EGFR T790M 変異陽性の非小細胞肺癌に対する オシメルチニブの副作用解析 —実臨床と臨床試験における副作用の比較検討—

田川慎二, 梶原亮佑, 末次王卓, 辻 敏和*, 渡邊裕之, 増田智先
九州大学病院薬剤部

Analysis of Adverse Drug Reactions on Osimertinib in T790M-Positive EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer — Comparison between Clinical Practice and a Clinical Trial —

Shinji Tagawa, Ryosuke Kajiwara, Kimitaka Suetsugu, Toshikazu Tsuji*,
Hiroyuki Watanabe and Satohiro Masuda
Department of Pharmacy, Kyushu University Hospital

〔 Received January 5, 2018 〕
〔 Accepted May 24, 2018 〕

Osimertinib is an irreversible epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) that is selective for both EGFR-TKI sensitizing and T790M resistance mutations. Because the application for drug approval was filed in Japan in 2016, few studies analyzing its adverse drug reactions in clinical practice have been reported. In this study, we aimed to evaluate the characteristics of osimertinib by comparing the onset of adverse drug reactions between Kyushu University Hospital (n = 16) and a clinical trial (Japanese subjects in AURA study phase II and AURA2 study: AURA study, n = 80). We found that the rates of decrease in neutrophil and platelet counts were significantly higher in the Kyushu University Hospital study than in the AURA study. At Kyushu University Hospital, a decrease in neutrophil count tended to be reported shortly after the start of treatment, and a decrease in platelet count was expressed over time. It became clear that osimertinib has little effect on hepatic dysfunctions, especially during the early stage of treatment. Consequently, when evaluating adverse drug reactions, it is important to perform a comprehensive analysis that includes aggravation of adverse drug reactions and variations of laboratory data from baseline. We believe that the additional information obtained from our study will lead to improvements in adverse drug reaction monitoring and patient education.

Key words — osimertinib, adverse drug reactions, lung cancer, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), T790M positive

緒 言

肺癌は多くの場合、診断時にはすでに進行または転移が認められる予後不良のがんであり、本邦における肺癌死亡者数は年間約 8 万人である (国立がん研究センターがん対策情報センター, がん情報サービス「がん登録・統計」, https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html, 2017 年 12 月 25 日). 全肺癌の多くを占める非小細胞肺癌において、アジア人の epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性は約 30～

40%と推定されている.¹⁾

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対しては、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI) が有効な治療手段である.²⁾ しかしながら、EGFR-TKI であるゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブでは多くの場合、治療開始から 1 年～1 年半程で EGFR T790M 耐性遺伝子変異が生じ、病勢が進行することが報告されている.^{3,4)} 近年、T790M 遺伝子変異および活性化変異を強力かつ不可逆的に阻害する新規の EGFR-TKI であるオ

*〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

シメルチニブが新たな治療選択肢として開発され、⁵⁾ 本邦においては2016年5月より、既存のEGFR-TKIに抵抗性のEGFR T790M 変異陽性の手術不能または再発非小細胞肺癌における2次治療以降の患者に使用されている。²⁾

オシメルチニブは既存のEGFR-TKIと比較し、正常細胞に発現しているEGFR 野生型への作用が限定的であることから、この薬理作用に関連する重度的下痢や皮膚障害などの副作用発現頻度は低いと考えられている。⁶⁾ 一方、発生機序は不明であるが、血液毒性の発現率が高いことが臨床試験において報告されている。⁷⁻¹¹⁾ 特に実臨床においては、合併症や臓器障害等を有する患者にも使用されるため、より重篤な副作用の発現が懸念される。しかしながら、オシメルチニブは本邦での承認からの期間が短いため、実臨床で発生した副作用についての詳細な報告は未だない。加えて、オシメルチニブの市販直後調査や医薬品リスク管理計画書においては、副作用それぞれの特徴等を把握するうえで情報が不足している。さらに最近では、オシメルチニブはEGFR 遺伝子変異を有する手術不能または再発非小細胞肺癌の1次治療においてもその有効性が示されていることから、¹²⁾ 薬剤師による副作用のリスクマネジメントが今後さらに重要になるものと考えられる。近年、がん薬物療法における実臨床と臨床試験との副作用データを比較し、得られた情報が薬剤管理指導や副作用モニタリングの質的向上につながり、患者の安全管理に寄与したとの報告が散見される。^{13, 14)} そこで本研究では、九州大学病院と臨床試験の症例を比較検討し、実臨床におけるオシメルチニブの副作用の特徴を総合的に評価した。

