

適正使用ガイド



抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

タグリッソ[®]錠40mg・80mg

TAGRISSO[®] Tablets (オシメルチニブメシル酸塩錠)

薬価基準収載

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)

適正使用に関するお願い

タグリッソ(一般名:オシメルチニブメシル酸塩)は経口のチロシンキナーゼ阻害剤であり、2016年3月、「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」に対して承認され、2018年8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」、2022年8月に「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」の承認を取得しました。また、化学療法歴のない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(FLAURA2試験)の結果をもとに、2024年6月に電子化された添付文書(以下、電子添文)が改訂され、本剤および化学療法の併用療法の実施が可能となりました。

本適正使用ガイドは、特に重要な副作用を未然に防止あるいは最小化できるよう、適正使用推進を目的に作成しており、患者選択における注意点、投与前及び投与期間中の注意事項、発現する可能性のある副作用とその対策などについて紹介しています。

本剤の使用に際しましては、本適正使用ガイド、最新の電子添文及び総合製品情報概要を熟読の上、適正な使用をお願いいたします。

最新の電子添文は、以下のいずれかの方法によりご確認ください。

- 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索ページにて検索して、ご覧ください。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

- 専用アプリ「添文ナビ」にて以下のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。


(01)04987650674026

本剤の適正使用情報は、安全性情報サイトにも掲載しております。

<https://med.astrazeneca.co.jp/safety/TAG.html>



本書で引用した臨床試験の概要は下記をご参照ください。

試験名		対象患者集団	オシメルチニブ80mg 投与例(日本人)	データカットオフ
AURA試験	第Ⅰ相	未治療又はEGFR-TKI治療後に進行が認められたEGFR遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌患者	173例(43例) うち1次治療30例(7例)	2016年11月1日
	第Ⅱ相延長コホート	EGFR-TKI治療後に進行が認められたEGFR T790M変異陽性の局所進行又は転移性の非小細胞肺癌患者	201例(35例)	
AURA2試験	第Ⅱ相		210例(46例)	2016年9月2日
AURA3試験	第Ⅲ相		279例(41例)	
FLAURA試験	第Ⅲ相	EGFR遺伝子変異陽性(エクソン19欠失又はL858R)の局所進行又は転移性の非小細胞肺癌患者	279例(65例)	2017年6月12日
FLAURA2試験	第Ⅲ相		化学療法併用群: 276例(47例) 単剤療法群: 275例(46例)	2023年4月3日
ADAURA試験	第Ⅲ相	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	337例(46例)	2021年2月1日

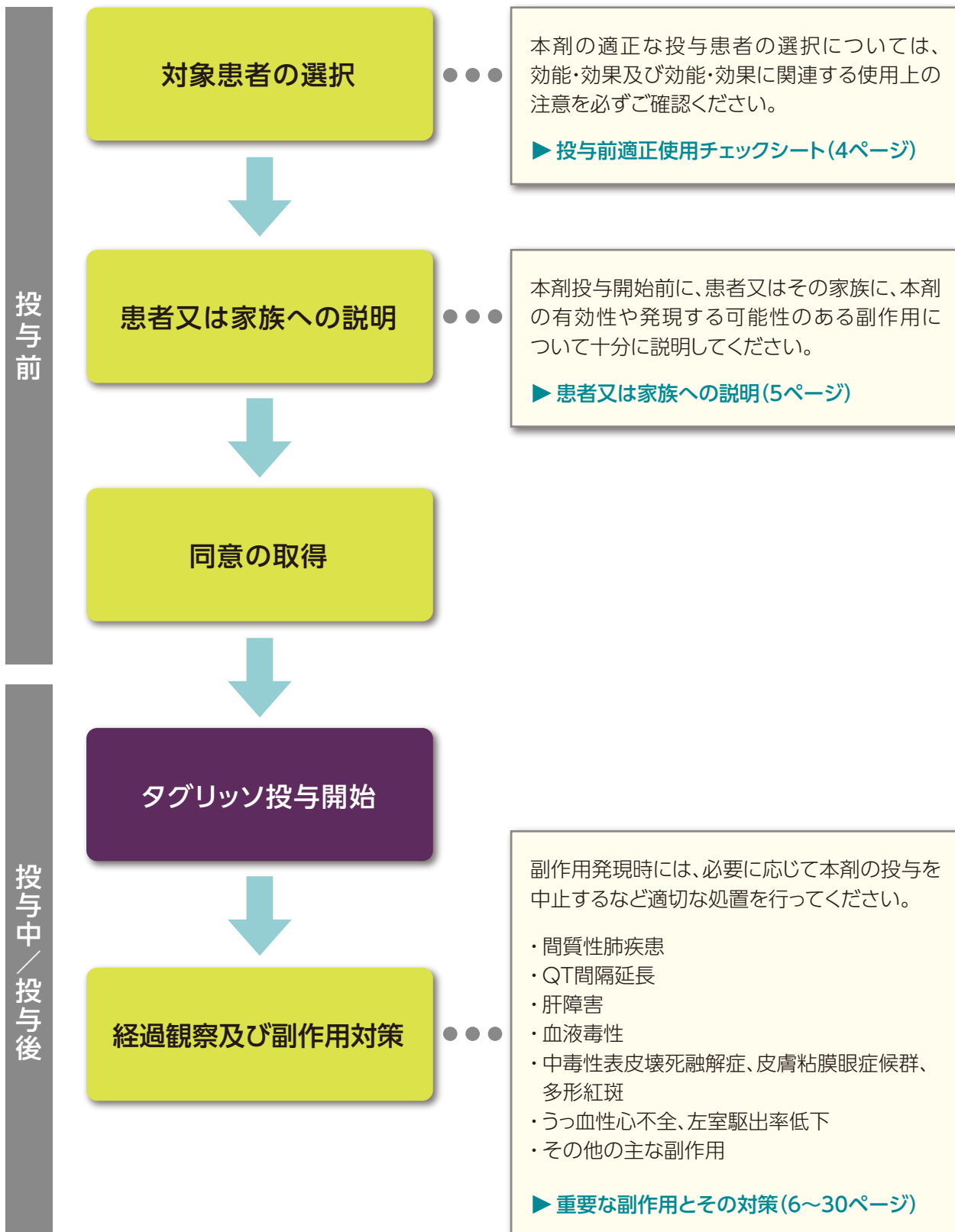
※: 病理病期: AJCC/UICC 第7版(切除検体の病理診断)、日本では病理病期IB期患者は対象外

参考 について

公表文献あるいは監修の先生方のご意見等を基に、本剤を実地臨床で使用するにあたって参考となる情報として表記しており、電子添文等には記載していない情報も含まれています。また、新たな知見あるいは市販後の副作用発現状況等によって、記載内容が変更となる可能性があります。

タグリッソによる治療の流れ

タグリッソを処方いただくにあたり、本剤を安全に使用する目的で、以下のような点にご留意ください。



Contents

対象患者の選択	4
投与前適正使用チェックシート	4
患者又は家族への説明	5
重要な副作用とその対策	6
間質性肺疾患	6
QT間隔延長	16
肝障害	21
血液毒性	23
中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑	25
うっ血性心不全、左室駆出率低下	26
その他の主な副作用	27
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)	27
血栓塞栓症	29
感染症	29
角膜障害・白内障	30
再生不良性貧血	30
参考資料	31
使用成績調査の最終報告	31
CTCAE ver.4.0 Grade分類	35
心臓障害に関する海外添付文書での注意喚起	36
臨床試験における選択基準/除外基準	37
FLAURA2試験における併用薬 (化学療法) の毒性管理	42

