

# タグリツソ錠40mg、タグリツソ錠80mg に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

# タグリツソ錠40 mg、タグリツソ錠80 mgに係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	タグリツソ錠 40 mg タグリツソ錠 80 mg	有効成分	オシメルチニブメシル酸塩
製造販売業者	アストラゼネカ株式会社	薬効分類	874291
提出年月		平成 29 年 3 月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">間質性肺疾患</a>	3	<a href="#">心臓障害(QT間隔延長を除く)</a>	6	<a href="#">肝機能障害を有する患者への投与</a>	9
<a href="#">QT間隔延長</a>	4	<a href="#">感染症</a>	7		
<a href="#">肝障害</a>	4	<a href="#">血栓塞栓症</a>	8		
<a href="#">血液毒性</a>	5	<a href="#">角膜障害</a>	8		
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">使用実態下における有効性</a>	10頁	<a href="#">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</a>	10頁		

## ↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	10
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>	
<a href="#">使用成績調査</a>	10
<a href="#">D5160C00001(AURA試験の第II相延長コホート)の製造販売後臨床試験(治験からの切り替え)</a>	13
<a href="#">D5160C00002(AURA2)の製造販売後臨床試験(治験からの切り替え)</a>	13
<a href="#">D5160C00003(AURA3)の製造販売後臨床試験(治験からの切り替え)</a>	14
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">使用実態下における有効性</a>	14
<a href="#">D5160C00001(AURA試験の第II相延長コホート)の製造販売後臨床試験(治験からの切り替え)</a>	14
<a href="#">D5160C00002(AURA2)の製造販売後臨床試験(治験からの切り替え)</a>	14
<a href="#">D5160C00003(AURA3)の製造販売後臨床試験(治験からの切り替え)</a>	14

## ↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>	15
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>	
<a href="#">医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成、配布</a>	15
<a href="#">患者向け資材(患者向けパンフレット(タグリツソを服用される患者さんとご家族へ)、注意喚起カード)の作成、配布</a>	15
<a href="#">Webサイトによる情報提供(本剤の副作用発現状況の公表)</a>	16
<a href="#">使用条件の設定</a>	16

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

## 医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 3 月 3 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：大阪府大阪市北区大深町 3 番 1 号

氏 名：アストラゼネカ株式会社

代表取締役社長 デイヴィド・フレドリクソン 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016年3月28日	薬効分類	874291
再審査期間	8年	承認番号	タグリッソ錠 40mg : 22800AMX00385000 タグリッソ錠 80mg : 22800AMX00386000
国際誕生日	2015年11月13日		
販売名	タグリッソ錠 40mg、タグリッソ錠 80mg		
有効成分	オシメルチニブメシル酸塩		
含量及び剤型	① 1錠中にオシメルチニブ 40mg を含む錠剤 ② 1錠中にオシメルチニブ 80mg を含む錠剤		
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。 なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、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することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 3. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

2017年2月15日

変更内容の概要：

「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項における使用成績調査に関する記載の追加。

変更理由：

使用成績調査で、予定された調査症例数 3,000 例に到達したため。

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
間質性肺疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした2つの国際共同第Ⅱ相試験を併合して集計した結果、2015年5月1日時点で、間質性肺疾患（肺臓炎等を含む）として報告された副作用が全体集団で 11/411 例（2.7%）、国内で 5/80 例（6.3%）集積されている。そのうち、グレード3以上が 7/411 例（1.7%）（内、国内で 3 例中 2 例がグレード5（死亡））と報告されている。また、上記国際共同第Ⅱ相試験併合解析において 11 例中 7 例で本剤投与開始後 85 日（約 12 週間）以内に事象が発現している。他の EGFR-TKI 及び本剤の臨床試験で報告された事象の徴候及び件数の傾向を考慮し、間質性肺疾患は本剤の重要な特定されたリスクと考える。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 ・ 使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 臨床試験における国内症例数は限られているが、試験データから、間質性肺疾患に関連する有害事象が外国人に比べ、日本人患者で高い頻度で認められていることから、製造販売後に情報を収集し、本剤による間質性肺疾患に関連する有害事象の状況の把握及び間質性肺疾患のリスク因子を検討し、安全対策を強化していくため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の警告、用法・用量に関連する使用上の注意、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用欄で間質性肺疾患に関する注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 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とご家族へ）、注意喚起カード）の作成、配布 3. Web サイトによる情報提供（本剤の副作用発現状況の公表） 4. 使用条件の設定 【選択理由】 胸部画像検査等の検査を含む適切な投与前の病態把握及び投与中のモニタリングの必要性等に関して、医療従事者及び患者に対し情報提供し、間質性肺疾患の早期検出に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図るため。</p>

