

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 6 年 7 月 12 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	再生不良性貧血	
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		
該当なし		

↓ 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
該当なし
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
医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成、配布
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

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) <u>2022 年 8 月 24 日</u> ～ <u>2024 年 3 月 27</u> 日 (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		
含量及び剤形	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). <i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 (2). <i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法		
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「 <i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」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「 <i>EGFR</i> 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 2023 年 6 月 27 日
変更内容の概要： 1. <u>品目の概要の「再審査期間」の記載整備を行った。</u> 2. <u>「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、化学療法歴のない <i>EGFR</i> 遺伝子の活性型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（FLAURA2 試験）の発現状況を追加</u> 3. <u>「1.医薬品リスク管理計画の概要」1.1 安全性検討事項（再生不良性貧血を除く）の各試験の発現状況を表形式に変更</u> 4. <u>医療従事者向け資材：「適正使用ガイド」の改訂</u> 5. <u>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）」の改訂</u>
変更理由： 1. <u>記載整備</u> 2. <u>化学療法歴のない <i>EGFR</i> 遺伝子の活性型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（FLAURA2 試験）結果に基づく添付文書改訂のため</u> 3. <u>評価試験数の増加のため</u> 4. <u>化学療法歴のない <i>EGFR</i> 遺伝子の活性型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（FLAURA2 試験）結果に基づく添付文書改訂及び添付文書「9.4 生殖能を有する者」の改訂のため</u> 5. <u>添付文書「9.4 生殖能を有する者」の改訂のため</u>

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				
重要な特定されたリスクとした理由： 他の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）及び以下に示す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。 - 臨床試験においてオシメルチニブ 80mg を投与された <u>EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者のデータの単剤療法の併合解析</u>（以下、安全性併合解析） - 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・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験（以下、AURA 試験）、国際共同第 II 相試験（以下、AURA2 試験）、国際共同第 III 相試験（以下、AURA3 試験） - 化学療法歴のない <u>EGFR 遺伝子の活性型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</u>（以下、FLAURA 試験） - 化学療法歴のない <u>EGFR 遺伝子の活性型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</u>（以下、FLAURA2 試験）<本剤単剤療法群> - 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（以下、ADAURA 試験）				
	全体集団（n=1754）		日本人（n=322）	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
間質性肺疾患 （肺臓炎等を含む）	63（3.6%）	23（1.3%）	34（10.6%）	10（3.1%）
このうち Grade5（死亡）は全体集団で 7 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。				
<u>FLAURA2 試験 <本剤+化学療法併用群></u>				
	全体集団（n=276）		日本人（n=47）	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
間質性肺疾患 （肺臓炎等を含む）	7（2.5%）	0	6（12.8%）	0
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。				
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、電子添文の警告、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。 - 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）、注意喚起カード）の作成、配布 【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。																														
QT 間隔延長																															
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ AURA 試験、AURA2 試験、AURA3 試験、FLAURA 試験、FLAURA2 試験<本剤単剤療法群>及び ADAURA 試験の安全性併合解析 <table><tr><td></td><td colspan="4">全体集団 (n=1754)</td></tr><tr><td></td><td>全 Grade</td><td>Grade3</td><td>Grade4</td><td>Grade5</td></tr><tr><td>QT 間隔延長</td><td>109 (6.2%)</td><td>13 (0.7%)</td><td>1 (0.1%)</td><td>0</td></tr></table> ・ FLAURA2 試験 <本剤+化学療法併用群> <table><tr><td></td><td colspan="4">全体集団 (n=276)</td></tr><tr><td></td><td>全 Grade</td><td>Grade3</td><td>Grade4</td><td>Grade5</td></tr><tr><td>QT 間隔延長</td><td>17 (6.2%)</td><td>1 (0.4%)</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> 上記臨床試験において、QT 間隔延長の臨床上重大な影響（トルサード ド ポイント、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。 上記臨床試験時は、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。 AURA 試験、AURA2 試験、AURA3 試験、FLAURA 試験、FLAURA2 試験及び ADAURA 試験の安全性併合解析において、投与中 500ms を超える QTcF は、21/2030 例（1.0%）であった。		全体集団 (n=1754)					全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5	QT 間隔延長	109 (6.2%)	13 (0.7%)	1 (0.1%)	0		全体集団 (n=276)					全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5	QT 間隔延長	17 (6.2%)	1 (0.4%)	0	0
	全体集団 (n=1754)																														
	全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5																											
QT 間隔延長	109 (6.2%)	13 (0.7%)	1 (0.1%)	0																											
	全体集団 (n=276)																														
	全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5																											
QT 間隔延長	17 (6.2%)	1 (0.4%)	0	0																											
	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、QT 間隔延長の発現状況について情報収集を行う。																														
	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、電子添文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。 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 【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。
--	--

