

審査報告書

令和7年4月4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6年6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] 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* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法に係る有効性は示され、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、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

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

(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。

(変更なし)

審査報告(1)

令和7年2月27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6年6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 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

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。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。

(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	3
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、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、2022 年 8 月に「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」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法に係る本薬の臨床開発として、英国 AstraZeneca 社により、根治的 CRT 後に疾患進行が認められていない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（LAURA 試験）が 2018 年 7 月から実施された。

米国及び EU では、LAURA 試験を主要な試験成績として、いずれも 2024 年 4 月に承認申請が行われ、米国では 2024 年 9 月に「The treatment of adult patients with locally advanced, unresectable (stage III) NSCLC whose disease has not progressed during or following concurrent or sequential platinum-based chemoradiation therapy and whose tumors have EGFR exon 19 deletions or exon 21 L858R mutations, as detected by an FDA-approved test」、EU では 2024 年 12 月に「The treatment of adult patients with locally advanced, unresectable NSCLC whose tumours have EGFR exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations and whose disease has not progressed during or following platinum-based chemoradiation therapy」を効能・効果として承認された。なお、2025 年 1 月時点において、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法に係る効能・効果にて、6 の国又は地域で承認されている。

本邦では、上記の LAURA 試験への患者の組入れが 2019 年 2 月から開始された。

今般、LAURA 試験を主要な試験成績として、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法に係る効能・効果を追加する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。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」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。

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

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」及び「臨床薬理試験に関する資料」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。

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 1 に示す試験が提出された。

表 1 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	無作為化例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	LAURA 試験	III	根治的 CRT 後に疾患進行が認められていない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC 患者	216 ①143 ②73	①本薬 80 mg 又は②プラセボを QD で経口投与	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 : LAURA 試験<2018 年 7 月～実施中 [データカットオフ日：2024 年 1 月 5 日] >）

根治的 CRT¹⁾ 後に疾患進行が認められていない EGFR 遺伝子変異陽性²⁾ の切除不能な局所進行の NSCLC 患者³⁾（目標症例数：200 例⁴⁾）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 17 の国又は地域、121 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、疾患進行等の投与中止基準に該当するまで継続することとされた⁵⁾。

本試験に登録され、無作為化された 216 例（本薬群 143 例、プラセボ群 73 例）全例に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 23 例、プラセボ群 7 例）。

¹⁾ CRT における化学療法は、白金系抗悪性腫瘍剤と他の抗悪性腫瘍剤（エトポシド、ビンブラスチン、ビノレルビン、パクリタキセル、ドセタキセル、ペメトレキセド又はゲムシタビン（逐次 CRT の場合のみ許容）のうち 1 剤）との併用投与とされ、放射線療法は総線量 54～66 Gy の照射とされた。同時 CRT の場合は、2 サイクル以上の化学療法と放射線療法を同時に受け、かつ無作為化割付け前 6 週間以内に完了していることとされ、逐次 CRT の場合は、放射線療法前に化学療法を 2 サイクル以上受け、かつ無作為化割付け前 6 週間以内に完了していることとされた。

²⁾ EGFR 遺伝子変異のうち、Ex19del 又は L858R が確認された患者が組み入れられた。これらの遺伝子変異の有無は中央検査機関又は各治験実施医療機関における腫瘍組織検体を用いた検査により確認することとされた。

³⁾ AJCC/UICC 病期分類（第 8 版）に基づく臨床病期Ⅲ期の患者が組み入れられた。

⁴⁾ 主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比を 0.53 と仮定し、本薬群とプラセボ群の割付け比を 2 : 1、有意水準（両側）0.05、イベント数を 120 件とした場合、検出力は 90%と算出されたことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は 200 例と設定された。

⁵⁾ 治験実施計画書第 2 版（2020 年 2 月 28 日付け）において、疾患進行後の後治療として、プラセボ群に割り付けられた患者は、治験責任医師等の判断により非盲検の本薬投与が許容され、本薬群に割り付けられた患者は、治験責任医師等により臨床的ベネフィットが継続して得られると判断されている場合に限り、非盲検の本薬投与を継続することが許容された。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1に基づく BICR 判定による PFS⁶⁾とされ、約 120 件の PFS イベントが観察された時点で主要解析を実施することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS の主要解析 (2024 年 1 月 5 日データカットオフ) の結果⁷⁾ 及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 2 PFS の主要解析結果 (BICR 判定、有効性の解析対象、2024 年 1 月 5 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	143	73
イベント数 (%)	57 (39.9)	63 (86.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	39.13 [31.51, -]	5.55 [3.71, 7.43]
ハザード比 [95%CI] *1	0.16 [0.10, 0.24]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

—: 推定不能、*1: CRT 前の臨床病期 (ⅢA 期、ⅢB 期/ⅢC 期) 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: CRT 前の臨床病期 (ⅢA 期、ⅢB 期/ⅢC 期) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.05

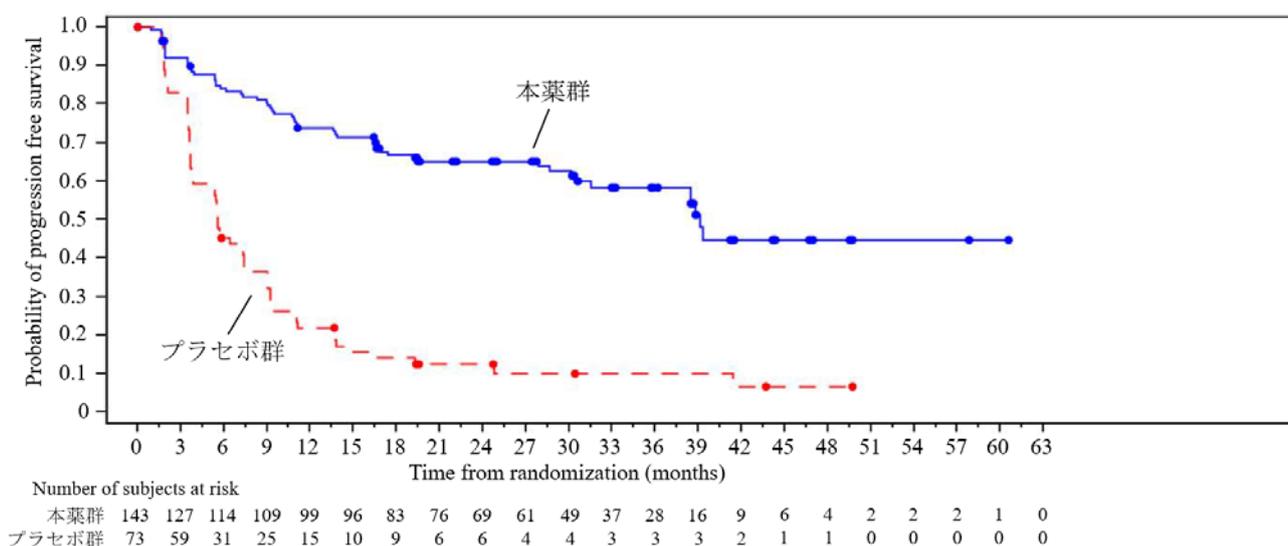


図 1 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、有効性の解析対象、2024 年 1 月 5 日データカットオフ)

