

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤  
劇薬、処方箋医薬品  
オシメルチニブメシル酸塩錠タグリッソ<sup>®</sup>錠 40mg・80mg  
TAGRISSO<sup>®</sup> Tablets 40mg・80mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	タグリッソ <sup>®</sup> 錠 40mg:1錠中 オシメルチニブ 40mg (オシメルチニブメシル酸塩として 47.7mg) タグリッソ <sup>®</sup> 錠 80mg:1錠中 オシメルチニブ 80mg (オシメルチニブメシル酸塩として 95.4mg)
一般名	和名:オシメルチニブメシル酸塩 (JAN) 洋名:Osimertinib Mesilate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2016年3月28日 薬価基準収載年月日: 2016年5月25日 販売開始年月日: 2016年5月25日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:アストラゼネカ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター Tel:0120-189-115 医療関係者向けホームページ (MediChannel) <a href="https://med.astrazeneca.co.jp/">https://med.astrazeneca.co.jp/</a>

本IFは2022年8月改訂の電子化された添付文書（以下、電子添文）の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

## 目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	8
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	8
2. 製品の治療学的特性	2	2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	11
6. RMPの概要	3	VI. 薬効薬理に関する項目	23
II. 名称に関する項目	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は	
1. 販売名	4	化合物群	23
2. 一般名	4	2. 薬理作用	23
3. 構造式又は示性式	4	VII. 薬物動態に関する項目	34
4. 分子式及び分子量	4	1. 血中濃度の推移	34
5. 化学名（命名法）又は本質	4	2. 薬物速度論的パラメータ	36
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析	37
III. 有効成分に関する項目	5	4. 吸収	37
1. 物理化学的性質	5	5. 分布	37
2. 有効成分の各種条件下における		6. 代謝	39
安定性	5	7. 排泄	40
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	8. トランスポーターに関する情報	40
IV. 製剤に関する項目	6	9. 透析等による除去率	40
1. 剤形	6	10. 特定の背景を有する患者	40
2. 製剤の組成	6	11. その他	41
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	42
4. 力価	7	1. 警告内容とその理由	42
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	2. 禁忌内容とその理由	42
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	3. 効能又は効果に関連する注意と	
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	その理由	43
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	4. 用法及び用量に関連する注意と	
9. 溶出性	7	その理由	43
10. 容器・包装	7	5. 重要な基本的注意とその理由	43
11. 別途提供される資材類	7	6. 特定の背景を有する患者に関する	
12. その他	7	注意	44
		7. 相互作用	47

8. 副作用 .....	50	2. その他の関連資料 .....	73
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	58		
10. 過量投与 .....	58		
11. 適用上の注意 .....	59		
12. その他の注意 .....	59		
IX. 非臨床試験に関する項目 .....	60		
1. 薬理試験 .....	60		
2. 毒性試験 .....	61		
X. 管理的事項に関する項目 .....	65		
1. 規制区分 .....	65		
2. 有効期間 .....	65		
3. 包装状態での貯法 .....	65		
4. 取扱い上の注意 .....	65		
5. 患者向け資材 .....	65		
6. 同一成分・同効薬 .....	65		
7. 国際誕生年月日 .....	65		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬 価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	65		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容 .....	65		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	65		
11. 再審査期間 .....	66		
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	66		
13. 各種コード .....	66		
14. 保険給付上の注意 .....	66		
X I. 文献 .....	67		
1. 引用文献 .....	67		
2. その他の参考文献 .....	68		
X II. 参考資料 .....	69		
1. 主な外国での発売状況 .....	69		
2. 海外における臨床支援情報 .....	71		
X III. 備考 .....	73		
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報 .....	73		

## 略語表

略語	用語の説明
A-aDO <sub>2</sub>	肺泡気動脈血酸素分圧較差
AJCC	米国癌合同委員会
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>(0-t)</sub>	投与後0時間から濃度の定量が可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>ss</sub>	定常状態における投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積
AZ5104	AZD9291の活性代謝物、別名AZ13575104
AZ7550	AZD9291の活性代謝物、別名AZ13597550
BCRP	Breast cancer resistance protein
CI	信頼区間
CL	全身クリアランス
CLcr	クレアチンクリアランス
CL/F	経口クリアランス
C <sub>max</sub>	最高血漿中薬物濃度
COS7	アフリカミドリザル腎臓由来線維芽細胞様細胞株
C <sub>ss,max</sub>	定常状態における最高血漿中濃度
CT	胸部画像検査
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	シトクロムP450
DFS	無病生存期間
DLco	肺拡散能力
EGF	上皮成長因子
EGFR	上皮成長因子受容体
EGFRm	EGFR遺伝子変異
EGFR-TKI	EGFRチロシinkinナーゼ阻害薬
EGFR T790M	EGFRの790番目のアミノ酸スレオニン (T) をメチオニン (M) に置換させるEGFR変異
EMA	欧州医薬品庁
EU	欧州連合
Ex19del	エクソン19欠失
FDA	米国食品医薬品局
HR	ハザード比
HSA	ヒト血清アルブミン
IC <sub>50</sub>	50%阻害作用を示す濃度
ICH	日米EU医薬品規制調和国際会議
IGF1R	インスリン様成長因子1受容体
ILD	間質性肺疾患
InsR	インスリン受容体
K <sub>i</sub>	阻害定数
L858R	エクソン21の858番目のロイシン (L) のアルギニン (R) への置換
MedDRA	ICH国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH国際医薬用語集日本語版
NC	算定不能
NSCLC	非小細胞肺癌
OATP	Organic aniontransporting polypeptide
OS	全生存期間

略語	用語の説明
PaO <sub>2</sub>	動脈血酸素分圧
P-gp	P-糖蛋白質
PFS	無増悪生存期間
QOL	生活の質
QT	QRS群の開始からT波終了までの時間
QTc	補正式を用いて心拍数に対して補正したQT間隔
QTcF	Fredericia法により補正したQT間隔
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECISTガイドライン）
SoC	標準的な治療
SpO <sub>2</sub>	動脈血酸素飽和度
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
T790M	エクソン20の790番目のスレオニン（T）のメチオニン（M）への置換
TKI	チロシンキナーゼ阻害薬
t <sub>max</sub>	最高血漿中濃度到達時間
t <sub>ss,max</sub>	定常状態における最高血漿中濃度到達時間
UICC	国際対がん連合

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

タグリッソ®（一般名：オシメルチニブメシル酸塩）は、アストラゼネカ社が合成、開発した上皮成長因子受容体（EGFR）のT790M遺伝子変異（以下、T790M変異）及び活性型変異を選択的に阻害する初めての不可逆的EGFRチロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）である。

EGFRは非小細胞肺癌（NSCLC）をはじめとする多くの固形癌で過剰発現しており、癌の増殖シグナル伝達の起点となることが知られている。

2002年7月に本邦で初めて承認されたEGFR-TKIであるイレッサ®（一般名：ゲフィチニブ、承認当時の効能又は効果：手術不能又は再発非小細胞肺癌<sup>注1)</sup>）はNSCLCに対して優れた抗腫瘍効果を示すが、その抗腫瘍効果の詳細な機序について当初不明であった。その後2004年にイレッサ®奏効例において特異的に認められるEGFR遺伝子変異（ATP結合部位の近傍のエクソン18、19、21に局在。以下、活性型変異）が報告され<sup>1) 2)</sup>、これらの活性型変異を有する腫瘍はEGFRの下流シグナル伝達が野生型EGFRよりも亢進し、NSCLCの癌増殖を促進させるドライバー変異であることが明らかとなった。

注) イレッサ®の効能又は効果は、2011年11月に「EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に改訂された。

活性型変異を有するNSCLCにおいて既存のEGFR-TKIは優れた抗腫瘍効果を示すもののその後治療抵抗性（耐性）となるが、2005年に獲得耐性症例の腫瘍検体から新たにEGFRのエクソン20に存在するT790M変異が報告された<sup>3) 4)</sup>。

T790M変異は、EGFR-TKドメインのATP結合部位のゲートキーパー領域に位置する790番目のアミノ酸スレオニンがメチオニンへ置換した変異である。T790M変異を有するEGFRは、ATP結合部位の立体構造に変化が生じ、既存EGFR-TKIに対する立体障害などの機序で耐性を示すと考えられており、既存のEGFR-TKI耐性例の約半数の症例で認められる。

本剤は、既存のEGFR-TKIとは異なる特徴的な分子構造を有する薬剤であり、活性型変異のみならず、主要な耐性機序であるT790M変異に対しても作用するが、野生型EGFRへの作用は限定的となるようデザインされ、開発された薬剤である。

本剤の臨床試験はAURA試験（D5160C00001）から開始された。本試験は、本剤20mgから増量した際の単回及び反復投与時の薬物動態及び増量による忍容性を検討する第I相部分と推奨用量と考えられた80mg/日におけるさらなる忍容性と有効性を検討する第II相部分で構成され、本剤の有効性・安全性が検討された。

さらに、第II相試験として、本剤80mg/日の有効性・安全性を検証するAURA2試験（D5160C00002）が実施された。

AURA試験の第II相部分（201例）とAURA2試験（210例）の併合成績（411例、うち日本人80例）において活性型変異があり既存のEGFR-TKI投与後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性NSCLCにおける本剤80mg/日の有効性・安全性が確認された。

米国では、2014年4月に米国食品医薬品局（FDA）からBreakthrough Therapy（画期的治療薬）の指定を受け、2015年6月に承認申請を行い、同11月に世界で初めて承認された。

また、欧州では、2015年5月に欧州医薬品庁（EMA）から迅速審査が適応される旨の通知を受け、同6月に承認申請を行い、2016年2月に承認を取得した。

本邦では、2015年8月に承認申請し、同10月に厚生労働省より優先審査品目の指定を受け、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」の適応で製造販売承認を取得した。

2015年よりEGFR遺伝子変異陽性NSCLC患者の1次治療における本剤とEGFR-TKI標準治療を比較検討する国際共同第III相試験（FLAURA試験）を開始し、本剤の1次治療における有効性及び安全性について検討した。その結果、本剤は1次治療においても臨床的有用性を示すことが確認され、本邦では、FLAURA試験の結果をもとに2017年11月に本剤の効能又は効果の一部変更承認申請を行い、2018年2月に厚生労働省より優先審査品目の指定を受け、同年8月、本剤の適応を「EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」と変更することが承認された。

IB～IIIA期のNSCLC患者に対する治療は根治目的で行われるが、完全切除術又は完全切除術及び術後補助化学療法を実施しても45～76%の症例で再発が認められる（追跡期間中央値5.2年<sup>5)</sup>）。また、本邦においてこれまでに術後補助療法を適応として承認されている分子標的治療薬はなく、IB～IIIA期のEGFR遺伝子変異陽性のNSCLC患者における再発の遅延又は阻止及び生存期間の延長に有効な治



療が求められていた。

このような背景をもとに、本剤がEGFR遺伝子変異陽性のNSCLC患者における術後補助療法のニーズを満たす可能性があると考えられ、2015年より病理病期IB～IIIA期のEGFR遺伝子変異陽性のNSCLC患者の術後補助療法における本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較検討する国際共同第III相試験（ADAURA試験）が実施され、本剤の術後補助療法における有効性及び安全性が検討された。

本邦では、この結果をもとに2021年8月に本剤の効能又は効果の一部変更承認申請を行い、2022年8月に本剤の適応に「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」を追加することが承認された。

2022年8月時点において、本剤は米国、欧州、日本、中国等で承認されている。

## 2. 製品の治療学的特性

### (1) 薬理学的な活性・選択性

EGFR活性型変異及びEGFR T790M変異に対する選択的な不可逆的阻害作用を有し、野生型EGFRに対する阻害作用が低いことが示されたEGFR-TKI（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

### (2) 有効性

＜病理病期IB～IIIA期のEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌＞

2020年1月17日データカットオフ時点のII～IIIA期の患者におけるDFSの両群間のハザード比は0.17（95%信頼区間：0.12～0.23）であり（ $p < 0.0001$ 、層別Log-rank検定）、タグリッソ群のDFSは、中央値に至らなかった。2021年2月1日データカットオフ時点のII～IIIA期の患者におけるDFSの両群間のハザード比は0.18（95%信頼区間：0.14～0.25）であり、タグリッソ群のDFS中央値は49.9ヵ月であった。（ADAURA試験）（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照）

＜化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性手術不能又は再発非小細胞肺癌＞

タグリッソ群はEGFR-TKI標準治療群に比べてPFSを有意に延長し、優越性が検証された〔ハザード比 0.46（95%信頼区間：0.37～0.57）、 $p < 0.001$ （層別Log-rank検定）〕。タグリッソ群のPFS中央値は18.9ヵ月であった。（FLAURA試験）（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照）

＜EGFR-TKI治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性手術不能又は再発非小細胞肺癌＞

タグリッソ群はプラチナ製剤併用療法群に比べてPFSを有意に延長し、優越性が検証された〔ハザード比 0.30（95%信頼区間：0.23～0.41）、 $p < 0.001$ （層別Log-rank検定）〕。タグリッソ群のPFS中央値は10.1ヵ月であった。（AURA3試験）（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照）

### (3) 安全性

重大な副作用として、間質性肺疾患、QT間隔延長、血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血、肝機能障害、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、うっ血性心不全、左室駆出率低下があらわれることがある。

主な副作用（10%以上）として、発疹・ざ瘡等、皮膚乾燥・湿疹等、爪の障害（爪囲炎を含む）、そう痒症、下痢、口内炎が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

### (4) 1日1回、経口投与の錠剤である。（「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

該当なし

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	（「Ⅰ. 概要に関する項目 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	・医療従事者向け資材（適正使用ガイド） （「XⅢ. 備考 2. その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資材（患者向けパンフレット（タグリッソを服用される患者さんご家族へ）、注意喚起カード） （「XⅢ. 備考 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 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。（「Ⅰ. 概要に関する項目 6. RMPの概要」の項参照）

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画（RMP）の概要

提出年月：令和4年8月

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・間質性肺疾患</li> <li>・QT間隔延長</li> <li>・肝障害</li> <li>・血液毒性</li> <li>・中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑</li> <li>・うっ血性心不全、左室駆出率低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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）</li> <li>・感染症</li> <li>・血栓塞栓症</li> <li>・角膜障害・白内障</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・EGFR-TKI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</li> </ul>		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
<b>医薬品安全性監視計画の概要</b>		<b>リスク最小化計画の概要</b>
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</li> </ul>		通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・電子添文、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起</li> </ul>
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・D5169C00001（FLAURA2）の製造販売後臨床試験</li> <li>・D5164C00001（ADAURA）の製造販売後臨床試験（治験からの切り替え）</li> </ul>		追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> <li>・患者向け資材（患者向けパンフレット（タグリッソを服用される患者さんご家族へ）、注意喚起カード）の作成、配布</li> </ul>
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
該当なし		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

タグリッソ®錠 40mg

タグリッソ®錠 80mg

#### (2) 洋名

TAGRISSO® Tablets 40mg

TAGRISSO® Tablets 80mg

#### (3) 名称の由来

EGFR-TKI耐性変異のT790M遺伝子変異及び感受性変異を選択的に阻害することから、「標的 (Target)」と「耐性 (Resistant)」の意味を込めて「TAGRISSO」とした。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

オシメルチニブメシル酸塩 (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

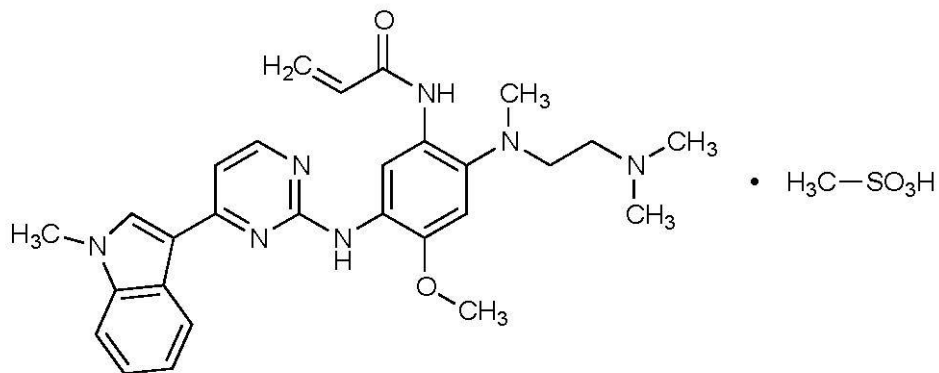
Osimertinib Mesilate (JAN)

osimertinib (INN)

#### (3) ステム

チロシンキナーゼ阻害剤: -tinib

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S}$

分子量 : 595.71

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

*N*-(2-([2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino)-4-methoxy-5-[[4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl)prop-2-enamide monomethanesulfonate (JAN)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

AZD9291

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色～褐色の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶解度（37°C）（オシメルチニブとして）

溶媒	溶解濃度（mg/mL）	溶解性
ジメチルスルホキシド	18.9	やや溶けにくい
エタノール（99.5）	0.9	極めて溶けにくい
水	3.1	溶けにくい

##### (3) 吸湿性

相対湿度80%までの条件下では吸湿性を示さない。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

本品は約248°Cで融解する。

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=9.5（脂肪族アミン由来）、pKa=4.4（アニリン由来）

##### (6) 分配係数

log D=3.4（pH 7.4、実測値）

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25°C	60%RH	—	2重のポリエチレン袋/ 外部容器	36ヵ月	規格内
中間的試験	30°C	75%RH	—	2重のポリエチレン袋/ 外部容器	36ヵ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH	—	2重のポリエチレン袋/ 外部容器	6ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	50°C	—	2重のポリエチレン袋/ 外部容器	3ヵ月	規格内
	光	—	—	無包装	総照度 120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	規格内

試験項目：性状、純度試験（有機不純物及び変異原性不純物）及び定量法

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー







## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		タグリッソ錠 40mg	タグリッソ錠 80mg
剤形		明るい灰みの黄赤の円形のフィルムコーティング錠	明るい灰みの黄赤の楕円形のフィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径	約 9mm	約 14.5mm x 約 7.3mm
	厚さ	約 4.0mm	約 5.3mm
重量		約 0.26g	約 0.52g

#### (3) 識別コード

タグリッソ®錠 40mg : AZ40 (錠剤表面)

タグリッソ®錠 80mg : AZ80 (錠剤表面)

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	タグリッソ錠 40mg	タグリッソ錠 80mg
有効成分	1錠中 オシメルチニブ 40mg (オシメルチニブメシル酸塩 として 47.7mg)	1錠中 オシメルチニブ 80mg (オシメルチニブメシル酸塩 として 95.4mg)
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄	

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価  
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物  
該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25°C	60%RH	—	PTP包装	36ヵ月	規格内	
中間的試験	30°C	75%RH	—	PTP包装	36ヵ月	規格内	
加速試験	40°C	75%RH	—	PTP包装	6ヵ月	規格内	
苛酷試験	温度	50°C	—	—	PTP包装	3ヵ月	規格内
	湿度	40°C	75%RH	—	無包装	3ヵ月	規格内
	光	—	—	曝光	無包装	総照度 120 万 lx・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	規格内

試験項目：性状、純度試験（分解生成物）、溶出性及び定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性  
該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）  
該当資料なし

9. 溶出性  
パドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当資料なし

(2) 包装  
 〈タグリッソ錠 40mg〉  
 28錠 [14錠 (PTP) ×2]  
 〈タグリッソ錠 80mg〉  
 14錠 [14錠 (PTP) ×1]

(3) 予備容量  
該当しない

(4) 容器の材質  
 PTP包装 (PVC/PVDC+アルミニウム箔) :  
 容器フィルム：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン、蓋フィルム：アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類  
該当しない

12. その他  
該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

##### <解説>

国際共同第I/II相試験D5160C00001（AURA試験）、並びに国際共同第II相試験D5160C00002（AURA2試験）で、EGFR-TKIIによる治療後に病勢進行し、かつEGFR T790M変異陽性が確認された患者において、本剤は高い臨床効果を試験間で一貫して示した。奏効解析対象集団全例における中央判定による奏効率（2015年5月1日データカットオフ）は、AURA試験の第II相部分で61.3%（122/199例）、AURA2試験で70.9%（141/199例）であり、日本人集団における奏効率は、AURA試験の第II相部分で58.8%（20/34例）、AURA2試験で66.7%（28/42例）であった。これらの第II相試験における病勢コントロール率は、奏効解析対象集団全例及び日本人集団のいずれも90%以上であった。

また、国際共同第III相試験D5160C00007（FLAURA試験）の全体集団における有効性の結果から、EGFR遺伝子変異陽性の腫瘍を有しEGFRチロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による一次治療の適応となるNSCLC患者において、本剤が十分な改善効果を有することが示された。本剤は、標準治療（ゲフィニチブ又はエルロチニブ塩酸塩）に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意義のある無増悪生存期間（PFS）（主治医判定）の改善（ハザード比（HR）：0.46 [95%信頼区間（CI）：0.37, 0.57]、両側p値<0.0001）を示し、PFS中央値は標準治療に比べて8.7ヵ月延長した（本剤群18.9ヵ月 [95%CI：15.2, 21.4]、標準治療群10.2ヵ月 [95%CI：9.6, 11.1]）。

さらに、国際共同第III相試験D5164C00001（ADAURA試験）で、病理病期II～IIIA期のEGFR遺伝子変異陽性のNSCLCの術後患者における無病生存期間（DFS）（主治医判定）の結果より、プラセボ群と比較して本剤群で臨床的に意義のあるDFSの延長が認められた（HR：0.17 [95%CI：0.12, 0.23] [2020年1月17日データカットオフ]）（HR：0.18 [95%CI：0.14, 0.25] [2021年2月1日データカットオフ]）。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### <効能共通>

5.1 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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

5.2 「17.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。[17.1.1、17.1.2、17.1.3参照]

##### <EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌>

5.3 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>

5.4 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。

5.5 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。

##### <解説>

5.1 本剤による効果が期待される患者に対して適切な治療がおこなわれるためには、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR 遺伝子変異を承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて確認することが重要である。

5.2 本剤の電子添文「17.臨床成績」の項に示した各臨床試験の内容を熟知し、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が重要である。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照）

5.3 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、本剤投与に際しEGFR T790M変異が確認された患者に投与を行うこと。

5.4 国内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から設定した。

5.5 術後補助療法の適応を目的として実施した検証的試験において、本邦では病理病期 IB 期の患者が組み入れられなかったため設定した。

(「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照)

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはオシメルチニブとして80mg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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

EGFR-TKIIによる治療後に病勢進行し、かつEGFR T790M変異陽性が確認された患者を対象とした国際共同第I/II相試験D5160C00001 (AURA試験)、並びに国際共同第II相試験D5160C00002 (AURA2試験)を開始するにあたり、AURA試験の第I相部分から得られた下記のデータ(2014年12月2日データカットオフ)に基づき、第II相試験以降の試験で検討する臨床用量として80mg 1日1回を設定した。

EGFR T790M変異陽性の腫瘍を有する患者において、奏効は検討した全ての用量(1日20mgから240mg)で認められているが、80mgを超える用量では明らかな奏効率の増加は認められていない。一方で、1日80mgを超える用量では皮膚障害、爪への影響及び下痢の頻度が約2倍に増加し、うちグレード3以上の事象も1日160mg及び240mgではより高い頻度で認められた。また、有害事象発現により減量した患者の割合は1日80mg投与時(1.0%)と比較して160mg(20.3%)及び240mg投与時(57.1%)に大幅に増加した。

その結果、80mg 1日1回投与することとして実施した第II相試験(2015年5月1日データカットオフ)では、2試験を併合した中央判定による奏効率は66.1%(95%信頼区間61.2~70.7%)であった(評価可能例合計398例中263例)。また、日本人集団において、奏効解析評価可能なEGFR T790M変異陽性76例中48例で客観的奏効が確認され、第II相併合の中央判定による奏効率は63.2%(95%信頼区間51.3~73.9%)であった。

また、国際共同第III相試験D5160C00003 (AURA3試験)、国際共同第III相試験D5160C00007 (FLAURA試験)及び国際共同第III相試験D5164C00001 (ADAURA試験)の結果を含めた検討においても80mgが適切であると判断したことから、80mg 1日1回を用法・用量として設定した。



#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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、40mg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	500msecを超えるQTc値が認められる	481msec未満又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。481msec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。

##### <解説>

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

7.2 副作用発現時に、本剤の休薬、減量又は中止に関し、症状及び重症度に応じた適切な対応が必要である。

(1) 間質性肺疾患/肺臓炎が発現した場合に推奨される休薬、減量又は中止の実施基準は、安全性評価資料である国際共同第 I/II 相試験 D5160C00001 (AURA 試験) の第 II 相部分、国際共同第 II 相試験 D5160C00002 (AURA2 試験)、国際共同第 III 相試験 D5160C00003 (AURA3 試験)、国際共同第 III 相試験 D5160C00007 (FLAURA 試験) 及び国際共同第 III 相試験 D5164C00001 (ADAURA 試験) の治験実施計画書に記載されたガイダンスに沿って設定した。

(2) QT 間隔延長が発現した場合に推奨される休薬、減量又は中止の実施基準は、安全性評価資料である AURA 試験の第 II 相部分、AURA2 試験、AURA3 試験、FLAURA 試験及び ADAURA 試験の治験実施計画書に記載されたガイダンスに沿って設定した。

(3) 上記以外の Grade3 以上の毒性が発現した場合に推奨される休薬、減量又は中止の実施基準は、安全性評価資料である AURA 試験の第 II 相部分、AURA2 試験、AURA3 試験、FLAURA 試験及び ADAURA 試験の治験実施計画書に記載されたガイダンスに沿って設定した。

AURA 試験の第 II 相部分及び AURA2 試験で有害事象発現により本剤の投与を中止した患者の割合は 5.6% (23/411 例)、有害事象発現により休薬した患者の割合は 18.7% (77/411 例) であった。なお、当該 77 例において計 115 回の休薬が行われた。

また有害事象のために減量となった患者は 4.4% (18/411 例) であった (以上 2015 年 5 月 1 日データカットオフ)。

ADAURA 試験、FLAURA 試験及び AURA3 試験における投与中止等の状況は下表の通りであった。

	例数 (%)					
	ADAURA試験		FLAURA試験		AURA3試験	
	本剤群 337例	プラセボ群 343例	本剤群 279例	標準治療群 277例	本剤群 279例	化学療法群 136例
投与中止に至った有害事象	37 (11.0)	10 (2.9)	37 (13.3)	49 (17.7)	22 (7.9)	15 (11.0)
休薬に至った有害事象	80 (23.7)	37 (10.8)	70 (25.1)	66 (23.8)	43 (15.4)	13 (9.6)
減量に至った有害事象	29 (8.6)	3 (0.9)	11 (3.9)	15 (5.4)	7 (2.5)	23 (16.9)

