

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

アストラゼネカ株式会社

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

販売名	タグリッソ錠 40 mg タグリッソ錠 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	その他の腫瘍用薬(874291)
提出年月日		令和4年9月6日	

1.1. 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】
間質性肺疾患	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)	該当なし
QT間隔延長	感染症	
肝障害	血栓塞栓症	
血液毒性	角膜障害・白内障	
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		
1.2. 有効性に関する検討事項		
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		

↓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
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
D5169C00001(FLAURA2)の製造販売後臨床試験
D5164C00001(ADAURA)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
該当なし

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資料(適正使用ガイド)の作成、配布
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とご家族へ)、注意喚起カード)の作成、配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：アストラゼネカ株式会社

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	(1) 8年 (2) 残余期間	承認番号	① タグリッソ錠 40mg : 22800AMX00385000 ② 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。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 36 カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	(1) <u>EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌</u> (2) <u>EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法</u>		
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。		
備考	2018年8月21日に「 <u>EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌</u> 」の効能・効果で製造販売承認事項一部変更承認を取得した。 2022年8月24日に「 <u>EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法</u> 」の効能・効果で製造販売承認事項一部変更承認を取得した。		

変更の履歴

前回提出日

2022年1月19日

変更内容の概要：

1. 品目の概要「用法及び用量」欄に「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。」を追加
2. 品目の概要「効能又は効果」欄に「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
3. 「1. 医薬品リスク管理計画の概要」1.1 安全性検討事項の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクのリスクとした理由に、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）の結果を反映
4. 「1. 医薬品リスク管理計画の概要」1.1 安全性検討事項の重要な潜在的リスクの「角膜障害」を「角膜障害・白内障」に変更し、白内障の発現状況を追加
5. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」追加の医薬品安全性監視活動に製造販売後臨床試験（D5164C00001）を追加
6. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」に製造販売後臨床試験（D5164C00001）を追加
7. 「添付文書」を「電子添文」に変更
8. 医療従事者向け資料：「適正使用ガイド」（添付資料）の改訂
9. 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とご家族へ）」（添付資料）の改訂
10. 代表取締役社長の変更
11. 通知に基づく様式変更（軽微な変更）
12. 製造販売後臨床試験（D5169C00001）の実施計画書のICF/CRF改訂（軽微な変更）
13. 製造販売後臨床試験（D5169C00001）の実施計画書 別紙改訂（軽微な変更）

変更理由：

- 1.~6. 「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」の効能・効果に関する承認事項一部変更承認のため
7. 記載整備のため
- 8.~9. 「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」の効能・効果に関する承認事項一部変更承認に伴う改訂
10. 最新情報に更新
11. 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生薬審発0318第2号・薬生安発0318第1号）に従い様式を変更したため
12. 記載整備及び安全性情報更新に伴う改訂
13. 実施体制等の変更に伴う改訂

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 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（AURA 試験）、国際共同第 II 相試験（AURA2 試験）、国際共同第 III 相試験（AURA3 試験）、<u>化学療法歴のない、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（FLAURA 試験）及び病理病期 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）</u>においてオシメルチニブ 80mg を投与された EGFR 変異陽性 NSCLC 患者データの併合解析（以下、安全性併合解析）の結果、間質性肺疾患（肺臓炎等を含む）として報告された副作用は全体集団で <u>53/1479 例（3.6%）</u>、日本人で <u>30/276 例（10.9%）</u> であった。そのうちグレード 3 以上が全体集団で <u>18/1479 例（1.2%）</u>、日本人で <u>8/276 例（2.9%）</u> であり、このうちグレード 5（死亡）は全体集団で 6 例、日本人では AURA 試験第 II 相延長コホートで報告された 2 例であった。</p> <p>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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動により、間質性肺疾患の発現状況について情報収集を行う。</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">• 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の警告、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、重大な副作用及びその他の注意欄、並びに患者向医薬品ガイド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。<ol style="list-style-type: none">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 <p>【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： 安全性併合解析の結果、QT 間隔延長関連の副作用は全体集団で <u>86/1479 例（5.8%）</u> であり、グレード 3 は <u>12/1479 例（0.8%）</u>、グレード 4 は <u>1/1479 例（0.1%）</u> であり、グレード 5 の報告はなかった。報告された事象はいずれも MedDRA 基本語「心電図QT延長」あるいは「心電図QT間隔異常」であった。投与中 500ms を超える QTcF は全体集団で <u>11/1479 例（0.7%）</u> であった。国内外共に、QT 間隔延長の臨床上重大な影響（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</p>