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 4/143 例 (2.8%)、プラセボ群 2/73 例 (2.7%) に認められた。疾患進行のみによる死亡 (本薬群 1 例、プラセボ群 0 例) を除く患者の死因は、本薬群で肺炎、交通事故及び肺臓炎/疾患進行各 1 例、プラセボ群で大動脈瘤破裂及び心筋梗塞/疾患進行各 1 例であった。このうち、本薬群の肺臓炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、当該期間中に日本人患者における死亡は認められなかった。

⁶⁾ 無作為化された日から、試験治療の継続の有無及び疾患進行前の別の抗悪性腫瘍剤治療の有無に関わらず、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行又はあらゆる原因による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打切りとされた。

- 疾患進行又は死亡が認められなかった患者、追跡不能となった患者及び同意撤回した患者は、最終画像評価日
- 疾患進行又は死亡が認められたものの、2 回以上連続して画像評価が実施されなかった患者は、画像評価が 2 回以上連続して実施されなかった前の最終画像評価日
- 評価可能な画像がない患者及びベースライン時点のデータがない患者は、ベースライン時点から 2 回の来院までの間に死亡した場合 (この場合は死亡日をイベント発生日として取り扱う) を除き、無作為化された日

⁷⁾ BICR 判定による疾患進行の確認前に別の抗悪性腫瘍剤治療を受けた患者は、本薬群で 1 例、プラセボ群で 0 例であった。

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、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC 患者における根治的 CRT 後の維持療法としての本薬の有効性及び安全性については、LAURA 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 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「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、LAURA 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、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC 患者における根治的 CRT 後の維持療法としての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、LAURA 試験の対照群としてプラセボ投与を設定した理由について、以下のように説明している。

LAURA 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.5.2018) において、根治的 CRT 後に疾患進行が認められていない切除不能な局所進行の NSCLC 患者に対して、デュルバルマブによる維持療法が推奨され、国内診療ガイドライン (2018 年版) においても、同患者に対してデュルバルマブによる維持療法が「提案」されていたものの、下記の点から、*EGFR* 遺伝子変異を有する患者集団におけるデュルバルマブによる維持療法の有効性に関するデータは限定的であると考えたことから、LAURA 試験における対照群としてプラセボを設定した。

- 根治的 CRT 後に疾患進行が認められていない切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象とした PACIFIC 試験⁸⁾の主要解析時点において、*EGFR* 遺伝子変異陽性の部分集団では PFS のハザード比 [95%CI] は 0.76 [0.35, 1.64] であったものの、限られた症例数（デュルバルマブ群：29 例、プラセボ群：14 例）に基づく解析結果であったこと（N Engl J Med 2017; 377: 1919-29）
- 切除不能な進行・再発の NSCLC に対する一次治療又は二次治療として PD-1/PD-L1 阻害剤の単独投与の有効性等を検討した複数の第Ⅲ相試験等において、*EGFR* 遺伝子変異陽性の部分集団における有効性は一貫して限定的であったこと（JAMA Oncol 2018; 4: 210-6）

機構は、上記の申請者の説明に加え、国内外における切除不能な局所進行の NSCLC 患者における根治的 CRT 後の維持療法としてのデュルバルマブの承認時期及び LAURA 試験の開始時期も考慮し、LAURA 試験の対照群としてプラセボ投与を設定したことは許容可能と判断した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、LAURA 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。

⁸⁾ 根治的 CRT 後に疾患進行が認められていない切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象に、デュルバルマブ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国際共同第Ⅲ相試験

根治的 CRT 後に疾患進行が認められていない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC 患者において PFS が延長することは、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせること等が期待でき、臨床的意義があると考えたことから、LAURA 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

LAURA 試験の対象患者における PFS の延長に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が、当該患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであること等を考慮し、OS の結果も確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、LAURA 試験における有効性の評価結果について、以下のように説明している。

LAURA 試験において、主要評価項目とされた BICR 判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

また、LAURA 試験では、PFS の主要解析においてプラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された場合には、副次評価項目とされた OS について、PFS の主要解析時点で中間解析、約 120 件の OS イベントが観察された時点で最終解析を実施することとされ、OS の中間解析 (2024 年 1 月 5 日データカットオフ⁹⁾) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 2 のとおりであった。なお、無作為化後の 9 カ月以内における死亡例は、プラセボ群では認められず、本薬群では 5/143 例 (2.9%) に認められた。当該死亡例の死因は、疾患進行 3 例、肺炎及び肺臓炎/疾患進行各 1 例であり、このうち肺臓炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 3 OS の中間解析結果 (有効性の解析対象、2024 年 1 月 5 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	143	73
イベント数 (%)	28 (19.6)	15 (20.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	53.95 [46.49, -]	- [42.05, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.81 [0.42, 1.56]	

- : 推定不能、* : CRT 前の臨床病期 (ⅢA 期、ⅢB 期/ⅢC 期) 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

⁹⁾ 2024 年 1 月 5 日データカットオフ時点で、有効性の解析対象 (本薬群 143 例、プラセボ群 73 例) のうち、試験治療を中止した患者は本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 44.1% (63/143 例) 及び 90.4% (66/73 例) であり、このうち、それぞれ本薬群の 66.7% (42/63 例) 及びプラセボ群の 86.4% (57/66 例) は、後治療として、別の抗悪性腫瘍剤治療 (非盲検の本薬投与を含む) を受けた。