方 法

1. 対象

調査対象は、九州大学病院において、2016年4月1日～2017年6月30日の期間（製造販売承認後の倫理的無償供給期間も含む）にオシメルチニブを開始したEGFR-TKIに抵抗性のEGFR T790M 変異陽性の手術不能または再発非小細胞肺癌における2次治療以降の患者16例とした。調査期間は、オシメルチニブの服用終了または2017年

10月31日までとした。なお、本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、九州大学医系地区部局倫理審査委員会の承認（承認番号：29-131）を得て実施した。

2. 副作用調査および臨床試験との比較

九州大学病院の診療録を用いて、オシメルチニブを服用した16例（九州大学病院群）の患者背景、副作用の発現状況をレトロスペクティブに調査した。また、オシメルチニブのAURA 試験第Ⅱ相部分およびAURA2 試験の併合成績の日本人80例（AURA 試験群）における同様の患者背景、副作用項目を調査した（タグリッソ® 錠 40 mg・80 mg, 医薬品インタビューフォーム, アストラゼネカ株式会社, 2017年5月改訂, 第3版）。なお、両群での副作用の毒性としての評価は、Common Terminology Criteria Adverse Events version 4.0（CTCAE v4.0）に基づくものとし、臨床検査値を用いた解析が可能な副作用を中心に、以下の解析手法を用いることで、それらの特徴について総合的な検討を行った。

（1）「副作用の Grade 発現評価」による比較解析

オシメルチニブ服用期間中の副作用の発現率について、CTCAE v4.0により判定されたGradeによる比較解析を行うために、九州大学病院群とAURA 試験群との間で「副作用の Grade 発現評価」を実施した。なお、この解析手法では服用期間中の副作用 Grade そのものを評価することから、服用開始時の Grade については加味されない。

（2）「副作用の Grade 悪化評価」による比較解析

オシメルチニブ服用期間中の副作用の悪化率について、服用開始時の Grade からの増悪状況を2群間で比較解析するために、九州大学病院群とAURA 試験群との間で「副作用の Grade 悪化評価」を実施した。ここで、九州大学病院群では服用開始時および服用期間中の副作用 Grade がすべて把握できているため、服用後の副作用 Grade が1段階以上増悪した場合を Grade 悪化として評価した。一方、AURA 試験群では服用期間中の Grade 別発現例数は開示されているものの、服用開始時の Grade に関する詳細なデータを得ることはできず、その選択基準より Grade 0 と Grade 1 の症例

が含まれていることのみを把握することができた。そこで本解析では、まず AURA 試験群の服用開始時の Grade のすべてが「0」または「1」のいずれかであったものと定義した。これは、実際の AURA 試験群の服用開始時の副作用は、Grade 0（下限）と Grade 1（上限）の間に存在していることが理由である。次に、AURA 試験群での服用期間中の副作用 Grade を開示データより集計し、定義した 2 分類（服用開始時にすべて Grade 0 もしくは 1）に応じて、服用後の副作用 Grade が 1 段階以上増悪した場合を Grade 悪化として評価した。これにより、それぞれの副作用の悪化率について、九州大学病院群と AURA 試験群（2 分類）との間のいずれにおいても有意差が示されれば、両群間での Grade 悪化状況に明確な違いがあったことが証明できる。なお、「副作用の Grade 悪化評価」の比較では、九州大学病院群と AURA 試験群（2 分類）との間のいずれにおいても $P < 0.05$ を満たす場合を有意差ありとして評価した。

3. 「副作用の累積発現評価」による特徴解析

「副作用の Grade 発現評価」と「副作用の Grade 悪化評価」の両比較解析により、九州大学病院群と AURA 試験群との間で共に有意差が示された副作用の特徴を検証するために、九州大学病院症例における「副作用の累積発現評価」を実施した。なお、この解析手法では検査値により評価が可能な

