審査報告書

令和 4 年 7 月 7 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］　令和 3 年 8 月 30 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、（6）新用量医薬品、（10）その他の医薬品（再審査期間中のもの）
［特記事項］　なし
［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* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法としての有効性は期待でき、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 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法

（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。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 36 カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

［承認条件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別　紙

審査報告（1）

令和 4 年 5 月 20 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］　令和 3 年 8 月 30 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* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
（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、患者の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.....4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....4
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 11
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.....12
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.....33
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....34

［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、2018 年 8 月に、当該効能・効果が「*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に変更されている。

1.2 開発の経緯等

EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC における術後補助療法に係る本薬の臨床開発として、英国 AstraZeneca 社により、病理病期ⅠB～ⅢA 期の *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ADAURA 試験）が 2015 年 10 月から実施された。

米国及び EU では、ADAURA 試験を主要な試験成績として、いずれも 2020 年 8 月に承認申請が行われ、それぞれ 2020 年 12 月及び 2021 年 5 月に以下を効能・効果として承認された。なお、2022 年 4 月時点において、*EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法に係る効能・効果にて 83 の国又は地域で承認されている。

- 米国：
  TAGRISSO is indicated as adjuvant therapy after tumor resection in adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 L858R mutations, as detected by an FDA-approved test.
- EU：
  TAGRISSO as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment after complete tumour resection in adult patients with stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumours have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations.

本邦においては、ADAURA 試験への患者の組入れが 2016 年 [redacted] 月から開始された。

今般、ADAURA 試験を主要な試験成績として、*EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC における術後補助療法に係る効能・効果を追加する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

本一変申請は新効能に係るものであるが、原薬の規格及び試験方法の変更に関し「品質に関する資料」が提出されている。機構において品質に関する審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

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

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 EGFR のリン酸化に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.1）

変異型 EGFR を発現させたサル腎臓由来 COS-7 細胞株を用い、EGFR のリン酸化に対する本薬及び本薬の代謝物である AZ5104 の阻害作用が、TR-FRET 法により検討された。その結果、本薬及び AZ5104 の IC_{50} 値は表 1 のとおりであった。

表 1　EGFR のリン酸化に対する本薬及び AZ5104 の阻害作用

EGFR 変異型	IC_{50} 値（nmol/L）			
	n	本薬	n	AZ5104
G719A	2	40.9、30.8	2	14.5、13.8
G719C	2	17.4、21.5	3	11.6±1.8
G719S	2	36.8、33.5	3	40.7±15.5
L861Q	3	14.8±4.7	3	6.4±0.6
S768I	3	24.0±8.0	3	10.2±0.6
G719A/L861Q	2	46.3、29.6	3	20.0±2.3
G719A/S768I	3	35.2±7.0	3	11.3±2.2
G719C/L861Q	2	9.0、14.0	3	2.3±0.9
G719C/S768I	2	5.8、3.5	2	1.5、2.0
G719S/L861Q	2	13.0、23.7	2	4.7、6.0
G719S/S768I	3	40.7±4.0	2	10.4、10.9
L747S	3	20.0±5.9	3	7.6±0.5
Ex19del	6	8.4±1.7	5	7.2±0.7
L858R	7	11.9±2.1	6	8.7±0.6

幾何平均値±標準誤差、n＝2 の場合は個別値

3.1.2　NSCLC 患者由来腫瘍組織片に対する増殖抑制作用（CTD 4.2.1.1.3）

EGFR 遺伝子変異を有する 5 種類の NSCLC 患者由来腫瘍組織片を皮下移植したマウス[1)] を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、第 22～102 日目から本薬 25 mg/kg が 14 又は 24 日間[2)] QD で経口投与[3)] され、腫瘍体積が算出された。その結果、腫瘍増殖抑制率[4)] 及び腫瘍退縮率[5)] は表 2 のとおりであった。

表 2　NSCLC 患者由来腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

腫瘍組織片	EGFR 変異型	n	投与開始日	腫瘍増殖抑制率（%）	腫瘍退縮率（%）
LU1901[*1]	G719A	5	第 22 日	－	－
LC-F-29	G719A/S768I	10	第 27 日	＞100	81[*2]
CTG-2534	G719C/S768I	10	第 47 日	＞100	58[*2]
CTG-1082	G719A/L861Q	10	第 29 日	87[*2]	－
YLR-067	L861Q	2	第 102 日	＞100	99[*3]

－：腫瘍増殖抑制又は腫瘍退縮は認められなかった、*1：*EGFR* 遺伝子変異に加えて *MET* 遺伝子増幅を有する、*2：p＜0.001（片側 t 検定）、*3：p＜0.01（片側 t 検定）

以上より、申請者は G719A、S768I、L861Q 等の *EGFR* 遺伝子変異を有する NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると考える旨を説明している。

3.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

---

1) NOD/SCID マウス（LU1901）、ヌードマウス（LC-F-29、CTG-2534 及び CTG-1082）又は NSG マウス（NOD/SCID マウスを背景系統とし、インターロイキン-2 受容体 γ 鎖の欠損を有するマウス）（YLR-067）が用いられた。

2) YLR-067 腫瘍組織片を移植したマウスについては 24 日間、それ以外のマウスについては 14 日間投与された。

3) YLR-067 腫瘍組織片を移植したマウスについては、QD で 5 日間経口投与後 2 日間休薬することとされた。

4) 腫瘍増殖抑制率（%）＝〔［1－｛（投与終了日の本薬群の幾何平均腫瘍体積）/（投与開始日の本薬群の幾何平均腫瘍体積）｝/｛（投与終了日の対照（0.5%HPMC）群の幾何平均腫瘍体積）/（投与開始日の対照群の幾何平均腫瘍体積）｝］/｛1－（投与開始日の対照群の幾何平均腫瘍体積）/（投与終了日の対照群の幾何平均腫瘍体積）｝〕×100

5) 腫瘍退縮率（%）＝｛1－（投与終了日の本薬群の幾何平均腫瘍体積）/（投与開始日の本薬群の幾何平均腫瘍体積）｝×100

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

「非臨床薬物動態試験に関する資料」として、本薬の代謝物である AZ5104（脱メチル体）及び AZ7550（脱メチル体）のタンパク結合について検討した試験成績が提出された。申請者は、当該試験成績に基づき、AZ5104（0.1～100 μmol/L）及び AZ7550（0.1～10 μmol/L）のヒト血漿タンパク非結合率はそれぞれ 7.92～12.9%及び 2.33～3.78%であった旨等を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、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

5.1 反復投与毒性試験

ラット（6 カ月間）及びイヌ（9 カ月間）を用いた経口経路における反復投与毒性試験が実施された（表 3）。ラット及びイヌを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験（「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）と比較して、本薬投与により新たに認められた主な慢性毒性所見として、ラット及びイヌで腎臓尿細管色素沈着及び副腎皮質の肥厚、ラットで自然発生性の尿細管病変・皮質リンパ球浸潤の悪化、眼瞼の痂疲、瞼板腺の潰瘍形成・リンパ球浸潤、及びリンパ節の形質細胞増加・洞拡張、イヌで肝臓の色素沈着及び瞼板腺の導管拡張が認められた。

ラットを用いた 6 カ月間反復経口投与毒性試験の無毒性量（1 mg/kg/日）における本薬の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、雄で 315 nmol･h/L、雌では 404 nmol･h/L であり、臨床曝露量[6)]と比較して、雄で 0.03 倍、雌では 0.04 倍であった。

なお、申請者は、以下の旨を説明している。

- ①副腎皮質の肥厚、②ラットのリンパ節の形質細胞増加及び③ラットのリンパ節の洞拡張は、それぞれ①慢性的なストレスによる適応反応（Toxicol Pathol 2013; 41: 560-614）、②全身の器官・組織における炎症反応に伴う適応性変化（Toxicol Pathol 2006; 34: 425-54）及び③げっ歯類の加齢性変化（Toxicol Pathol 2006; 34: 425-54）と考える。
- 新たに認められた毒性又は異常所見は、組織の再生能力、類薬の回復性試験の成績等を考慮すると、回復性を示すと予測される。

表 3 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
雌雄ラット（Wistar）	経口	6 カ月（QD）	0[a)]、1、5、20	≧1：ハーダー腺変性・再生・単核細胞壊死（雌）[b)] ≧5：角膜上皮萎縮、舌・食道上皮萎縮、眼瞼・鼻口部皮膚毛包/毛包周囲炎症、腸間膜リンパ節類洞内赤血球貪食細胞増加（雌雄）、ハーダー腺変性・再生・単核細胞壊死（雄）、被毛菲薄化・身づくろい不良、眼球混濁・膨大・突出、涙腺・膣リンパ球浸潤、下顎リンパ節洞拡張、鼻口部皮膚痂皮形成、脾臓造血亢進（雌） 20：被毛乾燥・粗剛・成長不良、皮膚剥離・痂皮形成、洞毛（ひげ）脱毛・成長不良・波状洞毛、流涎、総白血球数高値、血中好中球・単球・リンパ球・好酸球数高値、血中フィブリノゲン・グロブリン高値、血中ア	1	4.2.3.2.3

6) AURA 試験、AURA2 試験、AURA3 試験及び FLAURA 試験で得られた本薬の PK データ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薬物動態解析（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）により 11,040 nmol･h/L と予測された。

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
				ルブミン・A/G 比低値、腸間膜リンパ節暗色化、眼瞼痂皮、瞼板腺リンパ球浸潤、乳腺部皮膚毛包/毛包周囲炎症、腎臓尿細管好塩基性変化・皮質リンパ球浸潤発生頻度/程度上昇、肺肺胞マクロファージ集簇増加、下顎リンパ節形質細胞増加、前胃上皮萎縮、尾部皮膚毛包/毛包周囲炎症・痂皮、背部皮膚痂皮形成・混合細胞炎症（雌雄）、被毛身づくろい不良、体重増加量低値、血中トリグリセリド低値、前立腺小型化、精巣上体・前立腺重量低値、涙腺リンパ球浸潤、下顎リンパ節洞拡張、乳腺・前立腺・精嚢萎縮、脾臓造血亢進、前胃潰瘍、背部皮膚毛包異形成・遺残毛包（雄）、円背位、皮膚病変（皮膚表層の欠損）、赤色尿、体温高値、角膜混濁・血管新生、網状赤血球高値、Hb・Hct・赤血球数低値、尿潜血、尿タンパク/クレアチニン比・尿グルコース/クレアチニン比・NAG/クレアチニン比高値、副腎大型化、腎臓暗色化、腋窩・腸骨・鼠経・下顎・腸間膜・耳下腺リンパ節大型化、腎臓重量高値、下垂体・子宮重量低値、子宮・膣粘膜上皮菲薄化、大腿骨・胸骨骨髄造血亢進、眼瞼潰瘍、副腎皮質肥厚・造血亢進、ハーダー腺リンパ球浸潤、腎臓尿細管リポフスチン沈着、腋窩・腸骨・鼠経・腸間膜・耳下腺リンパ節形質細胞増加、腸間リンパ節洞拡張、乳腺部皮膚毛包異形成・遺残毛包・痂皮、鼻口部皮膚毛包異形成・遺残毛包・混合細胞炎症、胸腺皮質空胞形成（雌）		
雌雄イヌ（ビーグル）	経口	9 カ月（QD）	0[a)]、0.5、1.5、6	≧0.5：精巣精細管変性（雄） ≧1.5：角膜半透明化・混濁、角膜上皮潰瘍/びらん、血中コレステロール高値（雌雄）、腎臓尿細管リポフスチン沈着（雄） 6：軟便・液状便、嘔吐、振戦・協調運動障害、眼の結膜発赤、眼脂、半眼、血中アルブミン・総タンパク質・A/G 比・カルシウム低値、瞼板腺道管拡張、副腎重量高値（雌雄）、体重増加量低値、肝臓重量高値、肝臓肝細胞リポフスチン沈着（雄）、副腎皮質肥厚（雌）	— [c)]	4.2.3.2.4

a）メタンスルホン酸水溶液（pH 3.0～3.5）、b）1 mg/kg/日群の雌 1 匹で認められたハーダー腺の変性・再生・単核細胞壊死は軽微であり毒性と判断せず、c）無毒性量は求められていない

5.2 がん原性試験

Tg rasH2 トランスジェニックマウスを用いた経口経路における 26 週間がん原性試験が実施された（表 4）。その結果、1、3 及び 10 mg/kg/日において、本薬投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。また、本薬投与に関連する非腫瘍性病変として角膜上皮萎縮が認められた。なお、申請者は、溶媒群と比較して①ハーダー腺の腺腫及び②肺の細気管支・肺胞腺腫/腺癌について、発生頻度の上昇が認められたものの、それぞれ①使用動物の背景値の範囲内であること、②発生率に用量反応性がなく、関連する増殖性病変が認められないこと等から、いずれも本薬投与との関連は低い旨を説明している。