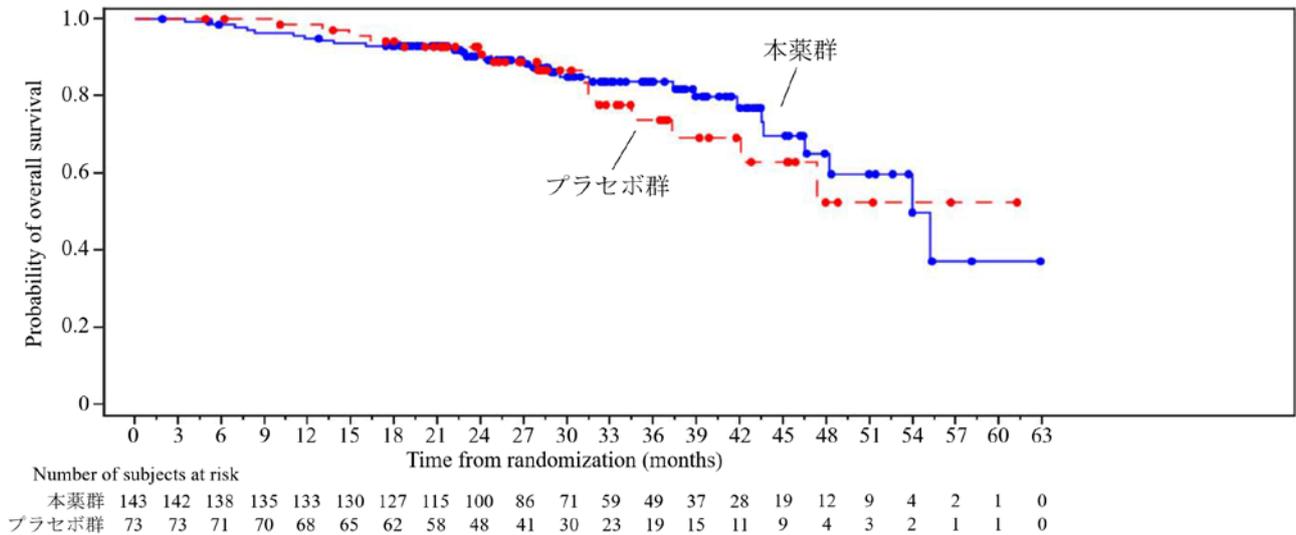


図2 OSの中間解析時点のKaplan-Meier曲線（有効性の解析対象、2024年1月5日データカットオフ）

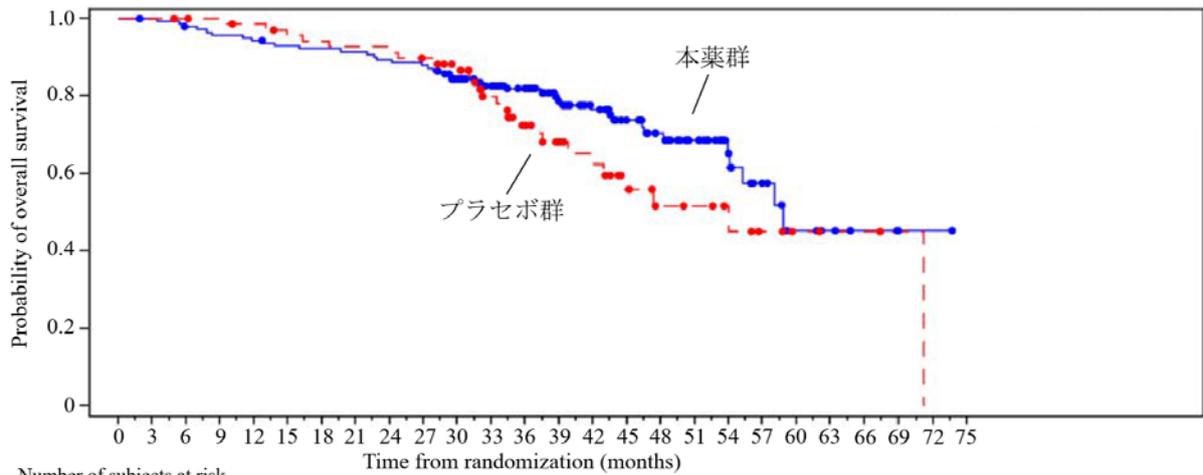
また、事前に規定された解析時点ではないものの、OSの中間解析（2024年1月5日データカットオフ）では、無作為割付け後18カ月以降において打ち切りが多く認められていること等を踏まえ、観察期間を延長したOSの追加解析（2024年1月5日データカットオフ¹⁰⁾）が実施され、その結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表4及び図3のとおりであった。

表4 OSの追加解析結果（有効性の解析対象、2024年1月5日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	143	73
イベント数 (%)	40 (28.0)	26 (35.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	58.81 [54.08, -]	53.98 [42.04, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.67 [0.40, 1.14]	

—：推定不能、*：CRT前の臨床病期（ⅢA期、ⅢB期/ⅢC期）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

¹⁰⁾ 2024年1月5日データカットオフ時点で、有効性の解析対象（本薬群143例、プラセボ群73例）のうち、試験治療を中止した患者は本薬群及びプラセボ群でそれぞれ51.7%（74/143例）及び94.5%（69/73例）であり、このうち、それぞれ本薬群の73.0%（54/74例）及びプラセボ群の87.0%（60/69例）は、後治療として、別の抗悪性腫瘍剤治療（非盲検の本薬投与を含む）を受けた。



Number of subjects at risk

本薬群	143	142	138	135	133	130	129	128	125	123	112	99	89	73	62	49	40	29	18	11	6	4	2	1	1	0
プラセボ群	73	73	71	70	68	65	64	63	62	60	56	44	35	26	23	15	11	10	7	5	3	2	2	1	0	0

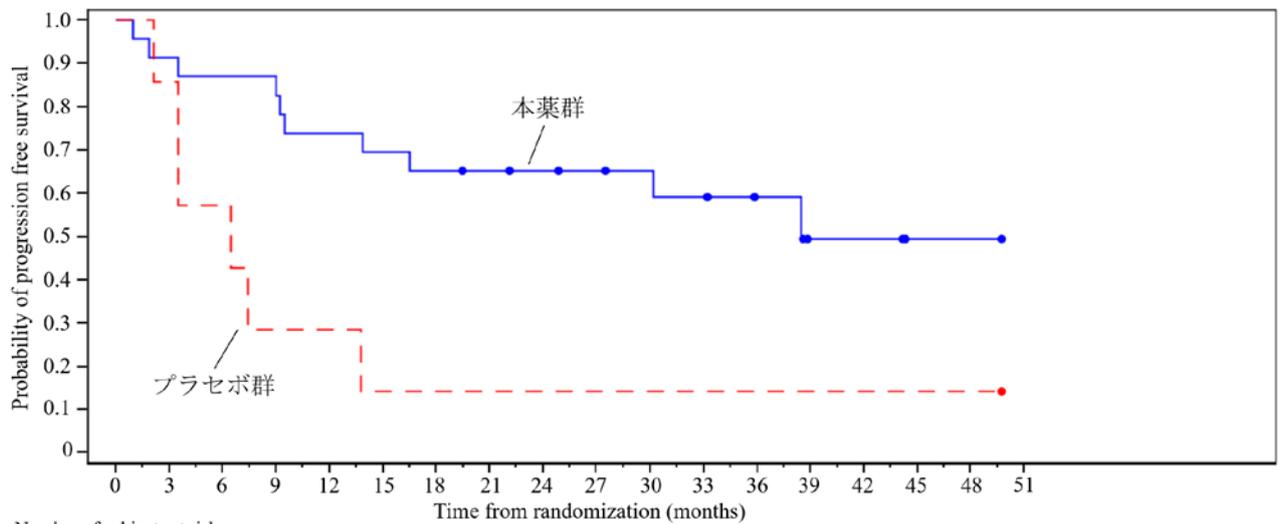
図3 OSの追加解析時点のKaplan-Meier曲線（有効性の解析対象、2024年1月5日データカットオフ）

加えて、LAURA試験の日本人集団におけるBICR判定によるPFSの結果（2024年1月5日データカットオフ）及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表5及び図4のとおりであった。

表5 日本人患者におけるPFSの解析結果（BICR判定、有効性の解析対象、2024年1月5日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	23	7
イベント数 (%)	10 (43.5)	6 (85.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	38.44 [13.86, -]	6.44 [2.10, 13.77]
ハザード比 [95%CI] *		0.16 [0.04, 0.65]

—: 推定不能、*: 非層別log-rank検定の検定統計量に基づき算出



Number of subjects at risk

本薬群	23	21	20	20	17	16	15	14	13	12	11	10	6	3	3	1	1	1	0
プラセボ群	7	6	4	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

図4 日本人患者におけるPFSのKaplan-Meier曲線（BICR判定、有効性の解析対象、2024年1月5日データカットオフ）

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、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC 患者における根治的 CRT 後の維持療法としての本薬の有効性は示されたと判断した。

- LAURA 試験の主要評価項目とされた BICR 判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義がある効果の大きさが認められたこと
- LAURA 試験における OS の中間解析及び追加解析の結果において、現時点では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
- LAURA 試験において本薬を投与された日本人患者数は限られており、LAURA 試験における日本人集団の結果に基づき日本人患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があるものの、LAURA 試験における主要評価項目とされた BICR 判定による PFS について、日本人集団の結果は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等を考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考えること

