関する製造販売後調査の中間解析結果が得られており、日本人患者に対する本薬投与時の安全性情報は一定程度収集されていること。また、当該中間解析結果より、新たに注意喚起すべき有害事象は認められていないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。なお、既承認の効能・効果に対して実施されている使用条件の設定等の追加のリスク最小化活動については、継続して実施することが適切と判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (FLAURA 試験)

有害事象は本薬群で 273/279 例 (97.8%)、SOC 群で 271/277 例 (97.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 253/279 例 (90.7%)、SOC 群で 255/277 例 (92.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬群 279 例		SOC 群 277 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	273 (97.8)	95 (34.1)	271 (97.8)	124 (44.8)
感染症及び寄生虫症				
爪囲炎	81 (29.0)	1 (0.4)	80 (28.9)	2 (0.7)
上気道感染	28 (10.0)	0	18 (6.5)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	34 (12.2)	3 (1.1)	25 (9.0)	3 (1.1)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	56 (20.1)	7 (2.5)	52 (18.8)	5 (1.8)
神経系障害				
頭痛	33 (11.8)	1 (0.4)	19 (6.9)	0

SOC PT (MedDRA/J ver.20.0)	例数 (%)			
	本薬群 279 例		SOC 群 277 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	46 (16.5)	0	42 (15.2)	1 (0.4)
呼吸困難	35 (12.5)	1 (0.4)	20 (7.2)	4 (1.4)
胃腸障害				
下痢	161 (57.7)	6 (2.2)	159 (57.4)	7 (2.5)
口内炎	80 (28.7)	2 (0.7)	56 (20.2)	1 (0.4)
便秘	42 (15.1)	0	35 (12.6)	0
悪心	39 (14.0)	0	52 (18.8)	0
嘔吐	31 (11.1)	0	29 (10.5)	4 (1.4)
皮膚及び皮下組織障害				
皮膚乾燥	88 (31.5)	1 (0.4)	90 (32.5)	3 (1.1)
ざ瘡様皮膚炎	71 (25.4)	0	134 (48.4)	0
そう痒症	48 (17.2)	1 (0.4)	43 (15.5)	0
斑状丘疹状皮疹	37 (13.3)	1 (0.4)	45 (16.2)	5 (1.8)
脱毛症	20 (7.2)	0	35 (12.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	38 (13.6)	2 (0.7)	33 (11.9)	2 (0.7)
発熱	28 (10.0)	0	11 (4.0)	1 (0.4)
臨床検査				
心電図 QT 延長	28 (10.0)	6 (2.2)	11 (4.0)	2 (0.7)
ALT 増加	18 (6.5)	1 (0.4)	75 (27.1)	25 (9.0)
AST 増加	26 (9.3)	2 (0.7)	68 (24.5)	12 (4.3)

重篤な有害事象は本薬群で 60/279 例 (21.5%)、SOC 群で 70/277 例 (25.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 7 例 (2.5%)、ILD 及び肺塞栓症各 4 例 (1.4%)、胸水 3 例 (1.1%)、胃腸炎、食欲減退、深部静脈血栓症、肺臓炎、下痢、腸炎、無力症及び発熱各 2 例 (0.7%)、SOC 群で肺炎 7 例 (2.5%)、嘔吐 5 例 (1.8%)、下痢 4 例 (1.4%)、敗血症、呼吸困難、ILD、胸水及び薬物性肝障害各 3 例 (1.1%)、食欲減退、気胸、呼吸不全、口腔内潰瘍形成、ざ瘡様皮膚炎、無力症、発熱及び ALT 増加各 2 例 (0.7%) であった。このうち、本薬群の ILD 4 例、肺臓炎、下痢、腸炎及び発熱各 2 例、深部静脈血栓症及び無力症各 1 例、SOC 群の ILD、嘔吐及び薬物性肝障害各 1 例、口腔内潰瘍形成、ざ瘡様皮膚炎及び各 1 例、肺炎、食欲減退、呼吸困難、呼吸不全及び無力症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 37/279 例 (13.3%)、SOC 群で 49/277 例 (17.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で ILD 6 例 (2.2%)、肺臓炎 5 例 (1.8%)、心電図 QT 延長 4 例 (1.4%)、無力症 2 例 (0.7%)、SOC 群で ALT 増加 12 例 (4.3%)、AST 増加 8 例 (2.9%)、下痢 5 例 (1.8%)、肝機能異常 4 例 (1.4%)、肺炎、ILD 及び薬物性肝障害各 3 例 (1.1%)、嘔吐 2 例 (0.7%) であった。このうち、本薬群の ILD 及び肺臓炎各 5 例、心電図 QT 延長 4 例、無力症 2 例、SOC 群の ALT 増加 11 例、AST 増加 7 例、肝機能異常 4 例、ILD、下痢及び薬物性肝障害各 3 例、肺炎及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (AURA3 試験)