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

初回承認時：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

#### 評価資料

Phase	試験名	対象	試験デザイン	主な評価項目
国際共同 第I/II相試験 北米、アジア、 欧州等	D5160C00001 (AURA)	肺癌患者* (日本人 第I相67例 第II相35例を 含む)	第I相部分：用量漸増期 本剤20-240mg <sup>注</sup> を1日1回反復経口投与 第I相部分：用量拡大期 本剤20-240mg <sup>注</sup> を1日1回反復経口投与 第II相部分： 本剤80mgを1日1回反復経口投与	薬物動態 安全性 有効性
国際共同 第II相試験 北米、アジア、 欧州等	D5160C00002 (AURA2)	肺癌患者** (日本人45例 を含む)	本剤80mg 1日1回反復経口投与	有効性 安全性 薬物動態
海外 第I相試験	D5160C00009	肺癌患者***	本剤80mgを空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与	薬物動態 安全性 忍容性

#### 参考資料

Phase	試験名	対象	試験デザイン	主な評価項目
海外 第I相試験	D5160C00005	健康成人	パートA：本剤20mg（カプセル剤、液剤及び錠剤） <sup>注</sup> を空腹時に単回経口投与 パートB：本剤20mg（錠剤） <sup>注</sup> を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与	薬物動態
海外 第I相試験	D5160C00010	健康成人	オメプラゾール40mgを第1～5日目に1日1回反復経口投与するとともに、本剤80mg（錠剤）を第5日目に単回経口投与し、21日間以上の休薬期間の後、本剤80mgを単回経口投与	薬物動態
海外 第I相試験	D5160C00011	健康成人	<sup>14</sup> C標識した本剤20mg <sup>注</sup> を単回経口投与	薬物動態
海外 第I相試験	D5160C00012	肺癌患者***	本剤80mgを第1及び10日目に単回経口投与（錠剤）するとともに、イトラコナゾール200mgを第6～18日目に1日2回反復経口投与	薬物動態 安全性 忍容性
海外 第I相試験	D5160C00013	肺癌患者***	本剤80mgを1日1回反復経口投与するとともに、リファンピシン600mgを第29～49日目に1日1回経口投与	薬物動態 安全性 忍容性
海外 第I相試験	D5160C00014	肺癌患者***	シンバスタチン40mgを第1及び31日目に単回経口投与するとともに、本剤80mgを第3日目に降に1日1回反復経口投与	薬物動態 安全性 忍容性
海外 第I相試験	D5160C00019	肺癌患者***	ロスバスタチン20mgを第1及び32日目に単回経口投与するとともに、本剤80mgを第4日目に降に1日1回反復経口投与	薬物動態 安全性 忍容性

\* EGFR活性型変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者

\*\* EGFR-TKIによる治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者

\*\*\* EGFR-TKIによる治療後に病勢進行したEGFR活性型変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者

注）本剤の承認された用法・用量：通常、成人にはオシメルチニブとして80mg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。

一部変更承認時：効能又は効果を「EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に変更  
評価資料

Phase	試験名	対象	試験デザイン	主な評価項目
国際共同 第III相試験 北米、アジア、 欧州等	D5160C00007 (FLAURA)	肺癌患者# (日本人65例 を含む)	・本剤80mgを1日1回反復経口投与 ・ゲフィチニブ250mg又はエルロチニブ 150mgを1日1回経口投与	有効性 安全性
国際共同 第III相試験 北米、アジア、 欧州等	D5160C00003 (AURA3)	肺癌患者## (日本人41例 を含む)	・本剤80mgを1日1回反復経口投与 ・ペメトレキセド500mg/m <sup>2</sup> との併用で、カル ボプラチン AUC 5mg・mL/min相当量又は シスプラチン75mg/m <sup>2</sup> を3週間隔投与	有効性 安全性

参考資料

Phase	試験名	対象	試験デザイン	主な評価項目
海外 第I相試験	D5160C00020	健康成人	本剤80mgを単回経口投与後、 <sup>14</sup> C標識した本剤 100µg <sup>注)</sup> を単回静脈内投与	薬物動態
海外 第I相試験	D5160C00008	肝機能障害 患者###	本剤80mgを1日1回単回及び反復経口投与	薬物動態

# 化学療法歴のないEGFR活性型遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者

## EGFR-TKIIによる治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者

### 肝機能が正常の進行固形癌患者並びに軽度及び中等度の肝機能障害を有する進行固形癌患者

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人にはオシメルチニブとして80mg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。

一部変更承認時：効能又は効果に「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  
追加

評価資料

Phase	試験名	対象	試験デザイン	主な評価項目
国際共同 第III相試験 北米、アジア、 欧州等	D5164C00001 (ADAURA)	肺癌患者† (日本人99例 を含む)	・本剤80mgを1日1回反復経口投与 ・プラセボを1日1回反復経口投与	有効性 安全性

† 病理病期IB～IIIA期(本邦では病理病期II～IIIA期の患者のみが組み入れられた)のEGFR遺伝子変異陽性のNSCLCの術後患者(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、NSCLCのうち、非扁平上皮癌の患者が組み入れられた)

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

国際共同第I/II相試験（AURA試験）第I相部分<sup>6)</sup>

目的	上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による治療中又は治療後に進行が認められた局所進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者にタグリッソ（以下、本剤）を経口投与したときの安全性、忍容性及び有効性（奏効率）を検討する。
試験デザイン	非盲検、用量漸増、多施設共同
対象	第I相部分用量漸増期； 前治療のEGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ等）の継続投与中に病勢進行が確認された非小細胞肺癌 第II相部分用量拡大期及び第II相部分； 上記の条件に加え、病勢進行が認められた後に採取した生検サンプルにより腫瘍T790M変異の状態（陽性又は陰性） <sup>注1)</sup> が確認された患者 第II相部分では、腫瘍T790M変異陽性 <sup>注1)</sup> が確認された患者 注1) コバスEGFR遺伝子変異検出キットが使用された。当該検査法と同等性が確認されたコバスEGFR遺伝子変異検出キットv2.0がコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。
主な除外基準	間質性肺疾患、薬剤性間質性肺疾患、ステロイド治療を必要とした放射線性肺臓炎の既往歴を有する、又は活動期間質性肺疾患のエビデンスがみられる患者
試験方法	第I相部分用量漸増期及び用量拡大期； 本剤を20mg、40mg、80mg、160mg、240mg/日投与した <sup>注)</sup> 。 第II相部分； 本剤を80mg/日投与した。  病勢進行が認められる又は中止基準に該当するまで本剤の投与を継続することとした。病勢進行が認められたとしても、治験担当医師の判断で臨床上的のベネフィットを示している限り、投与を継続できることとした。 病勢進行とはRECISTガイドライン第1.1版の定義とした。
評価項目	第I相部分； 有害事象、奏効率、無増悪生存期間、奏効期間、病勢コントロール率、腫瘍サイズの変化、薬物動態  第II相部分； 奏効率、無増悪生存期間、奏効期間、病勢コントロール率、腫瘍サイズの変化、全生存期間、有害事象、薬物動態
結果	【安全性】 第I相部分； 用量漸増期の二次治療以降の本剤群で発現率が高かった有害事象は下痢（19/31例、61.3%）、食欲減退（13/31例、41.9%）、発疹（11/31例、35.5%）、皮膚乾燥、悪心、爪囲炎、そう痒症及び口内炎（各8/31例、25.8%）であった。 用量拡大期の二次治療以降の本剤群で発現率が高かった有害事象は下痢（145/271例、53.5%）、発疹（75/271例、27.7%）、悪心（74/271例、27.3%）、食欲減退（70/271例、25.8%）、爪囲炎及び疲労（各64/271例、23.6%）であった。 【有効性】 全用量範囲（20～240mg） <sup>注)</sup> で有効性が確認されたが、有効性に関しては明らかな用量相関はみられず、20、40及び80mg群で臨床効果が認められた一方で、忍容性は80mg群に比べ160及び240mg群で低くなり、発疹及び下痢の発現率及び程度は用量依存的であった。

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人にはオシメルチニブとして80mg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。

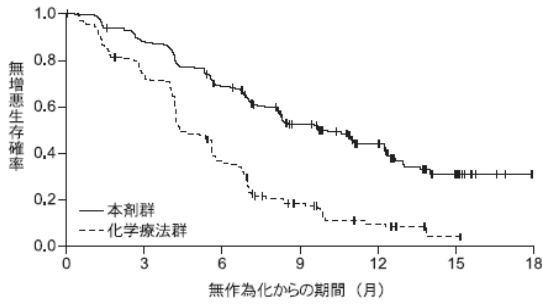
(3) 用量反応探索試験

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験」の項参照

(4) 検証的試験

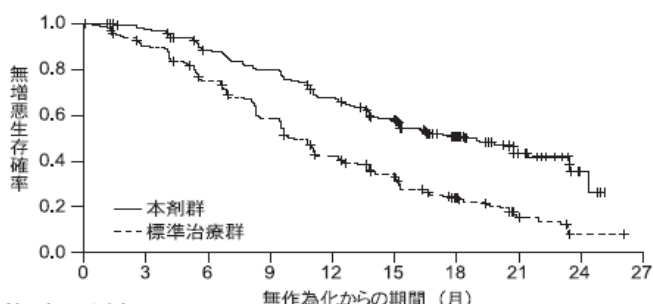
1) 有効性検証試験

国際共同第III相試験 (AURA3試験) <sup>7) 8)</sup>

目的	上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) による治療中又は治療後に進行が認められ、EGFR T790M変異陽性が確認された局所進行又は転移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者にタグリッソ (以下、本剤) と白金製剤併用化学療法との有効性、安全性を比較検討する。																								
試験デザイン	非盲検、無作為化、多施設共同																								
対象	一次治療のEGFR-TKI (ゲフィチニブ、エルロチニブ等) 投与後に病勢進行が確認され、T790M変異陽性 <sup>注1)</sup> の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 本剤群：279例 (日本人41例を含む)、化学療法群：140例 (日本人22例を含む) 注1) コバスEGFR遺伝子変異検出キットが使用された。当該検査法と同等性が確認されたコバスEGFR遺伝子変異検出キットv2.0がコンビオン診断薬として製造販売承認されている。																								
主な登録基準	EGFR遺伝子の活性型変異が腫瘍組織検体で確認され、かつ、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬による一次治療後に病勢進行が確認された後に、エクソン20の変異 (T790M) が認められた患者。																								
主な除外基準	・間質性肺疾患、薬剤性間質性肺疾患、ステロイド治療を必要とした放射線性肺臓炎の既往歴を有する、又は活動期間質性肺疾患のエビデンスがみられる患者 ・非小細胞肺癌のうち、扁平上皮癌の患者																								
試験方法	患者を本剤群あるいは化学療法群に2：1に割り付けた。 本剤群：本剤を80mg/日投与した。 化学療法群：ペメトレキセド500mg/m <sup>2</sup> +カルボプラチン AUC5あるいはペメトレキセド500mg/m <sup>2</sup> +シスプラチン75mg/m <sup>2</sup> 、3週毎、最大6サイクル、維持療法してペメトレキセドの投与継続は可とした。 なお、病勢進行確認後化学療法群の患者は本剤投与可。																								
評価項目	主要評価項目：無増悪生存期間 (PFS、主治医判定) (感度分析：中央判定によるPFS) 副次評価項目：奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、全生存期間、QOL等																								
結果	<p>【有効性】 (2016年4月15日カットオフデータに基づく集計)</p> <p>・主要評価項目： 本剤群は化学療法群に比べ、統計学的に有意にPFSが長かった。(ハザード比(HR)：0.30 95%信頼区間(95%CI) 0.23, 0.41 p&lt;0.001 層別Log-rank検定) (PFS中央値 [95%CI]：10.1 [8.3~12.3] カ月vs 4.4 [4.2~5.6] カ月) (主治医判定) 中央判定でも同様の結果であった。(HR：0.28 95%CI 0.20, 0.38 p&lt;0.001) (PFS中央値：11.0カ月vs 4.2カ月)</p>  <table border="1" data-bbox="454 1668 997 1769"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>279</td> <td>240</td> <td>162</td> <td>88</td> <td>50</td> <td>13</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>化学療法群</td> <td>140</td> <td>93</td> <td>44</td> <td>17</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>AURA3試験における無増悪生存期間 (主治医判定) のKaplan-Meier曲線</p> <p>・副次評価項目： 本剤群は化学療法群に比べ、有意に奏効率が高かった。(オッズ比5.39 95%CI 3.47, 8.48 p&lt;0.001 尤度比検定) (奏効率：71% vs 31%) 本剤群の病勢コントロール率は93%であった。</p>		0	3	6	9	12	15	18	本剤群	279	240	162	88	50	13	0	化学療法群	140	93	44	17	7	1	0
	0	3	6	9	12	15	18																		
本剤群	279	240	162	88	50	13	0																		
化学療法群	140	93	44	17	7	1	0																		

<p>結 果 ( 続 き )</p>	<p><b>【安全性】（2016年9月までの集計）</b>          安全性評価対象症例279例（日本人41例を含む）における副作用の発現率は84.6%（236/279例）であった。主な副作用は、発疹・ざ瘡等87例（31.2%）、下痢86例（30.8%）、爪の障害（爪囲炎を含む）63例（22.6%）、皮膚乾燥・湿疹等53例（19.0%）等であった。間質性肺疾患は10例（4%）、QT間隔延長が10例（4%）に認められた。また、日本人集団では41例中39例（95.1%）に副作用が認められ、主な副作用は、爪の障害（爪囲炎を含む）20例（48.8%）、下痢14例（34.1%）、発疹・ざ瘡等14例（34.1%）、間質性肺疾患3例（7.3%）等であった。</p>
------------------------	---

国際共同第III相試験（FLAURA試験） 9) 10)

目的	EGFR-TKIを含む化学療法歴のない未治療上皮成長因子受容体（EGFR）活性型変異陽性非小細胞肺癌において標準療法とタグリッソ（以下、本剤）との有効性、安全性を比較検討する。																						
試験デザイン	二重盲検、無作為化、多施設共同																						
対象	EGFR-TKIを含む化学療法歴のないEGFR活性型変異陽性 <sup>注1)</sup> の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 本剤群：279例（日本人65例を含む）、標準治療群：277例（日本人55例を含む） 注1) 中央検査機関でのコバスEGFR変異検出キット又は各検査機関により実施された複数種のEGFR遺伝子変異検査（ローカル検査）を用いて検査された。ローカル検査とコバスEGFR変異検出キットの陽性一致率が確認されている。また、コバスEGFR変異検出キットとの同等性が確認されたコバスEGFR変異検出キットv2.0がコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。																						
主な登録基準	・EGFR遺伝子の活性型変異であるエクソン19の欠失（Ex19del）又はエクソン21の変異（L858R）が腫瘍組織検体で確認された患者 ・腺癌又は腺癌が優勢の混合性の組織型の非小細胞肺癌																						
主な除外基準	間質性肺疾患、薬剤性間質性肺疾患、ステロイド治療を必要とした放射線性肺臓炎の既往歴を有する、又は活動期間間質性肺疾患のエビデンスがみられる患者。																						
試験方法	患者を本剤群あるいは標準治療群に1：1に割り付けた。 本剤群：本剤を80mg/日投与した。 標準治療（以下、SoC）群：ゲフィチニブ250mg/日あるいはエルロチニブを150mg/日投与した。 なお、病勢進行及びT790M変異陽性が確認されたSoC群の患者は本剤投与可。																						
評価項目	主要評価項目：無増悪生存期間（PFS、主治医判定） （感度分析：中央判定によるPFS） 副次評価項目：奏効率、奏効期間、病勢コントロール率、全生存期間等																						
結果	<p>【有効性】（2017年6月12日カットオフデータに基づく集計）</p> <p>・主要評価項目： 本剤群はSoC群に比べ、統計学的に有意にPFSが長かった。（ハザード比（HR）：0.46 95%信頼区間（95%CI） 0.37, 0.57 p&lt;0.001 層別Log-rank検定）（PFS中央値 [95%CI]：18.9 [15.2~21.4] カ月vs 10.2 [9.6~11.1] カ月）（主治医判定） 中央判定でも同様の結果であった。（HR：0.45 95%CI 0.36, 0.57 p&lt;0.001）（PFS中央値：17.7カ月vs 9.7カ月）</p>  <p>Number at risk</p> <table border="1"> <tr> <td>本剤群</td> <td>279</td> <td>262</td> <td>233</td> <td>210</td> <td>178</td> <td>139</td> <td>71</td> <td>26</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>標準治療群</td> <td>277</td> <td>239</td> <td>197</td> <td>152</td> <td>107</td> <td>78</td> <td>37</td> <td>10</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </table> <p>FLAURA試験における無増悪生存期間（主治医判定）のKaplan-Meier曲線</p> <p>・副次評価項目： 本剤群とSoC群で奏効率に有意な差はなかった。（オッズ比1.27 95%CI 0.85, 1.90 p=0.24 層別ロジスティック回帰分析）（奏効率：80% vs 76%）</p>	本剤群	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0	標準治療群	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0
本剤群	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0													
標準治療群	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0													

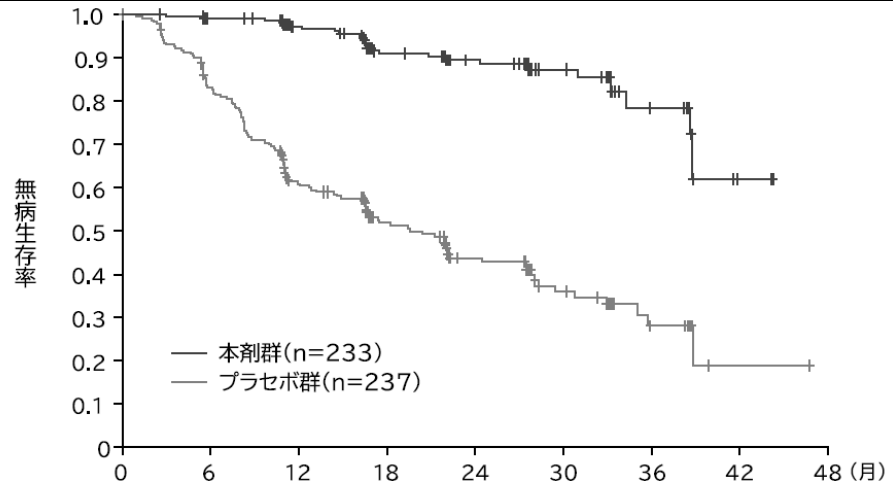
<p>結 果 ( 続 き )</p>	<p><b>【安全性】</b>（効能又は効果の一部変更承認時）</p> <p>本剤群の安全性評価対象症例279例（日本人65例を含む）における副作用の発現率は90.7%（253/279例）であった。主な副作用は、発疹・ざ瘡等152例（54.5%）、下痢138例（49.5%）、皮膚乾燥・湿疹等93例（33.3%）、爪の障害（爪囲炎を含む）91例（32.6%）等であった。間質性肺疾患は本剤群で10例（4%）、SoC群で6例（2%）に認められた。</p> <p>また、日本人集団では65例中64例（98.5%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等45例（69.2%）、下痢37例（56.9%）、爪の障害（爪囲炎を含む）35例（53.8%）、間質性肺疾患8例（12.3%）等であった。</p>
------------------------	---



国際共同第III相試験（ADAURA試験）<sup>11) 12)</sup>

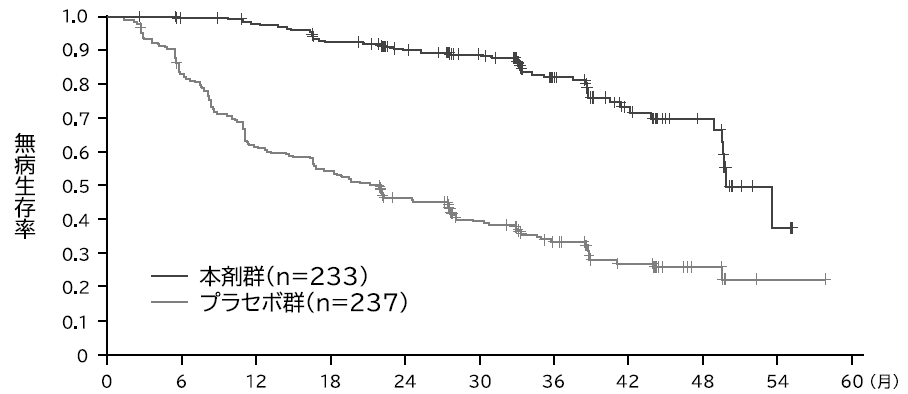
目的	完全腫瘍切除術後に補助化学療法を受けている／受けていないIB～IIIA期の上皮成長因子受容体遺伝子変異（EGFRm）陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象としてタグリソ（以下、本剤）の有効性及び安全性をプラセボと比較する。																													
試験デザイン	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同																													
対象	病理病期IB～IIIA期（切除検体の病理診断においてAJCC/UICC病期分類〔第7版〕に基づくStage IB、Stage II、又はStage IIIAに該当、本邦では病理病期II～IIIA期の患者のみが組み入れられた）のEGFRm陽性NSCLCの術後患者 本剤群：339例（日本人46例を含む）、プラセボ群：343例（日本人53例を含む）																													
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>EGFR遺伝子の活性型変異であるエクソン19の欠失（Ex19del）又はエクソン21の変異（L858R）が腫瘍組織検体で確認された患者</li> <li>肉眼で確認される全ての病変が完全に切除されており、全ての切除断端で腫瘍が陰性の患者</li> <li>非扁平上皮癌の患者</li> </ul>																													
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>重度又はコントロール不良な全身疾患、脊椎圧迫骨折、間質性肺疾患（ILD）の既往、QT延長のリスク因子、重度の血液学的異常、重度の腎又は肝機能異常所見を有する患者</li> </ul>																													
試験方法	患者を本剤群あるいはプラセボ群に1：1に割り付けた。 本剤群：本剤を80mg/日投与した。 プラセボ群：プラセボを1日1回投与した。																													
評価項目	<p>主要評価項目：II～IIIA期における無病生存期間（DFS、主治医判定） （感度分析：評価一時間バイアス、脱落バイアス）</p> <p>副次評価項目：全症例（IB～IIIA期）におけるDFS、II～IIIA期における全生存期間（OS）、DFS率、OS率、QOL等</p>																													
結果	<p><b>【有効性】</b></p> <p>・主要評価項目： <b>II～IIIA期におけるDFS</b></p> <p>事前に治験実施計画書に規定されていない時点の解析であるが、主要評価項目であるII～IIIA期の患者における主治医判定によるDFSの結果は、下表の通りであった。</p> <p>II～IIIA期集団における無病生存期間の解析結果</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">2020年1月17日 データカットオフの解析</th> <th colspan="2">2021年2月1日 データカットオフの解析</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数（日本人症例数）</td> <td>233（46）</td> <td>237（53）</td> <td>233（46）</td> <td>237（53）</td> </tr> <tr> <td>イベント数</td> <td>26</td> <td>130</td> <td>48</td> <td>154</td> </tr> <tr> <td>DFS（月） （中央値 [95%CI]）</td> <td>到達せず [38.8, NC]</td> <td>19.6 [16.6, 24.5]</td> <td>49.9 [49.5, NC]</td> <td>21.9 [16.6, 27.5]</td> </tr> <tr> <td>HR<sup>a</sup> [95%CI]</td> <td colspan="2">0.17 [0.12, 0.23]</td> <td colspan="2">0.18 [0.14, 0.25]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a 人種（アジア人、アジア人以外）、変異型（Ex19del、L858R）及び病理病期（II期、IIIA期）で層別化した NC:算定不能</p>		2020年1月17日 データカットオフの解析		2021年2月1日 データカットオフの解析		本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	症例数（日本人症例数）	233（46）	237（53）	233（46）	237（53）	イベント数	26	130	48	154	DFS（月） （中央値 [95%CI]）	到達せず [38.8, NC]	19.6 [16.6, 24.5]	49.9 [49.5, NC]	21.9 [16.6, 27.5]	HR <sup>a</sup> [95%CI]	0.17 [0.12, 0.23]		0.18 [0.14, 0.25]	
	2020年1月17日 データカットオフの解析		2021年2月1日 データカットオフの解析																											
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群																										
症例数（日本人症例数）	233（46）	237（53）	233（46）	237（53）																										
イベント数	26	130	48	154																										
DFS（月） （中央値 [95%CI]）	到達せず [38.8, NC]	19.6 [16.6, 24.5]	49.9 [49.5, NC]	21.9 [16.6, 27.5]																										
HR <sup>a</sup> [95%CI]	0.17 [0.12, 0.23]		0.18 [0.14, 0.25]																											

結果  
( 続 き )



No. at risk	無作為化からの期間									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	
本剤群	233	219	189	137	97	52	18	2	0	
プラセボ群	237	190	127	82	51	27	9	1	0	

ADAURA試験のII~III期における無病生存期間（主治医判定）のKaplan-Meier曲線（2020年1月17日データカットオフ）



No. at risk	無作為化からの期間										
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
本剤群	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

ADAURA試験のII~III期における無病生存期間（主治医判定）のKaplan-Meier曲線（2021年2月1日データカットオフ）

（2020年1月17日カットオフデータに基づく集計）

DFSに対する評価一時間バイアス（ハザード比（HR）：0.17 95%信頼区間（CI）0.12, 0.23）又は脱落バイアス（HR：0.17 95%CI 0.12, 0.23）の影響を評価した感度分析の結果はいずれも主要解析と一貫していた。

・ 副次評価項目：

全症例におけるDFS

（2020年1月17日カットオフデータに基づく集計）

DFSのHRは0.20（95%CI 0.15, 0.27）であった（DFS中央値 [95%CI]：到達せず [NC~NC] vs 27.5 [22.0~35.0] カ月）。

DFSに対する評価一時間バイアス（HR：0.20 95%CI 0.15, 0.27）又は脱落バイアス（HR：0.20 95%CI 0.15, 0.27）の影響を評価した感度分析の結果はいずれも主要解析と一貫していた。

（2021年2月1日カットオフデータに基づく集計）

DFSのHRは0.22（95%CI 0.17, 0.29）であった（DFS中央値 [95%CI]：53.7 [49.7~NC] vs 28.1 [22.1~36.1] カ月）。

<p>結 果 ( 続 き )</p>	<p>II～III期におけるOS (2020年1月17日カットオフデータに基づく集計) OSのイベントは本剤群8例(3.4%)、プラセボ群17例(7.2%)に認められ、HRは0.40(95%CI 0.18, 0.89)であった。</p> <p>(2021年2月1日カットオフデータに基づく集計) OSのイベントは本剤群18例(7.7%)、プラセボ群32例(13.5%)に認められ、HRは0.47(95%CI 0.27, 0.83)であった。</p> <p>【安全性】(2021年2月1日カットオフデータに基づく集計) 本剤群の安全性評価対象症例337例(日本人46例を含む)における副作用の発現率は91.4%(308/337例)であった。主な副作用は、下痢135例(40.1%)、爪囲炎83例(24.6%)、皮膚乾燥71例(21.1%)、そう痒症60例(17.8%)、口内炎53例(15.7%)、ざ瘡様皮膚炎35例(10.4%)等であった。間質性肺疾患は本剤群で9例(2.7%)(基本語として間質性肺疾患8例及び肺臓炎1例)に認められ(いずれも軽度又は中等度で、重篤な事象は1例)、プラセボ群では認められなかった。</p> <p>また、日本人集団では46例中45例(97.8%)に副作用が認められ、主な副作用は、下痢21例(45.7%)、爪囲炎21例(45.7%)、皮膚乾燥19例(41.3%)、口内炎13例(28.3%)、ざ瘡様皮膚炎12例(26.1%)、間質性肺疾患6例(13.0%)等であった。</p>
------------------------	--