QT 間隔延長	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者を対象とした 2 つの国際共同第 II 相試験では、2015 年 5 月 1 日時点で、不整脈関連事象は認められていないが、QT 間隔延長関連事象として、全体集団で 12/411 例（2.9%）集積されている。そのうち、グレード 3 以上が 4/411 例（1.0%）認められた。投与中 500ms を越える QTcF は 411 例中 1 例で認められた。治験時は、3 回の心電図測定から得た平均安静時補正 QT 間隔（QTc）が 470 msec を超える患者、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、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は除外されていた。なお、2015 年 5 月 1 日時点で、本剤 80 mg 投与時の全ての第 II 相試験では、国内外共に、QT 間隔延長の臨床重大な影響（トルサード ド ポアント、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。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 ・ 使用成績調査（重点調査項目として設定） 【選択理由】 製造販売後に情報を収集し、本剤による QT 間隔延長関連事象の発現状況を把握し、安全対策を評価していくため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意、慎重投与、重要な基本的注意、相互作用、重大な副作用欄で QT 間隔延長に関して、定期的な検査及び適切な減量などについて注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 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とご家族へ））の作成、配布 3. Web サイトによる情報提供（本剤の副作用発現状況の公表） 【選択理由】 QT 間隔延長の適切な管理について、医療従事者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図るため。</p>
肝障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者を対象とした 2 つの国際共同第 II 相試験を併合して集計した結果、2015 年 5 月 1 日時点で、肝障害（ALT 上昇、AST 上昇、ビリルビン増加、薬物性肝障害、肝機能異常、高ビリルビン血症の 6 事象を含む）として報告された副作用が、全体集団で 32/411 例（7.8%）集積され、そのうち、グレード 3 以上が 5/411 例（1.2%）認められた。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に情報を収集し、本剤による肝障害の発現状況を把握し、安全対策を評価していくため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の重要な基本的注意、重大な副作用欄で肝障害に関する注意喚起を行う。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> <li>2. 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とご家族へ））の作成、配布</li> <li>3. Web サイトによる情報提供（本剤の副作用発現状況の公表）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>肝機能検査を含む適切な投与前の病態把握及び投与中のモニタリングの必要性等に関して、医療従事者及び患者に対し情報提供し、肝障害の早期検出に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図るため。</p>
<p><b>血液毒性</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者を対象とした 2 つの国際共同第 II 相試験を併合して集計した結果、2015 年 5 月 1 日時点で、血液毒性（白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血）として報告された副作用が、全体集団で 89/411 例（21.7%）、国内で 40/80 例（50.0%）集積されている。そのうちグレード 3 以上が 18/411 例（4.4%）（内、国内で 8 例）認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後に情報を収集し、本剤による血液毒性の発現状況を把握し、安全対策を評価していくため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の重要な基本的注意、重大な副作用欄で血液毒性に関する注意喚起を行う。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> <li>2. 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））の作成、配布</li> <li>3. Web サイトによる情報提供（本剤の副作用発現状況の公表）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>血液検査を含む適切な投与前の病態把握及び投与中のモニタリングの必要性等に関して、医療従事者及び患者に対し情報提供し、血液毒性の早期検出に関する理解を促し、本剤の安全性の確保を図るため。</p>
--	---

重要な潜在的リスク	
<b>心臓障害（QT 間隔延長を除く）</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者を対象とした 2 つの国際共同第 II 相試験を併合して集計した結果、2015 年 5 月 1 日時点で、QT 間隔延長を除く心臓障害として報告された副作用が全体集団で 5/411 例（1.2%）（グレード 1 の房室ブロック 1 件、グレード 2 とグレード 3 の駆出率減少各 1 件、グレード 1 の動悸 2 件）集積されており、そのうち、グレード 3 以上が 1/411 例（0.2%）（内、国内で 1 例）認められた。また、本剤の他の臨床試験において、因果関係の否定されない重篤な心臓障害として、急性心不全 1 例（AURA 試験の第 I 相部分、本剤 160 mg 投与）、うっ血性心不全 1 例（D5160C00013 試験）及び左脚ブロック 1 例（D5160C00014 試験）が報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>心臓障害（QT 間隔延長を除く）の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>