	<p>性)は認められていない。</p> <p>上記治験時は、3回の心電図測定から得た平均安静時補正QT間隔(QTc)が470msec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。</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 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常 医薬品安全性監視活動により、QT間隔延長の発現状況について情報収集を行う。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、相互作用及び重大な副作用欄、並びに患者向医薬品ガイドでQT間隔延長に関し、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。 <ol style="list-style-type: none"> 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ご家族へ))の作成、配布 <p>【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： 安全性併合解析の結果、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は、全体集団で126/1479例(8.5%)であり、グレード3は18/1479例(1.2%)であり、グレード4又はグレード5の報告はなかった。</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 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常 医薬品安全性監視活動により、肝障害の発現状況について情報収集を行う。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意及び重大な副作用欄、並びに患者向医薬品ガイドで肝障害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。 <ol style="list-style-type: none"> 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ご家族へ))の作成、配布 <p>【選択理由】 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>

血液毒性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 安全性併合解析の結果、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は、全体集団で <u>345/1479</u> 例（<u>23.3%</u>）、日本人で <u>106/276</u> 例（<u>38.4%</u>）であった。このうちグレード 3 以上が全体集団で <u>44/1479</u> 例（<u>3.0%</u>）、日本人で <u>22/276</u> 例（<u>8.0%</u>）であった。グレード 5 の報告はなかった。</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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動により、血液毒性の発現状況について情報収集を行う。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の重要な基本的注意及び重大な副作用欄、並びに患者向医薬品ガイドで血液毒性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。 <ol style="list-style-type: none"> 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ご家族へ））の作成、配布 <p>【選択理由】 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>
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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内及び海外の製造販売後（2019 年 6 月 28 日時点）において、中毒性表皮壊死融解症（以下、TEN）2 例、皮膚粘膜眼症候群（以下、SJS）6 例及び多形紅斑 3 例が報告された。なお、本剤との因果関係が否定できない症例は、TEN 1 例、SJS 3 例及び多形紅斑 3 例であった。 臨床試験の安全性併合解析の結果、多形紅斑として報告された副作用は全体集団で <u>3/1479</u> 例（<u>0.2%</u>）、日本人で <u>2/276</u> 例（<u>0.7%</u>）であり、TEN、SJS として報告された副作用はなかった。</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 【選択理由】 TEN、SJS 及び多形紅斑の発現頻度は低いと考えられるため、通常の安全性監視活動により TEN、SJS 及び多形紅斑の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の重大な副作用欄、並びに患者向医薬品ガイドで TEN、SJS 及び多形紅斑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。 <ol style="list-style-type: none"> 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ご

	<p>家族へ)) の作成、配布</p> <p>【選択理由】</p> <p>TEN、SJS 及び多形紅斑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>
--	---

うっ血性心不全、左室駆出率低下

	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内製造販売後（2019年9月25日時点）において、心不全関連症例が34例報告された。なお、本剤との因果関係が否定できないうっ血性心不全は5例報告され、当該症例において左室駆出率低下が認められた。</p> <p>臨床試験の安全性併合解析の結果、うっ血性心不全として報告された副作用はなく、駆出率減少として報告された副作用は全体集団で <u>23/1479</u> 例（<u>1.6%</u>）、日本人で <u>13/276</u> 例（<u>4.7%</u>）であった。そのうちグレード3は <u>5/1479</u> 例（<u>0.3%</u>）、日本人で <u>3/276</u> 例（<u>1.1%</u>）であり、グレード4又はグレード5の報告はなかった。なお、本剤の他の臨床試験（D5160C00013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、うっ血性心不全1例が報告されている。</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>【内容】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>うっ血性心不全及び駆出率減少の発現頻度は低いと考えられるため、通常の安全性監視活動によりうっ血性心不全及び左室駆出率低下の発現状況等について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の重大な副作用欄、並びに患者向医薬品ガイドでうっ血性心不全及び左室駆出率低下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。 <ol style="list-style-type: none"> 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ご家族へ））の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>うっ血性心不全及び左室駆出率低下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>