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容  
該当しない

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

〈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〉（2016年3月28日承認時）<sup>注)</sup>

承認条件に基づき、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施した。

・調査期間：2016年3月28日～2018年8月31日（倫理的無償供給期間を含む）

・収集症例：3,629例

（安全性解析対象症例：3,578例、有効性解析対象症例：3,563例）

安全性解析対象3,578例のうち、副作用発現症例は2,079例（4,255件）であり、副作用発現症例率（以下、副作用発現割合）は58.1%であった。

主な副作用（副作用発現割合5%以上）は、下痢10.9%（390例）、爪囲炎10.3%（370例）、発疹8.5%（304例）、血小板数減少6.2%（221例）、食欲減退5.8%（207例）及び間質性肺疾患5.5%（197例）であった。

「肺障害」「肺臓炎」などの事象名を含む、間質性肺疾患関連事象（以下ILD）は245例（246件）（6.8%；245/3,578例）で報告された。

担当医によりILD事象と報告された症例について、社外の画像診断専門医、呼吸器内科専門医で構成されるILD専門家委員会にて、内科所見、胸部画像所見及び病理所見（必要と判断された場合のみ）を基に評価を実施し、総合評価3（ILDの可能性を否定できない）以上と評価された231例をILD発現症例として、ILD発現因子を検討した。多変量解析（主要解析）の結果、間質性肺疾患の病歴、ニボルマブ前治療歴は間質性肺疾患の発現因子となることが示唆された。

注）現在の効能又は効果は、「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」（2022年8月24日 効能効果、用法用量変更時）である。

## (7) その他

### 1) 国際共同第II相試験（AURA試験）の第II相部分<sup>13)</sup>

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬による治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性<sup>注)</sup>の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（201例）〔日本人35例〕を対象として、本剤80mgの有効性及び安全性について検討した。有効性解析対象集団（199例）における奏効率は61.3%（122/199例）（95%信頼区間54.2～68.1%）であった。（2015年5月時点のカットオフデータに基づく集計）

### 2) 国際共同第II相試験（AURA2試験）<sup>14)</sup>

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬による治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性<sup>注)</sup>の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（210例）〔日本人45例〕を対象として、本剤80mgの有効性及び安全性について検討した。有効性解析対象集団（199例）における奏効率は70.9%（141/199例）（95%信頼区間64.0～77.1%）であった。（2015年5月時点のカットオフデータに基づく集計）

※本剤の生存期間等に関する試験成績は得られていない。

注）コバスEGFR変異検出キットが使用された。当該検査法との同等性が確認されたコバスEGFR変異検出キットv2.0がコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

3) AURA試験第II相部分及びAURA2試験の併合成績<sup>13) 14) 15)</sup>

AURA試験の第II相部分（201例）及びAURA2試験（210例）、並びに両試験を併合した有効性の結果（データカットオフ日：2015年5月1日）を以下に示す（有効性評価対象例数：AURA試験の第II相部分199例〔日本人34例〕及びAURA2試験199例〔日本人42例〕）。無増悪生存期間（PFS）中央値は、全症例、日本人患者ともに9.7ヵ月であった。

有効性 評価項目	全体集団			日本人集団		
	AURA試験の 第II相部分 (199例)	AURA2試験 (199例)	合計 (398例)	AURA試験の 第II相部分 (34例)	AURA2試験 (42例)	合計 (76例)
中央判定による奏効率 <sup>1</sup> (95%CI)	61.3% (122/199例) (54.2~68.1%)	70.9% (141/199例) (64.0~77.1%)	66.1% (263/398例) (61.2~70.7%)	58.8% (20/34例) (40.7~75.4%)	66.7% (28/42例) (50.5~80.4%)	63.2% (48/76例) (51.3~73.9%)
完全奏効 (CR)	0% (0/199例)	1.0% (2/199例)	0.5% (2/398例)	0% (0/34例)	0% (0/42例)	0% (0/76例)
部分奏効 (PR)	61.3% (122/199例)	69.8% (139/199例)	65.6% (261/398例)	58.8% (20/34例)	66.7% (28/42例)	63.2% (48/76例)
中央判定による病勢コントロール率 <sup>2</sup> (95%CI)	90.5% (180/199例) (85.5~94.2%)	91.5% (182/199例) (86.7~94.9%)	91.0% (362/398例) (87.7~93.6%)	94.1% (32/34例) (80.3~99.3%)	92.9% (39/42例) (80.5~98.5%)	93.4% (71/76例) (85.3~97.8%)

95%CI：95%信頼区間

例数は中央判定でベースライン時に測定可能病変があると判断された患者数

1 RECIST v1.1に基づく奏効率（確定された奏効）

2 完全奏効（CR）+部分奏効（PR）+6週間以上の安定（SD）と定義

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

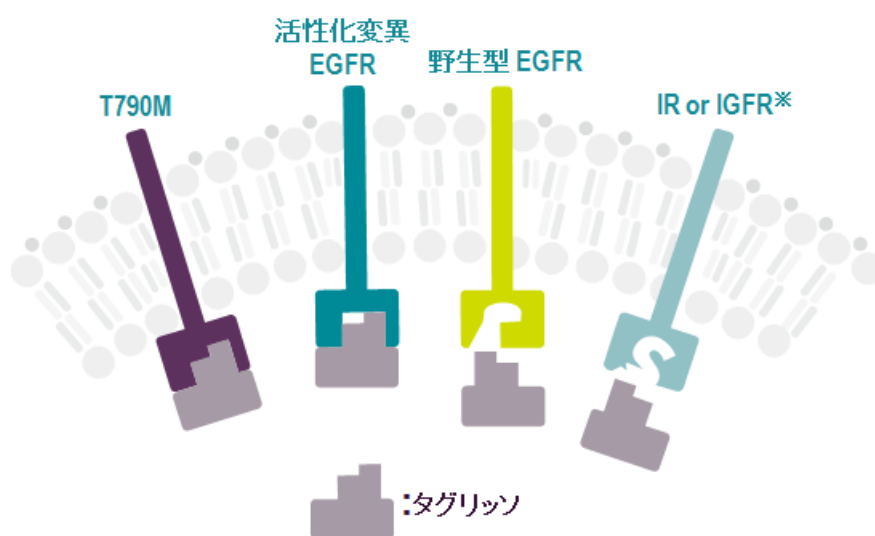
ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩、ダコミチニブ水和物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

オシメルチニブは、T790M変異・活性型変異標的型かつ野生型非標的型EGFRチロシンキナーゼ不可逆的阻害作用を有する経口投与可能な新規TKIである。オシメルチニブはモノアニリノピリミジン骨格を有する新規の化学構造を有することによりEGFR活性型変異及びATP結合部位に立体障害を持つEGFR T790Mに対して選択的な阻害活性を示し、野生型EGFRチロシンキナーゼに対する阻害作用は弱かった<sup>16)</sup>。



※：IR；インスリン受容体、IGFR；インスリン様成長因子受容体

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 酵素阻害作用 (*in vitro*)

単離した変異型EGFRチロシンキナーゼに対し、オシメルチニブ及びその活性代謝物AZ5104及びAZ7550は阻害作用を示した。オシメルチニブ及びAZ7550は野生型EGFRチロシンキナーゼに対する作用が明らかに弱かったが、AZ5104は野生型EGFRチロシンキナーゼに対する作用が強かった。このことから、野生型EGFRチロシンキナーゼと比較したときの変異型EGFRチロシンキナーゼへの選択性は、AZ5104の方がオシメルチニブ及びAZ7550よりも低いことが示された。

#### オシメルチニブ、AZ5104及びAZ7550の単離EGFRチロシンキナーゼに対する阻害作用

化合物	IC <sub>50</sub> 値、nM (95%信頼区間)			
	EGFR (T790M/ L858R)	EGFR (L858R)	EGFR (L861Q)	EGFR (野生型EGFR)
オシメルチニブ	2 (0.1~49)	20 (6~62)	10 (1~84)	80 (10~629)
AZ5104	<1, <1, 4 *	9 (4~24)	2 (0.2~28)	15 (5~49)
AZ7550	10 (0.6~179)	83 (33~212)	66 (7.4~581)	330 (61~1792)

酵素活性は Millipore 社のフィルター結合放射性 ATP トランスフェラーゼアッセイにより測定した (r-<sup>32</sup>P-ATP を加えて反応を開始し、40 分間インキュベーションした)。

n=3 の場合は見かけの IC<sub>50</sub> 値の幾何平均及び 95% 信頼区間 (nM) を示す。

※：2試験結果が<1 (分析限界未満) であったので、幾何平均を算出せず、個々の結果を示した。

277種類の他のプロテインキナーゼに対するスクリーニングにおいて、オシメルチニブが明らかな作用 (1µMで60%を超える阻害) を示したキナーゼは18種類 (ACK1、BLK、ErbB2、ErbB4、BRK、MLK1及びMNK2を含む) であったことから、EGFRファミリーへの選択性が示された。オシメルチニブは、細胞アッセイにおいてHER2 (ErbB2) にも作用し、その見かけの平均IC<sub>50</sub>値は90~119nMであった<sup>17)</sup>。

## 2) EGFRに対する阻害作用 (*in vitro*)

### ①EGFRリン酸化阻害作用

EGFRのEGFR活性型変異及びEGFR T790M変異発現細胞株を用い、リン酸化EGFRを評価項目とした作用機序試験において、オシメルチニブの見かけのIC<sub>50</sub>値の幾何平均は、6~54nMであった。オシメルチニブの野生型EGFRチロシンキナーゼに対する見かけのIC<sub>50</sub>値の幾何平均は、480nM~1.9μMであり、野生型EGFRチロシンキナーゼと比較して変異型EGFRチロシンキナーゼに選択的であることが示された<sup>16)</sup>。

### In vitroにおけるEGFRリン酸化に対するオシメルチニブの作用

化合物	IC <sub>50</sub> 値、nM (95%信頼区間)							
	H1975 (L858R/T790M)	PC-9 VanR (exon19de I/T790M)	PC-9 (exon19del)	H3255 (L858R)	H1650 (exon19del)	LoVo (野生型 EGFR)	A431 (野生型 EGFR)	NCI-H2073 (野生型 EGFR)
オシメルチニブ	15 (10~20)	6 (3~13)	17 (13~22)	60, 49	14, 12	480 (320~720)	2376, 1193	1865 (872~3988)
ダコミチニブ	40 (24~65)	6 (2~17)	0.7 (0.5~1)	1.2, 1.3	0.04, 0.06	12 (8~17)	51, 22	26 (7~99)
アフアチニブ	22 (15~31)	3 (2~6)	0.6 (0.5~0.8)	1, 0.8	0.6, 3	15 (10~24)	27, 40	25 (5~129)
ゲフィチニブ	3102 (1603~6001)	741 (484~1136)	7 (5~11)	11, 12	16, 19	59 (42~82)	60, 88	61 (34~110)
エルロチニブ	6073 (3634~10150)	1262 (588~2711)	6 (4~7)	8, 11	5, 8	91 (53~156)	244, 260	108 (52~223)

化合物添加後2時間の細胞抽出物におけるリン酸化EGFRをELISAで定量し、見かけのIC<sub>50</sub>値の幾何平均 (nM) を2回以上の独立した実験から算出した (n>2の場合は95%信頼区間を示し、n=2の場合は個々のIC<sub>50</sub>値を記載した)。

### ②インスリン様成長因子1受容体 (IGF1R) 及びインスリン受容体 (InsR) に対する阻害作用

オシメルチニブのIGF1R及びInsRに対する作用を別の酵素及び細胞アッセイで検討した。

遺伝子組換え活性化IGF1R (活性化状態) に対する作用はオシメルチニブ及びAZ7550はいずれもIGF1Rに対する作用が弱く、IC<sub>50</sub>値は1μMを超えていた。一方、AZ5104はより強い作用を示し、平均IC<sub>50</sub>値は238nMであった。

遺伝子組換えInsR酵素に対する作用はIGF1Rと同様に、オシメルチニブ及びAZ7550はInsR酵素に対する作用が弱かったが、AZ5104は一貫してより強い作用を示し、その平均IC<sub>50</sub>値は110nMであった (表及び「IX. 非臨床試験に関する項目 1. 薬理試験 (3) その他の薬理試験」の項参照)。

細胞におけるリン酸化IGF1Rはオシメルチニブ及び2つの代謝物は細胞IGF1Rリン酸化に対してほとんど作用を示さず、それらのIC<sub>50</sub>値は1μM超であった。このことから、*in vitro*において、これらの化合物のIGF1R阻害作用は弱く、AZ5104でみられた酵素に対する作用は細胞には反映されないことが示された<sup>18)</sup>。

### オシメルチニブ、AZ5104及びAZ7550のIGF1R及びInsRに対する阻害作用

化合物	IC <sub>50</sub> 値、nM (95%信頼区間)		
	IGF1R	InsR	細胞IGF1R
オシメルチニブ	n=2 2360, 3460	n=3 1200 (620~2290)	n=4 4614 (1997~10664)
	n=5 238 (181~313)	n=2 90, 130	n=4 1915 (1350~2714)
AZ7550	n=4 1710 (990~2940)	n=2 1020, 530	n=2 >10000, >10000

IGF1R 酵素及び InsR 酵素は、遺伝子組換え酵素を用い、ペプチド基質で測定した。

遺伝子導入された完全長ヒトIGF1Rを高レベルで発現しているマウス胎児線維芽細胞株を用い、IGF1刺激によるIGF1R自己リン酸化レベルをELISA法により測定した。

n>2の場合はIC<sub>50</sub>値の幾何平均及び95%信頼区間 (nM) を示し、n=2の場合は個々のIC<sub>50</sub>値を記載した。

### ③細胞増殖抑制作用

変異型又は野生型EGFRチロシンキナーゼを有する腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用を検討した。

オシメルチニブはEGFR活性型変異（PC-9）又はEGFR活性型変異/T790M変異（H1975及びPC-9VanR）を有する細胞の増殖を8~40nMで抑制した。オシメルチニブの野生型EGFR発現細胞株（CALU3、CALU6及びH2073）に対する増殖抑制作用は弱かった<sup>19)</sup>。

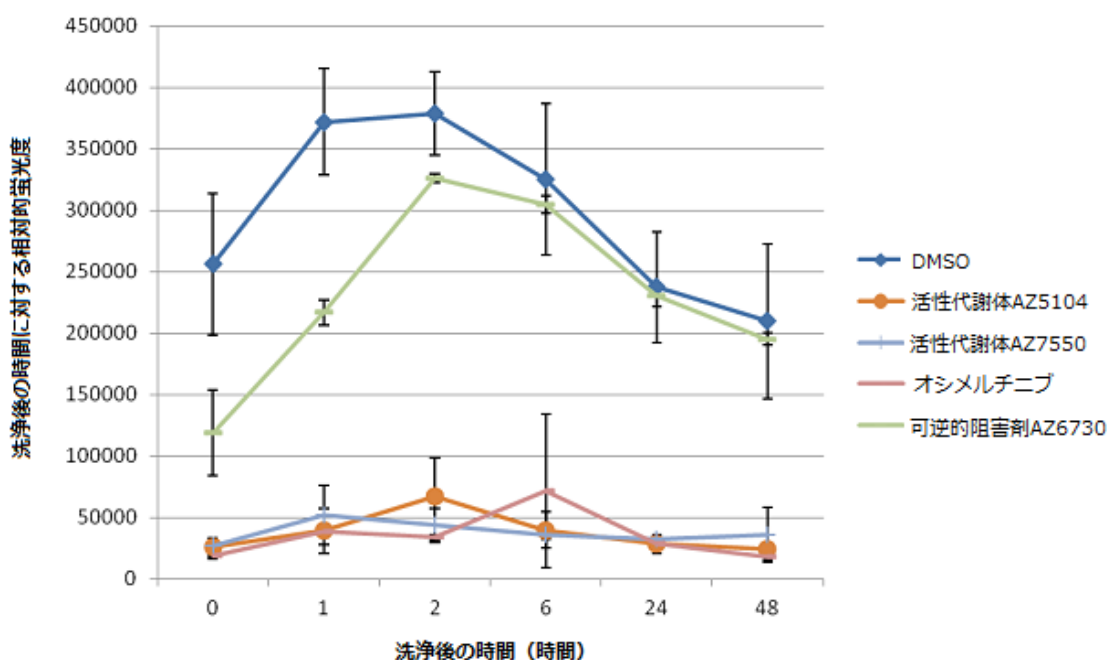
#### 変異型及び野生型EGFR発現細胞株に対するオシメルチニブの増殖抑制作用

化合物	H1975 (L858R/ T790M)	PC-9VanR (Ex19del/ T790M)	PC-9 (Ex19del)	CALU3 (野生型)	CALU6 (野生型)	H2073 (野生型)
オシメルチニブ	11 (6, 19) n=17	40 (30, 54) n=8	8 (7, 9) n=17	650 (457, 924) n=17	4089 (3551, 4708) n=15	461 (230, 924) n=12

培養細胞株に被験化合物を添加して72時間インキュベーションした後、核酸蛍光染色剤Sytox Greenを用いて、細胞増殖に対する作用を検討した。結果はIC<sub>50</sub>値の幾何平均及び95%信頼区間（nM）を示す。

### 3) EGFRチロシンキナーゼに対する不可逆的阻害作用（*in vitro*）

H1975（L858R/T790M）細胞株において、オシメルチニブ及び可逆的EGFRプローブ阻害剤AZ6730をインキュベーションし、2時間後に十分に洗浄し、洗浄後のリン酸化EGFRレベルを測定した。オシメルチニブでは、阻害剤の洗浄48時間後まで持続してリン酸化EGFRが低かった。一方、可逆的EGFRプローブ阻害剤AZ6730ではリン酸化EGFRは洗浄2時間後にベースラインレベルまで回復した<sup>20)</sup>。

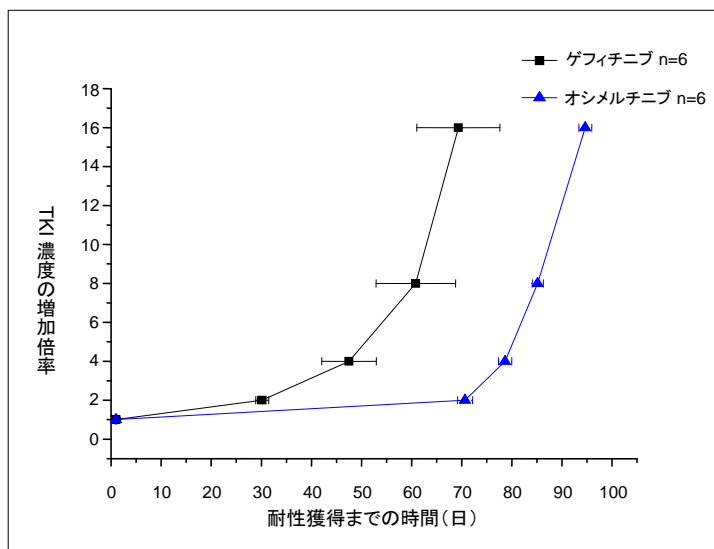


#### H1975を各化合物1μMとともに2時間インキュベーションし、洗浄したときのリン酸化EGFRの洗浄後の経時変化

H1975細胞株を被験化合物（1μM）と2時間インキュベーションして洗浄した後、様々な時点でのリン酸化EGFRをELISAキットで測定した。エラーバーは±標準偏差。



- 4) 既存のEGFR-TKIとは異なるオシメルチニブの薬理的耐性獲得プロファイル  
 PC-9細胞集団がオシメルチニブに対して耐性を獲得するまでの時間は、ゲフィチニブと比較して明らかに長かった<sup>21)</sup>。



**PC-9細胞のオシメルチニブ、ゲフィチニブに対する耐性を獲得するまでの時間**

5つ以上の独立したPC-9細胞集団にオシメルチニブは10nM、ゲフィチニブは20nMを開始濃度（PC-9細胞増殖に対するIC<sub>50</sub>値）として添加した後、生存し増殖する細胞（耐性獲得細胞）を採取した。その後、阻害剤の濃度を2倍ずつ上げながら16倍の濃度まで、それぞれの濃度において細胞が耐性を獲得するまでの日数を測定した。エラーバーは標準誤差を表す。

- 5) EGFR依存性異種移植腫瘍モデルにおける抗腫瘍作用 (*in vivo*)  
 H1975 (EGFR L858R/T790M) 異種移植モデルにおいて、オシメルチニブ投与による用量依存的な腫瘍増殖抑制がみられ、2.5mg/kg以上の1日1回14日間反復経口投与により腫瘍が退縮した。PC-9VanR (Ex19del/T790M) 異種移植モデルにおいても5mg/kgの用量で同様の腫瘍の退縮が認められた。  
 A431 (野生型EGFR) 異種移植モデルにおいて退縮には至らなかったものの、オシメルチニブにより腫瘍増殖が明らかに抑制された<sup>22)</sup>。

**各種異種移植モデルにおけるオシメルチニブの14日間反復経口投与後の腫瘍増殖抑制作用**

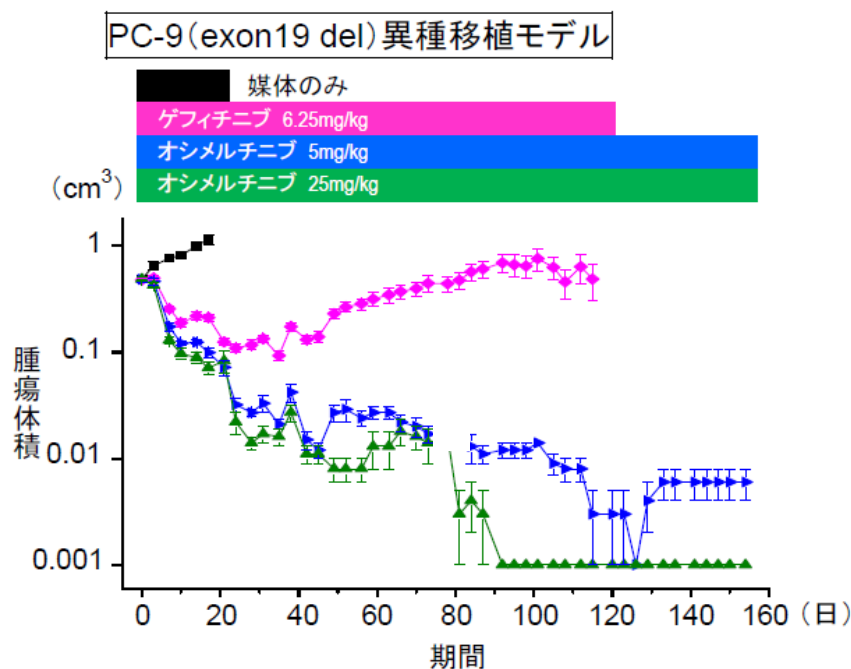
異種移植モデル	変異の状態	用量 (mg/kg)、1日1回	腫瘍増殖抑制率、%
H1975	L858R/T790M	25	120
		10	120
		5	119±2 (n=9)
		2.5	116、107
		1	81±6 (n=3)
		0.5	39、43
H3255	L858R	5	211
PC-9 VanR	exon19 del/T790M	5	171
PC-9	exon19 del	25	212
		10	162
		5	178±4 (n=8)
		2.5	165
		1	150、154
		0.5	103
		0.25	39
0.1	13		
A431	野生型 EGFR	25	102
		10	94
		5	77±3 (n=9)
		2.5	59
		1	43、33
		0.5	36
0.1	11		
LoVo	野生型 EGFR	25	56
		5	7

雌免疫不全マウスの左背側皮下に腫瘍細胞懸濁液100μLを移植し、異種移植腫瘍を生着させ、腫瘍体積が一定の大きさになった後、媒体及びオシメルチニブを1日1回14日間経口投与した。  
 n>2 (実験数) の場合は平均値±標準誤差を示す (>100%は腫瘍退縮を意味する)。

6) EGFR依存性腫瘍異種移植モデルにおけるオシメルチニブの長期投与による抗腫瘍作用  
EGFR活性型変異 (PC-9 ; Ex19del及びH3255 ; L858R) 及びH1975 (L858R/T790M) の異種移植モデルにおいてオシメルチニブの長期投与での効果を検討した<sup>22)</sup>。

①EGFR活性型変異 (PC-9 ; Ex19del) 異種移植モデルにおけるオシメルチニブ長期投与による抗腫瘍作用

PC-9腫瘍異種移植マウスにオシメルチニブ25mg/kg/日の用量で長期にわたり反復経口投与したところ、8例全てにおいて腫瘍が完全に消失した。5mg/kg/日を投与したときには、8例中5例で可視的な腫瘍が持続的かつ完全に消失し、残りのマウスでは可視的な腫瘍が認められたものの、小さく、測定不能であった。これとは対照的に、ゲフィチニブ6.25mg/kg/日 (臨床用量の250mgに近い用量) では、部分的で一時的な退縮が認められたのみであった。

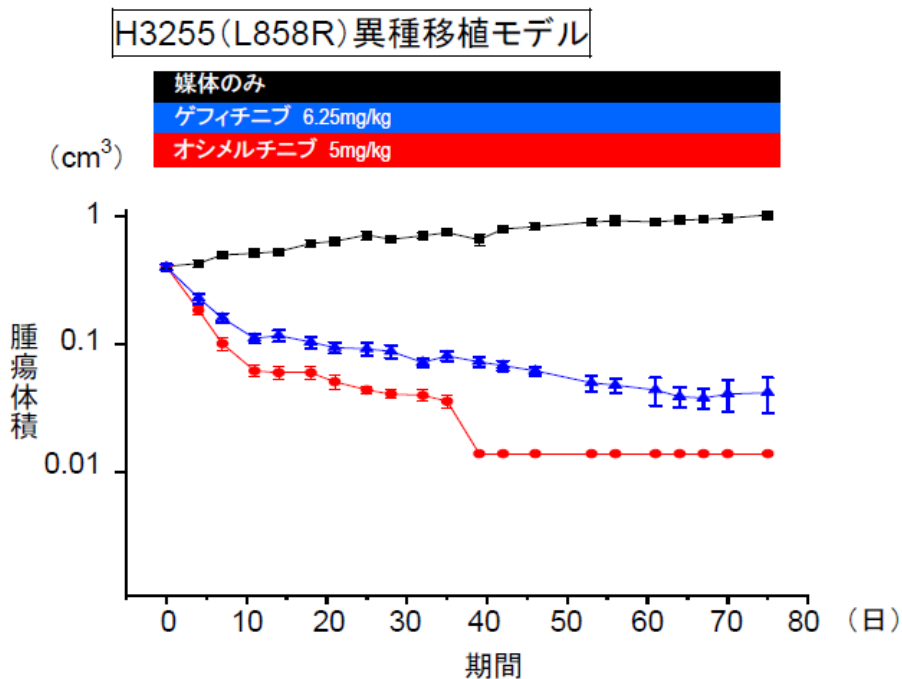


**雌SCIDマウスのPC-9 (Ex19del) 異種移植モデルにおけるオシメルチニブ及びゲフィチニブの長期投与による腫瘍増殖抑制作用**

雌SCIDマウスの左背側皮下にPC-9細胞懸濁液100 $\mu$ L (5 $\times$ 10<sup>6</sup>細胞)を移植し、異種移植腫瘍モデルを作製した。オシメルチニブ及びゲフィチニブは1日1回経口投与し、原則1週間に2回腫瘍体積を測定した。各点は群平均 $\pm$ 標準誤差を示す (媒体 : n=6-7、ゲフィチニブ 6.25mg/kg/day : n=6-16、オシメルチニブ 5mg/kg/day : n=8、オシメルチニブ 25mg/kg/day : n=8)。  
媒体 (0.5%HPMC/0.1%ポリソルベート80)