対象患者の選択

投与前適正使用チェックシート

タグリッソ錠 投与前適正使用チェックシート

記入日		本剤投与 開始予定日	20年月日
識別番号 (施設内管理番号等)	(患者実名は記載しないでください)	1 日投与量	mg
年齢	歳	化学療法の併用	☐ 無 ☐ 有 ーシスプラチン+ベメトレキセド ーカルボプラチン+ベメトレキセド ーその他 ()
性別	☐ 男 ☐ 女		

以下の内容を必ずご確認ください。

禁忌：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
⇒ ☐ 該当しない

電子添文の警告の内容：
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、治療に対する同意を得ている。
⇒ ☐ はい

【効能・効果】

本剤使用理由	☐ 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	☐ その他 ()
T790M変異	☐ 有	☐ その他 ()

【原疾患に対する抗がん剤治療歴】

原疾患に対する 抗がん剤治療歴	☐ 有 ⇒ ☐ EGFR-TKI ☐ 化学療法 免疫チェックポイント阻害剤： ☐ ニボルマブ ☐ ペムブロリズマブ ☐ アテゾリズマブ ☐ デュルバルマブ ☐ その他（不明を含む）免疫チェックポイント阻害剤 ☐ その他 ()
	☐ 無 ☐ 不明

【全身状態・既往等】

注) に該当する患者の場合はベネフィットリスクをご検討の上、本剤の投与について慎重に判断してください。

胸部CT検査実施の有無	☐ 有 ☐ 無
間質性肺疾患の既往・合併*	☐ 無 ☐ 有
喫煙習慣	☐ 無 ☐ 有⇒ ☐ 現在も喫煙している ☐ 過去に喫煙していたことがある
Performance Status(PS)**	☐ PS 0 ☐ PS 1 ☐ PS 2 ☐ PS 3 ☐ PS 4
肺の手術歴	☐ 無 ☐ 有
肺の放射線照射歴	☐ 無 ☐ 有
胸水穿刺歴の有無	☐ 無 ☐ 有
胸膜癒着術歴の有無	☐ 無 ☐ 有

*承認時の治験では間質性肺疾患の病歴を有する患者は除外対象でした。
**承認時の治験ではPSが0～1の患者が対象でした。

備考欄

タグリッソ製品情報サイト
http://med.astrazeneca.co.jp/safety/TAG.html
二次元バーコードをカメラで読み取りサイトにアクセスしてください。



TAG006@C
2024 年 6 月作成

4

患者又は家族への説明

- タグリッソを服用する患者又はその家族に対しては、投与前にタグリッソの効果、発現する可能性のある副作用とその対策、非小細胞肺癌の治療法などについて十分に説明のうえ、同意を得てから投与を開始してください。
- タグリッソを服用している間に異常を感じた場合には、速やかに(当日中に)医療機関に連絡するよう患者又はその家族にご指導ください。
- 妊娠する可能性のある女性には、タグリッソ投与中及び最終投与後6週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について、ご指導ください。また、男性には、タグリッソ投与中及び最終投与後4ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊するよう、ご指導ください。
- 説明にあたっては、患者向けパンフレット、注意喚起カードなどをご利用ください。

患者向けパンフレット

患者向けパンフレットには、本剤の服用により発現する可能性がある間質性肺疾患の初期症状などについて記載されています。

治療開始に先立ち、患者又はその家族に以下のリスク及び注意事項について十分に説明し、同意を得てください。

- ・間質性肺疾患の初期症状があらわれた場合には速やかに(当日中に)医療機関(医師・看護師・薬剤師など)に連絡
一 間質性肺疾患の初期症状：呼吸困難、咳嗽、発熱など
- ・死亡に至った症例もあり、医療機関での早急な診断と処置が必要



患者向けパンフレット

注意喚起カード

本剤服用中に間質性肺疾患の初期症状があらわれた場合などの緊急時に十分な対応ができるよう、注意喚起カードに医療機関の緊急連絡先をご記入のうえ、患者にご案内ください。

また、患者が薬局にて本剤の調剤を受ける際、処方箋と一緒に注意喚起カードを提示するよう説明してください。

薬剤師の先生方は、調剤時に、初期症状の速やかな報告の必要性和ともに緊急時の連絡先が担当医より案内されていることを確認してください。

注意喚起カード

重要な副作用とその対策

間質性肺疾患

対象患者の選択

- 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してください。

患者又は家族への説明

- 治療開始に先立ち、患者又はその家族に以下のリスク及び注意事項について十分に説明し、同意を得てください。
 - 間質性肺疾患の初期症状があらわれた場合には速やかに(当日中に)医療機関(医師・看護師・薬剤師など)に連絡
一 間質性肺疾患の初期症状：呼吸困難、咳嗽、発熱など
 - 死亡に至った症例もあり、医療機関での早急な診断と処置が必要

▶ 「患者又は家族への説明」(5ページ)をご参照ください

投与期間中の経過観察

- 間質性肺疾患が疑われる場合には速やかに本剤の投与を中止し、ステロイド治療などの適切な処置を行ってください。
- 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適切な処置を行ってください。
- 本剤投与中は、以下の観察を十分に行ってください。

<定期的な経過観察>

- ・ 間質性肺疾患の初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱など)の確認
- ・ 胸部画像検査の実施 など

<必要に応じて実施する検査>

- ・ 動脈血酸素分圧(PaO₂)
- ・ 動脈血酸素飽和度(SpO₂)
- ・ 肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)
- ・ 肺拡散能力(DLco) など

- 特に治療初期は、入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患の発現に十分注意してください。

▶ 「間質性肺疾患診断フローチャート」(12ページ)、
「間質性肺疾患の治療」(12ページ)をご参照ください

● 発現状況 / 発現時期

本剤の投与期間と間質性肺疾患発現時期の関連性は特定されておりません。
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ってください。

発現状況

AURA試験、AURA2試験及びAURA3試験併合

副作用	日本人患者 (n=158)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
間質性肺疾患様事象	14 (8.9)	4 (2.5)	3 (1.9)	5 (3.2)	0	2 (1.3)*
間質性肺疾患	8 (5.1)	2 (1.3)	3 (1.9)	1 (0.6)	0	2 (1.3)*
肺臓炎	6 (3.8)	2 (1.3)	0	4 (2.5)	0	0