副作用に限定し、服用開始時点（ベースライン）から 20 週までの期間において、検査値が 30% 以上増悪した副作用症例の累積発現率（発生症例／全 16 症例）として評価することで、九州大学病院群の副作用の好発時期などの特徴について検討を行った。

4. 統計解析

九州大学病院群と AURA 試験群の副作用の比較解析には χ^2 検定を用い、症例数が 5 未満の場合は Yates の補正を行った。また、データは平均 ± 標準誤差で示し、検定における有意水準が 5% 未満（ $P < 0.05$ ）の場合を有意差ありとした。

結 果

1. 患者背景

本研究における九州大学病院群と AURA 試験群での患者背景の比較を表 1 に示す。年齢、性別、performance status（PS）、並びに治療歴などの項目すべてにおいて、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。なお、九州大学病院群 16 例の組織型は、非小細胞肺がんのうちすべて非扁平上皮がんであった。また、九州大学病院群における調査期間内の服用日数の中央値（範囲）は 239.5（67-518）日であり、病勢の悪化により治療方針が変更となった 1 例（服用日数 67 日）以外は、すべて服用期間が 20 週以上であった。

表 1 EGFR T790M 陽性非小細胞肺がん患者の背景

調査項目	九州大学病院群 (n = 16)	AURA 試験群 (n = 80)	P 値
年齢の中央値（範囲）	71 (37-81)	66 (35-87)	— ^{a)}
性別			
男性 (%)	6 (37.5)	27 (33.8)	0.773
女性 (%)	10 (62.5)	53 (66.3)	
ECOG PS			
0-1 (%)	15 (93.8)	80 (100.0)	0.369
2 以上 (%)	1 (6.3)	0	
喫煙歴あり (%)	5 (31.3)	22 (27.5)	0.761
3 次治療以降 (%)	14 (87.5)	68 (85.0)	0.897
白金製剤を含む治療歴あり (%)	10 (62.5)	61 (76.3)	0.253
EGFR 変異型			
Exon19 欠失変異 (%)	8 (50.0)	56 (70.0)	0.121
L858R 点突然変異 (%)	8 (50.0)	24 (30.0)	0.121

a) 年齢は臨床試験の詳細な情報が開示されていないため不明。AURA 試験群：AURA 試験第 II 相部分および AURA2 試験。併合成績の日本人 80 例。ECOG PS: eastern cooperative oncology group performance status, EGFR: epidermal growth factor receptor.

2. 「副作用の Grade 発現評価」による比較解析

オシメルチニブの服用期間中における九州大学病院群と AURA 試験群との副作用発現率の比較を表 2 に示す。血液毒性に関しては、3 項目の検査値（好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少）の発現率において九州大学病院群と AURA 試験群との間で有意な差が認められた。また、肝機能障害（アスパラギン酸-アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase: AST）上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine

aminotransferase: ALT）上昇）の発現率についても両群間で有意な差が認められた。なお、九州大学病院群における Grade 3 以上の副作用発現は、白血球減少、ヘモグロビン減少がそれぞれ 1 例であった。九州大学病院群の服用開始後 20 週までの 6 項目の副作用（白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン値、AST、ALT）の推移状況を図 1 に示す。上記以外の副作用では、ざ瘡様皮疹の発現率において両群間に有意な差が認められ、Grade 3 以上の副作用発現は、間質性肺疾患