重要な潜在的リスク

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）

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>安全性併合解析の結果、心臓障害関連（MedDRA 標準検索式「心不全」、「心筋症」又は MedDRA 器官別大分類「心臓障害」のうち QT 間隔延長関連事象、うっ血性心不全、駆出率減少を除く）の副作用は、全体集団で <u>28/1479</u> 例（<u>1.9%</u>）、そのうちグレード3が <u>5/1479</u> 例（<u>0.3%</u>）であり（心房細動1件、心不全1件、慢性心不全1件、急性心筋梗塞1件、心筋症1例）、グレード4又はグレード5の報告はなかった。また、本剤の他の臨床試験（D5160C00014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160mg投与）及び左脚ブロック1例が報告されている。</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>【内容】 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動により、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）の発現状況について情報収集を行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文のその他の副作用欄で注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 <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>
感染症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>安全性併合解析の結果、感染症関連（爪感染及び皮膚感染を除く「感染症および寄生虫症」の器官別大分類）の副作用は、全体集団で <u>109/1479</u> 例（7.4%）、このうちグレード3が <u>6/1479</u> 例（0.4%）であり（肺炎1件、細菌性肺炎1件、下気道感染1件、気管気管支炎1件、気管支炎1件、インフルエンザ1件、虫垂炎1件）、グレード4又はグレード5の報告はなかった。</p> <p>なお、肺がん患者において、化学療法を受けない場合においても、肺感染を2～5%程度で発現すると報告されている（Miller, Lancet Oncol 2012;13:528-38, Shepherd, N Engl J Med 2005; 353(2):123-32, Thatcher, Lancet 2005;366:1527-1537）。</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>【内容】 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動により、感染症の発現状況について情報収集を行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文のその他の副作用欄で注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 <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>
血栓塞栓症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>安全性併合解析の結果、血栓塞栓症関連（MedDRA 標準検索式「動脈の塞栓および血栓」、「静脈の塞栓および血栓」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」及び「血栓性静脈炎」）の副作用は、全体集団で <u>18/1479</u> 例（1.2%）、このうちグレード3が <u>7/1479</u> 例（0.5%）であり（肺塞栓症4件、塞栓症1件、脳梗塞1件、脾臓梗塞1件、急性心筋梗塞1件）、グレード4又はグレード5の報告はなかった。</p> <p>なお、NSCLC 患者においては、血栓塞栓症を合併していることが特に多いとされ、発現率は3.0～13.8%と報告されている（Vitale, Multidiscip Respir Med. 2015 Sep 15;10(1):28）。</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>【内容】 通常の医薬品安全性監視活動</p>

<p>【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動により、血栓塞栓症の発現状況について情報収集を行う。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、電子添文のその他の副作用欄で注意喚起を行う。 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 【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・白内障

<p>重要な潜在的リスクとした理由： 安全性併合解析の結果、角膜障害関連（MedDRA 標準検索式「角膜障害」）の副作用は、全体集団で <u>6/1479 例（0.4%）</u> であり（角膜炎 3 件、点状角膜炎 1 件、角膜びらん 1 件、渦巻き角膜 1 件）、グレード 3 以上の報告はなかった。 白内障関連（MedDRA 標準検索式「水晶体障害」）の副作用は、全体集団で <u>9/1479 例（0.6%）</u> であり（白内障 8 件、水晶体混濁 1 件）、このうちグレード 3 が <u>1/1479 例（0.1%）</u> であった（白内障 1 件）。グレード 4 又はグレード 5 の報告はなかった。 反復投与毒性試験で、ラット、イヌ及びマウスにおいて角膜上皮萎縮及び混濁が、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。 <u>また、ラットの 2 年間がん原性試験では水晶体線維の変性が認められた。</u></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 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動により、角膜障害及び白内障の発現状況について情報収集を行う。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、電子添文のその他の副作用及びその他の注意欄で注意喚起を行う。 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 【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>