以上より、本薬の非発がん量は 10 mg/kg/日とされた。当該用量を反復投与した際の本薬の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は雄で 3,490 nmol･h/L、雌で 5,570 nmol･h/L であり、臨床曝露量[6)]と比較して雄で 0.3 倍、雌で 0.5 倍であった。

表 4　Tg rasH2 トランスジェニックマウスがん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量（mg/kg）				非発がん量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
					0[a)]	1	3	10		
				匹	雌雄各 25	雌雄各 25	雌雄各 25	雌雄各 25		
雌雄マウス（Tg rasH2）	経口	26 週（QD）	腫瘍性病変						10	4.2.3.4.2.1
			ハーダー腺/腺腫	雄	0	2	1	3		
				雌	0	2	1	1		
			肺/細気管支・肺胞腺腫	雄	3	7	9	3		
				雌	2	1	0	2		
			肺/細気管支・肺胞腺癌	雄	0	2	0	0		
				雌	0	0	0	0		
			その他所見							
			生存率（%）	雄	100	96	100	100		
				雌	92	96	96	96		
			眼/角膜上皮萎縮	雄	0	0	0	25		
				雌	0	0	0	25		

a）メタンスルホン酸水溶液（pH3.0～3.5）

ラットを用いた経口経路における 104 週間がん原性試験が実施された（表 5）。その結果、本薬投与に関連する主な腫瘍性病変として、腸間膜リンパ節で血管腫の発生頻度上昇が 10 mg/kg/日において認められた。また、関連する増殖性病変として、雌（10 mg/kg/日）において腸間膜リンパ節で血管腫様過形成が認められた。その他、本薬投与に関連する非腫瘍性病変として、眼において水晶体混濁・線維変性、角膜上皮萎縮及び角膜炎症等が認められた。

以上より、本薬の非発がん量は 3 mg/kg/日と判断された。当該用量を反復投与した際の本薬の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は雄で 1,980 nmol･h/L、雌で 2,530 nmol･h/L であり、ヒトにおける臨床曝露量[6)]と比較して雌雄で 0.2 倍であった。

表 5　ラットがん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量（mg/kg）				非発がん量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
					0[a)]	1	3	10		
				匹	雌雄各 50	雌雄各 50	雌雄各 50	雌雄各 50		
雌雄ラット（Wistar）	経口	104 週（QD）	腫瘍性病変						3	4.2.3.4.1.1
			腸間膜リンパ節/血管腫	雄	6	2	8	22		
				雌	1	1	0	13		
			増殖性関連病変							
			腸間膜リンパ節/血管腫様過形成	雄	8	10	12	7		
				雌	5	5	4	11		
			その他所見							
			生存率（%）	雄	72	52	70	62		
				雌	70	68	20[b)]	84		
			眼/水晶体線維変性	雄	6	5	9	14		
				雌	2	5	7	13		
			眼/角膜上皮萎縮	雄	0	0	0	3		
				雌	0	0	0	2		
			眼/角膜炎症	雄	0	1	1	6		
				雌	0	0	0	3		
			≧1：眼の混濁[c)]（雌雄） ≧3：総白血球・好中球・単球数高値、水晶体混濁、腸管膜リンパ節暗色化・大型化（雄）、前胃びらん/潰瘍、腎臓尿細管色素沈着（雌） 10：被毛菲薄、粗毛、脱毛、皮膚剥離・痂皮・創傷、眼漏、眼瞼被毛の赤色化、掘り起こし行動、体重増加量低値、血中リンパ球数・血小板数高値、MCV・MCHC 低値、赤血球分布幅高値、皮膚（眼瞼含む）びらん/潰瘍・痂皮・炎症性変化、瞼板腺炎症性変化、腸間膜リンパ・下顎リンパ節類洞内赤血球貪食細胞増加/赤血球増加、下顎リンパ節形質細胞増加頻度・程度上昇、ハーダー腺変性/再生性変化・単核細胞浸潤頻度・程度上昇、前胃扁平上皮細胞過形成、肝臓肝細胞色素沈着、腎臓単核細胞浸潤頻度・程度上昇（雌雄）、洞毛消失、Hb・Hct 低値、下顎リンパ節暗色化・大型化・嚢胞、前胃びらん/潰瘍、腎臓尿細管色素沈着、乳腺腺萎縮、前立腺萎縮（雄）、総白血球数・好中球・単球数高値、水晶体混濁、腸管膜リンパ節暗色化・大型化、腎臓慢性進行性腎症発生数増加、肺肺胞マクロファージ凝集発生数増加、子宮頸部・膣萎縮（雌）								

a）0.12 mol/L メタンスルホン酸を 2%v/v 含む水溶液（水酸化ナトリウムで pH3.0～3.5 に調整）、b）投与 677 日目（投与 97 週目）に 26 匹が他の化合物の誤投与を受けたことから試験から除外、c）3 mg/kg/日の雌を除く

5.3　生殖発生毒性試験

雌ラットを用いた経口経路における受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験が実施された（表 6）。その結果、20 mg/kg/日において本薬の初期胚発生への影響として胚致死率の上昇が認められた。なお、胚致死への影響は、一定期間の休薬後には認められなかった。

以上より、雌の受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 1 mg/kg/日と判断された。

表 6　生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
雌の受胎能及び着床までの初期胚発生	雌 ラット （Wistar）	経口	交配14日前～妊娠8日（QD） 回復性試験：交配前21日間（QD）＋休薬1カ月	0[a)]、1、20 回復性 0[a)]、20	母動物 20：掘り起こし行動、軟便、体重低値、摂餌量低値 胎児 20：生存胚数低値、早期胚死亡率高値 回復性：あり	親動物 （一般毒性）：1 親動物 （生殖能）：1 初期胚発生：1	4.2.3.5.1.1 4.2.3.5.1.2

a）0.12 mol/L メタンスルホン酸を 4%v/v 含む水溶液（水酸化ナトリウムで pH3.0～3.5 に調整）

5.4　その他の試験

5.4.1　不純物の毒性試験

原薬に含まれる可能性がある不純物（　不純物A*　及び　不純物B*　）について、*in silico* (Q)SAR の結果に基づき変異原性を示す可能性があると判断されたことから、ICH M7（R1）ガイドラインを踏まえ、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）が実施された（表 7）。その結果、検討された範囲において、変異原性は認められなかった。

表 7　遺伝毒性試験

不純物名	試験の種類	試験系	代謝活性化（処置）	濃度（μg/plate）	試験成績	添付資料 CTD
不純物A*	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2*uvrA*（pKM101）	S9－/＋	0[a)]、5、16、50、160、500、1,600、5,000	陰性	4.2.3.7.6.1
不純物B*	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2*uvrA*（pKM101）	S9－/＋	0[a)]、5、16、50、160、500、1,600、5,000	陰性	4.2.3.7.6.2

a）ジメチルスルホキシド

5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

5.R.1　眼に対する影響について

5.R.1.1　水晶体に対する影響について

申請者は、ラットを用いたがん原性試験で水晶体線維変性が認められたことを踏まえ、本薬の長期投与時のヒトでの安全性について、以下のように説明している。

水晶体線維変性の発生機序として、ヒト水晶体上皮では EGFR の発現が認められていること（Ophthalmic Res 1995; 27: 356-65、Mech Ageing Dev 2000; 113: 205-18、Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45: 1427-35）、及び本薬を経口投与した場合、水晶体に本薬又はその代謝物の分布が認められていることから（「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）、本薬の EGFR シグナル伝達の阻害が当該病変形成に関与する可能性が考えられる。しかしながら、本薬の臨床試験及び製造販売後調査において、水晶体に関連する有害事象が一定数認められたものの、大部分はリスク因子、他の原因薬剤、白内障の既往歴等の複数の交絡因子が存在し、発症時期や治療ライン数にも一定の傾向

は認められなかった。また、臨床試験において当該有害事象の発現後も減量等を必要とせず、本薬投与は継続されていた。

以上より、ヒトでの安全性について、特段の懸念はないと考えるものの、ラットを用いたがん原性試験で認められた水晶体線維変性について添付文書に記載し、医療現場に情報提供する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.1.2　角膜に対する影響について

申請者は、①ラットを用いたがん原性試験で認められた角膜炎症及び②マウスを用いたがん原性試験で認められた角膜上皮萎縮について、以下のように説明している。

①　ラットを用いたがん原性試験で認められた角膜炎症

角膜炎は本薬の既知の副作用であるが、臨床試験において角膜関連事象の大部分は投与開始後 1 年以内に発現し、投与開始 2～3 年以降の長期投与後に報告された事象はなかったことを踏まえると、長期投与時を含め、ヒトでの安全性については適切に管理可能であると考える。

②　マウスを用いたがん原性試験で認められた角膜上皮萎縮

マウスの角膜上皮萎縮は、病理組織学的に角膜上皮の細胞層の細胞数減少を特徴とした変化であり、ラットで認められた角膜上皮萎縮と類似していた。当該所見は、本薬投与により認められたと考えるものの、下記の点から、毒性変化には該当しないと考える。

- 眼に関連する一般状態変化及び眼科検査における異常所見は認められなかったこと。
- 重症度は軽微であったこと。
- 眼の正常な機能に有害な影響を与えることが知られている炎症、浮腫又は線維化等は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①に係る申請者の説明を了承した。

一方、上記②のマウスで認められた角膜上皮萎縮は、本薬の EGFR 阻害作用に起因する変化であり、ラットで認められた角膜上皮萎縮と質的に同様であること、及び当該所見の発現曝露量は臨床曝露量未満であり、安全域が確保されていないことを考慮すると、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験で認められた角膜上皮萎縮と同様に、マウスを用いたがん原性試験において角膜上皮萎縮が認められた旨を資材等に記載し、医療現場に情報提供することが適切であると判断した。

5.R.1.3　瞼板腺に対する影響について

申請者は、ラット及びイヌを用いた反復投与試験において瞼板腺で認められた所見について、以下のように説明している。

EGF は瞼板腺の生理的恒常性に不可欠であることが報告されていること（Exp Eye Res 2017; 163: 58-63、Invest Ophthalmol Vis Sci 2013; 54: 2541-50）を考慮すると、瞼板腺で認められた異常所見は、本薬による瞼板腺上皮における EGFR シグナル伝達の阻害により、瞼板腺上皮に対する EGF の栄養供給が遮断されたことに起因する変化と考える。しかしながら、本薬の臨床試験において、眼瞼関連の有害事象の発現割合は低く、発現した場合であっても非重篤かつ軽度であり、ほとんどの患者は回復した。した

がって、ラット及びイヌを用いた反復投与試験で認められた眼瞼関連所見について、ヒトへの外挿性はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

瞼板腺に対する影響は、本薬の EGFR 阻害作用に起因する変化であり、下記の点を考慮すると、ラット及びイヌを用いた反復投与試験において瞼板腺への影響が認められた旨を添付文書に記載するとともに、本薬と瞼板腺への影響との関連について引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

- 低頻度ではあるものの、臨床試験で眼瞼関連の有害事象が認められていること。
- イヌ及びラットにおける発現曝露量は、それぞれ臨床曝露量[6)]未満又は同程度であること。

5.R.2　腎臓に対する影響について

申請者は、ラットを用いた反復投与試験において認められた自然発生性の尿細管病変・皮質リンパ球浸潤の悪化並びにラット及びイヌを用いた反復投与試験において認められた尿細管色素沈着について、以下のように説明している。

腎臓における EGFR 発現状況[7)]等を踏まえると、本薬による EGFR 阻害作用が自然発生性の腎病変の悪化に関与している可能性があると考えるものの、自然発生性の尿細管好塩基性変化・リンパ球浸潤（慢性進行性腎症）はラット特異的な病変である（Toxicol Pathol 2004; 32: 171-80、Toxicol Pathol 2012; 40: 14S-86S）ことから、当該所見の悪化についてヒトへの外挿性は低いと考える。また、尿細管色素沈着について、本薬による EGFR 阻害作用が関与している可能性は否定できないものの、発生機序は不明である。ラット及びイヌで認められた上記の所見は、いずれも軽微から軽度の変化であり、腎臓に他の変性性変化（好中球浸潤、壊死、出血、線維化等）は認められなかったこと等から、毒性学的な意義は低いと考える。加えて、本薬の臨床試験において、腎臓に対してヒトでの新たな安全性上の懸念は認められていないことも考慮すると、本薬のラット及びイヌを用いた反復投与試験において腎臓への影響が認められた旨について、新たに注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.3　がん原性について