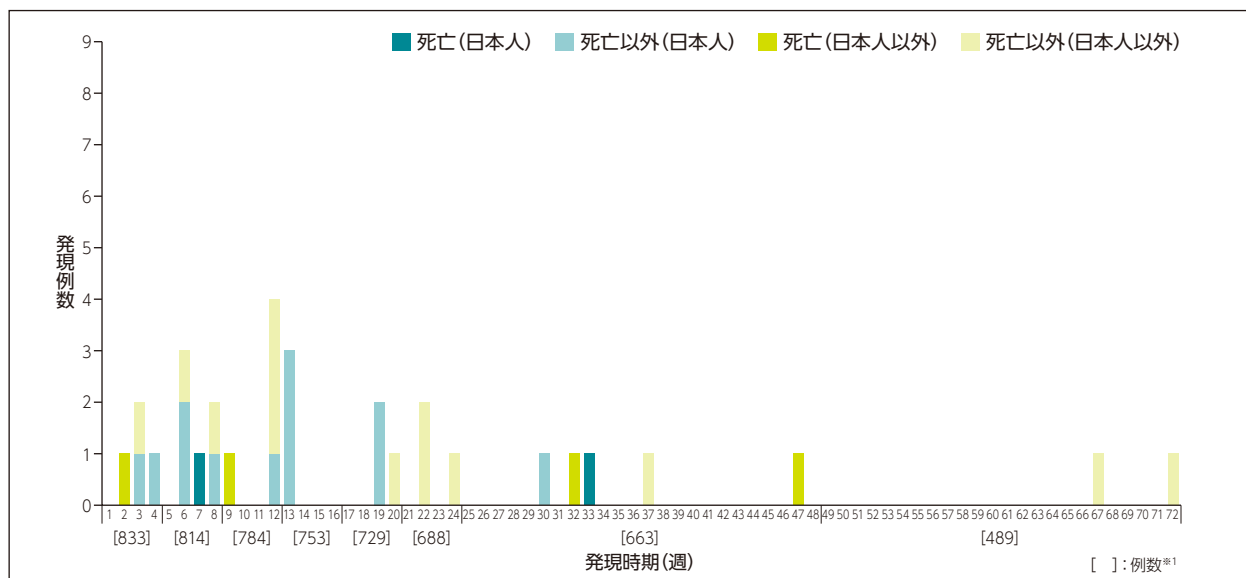
副作用	全症例 (n=833)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
間質性肺疾患様事象	31 (3.7)	7 (0.8)	9 (1.1)	9 (1.1)	0	6 (0.7)
間質性肺疾患	12 (1.4)	3 (0.4)	4 (0.5)	2 (0.2)	0	3 (0.4)
肺臓炎	19 (2.3)	4 (0.5)	5 (0.6)	7 (0.8)	0	3 (0.4)

*: 日本人の死亡例の詳細及び剖検所見は「症例概要」(13～14ページ)参照

例 (%)

発現時期

AURA試験、AURA2試験及びAURA3試験併合



※1: 各期間に1日でも投与された患者数

発現状況

FLAURA試験

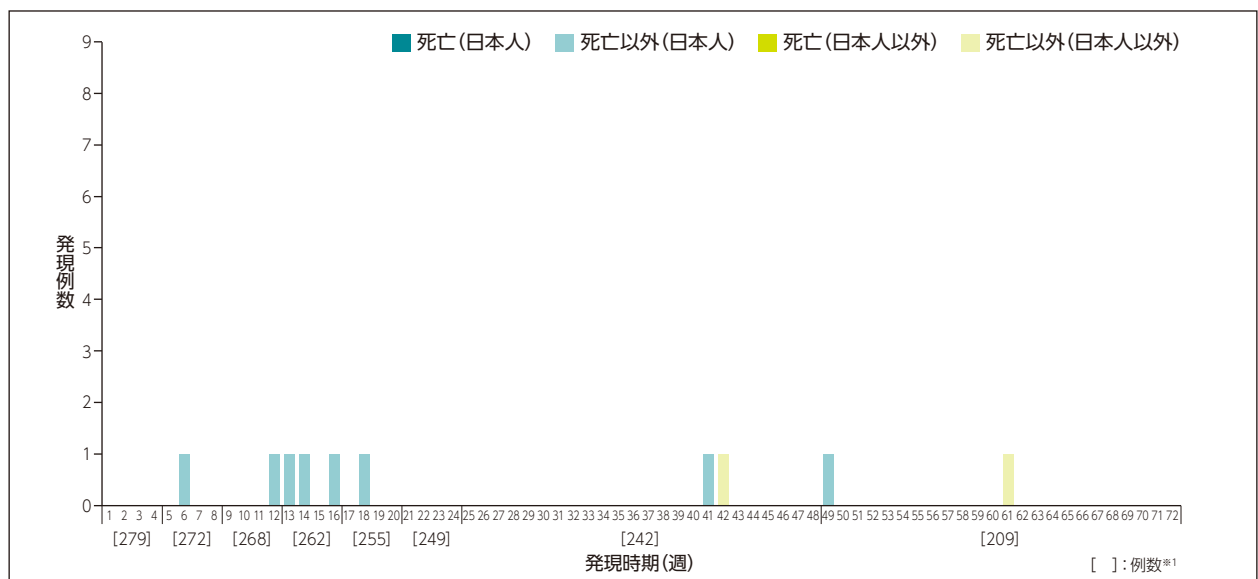
副作用	日本人患者 (n=65)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
間質性肺疾患様事象	8 (12.3)	2 (3.1)	5 (7.7)	1 (1.5)	0	0
間質性肺疾患	3 (4.6)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
肺臓炎	5 (7.7)	1 (1.5)	4 (6.2)	0	0	0

副作用	全症例 (n=279)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
間質性肺疾患様事象	10 (3.6)	2 (0.7)	5 (1.8)	3 (1.1)	0	0
間質性肺疾患	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	0	0
肺臓炎	5 (1.8)	1 (0.4)	4 (1.4)	0	0	0

例(%)

発現時期

FLAURA試験



※1: 各期間に1日でも投与された患者数

発現状況

FLAURA2試験(化学療法併用群)

副作用	日本人患者(n=47)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
間質性肺疾患様事象	6(12.8)	2(4.3)	4(8.5)	0	0	0
間質性肺疾患	5(10.6)	2(4.3)	3(6.4)	0	0	0
肺臓炎	1(2.1)	0	1(2.1)	0	0	0

副作用	全症例(n=276)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
間質性肺疾患様事象	7(2.5)	2(0.7)	5(1.8)	0	0	0
間質性肺疾患	5(1.8)	2(0.7)	3(1.1)	0	0	0
肺臓炎	2(0.7)	0	2(0.7)	0	0	0

例(%)

FLAURA2試験(単剤療法群)

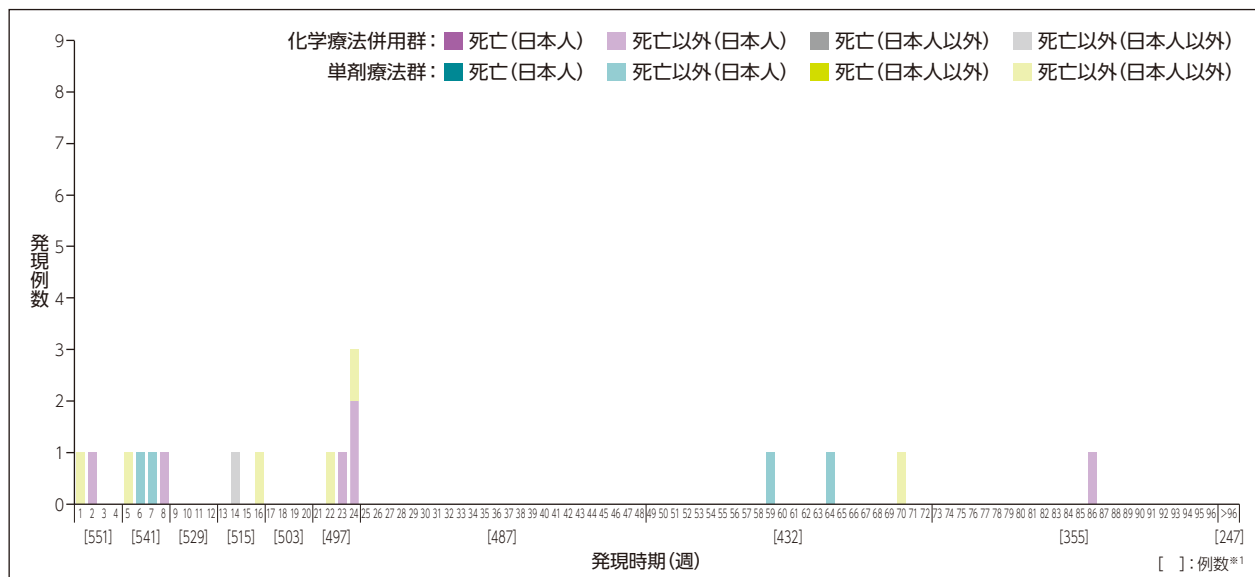
副作用	日本人患者(n=46)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
間質性肺疾患様事象	4(8.7)	1(2.2)	1(2.2)	2(4.3)	0	0
間質性肺疾患	2(4.3)	0	0	2(4.3)	0	0
肺臓炎	2(4.3)	1(2.2)	1(2.2)	0	0	0