	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書のその他の副作用欄で注意喚起を行う。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> <li>2. Web サイトによる情報提供（本剤の副作用発現状況の公表）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し発現状況について情報提供し、本剤の安全性の確保を図るため。</p>
<b>感染症</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性 NSCLC 患者を対象とした 2 つの国際共同第 II 相試験を併合して集計した結果、2015 年 5 月 1 日時点で、感染症関連事象（爪感染及び皮膚感染を除く感染症の器官別大分類）として報告された副作用が全体集団で 21/411 例（5.1%）集積されており、そのうち、グレード 3 以上が 2 例（インフルエンザ 1 件、肺感染 1 件、細菌性肺炎 1 件、全てグレード 3）認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の実薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>感染症の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書のその他の副作用欄で注意喚起を行う。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> <li>2. Web サイトによる情報提供（本剤の副作用発現状況の公表）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し発現状況について情報提供し、本剤の安全性の確保を図るため。</p>

血栓塞栓症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： EGFR-TKIによる治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性NSCLC患者を対象とした2つの国際共同第II相試験を併合して集計した結果、2015年5月1日時点で、血栓塞栓関連の4種の標準検索式のうち5事象が報告された。副作用は全体集団で4/411例（1.0%）（1例でグレード3の脳梗塞1件とグレード3の脾臓梗塞1件が発現、グレード2の深部静脈血栓症1件、グレード2の播種性血管内凝固1件、グレード3の肺塞栓症1件）集積され、そのうち、グレード3以上が2/411例（0.5%）認められている。</p> <p>また、本剤の他の臨床試験において、因果関係の否定されない重篤な血栓塞栓症として、肺塞栓症2例（AURA試験の第I相部分、本剤20mg投与及び80mg投与各1例）及び肺動脈血栓症1例（AURA試験の第I相部分、本剤40mg投与）が報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】 血栓塞栓症の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書のその他の副作用欄で注意喚起を行う。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> <li>2. Webサイトによる情報提供（本剤の副作用発現状況の公表）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】 医療従事者に対し発現状況について情報提供し、本剤の安全性の確保を図るため。</p>
角膜障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： EGFR-TKIによる治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性NSCLC患者を対象とした2つの国際共同第II相試験を併合して集計した結果、2015年5月1日時点で、角膜障害関連の標準検索式のうち、角膜炎の副作用が2/411例（0.5%）集積されているが、いずれの症例もグレード2であり、グレード3以上は認められていない。反復投与毒性試験で、ラット及びイヌにおいて角膜上皮萎縮が、イヌにおいて角膜上皮の潰瘍又はびらんが認められている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用成績調査（重点調査項目として設定）</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】 角膜障害の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書のその他の副作用欄で注意喚起を行う。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> <li>2. Web サイトによる情報提供（本剤の副作用発現状況の公表）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し発現状況について情報提供し、本剤の安全性の確保を図るため。</p>
--	--

重要な不足情報	
<b>肝機能障害を有する患者への投与</b>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>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。実地医療においては使用が想定されるものの、臨床試験においては中等度及び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おらず、現在実施中の肝機能障害を有する患者を対象とした海外臨床試験（D5160C00008 試験）において更なる情報を収集予定である。なお、軽度の肝機能障害のある患者では、健常人との間に本剤の曝露量は同等であったとのデータが集積されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>肝機能障害のある患者への投与時の副作用の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の慎重投与欄にて注意喚起を行う。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <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> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>肝機能障害のある患者には、本剤の曝露量が増加するリスクについて、医療従事者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>

## 1.2 有効性に関する検討事項

<b>使用実態下における有効性</b>	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認する。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に影響を与えると考えられる要因を検討する。「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照。
<b>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</b>	
	有効性に関する検討事項とした理由： シスプラチンとペメトレキセド、カルボプラチンとペメトレキセドの 2 剤併用化学療法を対照薬とした本剤の有効性を確認する。
	有効性に関する調査・試験の名称： 製造販売後臨床試験（AURA3 試験）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 製造販売後臨床試験において、有効性に関する情報を収集する。「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の項を参照。