申請者は、ラットを用いたがん原性試験において認められた腸間膜リンパ節の血管腫及び血管腫様過形成発生頻度の上昇について、以下のように説明している。

ウサギのリンパ節における血管増殖モデルを用いた検討に基づき、リンパ節洞の血管増殖の初期変化として類洞内に赤血球と赤血球貪食の所見が認められる旨が報告されていることから（Lab Invest 1982; 47: 43-50）、本薬投与により認められたラットの腸間膜リンパ節における類洞内の赤血球と赤血球貪食の所見は、ラットの腸間膜リンパ節で自然発生する血管腫及び血管腫様過形成（Toxicol Pathol 1992; 20: 268-73、Regul Toxicol Pharmacol 2012; 64: 435-41）の発現と関連している可能性があると考えた。しかしながら、下記の点を考慮すると、詳細な機序は不明であるものの、上記類洞内の所見に本薬による EGFR 阻害作用が直接的に関与している可能性は低いと考える。

---

7) メサンギウム細胞、糸球体内皮細胞、皮質尿細管上皮細胞、ヘンレ係蹄の太い上行脚等に発現する旨が報告されている（Kidney Int 1996; 49: 656-65）。

- 他の EGFR 阻害作用を有する薬剤について、同様の所見がラットを用いた毒性試験で認められた旨の報告はないこと。
- 本薬とは作用機序の異なるエンパグリフロジンのラットを用いたがん原性試験において、腸間膜リンパ節における血管腫とともに類洞内に赤血球が認められていること（「平成 26 年 11 月 26 日付け審査報告書　ジャディアンス錠 25 mg、同錠 10 mg」参照）。

また、ヒトでは、リンパ節の血管腫の発生は非常に稀であること（Arch Pathol Lab Med 2012; 136: 110-12）、腸間膜リンパ節における血管腫発生の報告はないこと（Pediatrics 2015; 136: e203-14、Am J Sur Pathol 1992; 16: 335-50）に加え、下記の点等も踏まえると、本薬がヒトの腸間膜リンパ節において血管腫を発現させるリスクは低く、また、仮に発現したとしても臨床的な安全性に影響はないと考える。

- EGFR 阻害により、血管新生に重要な VEGF の発現が低下する旨が報告されていることから（Am J Pathol 1997; 151: 1523-30）、本薬の EGFR 阻害作用が腸間膜リンパ節で血管新生を促進し、血管腫形成に関与する可能性は低いと考えること。
- 血管系の腫瘍が好発する Tg rasH2 マウス（Toxicol Pathol 2012; 40: 614-23）を用いたがん原性試験において、本薬による血管系の増殖性又は腫瘍性病変は認められなかったこと。
- ヒト及びラットにおいて血管腫が血管肉腫に悪性転化する可能性はない旨が報告されていること（Regul Toxicol Pharmacol 2012; 64: 435-41）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明について、一定の理解は可能であるものの、下記の点を考慮すると、ラットを用いたがん原性試験において腸間膜リンパ節の血管腫及び血管腫様過形成発生頻度の上昇が認められた旨を添付文書に記載し、医療現場に情報提供することが適切であると判断した。

- 本薬をヒトに長期投与した際の腫瘍発生に関する安全性情報は限定的であること。
- 腸間膜リンパ節の血管腫及び血管腫様過形成発生頻度の上昇に係る詳細な発生機序が不明であること。
- 非発がん量における曝露量について、臨床曝露量に対し十分な安全域が確保されていないこと。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等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。

「臨床薬理試験に関する資料」として、ADAURA 試験の成績に基づく、本薬及び AZ5104 の曝露量と有効性及び安全性との関連に関する検討結果等が提出された。

申請者は、①本薬及び AZ5104 の曝露量と有効性との関連については、曝露量と DFS の延長との間に明確な関連は認められなかった旨、②本薬及び AZ5104 の曝露量と安全性との関連については、曝露量の上昇に伴い、ILD、発疹及び下痢の発現率が増加することが示唆された旨等を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、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 8 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。

表 8　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	ADAURA 試験	Ⅲ	病理病期ⅠB～ⅢA 期の *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC の術後患者	682 ①339 ②343	①本薬 80 mg 又は②プラセボを QD で経口投与（最長 3 年間）	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2　臨床試験において認められた有害事象等」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：ADAURA 試験＜2015 年 10 月～実施中［データカットオフ日：2020 年 1 月 17 日、2021 年 2 月 1 日］＞）

病理病期ⅠB～ⅢA[8] 期（国内外の診療ガイドラインにおいて、病理病期ⅠB 期の患者に対して推奨される治療が異なることから、本邦では病理病期Ⅱ～ⅢA 期のみが組み入れられた。以下、病理病期については、特記しない限り AJCC/UICC 病期分類（第 7 版）を用いる。）の *EGFR* 遺伝子の活性型変異陽性[9] の NSCLC の術後患者[10]（目標症例数：700 例）を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 24 の国又は地域、185 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 80 mg 又はプラセボを QD で経口投与することとされ、再発又は治験中止基準に該当するまで最長 3 年間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 682 例（本薬群 339 例、プラセボ群 343 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 46 例、プラセボ群 53 例）。また、無作為化された 682 例のうち、治験薬が投与されなかった本薬群 2 例を除く 680 例（本薬群 337 例、プラセボ群 343 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 46 例、プラセボ群 53 例）。

本試験の主要評価項目は、病理病期Ⅱ～ⅢA 期の集団（以下、「Ⅱ/ⅢA 期集団」）470 例（本薬群 233 例、プラセボ群 237 例、うち、日本人患者は ITT 集団 99 例（本薬群 46 例、プラセボ群 53 例））、及び ITT 集団における治験責任医師判定による DFS[11] とされた。

試験開始当初の計画では、主要解析はⅡ/ⅢA 期集団において約 247 件の DFS に関するイベントが観察された時点で有意水準両側 0.05 を割り当てた上で、当該集団における DFS について検定を実施することとされた。また、当該検定において統計学的な有意差が認められた場合には、階層的手順に従って、有意水準両側 0.04 を割り当て、ITT 集団における DFS についても検定を実施する計画とされた。加えて、主要解析時点において病理病期ⅠB 期の患者における DFS イベントが 70 件を大きく下回った場合には、当該イベントが 70 件に到達した時点で Haybittle-Peto 法を用いて試験全体の第一種の過誤確率が

8) 切除検体の病理診断において AJCC/UICC 病期分類（第 7 版）に基づく StageⅠB、StageⅡ、又は StageⅢA に該当する患者が対象とされた。
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) 白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後化学療法歴の有無にかかわらず対象とされた。
11) 無作為化から初回再発又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い時点までの期間と定義された。

両側0.05に制御されるように有意水準を割り当てたDFSの2回目の検定を実施することとされていた。その後、20■年■月に開催された第7回IDMC[12]において、有効性に関する評価が行われ、早期に主要な解析を実施するよう勧告がなされた。当該勧告を踏まえ、2020年1月17日データカットオフ時点の結果を用いた解析を行うこととし、当該解析がDFSに関する主要な解析（以下、「第1回中間解析」）とされた（統計解析計画書改訂第4版（20■年■月■日付け））ことに伴い、以下の変更が行われた。

- 試験開始時点で実施することとされたDFSの2回目の検定については実施せず、Ⅱ/ⅢA期集団におけるDFSの検定が統計学的に有意であった場合には、当該検定に割り当てる予定であった有意水準はすべてITT集団における検定に割り当てることとされ、複数の主要解析対象集団を設定することに伴う多重性の調整については、試験全体の第一種の過誤確率が両側0.05となるように調整された（統計解析計画書改訂第3版（20■年■月■日付け）及び統計解析計画書改訂第4版（20■年■月■日付け））。
- 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消費関数を用いることとされ、事後的に、（ⅰ）第6回IDMCにおける無益性の評価時点[13]（20■年■月）、（ⅱ）2020年1月17日データカットオフ時点及び（ⅲ）Ⅱ/ⅢA期集団において約247件のDFSに関するイベントが観察された時点の解析に対し、有意水準を分配することとされた（統計解析計画書改訂第4版（20■年■月■日付け））。

また、上記の第1回中間解析について、事前に治験実施計画書に規定された時点における解析ではないこと、OSのイベント数が極めて限定的であったこと等を考慮し、2021年2月1日データカットオフ時点の結果を用いて、有効性及び安全性に係る追加の解析が行われた（以下、「第2回中間解析」）。

有効性について、Ⅱ/ⅢA期集団及びITT集団におけるDFSの第1回及び第2回中間解析の結果並びにKaplan-Meier曲線は、それぞれ表9及び表10並びに図1～図4のとおりであった。

表9　DFSの第1回中間解析結果
（治験責任医師判定、2020年1月17日データカットオフ）

	Ⅱ/ⅢA期集団		ITT集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	233	237	339	343
イベント数（%）	26（11.2）	130（54.9）	37（10.9）	159（46.4）
中央値［95%CI］（カ月）	－［38.8, －］	19.6［16.6, 24.5］	－［－, －］	27.5［22.0, 35.0］
ハザード比［95%CI］	0.17［0.12, 0.23］*1		0.20［0.15, 0.27］*2	
p値*3	＜0.0001		＜0.0001	
（有意水準（両側））	（0.0094）		（0.0088）	

－：推定不能、*1：病理病期（Ⅱ、ⅢA）、変異型（Ex19del、L858R）及び人種（アジア人、非アジア人）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、中間解析における有意水準に対応した99.06%CIは［0.11, 0.26］であった、*2：病理病期（ⅠB、Ⅱ、ⅢA）、変異型（Ex19del、L858R）及び人種（アジア人、非アジア人）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、中間解析における有意水準に対応した99.12%CIは［0.14, 0.30］であった、*3：層別log-rank検定（それぞれ上記*1及び*2と同様の層別因子）

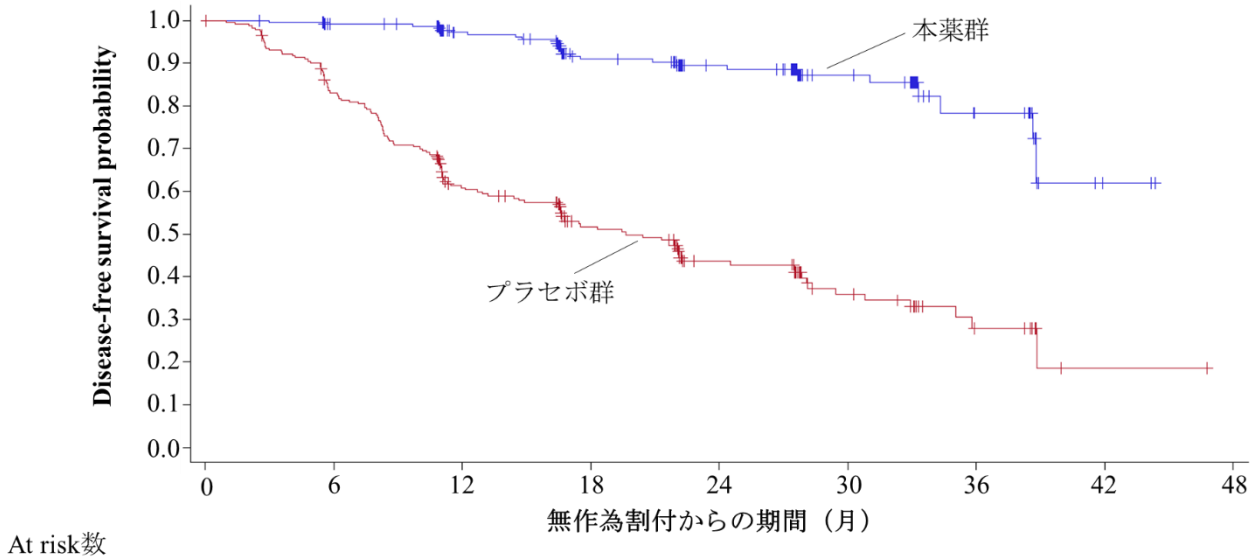
12) 第6回IDMCにおいて無益性が否定され、第7回IDMCにおいて計画外の臨時の有効性評価を実施することが目的とされた。