副作用	全症例(n=275)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
間質性肺疾患様事象	10(3.6)	1(0.4)	4(1.5)	3(1.1)	1(0.4)	1(0.4)
間質性肺疾患	6(2.2)	0	2(0.7)	3(1.1)	1(0.4)	0
肺臓炎	3(1.1)	1(0.4)	2(0.7)	0	0	0
器質化肺炎	1(0.4)	0	0	0	0	1(0.4)

例(%)

発現時期

FLAURA2試験



※1: 各期間に1日でも投与された患者数

発現状況

ADAURA試験

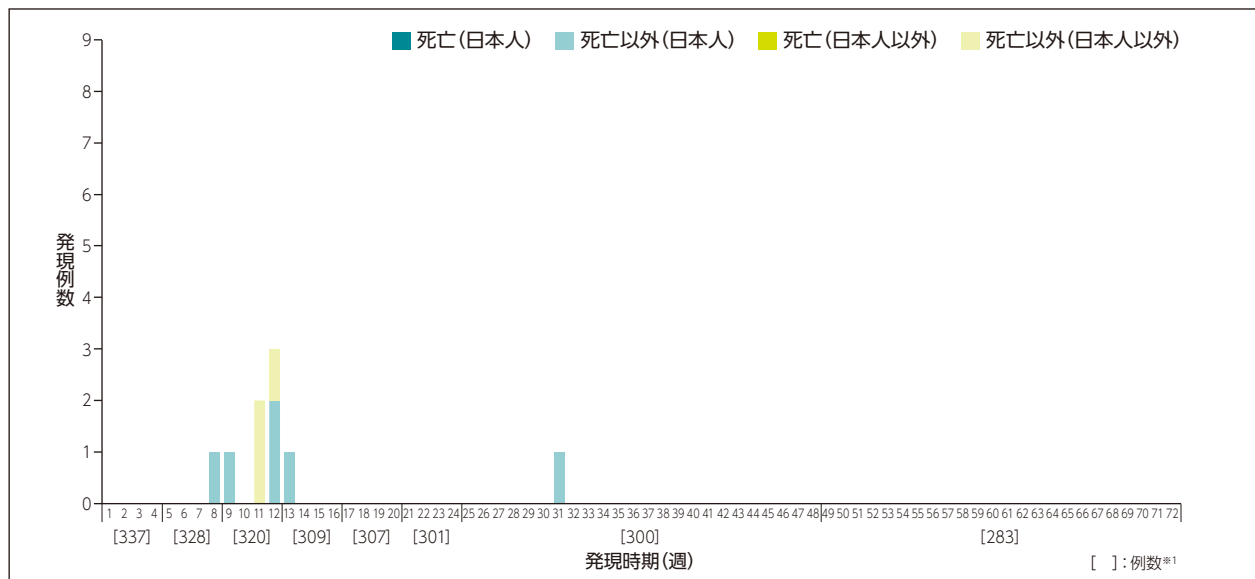
副作用	日本人患者 (n=46)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
間質性肺疾患様事象	6 (13.0)	4 (8.7)	2 (4.3)	0	0	0
間質性肺疾患	6 (13.0)	4 (8.7)	2 (4.3)	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	0

副作用	全症例 (n=337)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
間質性肺疾患様事象	9 (2.7)	6 (1.8)	3 (0.9)	0	0	0
間質性肺疾患	8 (2.4)	5 (1.5)	3 (0.9)	0	0	0
肺臓炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

例(%)

発現時期

ADAURA試験



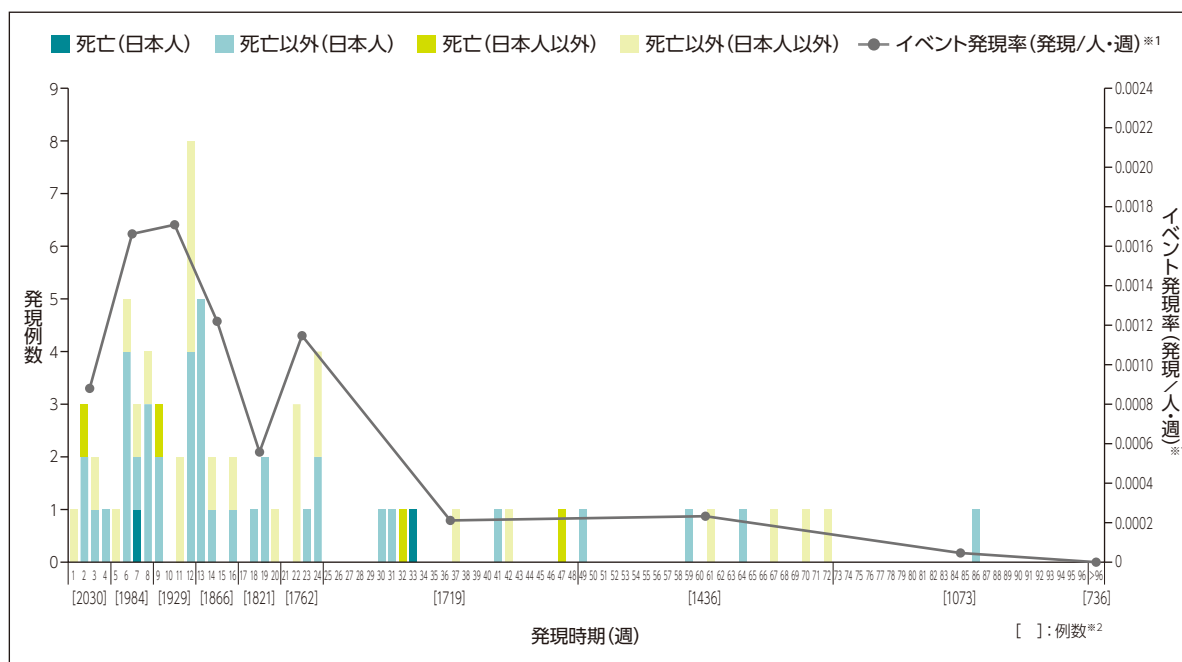
※1: 各期間に1日でも投与された患者数

参考

対象

AURA試験、AURA2試験、AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験及びADAURA試験にて本剤80mgを投与されたEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者2030例

発現時期



※1：投与時期によって投与症例数が異なることを調整した間質性肺疾患様事象発現リスクの経時的変化を検討するため、各投与時期ごとに、週あたりのイベント発現率(1人の患者が1週間投与を受けた場合の間質性肺疾患様事象発現数)を計算した。

※2：各期間に1日でも投与された患者数

● リスク因子

使用成績調査における多変量解析の結果、間質性肺疾患の病歴及び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ました。