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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）	
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>	
<b>使用成績調査</b>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 間質性肺疾患、QT 間隔延長、肝障害、血液毒性、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、感染症、血栓塞栓症、角膜障害、肝機能障害を有する患者への投与</p> <p><b>【目的】</b> 本調査は使用実態下における安全性及び有効性に関して、以下の事項を確認するために実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における副作用発生状況の把握</li> </ul>

- ・安全性、有効性等に影響を与えられ考えられる要因（特に間質性肺疾患の発現状況及びそのリスク因子の検討）

- ・使用上の注意から予測できない副作用

#### 【実施計画】

本剤を投与したすべての患者を対象に調査を実施する。

- ・調査予定症例数：本剤の適応症である「EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に投与された症例として 3,000 例

- ・実施方法：中央登録方式による全例調査を実施する。

本剤は承認から薬価収載までの間、倫理的無償供給を実施しており、当該期間中の投与症例についても、情報を収集する。

- ・実施期間：

調査期間：発売日～承認条件解除まで（予定）

登録期間：発売日～承認条件解除まで（予定）

登録症例数が調査予定症例数に到達見込みとなった時点より、医薬品医療機器総合機構との相談結果を踏まえ、医療機関への調査票の新規記入依頼は終了する。ただし、全例調査に係る承認条件に関する医薬品部会への報告までの間は、患者の登録は継続し、必要に応じ調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。

なお、調査予定症例数 3,000 例に到達するための登録期間としては、9 カ月を見込んでいる。

調査予定症例 3,000 例の登録が 2017 年 2 月末で到達する見込みとなったことから、2017 年 2 月末までに投与された全症例を調査票の回収対象とする。

- ・観察期間：12 カ月（1 分冊目：3 カ月まで、2 分冊目：12 カ月まで）

- ・重点調査項目：下記の発現状況について調査する。

- ・間質性肺疾患、QT 間隔延長、肝障害、血液毒性
- ・心臓障害（QT 間隔延長を除く）、感染症、血栓塞栓症、角膜障害
- ・下痢、皮膚障害、爪囲炎のうち Grade3 以上の事象

#### 【実施計画の根拠】

- ・調査予定症例数：臨床試験の日本人患者での情報から、間質性肺疾患発現に関するリスク因子の低リスク集団における間質性肺疾患の発現率は 4% 未満とはならないことが想定される。検討するリスク因子の低リスク集団と高リスク集団の患者数の比が 3:1、低リスク集団の間質性肺疾患発現率がおおよそ 4%、低リスク集団に対する高リスク集団のオッズ比が 2.0 であるとした場合、両側有意水準 5% の検定において、検出力 90% を担保するために必要な症例数は約 2,200 例となる。ただし、検討するリスク因子に応じて、低リスク集団と高リスク集団における患者数の比が異なる可能性が高いこと等を考慮すると、より多くの患者を登録することが望ましいと考え、3,000 例と設定した。

- ・観察期間：2015 年 5 月 1 日データカットオフの国際共同第 II 相試験併合解析での日本人 80 例において、間質性肺疾患の有害事象は 5 例に発現しており、その発現時期は最短 17 日～最長 230 日であった。また、間質性肺疾患以外の重点調査項目の事象については、有害事象発現時期の中央値は 15 日～188 日であった。本剤への曝露期間は限定的であるものの（中央値：8.7 カ月、最小

値：0.0 カ月、最大値：11.1 カ月）、総じて、これらの事象は投与後初期に発現することが考えられる。従って、観察期間を 12 カ月として各副作用の発現状況を検討することは妥当であると考えられる。