また、LAURA 試験において、無作為化後の 9 カ月以内の死亡例は本薬群でのみ認められたことについては、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。さらに、LAURA 試験における OS の追加解析の結果において、無作為化後約 30 カ月時点までは、プラセボ群と比較し本薬群の Kaplan-Meier 曲線が下側で推移していること、無作為化後約 30 カ月時点以降は、プラセボ群と比較して本薬群で Kaplan-Meier 曲線が上側で推移しているものの、打切りが多く認められていることから、十分な観察期間に基づいた OS の解析結果が得られ次第、当該結果を医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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、以下に示す検討の結果、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC 患者における根治的 CRT 後の維持療法としての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¹¹⁾に加え、放射線肺臓炎であると判断した。

また、機構は、本薬の投与にあたっては、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、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC 患者における根治的 CRT 後の維持療法においても本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル等について

申請者は、LAURA 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。

LAURA 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

¹¹⁾ 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、左室駆出率低下を除く）、感染症、血栓塞栓症、角膜障害・白内障及び再生不良性貧血（「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」、「タグリッソ錠 40 mg、同錠 80 mg に係る RMP（2024 年 7 月 12 日提出）」参照）

表 6 安全性の概要 (LAURA 試験、安全性の解析対象)

	例数 (%)	
	本薬群 143 例	プラセボ群 73 例
全有害事象	140 (97.9)	64 (87.7)
Grade 3 以上の有害事象	50 (35.0)	9 (12.3)
死亡に至った有害事象	3 (2.1)	2 (2.7)
重篤な有害事象	55 (38.5)	11 (15.1)
投与中止に至った有害事象	18 (12.6)	4 (5.5)
休薬に至った有害事象	80 (55.9)	18 (24.7)
減量に至った有害事象	12 (8.4)	1 (1.4)

LAURA 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が一定以上高かった¹²⁾ 有害事象は、表 7 のとおりであった。なお、COVID-19、带状疱疹、尿路感染、上気道感染、上咽頭炎等の感染症関連の有害事象の発現割合が本薬群でプラセボ群と比較して高い傾向が認められたものの、総曝露期間¹³⁾ で調整した 100 人・年あたりの発現例数は、COVID-19 (本薬群 10.3、プラセボ群 8.4、以下同順)、带状疱疹 (4.6、2.8)、尿路感染 (3.9、2.8)、上気道感染 (3.5、1.4)、上咽頭炎 (2.8、0) であったことから、両群の投与期間の違いに起因している可能性が示唆された。また、プラセボ群と比較して、本薬群で発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、減量に至った有害事象は認められなかった。

¹²⁾ 全有害事象は発現割合の差が 5%以上、その他は発現割合の差が 2%以上

¹³⁾ 総曝露期間の中央値：本薬群 23.98 カ月、プラセボ群 8.31 カ月

表7 プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象*
(LAURA 試験、安全性の解析対象)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬群 143 例	プラセボ群 73 例
全有害事象		
放射線肺臓炎	68 (47.6)	28 (38.4)
下痢	51 (35.7)	10 (13.7)
発疹	34 (23.8)	10 (13.7)
COVID-19	29 (20.3)	6 (8.2)
爪囲炎	24 (16.8)	1 (1.4)
咳嗽	23 (16.1)	7 (9.6)
食欲減退	21 (14.7)	4 (5.5)
そう痒症	18 (12.6)	5 (6.8)
皮膚乾燥	18 (12.6)	4 (5.5)
口内炎	17 (11.9)	2 (2.7)
白血球数減少	17 (11.9)	2 (2.7)
貧血	14 (9.8)	3 (4.1)
帯状疱疹	13 (9.1)	2 (2.7)
尿路感染	11 (7.7)	2 (2.7)
上気道感染	10 (7.0)	1 (1.4)
上咽頭炎	8 (5.6)	0
血小板数減少	8 (5.6)	0
Grade 3 以上の有害事象		
放射線肺臓炎	3 (2.1)	0
下痢	3 (2.1)	0
重篤な有害事象		
放射線肺臓炎	15 (10.5)	2 (2.7)
投与中止に至った有害事象		
放射線肺臓炎	7 (4.9)	2 (2.7)
休薬に至った有害事象		
放射線肺臓炎	46 (32.2)	10 (13.7)
COVID-19	6 (4.2)	0
肺炎	5 (3.5)	1 (1.4)
心電図 QT 延長	3 (2.1)	0

*：発現割合の差が以下に該当する事象を記載した。全有害事象：5%以上、Grade 3 以上の有害事象：2%以上、重篤な有害事象：2%以上、投与中止に至った有害事象：2%以上、休薬に至った有害事象：2%以上

また、LAURA 試験の本薬群と、既承認の効能・効果に対する承認時に提出された臨床試験の本薬群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。

下記①～④の臨床試験における有害事象の発現状況を比較した結果は、表8のとおりであった。

- ① 根治的 CRT 後に疾患進行が認められていない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (LAURA 試験)
- ② *EGFR*-TKI による一次治療後に疾患進行が認められた *EGFR* T790M 変異陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (AURA3 試験)
- ③ 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)
- ④ 病理病期 I B～ⅢA 期の *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)

表 8 LAURA 試験、AURA3 試験、FLAURA 試験及び ADAURA 試験の安全性の概要（本薬群*、安全性の解析対象）

	例数 (%)			
	LAURA 試験 143 例	AURA3 試験 279 例	FLAURA 試験 279 例	ADAURA 試験 337 例
全有害事象	140 (97.9)	273 (97.8)	273 (97.8)	330 (97.9)
Grade 3 以上の有害事象	50 (35.0)	82 (29.4)	95 (34.1)	76 (22.6)
死亡に至った有害事象	3 (2.1)	6 (2.2)	6 (2.2)	1 (0.3)
重篤な有害事象	55 (38.5)	65 (23.3)	60 (21.5)	65 (19.3)
投与中止に至った有害事象	18 (12.6)	22 (7.9)	37 (13.3)	42 (12.5)
休薬に至った有害事象	80 (55.9)	43 (15.4)	70 (25.1)	91 (27.0)
減量に至った有害事象	12 (8.4)	7 (2.5)	11 (3.9)	41 (12.2)

*：本薬群の用法・用量はいずれの臨床試験も 80 mg を QD で経口投与

また、上記②～④のいずれと比較しても上記①で発現割合が高かった¹⁴⁾有害事象は表 9 のとおりであり、このうち、放射線肺臓炎、肺炎、白血球数減少及び帯状疱疹は上記①の投与対象が根治的 CRT 後の患者であったこと、COVID-19 は上記①のみが COVID-19 流行下で実施されていたことが影響している可能性が考えられた。発疹について、MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する有害事象の発現割合は上記②～④と比較して上記①で低かったことから、上記①と上記②～④では治験担当医師による有害事象の報告時の事象名の選択方法に差異があった可能性が考えられた。洞性頻脈について、上記①で洞性頻脈が認められた患者では当該有害事象の交絡因子（頻脈の合併、不整脈リスクのある併用薬の使用等）を有していたことが影響している可能性が考えられた。なお、上記②～④のいずれと比較しても①の患者で発現割合が 2%以上高かった死亡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。