13) 事前に治験実施計画書に規定された無益性の評価を目的とした中間解析時点。

表 10　DFS の第 2 回中間解析結果
（治験責任医師判定、2021 年 2 月 1 日データカットオフ）

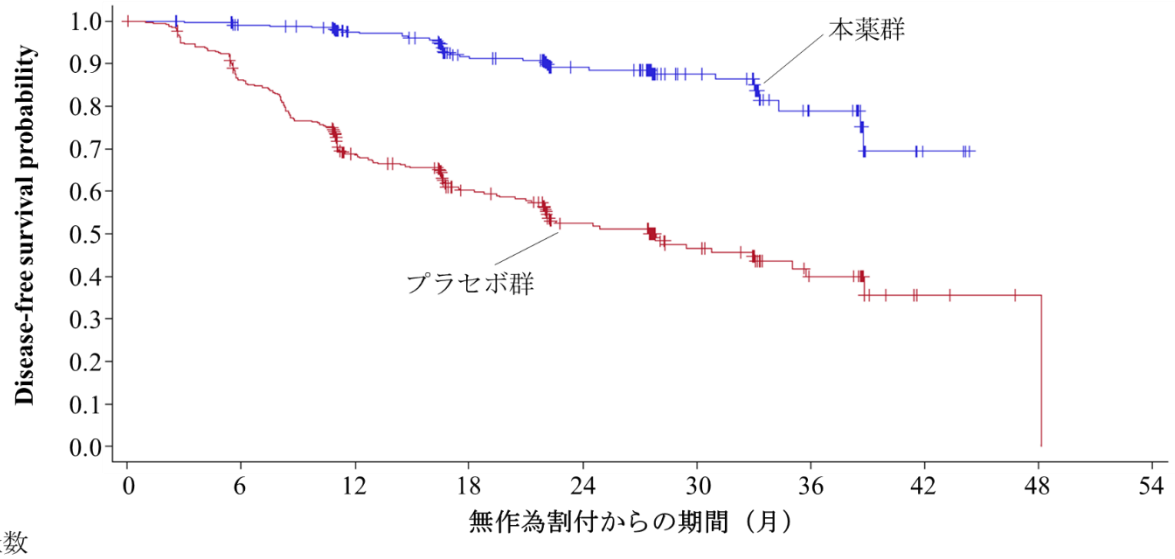
	Ⅱ/ⅢA 期集団		ITT 集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	233	237	339	343
イベント数（%）	48（20.6）	154（65.0）	63（18.6）	190（55.4）
中央値［95%CI］（カ月）	49.9［49.5, －］	21.9［16.6, 27.5］	53.7［49.7,－］	28.1［22.1, 36.1］
ハザード比［95%CI］	0.18［0.14, 0.25］*1		0.22［0.17, 0.29］*2	

－：推定不能、*1：病理病期（Ⅱ、ⅢA）、変異型（Ex19del、L858R）及び人種（アジア人、非アジア人）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：病理病期（ⅠB、Ⅱ、ⅢA）、変異型（Ex19del、L858R）及び人種（アジア人、非アジア人）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



At risk数									
本薬群	233	219	189	137	97	52	18	2	0
プラセボ群	237	190	127	82	51	27	9	1	0

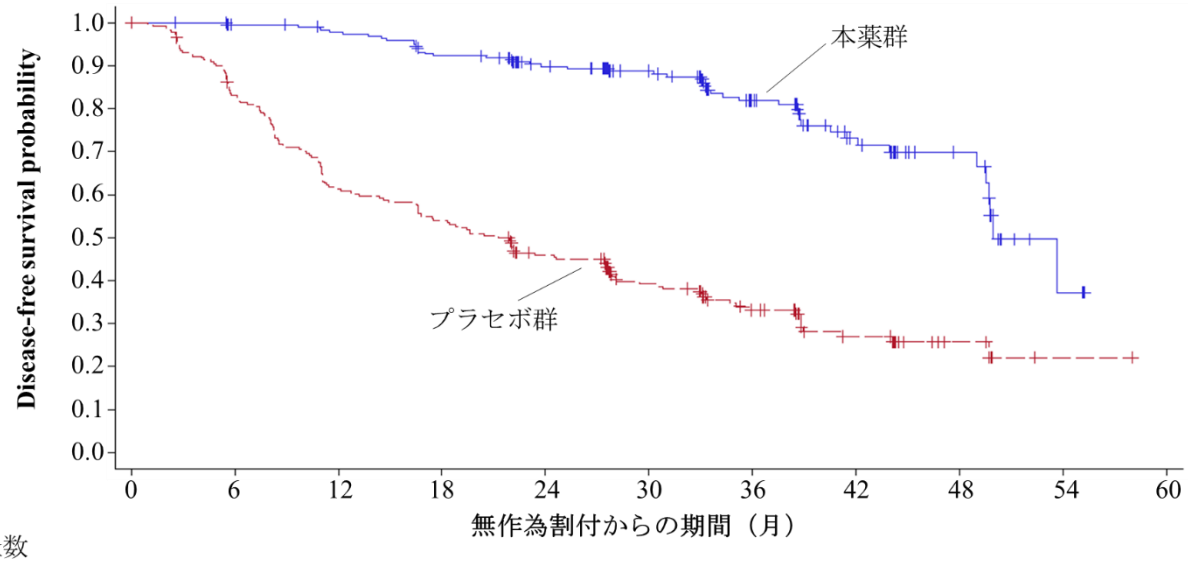
図 1　DFS の第 1 回中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（治験責任医師判定、Ⅱ/ⅢA期集団、2020年1月17日データカットオフ）



At risk数

本薬群	339	313	272	208	138	74	27	5	0	
プラセボ群	343	287	207	148	88	53	20	3	1	0

図 2　DFS の第 1 回中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（治験責任医師判定、ITT集団、2020年1月17日データカットオフ）



At risk数

本薬群	233	221	215	201	179	139	90	45	21	3	0
プラセボ群	237	191	141	124	97	69	41	23	9	1	0

図 3　DFS の第 2 回中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（治験責任医師判定、Ⅱ/ⅢA期集団、2021年2月1日データカットオフ）

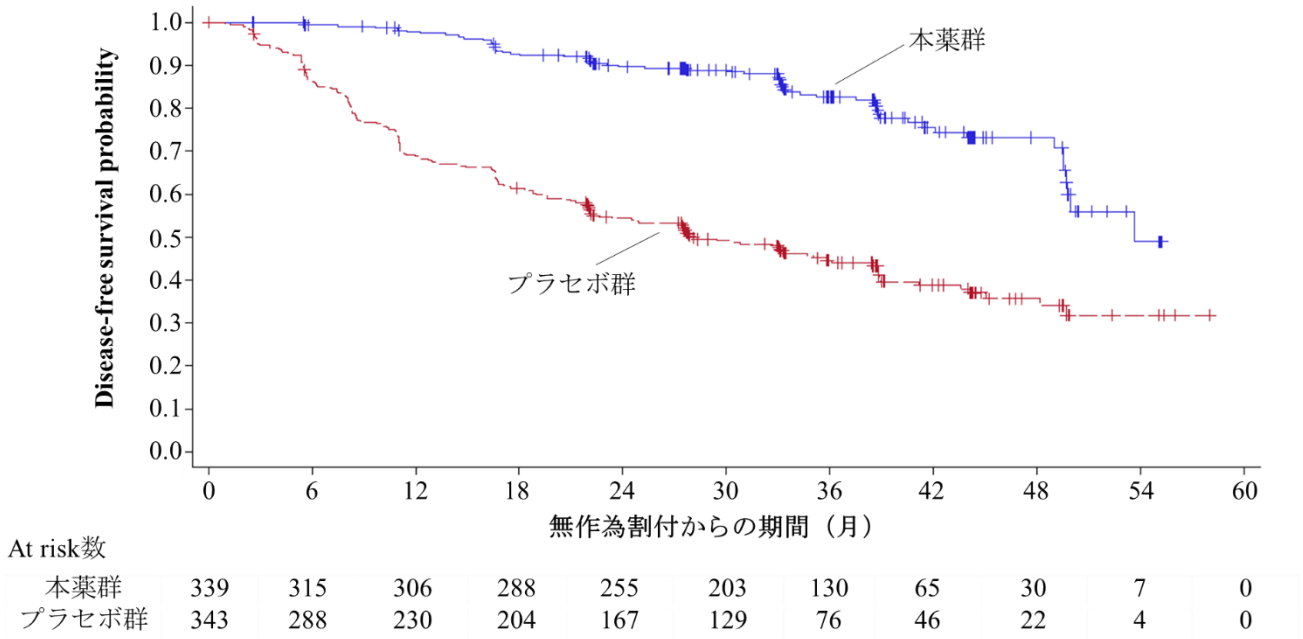


図 4　DFS の第 2 回中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（治験責任医師判定、ITT集団、2021年2月1日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日間の死亡は、本薬群で 1/337 例（0.3%）、プラセボ群で 3/343 例（0.9%）に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）。疾患進行による死亡例（プラセボ群 1 例[14)]）を除く患者の死因は、本薬群で呼吸不全 1 例、プラセボ群で原因不明 2 例であり、うち、プラセボ群の原因不明の死亡 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

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、本薬の有効性及び安全性については、ADAURA 試験の結果を中心に評価する方針とし、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）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、ADAURA 試験等に基づき体系的に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、病理病期Ⅱ又はⅢA 期の *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC の術後患者に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.2.1　有効性の評価項目について

申請者は、ADAURA 試験における主要評価項目として DFS 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。

14)　肺塞栓も死因とされた。

ADAURA 試験の対象患者においてDFSが延長することは､再発までの期間を延長させることにより、患者の身体機能及び生活の質の維持につながり、臨床的意義があると考えることから、ADAURA 試験の主要評価項目として DFS 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。

NSCLC の術後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、ADAURA 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者における DFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能であることから、ADAURA 試験における OS の結果も確認した上で、主要評価項目とされた DFS の結果に基づき本薬の有効性を評価することは可能であると判断した。

7.R.2.2　対象患者及び対照群の設定について

申請者は、ADAURA 試験の対象患者及び対照群について、以下のように説明している。

下記の点を考慮し、ADAURA 試験の対象患者を病理病期ⅠB～ⅢA 期の NSCLC の術後患者とし、対照群をプラセボと設定した。

- NCCN ガイドライン（v.3.2014）等の海外の診療ガイドラインにおいて、再発リスクの高い病理病期ⅠB 期の患者及び病理病期Ⅱ又はⅢA 期の患者に対し、いずれも術後補助療法として白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法が推奨されており、当該術後補助療法後は経過観察を行うことが標準的治療とされていたこと。
- 国内診療ガイドラインにおいて、病理病期Ⅱ又はⅢA 期の患者に対する術後補助療法として白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法が推奨され、当該術後補助療法後は経過観察を行うことが標準的治療とされていたこと。なお、本邦においては、病理病期ⅠB 期の患者に対し、術後補助療法としてテガフール・ウラシル配合剤が推奨されていたことを考慮し、病理病期Ⅱ又はⅢA 期の患者のみを組み入れることとした。
- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法は、Ⅱ又はⅢA 期の患者において標準的治療とされているものの、実臨床においては、患者が白金系抗悪性腫瘍剤に対して不適応である、拒否する、高齢である等の理由により当該術後補助療法が実施されない場合も一定数存在すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ADAURA 試験の結果から、本邦における病理病期ⅠB 期の患者に対する標準的治療と比較した本薬の有効性を評価することは困難であり、日本人患者を含めた本薬の有効性を評価する上で主要な臨床試験と位置付けられる ADAURA 試験において、国内外で推奨される治療法の異なる病理病期ⅠB 期の患者を対象患者に含めたことは適切ではなかったと考える。したがって、本薬の有効性については、ADAURA 試験のⅡ/ⅢA 期集団の解析結果に基づき評価することが適切であると判断した。

また、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴を有する病理病期Ⅱ又はⅢA 期の患者に対し、対照群としてプラセボを設定したことについて、申請者の説明を了承した。一方、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴のない病理病期Ⅱ又はⅢA 期の患者に対しては、白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法が標準的治療とされていることを考慮すると、対照群としてプラセボを設定することは適切ではなかったと考える。

以上より、本薬の有効性については、Ⅱ/ⅢA 期集団の解析結果に加え、Ⅱ/ⅢA 期集団のうち白金系

抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴を有する患者集団の結果も確認した上で検討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

ADAURA 試験の有効性の結果について、申請者は以下のように説明している。

ADAURA 試験のⅡ/ⅢA 期集団及び ITT 集団において、主要評価項目とされた治験責任医師判定による DFS について、事前に治験実施計画書に規定された時点で実施された解析ではないものの、第 1 回中間解析においてプラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められ、臨床的に意義のある延長効果が認められたこと、また、第 2 回中間解析においても同様の結果が得られたことから（7.1.1.1 参照）、本薬群の有効性は示されたと判断した。