間質性肺疾患の発現については、全ての患者において投与期間を通じ、十分な経過観察を行ってください。

▶「ILD発現に関する解析(主要解析)」(31ページ)をご参照ください

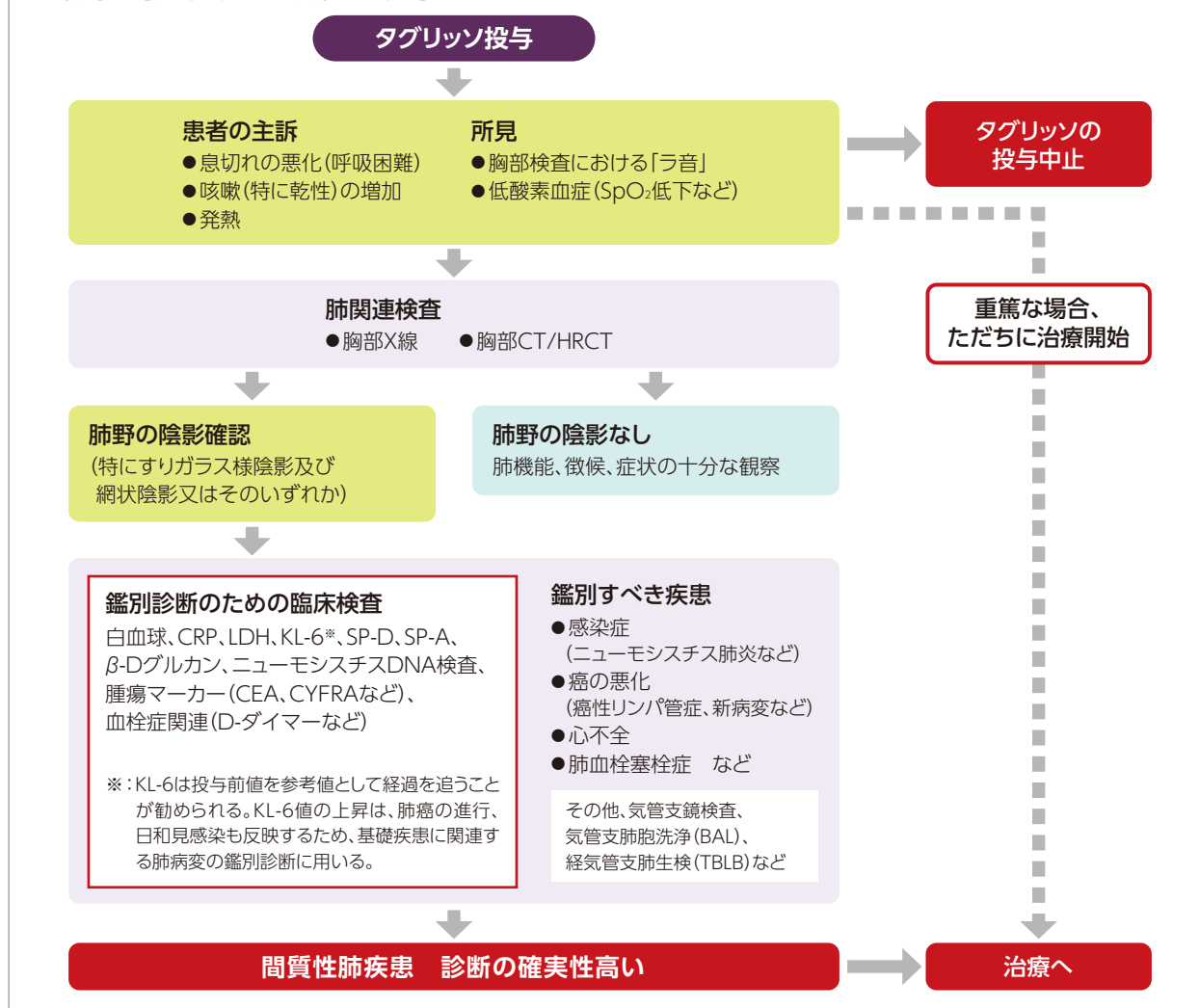
● 対処方法

間質性肺疾患が疑われる場合には速やかに本剤の投与を中止し、ステロイド治療などの適切な処置を行ってください。

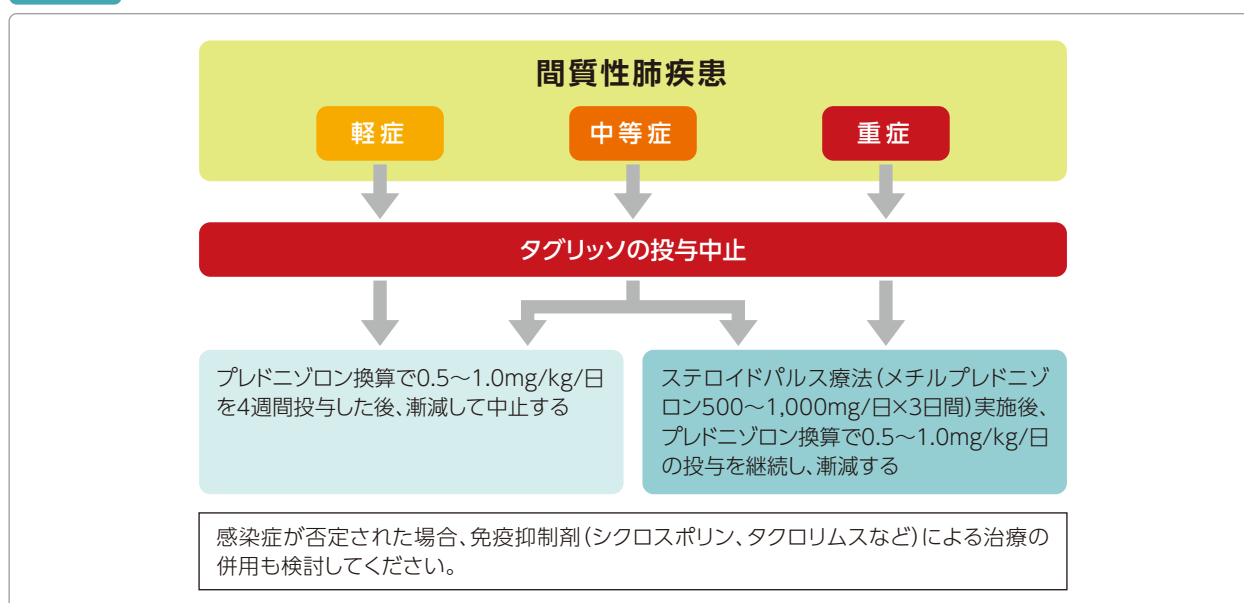
他の病因との鑑別診断を行い、間質性肺疾患と診断された場合は適切な処置を行ってください。

参考 間質性肺疾患診断フローチャート

一般的な対処方法として以下をご参考ください。

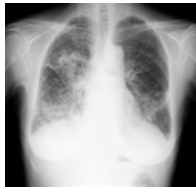
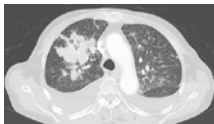
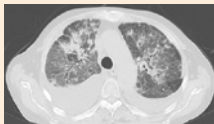