表 2 九州大学病院群と AURA 試験群における副作用の Grade 発現評価

	九州大学病院群 (n = 16)		AURA 試験群 (n = 80)		P 値 (全 Grade)
	全 Grade (%)	Grade 3 以上 (%)	全 Grade (%)	Grade 3 以上 (%)	
血液毒性					
白血球減少	7 (43.8)	1 (6.3)	20 (25.0)	3 (3.8)	0.128
好中球数減少	11 (68.8)	0	12 (15.0)	4 (5.0)	<0.001
血小板数減少	10 (62.5)	0	20 (25.0)	1 (1.3)	0.003
ヘモグロビン減少	11 (68.8)	1 (6.3)	11 (13.8)	3 (3.8)	<0.001
肝機能障害					
AST 上昇	9 (56.3)	0	8 (10.0)	1 (1.3)	<0.001
ALT 上昇	8 (50.0)	0	8 (10.0)	2 (2.5)	<0.001
皮膚障害					
ざ瘡様皮疹	6 (37.5)	0	12 (15.0)	0	0.035
皮膚乾燥	7 (43.8)	0	19 (23.8)	0	0.100
爪囲炎	8 (50.0)	0	26 (32.5)	0	0.182
下痢	5 (31.3)	0	29 (36.3)	2 (2.5)	0.702
間質性肺疾患	2 (12.5)	2 (12.5)	4 (5.0)	2 (2.5)	0.572
味覚障害	2 (12.5)	0	3 (3.8)	0	0.411
QT 間隔延長	0	0	5 (6.3)	1 (1.3)	0.681

AURA 試験群：AURA 試験第 II 相部分および AURA2 試験の併合成績の日本人 80 例。AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase.

図 1 九州大学病院群における検査値の推移 (n = 16)

A) 白血球数 B) 好中球数 C) 血小板数 D) ヘモグロビン値 E) AST F) ALT. AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase.

図2 九州大学病院群と AURA 試験群における副作用の Grade 悪化評価

□ 九州大学病院群 16 例, ■ AURA 試験群 80 例 (服用開始時すべて Grade 0 と想定), ■ AURA 試験群 80 例 (服用開始時すべて Grade 1 と想定) 縦軸は服用開始時の Grade からの悪化率を指す。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, χ^2 検定 (ただし, 症例数が 5 未満の場合は Yates の補正を行った) WBC: 白血球, NEUT: 好中球数, PLT: 血小板数, Hb: ヘモグロビン値, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase.

が 2 例であった。なお, 九州大学病院症例では QT 間隔延長は認められなかった。

3. 「副作用の Grade 悪化評価」による比較解析

オシメルチニブの服用期間中における九州大学病院群と AURA 試験群との副作用悪化率の比較を図 2 に示す。血液毒性に関して, 九州大学病院群と本解析で定義した AURA 試験群の 2 分類との間のいずれにおいても有意差が示されたのは, 3 項目の副作用 (好中球数減少, 血小板数減少, ヘモグロビン減少) であった。一方, 肝機能障害 AST 上昇, ALT 上昇) に関しては, 九州大学病院群と AURA 試験群の 2 分類との間での両立した有意差は示されなかった。

4. 「副作用の累積発現評価」による特徴解析

「副作用の Grade 発現評価 (表 2)」と「副作用の Grade 悪化評価 (図 2)」の両解析において, AURA 試験群と比較して九州大学病院群で明らかに発現率が高い副作用は好中球数減少, 血小板数減少, ヘモグロビン減少であった。「副作用の累積発現評価」によるこの 3 項目の特徴を図 3 に示

図3 九州大学病院群における副作用の累積発現評価 (n = 16)

●好中球数減少, ○血小板数減少, ▲ヘモグロビン減少. 縦軸は検査値が 30% 以上増悪した副作用症例の累積発現率を指す (発症症例/全 16 症例)。

す。その結果, 好中球数の 30% 以上の減少は服用開始 1 週ですでに 31% (5/16 例) に発現しており, その後 10 週以内に 75% (12/16 例) まで増加し続けた。一方で, 血小板数のそれは服用開始 1 週では 12.5% (2/16 例) であるものの, その後は 20 週まで徐々に増加した。これに対して, ヘモグロビン値では 20 週までに 30% 以上の減少となる症例はなかった (最大でも 15% 程度の減少であった)。

考 察

オシメルチニブは新規の経口分子標的治療薬であり, 副作用の情報は限られている。そこで, 本研究では, 九州大学病院群と AURA 試験群でのオシメルチニブの副作用の発現状況について調査し, それらの特徴を把握するために総合的な解析を行った。その結果, 副作用の発現評価 (表 2) に加えて, ベースラインからの副作用の Grade 悪化評価 (図 2) を用いることにより, 九州大学病院群の副作用発現が AURA 試験群と比べて有意に高い項目は, 好中球数減少, 血小板数減少, ヘモグロビン減少であることが示された。さらに, これらの 3 項目の検査値変動を解析した累積発現