また、ADAURA 試験では、DFS について、Ⅱ/ⅢA 期集団において統計学的な有意差が認められた場合には、①ITT 集団における DFS、②Ⅱ/ⅢA 期集団における OS 及び③ITT 集団における OS の順で階層的に仮説検定を実施する計画とされた。OS の解析について、試験開始当初はⅡ/ⅢA 期集団において約 247 件の DFS に関するイベントが観察された時点で実施することとされていたが、第 7 回 IDMC の勧告を踏まえて実施された DFS の第 1 回中間解析時に OS の中間解析も実施された。また、OS の最終解析はⅡ/ⅢA 期の患者集団において約 94 件の OS イベントが認められた時点で実施することとされ、有意水準については、Haybittle-Peto 法を用いて（ⅰ）第 6 回 IDMC における無益性解析時点（20■年■月）及び（ⅱ）2020 年 1 月 17 日データカットオフ時点の第 1 回中間解析に 0.0002（両側）を分配し、最終解析で 0.05（両側）の有意水準を完全に消費することとされた。なお、DFS の第 2 回中間解析の実施時点において、OS の探索的な解析が実施された。

Ⅱ/ⅢA 期集団及び ITT 集団における OS について、第 1 回中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 11 並びに図 5 及び図 6 のとおりであり、いずれの解析対象集団においてもプラセボ群に対する本薬群の統計学的に有意な延長は認められなかった。また、第 2 回中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 12 並びに図 7 及び図 8 のとおりであった。

表 11　OS の第 1 回中間解析結果（2020 年 1 月 17 日データカットオフ）

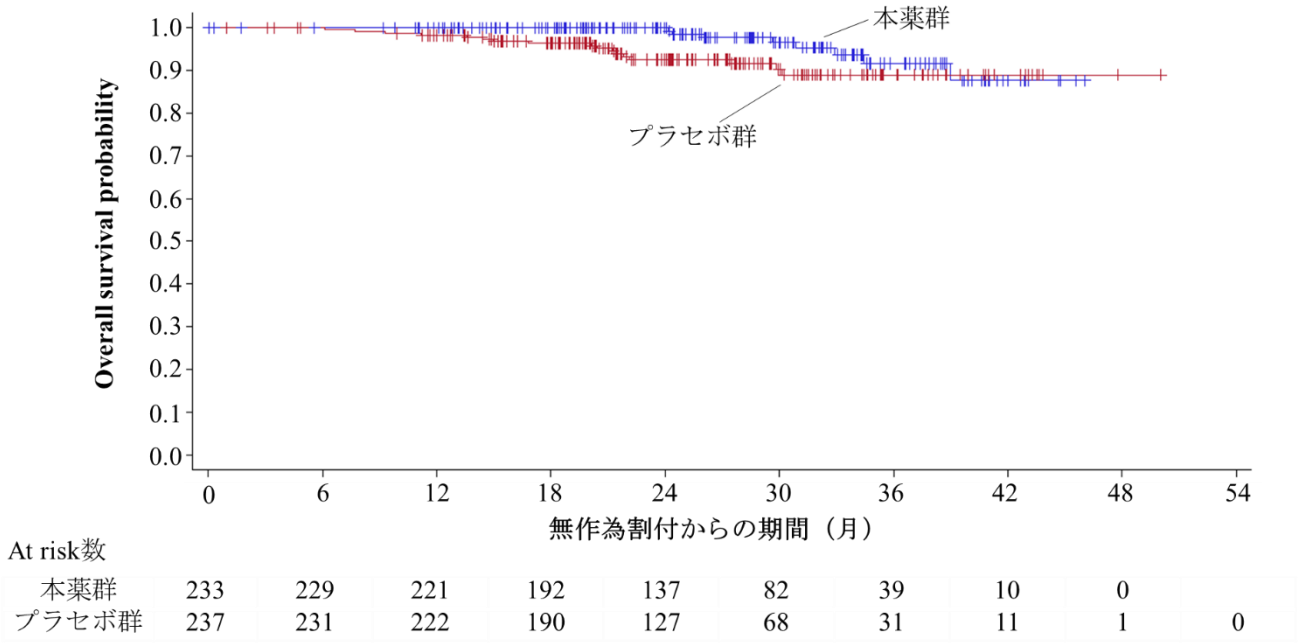
	Ⅱ/ⅢA 期集団		ITT 集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	233	237	339	343
イベント数（%）	8（3.4）	17（7.2）	9（2.7）	20（5.8）
中央値［95%CI］（カ月）	－［－, －］	－［－, －］	－［－, －］	48.2［48.2, －］
ハザード比［95%CI］	0.40［0.18, 0.89］*1		0.48［0.23, 1.02］*2	
p 値*3	0.0244		0.0553	
（有意水準（両側））	（0.0002）		（0.0002）	

－：推定不能、*1：病理病期（Ⅱ、ⅢA）、変異型（Ex19del、L858R）及び人種（アジア人、非アジア人）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、中間解析における有意水準に対応した 99.98%CI は［0.09, 1.83］であった、*2：病理病期（ⅠB、Ⅱ、ⅢA）、変異型（Ex19del、L858R）及び人種（アジア人、非アジア人）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、中間解析における有意水準に対応した 99.98%CI は［0.12, 1.98］であった、*3：層別 log-rank 検定（それぞれ上記*1 及び*2 と同様の層別因子）

表 12　OS の第 2 回中間解析結果（2021 年 2 月 1 日データカットオフ）

	Ⅱ/ⅢA 期集団		ITT 集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	233	237	339	343
イベント数（%）	18（7.7）	32（13.5）	19（5.6）	37（10.8）
中央値［95%CI］（カ月）	－［54.4, －］	－［－, －］	－［－, －］	－［－, －］
ハザード比［95%CI］	0.47［0.27, 0.83］*1		0.44［0.26, 0.76］*2	

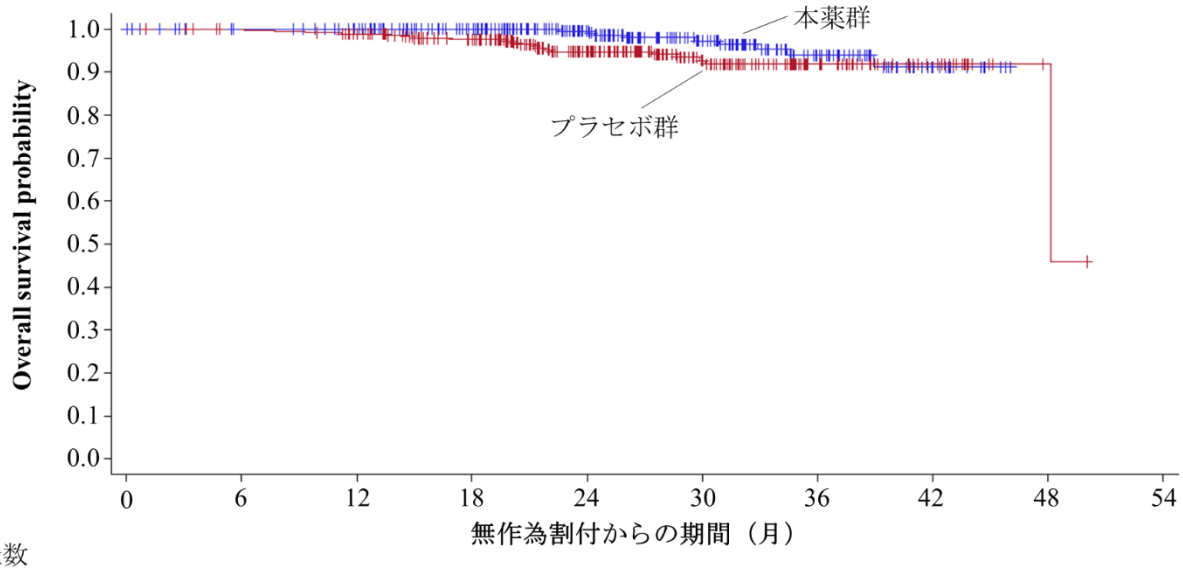
－：推定不能、*1：病理病期（Ⅱ、ⅢA）、変異型（Ex19del、L858R）及び人種（アジア人、非アジア人）を層別因子とした層別 log-rank 検定の検定統計量に基づき算出、*2：病理病期（ⅠB、Ⅱ、ⅢA）、変異型（Ex19del、L858R）及び人種（アジア人、非アジア人）を層別因子とした層別 log-rank 検定の検定統計量に基づき算出



At risk数

本薬群	233	229	221	192	137	82	39	10	0	
プラセボ群	237	231	222	190	127	68	31	11	1	0

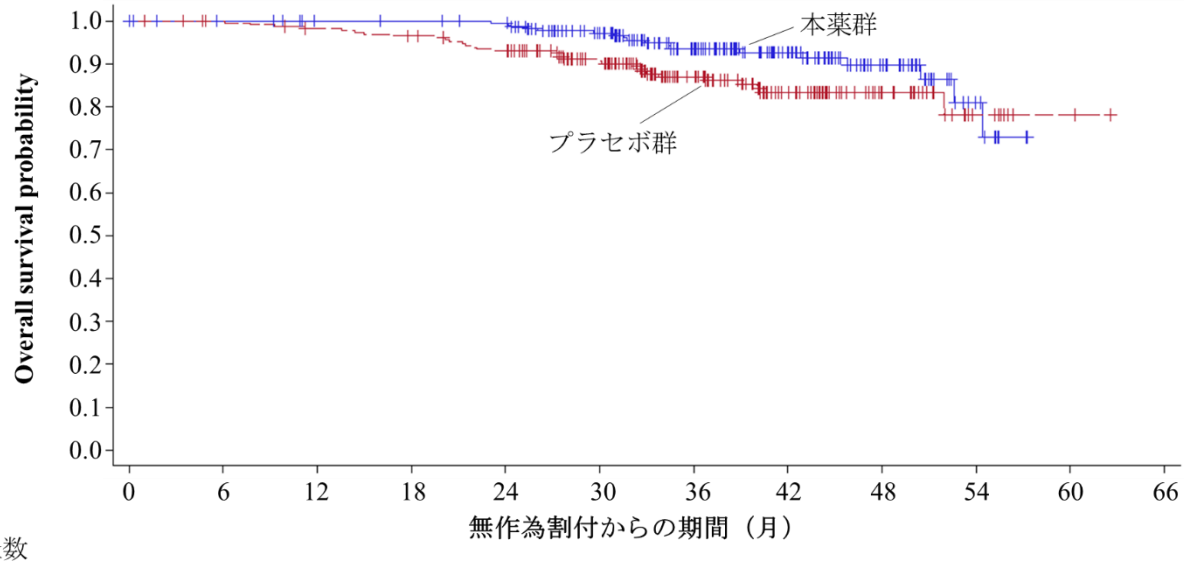
図 5　OS の第 1 回中間解析時点での Kaplan-Meier 曲線
（Ⅱ/ⅢA 期集団、2020 年 1 月 17 日データカットオフ）



At risk数

本薬群	339	330	320	280	205	122	56	17	0	
プラセボ群	343	337	327	287	206	116	53	21	2	0

図 6　OS の第 1 回中間解析時点での Kaplan-Meier 曲線
（ITT 集団、2020 年 1 月 17 日データカットオフ）



At risk数

本薬群	233	229	224	223	220	187	134	81	41	11	0	
プラセボ群	237	232	226	221	211	175	118	68	32	9	2	0