有害事象は本薬群で 273/279 例 (97.8%)、化学療法群で 135/136 例 (99.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 236/279 例 (84.6%)、化学療法群で 121/136 例 (89.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 279 例		化学療法群 136 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	273 (97.8)	82 (29.4)	135 (99.3)	64 (47.1)
感染症及び寄生虫症				
爪囲炎	52 (18.6)	0	2 (1.5)	0
鼻咽頭炎	30 (10.8)	0	7 (5.1)	0
上気道感染	29 (10.4)	0	10 (7.4)	1 (0.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	22 (7.9)	2 (0.7)	38 (27.9)	15 (11.0)
好中球減少症	10 (3.6)	1 (0.4)	18 (13.2)	8 (5.9)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	57 (20.4)	4 (1.4)	49 (36.0)	4 (2.9)
神経系障害				
頭痛	29 (10.4)	0	15 (11.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	50 (17.9)	0	19 (14.0)	0
呼吸困難	28 (10.0)	3 (1.1)	18 (13.2)	0
胃腸障害				
下痢	115 (41.2)	4 (1.4)	15 (11.0)	2 (1.5)
悪心	56 (20.1)	2 (0.7)	67 (49.3)	5 (3.7)
口内炎	44 (15.8)	0	22 (16.2)	2 (1.5)
便秘	43 (15.4)	0	47 (34.6)	0
嘔吐	36 (12.9)	1 (0.4)	28 (20.6)	3 (2.2)
皮膚及び皮下組織障害				
皮膚乾燥	53 (19.0)	0	6 (4.4)	0
ざ瘡様皮膚炎	39 (14.0)	0	3 (2.2)	0
そう痒症	37 (13.3)	0	7 (5.1)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	34 (12.2)	1 (0.4)	13 (9.6)	1 (0.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	48 (17.2)	4 (1.4)	39 (28.7)	1 (0.7)
無力症	20 (7.2)	3 (1.1)	20 (14.7)	6 (4.4)
発熱	21 (7.5)	0	15 (11.0)	0
末梢性浮腫	14 (5.0)	0	15 (11.0)	0
倦怠感	12 (4.3)	0	14 (10.3)	0
臨床検査値				
血小板数減少	14 (5.0)	0	21 (15.4)	5 (3.7)
好中球数減少	15 (5.4)	4 (1.4)	16 (11.8)	9 (6.6)
ALT 増加	19 (6.8)	5 (1.8)	16 (11.8)	1 (0.7)
AST 増加	15 (5.4)	4 (1.4)	16 (11.8)	1 (0.7)