評価（図3）により、その好発時期にも明らかな違いがみられ、特に好中球数減少はオシメルチニブ服用後から10週までの短い期間に高い頻度で発現する傾向にあり、血小板数減少は20週まで経時的に発現する傾向が示された。その一方で、ヘモグロビン減少は20週までに30%以上悪化する症例はなかった（最大でも15%程度の減少が1例のみ）ことから、実際には検査値の軽微な変動により「副作用のGrade悪化」と評価されていたことが考えられた。よって、好中球数減少や血小板数減少に関しては、治療開始時（ベースライン）の値が低い患者においても、さらなるGrade悪化や30%以上の検査値悪化に至る可能性もあることから、実臨床においてはより慎重な副作用管理が必要と考えられた。

一方、「副作用のGrade発現評価」と「副作用のGrade悪化評価」の両解析において、肝機能障害（AST上昇、ALT上昇）に関する評価に違いが示された。そこで、九州大学病院群におけるAST上昇、ALT上昇の2項目の発現傾向をより詳細に検討するために、オシメルチニブ服用開始時の検査値を正常群（Grade 0）と異常群（Grade 1以上）の2群に分け、その後の2群間の検査値推移を解析した（図4）。その結果、AST [正常群：10例、異常群：6例]、ALT [正常群：12例、異常群：4例] の正常群の平均値はともに悪化する

ことはなく、異常群の平均値もともに服用開始後より経時的な改善を認めた。これにより、肝機能障害については必ずしもAURA試験群と比較して副作用が高く発現するとは限らず、特にオシメルチニブ服用開始5週以内においては、肝機能に影響を与えていないことが推察された。また、この解析結果は「副作用のGrade悪化評価（図2）」を反映しており、その手法を支持するものと考えられた。よって、本研究におけるこのGrade悪化評価の解析は、治療開始後に注意が必要な副作用を明確にするうえで重要と考えられた。

なお、本研究では検査値の変動に着目したが、上記以外の副作用では、ざ瘡様皮疹の発現率において九州大学病院群がAURA試験群と比較して有意に高かった（表2）。九州大学病院群では、16例中8例がほかのEGFR-TKIからオシメルチニブへの切り替えであり、そのうち2例は服用開始時にすでにGrade 1のざ瘡様皮疹が発現していたが、その後の増悪は認められなかった。従って、オシメルチニブによるざ瘡様皮疹は、治療開始からの評価が重要であり、開始後も一定の注意を払う必要があると考えられた。

オシメルチニブは、既存のEGFR-TKIと異なり血液毒性が特徴的な副作用である。九州大学病院群におけるGrade 3以上の血液毒性の発現頻度はAURA試験群と同様に低かったが、好中球数

図4 九州大学病院群における肝機能状態別（正常群，異常群）検査値の推移（n = 16）

A) AST ○開始時 Grade 0 (10例), ●開始時 Grade 1以上 (6例). B) ALT ○開始時 Grade 0 (12例), ●開始時 Grade 1以上 (4例). データは平均値±標準誤差で示す. AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase.

減少と血小板数減少は AURA 試験群と比較して高い頻度で発現することが示された。この傾向は外国人を含む臨床試験^{7,8,15)}と同様であった。本研究では、血液毒性に関連する危険因子の解明には至らなかった。しかしながら、九州大学病院群と AURA 試験群の患者選択基準は異なり^{7,8)}、実臨床においては合併症や臓器障害等を有する患者も含まれることから、このことが血液毒性に何らかの影響を及ぼしていたかもしれない。

本研究結果は臨床試験との比較であることから、検査の頻度や時期の違いにより副作用の発現率に違いが生じる可能性が考えられる。また、九州大学病院群では 16 例と AURA 試験群の 80 例と比べ少数例での検討であり、実臨床におけるオシメルチニブの副作用の特徴を明らかにするには、症例を蓄積し、検討を継続する必要がある。一方、オシメルチニブは製造販売後全例調査の対象薬剤であり、市販直後調査から副作用の発現状況が解析される。本研究結果は、市販直後調査では確認できない個々の患者の検査値の推移や副作用の経過に関する情報であり、市販直後調査の結果に鑑みることで、オシメルチニブの綿密な副作用モニタリングおよび服薬指導のさらなる充実に寄与すると考えられる。