図 7　OS の第 2 回中間解析時点での Kaplan-Meier 曲線
（Ⅱ/ⅢA 期集団、2021 年 2 月 1 日データカットオフ）

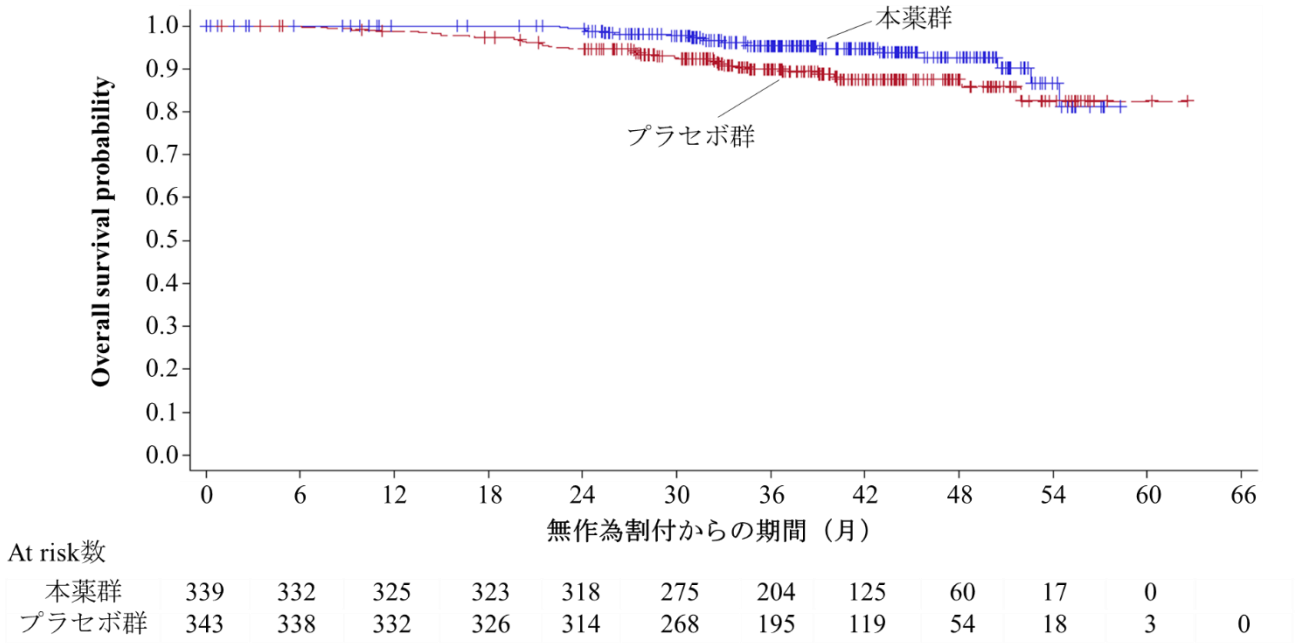


図 8　OS の第 2 回中間解析時点での Kaplan-Meier 曲線
（ITT 集団、2021 年 2 月 1 日データカットオフ）

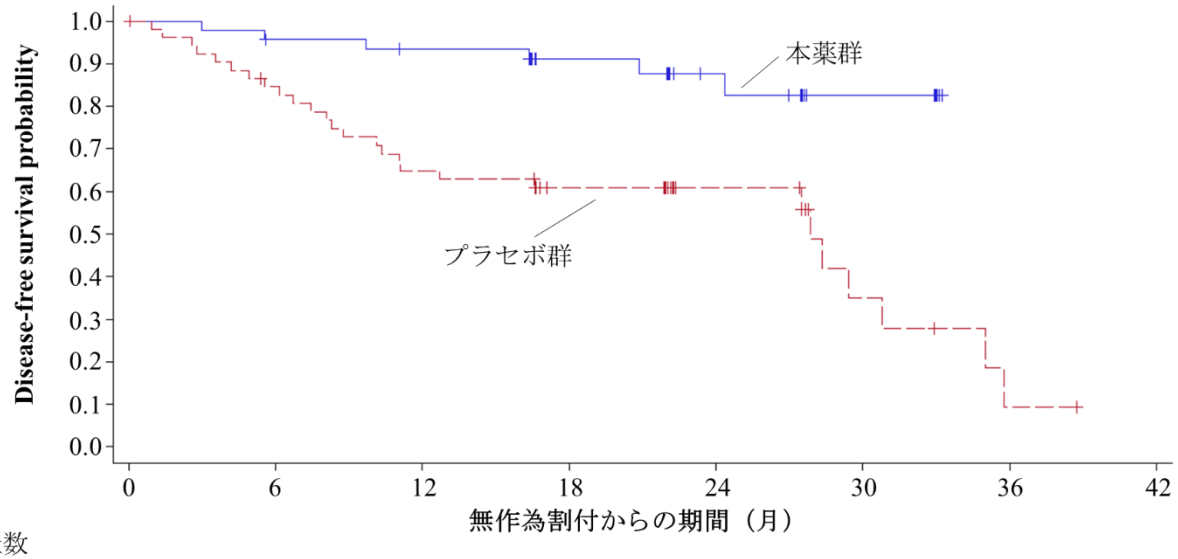
以上より、事前に治験実施計画書に規定されていない時点における解析ではあるものの、第 1 回及び第 2 回中間解析のいずれにおいても、一貫した有効性の結果が認められたことから、ADAURA 試験の対象患者において、本薬の有効性は示されたと考える。

また、ADAURA 試験の日本人患者でのⅡ/ⅢA 期集団における DFS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 13 並びに図 9 及び図 10 のとおりであった。

表 13　日本人患者における DFS の解析結果
（治験責任医師判定、Ⅱ/ⅢA 期集団、2020 年 1 月 17 日及び 2021 年 2 月 1 日データカットオフ）

	第1回中間解析		第2回中間解析	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
例数	46	53	46	53
イベント数（%）	6（13.0）	27（50.9）	6（13.0）	33（62.3）
中央値［95%CI］（カ月）	－［－，－］	27.9［12.7, 30.8］	－［－，－］	27.7［12.7, 35.8］
ハザード比［95%CI］*	0.27［0.13, 0.55］		0.20［0.11, 0.39］	

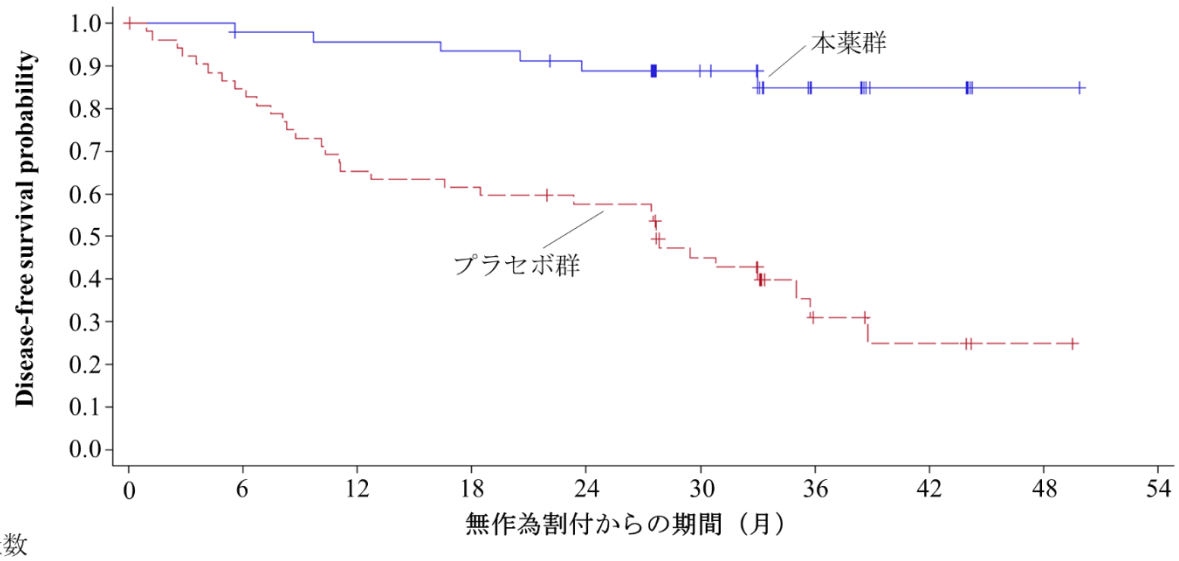
－：推定不能、*：病理病期（Ⅱ、ⅢA）及び変異型（Ex19del、L858R）を層別因子とした層別 log-rank 検定の検定統計量に基づき算出



At risk数

本薬群	46	43	40	27	17	7	0	
プラセボ群	53	43	33	21	13	5	1	0

図 9　日本人患者における DFS の第 1 回中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（治験責任医師判定、Ⅱ/ⅢA期集団、2020年1月17日データカットオフ）



At risk数

本薬群	46	44	43	42	39	27	14	8	1	0
プラセボ群	53	44	34	32	29	20	6	4	1	0

図 10　日本人患者における DFS の第 2 回中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（治験責任医師判定、Ⅱ/ⅢA期集団、2021年2月1日データカットオフ）

機構は、「7.R.2.2　対象患者及び対照群の設定について」における検討を踏まえ、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴を有する病理病期Ⅱ又はⅢA 期の患者に対する有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ADAURA 試験における、Ⅱ/ⅢA 期集団の白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴の有無別の DFS の結果は表 14 のとおりであり、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴の有無にかかわらず、同様の結果が得られたことから、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴を有する患者を含め、*EGFR* 遺伝子変異陽性のⅡ又はⅢA 期の NSCLC 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

表 14　白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴の有無別の DFS の結果
（治験責任医師判定、Ⅱ/ⅢA 期集団、2021 年 2 月 1 日データカットオフ）

術後補助療法歴	投与群	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比*［95%CI］
あり	本薬群	175	33（18.9）	49.9［49.5, －］	0.19［0.13, 0.28］
	プラセボ群	177	113（63.8）	22.1［16.6, 28.1］	
なし	本薬群	58	15（25.9）	－［41.4, －］	0.22［0.12, 0.39］
	プラセボ群	60	41（68.3）	16.8［11.0, 27.5］	

－：推定不能、*：投与群、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴（有、無）、投与群と白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴の交互作用項を含めた Cox 比例ハザードモデル

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

IDMC による勧告に基づき、治験実施計画書に規定された時点より早期に実施された DFS の第 1 回中間解析に基づき有効性を評価することは、結果の過大解釈につながる可能性があることから、適切ではなかったと考える。しかしながら、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴の有無別の DFS の結果及び下記の点等を考慮すると、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴を有する病理病期Ⅱ又はⅢA 期の *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC の術後療法としての本薬の有効性は期待できると判断した。

- 事前に治験実施計画書に規定されていない時点における解析ではあるものの、Ⅱ/ⅢA 期集団の本薬群の DFS について、プラセボ群に対し、第 1 回及び第 2 回中間解析において一貫して臨床的に意義のある延長効果が認められたこと。
- OS について、第 1 回及び第 2 回中間解析において、プラセボ群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと。
- ADAURA 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、ADAURA 試験の日本人集団の結果を基に、日本人における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、ADAURA 試験の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.R.3　安全性について（有害事象については、「7.2　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、以下に示す検討結果に加え、ラットを用いたがん原性試験で水晶体への影響が認められたこと（5.R.1.1 参照）、及び ADAURA 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な白内障が認められたこと（7.2.1 参照）等を考慮し、*EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC の術後患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象[15)]及び白内障であると判断した。

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って、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、*EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC の術後患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

15) ILD、QT 間隔延長、肝障害、血液毒性、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、うっ血性心不全、左室駆出率低下、心臓障害（QT 間隔延長、うっ血性心不全、左室駆出力低下を除く）、感染症、血栓塞栓症及び角膜障害（「平成 30 年 7 月 13 日付け審査報告書　タグリッソ錠 40 mg、同錠 80 mg」等参照）

7.R.3.1　本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、ADAURA 試験において認められた安全性情報を基に、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。

ADAURA 試験における安全性の概要は、表 15 のとおりであった。

表 15　安全性の概要（ADAURA 試験、2021 年 2 月 1 日データカットオフ）

	例数（%）	
	本薬群 337 例	プラセボ群 343 例
全有害事象	330（97.9）	308（89.8）
Grade 3 以上の有害事象	76（22.6）	49（14.3）
死亡に至った有害事象	1（0.3）	2（0.6）
重篤な有害事象	65（19.3）	47（13.7）
投与中止に至った有害事象	42（12.5）	10（2.9）
休薬に至った有害事象	91（27.0）	43（12.5）
減量に至った有害事象	41（12.2）	3（0.9）

ADAURA 試験において、プラセボ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：158 例（46.9%）、プラセボ群：70 例（20.4%）、以下、同順）、爪囲炎（90 例（26.7%）、5 例（1.5%））、皮膚乾燥（81 例（24.0%）、23 例（6.7%））、そう痒症（69 例（20.5%）、30 例（8.7%））、口内炎（59 例（17.5%）、15 例（4.4%））、食欲減退（48 例（14.2%）、13 例（3.8%））、ざ瘡様皮膚炎（40 例（11.9%）、16 例（4.7%））、口腔内潰瘍形成（39 例（11.6%）、10 例（2.9%））、体重減少（34 例（10.1%）、9 例（2.6%））、発疹（31 例（9.2%）、11 例（3.2%））、血中クレアチニン増加（31 例（9.2%）、6 例（1.7%））、心電図 QT 延長（29 例（8.6%）、8 例（2.3%））、貧血（28 例（8.3%）、7 例（2.0%））、血小板減少症（27 例（8.0%）、0 例）、好中球数減少（26 例（7.7%）、3 例（0.9%））、白血球数減少（25 例（7.4%）、1 例（0.3%））、筋痙縮（25 例（7.4%）、5 例（1.5%））、血小板数減少（21 例（6.2%）、2 例（0.6%））、爪の障害（21 例（6.2%）、3 例（0.9%））、好中球減少症（21 例（6.2%）、1 例（0.3%））及び皮膚亀裂（19 例（5.6%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、下痢（8 例（2.4%）、1 例（0.3%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、ILD（8 例（2.4%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢（14 例（4.2%）、4 例（1.2%））及び口内炎（7 例（2.1%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、口内炎（9 例（2.7%）、0 例）であった。同様に、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