②EGFR活性型変異（H3255；L858R）異種移植モデルにおけるオシメルチニブ長期投与による抗腫瘍作用

H3255（L858R）異種移植マウスモデルにおいて、オシメルチニブ5mg/kg/日の用量で長期経口投与したとき、8例全てにおいて39日目から腫瘍が測定不能となり、この状態が75日目の試験期間終了日まで持続した。一方、ゲフィチニブ6.25mg/kgを投与したとき、腫瘍が測定不能な状態となったのは1例のみであった。



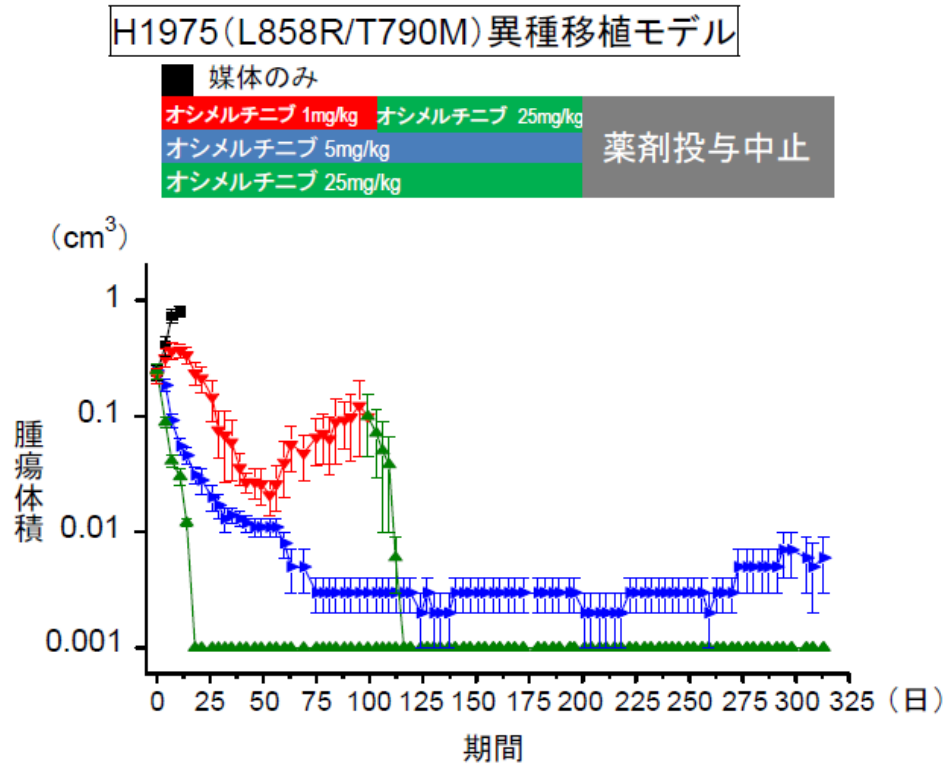
**雌SCIDマウスのH3255（L858R）異種移植モデルにおけるオシメルチニブ及びゲフィチニブの長期投与による腫瘍増殖抑制作用**

雌SCIDマウスの左背側皮下にH3255細胞懸濁液200 $\mu$ L（ $5 \times 10^6$ 細胞）を移植し、異種移植腫瘍モデルを作製した。オシメルチニブ及びゲフィチニブは1日1回経口投与し、原則1週間に2回腫瘍体積を測定した。

各点は群平均 $\pm$ 標準誤差を示す（媒体：n=6~12、ゲフィチニブ 6.25mg/kg/day：n=5~8、オシメルチニブ 5mg/kg/day：n=8）。

媒体（0.5%HPMC）

③H1975 (L858R/T790M) 異種移植モデルにおけるオシメルチニブ長期投与による抗腫瘍作用  
 H1975 (L858R/T790M) 腫瘍異種移植マウスにオシメルチニブ25mg/kg/日の用量で投与したとき、9例全てにおいて、約20日後には可視的な腫瘍が消失し、この状態が200日目まで持続した。オシメルチニブ5mg/kg/日で投与したとき、12例中11例で腫瘍が完全に消失したが(残りのマウスでは測定不能な腫瘍がみられた)、消失までの時間は25mg/kg/日を投与したときよりも若干長かった。また、オシメルチニブ1mg/kg/日で投与したときには、部分的で一時的な退縮が認められたのみであったが、その後、これらの動物に25mg/kg/日で投与すると、腫瘍が顕著かつ完全に退縮した。



**雌無胸腺マウスのH1975 (L858R/T790M) 異種移植モデルにおけるオシメルチニブの長期投与による腫瘍増殖抑制作用**

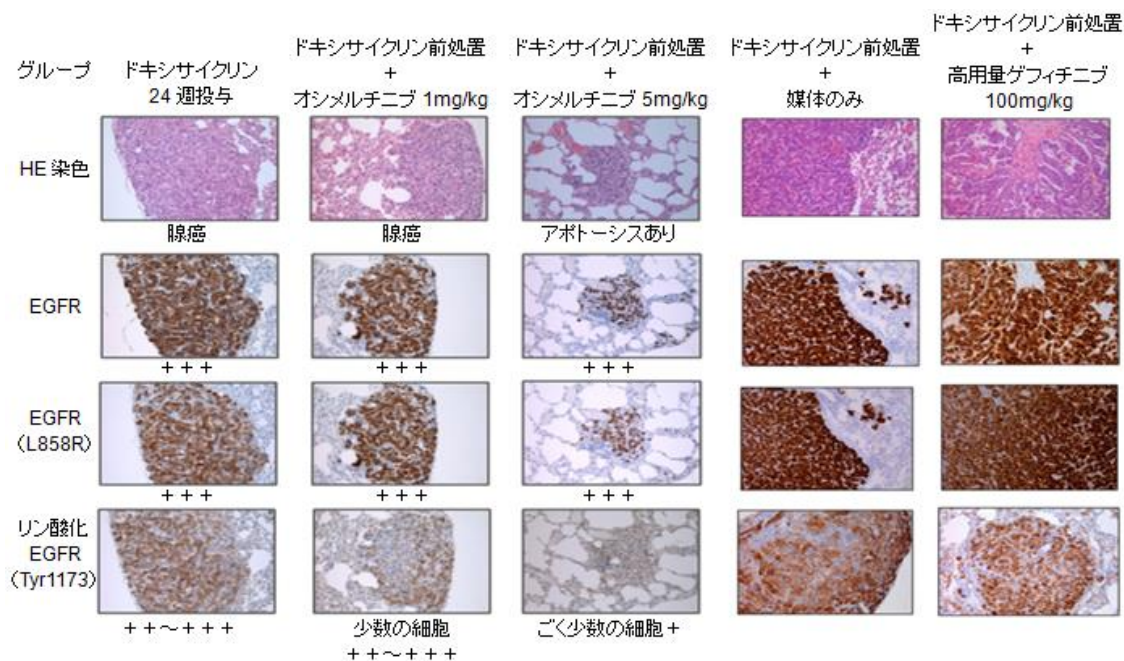
雌SCIDマウスの左背側皮下にH3255細胞懸濁液100 $\mu$ Lを移植し、異種移植腫瘍モデルを作製した。オシメルチニブは1日1回経口投与した。

各点は群平均 $\pm$ 標準誤差を示す(媒体: n=9~10、オシメルチニブ 1mg/kg/day: n=5~12、オシメルチニブ 5mg/kg/day: n=11~12、オシメルチニブ 25mg/kg/day: n=9~12)。

媒体 (1%ポリソルベート80)

7) EGFR活性型変異/T790M変異を有するトランスジェニックマウスモデルにおける抗腫瘍作用 (in vivo)

ドキシサイクリン投与により肺にL858R/T790M変異型EGFR発現腫瘍を自然発生させた同所誘導性トランスジェニックマウス腫瘍モデルマウスにオシメルチニブ5mg/kgを投与したところ、腫瘍のリン酸化EGFRレベルが低下し、それに伴って腫瘍増殖が抑制された。オシメルチニブ1mg/kgでは腫瘍増殖及びEGFRのリン酸化に対し弱い阻害作用を示した。ゲフィチニブは高用量でも腫瘍増殖を抑制しなかった<sup>23)</sup>。



**L858R/T790M変異型EGFR発現二重トランスジェニックマウスにおける腫瘍増殖抑制作用**

L858R/T790M変異二重トランスジェニックマウスモデルに16週間以上ドキシサイクリンを混餌投与した後、オシメルチニブの1mg/kg/日又は5mg/kg/日を4週間反復経口投与した。ゲフィチニブは100mg/kg/日を経口投与した。投与後、肺及び皮膚を10%ホルマリンで固定後パラフィン包埋し、組織切片をHE染色及び免疫組織化学染色した。

8) uncommon EGFR変異体を発現させたCOS7細胞におけるEGFRリン酸化に対する阻害作用 (*in vitro*)

uncommon変異型EGFRリン酸化に対するオシメルチニブの阻害効力を検討するため、一過性のトランスフェクションによりCOS7細胞にEGFR変異型タンパク質を発現させ、これらの細胞をオシメルチニブで処理して、homologous time-resolved fluorescence assay (均一時間分解蛍光測定法: HTRF) にてEGFRのリン酸化を測定したところ、検討した全てのケースを通じ、uncommon変異型EGFRのいずれに対してもオシメルチニブによるEGFRリン酸化阻害の見かけの幾何平均IC<sub>50</sub>値は4.5~40.7nMであった。オシメルチニブの代謝物であるAZ5104はuncommon変異型EGFRのEGFRリン酸化に対してオシメルチニブよりも強力な阻害作用を示し (見かけの幾何平均IC<sub>50</sub>値: 1.7~40.7nM)、オシメルチニブと比較して平均で2.66倍 (p<0.05) 高い効力が認められた<sup>24)</sup>。

**uncommon変異型EGFRを発現させたCOS7細胞における細胞内EGFRリン酸化に対するオシメルチニブ及びAZ5104の阻害作用**

EGFR変異	オシメルチニブ		AZ5104	
	IC <sub>50</sub> 値、nM (幾何平均値±SE)	実施回数	IC <sub>50</sub> 値、nM (幾何平均値±SE)	実施回数
L861Q/G719A	37.0±8.3	2	20.0±2.3	3
L861Q/G719S	17.5±5.4	2	5.3±0.7	2
S768I/G719A	35.2±7.0	3	11.3±2.2	3
S768I/G719S	40.7±4.0	3	10.6±0.3	2
G719C	19.4±8.1	2	11.6±1.8	3
G719S	35.1±14.4	2	40.7±15.5	3
L861Q	14.8±4.7	3	6.4±0.6	3
S768I	24.0±8.0	3	10.2±0.6	3
G719A	35.4±15.0	2	14.1±0.4	2
G719C/L861Q	11.2±5.0	2	2.3±0.9	3
G719C/S768I	4.5±2.1	2	1.7±0.2	2
L747S	20.0±5.9	3	7.6±0.5	3
Ex19del	8.4±1.7	6	7.2±0.7	5
L858R	11.9±2.1	7	8.7±0.6	6

9) uncommon EGFR変異を有する腫瘍モデルにおけるオシメルチニブの抗腫瘍作用 (*in vivo*)

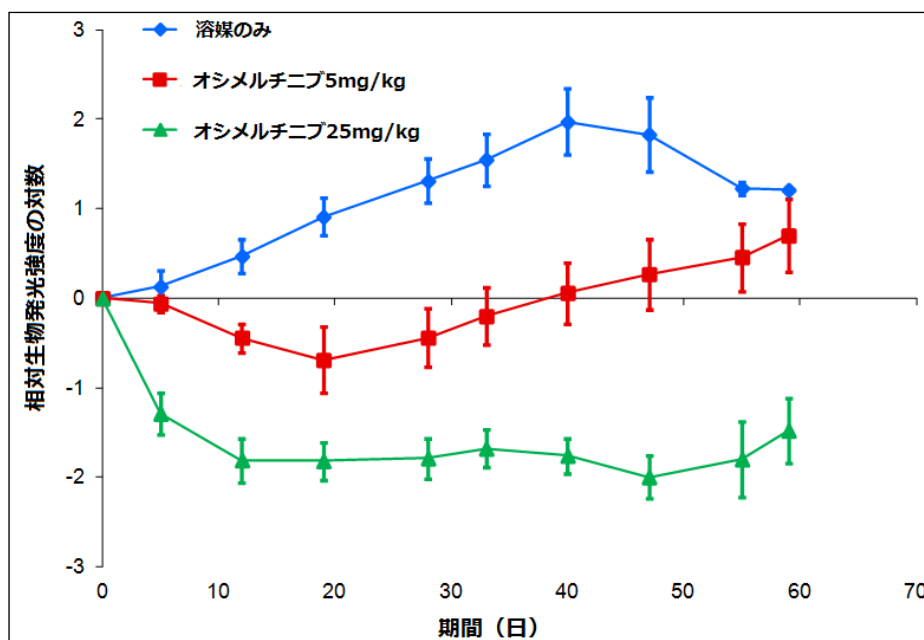
G719X と S768I 又は L861Q との 3 種の複合変異 ( G719A/S768I、G719C/S768I 及び G719A/L861Q) を有するPDXモデルに、ヒトへのオシメルチニブ80mg投与時の臨床曝露量と同程度の曝露量となるマウスへの投与量 (25mg/kg 1日1回) を投与したところ、EGFR遺伝子の活性型変異をコドンG719に有する4つの患者由来初代異種移植モデルのうち、3モデルにおいて、オシメルチニブは腫瘍増殖抑制効果又は腫瘍退縮効果を示した<sup>25)</sup>。

**G719、S768I又はL861Q変異を有する腫瘍モデルに対するオシメルチニブの*in vivo*活性**

モデル (変異)	投与内容	投与モデル数	腫瘍増殖抑制率% <sup>a</sup>	腫瘍退縮率% <sup>b</sup>	P値
LU1901 (G719A; c-MET増幅)	オシメルチニブ 25mg/kg QD	5	腫瘍増殖抑制 検出されず	腫瘍退縮 検出されず	NA
LC-F-29 (G719A/S768I)	オシメルチニブ 25mg/kg QD	10	>100	81%	<0.001 <sup>c</sup>
CTG-2534 (G719C/S768I)	オシメルチニブ 25mg/kg QD	10	>100	58%	<0.001 <sup>c</sup>
CTG-1082 (G719A/L861Q)	オシメルチニブ 25mg/kg QD	10	87	腫瘍退縮 検出されず	<0.001 <sup>d</sup>
YLR067 (L861Q)	オシメルチニブ 25mg/kg QD	2	>100	99%	<0.01 <sup>c</sup>

- a 治療開始からの腫瘍増殖抑制率 (%TGI) は、次の式を使用して、対照群と治療群の腫瘍体積の幾何平均変化を比較することによって算出した。%TGI = ( {1 - (Tt/T0) / (Ct/C0) } / {1 - C0/Ct} ) × 100、ここで、Ttは時間tで処理された幾何平均腫瘍体積、T0は時間0で処理された幾何平均腫瘍体積、Ctは時間tでの対照の幾何平均腫瘍体積、C0は、時間0でのコントロールの幾何平均腫瘍体積を用いた。統計的有意性は、片側 t検定を使用して評価した。
- b 退縮率は腫瘍体積のベースライン値からの縮小率として算出した: 退縮率% = (1 - RTV) × 100%、RTV = 平均相対腫瘍体積、統計的有意性は、片側 t検定を使用して評価した。
- c P値は、腫瘍退縮率のために計算した。
- d P値は、腫瘍増殖抑制率のために計算した。
- NA: 該当せず、QD: 1日1回

- 10) EGFR活性型変異腫瘍脳転移モデルにおけるオシメルチニブの抗腫瘍作用 (*in vivo*)  
 PC-9細胞株を内頸動脈から注入して作製した脳腫瘍モデルにおいてオシメルチニブ25mg/kg/日により、脳内のPC-9 (Ex19del) 腫瘍が持続的に退縮し、明らかな体重減少を伴うことなく、60日目の試験終了日まで退縮が持続した。5mg/kg/日でも明らかな退縮が認められたが、一過性であったことから、脳内腫瘍に対して持続的な退縮を得るためには、頭蓋外腫瘍退縮時の曝露量よりも高い曝露量が必要であることが示唆された<sup>26)</sup>。



**雌無胸腺マウスのPC-9ールシフェラーゼ脳転移モデルにおけるオシメルチニブの腫瘍増殖抑制作用**  
 ルシフェラーゼを導入したPC-9細胞を内頸動脈から注入し、生物発光強度が $10^7$ になった時点から媒体及びオシメルチニブを1日1回経口投与した。  
 各点は群平均±標準誤差を示す。  
 溶媒 (1%ポリソルベート80)

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移」の項参照



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人における薬物動態（外国人データ）

母集団薬物動態解析の結果、健康被験者の経口クリアランス（CL/F）は進行NSCLC患者より高く、定常状態におけるオシメルチニブの曝露量（AUC<sub>ss</sub>）は進行NSCLC患者より健康被験者の方が35%低かった。

##### 2) 進行NSCLC患者における薬物動態

##### ①外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤を単回経口投与したときの血漿中濃度

国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第I相部分において、外国人進行非小細胞肺癌患者（11例）に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間（t<sub>max</sub>）は中央値で約6時間（範囲：2～24時間）であり、終末相における消失半減期は平均で48.6時間（標準偏差：6.5時間）であった。なお、本剤投与時のオシメルチニブの最高血漿中濃度（C<sub>max</sub>）及び投与後0時間から72時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（AUC<sub>(0-72)</sub>）は20～240mg<sup>注</sup>の用量範囲で用量に比例して増加した。外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りである<sup>27)</sup>。

注）本剤の承認用法・用量は80mgの1日1回投与である。

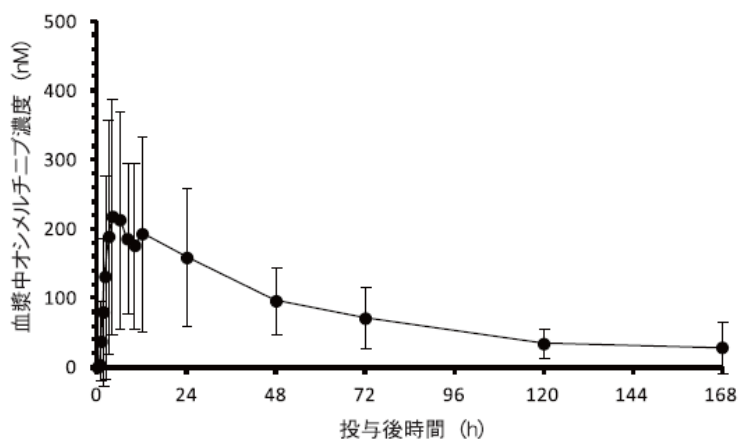


図 外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときの血漿中オシメルチニブ濃度推移（算術平均±標準偏差、n=11）

表 外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=11）

C <sub>max</sub> (nM)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	AUC (nM・h) <sup>b</sup>	t <sub>1/2</sub> (h) <sup>b</sup>
247.2±173.6	6 (2.07～23.83)	12170±7340	48.6±6.5

C<sub>max</sub> 最高血漿中濃度

t<sub>max</sub> 最高血漿中濃度到達時間

AUC 投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積

t<sub>1/2</sub> 終末相における消失半減期

a 中央値（範囲）

b n=9

②日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを反復経口投与したときの血漿中濃度  
 国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第II相部分において、日本人進行非小細胞肺癌患者（32例）に本剤80mgを1日1回反復経口投与したとき、オシメルチニブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間（ $t_{ss,max}$ ）は中央値で約6時間（範囲：2～11時間）であった。日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを反復経口投与したときのオシメルチニブの血漿中濃度推移並びにオシメルチニブ及びその活性代謝物（AZ5104及びAZ7550）の薬物動態パラメータは以下の通りである<sup>27)</sup>。

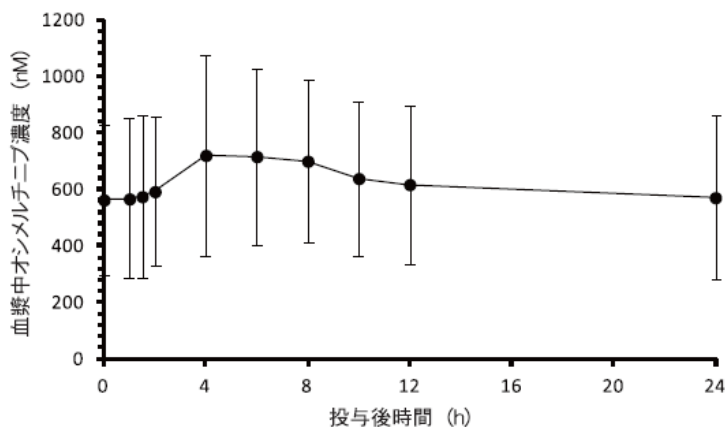


図 日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目における血漿中オシメルチニブ濃度推移（算術平均±標準偏差、n=32）

表 日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目におけるオシメルチニブ、AZ5104及びAZ7550の薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=32）

	$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ (h) <sup>a</sup>	$AUC_{ss}$ (nM·h)
オシメルチニブ	782.4±333	6 (2～11.05)	14980±6809
AZ5104	80.43±46.83	6.04 (0～23.93)	1619±972.3
AZ7550	60.75±17.09	8 (0～11.95)	1260±378.5

$C_{ss,max}$  定常状態における最高血漿中濃度  
 $t_{ss,max}$  定常状態における最高血漿中濃度到達時間  
 $AUC_{ss}$  定常状態における投与間隔での血漿中濃度時間曲線下面積  
 a 中央値（範囲）

(3) 中毒域  
 該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人における成績）

進行非小細胞肺癌患者（34例）に本剤80mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、オシメルチニブのAUC及び $C_{max}$ に食事による影響は認められなかった。

進行NSCLC患者に本剤を80mgの用量で空腹時及び高脂肪食の摂食後に投与したとき、オシメルチニブの $C_{max}$ 及び $AUC_{(0-72)}$ における空腹時投与に対する食後投与の幾何最小二乗平均の比はそれぞれ92.75%（90%信頼区間：81.40%～105.68%）及び106.05%（90%信頼区間：94.82%～118.60%）であり、本試験で事前に定めた「オシメルチニブの曝露量に食事の影響はない」と判定する基準（70%～143%）の範囲内であった。なお、オシメルチニブの $t_{max}$ に対する著しい影響も認められなかった<sup>28)</sup>。

## 2) 併用薬の影響

### ①CYP3A誘導剤との相互作用（外国人における成績）

進行非小細胞肺癌患者（41例）に本剤80mg/日を強力なCYP3A誘導剤であるリファンピシン（600mg/日を21日間投与）と併用投与したとき、オシメルチニブのAUC<sub>ss</sub>は78%（90%信頼区間：76%～81%）、C<sub>ss,max</sub>は73%（90%信頼区間：70%～76%）低下した<sup>29)</sup>。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照）

### ②P-gp基質との相互作用（外国人における成績）

進行非小細胞肺癌患者（24例）を対象に本剤80mgをP-gpの基質であるフェキソフェナジン（120mg）と併用して単回投与したとき、フェキソフェナジンのAUC及びC<sub>max</sub>はそれぞれ56%（90%信頼区間：35%～79%）及び76%（90%信頼区間：49%～108%）増加した。また、本剤80mg/日を反復投与した後、フェキソフェナジン（120mg）を併用投与したとき、フェキソフェナジンのAUC及びC<sub>max</sub>はそれぞれ27%（90%信頼区間：11%～46%）及び25%（90%信頼区間：6%～48%）増加した<sup>30)</sup>。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照）

### ③BCRP基質との相互作用（外国人における成績）

進行非小細胞肺癌患者（44例）を対象に本剤80mg/日を反復投与した後、BCRPの基質であるロスバスタチン（20mg）を併用投与したとき、ロスバスタチンのAUC及びC<sub>max</sub>はそれぞれ35%（90%信頼区間：15%～57%）及び72%（90%信頼区間：46%～103%）増加した<sup>31)</sup>。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照）

### ④オメプラゾールとの相互作用（外国人における成績）

健康被験者（57例）にオメプラゾールを5日間投与し、胃内pHを上昇させた条件にて、5日目に本剤80mgを併用投与したとき、オシメルチニブのAUC及びC<sub>max</sub>に临床上問題となる影響は認められなかった<sup>32)</sup>。

### ⑤CYP3A阻害剤との相互作用（外国人における成績）

進行非小細胞肺癌患者（36例）に本剤80mgを強力なCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール（200mgを1日2回）と併用投与したとき、オシメルチニブの曝露量に临床上問題となる影響は認められなかった（C<sub>max</sub>は20% [90%信頼区間：13%～27%] 低下、AUCは24% [90%信頼区間：15%～35%] 増加）<sup>33)</sup>。

### ⑥CYP3A基質との相互作用（外国人における成績）

進行非小細胞肺癌患者（49例）に本剤80mg/日を反復投与した後、CYP3Aの基質であるシンバスタチン（40mg）を併用投与したとき、シンバスタチンの曝露量に临床上問題となる影響は認められなかった（AUC及びC<sub>max</sub>はそれぞれ9% [90%信頼区間：-8%～23%] 及び23% [90%信頼区間：6%～37%] 低下）<sup>34)</sup>。

### ⑦CYP1A2及びCYP3A4の誘導並びにP-糖蛋白質（P-gp）及びBCRPの関与（*in vitro*）

*In vitro*試験成績から、オシメルチニブはCYP1A2及びCYP3A4を誘導すること、並びにオシメルチニブがP-gp及びBCRPの基質であることが示された<sup>35) 36)</sup>。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

母集団薬物動態解析

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス（外国人データを含む）  
母集団薬物動態解析から推定されたオシメルチニブのCL（母集団平均）は14.2L/hであった。