¹⁴⁾ 全有害事象は発現割合の差が 5%以上、その他は発現割合の差が 2%以上

表9 AURA3 試験、FLAURA 試験及び ADAURA 試験と比較して LAURA 試験で発現割合が高かった有害事象*1
(本薬群*2、安全性の解析対象)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	LAURA 試験 143 例	AURA3 試験 279 例	FLAURA 試験 279 例	ADAURA 試験 337 例
全有害事象				
放射線肺臓炎	68 (47.6)	0	0	0
発疹	34 (23.8)	8 (2.9)	17 (6.1)	31 (9.2)
COVID-19	29 (20.3)	0	0	2 (0.6)
白血球数減少	17 (11.9)	16 (5.7)	0	0
肺炎	16 (11.2)	17 (6.1)	0	15 (4.5)
帯状疱疹	13 (9.1)	7 (2.5)	3 (1.1)	9 (2.7)
肺臓炎	8 (5.6)	0	0	2 (0.6)
洞性頻脈	8 (5.6)	0	0	0
Grade 3 以上の有害事象				
放射線肺臓炎	3 (2.1)	0	0	0
重篤な有害事象				
放射線肺臓炎	15 (10.5)	0	0	0
肺炎	7 (4.9)	5 (1.8)	7 (2.5)	5 (1.5)
投与中止に至った有害事象				
放射線肺臓炎	7 (4.9)	0	0	0
休薬に至った有害事象				
放射線肺臓炎	46 (32.2)	0	0	0
COVID-19	6 (4.2)	0	0	2 (0.6)
肺炎	5 (3.5)	2 (0.7)	0	2 (0.6)
肺臓炎	4 (2.8)	0	0	0

*1: 発現割合の差が以下に該当する事象を記載した。全有害事象: 5%以上、Grade 3 以上の有害事象: 2%、重篤な有害事象: 2%、投与中止に至った有害事象: 2%、休薬に至った有害事象: 2%、*2: 本薬群の用法・用量はいずれの臨床試験も 80 mg を QD で経口投与

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

LAURA 試験の本薬群において、LAURA 試験のプラセボ群と比較して発現割合が高い重篤な有害事象及び既承認の効能・効果に対する承認時に提出された臨床試験の本薬群と比較して発現割合が高い重篤な有害事象として、放射線肺臓炎が認められた。したがって、根治的 CRT 後の維持療法としての本薬投与時には、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に加え、放射線肺臓炎の発現に注意する必要がある。しかしながら、LAURA 試験の本薬群の死亡に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象等は、既承認の効能・効果に対する承認時に提出された臨床試験の本薬群と比較して明らかに高い傾向は認められなかったことから、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、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、LAURA 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。

LAURA 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 (LAURA 試験、本薬群、安全性の解析対象)

	例数 (%)	
	日本人患者 23 例	外国人患者 120 例
全有害事象	23 (100)	117 (97.5)
Grade 3 以上の有害事象	9 (39.1)	41 (34.2)
死亡に至った有害事象	0	3 (2.5)
重篤な有害事象	7 (30.4)	48 (40.0)
投与中止に至った有害事象	3 (13.0)	15 (12.5)
休薬に至った有害事象	13 (56.5)	67 (55.8)
減量に至った有害事象	5 (21.7)	7 (5.8)

外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった¹⁵⁾ 有害事象は、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は特に放射線肺臓炎の発現割合が高い傾向が認められたものの、重篤な放射線肺臓炎及び Grade 3 以上の放射線肺臓炎の発現割合は、日本人患者でそれぞれ 8.7% (2/23 例) 及び 4.3% (1/23 例)、外国人患者でそれぞれ 10.8% (13/120 例) 及び 1.7% (2/120 例) であり、外国人患者と比較して日本人患者で明らかに高い傾向は認められなかった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5% 以上高かった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。

表 11 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象*
(LAURA 試験、本薬群、安全性の解析対象)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人患者 23 例	外国人患者 120 例
全有害事象*		
放射線肺臓炎	19 (82.6)	49 (40.8)
爪囲炎	7 (30.4)	17 (14.2)
下痢	11 (47.8)	40 (33.3)
発疹	8 (34.8)	26 (21.7)
そう痒症	5 (21.7)	13 (10.8)
発熱	3 (13.0)	3 (2.5)
Grade 3 以上の有害事象*		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (8.7)	0
休薬に至った有害事象*		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (8.7)	0

*：発現割合の差が以下に該当する事象を記載した。全有害事象：10%以上、Grade 3 以上の有害事象：5%以上、休薬に至った有害事象：5%以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

LAURA 試験において検討された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、上記の申請者の説明に加えて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死亡に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと
- 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、放射線肺臓炎を除き、いずれも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放射線肺臓炎の発現割合が高かったものの、外国人患者と比較

¹⁵⁾ 全有害事象は発現割合の差が 10% 以上、その他は発現割合の差が 5% 以上

して日本人患者で Grade 3 以上の放射線肺臓炎及び重篤な有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと

機構は、以下の項では、本薬の既承認時に特に注意を要する事象と判断された事象以外で、LAURA 試験のプラセボ群と比較して本薬群で重篤な有害事象の発現割合が高かった放射線肺臓炎に着目して検討を行った。

7.R.3.3 放射線肺臓炎

申請者は、本薬による放射線肺臓炎について、以下のように説明している。

放射線肺臓炎として、MedDRA PT の「放射線肺臓炎」、「放射線肺線維症」、「放射線による肺損傷」及び「放射線胞隔炎」に該当する事象を集計した。

LAURA 試験における放射線肺臓炎の発現状況は、表 12 及び表 13 のとおりであった。LAURA 試験の①本薬群及び②プラセボ群における投与開始から放射線肺臓炎の初回発現までの中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①52.0（10、676）及び②54.0（15、113）、最後の放射線治療から放射線肺臓炎の初回発現までの中央値（最小値、最大値）（日）はそれぞれ①76.0（38、694）及び②80.5（47、136）、放射線肺臓炎の継続期間の中央値（最小値、最大値）（日）はそれぞれ①547（14、1510）及び②559（15、1785）であった。

表 12 放射線肺臓炎の発現状況（LAURA 試験、安全性の解析対象）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬群 143 例		プラセボ群 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
放射線肺臓炎*	69 (48.3)	3 (2.1)	28 (38.4)	0
放射線肺臓炎	68 (47.6)	3 (2.1)	28 (38.4)	0
放射線肺線維症	1 (0.7)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 13 重篤な放射線肺臓炎等の発現状況（LAURA 試験、安全性の解析対象）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬群 143 例	プラセボ群 73 例
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象*	15 (10.5)	2 (2.7)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象*	5 (3.5)	0
投与中止に至った有害事象*	7 (4.9)	2 (2.7)
休薬に至った有害事象*	46 (32.2)	10 (13.7)

*いずれも MedDRA PT 「放射線肺臓炎」に該当する事象

また、LAURA 試験における、本薬との因果関係が否定できない重篤な放射線肺臓炎の発現が認められた患者の詳細は、表 14 のとおりであった。

表 14 本薬との因果関係が否定できない重篤な放射線肺臓炎を発現した患者一覧（LAURA 試験、安全性の解析対象）

年齢	性別	用法・用量	事象名	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
5	女性	80 mg QD	放射線肺臓炎	3	51	不明	中止	未回復
5	男性	80 mg QD	放射線肺臓炎	2	53	不明	中止	未回復
6	男性	80 mg QD	放射線肺臓炎	3	17	104	中止	回復