・ 重点調査項目：下記のとおり。

- ・ 間質性肺疾患：第Ⅱ相試験併合成績にて、国内で 5/80 例（6.3%）の副作用が集積されており、かつ発現した際に重篤な転帰をたどる可能性が高いため。
- ・ QT 間隔延長：第Ⅱ相試験併合成績にて重篤例の副作用は認められないものの、本剤の非臨床試験成績及び臨床試験における発現状況から、臨床使用時に重要なリスクとなる可能性があるため。
- ・ 肝障害：第Ⅱ相試験併合成績にて、全体集団で 32/411 例（7.8%）の副作用が集積されており、本剤の投与に際して注意を要する事象であるため。
- ・ 血液毒性：第Ⅱ相試験併合成績にて、国内で 40/80 例（50.0%）の副作用が集積されており、本剤の投与に際して注意を要する事象であるため。
- ・ 心臓障害（QT 間隔延長を除く）：第Ⅱ相試験併合成績にて、全体集団で 5/411 例（1.2%）の副作用が集積されており、本剤の投与に際して注意を要する事象であるため。
- ・ 感染症：第Ⅱ相試験併合成績にて、全体集団で 21/411 例（5.1%）の副作用が集積されており、本剤の投与に際して注意を要する事象であるため。
- ・ 血栓塞栓症：第Ⅱ相試験併合成績にて、全体集団で 4/411 例（1.0%）の副作用が集積されており、本剤の投与に際して注意を要する事象であるため。
- ・ 角膜障害：第Ⅱ相試験併合成績にて、全体集団で 2/411 例（0.5%）の副作用が集積されており、本剤の投与に際して注意を要する事象であるため。
- ・ 下痢、皮膚障害、爪囲炎のうち Grade3 以上の事象：  
臨床試験において、下痢、皮膚障害、爪囲炎の発現頻度が高かったため（多くは Grade1 もしくは Grade2）。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- ・ 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。
- ・ 中間解析時：医療現場に速やかに情報提供することが重要と考えていることから、発売から約 1 年半の時点にて固定された調査票を基に中間解析を実施する。
- ・ 調査終了時：回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成、提出する。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化策の内容変更要否について検討を行う。

<b>D5160C00001 (AURA 試験の第 II 相延長コホート) の製造販売後臨床試験 (治験からの切り替え)</b>	
	<p><b>【目的】</b> AURA 試験の第 II 相非盲検単群延長コホートとして実施。国際共同試験。有効性及び安全性の検討を目的とする。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・患者数 201 例 (日本人患者 35 例)</li> <li>・実施期間：切り替え時～2017 年第 4 四半期</li> <li>・対象患者 EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性の NSCLC 患者。前治療別の患者の内訳は EGFR-TKI による治療後に病勢進行した患者 (化学療法未使用例: 二次治療として本剤を投与)、及び EGFR-TKI による治療及び少なくとも 1 回の他の治療 (2 剤併用化学療法や免疫療法など) を受けた後に病勢進行した患者 (三次治療以降として本剤を投与)。</li> </ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 製造販売承認取得後も治験参加を継続している被験者の情報を確認する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。</li> <li>・試験終了時：すべての症例報告書のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。</li> </ul> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b> 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな安全性検討事項の有無も含めて、計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> <li>・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化策の内容変更要否について検討を行う。</li> </ul>
<b>D5160C00002(AURA2) の製造販売後臨床試験 (治験からの切り替え)</b>	
	<p><b>【目的】</b> 第 II 相非盲検単群国際共同試験。有効性及び安全性の検討を目的とし、当試験により AURA 試験の第 II 相延長コホートの結果の再現性を確認する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・患者数 210 例 (日本人患者 45 例)</li> <li>・実施期間：切り替え時～2017 年第 4 四半期</li> <li>・対象患者 EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性の NSCLC 患者。前治療別の患者の内訳は EGFR-TKI による治療後に病勢進行した患者 (化学療法未使用例: 二次治療として本剤を投与)、EGFR-TKI による治療及び少なくとも 1 回の白金製剤による 2 剤併用化学療法を受けた後に病勢進行した患者 (三次治療以降として本剤を投与)。</li> </ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 製造販売承認取得後も治験参加を継続している被験者の情報を確認する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。</li> <li>・試験終了時：すべての症例報告書のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。</li> </ul>

	<p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな安全性検討事項の有無も含めて、計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> <li>・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化策の内容変更要否について検討を行う。</li> </ul>
D5160C00003(AURA3) の製造販売後臨床試験（治験からの切り替え）	
	3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要の項参照。