(5) 分布容積  
国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第I相部分において、外国人進行非小細胞肺癌患者（11例）に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの定常状態におけるみかけの分布容積は約1200Lであり、全身の組織に広く分布することが示唆された<sup>27)</sup>。

(6) その他  
該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法  
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因（外国人データを含む）  
母集団薬物動態解析の結果、患者の年齢、性別、体重、人種又は民族及び喫煙習慣に応じて、特に用量を調節する必要がないことが示唆された。なお、腎機能障害及び肝機能障害の影響についてはそれぞれ「10. (1) 肝機能障害者における薬物動態」及び「10. (2) 腎機能障害者における薬物動態」の項を参照のこと。

### 4. 吸収

オシメルチニブは消化管の広範囲な部位から吸収され、その吸収率は80%超と推測される。

バイオアベイラビリティ

健康被験者（10例）に本剤80mgを単回経口投与及び<sup>14</sup>C-オシメルチニブ100 $\mu$ g<sup>注</sup>）を単回静脈内投与したとき、オシメルチニブの絶対バイオアベイラビリティは約70%であった<sup>37)</sup>。

注）本剤の承認用法・用量は80mgの1日1回投与である。

### 5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性  
ヒトでの該当資料なし

<参考：カニクイザル>

カニクイザルに微量の<sup>11</sup>C-オシメルチニブ及び<sup>11</sup>C-AZ5104（活性代謝物）を静脈内投与し、陽電子放出断層撮影法（PET）を用いて、オシメルチニブ及びAZ5104の脳内移行性を評価した<sup>38)</sup>。<sup>11</sup>C-オシメルチニブの脳への分布は、投与後10分で既に定常状態に到達し、その曝露量は投与放射エネルギーの1.29% $\pm$ 0.42%（n=3）であった。脳内移行性は、PET試験で評価された既知の中樞神経系の薬剤での移行性（脳内曝露量は投与放射エネルギーの約2%）と同程度であった<sup>39)</sup>。これに対し、<sup>11</sup>C-AZ5104の脳への分布は<sup>11</sup>C-オシメルチニブよりも低く、曝露量は投与放射エネルギーの0.17%（n=2）であった。また、脳内の放射能濃度—時間曲線下面積（AUC<sub>(0-90min)</sub>）を算出し、血液中のAUC<sub>(0-90min)</sub>に対する比を算出したところ、<sup>11</sup>C-オシメルチニブで2.62 $\pm$ 1.42（n=3）、<sup>11</sup>C-AZ5104で0.35（n=2）であり、オシメルチニブの方が約7倍高値を示した。以上の結果、<sup>11</sup>C-オシメルチニブはカニクイザルの血液脳関門を透過すること及び脳内曝露量は<sup>11</sup>C-AZ5104に比べ<sup>11</sup>C-オシメルチニブの方が大きいことが示された<sup>38)</sup>。

(2) 血液—胎盤関門通過性  
ヒトでの該当資料なし

<参考：ラット>

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、オシメルチニブを20mg/kg/日の用量で母動物に投与したときの胎児血漿中にオシメルチニブ及びAZ7550がそれぞれ280 $\pm$ 55.6nM（平均 $\pm$ 標準偏差、n=6）及び1.98 $\pm$ 0.506nM（n=6）の濃度で認められたことから、母動物に投与されたオシメルチニブは胎盤を通過し、一部胎児へ移行することが確認されるとともに、代謝物AZ7550も胎盤を通過する可能性が示唆された。

- (3) 乳汁への移行性  
ヒトでの該当資料なし

<参考：ラット>

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、オシメルチニブの投与（20mg/kg/日以上）により、出生時及び授乳期間を通した出生児の体重が対照群と比べて減少したことから、オシメルチニブ又はその代謝物が乳汁へ排泄された可能性が考えられる。

- (4) 髄液への移行性  
進行NSCLC患者1例で脳脊髄液中のオシメルチニブ濃度を測定したところ、オシメルチニブが髄液に移行することが示された。

- (5) その他の組織への移行性  
ヒトでの該当資料なし

<参考：担癌雌マウス>

腫瘍（H1975細胞株）を担癌する雌SCIDマウスに、オシメルチニブを5及び25mg/kgの用量で経口投与したとき、オシメルチニブの腫瘍組織への分布が認められ、 $AUC_{(0-t)}$ の腫瘍／血漿比は1.7（用量：5mg/kg）及び2.8（用量：25mg/kg）であった。

- (6) 血漿蛋白結合率  
*In vitro*試験成績から、オシメルチニブの血漿蛋白結合率は約95%であることが示された。また、オシメルチニブは、ヒトの血漿蛋白、血清アルブミン（HSA）及び肝細胞中蛋白に共有結合することが示された<sup>40</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）

健康被験者に $[^{14}\text{C}]$ -オシメルチニブ（ $1\mu\text{Ci}$ 含有）を $20\text{mg}$ <sup>注</sup>の用量で単回経口投与したところ、プールした尿糞便サンプル中に12種以上の成分が検出されたが、そのうちの5種の成分が投与量の1%超の割合で存在していた。これらの成分にはAZD9291、AZ5104及びAZ7550が含まれており、それぞれ投与量の約1.9%、約6.6%及び約2.7%に相当する量が存在していた。

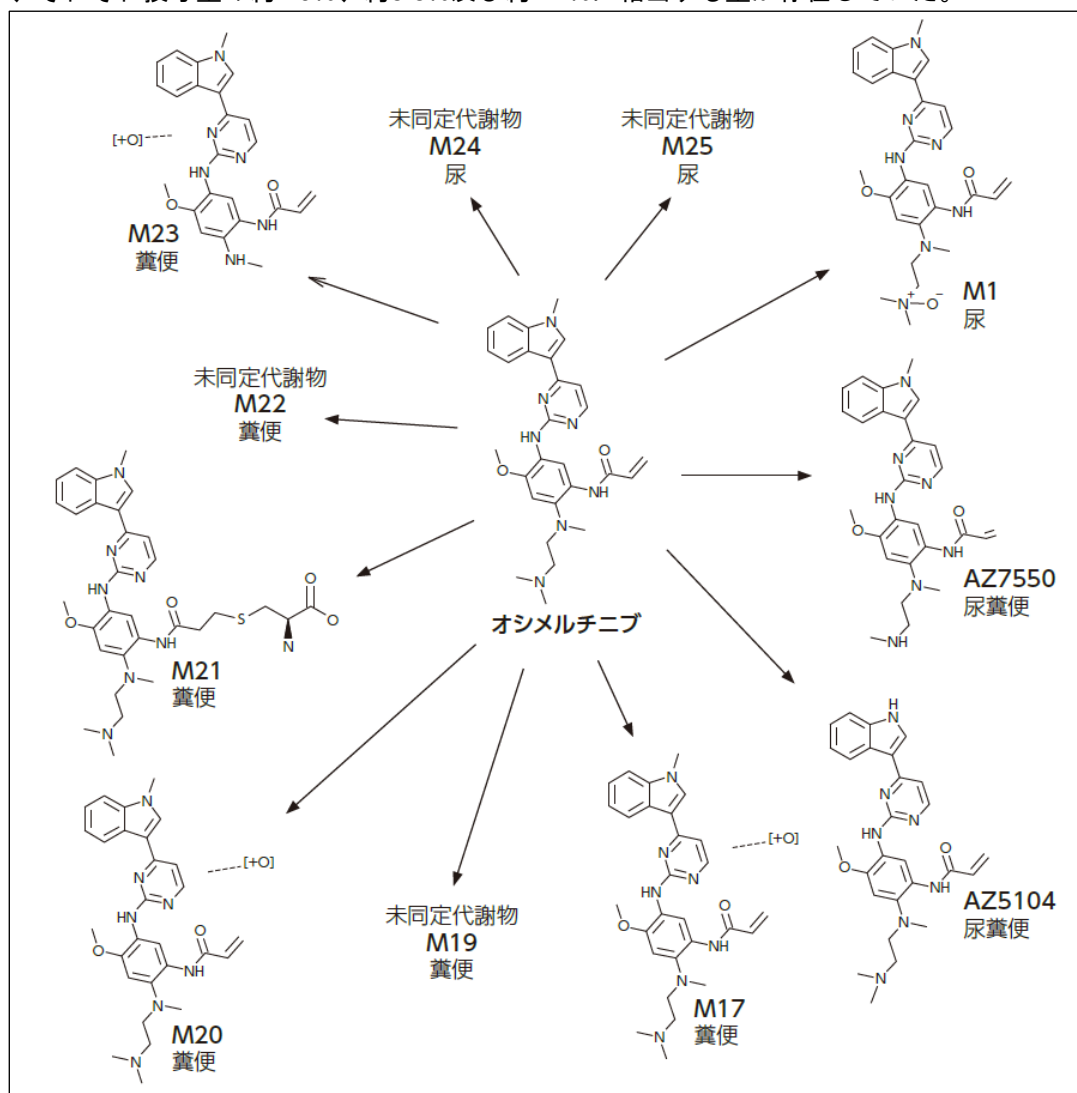


図 ヒトの尿糞便中に認められたオシメルチニブの代謝物

注) 本剤の承認用法・用量は $80\text{mg}$ の1日1回投与である。

### (2) 代謝に関する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

CYP3A4/5を介した酸化及び脱アルキル化による代謝がオシメルチニブの主要な消失経路であった。AZ5104及びAZ7550は、オシメルチニブがCYP3A4により脱メチル化を受けて生成した<sup>41)</sup>。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 7. 相互作用」の項参照）

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

AZ5104及びAZ7550はいずれも活性代謝物であり、定常状態においてAZ5104及びAZ7550の曝露量はオシメルチニブの曝露量の約10%であった。AZ5104及びAZ7550の薬理活性については「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項を参照のこと。

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路（外国人データ）

主要な排泄経路は糞便中排泄であった。詳細は「(2) 排泄率」の項を参照のこと。

### (2) 排泄率（外国人データ）

[<sup>14</sup>C]-オシメルチニブを健康被験者に単回経口投与したとき、放射能の総回収率は約82%であり、放射能の多くはオシメルチニブ又は代謝物として糞便中に排泄された（糞便中排泄率は67.8%）。投与後84日間における放射能の尿中排泄率は14.2%であった。投与されたオシメルチニブの1.7%が尿中に排泄された<sup>42)</sup>。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

オシメルチニブ、AZ5104及びAZ7550はP-糖蛋白質（P-gp）及びbreast cancer resistance protein（BCRP）の基質であるが、organic aniontransporting polypeptide（OATP）1B1及びOATP1B3の基質ではなかった。

## 9. 透析等による除去率

腹膜透析、血液透析、直接血液灌流

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 肝機能障害者における薬物動態（外国人における成績）

臨床薬理試験において、肝機能が正常な進行固形癌患者（10例）、軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害を有する進行固形癌患者（それぞれ7例及び5例）に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブのC<sub>max</sub>及びAUCは軽度肝機能障害者で肝機能正常者のそれぞれ51%（90%信頼区間：37%～72%）及び63%（90%信頼区間：47%～85%）、中等度肝機能障害者で肝機能正常者のそれぞれ61%（90%信頼区間：42%～89%）及び68%（90%信頼区間：50%～94%）であり、肝機能正常者に比べ軽度及び中等度肝機能障害者においてオシメルチニブの曝露量が高値を示すことはなかった<sup>43)</sup>。

また、国際共同第I/II相試験（AURA試験）、国際共同第II相試験（AURA2試験）並びに2件の国際共同第III相試験（AURA3試験及びFLAURA試験）の成績を用いて、肝機能障害がオシメルチニブの体内動態に及ぼす影響を評価した。その結果、134例の軽度の肝機能障害を有する患者及び8例の中等度肝機能障害を有す患者におけるオシメルチニブのCL/F及び曝露量は、1216例の肝機能が正常な患者における値と同程度であった。この結果は、上記臨床薬理試験の成績と一貫していた<sup>43)</sup>。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (2) 肝機能障害患者 9.3.1重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者」の項参照）

### (2) 腎機能障害者における薬物動態（外国人データを含む）

1) 母集団薬物動態解析の結果、オシメルチニブのCL/F及び曝露量は、593例の軽度腎機能障害（クレアチニンクリアランス [CLcr] が60mL/min以上、90mL未満）を有す進行非小細胞肺癌患者、254例の中等度腎機能障害（CLcrが30mL/min以上、60mL未満）を有す患者及び5例の重度腎機能障害（CLcrが15mL/min以上、30mL未満）を有す患者及び502例の腎機能が正常（CLcrが90mL/min以上）な患者（健康被験者の30例を含む）とで同程度であった。なお、CLcrが15mL/min未満の末期腎機能障害患者又は透析患者は臨床試験に組み入れられていない<sup>44)</sup>。

2) 腎機能が正常（CLcrが90mL/min以上）な進行固形癌患者（8例）及び重度（CLcrが30mL/min未満）の腎機能障害を有する進行固形癌患者（7例：透析患者は含まれていない）に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブのC<sub>max</sub>及びAUCは腎機能正常者に比べ重度腎機能障害者においてそれぞれ19%（90%信頼区間：-31%～107%）及び85%（90%信頼区間：-6%～264%）高値を示した<sup>45)</sup>。

11. その他  
該当資料なし



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。【8.1、9.1.1、11.1.1参照】
- 1.3 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。【9.1.1参照】

#### <解説>

- 1.1 重大な副作用等の発現に際して、他の医療機関への搬送要否の判断を含め、迅速な臨床検査の実施等による的確な診断及び適切な対応が可能な医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与を行うことが適切と考え、本項を設定した。  
本剤を安全に使用するため、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インフォームドコンセントや情報提供の徹底が必要であり、また、より適切な管理の下での使用が必要である。
- 1.2 本剤との関連性を否定できない間質性肺疾患が報告されており、死亡に至った症例も報告されている。そのため、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状の観察及び胸部CT検査、胸部X線検査の実施等を十分に行うことで、早期に間質性肺疾患を診断し投与中止等適切な処置が行われるよう本項を設定した。初期症状を早期に把握するため、これらの初期症状があらわれた場合には、速やかに連絡するよう患者に説明を行うこと。また、従来のEGFR-TKIと同様、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理下での観察を十分に行うこと。本剤の投与期間と間質性肺疾患発現時期との関連性は特定されていないことから、治療初期のみならず、投与中は継続して十分な経過観察を行うこと。  
発現時期に関する詳細は、『タグリッソ 適正使用ガイド』を参照すること。  
本剤投与後に発現した間質性肺疾患の詳細は、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由、6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者、8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項を参照すること。
- 1.3 本剤投与の可否を判断するために、間質性肺疾患の合併又は既往歴に関する投与開始前の検査及び問診が重要と考えたため、注意喚起を行うこととした。  
（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意（1）合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性【9.5参照】

#### <解説>

- 2.1 医薬品の一般的注意事項として設定した。  
本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、過敏症が発現する可能性が高いと考えられる。本剤には以下の成分が含まれているので、本剤の投与に際しては、問診等を行い、これらの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。

主成分： オシメルチニブメシル酸塩

添加剤： D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄

2.2 雌ラットに妊娠2日から分娩後6日まで本剤を投与した際の胚・胎児への影響を検討するための胚・胎児発生に関する試験において、臨床曝露量と同程度の曝露量で胎児及び出生児の生存率低下が認められている。また、ラット以外の動物種を用いた胚・胎児試験は未実施のため催奇形性に関する検討が十分ではないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に関しては、本剤は投与しないこと。

(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項参照)

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

**8.1** 間質性肺疾患があらわれることがあるので、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。必要に応じて、動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)、動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO<sub>2</sub>)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]

**8.2** QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム、カルシウム等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。[9.1.2、11.1.2参照]

**8.3** 血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]

**8.4** 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

#### <解説>

8.1 本剤との関連性を否定できない間質性肺疾患が報告されており、死亡に至った症例も報告されている。本剤投与後は間質性肺疾患の発現に十分留意すること。

間質性肺疾患の重症化を最小限に留めるため、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認や定期的に胸部画像検査(CT検査、X線検査等)を行い、必要に応じて動脈血酸素分圧(PaO<sub>2</sub>)、動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO<sub>2</sub>)、肺拡散能力(DLco)等の検査を実施し、早期の診断と治療に努めること。異常が認められた場合には、本剤の投与を速やかに中止するとともに、ステロイド治療等の適切な処置を実施すること。他の病因との鑑別診断を行い、間質性肺疾患と診断された場合は本剤の投与を中止すること。

間質性肺疾患が疑われる場合には、『タグリッソ 適正使用ガイド』を参照の上、適切な処置及び治療を行うこと。

(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 1. 警告内容とその理由、6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者、8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.2 本剤との関連性を否定できないQT間隔延長が報告されており、本剤投与によりQT間隔延長が発現するおそれがある。定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。QT間隔延長があらわれた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。QT間隔延長の対処方法については、『タグリッソ 適正使用ガイド』を参照すること。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者、8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.3 本剤との関連性を否定できない血液毒性が報告されており、本剤投与により血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血が発現するおそれがある。重篤化を防ぐため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.4 本剤との関連性を否定できない肝機能障害が報告されており、本剤投与によりALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害が発現するおそれがある。重篤化を防ぐため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、8.1、11.1.1参照]

##### 9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

#### <解説>

9.1.1 本剤との関連性を否定できない間質性肺疾患が報告されており、死亡に至った症例も報告されている。間質性肺疾患を合併又は既往歴を有する患者に投与した場合、本剤投与により間質性肺疾患が重症化し、死亡に至るおそれがあることから本項を設定した。

なお、間質性肺疾患、薬剤性間質性肺疾患、ステロイド治療を必要とした放射線性肺臓炎の既往歴を有する、又は活動期間質性肺疾患のエビデンスがみられる患者は国際共同第I/II相試験D5160C00001（AURA試験）の第II相部分、国際共同第II相試験D5160C00002（AURA2試験）、国際共同第III相試験D5160C00003（AURA3試験）、国際共同第III相試験D5160C00007（FLAURA試験）及び国際共同第III相試験D5164C00001（ADAURA試験）に組み入れられておらず、これらの患者における安全性は確立されていない。

一般に、既存の肺病変（とくに間質性肺炎）は間質性肺疾患のリスク因子と言われている（日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き）。間質性肺疾患を合併する患者又はその既往歴のある患者へ本剤を投与する際には、間質性肺疾患の初期症状の確認と定期的な胸部画像検査を実施し、間質性肺疾患の発現及び増悪に十分留意すること。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 1. 警告内容とその理由、5. 重要な基本的注意とその理由、8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1.2 下記のいずれかの基準に該当する患者は国際共同第I/II相試験D5160C00001（AURA試験）の第II相部分、国際共同第II相試験D5160C00002（AURA2試験）、国際共同第III相試験D5160C00003（AURA3試験）、国際共同第III相試験D5160C00007（FLAURA試験）及び国際共同第III相試験D5164C00001（ADAURA試験）に組み入れられておらず、これらの患者における安全性は確立されていない。本剤投与によりQT間隔延長が発現するおそれがあるため、QT間隔延長のおそれ又は既往歴のある患者へ投与する際には、定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。

1. 3回の心電図測定から得た平均安静時補正QT間隔（QTc）が470msecを超える患者
2. 安静時心電図の心拍リズム、伝導、波形において、臨床的に重大な異常が認められる患者。例えば完全左脚ブロック、第3度房室ブロック、第2度房室ブロック、PR間隔250msecを超える患者
3. QTc延長又は不整脈誘発のリスクを高める因子を有する患者。例えば、心不全、低カリウム血症、先天性QT延長症候群が認められる患者、第一度近親者内でQT延長症候群の家族歴を有する患者又は40歳未満での原因不明の突然死の家族歴を有する患者、QT間隔を延長させることが知られている併用薬を使用する患者  
（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由、8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

(2) 腎機能障害患者  
設定されていない

(3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

血漿中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

<解説>

9.3.1 本剤は主に肝で代謝され、肝機能障害のある患者では本剤の曝露量に影響を及ぼすおそれがある。臨床試験においては重度の肝機能障害のある患者への投与時の安全性に関する情報が十分には得られていない。なお、海外臨床試験（D5160C00008試験）にて、軽度（Child Pugh A; n=7）あるいは中等度（Child Pugh B; n=5）の肝機能障害のある進行固形癌患者と、肝機能が正常な患者（n=10）を比較した結果、本剤の曝露量の増加は認められなかった。また、AURA試験、AURA2試験、AURA3試験及びFLAURA試験で得られた成績を併合して実施した母集団薬物動態解析（1367例）の結果、軽度あるいは中等度の肝機能障害患者における本剤の曝露量は肝機能が正常な患者と同程度であった。さらに、国際共同第I/II相試験D5160C00001（AURA試験）、国際共同第II相試験D5160C00002（AURA2試験）、国際共同第III相試験D5160C00003（AURA3試験）及び国際共同第III相試験D5160C00007（FLAURA試験）において、肝機能が正常の患者、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者におけるすべての有害事象、Grade 3以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、肝機能が正常の患者と軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者との間で明確な差異は認められなかった。

（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者（1）肝機能障害患者における薬物動態」の項参照）

<参考>

AURA試験、AURA2試験、AURA3試験及びFLAURA試験では以下の患者は除外されている。

1. 肝転移がない場合、ALTが基準値上限の2.5倍を超える患者又は肝転移がある場合、基準値上限の5倍を超える患者
2. 肝転移がない場合、ASTが基準値上限の2.5倍を超える患者又は肝転移がある場合、基準値上限の5倍を超える患者
3. 肝転移がない場合、総ビリルビンが基準値上限の1.5倍を超える患者  
ジルベール症候群（非抱合型高ビリルビン血症）と確認されている場合又は肝転移がある場合、基準値上限の3倍を超える患者

ADAURA試験では以下の患者は除外されている。

1. ALTが基準値上限の2.5倍を超える患者
2. ASTが基準値上限の2.5倍を超える患者
3. 総ビリルビンが基準値上限の1.5倍を超える患者  
ジルベール症候群（非抱合型高ビリルビン血症）と確認されている場合、基準値上限の3倍を超える患者

(4) 生殖能を有する者

**9.4 生殖能を有する者**

**9.4.1** 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

**9.4.2** パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラット及びビイヌにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄性生殖器の変化（精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少等）が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄受胎能への影響が認められている。

<解説>

9.4.1 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項参照。

9.4.2 ラット3ヵ月間反復投与毒性試験で雄受胎能について検討したところ、本剤を40/20mg/kg 1日1回、3ヵ月間反復経口投与された雄性Han Wistarラット群において、交配した無処置の雌で胚の生存着床数の減少及び着床前胚損失率の増加が認められた。また、ラット及びビイヌ反復投与毒性試験において精巣への影響が認められ、EGFRは精巣に発現しており、精子形成の調節にEGFが関与していることが報告されていること<sup>46) 47)</sup>等を考慮すると、本剤は雄受胎能に悪影響を及ぼす可能性がある。男性患者に本剤を投与する場合には本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも4ヵ月は避妊を行うこと。

(5) 妊婦

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量に相当する用量から胚死亡、胎児重量の減少、胎児及び出生児の生存率低下、並びに成長抑制が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から卵巣の黄体変性、子宮及び膈の上皮菲薄化、炎症又は変性、並びに雌受胎能への影響が認められている。[2.2、9.4.1参照]

<解説>

雌ラットに妊娠2日から分娩後6日まで本剤を投与した際の胚・胎児への影響を検討するための試験において臨床曝露量と同程度の曝露量での生存率低下が認められている。また、ラット以外の動物種を用いた胚・胎児試験は未実施のため催奇形性に関する検討が十分ではないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、本剤は投与しないこと。妊娠可能な女性に本剤を投与する場合には、本剤投与中及び投与終了後少なくとも6週間は避妊を行うよう指導すること。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 2. 禁忌内容とその理由、6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (4) 生殖能を有する者」の項参照）

(6) 授乳婦

**9.6 授乳婦**

授乳しないことが望ましい。本剤又は本剤の代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明であるが、動物実験（ラット）で授乳中の母動物へ本剤を投与した際、本剤及び本剤の代謝物が授乳された児に検出され、成長及び生存への悪影響が認められている。

<解説>

本剤あるいはその代謝物のヒト乳汁中への移行を検討する試験は実施していないが、妊娠中あるいは初期授乳中の雌性ラットに本剤を投与した際に、成長率低下や新生児死亡が認められた。授乳中の子供へのリスクを考慮し、授乳しないことが望ましい。

(7) 小児等

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児等を対象とした試験は実施していないことから本項を設定した。

(8) 高齢者

**9.8 高齢者**

副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

<解説>

年齢18歳以上の成人（日本では20歳以上）を対象として、年齢別〔65歳未満（224例）、65歳以上75歳未満（133例）及び75歳以上（54例）〕に本剤の安全性プロファイルを評価した結果、有害事象の発現率は3群間で同程度であった。しかし、高年齢群ではCTCAE Grade 3以上の有害事象の発現率が高く、65歳未満の患者の27.7%、65歳以上75歳未満の患者の28.6%、75歳以上の患者の38.9%にGrade 3以上の有害事象が発現した。

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いと考えられる。高齢者へ投与する際には、患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。

7. 相互作用

**10. 相互作用**

本剤は主にCYP3A1により代謝される。また、本剤はBreast Cancer Resistance Protein (BCRP) 及びP糖蛋白質 (P-gp) を阻害することが示されている。〔16.4、16.7.2、16.7.3参照〕

<解説>

*In vitro*試験結果から、本剤を強力なCYP3A誘導剤と併用投与したとき、本剤の曝露量は低下する可能性が示唆された。また、*in vitro*試験において、本剤がBCRPを阻害することが示された。また、進行NSCLC患者を対象に本薬をP-gpの基質であるフェキシソフェナジンと併用して投与したとき、フェキシソフェナジンのAUC及びC<sub>max</sub>はそれぞれ増加し、本薬がP-gpを阻害することが示された。

(VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響、6. 代謝)の項参照)

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導剤 フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort）等 [16.7.1参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	左記薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 フェキソフェナジン、ジゴキシン、ダビガトランエテキシラート、アリスキレン等 [16.7.2参照]	副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態をよく観察して、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のP-gp阻害作用により、左記薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン、サラゾスルファピリジン等 [16.7.3参照]	副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態をよく観察して、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のBCRP阻害作用により、左記薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン、プロカインアミド、オンダンセトロン、クラリスロマイシン等	QT間隔延長を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

<解説> 29) 30) 31) 48)

## &lt;CYP3A誘導剤&gt;

EGFR-TKIIによる治療後に進行が認められたEGFR変異陽性NSCLC患者を対象に、本剤反復経口投与後の定常状態における本剤の曝露量（ $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss}$ ）に対するCYP3Aの強力な誘導剤であるリファンピシン（反復経口投与）の影響を評価するため、臨床薬理試験（D5160C00013）を実施した。その結果を表1に示す。リファンピシン（600mg 1日1回）と本剤を80mg 1日1回21日間反復投与したところ、単独投与したときの値に比べ本剤の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss}$ はそれぞれ約73%及び約78%低下した。以上の結果より、本剤を強力なCYP3A誘導剤と併用する場合には、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。