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

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	
	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： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
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）	
追加の医薬品安全性監視活動	
D5169C00001（FLAURA2）の製造販売後臨床試験	
	<p>【目的】 第 III 相無作為化オープン試験。EGFR 遺伝子変異を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌の一次治療におけるオシメルチニブ単剤とオシメルチニブに白金製剤を含む化学療法を併用した場合の有効性及び安全性を確認する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者数（安全性導入期）約 30 例（日本人目標患者数 約 6 例） 患者数（無作為化期）約 556 例（日本人目標患者数 約 100 例） 実施期間：2019 年 7 月～2026 年第 1 四半期 対象患者：EGFR 遺伝子変異を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌の一次治療患者 主要評価項目：RECIST1.1 に従った医師の評価及び盲検下独立中央判定により評価したデータに基づく無増悪生存期間（PFS）をもとに、オシメルチニブと化学療法の併用投与の有効性をオシメルチニブ単剤投与と比較して評価する。 <p>【実施計画の根拠】 無作為化期の開始前に、オシメルチニブと化学療法の併用投与の安全性及び忍容性を評価するため、安全性導入期を設定する。各コホートの患者 12 例以上が試験薬の投与を 3 サイクル以上受けた、若しくは許容しがたい毒性のために試験薬の投与を中止した時点で安全性レビュー委員会を招集する。得られたデータに基づき、また他の情報源から入手したデータも考慮し、安全性レビュー委員会は、データが無作為化期を開始できる裏付けとなるか否かを勧告する。 無作為化期においては、PFS の主要解析は、無作為割付けされた患者 556 例において約 278 件の PFS イベントが確認された時点（発現割合約 50%）で実施する。これは、15 カ月間の組入れ期間を踏まえると、最初の患者の無作為割付けから約 33 カ月後と予測される。オシメルチニブと化学療法の併用投与群とオシメルチニブ単剤投与群を比較した際の真の PFS HR が 0.68 の場合、278 件の病勢進行イベントにより、検出力 90%、両側有意水準 5% で PFS に統計学的有意性が示される。</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"> ・ 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。 ・ 再審査申請時：安全性情報について包括的な検討を行う。 ・ 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。 <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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。
<p><u>D5164C00001 (ADAURA) の製造販売後臨床試験 (治験からの切り替え)</u></p>	
	<p>【目的】</p> <p><u>第III相二重盲検無作為化試験。腫瘍の完全切除術後補助化学療法を受けている／受けていないEGFR遺伝子変異を有するステージIB-III A期非小細胞肺癌患者を対象にプラセボと比較して本剤の有効性及び安全性を確認する。</u></p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>患者数約682例（日本人患者99例）。盲検の為、対照薬投与例も含む。</u> ・ <u>実施期間：切り替え時～2023年第1四半期</u> ・ <u>対象患者：腫瘍の完全切除術後補助化学療法を受けている／受けていない上皮成長因子受容体変異を有するステージIB-III A期非小細胞肺癌患者</u> <p>【実施計画の根拠】</p> <p><u>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。</u></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"> ・ <u>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。</u> ・ <u>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。</u> <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> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</u>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文、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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	
	<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患、QT 間隔延長、肝障害、血液毒性、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、心臓障害（QT 間隔延長、うっ血性心不全、左室駆出率低下を除く）、感染症、血栓塞栓症、角膜障害・<u>白内障</u></p> <p>【目的】 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>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 資材を提供し、活用を依頼する。 ・ 本資材は PMDA 及び企業ホームページに掲載する。 <p>【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】 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>
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	
	<p>【安全性検討事項】 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）：間質性肺疾患、QT 間隔延長、肝障害、血液毒性、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 注意喚起カード：間質性肺疾患</p> <p>【目的】 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>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初期症状の速やかな報告の必要と共に、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する。 ・ 患者に対する資材の提供を依頼する。 ・ 本資材は PMDA 及び企業ホームページに掲載する。 <p>【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】 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>

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／目標症例数	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	—	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	終了	作成済（中間報告書 2017 年 11 月提出、最終報告書 2020 年 6 月提出）
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	終了	作成済（2021 年 2 月提出）
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:46 例）	安全性定期報告時 試験終了時	終了	作成済（2021 年 2 月提出）
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	終了	作成済（2021 年 2 月提出）
D5160C00007(FLAURA) の製造販売後臨床試験（治験からの切り替え）	556 例 （日本人患者:120 例）（盲検の為、対照薬投与例も含む）	安全性定期報告時 試験終了時	終了	作成済（2021 年 2 月提出）
D5169C00001(FLAURA2) の製造販売後臨床試験	安全性導入期約 30 例（日本人患者:約 6 例） 無作為化期約 556 例（日本人患者:約 100 例）	安全性定期報告時 再審査申請時 試験終了時	実施中	安全性定期報告時 再審査申請時 試験終了時（2026 年第 1 四半期予定）

D5164C00001(ADAURA)の製造販売後臨床試験(治験からの切り替え)	682 例 (日本人患者: 99 例) (盲検の為、対照薬投与例も含む)	安全性定期報告時 試験終了時	実施中	安全性定期報告時 試験終了時 (2023 年第 1 四半期予定)
--	---	-------------------	-----	-------------------------------------

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 ／目標症例数	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	終了	作成済 (中間報告書 2017 年 11 月提出、最終報告書 2020 年 6 月提出)
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	終了	作成済 (2021 年 2 月提出)
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:46 例)	安全性定期報告時 試験終了時	終了	作成済 (2021 年 2 月提出)
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	終了	作成済 (2021 年 2 月提出)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文、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	終了
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	終了