LAURA 試験における本薬群とプラセボ群に認められた放射線肺臓炎の特徴（発現時期、重症度、発現期間等）は類似していること、放射線肺臓炎の主要な発現機序は放射線による正常肺組織の炎症反応や線維化であり EGFR-TKI により誘発される薬理学的機序は明確ではないこと等から、放射線肺臓炎は、本薬との関連のある事象ではないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

LAURA 試験の本薬群において、プラセボ群と比較して重篤な放射線肺臓炎の発現割合が高く、また本薬との因果関係が否定できない重篤な放射線肺臓炎が複数例で認められていること等を考慮すると、放射性肺臓炎の発現に本薬投与が影響している可能性があると考えられることから、臨床試験における放射線肺臓炎の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

なお、放射線肺臓炎及び放射線肺臓炎以外の ILD が発現した場合の本薬の休薬・減量・中止基準に関しては「7.R.5.2 本薬の休薬・減量・中止基準の目安について」の項で引き続き検討する。

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・効果に関する注意の項は、下表のように設定されていた（現行の内容から下線部追記）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
<ul style="list-style-type: none"> 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 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法 	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 本薬の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 <p>〈EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC〉 記載省略</p> <p>〈EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC における術後補助療法〉 記載省略</p>

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・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追記）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
<ul style="list-style-type: none"> 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 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法 	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 本薬の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 <p>〈EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC〉 記載省略</p> <p>〈EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC における術後補助療法〉 記載省略</p> <p>〈EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法〉 記載省略</p> <p>• <u>根治的化学放射線療法後の維持療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とすること。</u></p>

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

最新の国内外の代表的な診療ガイドライン¹⁶⁾における、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC 患者における根治的 CRT 後の維持療法に係る本薬の記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.3.2025) :
 - *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC 治療の根治的 CRT 後の維持療法として、本薬投与は強く推奨される (Category 1¹⁷⁾)。
- NCI-PDQ (2024 年 8 月 30 日版) :
 - *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC 治療の根治的 CRT 後の維持療法として、本薬投与は治療選択肢の一つである。

申請者は、本一変申請に係る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。

根治的 CRT 後に疾患進行が認められていない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象とした LAURA 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、本薬は当該患者における維持療法としての治療選択肢の一つに位置付けられると考える。

一方、*EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する術前補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、効能・効果に関連する注意の項において、本一変申請に係る効能・効果及び既承認の効能・効果に対して、術前補助療法における本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。また、本薬の投与対象は、LAURA 試験において対象とされた、根治的 CRT 後に疾患進行が認められていない患者であると考えますが、根治的 CRT 後に疾患進行が認められていない切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象とした PACIFIC 試験に基づき承認されたデュルバルマブの現行の添付文書と同様に、対象患者について効能・効果に関連する注意の項において注意喚起せずに、臨床試験の対象患者を臨床成績の項に記載することで、患者の選択は適切に行われると考える。

なお、LAURA 試験では *EGFR* 遺伝子変異の確認のために、いずれも本邦で既承認の「コバス *EGFR* 変異検出キット v2.0」又は「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」が使用されており、本申請効能・効果で用いる際には、「コバス *EGFR* 変異検出キット v2.0」又は「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」(又は承認されている同等のコンパニオン診断薬等)を用いることが適切と考える。

以上より、本一変申請の対象に対して添付文書の効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法」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。

¹⁶⁾ NCCN ガイドライン (v.3.2025)、NCI-PDQ (NSCLC) (2024 年 8 月 30 日版)、国内診療ガイドライン (2024 年版)

¹⁷⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

- 「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。
- 本薬の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、維持療法に係る効能・効果で承認されている抗悪性腫瘍剤について、初回治療後に疾患進行が認められていない患者が対象とされている場合と、初回治療後に奏効が認められている患者が対象とされている場合が存在することから、本一変申請に係る効能・効果に関連する注意の項において、本薬は根治的 CRT 後に疾患進行が認められていない患者を対象とする旨を注意喚起することが適切と考える。

以上より、本一変申請の対象に対する効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本一変申請に係る効能・効果を申請どおり設定することが適切と判断した。

<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。
- 本薬の術前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* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法>

- 根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とすること。

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・用量の変更はなかった。また、用法・用量に関連する注意の項における ILD 及び肺臓炎が発現した際の本薬の休薬、減量及び中止基準の目安に、根治的 CRT 後に本薬による治療を受けた患者において ILD（放射線肺臓炎を除く）が発現した際の本薬の休薬及び中止基準の目安が追加されていた。

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、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追加）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>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。</p>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現の休薬、減量及び中止基準の目安 <p>〈EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 <p>〈EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC における術後補助療法、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的放射線療法後の維持療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

LAURA 試験においては、既承認の効能・効果における用法・用量と同様に、本薬 80 mg を QD で経口投与することとした。なお、EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対する治癒を目的とした治療後の維持療法に関する臨床試験において、EGFR-TKI の投与終了後に生存率の低下が認められていたこと（Lancet Oncol 2018; 19: 139-48、J Clin Oncol 2015; 33:4007-14 等）等から、LAURA 試験において本薬の投与期間の上限は設定しなかった。当該試験において、本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、LAURA 試験の用法・用量は既承認の効能・効果に対する用法・用量と同様であることから、本一変申請において用法・用量を変更する必要はないと考える。

また、本一変申請に係る効能・効果、及び既承認効能・効果の対象患者のうち、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 患者以外は本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されないものの、現行の添付文書において、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 患者を対象とした FLAURA2 試験の併用薬の設定を臨床成績の項に記載した上で、下記の内容を用法・用量に関連する注意の項に記載していることから、新たな注意喚起は不要と判断した。

- 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

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概ね了承した。ただし、本一変申請に係る効能・効果、及び既承認効能・効果の一つである EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC における術後補助療法において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されないことから、用法・用量に関連する注意の項において、これらの効果・効果に対する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旨を注意喚起することが適切と判断した。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように整備して設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追加）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>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。</p>	<p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、本薬を休薬、減量又は中止すること。本薬を減量する場合には、40 mg を 1 日 1 回投与すること。 副作用発現時の用量調節基準について <p>〈EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 <p>〈EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC における術後補助療法、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的放射線療法後の維持療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。

7.R.5.2 本薬の休薬・減量・中止基準の目安について

申請者は、本薬の休薬・減量・中止基準の目安について、以下のように説明している。

LAURA 試験では、有害事象が発現時の際の本薬の休薬・減量・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、当該基準を参考に、既承認時に設定された内容に下記の変更等を加えた内容を用法・用量に関連する注意の項に設定する。

- 根治的 CRT 後に本薬による治療を受けた患者において ILD（放射線肺臓炎を除く）が発現時の際の本薬の休薬及び中止基準を追加する。

機構は、既承認の効能・効果においては、ILDが発現時の場合はGradeを問わず中止することが設定されている一方、根治的CRT後に本薬投与した患者においては、Grade 1のILD（放射線肺臓炎を除く）が発現時の場合、本薬の投与を継続又は休薬後に再開することを可能とすることの適切性、及び放射線肺臓炎発現時の用量調節基準を設定しないことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