重篤な有害事象は本薬群で 65/279 例 (23.3%)、化学療法群で 35/136 例 (25.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺塞栓症 6 例 (2.2%)、肺炎及び呼吸困難各 4 例 (1.4%)、嘔吐 3 例 (1.1%)、尿路感染、尿路性敗血症、心房細動、心不全、ILD、胸水、肺臓炎、呼吸不全、背部痛、発熱及び交通事故各 2 例 (0.7%)、化学療法群で深部静脈血栓症 4 例 (2.9%)、貧血及びてんかん各 3 例 (2.2%)、肺塞栓症、発熱、悪心、非心臓性胸痛及び食欲減退各 2 例 (1.5%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎及び心不全各 2 例、ILD、肺塞栓症及び交通事故各 1 例、化学療法群の貧血 3 例、食欲減退及び悪心各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 22/279 例 (7.9%)、化学療法群で 15/136 例 (11.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で肺臓炎 6

例 (2.2%)、ILD 4 例 (1.4%)、心不全 3 例 (1.1%)、化学療法群で嘔吐 3 例 (2.2%)、悪心 2 例 (1.5%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 6 例、ILD 3 例、心不全 2 例、化学療法群の嘔吐 3 例、悪心 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (0C20 試験)

有害事象は 2/10 例 (20.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/10 例 (10.0%) に認められた。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (0C08 試験)

有害事象は、肝機能が正常の患者で 10/10 例 (100.0%)、軽度の肝機能障害患者で 7/7 例 (100.0%)、中等度の肝機能障害患者で 5/5 例 (100.0%)、その他の患者¹⁸⁾ で 8/8 例 (100.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は肝機能が正常の患者で 8/10 例 (80.0%)、軽度の肝機能障害患者で 6/7 例 (85.7%)、中等度の肝機能障害患者で 2/5 例 (40.0%)、その他の患者で 5/8 例 (62.5%) に認められた。

重篤な有害事象は肝機能が正常の患者で 3/10 例 (30.0%)、軽度の肝機能障害患者で 2/7 例 (28.6%)、中等度の肝機能障害患者で 1/5 例 (20.0%)、その他の患者で 2/8 例 (25.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肝機能が正常の患者で細菌性敗血症、下気道感染、敗血症、貧血、低カリウム血症、慢性閉塞性肺疾患、急性腎障害及び全身性炎症反応症候群各 1 例 (10.0%)、軽度の肝機能障害患者で頸部痛及び急性腎障害各 1 例 (14.3%)、中等度の肝機能障害患者で髄膜炎及び誤嚥性肺炎各 1 例 (20.0%)、その他の患者で敗血症 2 例 (25.0%)、医療機器関連感染及び多臓器機能不全症候群各 1 例 (12.5%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は肝機能が正常の患者で 1/10 例 (10.0%)、中等度の肝機能障害患者で 1/5 例 (20.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肝機能が正常の患者で慢性閉塞性肺疾患 1 例 (10.0%)、中等度の肝機能障害患者で誤嚥性肺炎 1 例 (20.0%) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、臨床的位置付け等については、さらに検討が必要と考える。

¹⁸⁾ 肝機能障害の選択基準を満たしていないにもかかわらず、軽度の肝機能障害患者として誤って登録された患者。

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

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 7 月 13 日

申請品目

[販 売 名] タグリッソ錠 40 mg、同錠 80 mg
[一 般 名] オシメルチニブメシル酸塩
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 11 月 27 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子の活性型変異陽性¹⁹⁾ の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者²⁰⁾ を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (FLAURA 試験) において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、SOC 群に対する本薬群の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、初回承認時に注意が必要とされた事象 (ILD 様事象、QT 間隔延長、血液毒性、肝障害、心臓障害 (QT 間隔延長を除く)、血栓塞栓症及び感染症) であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

¹⁹⁾ *EGFR* 遺伝子の活性型変異のうち、Ex19del 又は L858R が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。