参考 間質性肺疾患の治療



症例概要

症例1：間質性肺疾患（国内） 60歳代女性 非小細胞肺癌

投与開始後日数	CT所見	X線所見	臨床検査値・症状	治療	診断
-7日			【既往歴】 胸腔吸引、心嚢ドレナージ 【本剤投与開始時の治療歴】 ゲフィチニブ、ペメトレキセド、ペパシズマブ、シスプラチン、エルロチニブ 【合併症】 羞明、リンパ球数減少、尿閉、背部痛、筋骨格硬直、爪の障害、持続性角膜上皮欠損、低アルブミン血症		
-5日					
投与開始					
47日目		 びまん性浸潤影を確認 特に右肺下葉に コンソリデーションを確認	全身の疲労感 SpO₂ 労作時 70-77 安静時 78-80 CRP 1.94 β-Dグルカン 22.2	酸素療法開始 ステロイドパルス^{※1} 開始 抗菌剤^{※2}開始 ステロイド等^{※3} による治療継続	薬剤性間質性肺臓炎疑い 異型肺炎予防
48日目			2.56		
50日目			0.12	胸腔穿刺	胸水を認めたため、 呼吸困難の症状改善目的
53日目				経鼻的高流量 酸素投与	低酸素症のため
54日目		陰影に変化なし	9.6		
57日目		陰影に変化なし			
59日目		 全肺野の陰影増悪			
72日目			疲労・重度の 呼吸困難	鎮静剤	薬剤性間質性肺臓炎 確定診断 疑いの発現以降に発熱再発がなく、また、54日目よりβ-Dグルカンが持続的に減少していることから、診断を確定。
77日目					死亡 主因：薬剤性間質性肺臓炎、 副因：肺癌の悪化と記録。 また、死亡は原疾患の病勢 進行に関連している。 病理解剖実施
【病理解剖】 主診断Ⅰ. 進行肺癌、Ⅱ. ショック肝。 肺臓炎と一致する病理所見は認められず。 病理解剖の結果を踏まえ、死亡の主因を肺癌の増悪、死亡の副因を薬剤性間質性肺臓炎に変更。					

※1：3日間のパルス療法（メチルプレドニゾン 1,000mg/日）

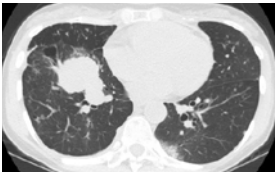
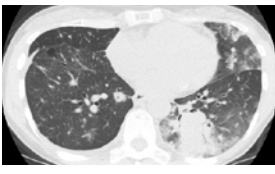
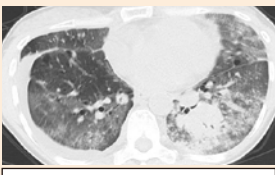
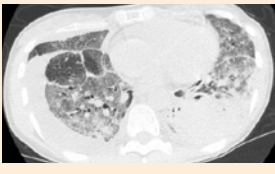
※2：レボフロキサシン 500mg/日

※3：プレドニゾン、メチルプレドニゾン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、カスポファンギン、シベスタット、モルヒネを含む

【所見・評価を含む経過の記載は臨床試験における治験医師より報告された記録に基づく。】

症例2：間質性肺疾患（国内）

50歳代女性 非小細胞肺癌

投与開始後日数	CT所見	臨床検査値・症状	治療	診断
-7日		【既往歴】 肺部分切除（右上葉S1、右下葉） 【本剤投与開始時の治療歴】 カルボプラチン、ゲムシタビン、ゲフィチニブ、ペメトレキセド、ペバシズマブ、エルロチニブ、パクリタキセル		
投与開始				
209日目				
211日目	左下葉に新たな病変を認め、疾患進行を確認。肝転移等の他の病変のコントロールは良好。臨床上的有効性を認めたため、本剤の投与継続。			
223日目		左下葉の経気管支生検 及び気管支洗浄		小細胞癌を生検にて確認。洗浄液の細胞診においても小細胞癌陽性を確認。EGFR-TKIによる治療後の小細胞癌への形質転換であると診断。
230日目		咳嗽の悪化 労作性呼吸困難 悪寒戦慄を伴う発熱（38度）	酸素療法開始 抗菌剤*開始	感染性肺炎と診断
232日目		WBC 11.4 CRP 4.7 SpO ₂ 88	ステロイドパルス開始 シベレスタット開始	急性間質性肺疾患と診断
233日目		重度の呼吸困難	非侵襲性陽圧換気にて管理 モルヒネ持続注入開始	死亡 主因：間質性肺疾患、 副因：肺癌 病理解剖実施
【病理解剖】 <主病変>肺癌 右肺に癌の残存はなかったが、左肺上葉に腺癌、左肺下葉に小細胞癌を認めた。癌の分布を列挙すると、まず右中葉に線維性瘢痕（5mm）を認めた。癌の遺残はなかったが、びまん性肺障害をきたしていた。次に左上葉25mm結節には線維性瘢痕の一部に腺癌を認めた。その近傍に5mmの結節が2個あり、一方は腺癌、他方は腺癌と小細胞癌の成分を有していた。前者は免疫染色でsynaptophysin（+）、CD56（+）の成分とEGFR（+）とMET（+）の成分をそれぞれ有していた。小細胞癌の成分にEGFRとMETの発現はみられなかった。MIB-1 indexは小細胞癌で腺癌より高値の傾向を示した。最後に小細胞癌が左下葉で気管支血管束に沿い、癌性リンパ管症と閉塞性肺炎を合併し、広範に増殖していた。 肝にはS2/3、S4に瘢痕状線維化と少量の残存腺癌を認めた。 小弯リンパ節、傍大動脈リンパ節に小細胞癌の転移を認めたが、左肺門部のリンパ節には腺癌も少量ながら含まれていた。				

※：アジスロマイシン、タゾバクタム・ピペラシリンの静脈内投与

【所見・評価を含む経過の記載は臨床試験における治験医師より報告された記録に基づく。】

症例3：肺臓炎（国内） 80歳代女性 非小細胞肺癌

投与開始後日数	CT所見/X線所見	臨床検査値・症状	治療	診断
-4日 投与開始 本剤投与		【既往歴】 関節障害、脊椎圧迫骨折、上肢骨折 【本剤投与開始時の治療歴】 ゲフィチニブ 【合併症】 白内障、不全麻痺		
22日目	 すりガラス様陰影を確認	自覚症状なし 尿中レジオネラ抗原陰性 尿中肺炎球菌抗原陰性 β-D SpO₂ WBC CRP KL-6 グルカン 94 7.15 3.37 452 <6.0	抗菌剤*1開始 (28日目まで)	肺臓炎と診断
23日目		94 気管支鏡 検査 体温 37.0	酸素投与開始 (25日目まで)	ギムザ染色にて気管支肺 胞洗浄液はリンパ球優位で あったため、発現した肺臓炎 は薬剤性の可能性が高いと 考えられた。
24日目	胸部X線にてすりガラス様 陰影の増悪を確認	94 8.01 7.41 37.5	ステロイド*2開始 以降漸減し中止 抗菌剤*3開始	ニューモシスチス肺炎 予防のため
28日目		97 7.24 0.37		
30日目	 すりガラス様陰影は顕著に改善	100 36.0		
37日目	胸部CTにて 右肺のすりガラス様陰影の わずかな増悪を確認			
43日目	胸部X線にてすりガラス様 陰影の改善を確認			
127日目	胸部CTにて間質性肺疾患の 回復を確認			回復

※1：ミノサイクリン100mg×2回/日静注

※2：プレドニゾロン25mg/日経口投与 以降漸減し中止

44日目：20mg/日→50日目：15mg/日→65日目：10mg/日→72日目：5mg/日→86日目：2.5mg/日→106日目：中止

※3：スルファメトキサゾール・トリメトプリム1錠(400mg/80mg)×1回/日経口投与

【所見・評価を含む経過の記載は臨床試験における治験医師より報告された記録に基づく。】

QT間隔延長

対象患者の選択

- QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者への投与は慎重に判断してください。
- QT間隔延長が起こるおそれがある先天性QT延長症候群のある患者には、投与を避けることを考慮してください。
- 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)及び国際共同第III相試験(AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験、ADAURA試験)では、QT間隔延長の発現リスクを有する患者は除外されています。詳細は「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)及び国際共同第III相試験(AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験、ADAURA試験)における心機能関連の除外基準」(18ページ)をご参照ください。