以上、実臨床における薬剤の副作用発現状況を臨床試験成績と比較評価する場合、服用期間中の Grade 発現、Grade 悪化、さらにベースラインからの検査値変動までを含めた総合的な解析が重要である。このような薬剤師の取り組みにより、患者に対するより質の高い安全な薬物療法の提供が可能になると考える。

謝 辞

本研究は、MEXT 科研費 16K08404 の助成を受けて実施したものである。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Ellison G, Zhu G, Moulis A, Dearden S, Speake G, McCormack R, EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples, *J Clin Pathol*, 2013, **66**, 79-89.
- 2) 日本肺癌学会編, “肺癌診療ガイドライン 2017 年版 IV 期非小細胞肺癌薬物療法”, 金原出版, 東京, 2017, pp2-17.
- 3) Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, Kris MG, Varmus H, Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain, *PloS Med*, 2005, **2**, 225-235.
- 4) Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, Johnson BE, Eck MJ, Tenen DG, Halmos B, EGFR mutation and resistance of non small cell lung cancer to gefitinib, *N Engl J Med*, 2005, **352**, 786-792.
- 5) Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, Ahn MJ, Kim SW, Su WC, Horn L, Haggstrom D, Felip E, Kim JH, Frewer P, Cantarini M, Brown KH, Dickinson PA, Ghiorghiu S, Ranson M, AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med*, 2015, **372**, 1689-1699.
- 6) Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, Orme JP, Finlay MR, Ward RA, Mellor MJ, Hughes G, Rahi A, Jacobs VN, Red Brewer M, Ichihara E, Sun J, Jin H, Ballard P, Al-Kadhimi K, Rowlinson R, Klinowska T, Richmond GH, Cantarini M, Kim DW, Ranson MR, Pao W, AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer, *Cancer Discov*, 2014, **4**, 1046-1061.
- 7) Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC, Kim SW, Kim JH, Planchard D, Felip E, Blackhall F, Haggstrom D, Yoh K, Novello S, Gold K, Hirashima T, Lin CC, Mann H, Cantarini M, Ghiorghiu S, Jänne PA, Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component, *J Clin Oncol*, 2017, **35**, 1288-1296.
- 8) Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang GC, Crino L, Satouchi M, Chu Q, Hida T, Han JY, Juan O, Dunphy F, Nishio M, Kang JH, Majem M, Mann H, Cantarini M, Ghiorghiu S,

- Mitsudomi T, Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study, *Lancet Oncol*, 2016, **17**, 1643-1652.
- 9) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M, Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma, *N Engl J Med*, 2009, **361**, 947-957.
- 10) Goto K, Nishio M, Yamamoto N, Chikamori K, Hida T, Maemondo M, Katakami N, Kozuki T, Yoshioka H, Seto T, Fukuyama T, Tamura T, A prospective, phase II, open-label study (JO22903) of first-line erlotinib in Japanese patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC), *Lung Cancer*, 2013, **82**, 109-114.
- 11) Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS, Zazulina V, Shahidi M, Lungershausen J, Massey D, Palmer M, Sequist LV, Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations, *J Clin Oncol*, 2013, **31**, 3342-3350.
- 12) Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators, Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med*, 2018, **378**, 113-125.
- 13) 橋本浩伸, 篠原梨絵, 加藤裕久, 望月眞弓, 島田安博, 北條泰輔, 山本弘史, 転移性大腸がんに対するFOLFOX6およびmodified FOLFOX6療法での有害事象発生率の後ろ向き検討, 日本病院薬剤師会雑誌, 2008, **44**, 726-730.
- 14) 林 稔展, 阿部元昭, 清水裕彰, 大久保博史, 中川誠, 鷗池直邦, 冨澤 達, イットリウム90標識イブリツモマブチウキセタン (ゼヴァリン®) による放射免疫療法の副作用解析, 日本病院薬剤師会雑誌, 2010, **46**, 969-972.
- 15) Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA; AURA3 Investigators, Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer, *N Engl J Med*, 2017, **376**, 629-640.