また、申請者は、NSCLC の術後患者と、既承認の効能・効果との間の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

ADAURA 試験、EGFR-TKI に抵抗性の 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Ⅲ相試験（AURA3 試験）及び化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FLAURA 試験）の本薬群において認められた有害事象の発現状況を比較した結果は、表 16 のとおりであった。

表 16　安全性の概要（ADAURA 試験、AURA3 試験及び FLAURA 試験）

	例数（%）		
	ADAURA 試験 337 例	AURA3 試験 279 例	FLAURA 試験 279 例
全有害事象	330（97.9）	273（97.8）	273（97.8）
Grade 3 以上の有害事象	76（22.6）	82（29.4）	95（34.1）
死亡に至った有害事象	1（0.3）	6（2.2）	6（2.2）
重篤な有害事象	65（19.3）	65（23.3）	60（21.5）
投与中止に至った有害事象	42（12.5）	22（7.9）	37（13.3）
休薬に至った有害事象	91（27.0）	43（15.4）	70（25.1）
減量に至った有害事象	41（12.2）	7（2.5）	11（3.9）

AURA3 試験及び FLAURA 試験のいずれの試験と比較しても ADAURA 試験で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、上気道感染（ADAURA 試験 : 53 例（15.7%）、AURA3 試験 : 29 例（10.4%）、FLAURA 試験 : 28 例（10.0%）、以下、同順）、口腔内潰瘍（39 例（11.6%）、14 例（5.0%）、9 例（3.2%））、体重減少（34 例（10.1%）、12 例（4.3%）、14 例（5.0%））、爪の障害（21 例（6.2%）、3 例（1.1%）、2 例（0.7%））であった。同様に、ADAURA 試験で発現率が 2%以上高かった減量に至った有害事象は、口内炎（9 例（2.7%）、0 例、0 例）であった。同様に、ADAURA 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休薬に至った有害事象は認められなかった。

また、AURA3 試験及び FLAURA 試験の本薬群では認められず、ADAURA 試験で 2%以上の発現率で認められた全 Grade の有害事象は、粘膜の炎症 10 例（3.0%）であった。同様に、ADAURA 試験で 2 例以上に新たに認められた Grade 3 以上の有害事象は、大腿骨骨折、大腸ポリープ及び尿管結石症各 2 例であった。同様に、ADAURA 試験で 2 例以上に新たに認められた重篤な有害事象は、大腿骨骨折、大腸ポリープ及び尿管結石症各 2 例であった。同様に、ADAURA 試験で 2 例以上に新たに認められた休薬に至った有害事象は、COVID-19 及び尿管結石症各 2 例であった。同様に、ADAURA 試験で 2 例以上に新たに認められた死亡に至った有害事象、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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ADAURA 試験において、既承認の効能・効果と比較して、NSCLC の術後患者で新たな有害事象が認められたものの、多くは Grade 2 以下の有害事象であり、重篤な有害事象等の発現状況に明確な差異は認められていないことから、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、NSCLC の術後患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2　安全性の国内外差について

申請者は、ADAURA 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

ADAURA 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 17 のとおりであった。

表 17　国内外の安全性の概要（ADAURA 試験、2021 年 2 月 1 日データカットオフ）

	例数（%）	
	日本人患者 46 例	外国人患者 291 例
全有害事象	46（100.0）	284（97.6）
Grade 3 以上の有害事象	12（26.1）	64（22.0）
死亡に至った有害事象	0	1（0.3）
重篤な有害事象	8（17.4）	57（19.6）
投与中止に至った有害事象	11（23.9）	31（10.7）
休薬に至った有害事象	21（45.7）	70（24.1）
減量に至った有害事象	5（10.9）	36（12.4）

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢（日本人患者：27 例（58.7%）、外国人患者：131 例（45.0%）、以下、同順）、上咽頭炎（24 例（52.2%）、26 例（8.9%））、爪囲炎（22 例（47.8%）、68 例（23.4%））、皮膚乾燥（19 例（41.3%）、62 例（21.3%））、口内炎（15 例（32.6%）、44 例（15.1%））、ざ瘡様皮膚炎（12 例（26.1%）、28 例（9.6%））、血中クレアチニン増加（9 例（19.6%）、22 例（7.6%））、白血球数減少（8 例（17.4%）、17 例（5.8%））、味覚不全（7 例（15.2%）、4 例（1.4%））、爪の障害（7 例（15.2%）、14 例（4.8%））、咽頭炎（7 例（15.2%）、10 例（3.4%））及び ILD（6 例（13.0%）、2 例（0.7%））であった。同様に、発現率が 3%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象は、ILD（6 例（13.0%）[16)]、2 例（0.7%））、発現率が 3%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、好中球数減少（2 例（4.3%）、0 例）及び発熱（2 例（4.3%）、0 例）、発現率が 3%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は、爪囲炎（2 例（4.3%）、3 例（1.0%））であった。同様に、発現率が 3%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及び重篤な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。

ADAURA 試験において検討された日本人の患者数は限られており、本薬の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を踏まえると、本薬の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 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の多くは本薬において既知の有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項はそれぞれ下表のように設定されていた（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

16)　いずれも Grade 2 以下であり、転帰は回復であった。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC における術後補助療法	• *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、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。~~

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、本薬の効能・効果に関連する注意に設定されていた *EGFR* 遺伝子変異検査に係る内容を整備した上で、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項はそれぞれ下表のように設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC における術後補助療法	＜効能共通＞ • *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用医薬品又は医療機器を用い、*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安全性及び有効性は確立していない。~~ ＜*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC＞ • 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、EGFR T790M 変異が確認された患者に投与すること。 ＜*EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC における術後補助療法＞ • 白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法の適応となる場合には、当該治療を終了した患者を対象とすること。 • 病理病期ⅠB 期（AJCC/UICC 第 7 版）の患者に対す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効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、*EGFR* 遺伝変異陽性の NSCLC の術後補助療法に関する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。なお、病理病期については、AJCC/UICC 病期分類（第 8 版）が用いられている。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン（v.6.2021）:
  病理病期ⅡB 又はⅢA 期及び高リスクのⅠB 又はⅡA 期の *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC における術後補助療法として、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法完了後の患者、又は白金系抗悪性腫瘍剤が不適応の患者に対し、本薬の投与は推奨される。
- ESMO Clinical Practice Guidelines（Ann Oncol 2021; 32:1637-42）:
  完全切除後の *EGFR* 遺伝子変異陽性のⅠB～ⅢA 期の NSCLC における術後補助療法として、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法後に本薬の投与は推奨される。
- 肺癌診療ガイドライン（2021 年版）:
  EGFR 遺伝子変異陽性のⅡ又はⅢA 期の NSCLC の完全切除例に対して、従来の術後補助化学療法後に、EGFR-TKI による治療の追加を勧めるだけの根拠が明確ではない。

機構は、「7.R.2.2　対象患者及び対照群の設定について」における検討を踏まえ、①白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴のない病理病期Ⅱ又はⅢA 期の患者、並びに②本邦におけるⅠB 期の患者に対する本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①　白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴のない患者に対する本薬の臨床的位置付けについて

本薬は活性型変異を有する EGFR に対する分子標的薬であり、下記の点を考慮すると、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴の有無にかかわらず、*EGFR* 遺伝子変異陽性のⅡ又はⅢA 期の NSCLC 患者に対し、本薬の投与は推奨されると考える。

- Ⅱ又はⅢA 期の患者の DFS について、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴の有無にかかわらず、同様の結果が得られたこと（7.R.2.3 参照）から、いずれの患者においても有効性が期待できると考えること。
- Ⅱ又はⅢA 期の患者のうち、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法の適応とならない患者に対し、安全性プロファイルの異なる他の治療選択肢を提供する臨床的意義はあると考えること。

②　病理病期ⅠB 期の患者に対する本薬の臨床的位置付けについて

ADAURA 試験の実施にあたって、本邦においてⅠB 期の患者は組入れられなかったものの、海外において登録されたⅠB 期の患者集団の DFS の結果は表 18 のとおりであった。

表 18　病理病期ⅠB 期の集団における DFS の結果
（治験責任医師判定、2021 年 2 月 1 日データカットオフ）

		投与群	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比［95%CI］
ⅠB 期全体		本薬群	106	15（14.2）	－［49.5, －］	0.41［0.22, 0.73］*1
		プラセボ群	106	36（34.0）	－［43.6, －］	
術後補助療法歴	あり	本薬群	28	5（17.9）	－［33.1, －］	0.38［0.12, 1.00］*2
		プラセボ群	30	13（43.3）	43.6［21.0,－］	
	なし	本薬群	78	10（12.8）	－［49.5, －］	0.43［0.20, 0.89］*2
		プラセボ群	76	23（30.3）	－［45.0, －］	

－：推定不能、*1：投与群、病理病期、投与群と病理病期の交互作用項を含めた Cox 比例ハザードモデル、*2：投与群、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴（有、無）、投与群と白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴の交互作用項を含めた Cox 比例ハザードモデル

ADAURA 試験の病理病期ⅠB 期の患者集団における DFS について、Ⅱ/ⅢA 期集団と同様の傾向が認められたこと、及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴の有無によらず一貫した傾向であったことから、ⅠB 期の患者においても、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴の有無にかかわらず本薬の有効性は期待できると考える。しかしながら、テガフール・ウラシル配合剤による治療歴を有する患者に対する臨床試験成績は得られていないことから、本邦におけるⅠB 期の患者に対する標準的治療であるテガフール・ウラシル配合剤（肺癌診療ガイドライン 2021 年版）の治療歴を有する患者に対する本薬投与は推奨されないと考える。

一方、後方視的な研究において、本邦におけるⅠB 期の患者に対するテガフール・ウラシル配合剤による術後補助療法の実施割合は約 50%であったこと、当該患者のうち 36%及び 18%の患者がそれぞれ拒否及び高齢を理由に術後補助療法が実施されなかったこと（肺癌 2010; 50: 280-6）等が報告されており、テガフール・ウラシル配合剤による術後補助療法は、本邦のⅠB 期の患者における標準治療とされているものの、実臨床においては、患者の拒否、年齢等を理由として、実施されない場合も一定数存在する

と考える。ADAURA 試験において、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法が実施されなかった理由は収集していないものの、高齢の患者において白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法の実施割合が低い傾向にあった。したがって、ADAURA 試験において海外で登録された白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴のないⅠB 期の患者集団は、本邦において術後補助療法としてテガフール・ウラシル配合剤の投与が実施されないⅠB 期の患者を反映した集団とみなすことが可能と考える。以上に加え、ADAURA 試験における下記の結果を考慮すると、テガフール・ウラシル配合剤の適応とならない患者[17)]のうち、本薬に対する忍容性に問題がないと考えられる患者に対しては、本薬による術後補助療法が推奨されると考える。

- Ⅱ/ⅢA 期集団において、日本人患者と外国人患者との間で本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められないこと（7.R.2.3 及び 7.R.3.2 参照）。
- Ⅱ/ⅢA 期集団とⅠB 期集団との間で本薬の有効性に明確な差異は認められないこと（表 10 及び表 18）。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、ADAURA 試験に組み入れられた患者の病理病期、前治療歴、対象とされた *EGFR* 遺伝子変異型等の詳細及び ITT 集団の成績を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本一変申請に係る本薬の効能・効果を「*EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」と設定した。

- *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。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、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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

① 白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴のない患者に対する本薬の臨床的位置付けについて

申請者の説明のうち、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法の適応とならない患者に対し、本薬の投与を推奨する旨の説明については了承した。

一方、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法の適応となるものの、当該治療歴のないⅡ又はⅢA 期の患者に対しては、国内外の診療ガイドラインにおいて白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法が標準的治療とされていることを考慮すると、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法が可能な患者に対して、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法よりも優先して本薬を使用することは推奨されないと考える。

② 病理病期ⅠB 期の患者に対する本薬の臨床的位置付けについて

申請者の説明のうち、テガフール・ウラシル配合剤の治療歴を有する患者に対する本薬投与は推奨されない旨の説明については了承した。

一方、国内の診療ガイドラインにおいてテガフール・ウラシル配合剤が標準的治療とされていることを考慮すると、テガフール・ウラシル配合剤の投与が可能な患者に対して、本薬を優先して使用するこ