投与期間中の経過観察

- 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してください。また、必要に応じて電解質補正を行ってください。
- QT間隔延長があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察してください。重篤な不整脈の症状/兆候を伴うQTc値延長を含め、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行ってください。詳細は「対処方法」(18ページ)をご参照ください。
- QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤の併用により作用が増強するおそれがあります。併用には注意してください。
- QT間隔延長の診断及び処置については、循環器専門医にご相談ください。

● 発現状況

トルサード ド ポアント/QT延長 (SMQ^{*})に含まれる副作用は「心電図QT延長」及び「心電図QT間隔異常」のみでした。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、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)は認められていません。

※ : MedDRA標準検索式

AURA試験、AURA2試験、AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験 (単剤療法群) 及びADAURA試験

副作用	全症例 (n=1754)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
QT間隔延長total	109 (6.2)	64 (3.6)	31 (1.8)	13 (0.7)	1 (0.1)	0
心電図QT延長	107 (6.1)	63 (3.6)	30 (1.7)	13 (0.7)	1 (0.1)	0
心電図QT間隔異常	2 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0

例 (%)

FLAURA2試験 (化学療法併用群)

副作用	全症例 (n=276)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
QT間隔延長total	17 (6.2)	13 (4.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
心電図QT延長	17 (6.2)	13 (4.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0

例 (%)

投与期間中のQTcF間隔 : AURA試験、AURA2試験、AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験及びADAURA試験

	日本人患者 (n=369)	全症例 (n=2030)
投与期間中のQTcF値		
>450msec ^{*2}	132 (35.8)	617 (30.4)
>480msec ^{*2}	18 (4.9)	93 (4.6)
>500msec ^{*2}	3 (0.8)	21 (1.0)
投与期間中のQTcF延長 ^{*1}		
>30msec ^{*2}	148 (40.1)	862 (42.5)
>60msec ^{*2}	12 (3.3)	100 (4.9)
>90msec ^{*2}	1 (0.3)	20 (1.0)
投与期間中のQTcF値及びQTcF延長 ^{*1}		
QTcF>450msecかつQTcF延長>30msec ^{*2}	82 (22.2)	389 (19.2)
QTcF>500msecかつQTcF延長>60msec ^{*2}	2 (0.5)	15 (0.7)
投与期間中のQTcF短縮 ^{*1}		
>30msec ^{*2}	17 (4.6)	150 (7.4)
>60msec ^{*2}	1 (0.3)	36 (1.8)
>90msec ^{*2}	0	14 (0.7)

QTcはFridericia法により補正した。

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。

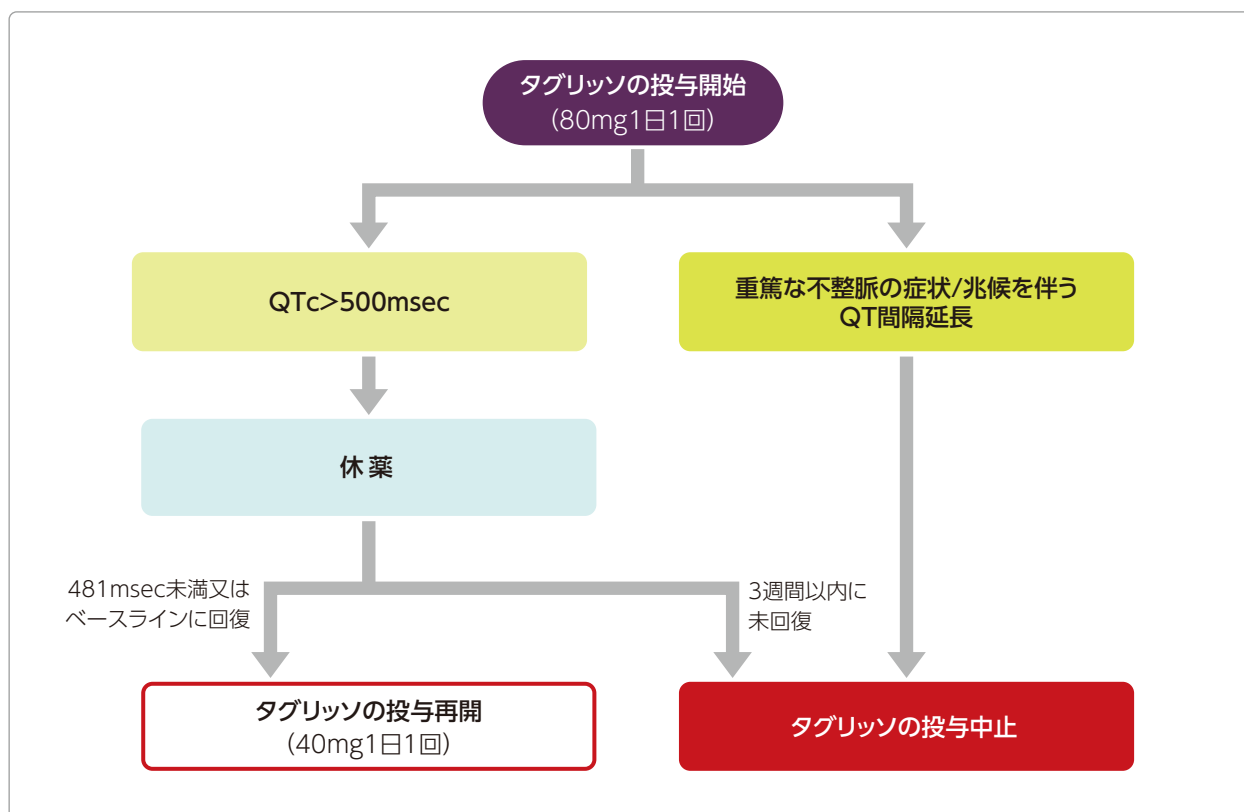
例 (%)

● 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) 及び国際共同第III相試験 (AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験、ADAURA試験) における心機能関連の除外基準

- 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
例) 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
- 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) ・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