なお、リファンピシンが本剤の体内動態に及ぼす影響が発現する時期及び消失する時期について評価したところ、リファンピシンによる酵素誘導は投与7日で既に認められ、リファンピシンの投与中止後3週でほぼ消失していることが示唆された。リファンピシンの投与中止後4週における本剤の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss}$ は、リファンピシンの投与を開始する前の値と同程度であることが確認されている。

（Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

表1 リファンピシン併用による本剤の $C_{ss,max}$ 及び $AUC_{ss}$ に対する影響  
（D5160C00013、薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	処置 <sup>a</sup>	例数	幾何最小二乗平均	比 (%)	90%信頼区間 (%)
$AUC_{ss}$ (nM・h)	本剤単独投与	38	10730	-	-
	本剤とリファンピシンとの併用投与	32	2313	21.55	(19.50,23.83)
$C_{ss,max}$ (nM)	本剤単独投与	38	572.9	-	-
	本剤とリファンピシンとの併用投与	32	155.6	27.16	(24.36,30.29)

a 第1日～第28日に本剤を80mgの用量で1日1回反復経口投与し、第29日～第49日に本剤（用量：80mg）をリファンピシン（用量：600mg）と併用して1日1回反復経口投与した。

<P-gpの基質となる薬剤>

進行NSCLC患者 (n=24) を対象に本剤80mgをP-gpの基質であるフェキソフェナジン (120mg) と併用して単回投与したとき、フェキソフェナジンのAUC及びC<sub>max</sub>はそれぞれ56% (90%信頼区間: 35%~79%) 及び76% (90%信頼区間: 49%~108%) 増加した。また、本剤80mg/日を反復投与した後、フェキソフェナジン (120mg) を併用投与したとき、フェキソフェナジンのAUC及びC<sub>max</sub>はそれぞれ27% (90%信頼区間: 11%~46%) 及び25% (90%信頼区間: 6%~48%) 増加した。以上の結果より、本剤をP-gpの基質となる薬剤と併用する場合には、併用薬の曝露量の増加を示唆する兆候がないか、十分に観察する必要がある。

(Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

<BCRPの基質となる薬剤>

*In vitro*試験において、本剤がBCRPを阻害することが示された。EGFR-TKIによる治療後に進行が認められたEGFR変異陽性NSCLC患者を対象に、本剤とBCRPの代表的基質であるロスバスタチンを併用したときのロスバスタチンの曝露量 (C<sub>max</sub>及びAUC) に対する本剤の影響を評価するため、臨床薬理試験 (D5160C00019) を実施した。その結果を表2に示す。投与1日及び32日にロスバスタチン20mgを単回投与し、投与4日~34日に本剤80mgを1日1回反復投与したところ、ロスバスタチンのAUC及びC<sub>max</sub>は単独投与に比べて、それぞれ約35%及び約72%増加した。以上の結果より、本剤をBCRPの基質となる薬剤と併用する場合には、併用薬の曝露量の増加を示唆する兆候がないか、十分に観察する必要がある。

(Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)

表2 本剤併用によるロスバスタチンのC<sub>max</sub>及びAUCに対する影響  
(D5160C00019、薬物動態解析対象集団)

薬物動態パラメータ	処置 <sup>a</sup>	例数	幾何最小二乗平均	比 (%)	90%信頼区間 (%)
AUC (ng・h/mL)	ロスバスタチン単独投与	31	138.7	-	-
	ロスバスタチンと本剤との併用投与	32	186.7	134.63	(115.41,157.07)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	ロスバスタチン単独投与	42	13.85	-	-
	ロスバスタチンと本剤との併用投与	39	23.80	171.92	(145.94,202.53)

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

<QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤>

国際共同第II相試験D5160C00002 (AURA2試験) において本剤単回投与時及び反復投与後の定常状態時にデジタルECGを頻回測定し、血漿中未変化体濃度とQTc間隔との関係性を評価した解析に基づくと、本剤80mgで予測される薬剤に関連するQTc間隔の延長は14.2ms (90%信頼区間の上限値15.8ms) であった。

本剤はQT間隔を延長させるおそれがあるため、QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤と併用する場合には、それらの作用の増強に注意すること。



## 8. 副作用

### 副作用の概要

EGFRチロシンキナーゼ阻害薬による治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験（AURA3試験）において、安全性評価対象症例279例（日本人41例を含む）中236例（84.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等87例（31.2%）、下痢86例（30.8%）、爪の障害（爪囲炎を含む）63例（22.6%）、皮膚乾燥・湿疹等53例（19.0%）等であった。また、日本人集団では41例中39例（95.1%）に副作用が認められ、主な副作用は、爪の障害（爪囲炎を含む）20例（48.8%）、下痢14例（34.1%）、発疹・ざ瘡等14例（34.1%）、間質性肺疾患3例（7.3%）等であった。（2016年9月までの集計）

化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験（FLAURA試験）において、安全性評価対象症例279例（日本人65例を含む）中253例（90.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等152例（54.5%）、下痢138例（49.5%）、皮膚乾燥・湿疹等93例（33.3%）、爪の障害（爪囲炎を含む）91例（32.6%）等であった。また、日本人集団では65例中64例（98.5%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等45例（69.2%）、下痢37例（56.9%）、爪の障害（爪囲炎を含む）35例（53.8%）、間質性肺疾患8例（12.3%）等であった。（効能・効果の一部変更承認時）

病理病期IB～IIIA期のEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の術後患者を対象とした国際共同第III相試験（ADAURA試験）において、安全性評価対象症例337例（日本人46例を含む）中308例（91.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢135例（40.1%）、爪囲炎83例（24.6%）、皮膚乾燥71例（21.1%）、そう痒症60例（17.8%）、口内炎53例（15.7%）、ざ瘡様皮膚炎35例（10.4%）等であった。また、日本人集団では46例中45例（97.8%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢21例（45.7%）、爪囲炎21例（45.7%）、皮膚乾燥19例（41.3%）、口内炎13例（28.3%）、ざ瘡様皮膚炎12例（26.1%）、間質性肺疾患6例（13.0%）等であった。（効能・効果の一部変更承認時）。副作用の頻度については、国際共同第III相試験（AURA3試験、FLAURA試験及びADAURA試験）で本剤80mgの投与を受けた895例の併合成績に基づき記載した。

### <解説>

初回承認時に、国際共同第I/II相試験D5160C00001（AURA試験）の第II相部分及び国際共同第II相試験D5160C00002（AURA2試験）の併合成績において、本剤を投与した安全性解析対象症例411例中（うち日本人患者80例）355例（うち日本人患者75例）に認められた副作用に基づき記載した。

効能追加承認時、第II相併合解析の結果と国際共同第III相試験D5160C00003（AURA3試験）\*あるいは国際共同第III相試験D5160C00007（FLAURA試験）\*結果とを比較した結果、新たに注意喚起すべき安全性上の懸念は認められなかった。また、全本剤投与集団では、国際共同第III相試験D5164C00001（ADAURA試験）\*のデータの併合に伴う副作用の発現頻度（全体又は重症度別）に臨床的に意義のある変化は認められなかった。よって、最新の情報を提供することを目的に、AURA3試験、FLAURA試験及びADAURA試験における副作用の概要の記載に変更し、当該3試験の併合成績より重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度を再集計した。

\*各試験のデータロック：AURA3試験：2016年9月2日、FLAURA試験：2017年6月12日、ADAURA試験：2021年2月1日

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

<p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 間質性肺疾患</b> (3.2%)          間質性肺炎、肺臓炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 [1.2、8.1、9.1.1参照]</p> <p><b>11.1.2 QT間隔延長</b> (7.0%) [8.2、9.1.2参照]</p> <p><b>11.1.3 血小板減少</b> (9.2%)、<b>好中球減少</b> (8.3%)、<b>白血球減少</b> (10.8%)、<b>貧血</b> (4.5%) [8.3参照]</p> <p><b>11.1.4 肝機能障害</b> (8.3%)          ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。 [8.4参照]</p> <p><b>11.1.5 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)</b> (頻度不明)、<b>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)</b> (頻度不明)、<b>多形紅斑</b> (0.3%)</p> <p><b>11.1.6 うっ血性心不全</b> (頻度不明)、<b>左室駆出率低下</b> (頻度不明)</p>
---

<解説>

11.1.1 国際共同第III相試験D5160C00007 (FLAURA試験) (n=279)において、因果関係が否定できない間質性肺疾患 (MedDRA基本語「間質性肺疾患」及び「肺臓炎」) が10例 (うち日本人患者8例) 報告され、国際共同第III相試験D5160C00003 (AURA3試験) (n=279) では10例 (うち日本人患者3例)、国際共同第III相試験D5164C00001 (ADAURA試験) \* (n=337) では9例 (うち日本人患者6例) 報告された。当該3試験を併合した結果、3.2% (29/895例) の間質性肺疾患が報告された。このうちAURA3試験で2例 (いずれも日本人以外) が死亡に至っており、FLAURA試験及びADAURA試験では死亡例は報告されていない。  
 \*各試験のデータロック : AURA3試験 : 2016年9月2日、FLAURA試験 : 2017年6月12日、ADAURA試験 : 2021年2月1日  
 間質性肺疾患様事象の合併及び既往歴の有無等を確認し、適応患者の選択を慎重に行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うことが重要である。  
 間質性肺疾患が疑われる場合には、『タグリッソ 適正使用ガイド』を参照の上、適切な処置及び治療を行うこと。

<CTCAE Grade表>

CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺臓炎	症状がない ; 臨床所見又は検査所見のみ ; 治療を要さない	症状がある ; 内科的治療を要する ; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある ; 身の回りの日常生活動作の制限 ; 酸素を要する	生命を脅かす ; 緊急処置を要する (例 : 気管切開/挿管)	死亡

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版より引用

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 1. 警告内容とその理由、5. 重要な基本的注意とその理由、6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

11.1.2 国際共同第III相試験D5160C00003 (AURA3試験)、国際共同第III相試験D5160C00007 (FLAURA試験) 及び国際共同第III相試験D5164C00001 (ADAURA試験) \*の併合成績 (n=895) において、因果関係が否定できないQT間隔延長 (MedDRA基本語「心電図QT延長」及び「心電図QT間隔異常」) が63例報告された。また、国際共同第I/II相試験D5160C00001 (AURA試験)、国際共同第II相試験D5160C00002 (AURA2試験)、国際共同第III相試験D5160C00003 (AURA3試験)、国際共同第III相試験D5160C00007 (FLAURA試験) 及び国際共同第III相試験D5164C00001 (ADAURA試験) \*の併合成績 (n=1,479) における、投与期間中のQTcF間隔を表に示す。なお、QT間隔延長の臨床上の重大な影響 (トルサード・ド・ポアント [Torsade de pointes]、突然死、心室性頻脈、心室細動、心室粗動、失神等のリスクの増加との関連性) は認められていない。QT間隔延長が疑われる場合には、『タグリッソ 適正使用ガイド』を参照の上、適切な処置及び治療を行うこと。  
 \*各試験のデータロック : AURA試験及びAURA2試験 : 2016年11月1日、AURA3試験 : 2016年9月2日、FLAURA試験 : 2017年6月12日、ADAURA試験 : 2021年2月1日

表 国際共同第I/II相試験D5160C00001 (AURA試験)、国際共同第II相試験D5160C00002 (AURA2試験)、国際共同第III相試験D5160C00003 (AURA3試験)、国際共同第III相試験D5160C00007 (FLAURA試験) 及び国際共同第III相試験D5164C00001 (ADAURA試験) の併合成績における投与期間中のQTcF間隔

	日本人患者 (n=276)	全症例 (n=1,479)
投与期間中のQTcF値		
>450msec <sup>※2</sup>	110 (39.9)	448 (30.3)
>480msec <sup>※2</sup>	14 (5.1)	61 (4.1)
>500msec <sup>※2</sup>	3 (1.1)	11 (0.7)
投与期間中のQTcF延長 <sup>※1</sup>		
>30msec <sup>※2</sup>	108 (39.1)	594 (40.2)
>60msec <sup>※2</sup>	9 (3.3)	48 (3.2)
>90msec <sup>※2</sup>	0	5 (0.3)
投与期間中のQTcF値及びQTcF延長 <sup>※1</sup>		
QTcF>450msecかつQTcF延長>30msec <sup>※2</sup>	64 (23.2)	269 (18.2)
QTcF>500msecかつQTcF延長>60msec <sup>※2</sup>	2 (0.7)	6 (0.4)
投与期間中のQTcF短縮 <sup>※1</sup>		
>30msec <sup>※2</sup>	9 (3.3)	76 (5.1)
>60msec <sup>※2</sup>	1 (0.4)	11 (0.7)
>90msec <sup>※2</sup>	0	5 (0.3)

QTcFはFridericia法により補正した。

例数 (%)

ベースラインはベースライン評価の平均値である

※1：ベースラインから投与期間中の各測定時点までの変化。

※2：例数は各分類とも累積数とした。

<CTCAE Grade表>

CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
心電図QT補正間隔延長	QTc 450-480ms	QTc 481-500ms	少なくとも2回の 心電図で QTc $\geq$ 501ms	QTc $\geq$ 501ms 又はベースラインから >60msの変化があり、 Torsade de pointes、多型 性心室頻拍、重篤な不整脈 の徴候/症状のいずれかを認 める	—

ms ; msec (ミリ秒)

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版より引用

(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由、6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

11.1.3 国際共同第III相試験D5160C00003 (AURA3試験)、国際共同第III相試験D5160C00007 (FLAURA試験) 及び国際共同第III相試験D5164C00001 (ADAURA試験) \*の併合成績 (n=895) において認められた、因果関係が否定できない血小板減少が82例、好中球減少が74例、白血球減少が97例、貧血が40例報告された。

\*各試験のデータロック：AURA3試験：2016年9月2日、FLAURA試験：2017年6月12日、ADAURA試験：2021年2月1日

血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血が疑われる場合には、『タグリッソ 適正使用ガイド』を参照の上、適切な処置及び治療を行うこと。

(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

11.1.4 国際共同第Ⅲ相試験D5160C00003（AURA3試験）、国際共同第Ⅲ相試験D5160C00007（FLAURA試験）及び国際共同第Ⅲ相試験D5164C00001（ADAURA試験）\*の併合成績（n=895）において認められた、因果関係が否定できない肝機能障害が74例（MedDRA基本語「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」49例、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」47例、「血中ビリルビン増加」10例、「肝機能異常」6例、「高ビリルビン血症」3例、「薬物性肝障害」1例、「肝障害」1例）報告された。

\*各試験のデータロック：AURA3試験：2016年9月2日、FLAURA試験：2017年6月12日、ADAURA試験：2021年2月1日

肝機能障害が疑われる場合には、『タグリッソ 適正使用ガイド』を参照の上、適切な処置及び治療を行うこと。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.5 国際共同第Ⅲ相試験D5160C00003（AURA3試験）、国際共同第Ⅲ相試験D5160C00007（FLAURA試験）及び国際共同第Ⅲ相試験D5164C00001（ADAURA試験）\*の併合成績（n=895）において認められた、因果関係が否定できない多形紅斑が3例報告された。

\*各試験のデータロック：AURA3試験：2016年9月2日、FLAURA試験：2017年6月12日、ADAURA試験：2021年2月1日

多形紅斑が疑われる場合には、『タグリッソ 適正使用ガイド』を参照の上、適切な処置及び治療を行うこと。

また、国内及び海外症例の集積状況を踏まえ、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）について、重大な副作用として注意喚起を行うこととした。

11.1.6 国内症例の集積状況を踏まえ、うっ血性心不全、左室駆出率低下について、重大な副作用として注意喚起を行うこととした。

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹・ざ瘡等（41.1%）、皮膚乾燥・湿疹等（26.4%）、爪の障害（爪囲炎を含む）（30.6%）、そう痒症（15.1%）	脱毛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱、じん麻疹	皮膚潰瘍、多毛症、爪痛、皮膚疼痛、皮膚変色、皮膚感染、皮脂欠乏性湿疹、過角化、光線過敏性反応、毛細血管拡張症、蜂巣炎、皮膚反応	毛髪障害、毛質異常、皮膚囊腫、黄色板腫、斑、裂傷、皮膚擦過傷、メラノサイト性母斑、皮膚血管炎
消化器	下痢（40.1%）、口内炎（24.5%）	嘔吐、食欲減退、便秘、口内乾燥、腹痛、消化不良	口唇炎、舌痛、腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、口腔咽頭痛、鼓腸、心窩部不快感	口唇びらん、口腔知覚不全、食道痛、胃腸炎、呼気臭、便意切迫、肛門周囲痛、痔出血
血液			リンパ球減少症	活性化部分トロンボプラスチン時間延長、内出血発生の増加傾向、播種性血管内凝固、血球減少症、脾臓梗塞
神経		味覚異常、頭痛	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、脳梗塞、めまい、回転性めまい、異常感覚、感覚鈍麻	振戦、体位性めまい、記憶障害、構語障害、知覚過敏

	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
眼		眼乾燥、結膜炎、霧視	眼瞼炎、角膜炎、白内障、流涙増加、眼刺激、羞明、視力低下、視力障害、眼そう痒症、眼精疲労	黄斑浮腫、網膜出血、眼感染、夜盲、眼の異物感
呼吸器		鼻乾燥、鼻出血、咳嗽	呼吸困難、気管支炎、肺感染、ウイルス性上気道感染、肺塞栓症、インフルエンザ、鼻漏、鼻の炎症、咽頭炎、気胸、湿性咳嗽、発声障害、鼻炎、咽喉乾燥、喉頭痛、しゃっくり	細菌性肺炎、鼻粘膜障害、咽頭出血、咽頭潰瘍、気縦隔症、胸膜炎、労作性呼吸困難
循環器		駆出率減少	非心臓性胸痛、動悸	房室ブロック
腎臓		クレアチニン増加	頻尿、尿路感染、腎機能障害、血尿、排尿困難	膀胱炎、腎結石症
全身		疲労、無力症、倦怠感	発熱、末梢性浮腫、四肢膿瘍、顔面浮腫	悪寒、ほてり
筋骨格系		筋痙縮、筋肉痛、四肢痛、関節痛	背部痛、筋骨格硬直、頸部痛	筋骨格痛、足変形、骨盤痛
感染症				耳感染、外耳炎、乳頭炎
代謝及び栄養障害			高カリウム血症、低カリウム血症、脱水、高血糖	低リン酸血症、高コレステロール血症
精神障害				うつ病、錯乱状態、幻覚、易刺激性
血管障害			深部静脈血栓症、高血圧	静脈炎
泌尿器・生殖器				外陰腔痛
その他		体重減少、ALP 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	低アルブミン血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症	高リパーゼ血症、アミラーゼ増加、血中コレステロール増加

<解説>

国際共同第I/II相試験D5160C00001 (AURA試験)の第II相部分及び国際共同第II相試験D5160C00002 (AURA2試験)の併合成績で認められた事象のうち、重大な副作用に含まれる事象を除いた事象を「その他の副作用」の項に記載した。国際共同第III相試験D5160C00003 (AURA3試験)、国際共同第III相試験D5160C00007 (FLAURA試験)及び国際共同第III相試験D5164C00001 (ADAURA試験)で新たに注意喚起すべき安全性上の懸念は認められなかったことから、発現頻度はAURA3試験、FLAURA試験及びADAURA試験の併合成績 (n=895)より算出している。なお、本項はMedDRA基本語を元に集計しており、発疹やざ瘡様皮膚炎等、医学的に大きく異ならないと考えられるものは複数の事象を同一事象として集計している。

◆副作用頻度一覧表

表に安全解析対象症例895例において認められた副作用一覧を示す。

表 国際共同第III相試験 D5160C00003(AURA3 試験)、国際共同第III相試験 D5160C00007(FLAURA 試験) 及び国際共同第III相試験 D5164C00001 (ADAURA 試験) の併合成績における副作用の発現頻度一覧 発現例数 (頻度 (%))

副作用 (MedDRA基本語)	全症例 (N=895)		日本人患者 (N=152)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
<b>副作用発現例数</b>	<b>797 (89.1)</b>	<b>104 (11.6)</b>	<b>148 (97.4)</b>	<b>30 (19.7)</b>
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>123 (13.7)</b>	<b>1 (0.1)</b>	<b>22 (14.5)</b>	<b>0</b>
血小板減少症	47 (5.3)	0	5 (3.3)	0
白血球減少症	41 (4.6)	0	5 (3.3)	0
好中球減少症	41 (4.6)	1 (0.1)	1 (0.7)	0
貧血	40 (4.5)	0	15 (9.9)	0
リンパ球減少症	6 (0.7)	0	0	0
低プロトロンビン血症	1 (0.1)	0	0	0
骨髄抑制	1 (0.1)	0	0	0
<b>心臓障害</b>	<b>23 (2.6)</b>	<b>4 (0.4)</b>	<b>5 (3.3)</b>	<b>2 (1.3)</b>
心不全	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0
心嚢液貯留	3 (0.3)	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	2 (0.2)	0	0	0
心房細動	2 (0.2)	0	1 (0.7)	0
心筋症	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
左房拡大	2 (0.2)	0	0	0
左室機能不全	2 (0.2)	0	0	0
動悸	2 (0.2)	0	0	0
洞性不整脈	2 (0.2)	0	0	0
上室性期外収縮	2 (0.2)	0	0	0
心室性期外収縮	2 (0.2)	0	1 (0.7)	0
急性心筋梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.7)	1 (0.7)
大動脈弁石灰化	1 (0.1)	0	0	0
大動脈弁狭窄	1 (0.1)	0	0	0
上室性不整脈	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
左脚ブロック	1 (0.1)	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.1)	0	0	0
慢性心不全	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.7)	1 (0.7)
伝導障害	1 (0.1)	0	0	0
冠動脈疾患	1 (0.1)	0	0	0
心房拡張	1 (0.1)	0	0	0
期外収縮	1 (0.1)	0	0	0
左室肥大	1 (0.1)	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.1)	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.1)	0	0	0
心室肥大	1 (0.1)	0	0	0
<b>耳および迷路障害</b>	<b>5 (0.6)</b>	<b>0</b>	<b>2 (1.3)</b>	<b>0</b>
回転性めまい	2 (0.2)	0	1 (0.7)	0
耳不快感	1 (0.1)	0	0	0
耳そう痒症	1 (0.1)	0	0	0
耳鳴	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
<b>内分泌障害</b>	<b>1 (0.1)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
甲状腺機能亢進症	1 (0.1)	0	0	0
<b>眼障害</b>	<b>87 (9.7)</b>	<b>1 (0.1)</b>	<b>7 (4.6)</b>	<b>0</b>
ドライアイ	38 (4.2)	0	3 (2.0)	0
霧視	12 (1.3)	0	0	0
眼充血	6 (0.7)	0	0	0
眼そう痒症	5 (0.6)	0	0	0
眼瞼炎	4 (0.4)	0	1 (0.7)	0
白内障	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.7)	0
結膜充血	4 (0.4)	0	2 (1.3)	0
流涙増加	4 (0.4)	0	0	0
視力障害	4 (0.4)	0	0	0
眼痛	2 (0.2)	0	0	0
眼部腫脹	2 (0.2)	0	0	0

副作用 (MedDRA基本語)	全症例 (N=895)		日本人患者 (N=152)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
羞明	2 (0.2)	0	0	0
眼瞼腫脹	2 (0.2)	0	0	0
睫毛乱生	2 (0.2)	0	1 (0.7)	0
眼精疲労	1 (0.1)	0	0	0
結膜出血	1 (0.1)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.1)	0	0	0
角膜びらん	1 (0.1)	0	0	0
眼瞼紅斑	1 (0.1)	0	0	0
眼脂	1 (0.1)	0	0	0
眼刺激	1 (0.1)	0	0	0
眼瞼機能障害	1 (0.1)	0	0	0
眼瞼そう痒症	1 (0.1)	0	0	0
緑内障	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
角膜炎	1 (0.1)	0	0	0
涙液分泌低下	1 (0.1)	0	0	0
水晶体混濁	1 (0.1)	0	0	0
黄斑変性	1 (0.1)	0	0	0
光視症	1 (0.1)	0	0	0
点状角膜炎	1 (0.1)	0	0	0
長睫毛症	1 (0.1)	0	0	0
視力低下	1 (0.1)	0	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.1)	0	0	0
眼球乾燥症	1 (0.1)	0	0	0
<b>胃腸障害</b>	<b>522 (58.3)</b>	<b>24 (2.7)</b>	<b>103 (67.8)</b>	<b>2 (1.3)</b>
下痢	359 (40.1)	16 (1.8)	72 (47.4)	2 (1.3)
口内炎	158 (17.7)	6 (0.7)	53 (34.9)	0
悪心	58 (6.5)	1 (0.1)	6 (3.9)	0
口腔内潰瘍形成	45 (5.0)	0	0	0
嘔吐	31 (3.5)	1 (0.1)	3 (2.0)	0
口内乾燥	28 (3.1)	1 (0.1)	4 (2.6)	0
便秘	23 (2.6)	0	4 (2.6)	0
腹痛	17 (1.9)	1 (0.1)	0	0
アフタ性潰瘍	16 (1.8)	0	1 (0.7)	0
消化不良	13 (1.5)	0	0	0
上腹部痛	12 (1.3)	0	3 (2.0)	0
腹部膨満	8 (0.9)	0	1 (0.7)	0
胃食道逆流性疾患	8 (0.9)	0	1 (0.7)	0
口角口唇炎	7 (0.8)	0	4 (2.6)	0
腹部不快感	4 (0.4)	0	0	0
口唇炎	3 (0.3)	0	1 (0.7)	0
鼓腸	3 (0.3)	0	0	0
歯肉出血	3 (0.3)	0	0	0
舌炎	3 (0.3)	0	2 (1.3)	0
舌痛	3 (0.3)	0	0	0
痔核	3 (0.3)	0	0	0
口腔内痛	3 (0.3)	0	0	0
嚥下障害	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.7)	0
腸炎	2 (0.2)	0	2 (1.3)	0
舌潰瘍	2 (0.2)	0	0	0
口唇のひび割れ	1 (0.1)	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.1)	0	0	0
軟便	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
胃拡張	1 (0.1)	0	0	0
胃炎	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0