17) テガフール・ウラシル配合剤について、禁忌とされている患者のうち、重篤な骨髄抑制、下痢若しくは感染症がある患者、又はテガフール・ウラシル配合剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者。

とは推奨されないと考える。また、テガフール・ウラシル配合剤の適応とならないⅠB 期の患者に対する本薬の投与については、下記の点から、ADAURA 試験に組み入れられた白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴のないⅠB 期の患者集団を、本邦においてテガフール・ウラシル配合剤の適応とならないⅠB 期の患者を反映した集団とみなすことは困難である。

- 白金系抗悪性腫瘍剤とテガフール・ウラシル配合剤との安全性プロファイルの違いを考慮すると、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法の適応とならない患者とテガフール・ウラシル配合剤の適応とならない患者との間で患者背景が類似する蓋然性は高くないと考えること。

さらに、本薬においても下痢又は骨髄抑制に関連する有害事象が認められること等を踏まえると、テガフール・ウラシル配合剤の適応とならない患者のうち、本薬の適応となる患者は極めて限定されると考える。したがって、本邦においてⅠB 期の患者に対する治療選択肢として本薬を提供する臨床的意義は不明であると考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項において、ADAURA 試験について本邦ではⅠB 期の患者は組み入れられなかった旨及び、主要な解析結果であるⅡ/ⅢA 期集団の結果のみを記載し、効能・効果に関連する注意の項で下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「*EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」と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用医薬品又は医療機器を用い、*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。
- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法の適応となる場合には、当該治療を終了した患者を対象とすること。
- 病理病期ⅠB 期（AJCC/UICC 第 7 版）の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5　用法・用量について

本一変申請において、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ以下のように設定されていた。

＜用法・用量＞（既承認の内容と同一）

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

＜用法・用量に関連する注意＞（既承認の内容に下線部追加）

- 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。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止基準の目安について。
- <u>*EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法において、3 年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。</u>

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、用法・用量に関連する注意の項については以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞（既承認の内容に下線部追加）
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。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 36 カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する注意＞（既承認の内容と同一）
- 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。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止基準の目安について。

7.R.5.1　本薬の用法・用量について

申請者は、病理病期ⅠB～ⅢA 期の *EGFR* 遺伝子型変異陽性の NSCLC の術後患者に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

ADAURA 試験においては、既承認の内容と同様の用法・用量及び副作用発現時の休薬・減量・中止基準を設定した（投与期間及び QT 延長が認められた際の休薬・減量・中止基準を除く）。

本薬の投与期間については、他の EGFR-TKI に係る臨床試験において NSCLC に対する術後補助療法としての 24 カ月間の投与の有効性は検証されなかったこと（J Clin Oncol 2015; 33: 4007-14）、消化管間質性腫瘍等に対するチロシンキナーゼ阻害剤の術後補助療法について、12 カ月間の投与に対する 36 カ月間投与の優越性が示されたこと（JAMA 2012; 308: 1265-72）等を考慮し、最長 36 カ月間と設定した。

また、QT 延長に関する休薬・減量・中止基準について、添付文書においては、500 msec を超える QTc 値が認められた場合は本薬の投与を休薬し、481 msec 未満又はベースラインに回復した後、本薬を減量し、投与再開することとされている一方で、ADAURA 試験では、十分に管理された環境下で臨床試験が実施されることを踏まえ、治験責任医師等の判断により投与再開時の減量を必須としなかった。

上記の設定により実施された ADAURA 試験において、*EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対して、術後補助療法としての本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、ADAURA 試験の本薬群において、500 msec を超える QTc 値が認められた患者のうち、本薬の投与を再開した患者は 2 例認められたものの、いずれも投与再開にあたって減量されていたことから、用法・用量に関連する注意を下記のように設定した上で、既承認の内容と同様の用法・用量及び副作用発現時の休薬・減量・中止基準を設定した。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止基準の目安について。
- *EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法において、3 年を超える投与の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。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、術後補助療法としての本薬の投与期間については用法・用量で明確にする必要があると判断した。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加）。

＜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。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 36 カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 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。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止基準の目安について。

7.R.6　製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では、NSCLC における術後補助療法としての本薬の安全性等を検討することを目的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、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- ADAURA 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象が認められたものの、多くの事象は本薬の既知の有害事象であったこと、ADAURA 試験の本薬投与時と既承認の効能・効果における本薬投与時で安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと等を考慮すると、本薬について新たに特定された安全性上の懸念はないと考えること（7.R.3.1 参照）。
- 既承認の効能・効果に関して製造販売後調査が実施されており、日本人患者における本薬の安全性情報は一定程度収集されていること。また、現時点までに当該調査において収集された日本人の安全性情報からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2　臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のために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」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。

7.2.1　国際共同第Ⅲ相試験（ADAURA 試験）

有害事象は、本薬群で 330/337 例（97.9%）、プラセボ群で 308/343 例（89.8%）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 308/337 例（91.4%）、プラセボ群で 200/343 例（58.3%）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 19 のとおりであった。

表 19　いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.23.1）	例数（%）			
	本薬群 337 例		プラセボ群 343 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	330（97.9）	76（22.6）	308（89.8）	49（14.3）
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	90（26.7）	3（0.9）	5（1.5）	0
上気道感染	53（15.7）	2（0.6）	37（10.8）	0
上咽頭炎	50（14.8）	0	36（10.5）	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	48（14.2）	2（0.6）	13（3.8）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	66（19.6）	0	59（17.2）	0
胃腸障害				
下痢	158（46.9）	8（2.4）	70（20.4）	1（0.3）
口内炎	59（17.5）	6（1.8）	15（4.4）	0
口腔内潰瘍形成	39（11.6）	0	10（2.9）	0
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	81（24.0）	1（0.3）	23（6.7）	0
そう痒症	69（20.5）	0	30（8.7）	0
ざ瘡様皮膚炎	40（11.9）	0	16（4.7）	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	24（7.1）	0	38（11.1）	0
臨床検査				
体重減少	34（10.1）	2（0.6）	9（2.6）	0

重篤な有害事象は本薬群で 65/337 例（19.3%）、プラセボ群で 47/343 例（13.7%）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、本薬群で肺炎 5 例（1.5%）、インフルエンザ、高尿酸血症、白内障、下痢、大腸ポリープ、急性腎障害、尿管結石症及び大腿骨骨折各 2 例（0.6%）、プラセボ群で肺炎 4 例（1.2%）であった。このうち、本薬群の下痢 2 例及び白内障 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 42/337 例（12.5%）、プラセボ群で 10/343 例（2.9%）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 8 例（2.4%）、食欲減退、下痢、そう痒症及び心電図 QT 延長各 3 例（0.9%）、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、急性腎障害及び疲労各 2 例（0.6%）、プラセボ群で駆出率減少 3 例（0.9%）であった。このうち、本薬群の ILD 8 例、食欲減退、下痢、そう痒症及び心電図 QT 延長各 3 例、ざ瘡様皮膚炎、紅斑及び疲労各 2 例、プラセボ群の駆出率減少 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

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適合性書面調査を実施した。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。

8.2　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）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。

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 NSCLC における術後補助療法としての有効性は期待でき、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。本品目は、当該患者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る。また機構は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

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）

令和 4 年 7 月 7 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］　令和 3 年 8 月 30 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、*EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ADAURA 試験）における以下の結果等から、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法歴を有する *EGFR* 遺伝子変異陽性の病理病期Ⅱ又はⅢA 期の NSCLC の術後患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- 主要評価項目とされたⅡ/ⅢA 期集団の DFS について、事前に治験実施計画書に規定されていない時点における解析ではあるものの、第 1 回及び第 2 回中間解析において、プラセボ群と比較して本薬群で一貫して臨床的に意義のある延長効果が認められたこと。
- OS について、第 1 回及び第 2 回中間解析において、プラセボ群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された

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、*EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC の術後患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象[15)]に加え白内障であり、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べきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、*EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC の術後患者に対しても本薬は忍容可能と判断した。

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。

1.3　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」の項及び上記「1.1　有効性について」における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、主要な解析結果であるⅡ/ⅢA期集団の結果のみを記載し、効能・効果に関連する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「*EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- *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用医薬品又は医療機器を用い、*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。
- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法の適応となる場合には、当該治療を終了した患者を対象とすること。
- 病理病期ⅠB期（AJCC/UICC 第7版）の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

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、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、以下のように設定することが適切であると判断した。

＜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。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は36カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 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。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止基準の目安について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請

者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

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、NSCLCにおける術後補助療法としての本薬の安全性等を検討することを目的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、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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、上記の議論及び「7.R.3　安全性について」の項における検討を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 20 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 21 に示す追加の医薬品安全性監視活動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 20　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• ILD • QT 間隔延長 • 肝障害 • 血液毒性 • 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑 • うっ血性心不全、左室駆出率低下	• 心臓障害（QT 間隔延長、うっ血性心不全、左室駆出率低下を除く） • 感染症 • 血栓塞栓症 • 角膜障害、白内障	該当なし
有効性に関する検討事項		
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：今般追加する安全性検討事項

表 21　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、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
• 製造販売後臨床試験（FLAURA2 試験及び ADAURA 試験の継続試験）	該当なし	• 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2.　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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 6 年 3 月 27 日まで）と設定する。

［効能・効果］（下線部追加）

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法

［用法・用量］（下線部追加）

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。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 36 カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

［警　　告］（下線部追加、取消線部削除）

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~~電子添文を参照して、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女性

［効能・効果に関連する注意］（下線部追加、取消線部削除）

＜効能共通＞

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いて、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用い、*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。~~
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

~~3. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。~~

＜*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌＞

3. 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、EGFR T790M 変異が確認された患者に投与すること。

＜*EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法＞

4. 白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法の適応となる場合には、当該治療を終了した患者を対象とすること。
5. 病理病期ⅠB 期（AJCC/UICC 第 7 版）の患者に対す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。

本剤の休薬、減量及び中止基準の目安

副作用	程度	処置
間質性肺疾患/肺臓炎	－	本剤の投与を中止する。
QT 間隔延長	500 msec を超える QTc 値が認められる	481 msec 未満又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。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。Grrade 2 以下に回復した後、必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開する。3 週間以内に Grade 2 以下に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。

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

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
A/G	albumin/globulin	アルブミン/グロブリン比
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
CI	confidence interval	信頼区間
DFS	disease-free survival	無病生存期間
EGF	epidermal growth factor	上皮増殖因子
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
ESMO	European Society for Medical Oncology	
Ex19del		*EGFR* 遺伝子のエクソン 19 の欠失変異
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬局
G719A		EGFR の 719 番目のグリシン（G）がアラニン（A）に置換された変異
G719C		EGFR の 719 番目のグリシン（G）がシステイン（C）に置換された変異
G719S		EGFR の 719 番目のグリシン（G）がセリン（S）に置換された変異
HPMC	hydroxypropylmethylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
ICH M7（R1）ガイドライン		「「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について」（平成 30 年 6 月 27 日付け薬生薬審発 0627 第 1 号）
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intention-to-treat	
L747S		EGFR の 747 番目のロイシン（L）がセリン（S）に置換された変異
L858R		EGFR の 858 番目のロイシン（L）がアルギニン（R）に置換された変異
L861Q		EGFR の 861 番目のロイシン（L）がグルタミン（Q）に置換された変異
MCHC	mean corpuscular haemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume erythrocytes	平均赤血球容積
MET	mesenchymal epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
NAG	*N*-acetyl-β-D-glucosaminidase	*N*-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回

(Q)SAR	(quantitative) structure-activity relationship	（定量的）構造活性相関
S768I		EGFR の 768 番目のセリン（S）がイソロイシン（I）に置換された変異
T790M		EGFR の 790 番目のスレオニン（T）がメチオニン（M）に置換された変異
Tg rasH2	CByB6F1/Tg rasH2	
TR-FRET	time-resolved fluorescence resonance energy transfer	時間分解蛍光共鳴エネルギー移動
UICC	Union for International Cancer Control	
VEGF	vascular endothelial cell growth factor	血管内皮細胞増殖因子
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
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 2014 年版　日本肺癌学会編
ADAURA 試験		D5164C00001 試験
AURA 試験		D5160C00001 試験
AURA2 試験		D5160C00002 試験
AURA3 試験		D5160C00003 試験
FLAURA 試験		D5160C00007 試験
白金系抗悪性腫瘍剤		カルボプラチン又はシスプラチン
本薬		オシメルチニブメシル酸塩