既承認の効能・効果においては、承認の根拠となった臨床試験の設定を踏まえ、ILDの発現時はGradeを問わず中止することを設定した。2017年9月時点の製造販売後の安全性情報¹⁸⁾を踏まえ、LAURA試験ではILD（放射線肺臓炎を含む）発現時の対応として、Grade 1の場合は投与継続、Grade 2の場合は症状が消失（Grade 1に改善）するまで休薬し、休薬後4週間以内に症状が消失した場合は必要に応じて40 mgに減量した上で投与を再開できる規定とし、Grade 3の場合は投与中止と規定した。なお、放射線肺臓炎と薬剤性肺臓炎の鑑別は困難となる場合が想定されたため、LAURA試験では放射線肺臓炎及び放射線肺臓炎以外のILDが発現時の際の対応は同一とした。

LAURA試験の本薬群において放射線肺臓炎以外のILD¹⁹⁾が発現が11例（Grade 1が4例、Grade 2が4例、Grade 3が3例）、放射線肺臓炎が69例（Grade 1が22例、Grade 2が44例、Grade 3が3例²⁰⁾）に認められ、

¹⁸⁾ ILD（MedDRA PTの「間質性肺疾患」、「びまん性肺胞障害」、「肺障害」、「肺臓炎」、「急性間質性肺臓炎」、「肺毒性」、「肺隔炎」、「特発性肺線維症」及び「肺線維症」に該当する事象）の有害事象報告のうち、本薬と関連するILDであり本薬による治療が中止されなかった患者として46例（Grade 1：4例、Grade 2：3例、Grade 3：2例、Grade 4：2例、Grade 不明：35例）が特定された。このうち、ILD発現後、9例で投与が継続、36例で休薬後に再開、1例は休薬後の再開の有無は不明であった。休薬後に再開した36例のうち、24例で増悪なく継続され、4例で再休薬され、4例で中止され、4例では情報が得られなかった。

¹⁹⁾ MedDRA PTの「間質性肺疾患」、「びまん性肺胞障害」、「肺障害」、「肺臓炎」、「急性間質性肺臓炎」、「肺毒性」、「肺隔炎」、「特発性肺線維症」及び「肺線維症」に該当する事象

²⁰⁾ 3例中2例はGrade 2の放射線肺臓炎が認められ、休薬後に再開した後にGrade 3の放射線肺臓炎が認められた。

Grade 1及び2の事象が認められた患者における本薬投与の継続状況等は下記のとおりであった。なお、放射線肺臓炎以外のILD又は放射線肺臓炎により本薬の減量が行われた患者は、Grade 2の肺臓炎により休薬後、再開した1例であった。

- Grade 1の放射線肺臓炎以外のILDを発現した4例全例で本薬投与が継続され、ILDの増悪は認められなかった。
- Grade 2の放射線肺臓炎以外のILDを発現した4例のうち、3例において本薬の休薬後に投与が再開され、当該3例においてILDの増悪は認められなかった。
- Grade 1の放射線肺臓炎を発現した22例のうち、19例は本薬投与が継続、3例は本薬の休薬後に再開され、いずれの患者でも放射線肺臓炎の増悪は認められなかった。
- Grade 2の放射線肺臓炎を発現した46例のうち、3例は本薬投与が継続、43例は本薬が休薬された。休薬された患者のうち3例は再開せずに中止され、うち1例は放射線肺臓炎による中止であった。本薬投与を継続した3例において放射線肺臓炎の増悪は認められなかった。本薬の休薬後に再開した40例のうち、35例は放射線肺臓炎の増悪は認められず、5例は放射線肺臓炎（Grade 2：3例、Grade 3：2例）の再発により本薬投与が中止された。

なお、LAURA試験では放射線肺臓炎及び放射線肺臓炎以外のILDが発現した際の対応は同一としたものの、実臨床において、CRT後の本薬投与中にILDが認められた場合、CRT後の経過期間、画像上の炎症又は線維化の位置等により、放射線肺臓炎及び放射線肺臓炎以外のILDの鑑別は概ね可能と考える。

以上の点を踏まえ、本一変申請の対象患者においてILD（放射線肺臓炎を除く）及び放射線肺臓炎が発現した際には下記のように対応することが適切と考える。ただし、放射線肺臓炎については、本薬との関連のある事象ではないと考えることから、放射線肺臓炎が発現した際の対応は、添付文書において設定するのではなく、医療従事者向け資材に記載し、情報提供する。

- ILD（放射線肺臓炎を除く）：Grade 1の場合は本薬の投与を継続又は休薬後に再開することができる。Grade 2以上の場合、本薬の投与を中止する。

LAURA試験では、Grade 2の場合、本薬の休薬後の再開が可能な設定としたものの、放射線肺臓炎以外のGrade 2のILDを発現した患者は4例のみであったこと等から、保守的にGrade 2以上の事象が発現した際には本薬の投与を中止する設定とした。

- 放射線肺臓炎：Grade 1の場合は本薬の投与を継続する。Grade 2の場合は症状が消失（Grade 1に改善）するまで休薬し、休薬後4週間以内に症状が消失した場合は投与を再開できるが、再開後に再度Grade 2の放射線肺臓炎が認められた場合は本薬の投与を中止する。Grade 3以上の場合、本薬の投与を中止する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

LAURA試験において、放射線肺臓炎を除くILD発現後に本薬を継続又は休薬後に再開した患者に限られていること等を踏まえると、既承認の効能・効果と同様に、放射線肺臓炎を除くILD発現時は、Gradeを問わず本薬の投与を中止することが適切と判断した。また、LAURA試験における放射線肺臓炎の発現状況を踏まえると、放射線肺臓炎の発現に本薬投与が影響している可能性があると考えられること（7.R.3.3参照）から、放射線肺臓炎発現時の対応については、添付文書の用法・用量に関連する注意において設定することが適切と判断した。

以上より、添付文書の用法・用量に関連する注意における間質性肺疾患/肺臓炎発現時の本薬の休薬、減量及び中止基準の目安は現行の内容から変更することなく、放射線肺臓炎発現時の本薬の休薬、減量及び中止基準の目安を下表のように追加することが適切と判断した（現行の内容から下線部追記）。

副作用	程度	処置
間質性肺疾患/肺臓炎	－	本薬の投与を中止する。
放射線肺臓炎	<u>Grade 1</u>	<u>患者の状態に応じて、本薬の投与を継続又は休薬する。</u>
	<u>Grade 2</u>	<u>Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。4 週間以内に Grade 1 以下に回復した場合、必要に応じて本薬の減量を考慮し、投与を再開する。4 週間以内に Grade 1 以下に回復しない場合及び再開後に再発した場合は、本薬の投与を中止する。</u>
	<u>Grade 3 以上</u>	<u>本薬の投与を中止する。</u>

*：Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP²¹⁾ が公表されている。なお、既存の効能・効果の再審査期間（2024 年 3 月 27 日まで）は終了している。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本薬投与時に注意を要する事象として放射線肺臓炎が特定されたものの、以下の点を踏まえ、公表されている RMP に新たな安全性検討事項及び追加のリスク最小化活動を追加する必要はないと判断した。