²⁰⁾ NSCLC のうち、腺癌又は腺癌が優勢の混合性の組織型の癌が確認された患者が組み入れられた。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において FLAURA 試験及び AURA3 試験の対象とされた患者の *EGFR* 遺伝子変異型及び組織型等について情報提供し、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の *EGFR* T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」から「*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に変更することは可能と判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- *EGFR* 遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR* 遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用い、*EGFR* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- *EGFR*-TKI による一次治療後に病勢進行が認められた患者に対して本薬を投与する場合には、AURA3 試験等で対象とされた *EGFR* T790M 変異陽性の患者に対して本薬を投与すべきであると考えることから、当該内容については、本薬の添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- *EGFR* 遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR* 遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用い、*EGFR* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。また、他の *EGFR* チロシンキナーゼ阻害薬による治療歴を有し、病勢進行が確認されている患者では、*EGFR* T790M 変異が確認された患者に投与すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはオシメルチニブとして 80 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者に状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。なお、既承認の効能・効果に対して実施されている使用条件の設定等の追加のリスク最小化活動については、継続して実施することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • ILD • QT 間隔延長 • 肝障害 • 血液毒性 	<ul style="list-style-type: none"> • 心臓障害（QT 間隔延長を除く） • 感染症 • 血栓塞栓症 • 角膜障害 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下における有効性 • EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者における有効性 		

下線：今般変更された検討事項

表 16 追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験（AURA 試験、AURA2 試験、AURA3 試験及び FLAURA 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> • EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験（AURA 試験、AURA2 試験及び AURA3 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>医療従事者向け資料の作成及び提供</u> • <u>患者向け資料の作成及び提供</u> • <u>Web サイトによる情報提供</u> • <u>医薬品の使用条件の設定</u>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（平成 36 年 3 月 27 日まで）と設定する。

[効能・効果]（取消線部削除、下線部追加）

~~EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の~~ EGFR T790M~~EGFR 遺伝子変異陽性の~~手術不能又は再発非小細胞肺癌

[用法・用量]（変更なし）

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

[警告]（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）、非小細胞肺癌の治療法等を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、投与期間中にわたり、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観

察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。

3. 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

[禁忌] (変更なし)

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

[効能・効果に関連する使用上の注意] (取消線部削除、下線部追加)

1. EGFR 遺伝子変異検査を実施すること。EGFR 遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査によりいて、承認された体外診断薬を用い、EGFR 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。また、他の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬による治療歴を有し、病勢進行が確認されている患者では、EGFR T790M 変異陽性が確認された患者に投与すること検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いて測定すること。
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (変更なし)

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

本薬の休薬、減量及び中止基準の目安

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

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{ss}	area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BICR	blinded independent central review	盲検化独立中央判定
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したオシメルチニブメシル酸塩
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EGFR-TKI	epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor	EGFR チロシンキナーゼ阻害剤
Ex19del		エクソン 19 の欠失
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
G719X		エクソン 18 の 719 番目のグリシン (G) のセリン (S)、アラニン (A) 又はシステイン (C) への置換
G719X/S768I		G719X 及び S768I 変異
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intention-to-treat	
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
L858R		エクソン 21 の 858 番目のロイシン (L) のアルギニン (R) への置換
L861Q		エクソン 21 の 861 番目のロイシン (L) のグルタミン (Q) への置換
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NE	not estimated	推定不可
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
SOC	standard of care	標準的な治療

S768I		エクソン 20 の 768 番目のセリン (S) の イソロイシン (I) への置換
T790M		エクソン 20 の 790 番目のスレオニン(T) のメチオニン (M) への置換
アファチニブ		アファチニブマレイン酸塩
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
エルロチニブ		エルロチニブ塩酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライ ン		肺癌診療ガイドライン 2017 年版 IV期 非小細胞肺癌薬物療法 日本肺癌学会 編
AURA 試験		D5160C00001 試験
AURA2 試験		D5160C00002 試験
AURA3 試験		D5160C00003 試験
FLAURA 試験		D5160C00007 試験
0C08 試験		D5160C00008 試験
0C20 試験		D5160C00020 試験
本薬		オシメルチニブメシル酸塩