副作用 (MedDRA基本語)	全症例 (N=895)		日本人患者 (N=152)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
びらん性胃炎	1 (0.1)	0	0	0
歯肉潰瘍	1 (0.1)	0	0	0
血便排泄	1 (0.1)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.1)	0	0	0
腸重積症	1 (0.1)	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.1)	0	0	0
口腔内出血	1 (0.1)	0	0	0
歯周の炎症	1 (0.1)	0	0	0
吐き戻し	1 (0.1)	0	0	0
<b>一般・全身障害および投与 部位の状態</b>	<b>140 (15.6)</b>	<b>9 (1.0)</b>	<b>25 (16.4)</b>	<b>1 (0.7)</b>
疲労	69 (7.7)	4 (0.4)	5 (3.3)	1 (0.7)
無力症	22 (2.5)	2 (0.2)	1 (0.7)	0
倦怠感	9 (1.0)	0	8 (5.3)	0
粘膜の炎症	9 (1.0)	1 (0.1)	0	0
末梢性浮腫	7 (0.8)	0	2 (1.3)	0
発熱	7 (0.8)	0	6 (3.9)	0
乾燥症	7 (0.8)	0	1 (0.7)	0
末梢腫脹	6 (0.7)	0	1 (0.7)	0
胸部不快感	2 (0.2)	0	0	0
顔面浮腫	2 (0.2)	0	0	0
歩行障害	2 (0.2)	0	0	0
全身性浮腫	2 (0.2)	0	1 (0.7)	0
粘膜乾燥	2 (0.2)	0	0	0
非心臓性胸痛	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
疼痛	2 (0.2)	0	0	0
胸痛	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
粘膜疹	1 (0.1)	0	0	0
顔面痛	1 (0.1)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.1)	0	0	0
粘膜充血	1 (0.1)	0	0	0
<b>肝胆道系障害</b>	<b>14 (1.6)</b>	<b>1 (0.1)</b>	<b>4 (2.6)</b>	<b>0</b>
肝機能異常	6 (0.7)	0	3 (2.0)	0
高ビリルビン血症	3 (0.3)	0	0	0
薬物性肝障害	1 (0.1)	0	0	0
肝臓痛	1 (0.1)	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
肝障害	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
肝損傷	1 (0.1)	0	0	0
<b>免疫系障害</b>	<b>1 (0.1)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
薬物過敏症	1 (0.1)	0	0	0
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>276 (30.8)</b>	<b>7 (0.8)</b>	<b>78 (51.3)</b>	<b>3 (2.0)</b>
爪囲炎	209 (23.4)	4 (0.4)	72 (47.4)	2 (1.3)
結膜炎	20 (2.2)	0	4 (2.6)	0
毛包炎	11 (1.2)	0	0	0
膿疱性皮疹	8 (0.9)	0	0	0
上気道感染	6 (0.7)	0	1 (0.7)	0
歯肉炎	5 (0.6)	0	0	0
爪感染	5 (0.6)	0	0	0
咽頭炎	5 (0.6)	0	1 (0.7)	0
肺炎	4 (0.4)	0	1 (0.7)	0
麦粒腫	3 (0.3)	0	0	0
限局性感染	3 (0.3)	0	0	0
上咽頭炎	3 (0.3)	0	1 (0.7)	0
皮膚感染	3 (0.3)	0	0	0
尿路感染	3 (0.3)	0	0	0
蜂巣炎	2 (0.2)	0	0	0
細菌性尿路感染	2 (0.2)	0	0	0
四肢膿瘍	1 (0.1)	0	0	0
気管支炎	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.7)	1 (0.7)
カンジダ感染	1 (0.1)	0	0	0
慢性扁桃炎	1 (0.1)	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.1)	0	0	0

副作用 (MedDRA基本語)	全症例 (N=895)		日本人患者 (N=152)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
せつ	1 (0.1)	0	0	0
胃腸炎	1 (0.1)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
インフルエンザ	1 (0.1)	0	0	0
下気道感染	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
乳様突起炎	1 (0.1)	0	0	0
細菌性爪床感染	1 (0.1)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.1)	0	0	0
中耳炎	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
鼻炎	1 (0.1)	0	0	0
ばら疹	1 (0.1)	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.1)	0	0	0
気管気管支炎	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
細菌性上気道感染	1 (0.1)	0	0	0
ウイルス性鼻炎	1 (0.1)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.1)	0	0	0
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>10 (1.1)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
挫傷	3 (0.3)	0	0	0
皮膚損傷	3 (0.3)	0	0	0
爪損傷	1 (0.1)	0	0	0
鼻部損傷	1 (0.1)	0	0	0
放射線皮膚損傷	1 (0.1)	0	0	0
交通事故	1 (0.1)	0	0	0
舌損傷	1 (0.1)	0	0	0
<b>臨床検査</b>	<b>254 (28.4)</b>	<b>33 (3.7)</b>	<b>75 (49.3)</b>	<b>17 (11.2)</b>
心電図QT延長	62 (6.9)	8 (0.9)	20 (13.2)	2 (1.3)
白血球数減少	56 (6.3)	1 (0.1)	27 (17.8)	0
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	49 (5.5)	5 (0.6)	16 (10.5)	4 (2.6)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	47 (5.3)	4 (0.4)	15 (9.9)	4 (2.6)
血小板数減少	37 (4.1)	2 (0.2)	11 (7.2)	1 (0.7)
好中球数減少	36 (4.0)	2 (0.2)	11 (7.2)	2 (1.3)
血中クレアチニン増加	31 (3.5)	0	11 (7.2)	0
体重減少	23 (2.6)	0	6 (3.9)	0
駆出率減少	18 (2.0)	4 (0.4)	9 (5.9)	2 (1.3)
血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加	13 (1.5)	1 (0.1)	6 (3.9)	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	10 (1.1)	0	1 (0.7)	0
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	10 (1.1)	4 (0.4)	4 (2.6)	2 (1.3)
血中アルカリホスファ ターゼ増加	9 (1.0)	0	3 (2.0)	0
血中尿素増加	9 (1.0)	0	0	0
抱合ビリルビン増加	8 (0.9)	0	0	0
リンパ球数減少	6 (0.7)	3 (0.3)	5 (3.3)	3 (2.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (0.4)	0	1 (0.7)	0
ヘモグロビン減少	4 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.7)	0
血中非抱合ビリルビン増加	3 (0.3)	0	0	0
好中球百分率減少	3 (0.3)	0	0	0
尿潜血陽性	3 (0.3)	0	1 (0.7)	0
駆出率	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
心電図異常	2 (0.2)	0	0	0
グリコヘモグロビン増加	2 (0.2)	0	0	0
尿中蛋白陽性	2 (0.2)	0	0	0
尿中白血球陽性	2 (0.2)	0	0	0
血中アルブミン減少	1 (0.1)	0	0	0
血中クレアチン増加	1 (0.1)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.1)	0	0	0
血中カリウム増加	1 (0.1)	0	0	0
血圧上昇	1 (0.1)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)	0	0	0
血中トリプシン増加	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0

副作用 (MedDRA基本語)	全症例 (N=895)		日本人患者 (N=152)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
血中尿酸増加	1 (0.1)	0	0	0
腎クリアチニン・クリア ランス減少	1 (0.1)	0	0	0
心電図PR延長	1 (0.1)	0	0	0
心電図PR短縮	1 (0.1)	0	0	0
心電図QT間隔異常	1 (0.1)	0	0	0
心電図異常T波	1 (0.1)	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.1)	0	0	0
肝酵素上昇	1 (0.1)	0	0	0
リンパ球数増加	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.7)	1 (0.7)
平均赤血球容積減少	1 (0.1)	0	0	0
血小板クリット減少	1 (0.1)	0	0	0
尿蛋白	1 (0.1)	0	0	0
尿中赤血球陽性	1 (0.1)	0	0	0
網状赤血球百分率減少	1 (0.1)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
尿沈渣陽性	1 (0.1)	0	0	0
尿中ケトン体陽性	1 (0.1)	0	0	0
尿中白血球エステラーゼ 陽性	1 (0.1)	0	0	0
体重増加	1 (0.1)	0	0	0
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>106 (11.8)</b>	<b>15 (1.7)</b>	<b>25 (16.4)</b>	<b>2 (1.3)</b>
食欲減退	85 (9.5)	8 (0.9)	20 (13.2)	1 (0.7)
高カリウム血症	7 (0.8)	0	3 (2.0)	0
低カリウム血症	7 (0.8)	1 (0.1)	2 (1.3)	0
低カルシウム血症	4 (0.4)	0	0	0
高血糖	3 (0.3)	0	0	0
高マグネシウム血症	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
低ナトリウム血症	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.7)	1 (0.7)
脱水	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
高尿酸血症	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
低アルブミン血症	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
低血糖	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
低蛋白血症	1 (0.1)	0	0	0
<b>筋骨格系および結合組織 障害</b>	<b>64 (7.2)</b>	<b>0</b>	<b>6 (3.9)</b>	<b>0</b>
筋痙縮	21 (2.3)	0	2 (1.3)	0
筋肉痛	16 (1.8)	0	1 (0.7)	0
四肢痛	16 (1.8)	0	1 (0.7)	0
関節痛	9 (1.0)	0	0	0
筋力低下	3 (0.3)	0	0	0
背部痛	2 (0.2)	0	1 (0.7)	0
筋骨格硬直	2 (0.2)	0	1 (0.7)	0
頸部痛	2 (0.2)	0	0	0
関節炎	1 (0.1)	0	0	0
関節可動域低下	1 (0.1)	0	0	0
関節硬直	1 (0.1)	0	0	0
筋攣縮	1 (0.1)	0	0	0
軟部組織腫脹	1 (0.1)	0	0	0
<b>良性、悪性および詳細不明 の新生物（嚢胞およびポ リープを含む）</b>	<b>4 (0.4)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.7)</b>	<b>0</b>
皮膚乳頭腫	2 (0.2)	0	0	0
慢性リンパ性白血病	1 (0.1)	0	0	0
化膿性肉芽腫	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
<b>神経系障害</b>	<b>65 (7.3)</b>	<b>2 (0.2)</b>	<b>27 (17.8)</b>	<b>0</b>
味覚不全	28 (3.1)	0	20 (13.2)	0
頭痛	13 (1.5)	1 (0.1)	3 (2.0)	0
浮動性めまい	9 (1.0)	0	2 (1.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	6 (0.7)	0	6 (3.9)	0
味覚障害	5 (0.6)	0	0	0

副作用 (MedDRA基本語)	全症例 (N=895)		日本人患者 (N=152)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
末梢性ニューロパチー	4 (0.4)	1 (0.1)	0	0
錯感覚	4 (0.4)	0	0	0
異常感覚	2 (0.2)	0	1 (0.7)	0
嗜眠	2 (0.2)	0	0	0
失語症	1 (0.1)	0	0	0
脳梗塞	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
認知障害	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
感覚鈍麻	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
多発ニューロパチー	1 (0.1)	0	0	0
睡眠の質低下	1 (0.1)	0	0	0
三叉神経障害	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
<b>精神障害</b>	<b>10 (1.1)</b>	<b>0</b>	<b>2 (1.3)</b>	<b>0</b>
不眠症	8 (0.9)	0	2 (1.3)	0
リビドー減退	1 (0.1)	0	0	0
気分動揺	1 (0.1)	0	0	0
チック	1 (0.1)	0	0	0
<b>腎および尿路障害</b>	<b>24 (2.7)</b>	<b>0</b>	<b>6 (3.9)</b>	<b>0</b>
蛋白尿	12 (1.3)	0	3 (2.0)	0
頻尿	3 (0.3)	0	1 (0.7)	0
排尿困難	2 (0.2)	0	1 (0.7)	0
腎機能障害	2 (0.2)	0	1 (0.7)	0
尿管管間質性腎炎	2 (0.2)	0	1 (0.7)	0
アルブミン尿	1 (0.1)	0	0	0
血尿	1 (0.1)	0	0	0
尿路出血	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
ケトン尿	1 (0.1)	0	0	0
腎嚢胞	1 (0.1)	0	0	0
腎梗塞	1 (0.1)	0	0	0
尿路障害	1 (0.1)	0	0	0
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>9 (1.0)</b>	<b>0</b>	<b>2 (1.3)</b>	<b>0</b>
外陰腫そう痒症	3 (0.3)	0	0	0
月経障害	2 (0.2)	0	1 (0.7)	0
外陰腫乾燥	2 (0.2)	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
不規則月経	1 (0.1)	0	0	0
陰部そう痒症	1 (0.1)	0	0	0
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障 害</b>	<b>111 (12.4)</b>	<b>8 (0.9)</b>	<b>24 (15.8)</b>	<b>2 (1.3)</b>
鼻出血	27 (3.0)	0	3 (2.0)	0
鼻乾燥	19 (2.1)	0	0	0
間質性肺疾患	16 (1.8)	3 (0.3)	11 (7.2)	1 (0.7)
肺臓炎	13 (1.5)	2 (0.2)	6 (3.9)	0
咳嗽	9 (1.0)	0	1 (0.7)	0
呼吸困難	8 (0.9)	1 (0.1)	0	0
鼻の炎症	5 (0.6)	0	0	0
口腔咽頭痛	5 (0.6)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	5 (0.6)	0	3 (2.0)	0
発声障害	4 (0.4)	0	0	0
鼻漏	4 (0.4)	0	0	0
鼻部不快感	3 (0.3)	0	0	0
湿性咳嗽	3 (0.3)	0	0	0
喘息	2 (0.2)	0	0	0
低酸素症	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.7)	1 (0.7)
鼻閉	2 (0.2)	0	0	0
肺塞栓症	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0
カタル	1 (0.1)	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.1)	0	0	0
喀血	1 (0.1)	0	0	0
しゃっくり	1 (0.1)	0	0	0
喉頭の炎症	1 (0.1)	0	0	0
喉頭痛	1 (0.1)	0	0	0
鼻粘膜びらん	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
鼻粘膜潰瘍	1 (0.1)	0	0	0
胸水	1 (0.1)	0	0	0
気胸	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0



副作用 (MedDRA基本語)	全症例 (N=895)		日本人患者 (N=152)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
肺高血圧症	1 (0.1)	0	0	0
鼻痛	1 (0.1)	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.1)	0	0	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>577 (64.5)</b>	<b>9 (1.0)</b>	<b>120 (78.9)</b>	<b>4 (2.6)</b>
皮膚乾燥	196 (21.9)	2 (0.2)	54 (35.5)	1 (0.7)
ざ瘡様皮膚炎	135 (15.1)	0	50 (32.9)	0
そう痒症	135 (15.1)	1 (0.1)	18 (11.8)	0
斑状丘疹状皮膚疹	68 (7.6)	1 (0.1)	14 (9.2)	1 (0.7)
発疹	50 (5.6)	0	10 (6.6)	0
皮膚亀裂	41 (4.6)	0	9 (5.9)	0
脱毛症	37 (4.1)	0	8 (5.3)	0
丘疹性皮膚疹	37 (4.1)	2 (0.2)	4 (2.6)	0
爪破損	32 (3.6)	0	4 (2.6)	0
斑状皮膚疹	28 (3.1)	1 (0.1)	1 (0.7)	0
爪の障害	25 (2.8)	0	7 (4.6)	0
紅斑性皮膚疹	25 (2.8)	0	6 (3.9)	0
紅斑	24 (2.7)	1 (0.1)	5 (3.3)	0
皮膚剥脱	17 (1.9)	0	4 (2.6)	0
ざ瘡	14 (1.6)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全 症候群	14 (1.6)	0	2 (1.3)	0
爪変色	12 (1.3)	0	1 (0.7)	0
蕁麻疹	12 (1.3)	1 (0.1)	6 (3.9)	1 (0.7)
湿疹	11 (1.2)	0	8 (5.3)	0
丘疹	10 (1.1)	0	0	0
そう痒性皮膚疹	10 (1.1)	0	0	0
爪線状隆起	9 (1.0)	0	1 (0.7)	0
爪甲脱落症	8 (0.9)	0	3 (2.0)	0
皮膚色素過剰	7 (0.8)	0	1 (0.7)	0
皮膚炎	6 (0.7)	0	1 (0.7)	0
色素沈着障害	6 (0.7)	0	1 (0.7)	0
過角化	5 (0.6)	0	0	0
嵌爪	4 (0.4)	0	3 (2.0)	0
爪毒性	4 (0.4)	0	0	0
乾皮症	4 (0.4)	0	0	0
水疱性皮膚炎	3 (0.3)	0	2 (1.3)	0
全身性剥脱性皮膚炎	3 (0.3)	0	1 (0.7)	0
多形紅斑	3 (0.3)	0	2 (1.3)	0
爪ジストロフィー	3 (0.3)	0	0	0
爪甲剥離症	3 (0.3)	0	0	0
皮膚疼痛	3 (0.3)	0	0	0
皮膚萎縮	3 (0.3)	0	3 (2.0)	0
皮膚障害	3 (0.3)	0	0	0
皮膚反応	3 (0.3)	0	0	0
皮膚毒性	3 (0.3)	0	0	0
皮脂欠乏症	2 (0.2)	0	2 (1.3)	0
薬疹	2 (0.2)	0	1 (0.7)	0

副作用 (MedDRA基本語)	全症例 (N=895)		日本人患者 (N=152)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
皮指欠乏性湿疹	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.7)	1 (0.7)
爪色素沈着	2 (0.2)	0	0	0
爪痛	2 (0.2)	0	0	0
点状出血	2 (0.2)	0	1 (0.7)	0
脂漏性皮膚炎	2 (0.2)	0	1 (0.7)	0
皮膚病変	2 (0.2)	0	0	0
皮膚潰瘍	2 (0.2)	0	0	0
頭部粗糠疹	1 (0.1)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1)	0	0	0
びまん性脱毛症	1 (0.1)	0	0	0
剥脱性発疹	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
毛髪変色	1 (0.1)	0	0	0
多汗症	1 (0.1)	0	0	0
多毛症	1 (0.1)	0	0	0
爪甲白斑	1 (0.1)	0	0	0
扁平苔癬	1 (0.1)	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	1 (0.1)	0	0	0
汗疹	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
爪軟化症	1 (0.1)	0	0	0
手掌紅斑	1 (0.1)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.1)	0	0	0
乾癬	1 (0.1)	0	0	0
紫斑	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
毛孔性皮膚疹	1 (0.1)	0	0	0
酒さ	1 (0.1)	0	0	0
痲皮	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
皮膚灼熱感	1 (0.1)	0	0	0
皮膚変色	1 (0.1)	0	0	0
皮膚びらん	1 (0.1)	0	0	0
皮膚刺激	1 (0.1)	0	0	0
皮膚腫脹	1 (0.1)	0	0	0
毛細血管拡張症	1 (0.1)	0	0	0
尋常性白斑	1 (0.1)	0	1 (0.7)	0
黄色爪症候群	1 (0.1)	0	0	0
黄色皮膚	1 (0.1)	0	0	0
<b>血管障害</b>	<b>23 (2.6)</b>	<b>2 (0.2)</b>	<b>8 (5.3)</b>	<b>1 (0.7)</b>
高血圧	7 (0.8)	1 (0.1)	4 (2.6)	0
深部静脈血栓症	3 (0.3)	0	1 (0.7)	0
潮紅	3 (0.3)	0	1 (0.7)	0
塞栓症	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (1.3)	1 (0.7)
大動脈拡張	1 (0.1)	0	0	0
大動脈狭窄	1 (0.1)	0	0	0
血腫	1 (0.1)	0	0	0
充血	1 (0.1)	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.1)	0	0	0
末梢性虚血	1 (0.1)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.1)	0	0	0
血管炎	1 (0.1)	0	0	0

MedDRA/J ver. 23.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響  
設定されていない

10. 過量投与  
設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

#### <解説>

平成8年3月27日付、日薬連発第240号に基づき、PTP誤飲対策の一環として「薬剤交付時」の注意を記載した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

国内で実施したEGFRチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）における多変量解析（主要解析）の結果、間質性肺疾患の病歴、ニボルマブ前治療歴は間質性肺疾患の発現因子となることが示唆されている。

#### <解説>

製造販売後に実施したEGFRチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）における間質性肺疾患の発現に関する統計学的解析により、間質性肺疾患の病歴及びニボルマブ前治療歴が間質性肺疾患の発現因子となることが示唆されたことから、その結果を追記することとした。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

**15.2.1** ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から消化管（舌を含む）及び皮膚の上皮の萎縮、炎症又は変性、並びに角膜の上皮萎縮、半透明化及び白濁が認められ、角膜の白濁については回復性が確認されていない。

**15.2.2** ラット及びイヌを用いた長期の反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量に相当する又は未満に相当する用量から瞼板腺の潰瘍形成、リンパ球浸潤及び導管拡張が認められた。

**15.2.3** ラットを用いた104週間がん原性試験において、AUC比較で臨床曝露量の0.2倍に相当する用量で水晶体線維の変性が認められた。また、AUC比較で臨床曝露量に相当する用量で腸間膜リンパ節の血管腫が認められ、雌では血管腫様過形成の発生頻度の上昇が認められた。

#### <解説>

15.2.1 ラット及びイヌを用いた1及び3ヵ月間反復経口投与毒性試験の結果及びラット7及び14日間反復経口投与毒性試験並びにイヌ14日間反復経口投与毒性試験の結果、病理組織学的検査において、主に消化管上皮の萎縮、変性及び炎症、皮膚の表皮変性、胸腺のリンパ球減少、骨髄の細胞密度低下、肝臓のグリコーゲン減少、並びに眼の角膜の変化（角膜上皮萎縮等）が認められた。また、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から消化管（舌を含む）及び皮膚の上皮の萎縮、炎症又は変性、並びに角膜の上皮萎縮、半透明化及び白濁が認められ、角膜の白濁については回復性が確認されていない。

15.2.2 ラット6ヵ月間反復経口投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量に相当する用量から瞼板腺の潰瘍形成及びリンパ球浸潤が認められた。また、イヌ9ヵ月間反復経口投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から瞼板腺の導管拡張が認められた。

15.2.3 ラットを用いた104週間反復経口投与によるがん原性試験の結果、病理組織学的検査において、AUC比較で臨床曝露量の0.2倍に相当する用量で水晶体線維の変性が認められた。また、AUC比較で臨床曝露量に相当する用量で対照群を含む他の群に比べ、腸間膜リンパ節における血管腫の発生率が高く（ $p \leq 0.001$ 、Peto及びPoly-3検定）、雌の腸間膜リンパ節における血管腫様過形成の発生率が高かった。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>49)</sup>

調査項目	動物種、系統又は細胞種性/例数	濃度又は用量、投与経路/投与期間	結果
心血管系 電気生理学的試験	hERG遺伝子を安定発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (n=4)	0.135~1.98 $\mu$ mol/L、 <i>in vitro</i>	hERGカリウムチャネルの機能を阻害し、そのIC <sub>50</sub> 値は0.69 $\mu$ Mであった。
心血管系 テレメトリー試験	雄ビーグル犬 (n=4)	0(溶媒)、6、20、60mg/kg、 経口/単回	6、20及び60mg/kgの投与後に、同時間の媒体対照データと比較して、QTcR間隔のわずかな延長(最大7%)及び心拍数の軽度低下(最大20%)がみられたが、一過性で用量との相関性がなく生物学的意義は限定的と考えられた。その他のECGパラメータ、血圧、左室パラメータ及び体温に対して生物学的意義のある影響はみられなかった。
中枢神経系	雄ラット/Wister (n=6/群)	0(溶媒)、10、40、 100mg/kg 経口/単回	オシメルチニブの投与に関連した行動の変化はみられなかったことから、無影響量は100mg/kgと判断した。
呼吸器系	雄ラット/Wister (n=8/群)	0(溶媒)、10、40、 100mg/kg 経口/単回	6時間のモニタリング期間中、オシメルチニブの呼吸系パラメータに対する顕著な影響は認められず、無影響量は100mg/kgと判断した。
消化管系	雄ラット/Wister (n=8/群)	0(溶媒)、10、40、 100mg/kg 経口/単回	全用量で用量依存的な胃内容排出能低下がみられた(最大421%の胃内容重量増加)。また、40及び100mg/kgの用量で小腸輸送能低下がみられた(最大25%)。

### (3) その他の薬理試験

副次的薬理標的パネルを用いた *in vitro* 試験において、オシメルチニブは、181種類の標的分子のうち21種類（野生型EGFRを含む）において、主標的（変異型EGFR）に対するIC<sub>50</sub>値の100倍以内のK<sub>i</sub>値又はIC<sub>50</sub>値を示した。

放射性リガンド結合、酵素活性及び機能試験におけるオシメルチニブの作用：

IC<sub>50</sub>値又はK<sub>i</sub>値が主標的に対するIC<sub>50</sub>値の100倍以内の標的分子

標的分子 <sup>a</sup>	IC <sub>50</sub> 値又は K <sub>i</sub> 値 (μM)	薬理作用機序
EGFR チロシンキナーゼ	0.014	インヒビター
5-HT <sub>2C</sub> 受容体	0.018	アンタゴニスト
ウロテンシン UT <sub>2</sub> 受容体	0.22	アンタゴニスト
5-HT <sub>1D</sub> 受容体 (ラット)	0.23	パーシャルアゴニスト
ドーパミン D <sub>2</sub> 受容体	0.26	アゴニスト,
アドレナリン α <sub>1B</sub> 受容体	0.36	アンタゴニスト
アドレナリン α <sub>1D</sub> 受容体	0.27	ND <sup>c</sup>
アドレナリン α <sub>2C</sub> 受容体	0.38	アゴニスト
5-HT <sub>2B</sub> 受容体	0.39	アンタゴニスト
15-リポキシゲナーゼ	0.40	インヒビター
5-HT <sub>7</sub> 受容体	0.52	アンタゴニスト
PDGFβ受容体キナーゼ	0.54	インヒビター
ドーパミン D <sub>1</sub> 受容体	0.54	アンタゴニスト
5-HT <sub>2A</sub> 受容体	0.68	アンタゴニスト
α <sub>1A</sub> アドレナリン受容体	0.78	アンタゴニスト
KDR キナーゼ	0.81	インヒビター
5-HT <sub>1A</sub> 受容体	0.83	ND
ソマトスタチン sst <sub>4</sub> 受容体	0.83	パーシャルアゴニスト
5-HT <sub>1B</sub> 受容体 (ラット: 結合/ハムスター: 機能)	0.98	アンタゴニスト
インスリン受容体キナーゼ	1.2	インヒビター
タキキニン NK <sub>2</sub> 受容体	1.2	アンタゴニスト
アデノシントランスポーター (モルモット)	b	ND
c-kit キナーゼ	b	インヒビター
メラノコルチン MC <sub>5</sub> 受容体	b	アンタゴニスト
ドーパミン D <sub>3</sub> 受容体	b	アゴニスト
オピオイド μ 受容体	b	アゴニスト
プロスタノイド EP <sub>2</sub> 受容体	b	アンタゴニスト
SRC キナーゼ	b	インヒビター
ホスホジエステラーゼ PDE10A <sub>1</sub>	b	インヒビター
5-リポキシゲナーゼ	b	インヒビター
タキキニン NK <sub>1</sub> 受容体	b	アンタゴニスト
ムスカリン M <sub>1</sub> 受容体	b	アンタゴニスト
ニューロトロフィン受容体キナーゼ 1	ND	インヒビター
オピオイド κ 受容体 (ラット)	b	アンタゴニスト
ムスカリン M <sub>3</sub> 受容体	b	アンタゴニスト
ムスカリン M <sub>5</sub> 受容体	b	ND
グレリン受容体	b	アンタゴニスト
5-HT <sub>5A</sub> 受容体	b	ND
輸送体蛋白質 (18kDa) (ラット)	b	ND
オピオイド δ 受容体	b	ND

a) 別途示す場合を除き、ヒト由来

b) 主標的（単離した変異型 EGFR）との選択性が 100 倍を超える

c) ND：測定せず

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験 (ラット、イヌ) <sup>50)</sup>

動物種	投与量 (mg/kg)、 投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
ラット	100、300、1,000、 経口	300~1,000	
ビーグル犬	100、200、400、 経口	>400	