肝障害

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ AURA 試験、AURA2 試験、AURA3 試験、FLAURA 試験、FLAURA2 試験<本剤単剤療法群>及び ADAURA 試験の安全性併合解析

	全体集団 (n=1754)			
	全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5
肝障害	<u>151 (8.6%)</u>	<u>19 (1.1%)</u>	<u>0</u>	<u>0</u>

- ・ FLAURA2 試験 <本剤+化学療法併用群>

	全体集団 (n=276)			
	全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5
肝障害	<u>49 (17.8%)</u>	<u>7 (2.5%)</u>	<u>0</u>	<u>0</u>

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、肝障害の発現状況について情報収集を行う。

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、電子添文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。
 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

【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。

血液毒性

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ AURA 試験、AURA2 試験、AURA3 試験、FLAURA 試験、FLAURA2 試験<本剤単剤療法群>及び ADAURA 試験の安全性併合解析

	全体集団 (n=1754)				日本人 (n=322)			
	全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5	全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5
血液毒性	<u>397 (22.6%)</u>	<u>50 (2.9%)</u>	<u>1 (0.1%)</u>	<u>0</u>	<u>108 (33.5%)</u>	<u>21 (6.5%)</u>	<u>1 (0.3%)</u>	<u>0</u>

- ・ FLAURA2 試験 <本剤+化学療法併用群>

	全体集団 (n=276)				日本人 (n=47)			
	全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5	全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5
血液毒性	<u>89 (32.2%)</u>	<u>39 (14.1%)</u>	<u>7 (2.5%)</u>	<u>0</u>	<u>9 (19.1%)</u>	<u>4 (8.5%)</u>	<u>0</u>	<u>0</u>

	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。												
	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、電子添文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。 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 - 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 【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。												
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													
	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） 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。 - AURA 試験、AURA2 試験、AURA3 試験、FLAURA 試験、FLAURA2 試験<本剤単剤療法群>及び ADAURA 試験の安全性併合解析 <table><tr><td></td><td>全体集団（n=1754）</td><td>日本人（n=322）</td></tr><tr><td>多形紅斑</td><td>4（0.2%）</td><td>2（0.6%）</td></tr></table> - FLAURA2 試験 <本剤+化学療法併用群> <table><tr><td></td><td>全体集団（n=276）</td><td>日本人（n=47）</td></tr><tr><td>多形紅斑</td><td>3（1.1%）</td><td>3（6.4%）</td></tr></table> 上記臨床試験において、TEN、SJS として報告された副作用はなかった。		全体集団（n=1754）	日本人（n=322）	多形紅斑	4（0.2%）	2（0.6%）		全体集団（n=276）	日本人（n=47）	多形紅斑	3（1.1%）	3（6.4%）
	全体集団（n=1754）	日本人（n=322）											
多形紅斑	4（0.2%）	2（0.6%）											
	全体集団（n=276）	日本人（n=47）											
多形紅斑	3（1.1%）	3（6.4%）											
	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。												
	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、電子添文の重大な副作用欄、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。												

	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 【選択理由】 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。																														
うっ血性心不全、左室駆出率低下																															
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 国内製造販売後（2019 年 9 月 25 日時点） 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。 ・ AURA 試験、AURA2 試験、AURA3 試験、FLAURA 試験、FLAURA2 試験<本剤単剤療法群>及び ADAURA 試験の安全性併合解析 <table><tr><td></td><td colspan="2">全体集団（n=1754）</td><td colspan="2">日本人（n=322）</td></tr><tr><td></td><td>全 Grade</td><td>Grade3 以上</td><td>全 Grade</td><td>Grade3 以上</td></tr><tr><td>駆出率減少</td><td>28（1.6%）</td><td>6（0.3%）</td><td>13（4.0%）</td><td>3（0.9%）</td></tr></table> ・ FLAURA2 試験 <本剤+化学療法併用群> <table><tr><td></td><td colspan="2">全体集団（n=276）</td><td colspan="2">日本人（n=47）</td></tr><tr><td></td><td>全 Grade</td><td>Grade3 以上</td><td>全 Grade</td><td>Grade3 以上</td></tr><tr><td>駆出率減少</td><td>12（4.3%）</td><td>4（1.4%）</td><td>4（8.5%）</td><td>1（2.1%）</td></tr></table> 上記臨床試験において、うっ血性心不全として報告された副作用はなかった。 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。 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】 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。 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、電子添文の重大な副作用欄、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。 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 【選択理由】 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。		全体集団（n=1754）		日本人（n=322）			全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	駆出率減少	28（1.6%）	6（0.3%）	13（4.0%）	3（0.9%）		全体集団（n=276）		日本人（n=47）			全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	駆出率減少	12（4.3%）	4（1.4%）	4（8.5%）	1（2.1%）
	全体集団（n=1754）		日本人（n=322）																												
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上																											
駆出率減少	28（1.6%）	6（0.3%）	13（4.0%）	3（0.9%）																											
	全体集団（n=276）		日本人（n=47）																												
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上																											
駆出率減少	12（4.3%）	4（1.4%）	4（8.5%）	1（2.1%）																											