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用実態下における有効性	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項参照。
D5160C00001 (AURA 試験の第 II 相延長コホート) の製造販売後臨床試験（治験からの切り替え）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項参照。
D5160C00002(AURA2) の製造販売後臨床試験（治験からの切り替え）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項参照。
D5160C00003(AURA3) の製造販売後臨床試験（治験からの切り替え）	
	<p>【目的】</p> <p>第 III 相非盲検無作為化試験。シスプラチンとペメトレキセド、カルボプラチンとペメトレキセドを用いた 2 剤併用化学療法を対照薬とする。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・患者数 419 例（日本人患者 63 例）。現在、登録終了。</li> <li>・実施期間：切り替え時～2018 年 2 月</li> <li>・対象患者</li> </ul> <p>EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性の NSCLC 患者（化学療法未使用例: 二次治療として本剤を投与）。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>製造販売承認取得後も治験参加を継続している被験者の情報を確認する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。</li> <li>・試験終了時：すべての症例報告書のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。</li> </ul> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p>



<ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな安全性検討事項の有無も含めて、計画内容の変更要否について検討を行う。</li> <li>・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li> <li>・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化策の内容変更要否について検討を行う。</li> </ul>
--

#### 4. リスク最小化計画の概要

<b>通常のリスク最小化活動</b>	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
<b>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</b>	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 間質性肺疾患、QT 間隔延長、肝障害、血液毒性、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、感染症、血栓塞栓症、角膜障害、肝機能障害を有する患者への投与</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性の包括的な情報、関連事象等の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・資材を提供し、活用を依頼する。</li> <li>・本資材は企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 安全性定期報告時に、資材配付状況及び該当事象の発現状況と本剤の販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の変更、追加の資材作成等を検討する。</p>	
<b>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</b>	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 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）：間質性肺疾患、QT 間隔延長、肝障害、血液毒性 注意喚起カード：間質性肺疾患</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性の包括的な情報、関連事象等の発現状況、リスクの早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・初期症状の速やかな報告の必要性と共に、緊急時の連絡先を患者が把握できるよう注意喚起カードを提供し、使用条件の設定の一環として使用する。</li> <li>・患者に対する資材の提供を依頼する。</li> <li>・本資材は企業ホームページに掲載する。</li> </ul>	

	<p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b>          安全性定期報告時に、資材配付状況及び該当事象の発現状況と本剤の販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の変更、追加の資材作成等を検討する。</p>
<p><b>Web サイトによる情報提供（本剤の副作用発現状況の公表）</b></p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>          間質性肺疾患、QT 間隔延長、肝障害、血液毒性、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、感染症、血栓塞栓症、角膜障害</p> <p><b>【目的】</b>          Web サイトを通じ、医療従事者に本剤の上記副作用発現状況について最新の情報を提供し、本剤の副作用等の健康被害を最小化することを目的として行う。</p> <p><b>【具体的な方法】</b>          本剤の副作用発現状況等を企業ホームページに掲載する。          副作用発現状況を公表し、1 カ月に 1 回更新する。その後、節目となる予定の時期に、副作用の報告頻度等を勘案し PMDA と相談した上で更新頻度について検討する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 節目となる予定の時期：安全性定期報告時、使用成績調査の中間・最終解析時</li> <li>・ 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置：収集された安全性情報の検討結果から、現行の措置内容の変更要否及び追加の措置の要否について検討する。</li> </ul>
<p><b>使用条件の設定</b></p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>          間質性肺疾患</p> <p><b>【目的】</b>          製造販売後の安全性を確保するため、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例に投与されるよう設定する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <p>(1) 施設要件の設定          本剤納入前に以下すべての要件を満たす施設かを確認し、協力依頼を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医師要件を満たす医師が常勤する施設</li> <li>・ 24 時間患者からの連絡を受け、自施設又は提携施設にて状況に応じて入院治療するなどの緊急対応が可能な施設</li> <li>・ 自施設又は提携施設にて、CT による胸部画像検査等の実施が可能な施設</li> <li>・ 本剤治療中に間質性肺疾患が発現した場合に適切な処置が可能な施設</li> <li>・ アストラゼネカ社が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な施設</li> </ul> <p>(2) 医師要件の設定          本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肺癌化学療法に十分な経験があり、肺癌関連学会（日本臨床腫瘍学会、日本肺癌学会又は日本呼吸器学会等）に所属している。</li> <li>・ 医薬情報担当者（MR）の定期的な訪問が可能である。</li> </ul> <p>(3) 医療従事者への事前説明の設定</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医師、薬剤師等の医療従事者を対象とした製品説明及び安全対策説明を「適正使用</li> </ul>