(反復投与毒性試験の結果より推定)

## (2) 反復投与毒性試験 (マウス、ラット、イヌ) 51)

動物種/系統/ 動物数/群	投与量 (mg/kg/日)、 投与経路/投与頻度/ 投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
マウス CByB6F1 雄3匹/群 雌3匹/群	25、75、100、 経口/14日	75 (最大耐量)	脾臓及び胸腺のリンパ系細胞密度低下、子宮重量の低下、角膜及び食道の上皮萎縮、及び/又は眼瞼皮膚真皮層への混合炎症細胞浸潤
マウス CByB6F1 雄10匹/群 雌10匹/群	10、45、75、 経口/42日	10	皮膚膿疱、表皮の過形成、過角化及び潰瘍、炎症、毛包異形成、眼瞼混合細胞浸潤、眼瞼膿疱、潰瘍 (眼瞼、角膜)、角膜への好中球浸潤、上皮萎縮 (角膜、食道、前胃、舌)、回腸絨毛萎縮、被毛の菲薄化、副腎及び下垂体の絶対重量及び/又は相対重量の減少、下垂体中間部の肥大
ラット Han Wistar 雄10匹/群 雌10匹/群	4、10、40/20、 経口/1ヵ月	<4	中性脂肪、コレステロール及び蛋白の減少、白血球数増加、赤血球系パラメータ減少、角膜上皮萎縮、精細管変性、精巣上体の精子減少、子宮の上皮菲薄化、卵巣の黄体変性、腸間膜リンパ節の赤血球貪食
ラット Han Wistar 雄10匹/群 雌10匹/群	1、10、40/20、 経口/3ヵ月	1	白血球数増加、フィブリノーゲン増加、角膜上皮萎縮、皮膚の痂皮形成、舌上皮萎縮、胃の上皮萎縮、泡沫状肺泡マクロファージ集簇の増加、精巣の精子滞留、精巣上体・前立腺重量減少、子宮・腔の上皮菲薄化、ハーダー腺 (単細胞壊死、細胞浸潤)、雄乳腺萎縮、腸間膜リンパ節 (赤血球貪食)、脾臓の造血亢進
ラット Han Wistar 雄15匹/群 雌15匹/群	1、5、20、 経口/6ヵ月	1	角膜混濁の発生率増加/重症化、角膜の血管新生、総白血球数増加、フィブリノーゲン及びグロブリン増加、アルブミン及びアルブミン:グロブリン比の減少、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の減少、網状赤血球増加、尿潜血の発生率増加、上皮の菲薄化/萎縮 (角膜、食道、舌及び前胃の上皮、皮膚の表皮、腔及び子宮の上皮)、雄乳腺萎縮、前立腺 (萎縮、器官重量減少)、精囊萎縮、ハーダー腺 (変性/再生/単細胞壊死、リンパ球浸潤)、涙腺リンパ球浸潤、副腎 (副腎皮質の肥厚、造血亢進)、腎臓 (尿細管好塩基性変化、尿細管色素沈着、リンパ球浸潤、器官重量増加)、肺泡マクロファージ集簇増加、脾臓の造血亢進、骨髄造血亢進、胸腺の皮質空胞形成、リンパ節 (下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、鼠径リンパ節、耳下腺リンパ節及び/又は腸骨リンパ節)の形質細胞増加及び/又は洞拡張、腸間膜リンパ節の類洞内赤血球貪細胞増加
ビーグル犬 雄3頭/群 雌3頭/群	2、6、20/12、 経口/1ヵ月	<2	フィブリノーゲン・コレステロール増加、アルブミン減少、上皮萎縮 (角膜、皮膚、舌)、精細管萎縮、精巣上体 (円形胚細胞)、腸粘膜の萎縮・炎症
ビーグル犬 雄4頭/群 雌4頭/群	1、3、10/6、 経口/3ヵ月	3	フィブリノーゲン・コレステロール増加、アルブミン減少、好中球増加、角膜上皮萎縮、精細管萎縮、精巣上体 (精子減少)
ビーグル犬 雄4頭/群 雌4頭/群	0.5、1.5、6、 経口/9ヵ月	特定できなかった	角膜半透明化/角膜混濁の発生率増加/重症化、角膜上皮の潰瘍/びらん、精細管変性、瞼板腺の導管拡張、尿細管色素沈着、肝細胞色素沈着、副腎皮質の肥厚、副腎重量増加

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット) <sup>52)</sup>

試験の種類	動物種/系統/ 動物数/群	投与量、投与経路/ 投与頻度/投与期間	特記すべき所見
復帰突然変異誘発性	ネズミチフス菌 (TA98、TA100、 TA1535、TA1537) 大腸菌WP2 <i>uvrA</i> 株	0~333 $\mu$ g/プレート (+/-S9代謝活性化系)	突然変異誘発性は認められなかった (細胞毒性がみられなかったことから 最高濃度まで試験を実施)。
マウスリンフォーマ TK試験	マウスリンフォーマ/ L5178Y細胞	S9代謝活性化系非存在下： 0~8 $\mu$ mol/L (0~4 $\mu$ g/mL) S9代謝活性化系存在下： 0~13 $\mu$ mol/L (0~6.5 $\mu$ g/mL)	染色体異常誘発性は認められなかった (細胞毒性がみられなかったこと から最高濃度まで試験を実施)。
小核試験	ラット Han Wistar 雄7匹/群	0~300mg/kg/日 経口/2日間	骨髄中での小核を有する幼若赤血球 の発現頻度を増加させなかった。

(4) がん原性試験 (ラット、マウス) <sup>53)</sup>

動物種/系統/ 動物数/群	投与量 (mg/kg/日)、 投与経路/投与頻度/ 投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット Han Wistar 雄50匹/群 雌50匹/群	1、3、10、 経口/104週	1	10mg/kg/日で増殖性変化(腸間膜リンパ節の血管 腫及び血管腫様過形成)及び非増殖性変化(皮膚、 腸間膜及び下顎リンパ節、眼[水晶体変異変性]、 ハーダー腺、胃、肝臓、腎臓、肺、乳腺、前立腺、 子宮頸部及び腔)が認められた。
マウス rasH2 雄25匹/群 雌25匹/群	1、3、10、 経口/26週	10	腫瘍性の病理組織学的所見は認められなかった が、非腫瘍性の病理組織学的所見(角膜上皮萎縮) が認められた。

## (5) 生殖発生毒性試験 (ラット、イヌ)

ラット及びイヌへの1ヵ月間投与により可逆的な精巣の病理学的変化がみられ、ラット3ヵ月間反復投与毒性試験(40/20mg/kg/日)では雄受胎能への悪影響が認められた。

オシメルチニブを雌ラットに1ヵ月間投与したところ、10mg/kg/日以上用量で可逆的な病理学的変化が卵巣(黄体変性)及び雌性生殖器(発情休止期の像及び時に上皮変性を伴う上皮菲薄化)にみられた。これは野生型EGFR阻害作用に一致するものと考えられた。

オシメルチニブを雌ラットに交配前14日間と交配期間中及び妊娠8日目まで投与したところ、20mg/kg/日の用量で生存胚数の減少がみられ、それに伴う早期胚死亡率の増加もみられた。20mg/kg/日を21日間投与した後、交配前に1ヵ月間の回復期間を設けた場合には、交尾及び妊娠率に対する影響はみられなかった。早期胚死亡率は対照群と比較してわずかに高かったが、背景値の範囲内であった。これらの回復性試験群のデータから、主試験群でみられたオシメルチニブの雌受胎能に対する影響は回復性を示すものと考えられた。

胚・胎児発生及び初期の生後生存/成長への影響を、出産期を含めた変法によるラットの胚・胎児発生に関する試験で評価した。20mg/kg/日以上用量で母動物毒性がみられた。ラットに着床前から妊娠20日まで投与したところ、20mg/kg/日の用量で着床後胚損失率の増加が認められた。主要な器官形成期(妊娠6~16日)の投与に伴って、20及び30mg/kg/日の用量で胎児体重減少がみられた。妊娠期間中及び初期授乳期間中における母動物への投与(妊娠6日から少なくとも分娩後6日まで)により、20mg/kg/日以上用量で出生児生存率低下(30mg/kg/日で100%の同腹児死亡)及び出生児体重減少が誘発された。被験物質に関連した胎児又は出生児の外表異常及び内臓異常は認められなかった(30mg/kg/日までの用量)。出生児においてもオシメルチニブ及びAZ7550への曝露が確認されたことから、オシメルチニブ及びその代謝物の乳汁中排泄の可能性が示唆された<sup>54)</sup>。

## (6) 局所刺激性試験

臨床投与経路が経口であるため、局所刺激性については評価しなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験

*In vitro*試験系において、光毒性は認められなかった。

2) 抗原性及び免疫毒性試験

免疫系に対する影響を示唆する変化はみられなかったことから、抗原性及び免疫毒性試験は実施しなかった。

3) 依存性試験

安全性薬理試験及び反復投与毒性試験において中枢及び末梢神経系への毒性を示唆する確実な事象が認められなかったことから、依存性試験は実施しなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：タグリッソ®錠 40mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

タグリッソ®錠 80mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：オシメルチニブメシル酸塩 劇薬

### 2. 有効期間

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

患者向け資料：「タグリッソ注意喚起カード」、「タグリッソを服用される患者さんとご家族へ」  
(「I. 概要」、「XⅢ. 備考 2. その他の関連資料」の項参照)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当しない

同効薬：ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩、ダコミチニブ水和物

### 7. 国際誕生年月日

2015年11月13日 (米国)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2016年3月28日

承認番号：22800AMX00385 (タグリッソ®錠 40mg)

22800AMX00386 (タグリッソ®錠 80mg)

薬価基準収載年月日：2016年5月25日

販売開始年月日：2016年5月25日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：2018年8月21日

一部変更承認による効能又は効果の変更内容

変更前：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

変更後：EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

一部変更承認年月日：2022年8月24日

一部変更承認による効能又は効果の追加内容

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

一部変更承認による用法及び用量の追加内容

ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は36ヵ月間までとする。

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない



11. 再審査期間

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：8年（2016年3月28日から2024年3月27日）

EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌：2018年8月21日から2024年3月27日（残余期間）

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：2022年8月24日から2024年3月27日（残余期間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁） 番号	レセプト電算処理 システム用コード
タグリッソ® 錠 40mg	4291045F1027	4291045F1027	1247206010101	622472001
タグリッソ® 錠 80mg	4291045F2023	4291045F2023	1247213010101	622472101

14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Paez JG, et al. Science. 2004;304(5676):1497-1500 (PMID : 15118125) (ML-2004-JP-0107)
- 2) Lynch TJ, et al. N Engl J Med. 2004;350(21):2129-2139 (PMID : 15118073) (ML-2004-JP-0098)
- 3) Pao W, et al. PLoS Med. 2005;2(3):e73 (PMID : 15737014) (ML-2004-JP-0783)
- 4) Kobayashi S, et al. N Engl J Med. 2005;352(8):786-792 (PMID : 15728811) (ML-2004-JP-0150)
- 5) Pignon JP, et al. J Clin Oncol. 2008;26(21):3552-3559 (PMID : 18506026) (ML-2032-JP-0157)
- 6) 社内資料 (国際共同第I/II相試験 (AURA試験) 第I相部分) (ML-2032-JP-0034)
- 7) Mok TS, et al. N Engl J Med. 2017;376(7):629-640 (PMID : 27959700) (ML-2032-JP-0048)
- 8) 社内資料 (非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験 (AURA3試験), 2016) (ML-2032-JP-0071)
- 9) 社内資料 (非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験 (FLAURA試験), 2017) (ML-2032-JP-0070)
- 10) Soria JC, et al. N Engl J Med. 2018;378(2):113-125 (PMID : 29151359) (ML-2032-JP-0055)
- 11) 社内資料 (非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験 (ADAURA試験、全体集団), 2022) (ML-2032-JP-0170)
- 12) Wu YL, et al. N Engl J Med. 2020;383(18):1711-1723 (PMID : 32955177) (ML-2032-JP-0158)
- 13) 社内資料 (非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/II相試験 (AURA試験) の第II相部分, 2015) (ML-2032-JP-0020)
- 14) 社内資料 (非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相試験 (AURA2試験), 2015) (ML-2032-JP-0021)
- 15) 社内資料 (国際共同第I/II相試験 (AURA試験) の第II相部分及び国際共同第II相試験 (AURA2試験) の併合成績) (ML-2032-JP-0042)
- 16) Cross DA, et al. Cancer Discov. 2014;4(9):1046-1061 (PMID : 24893891) (ML-2032-JP-0001)
- 17) 社内資料 (酵素阻害作用 *in vitro*) (ML-2032-JP-0026)
- 18) 社内資料 (インスリン様成長因子1 受容体及びインスリン受容体に対する阻害作用 *in vitro*) (ML-2032-JP-0037)
- 19) 社内資料 (*In vitro*における細胞増殖抑制作用, 2014) (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.6) (ML-2032-JP-0022)
- 20) 社内資料 (EGFRチロシナーゼに対する不可逆的阻害作用 *in vitro*) (ML-2032-JP-0027)
- 21) 社内資料 (既存のEGFR-TKIとは異なるオシメルチニブの薬理的耐性獲得プロファイル *in vitro*) (ML-2032-JP-0028)
- 22) 社内資料 (EGFR依存性腫瘍異種移植モデルにおける抗腫瘍作用, 2013~2014) (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1) (ML-2032-JP-0023)
- 23) 社内資料 (EGFRm/T790M変異を有するトランスジェニックモデルにおける抗腫瘍作用, 2012) (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.5) (ML-2032-JP-0024)
- 24) 社内資料 (uncommon EGFR変異体を発現させたCOS7細胞におけるEGFRリン酸化に対する阻害作用, 2022) (ML-2032-JP-0170)
- 25) 社内資料 (uncommon EGFR変異を有する腫瘍モデルにおけるオシメルチニブの抗腫瘍作用及び薬力学的活性, 2022) (ML-2032-JP-0173)
- 26) 社内資料 (脳転移異種移植モデルにおける抗腫瘍作用, 2014) (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.6) (ML-2032-JP-0025)
- 27) 社内資料 (非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/II相試験 (AURA試験) 及び国際共同第II相試験 (AURA2試験) で認められた体内動態, 2015) (ML-2032-JP-0007)
- 28) Vishwanathan K, et al. J Clin Pharmacol. 2018;58(4):474-484 (PMID : 29178442) (ML-2032-JP-0159)
- 29) Vishwanathan K, et al. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(6):1156-1169 (PMID : 29381826) (ML-2032-JP-0160)
- 30) Calvo E, et al. J Clin Pharmacol. 2019;59(8):1099-1109 (PMID : 30875094) (ML-2032-JP-0161)
- 31) Harvey RD, et al. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(12):2877-2888 (PMID : 30171779) (ML-2032-JP-0162)
- 32) 社内資料 (プロトンポンプ・インヒビターとの相互作用試験, 2015) (2016年3月28日承認、CTD2.7.1.3.3) (ML-2032-JP-0011)

- 33) 社内資料 (CYP3A阻害剤との相互作用試験, 2015) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.2.8) (ML-2032-JP-0015)
- 34) 社内資料 (CYP3A基質との相互作用試験, 2015) (2016年3月28日承認、CTD2.7.6.2.10) (ML-2032-JP-0017)
- 35) 社内資料 (CYP1に対する誘導作用 [*in vitro*試験], 2014) (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.7.5) (ML-2032-JP-0013)
- 36) 社内資料 (P-gp及びBCRPの関与 [*in vitro*試験], 2013) (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.7.6.1) (ML-2032-JP-0014)
- 37) Vishwanathan K, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2019;8(2):198-207 (PMID : 29683562) (ML-2032-JP-0064)
- 38) Ballard P, et al. Clin Cancer Res. 2016;22(20):5130-5140 (PMID : 27435396) (ML-2032-JP-0046)
- 39) Schou M, et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2015;18(10):pyv036 (PMID : 25813017) (ML-2032-JP-0065)
- 40) 社内資料 (オシメルチニブのヒト血漿蛋白結合率, 2016) (ML-2032-JP-0066)
- 41) Dickinson PA, et al. Drug Metab Dispos. 2016;44(8):1201-1212 (PMID : 27226351) (ML-2032-JP-0163)
- 42) 社内資料 (ヒトに [<sup>14</sup>C] -オシメルチニブを投与したマスバランス試験, 2015) (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3) (ML-2032-JP-0010)
- 43) Grande E, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2019;369(2):291-299 (PMID : 30872388) (ML-2032-JP-0164)
- 44) 社内資料 (腎機能障害者における体内動態, 2017) (ML-2032-JP-0068)
- 45) Vishwanathan K, et al. Pharmacol Res Perspect. 2020;8(4):e00613 (PMID : 32567817) (ML-2032-JP-0165)
- 46) Wald M. J Urol. 2005;174(6):2089-2090 (PMID : 16280734) (ML-2032-JP-0005)
- 47) Yan YC, et al. Arch Androl. 1998;40(2):133-146 (PMID : 9507746) (ML-2032-JP-0006)
- 48) 社内資料 (血漿中濃度とQT間隔との関連性, 2015) (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.3.5.2.3) (ML-2032-JP-0019)
- 49) 社内資料 (安全性薬理試験) (ML-2032-JP-0029)
- 50) 社内資料 (単回投与毒性試験) (ML-2032-JP-0030)
- 51) 社内資料 (反復投与毒性試験) (ML-2032-JP-0031)
- 52) 社内資料 (遺伝毒性試験) (ML-2032-JP-0033)
- 53) 社内資料 (がん原性試験) (ML-2032-JP-0174)
- 54) 社内資料 (生殖発生毒性試験) (ML-2032-JP-0032)

## 2. その他の参考文献

特になし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

### 4. 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

### 5. 効能又は効果に関連する注意

#### 〈効能共通〉

5.1 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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

5.2 「17.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。[17.1.1、17.1.2、17.1.3参照]

#### 〈EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌〉

5.3 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〉

5.4 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。

5.5 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。

### 6. 用法及び用量

通常、成人にはオシメルチニブとして80mg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。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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、40mg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
間質性肺炎患/肺臓炎	—	本剤の投与を中止する。
QT間隔延長	500msecを超えるQTc値が認められる	481msec未満又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。481msec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。

主な海外での承認状況は以下の通りである。

オシメルチニブ(タグリッソ)は、2015年11月に米国で初めて承認された(T790M変異陽性NSCLC)。2022年8月現在、米国、EU、EEA、イギリス、イスエル、韓国、カナダ、メキシコ、スイス、オーストラリア、クウェート、台湾、香港、アラブ首長国連邦、シンガポール、ブラジル、セルビア、レバノン、中国、マレーシア、フィリピン、インド、アルゼンチン、マカオ、エジプト、サウジアラビア、タイ、ニュージーランド、ウクライナ、ロシア、ドミニカ共和国、ニカラグア、インドネシア、キューバ、カタール、パナマ、コロンビア、トルコ、ベトナム及びチリ等の国あるいは地域で承認されている。

1次治療での使用(EGFR変異陽性NSCLC)が承認されているのは、2022年8月現在、米国、EU、EEA、イギリス、ブラジル、ロシア、オーストラリア、カナダ、コロンビア、エジプト、インド、フィリピン、ウクライナ、スイス、レバノン、サウジアラビア、台湾、香港、タイ、マレーシア、イスラエル、ニュージーランド、シンガポール、アラブ首長国連邦、韓国、カタール、ニカラグア、パナマ、ベトナム、キューバ、アルゼンチン、セルビア、チリ、中国、トルコ、メキシコ及び南アフリカ等の国あるいは地域である。

術後補助療法での使用(EGFR遺伝子変異陽性NSCLC)が承認されているのは、2022年8月現在、米国、EU、EEA、イギリス、ブラジル、ロシア、オーストラリア、カナダ、コロンビア、エジプト、インド、フィリピン、ウクライナ、スイス、レバノン、サウジアラビア、台湾、香港、タイ、マレーシア、イスラエル、ニュージーランド、シンガポール、アラブ首長国連邦、韓国、カタール、ニカラグア、パナマ、キューバ、アルゼンチン、セルビア、チリ、中国、メキシコ及びグアテマラ等の国あるいは地域である。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

#### TAGRISSOのPrescribing Information

国・地域名	アメリカ合衆国 (US)
販売名	TAGRISSO
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・FDAが承認した検査でエクソン19欠失あるいはエクソン21 L858R変異が確認された転移性非小細胞肺癌の1次治療</li> <li>・EGFRチロシンキナーゼ阻害薬の使用後又は使用後に病勢進行が認められ、FDAが承認した検査でT790M変異陽性が確認された局所進行又は転移性非小細胞肺癌</li> <li>・FDAが承認した検査でエクソン19欠失あるいはエクソン21 L858R変異が確認された非小細胞肺癌患者の成人患者における術後補助化学療法</li> </ul>
用法・用量	<p>食事の有無に関わらず、1日1回80mg</p> <p>タグリッソを飲み忘れた際には、忘れた分の服用はせずに、次の服用時間に服用する。補助療法中の患者には、疾患が再発又は毒性により忍容不可になるまで、又は最長3年間投与する。</p> <p>転移性の肺癌患者には、病勢進行又は毒性により忍容不可になるまで投与する。</p>

#### TAGRISSOの欧州連合製品概要 (SmPC)

国・地域名	欧州連合 (EU)
販売名	TAGRISSO
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・局所進行あるいは転移性の上皮成長因子受容体 (EGFR) 活性型変異陽性の非小細胞肺癌 (NSCLC) の成人患者における1次治療における単独療法</li> <li>・局所進行あるいは転移性の上皮成長因子受容体 (EGFR) T790M変異陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) の成人患者。</li> <li>・エクソン19欠失あるいはエクソン21 L858R変異のStage I - III非小細胞肺癌 (NSCLC) の成人患者における完全切除後の術後補助化学療法</li> </ul>
用法・用量	<p>推奨用量の1日1回80mgを病勢進行又は毒性により忍容不可となるまで投与する。</p> <p>タグリッソを飲み忘れた際には、次の服用時間まで12時間以内でない限り、その場で服用する。</p> <p>食事の有無に関わらず、毎日同じ時間に服用する。</p> <p>休薬あるいは減量は個々の患者の安全性、忍容性に基いて行うことができる。減量が必要な場合は、1日1回40mgで投与する。</p>

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦等に対する海外情報

本邦における使用上の注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、欧州、米国、オーストラリアの添付文書の記載とは異なる。

#### 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラット及びイヌにおいてAUC比較で臨床曝露量未滿に相当する用量で雄性生殖器の変化（精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少等）が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未滿に相当する用量で雄受胎能への影響が認められている。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量に相当する用量から胚死亡、胎児重量の減少、胎児及び出生児の生存率低下、並びに成長抑制が認められている。またラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未滿に相当する用量から卵巣の黄体変性、子宮及び膣の上皮菲薄化、炎症又は変性、並びに雌受胎能への影響が認められている。[2.2、9.4.1参照]

#### 9.6 授乳婦

投与しないことが望ましい。本剤又は本剤の代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明である。動物実験（ラット）で授乳中の母動物へ本剤を投与した際、本剤及び本剤の代謝物が授乳された児に検出され、成長及び生存への悪影響が認められている。

出典	記載内容
欧州のSmPC (2022年3月)	<p><u>Women of childbearing potential/Contraception in males and females</u> Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving TAGRISSO. Patients should be advised to use effective contraception for the following periods after completion of treatment with this medicinal product: at least 2 months for females and 4 months for males. A risk for decreased exposure of hormonal contraceptives cannot be excluded.</p> <p><u>Pregnancy</u> There are no or limited amount of data from the use of osimertinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (embryoletality, reduced foetal growth, and neonatal death). Based on its mechanism of action and preclinical data, osimertinib may cause foetal harm when administered to a pregnant woman. TAGRISSO should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with osimertinib.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether osimertinib/metabolites are excreted in human milk. There is insufficient information on the excretion of osimertinib/metabolites in animal milk. However, osimertinib and its metabolites were detected in the suckling pups and there was poor pup growth and a reduction in pup survival. A risk to the suckling child cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with TAGRISSO.</p> <p><u>Fertility</u> There are no data on the effect of TAGRISSO on human fertility. Results from animal studies have shown that osimertinib has effects on male and female reproductive organs and could impair fertility.</p>

出典	記載内容
USの Prescribing Information (2022年1月)	<p><u>Pregnancy</u> <u>Risk Summary</u> Based on data from animal studies and its mechanism of action, TAGRISSO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on TAGRISSO use in pregnant women. Administration of osimertinib to pregnant rats was associated with embryoletality and reduced fetal growth at plasma exposures 1.5 times the exposure at the recommended clinical dose. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Lactation</u> <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of osimertinib or its active metabolites in human milk, the effects of osimertinib on the breastfed infant or on milk production. Administration to rats during gestation and early lactation was associated with adverse effects, including reduced growth rates and neonatal death. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from osimertinib, advise women not to breastfeed during treatment with TAGRISSO and for 2 weeks after the final dose.</p> <p><u>Females and Males of Reproductive Potential</u> <u>Pregnancy Testing</u> Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating TAGRISSO. <u>Contraception</u> Females Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TAGRISSO and for 6 weeks after the final dose. Males Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during and for 4 months following the final dose of TAGRISSO. <u>Infertility</u> Based on animal studies, TAGRISSO may impair fertility in females and males of reproductive potential. The effects on female fertility showed a trend toward reversibility. It is not known whether the effects on male fertility are reversible.</p>
オーストラリアの分類 (2021年9月)	<p><u>Category : D</u> <u>参考 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy</u> Category D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.</p>

(2) 小児等への投与

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、欧州、米国の添付文書の記載とは異なる。

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
欧州のSmPC (2022年3月)	The safety and efficacy of TAGRISSO in children or adolescents aged less than 18 years have not been established. No data are available.
USの Prescribing Information (2022年1月)	The safety and effectiveness of TAGRISSO in pediatric patients have not been established.

### XⅢ. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### (1) 粉碎

該当資料なし

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

#### 2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料（適正使用ガイド）

[https://med.astrazeneca.co.jp/medical/product/tag\\_guide.html](https://med.astrazeneca.co.jp/medical/product/tag_guide.html)

- ・患者向け資料

（患者向けパンフレット（タグリッソを服用される患者さんご家族へ）、注意喚起カード）

[https://med.astrazeneca.co.jp/patient/material/tag\\_material.html](https://med.astrazeneca.co.jp/patient/material/tag_material.html)



タグリッソ適正使用情報は、下記サイトにも掲載している。  
<https://med.astrazeneca.co.jp/safety/TAG.html>