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）																																
重要な潜在的リスクとした理由： - AURA 試験、AURA2 試験、AURA3 試験、FLAURA 試験、<u>FLAURA2 試験<本剤単剤療法群>及び ADAURA 試験の安全性併合解析</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th><th colspan="4">全体集団（n=1754）</th></tr> <tr> <th>全 Grade</th><th>Grade3</th><th>Grade4</th><th>Grade5</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心臓障害関連*</td><td><u>42（2.4%）</u></td><td><u>5（0.3%）</u></td><td><u>1（0.1%）</u></td><td><u>0</u></td></tr> </tbody> </table> <u>FLAURA2 試験 <本剤+化学療法併用群></u> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th><th colspan="4">全体集団（n=276）</th></tr> <tr> <th>全 Grade</th><th>Grade3</th><th>Grade4</th><th>Grade5</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心臓障害関連*</td><td><u>23（8.3%）</u></td><td><u>2（0.7%）</u></td><td><u>0</u></td><td><u>1（0.4%）</u></td></tr> </tbody> </table> <u>Grade5 の副作用：心不全</u> なお、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 160 mg 投与）及び左脚ブロック 1 例が報告されている。 * 心臓障害関連：「心不全、心筋症」（MedDRA 標準検索式）、又は「心臓障害」（MedDRA 器官別大分類）のうち「QT 間隔延長関連事象、うっ血性心不全、駆出率減少」（MedDRA 基本語）を除く						全体集団（n=1754）				全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5	心臓障害関連*	<u>42（2.4%）</u>	<u>5（0.3%）</u>	<u>1（0.1%）</u>	<u>0</u>		全体集団（n=276）				全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5	心臓障害関連*	<u>23（8.3%）</u>	<u>2（0.7%）</u>	<u>0</u>	<u>1（0.4%）</u>
	全体集団（n=1754）																															
	全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5																												
心臓障害関連*	<u>42（2.4%）</u>	<u>5（0.3%）</u>	<u>1（0.1%）</u>	<u>0</u>																												
	全体集団（n=276）																															
	全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5																												
心臓障害関連*	<u>23（8.3%）</u>	<u>2（0.7%）</u>	<u>0</u>	<u>1（0.4%）</u>																												
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、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。																																
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、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。 - 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。																																

感染症

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ AURA 試験、AURA2 試験、AURA3 試験、FLAURA 試験、FLAURA2 試験<本剤単剤療法群>及び ADAURA 試験の安全性併合解析

	全体集団 (n=1754)			
	全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5
感染症関連*	126 (7.2%)	8 (0.5%)	0	1 (0.1%)

Grade5 の副作用：リンパ管炎、気道感染（同一症例）

- ・ FLAURA2 試験 <本剤+化学療法併用群>

	全体集団 (n=276)			
	全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5
感染症関連*	23 (8.3%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)

Grade5 の副作用：敗血症

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）。

* 感染症関連：「感染症および寄生虫症」（MedDRA 器官別大分類）のうち、「爪感染、皮膚感染」（MedDRA 基本語）を除く

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、感染症の発現状況について情報収集を行う。

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、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。

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。

血栓塞栓症

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ AURA 試験、AURA2 試験、AURA3 試験、FLAURA 試験、FLAURA2 試験<本剤単剤療法群>及び ADAURA 試験の安全性併合解析

	全体集団 (n=1754)			
	全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5
血栓塞栓症関連*	23 (1.3%)	8 (0.5%)	0	0

- ・ FLAURA2 試験 <本剤+化学療法併用群>

	全体集団 (n=276)			
	全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5
血栓塞栓症関連*	5 (1.8%)	1 (0.4%)	0	0