	<p>ガイド」等必要な資材を用いて実施し、本剤を適切に使用できるよう、依頼する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・更に、処方時に「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）」や「注意喚起カード」を患者に配布するよう、医療従事者に依頼する。</li> </ul> <p>(4) 薬局への協力依頼の設定</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤は経口剤であるため、病院薬局のみならず、必要に応じて、本剤の納入依頼があった調剤薬局に対しても、製品説明及び安全対策説明を実施し、必要な資材を提供する。</li> <li>・患者への指導と「注意喚起カード」の活用を依頼する。調剤する際、患者が「注意喚起カード」を持参していることを確認し、注意喚起するよう、依頼する。</li> </ul> <p>(5) 卸への協力依頼の設定</p> <p>以下の条件を満たしている施設・薬局へ納品可能とする。ただし、2回目以降の納品は制限しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・上記(1)施設要件及び(2)医師要件が確認されている。</li> <li>・事前説明（製品説明及び安全対策説明）がなされている。</li> </ul> <p>(6) 適切な投与患者の選定、適切な患者への説明と理解の実施</p> <p>原則、初回処方前に、患者が添付文書で規定している範囲の患者であることを確認後、患者登録を行う。また、患者には使用上の注意に基づき、注意喚起を行う。</p> <p>収集された安全性情報の検討結果から、現行の措置内容の変更要否及び追加の措置の要否について検討する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・節目となる予定の時期：使用成績調査の中間・最終解析時及び安全性定期報告時</li> <li>・実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置：収集された安全性情報の検討結果から、現行の措置内容の変更要否及び追加の措置の要否について検討する。</li> </ul>
--	---

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
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）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査による情報収集	-	販売開始後6カ月間で少なくとも2カ月に1回、報告書作成時（期間終了2カ月以内）	終了	作成済（2017年1月提出）

使用成績調査	3,000 例	安全性定期報告時 中間解析時 調査終了時	実施中	安全性定期報告時 2017年12月予定 2019年2月予定
D5160C00001 (AURA 試験 の第 II 相延長コホート) の製造販売後臨床試験 (治験からの切り替え)	201 例 (日本人患者: 35 例)	安全性定期報告時 試験終了時	実施中	安全性定期報告時 検討中
D5160C00002(AURA2) の 製造販売後臨床試験 (治験からの切り替え)	210 例 (日本人患者: 45 例)	安全性定期報告時 試験終了時	実施中	安全性定期報告時 検討中
D5160C00003(AURA3) の 製造販売後臨床試験 (治験からの切り替え)	419 例 (日本人患者: 63 例)	安全性定期報告時 試験終了時	実施中	安全性定期報告時 検討中 (最終版 2018年5月予定)

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験の名称	節目となる 症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査	3,000 例	安全性定期報告時 中間解析時 調査終了時	実施中	安全性定期報告時 2017年12月予定 2019年2月予定
D5160C00001 (AURA 試験 の第 II 相延長コホート) の製造販売後臨床試験 (治験からの切り替え)	201 例 (日本人患者: 35 例)	安全性定期報告時 試験終了時	実施中	安全性定期報告時 検討中
D5160C00002(AURA2) の 製造販売後臨床試験 (治験からの切り替え)	210 例 (日本人患者: 45 例)	安全性定期報告時 試験終了時	実施中	安全性定期報告時 検討中
D5160C00003(AURA3) の 製造販売後臨床試験 (治験からの切り替え)	419 例 (日本人患者: 63 例)	安全性定期報告時 試験終了時	実施中	安全性定期報告時 検討中 (最終版 2018年5月予定)

## 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動
添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起

追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始後 6カ月間は少なくとも2カ月に1回、 報告書作成時（期間終了2カ月以内）	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	安全性定期報告時	実施中
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	安全性定期報告時	実施中
Web サイトによる情報提供（本剤の副作用発現状況等の公表）	安全性定期報告時 使用成績調査の中間・最終解析時	実施中
使用条件の設定	使用成績調査の中間・最終解析時 安全性定期報告時	実施中