- 放射線肺臓炎は現在公表されている RMP において重要な特定されたリスクとしている ILD に包含されると考えられること
- 現行の添付文書において ILD について注意喚起されており、放射線肺臓炎は ILD として管理されることのある事象であることを考慮すると、LAURA 試験における放射線肺臓炎の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起することで管理可能と考えられること

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、現時点では、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法における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本一変申請の承認後直ちに実施する必要はないと考え、通常的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。

- LAURA 試験と既承認の効能・効果に係る臨床試験との間で、放射線肺臓炎を除いて、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められないと考えること（7.R.3.1 参照）
- LAURA 試験の本薬群で認められた放射線肺臓炎は、LAURA 試験で設定した対応方針により管理可能であったこと（7.R.3.3 及び 7.R.5.2 参照）
- 既承認の効能・効果の患者を対象とした製造販売後調査²²⁾において、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されており、当該調査において収集された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

²¹⁾ 「タグリッソ錠 40 mg、同錠 80 mg に係る RMP（2024 年 7 月 12 日提出）」

²²⁾ EGFR-TKI に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC に関する使用成績調査（全例調査）が実施され、3,000 例を超える安全性情報が収集された。

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 (LAURA 試験)

有害事象は本薬群で 140/143 例 (97.9%)、プラセボ群で 64/73 例 (87.7%) 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 115/143 例 (80.4%)、プラセボ群で 30/73 例 (41.1%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬群 143例		プラセボ群 73例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	140 (97.9)	50 (35.0)	64 (87.7)	9 (12.3)
感染症および寄生虫症				
COVID-19	29 (20.3)	1 (0.7)	6 (8.2)	0
爪囲炎	24 (16.8)	0	1 (1.4)	0
肺炎	16 (11.2)	4 (2.8)	6 (8.2)	3 (4.1)
代謝および栄養障害				
食欲減退	21 (14.7)	1 (0.7)	4 (5.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	23 (16.1)	0	7 (9.6)	0
胃腸障害				
下痢	51 (35.7)	3 (2.1)	10 (13.7)	0
口内炎	17 (11.9)	0	2 (2.7)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	34 (23.8)	0	10 (13.7)	0
そう痒症	18 (12.6)	0	5 (6.8)	0
皮膚乾燥	18 (12.6)	1 (0.7)	4 (5.5)	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格系胸痛	5 (3.5)	0	9 (12.3)	0
臨床検査				
白血球数減少	17 (11.9)	1 (0.7)	2 (2.7)	0
傷害、中毒および処置合併症				
放射線肺臓炎	68 (47.6)	3 (2.1)	28 (38.4)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 55/143 例 (38.5%)、プラセボ群で 11/73 例 (15.1%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上で認められた重篤な有害事象は表 16 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で 2 例以上で認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬群 143例		プラセボ群 73例	
	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象
重篤な有害事象	55 (38.5)	12 (8.4)	11 (15.1)	1 (1.4)
放射線肺臓炎	15 (10.5)	3 (2.1)	2 (2.7)	0
肺炎	7 (4.9)	0	3 (4.1)	0
胃腸炎	2 (1.4)	0	0	0
肺臓炎	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0

投与中止に至った有害事象は、本薬群で 18/143 例 (12.6%)、プラセボ群で 4/73 例 (5.5%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で 2 例以上で認められた投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬群 143例		プラセボ群 73例	
	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象
投与中止に至った有害事象	18 (12.6)	9 (6.3)	4 (5.5)	0
放射線肺臓炎	7 (4.9)	3 (2.1)	2 (2.7)	0
肺炎	2 (1.4)	0	0	0
肺臓炎	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0

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* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法に係る有効性は示され、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。本品目は、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法におけ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、用法・用量等については、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7年4月4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6年6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、根治的CRT後に疾患進行が認められていない*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行のNSCLC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(LAURA試験)において、主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づくBICR判定によるPFSについて、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行のNSCLC患者における根治的CRT後の維持療法としての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、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行のNSCLC患者における根治的CRT後の維持療法としての本薬の投与時に特に注意を要する有害事象は、本薬の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象に加え、放射線肺臓炎であると判断した。

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、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬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局所進行のNSCLC患者における根治的CRT後の維持療法におい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」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
<ul style="list-style-type: none"> 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 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法 	(効能共通) <ul style="list-style-type: none"> 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。 本薬の術前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 NSCLC) 記載省略 (EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC における術後補助療法) 記載省略 (EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法) <ul style="list-style-type: none"> 根治的 CRT 後に疾患進行が認められていない患者を対象とすること。

下線：本一変申請において変更

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、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人にはオンメルチニブとして 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。	(効能共通) <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の本体薬、減量及び中止基準の目安（審査報告(1)の「7.R.5.2 本薬の休薬・減量・中止基準の目安について」の項参照） 本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 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。 (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 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法)

下線：本一変申請において変更

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 RMP (案) 及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 RMP (案) について」の項における検討の結果、公表されている本薬の RMP に新たな安全性検討事項及び追加のリスク最小化活動を追加する必要はないと判断した。

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 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、現時点において、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的 CRT 後の維持療法における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等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。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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、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。

[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

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

[用法・用量] (変更なし)

通常、成人にはオンメルチニブとして 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。

[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、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。
2. 「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。
3. 本剤の術前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>

34. 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>

45. 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。
56. 病理病期 I B 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。

<*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法>

7. 根治的化学放射線療法後に病勢進行が認められていない患者を対象とすること。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

<効能共通>

21. 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、本薬を休薬、減量又は中止すること。本薬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。
放射線肺臓炎	<u>Grade 1</u>	患者の状態に応じて、本剤の投与を継続又は休薬する。
	<u>Grade 2</u>	<u>Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。4 週間以内に Grade 1 以下に回復した場合、必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開する。4 週間以内に Grade 1 以下に回復しない場合及び再開後に再発した場合は、本剤の投与を中止する。</u>
	<u>Grade 3 以上</u>	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	Grade3 以上	Grade2 以下に改善するまで本剤を休薬する。Grade2 以下に回復した後、必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開する。3 週間以内に Grade2 以下に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。

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

<EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌>

42. 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

<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、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法>

3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	corona virus infectious disease emerged in 2019	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2による感染症
CRT	chemoradiotherapy	化学放射線療法
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EGFR-TKI	epidermal growth factor receptor-tyrosinekinase inhibitor	EGFR チロシンキナーゼ阻害剤
EU	European Union	欧州連合
Ex19del		EGFR 遺伝子のエクソン19の欠失変異
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Non-Small Cell Lung Cancer Treatment -Health Professional Version	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド1
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SOC	system organ class	器官別大分類
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
UICC	Union Internationale Contre le Cancer	
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
ゲムシタビン		ゲムシタビン塩酸塩
国内診療ガイドライン		肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編
ADAURA 試験		D5164C00001 試験
AURA3 試験		D5160C00003 試験

FLAURA 試験		D5160C00007 試験
FLAURA2 試験		D5169C00001 試験
PACIFIC 試験		D4191C00001 試験
デュルバルマブ		デュルバルマブ (遺伝子組換え)
ドセタキセル		ドセタキセル水和物
白金系抗悪性腫瘍剤		カルボプラチン、シスプラチン又はネダプラチン
ビノレルビン		ビノレルビン酒石酸塩
ビンブラスチン		ビンブラスチン硫酸塩
ペメトレキセド		ペメトレキセドナトリウム水和物
本薬		オシメルチニブメシル酸塩