非小細胞肺癌患者においては、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）。

	* 血栓塞栓症関連：「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、血栓性静脈炎」（MedDRA 標準検索式） 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、血栓塞栓症の発現状況について情報収集を行う。 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、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。 - 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。																																								
角膜障害・白内障																																									
	重要な潜在的リスクとした理由： - AURA 試験、AURA2 試験、AURA3 試験、FLAURA 試験、<u>FLAURA2 試験<本剤単剤療法群></u>及び <u>ADAURA 試験</u>の安全性併合解析 <table><tr><td></td><td colspan="4">全体集団（n=1754）</td></tr><tr><td></td><td>全 Grade</td><td>Grade3</td><td>Grade4</td><td>Grade5</td></tr><tr><td>角膜障害関連*</td><td><u>6（0.3%）</u></td><td><u>0</u></td><td><u>0</u></td><td><u>0</u></td></tr><tr><td>白内障関連**</td><td><u>9（0.5%）</u></td><td><u>1（0.1%）</u></td><td><u>0</u></td><td><u>0</u></td></tr></table> <u>FLAURA2 試験 <本剤+化学療法併用群></u> <table><tr><td></td><td colspan="4">全体集団（n=276）</td></tr><tr><td></td><td>全 Grade</td><td>Grade3</td><td>Grade4</td><td>Grade5</td></tr><tr><td><u>角膜障害関連*</u></td><td><u>1（0.4%）</u></td><td><u>0</u></td><td><u>0</u></td><td><u>0</u></td></tr><tr><td><u>白内障関連**</u></td><td><u>0</u></td><td><u>0</u></td><td><u>0</u></td><td><u>0</u></td></tr></table> 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。 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。 * 角膜障害関連：「角膜障害」（MedDRA 標準検索式） ** 白内障関連：「水晶体障害」（MedDRA 標準検索式） 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。 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、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。 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布		全体集団（n=1754）					全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5	角膜障害関連*	<u>6（0.3%）</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	白内障関連**	<u>9（0.5%）</u>	<u>1（0.1%）</u>	<u>0</u>	<u>0</u>		全体集団（n=276）					全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5	<u>角膜障害関連*</u>	<u>1（0.4%）</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>白内障関連**</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
	全体集団（n=1754）																																								
	全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5																																					
角膜障害関連*	<u>6（0.3%）</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>																																					
白内障関連**	<u>9（0.5%）</u>	<u>1（0.1%）</u>	<u>0</u>	<u>0</u>																																					
	全体集団（n=276）																																								
	全 Grade	Grade3	Grade4	Grade5																																					
<u>角膜障害関連*</u>	<u>1（0.4%）</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>																																					
<u>白内障関連**</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>																																					

	【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。
再生不良性貧血	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・ 国内及び海外の製造販売後（2022年1月14日時点）再生不良性貧血が7例（日本人2例）報告され、そのうちの3例（日本人1例）は、本剤との因果関係が否定できないと考えられた。 ・ AURA 試験、AURA2 試験、AURA3 試験、FLAURA 試験、<u>FLAURA2 試験<本剤単剤療法群>及び ADAURA 試験の安全性併合解析（n=1754）</u>再生不良性貧血の副作用は全体集団で <u>1例（0.1%）</u>であった。 ・ <u>FLAURA2 試験 <本剤+化学療法併用群>（n=276）</u>再生不良性貧血の副作用報告なし。 後天性再生不良性貧血の発現率は、西側諸国では年間 100 万人あたり 2 人であるが、アジア諸国では 2～3 倍に上昇すると報告されており（Young N and Kaufmann D.2008. Haematologica 93 (4): 489-492）、本邦における再生不良性貧血の発現率は、100 万人年あたり 8.2 と推定されている（Ohta A, Nagai M, Nishina M, et al. 2015. International Journal of Epidemiology 44(1): i178）。 本剤と再生不良性貧血との関連性は十分に示されていないが、再生不良性貧血は、発現した場合に致死的な転帰に至る可能性があること、国内及び海外の製造販売後において本剤と因果関係が否定できない症例が報告されていることから、本剤のベネフィットリスクバランスへの影響も考慮し、重要な潜在的リスクとした。
	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】 再生不良性貧血の発現頻度は極めて低いと考えられるが、通常の安全性監視活動により再生不良性貧血の発現状況等の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。
	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：なし ・ 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 【選択理由】 ・ 再生不良性貧血は、自発報告においてシグナルが検出されたが、現時点において、本剤と再生不良性貧血との関連性は十分に示されていないため、電子添文での注意喚起は行わない。今後の再生不良性貧血の発現状況や安全性定期報告時、再審査申請時の評価に応じ、電子添文改訂等の追加の安全対策の必要性を検討する。 ・ 臨床試験及び製造販売後における再生不良性貧血の発現状況について、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を用いて情報提供し、本剤の適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動

通常 of 医薬品安全性監視活動 of 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 of 医薬品安全性監視活動

該当なし

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	
	【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・白内障、再生不良性貧血 【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。 【具体的な方法】 ・ 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。 【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。
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 【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。 【具体的な方法】 ・ 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。 【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。

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）

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）

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