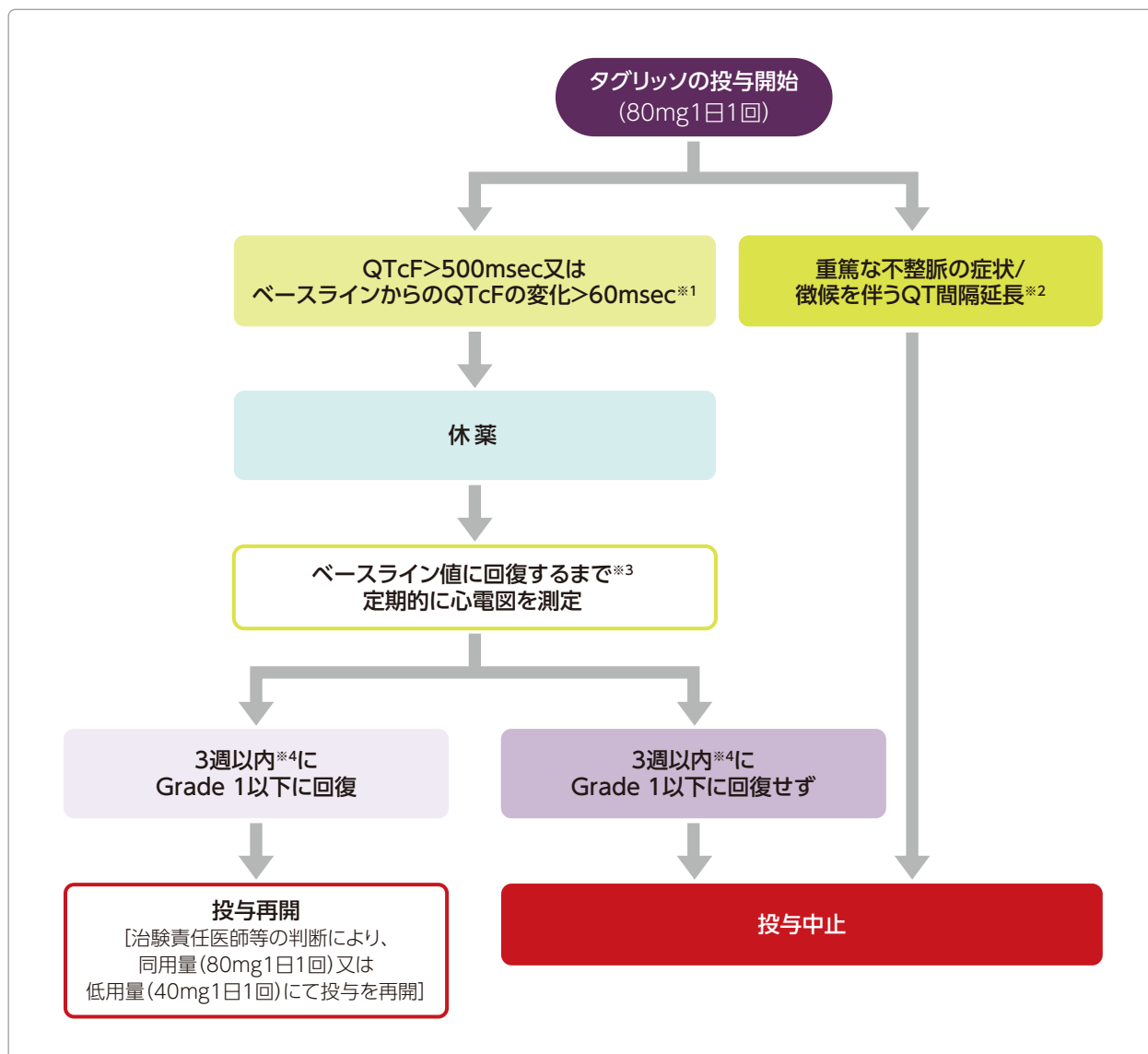
● 対処方法

QT間隔延長による休薬・減量・中止の基準



参考

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)及び
国際共同第III相試験(AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験、ADAURA試験)における
QT間隔延長時の休薬・減量・中止の基準



※1: AURA3試験、FLAURA2試験、ADAURA試験では、QTcF>500msecのみ

※2: FLAURA2試験、ADAURA試験が該当

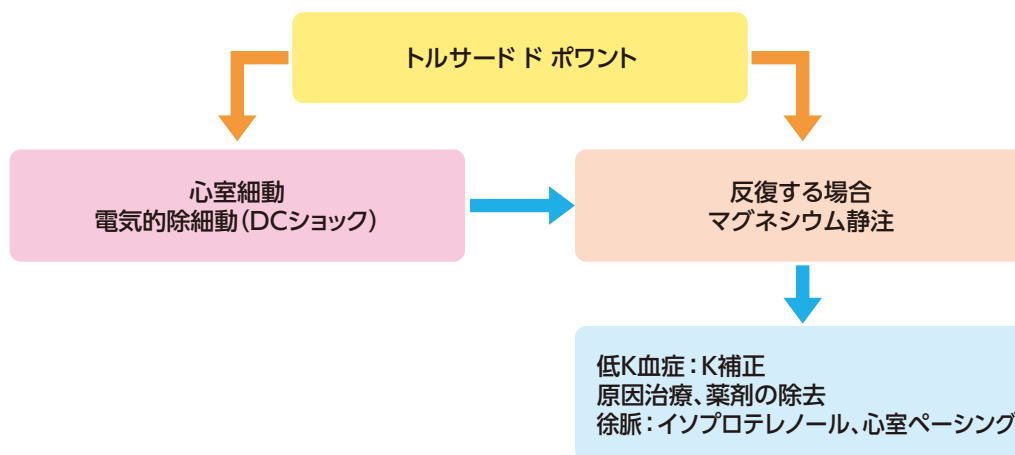
※3: AURA3試験、FLAURA2試験、ADAURA試験では、QTcFが481msec未満になるまで、又はベースラインQTcFが481msec以上の場合はベースライン値に回復するまで

※4: FLAURA試験では2週以内

参考 二次性QT延長症候群の治療

- 二次性QT延長症候群の治療の第1原則は、①QT延長の要因を同定し、これを除去すること、②基礎疾患がある場合は原疾患の治療を行うことである。具体的な対応として、原因薬剤あるいは被疑薬の中止、徐脈の是正、低K血症に対するカリウム製剤の投与などがあげられる。
- QT延長によるトルサード ポワントを認めた場合、下記のような迅速な対応が必要である。

先天性または二次性QT延長症候群によるトルサード ポワント急性期の薬物治療



- (1) 硫酸マグネシウムを静注する。30～40mg/kgを5～10分間で静注し、さらに効果があれば成人では3～20mg/min、小児では1～5mg/min(0.05～0.3mg/kg/min)の持続点滴を行う。硫酸マグネシウムはトルサード ポワントの予防効果が高いが、血中濃度の上昇による副作用が出現したときには、減量あるいは中止を考慮する。腎機能障害を有する患者や高齢患者では高マグネシウム血症を起こしやすいので、患者の症状を注意深く観察するだけでなく、血清マグネシウム値をモニタリングし投与量を調整する。
- (2) イソプロテレノールを0.5～5μg/min(小児では0.1～1μg/kg/min)で静注する。持続静注で心拍数100拍/minを目標に投与量を調整する。その位置づけはあくまでペーシング治療までのブリッジであり、先天的な背景が疑われる場合にはQT延長をむしろ増悪させる可能性があるため、注意が必要である。
- (3) 血清K値が4.5～5.0mEq/mLになるように補正すること、徐脈や期外収縮によるshort-long-shortシーケンスを認める場合には、一時ペーシングによるオーバードライブペーシング(ペーシングレート≥70/min)を考慮することも重要である。

日本循環器学会 他: 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン(2023年10月13日更新), p96-97
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (2024年6月閲覧)

肝障害

対象患者の選択

- 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)及び国際共同第III相試験(AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験)では、以下の患者は除外されています。詳細は「臨床試験における選択基準/除外基準」(37～41ページ)をご参照ください。
 - 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
 - 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
 - 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
- 国際共同第III相試験(ADAURA試験)では、以下の患者は除外されています。詳細は「臨床試験における選択基準/除外基準」(37～41ページ)をご参照ください。
 - ALTが基準値上限の2.5倍を超える患者
 - ASTが基準値上限の2.5倍を超える患者
 - 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

投与期間中の経過観察

- ALT、AST、ビリルビンなどの上昇を伴う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実施してください。
- 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、減量又は中止などの適切な処置を行ってください。

● 発現状況

AURA試験、AURA2試験、AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験(単剤療法群)及びADAURA試験

副作用	全症例 (n=1754)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
肝障害total	151 (8.6)	111 (6.3)	21 (1.2)	19 (1.1)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	99 (5.6)	75 (4.3)	13 (0.7)	11 (0.6)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	97 (5.5)	70 (4.0)	15 (0.9)	12 (0.7)	0	0
血中ビリルビン増加	18 (1.0)	11 (0.6)	6 (0.3)	1 (0.1)	0	0
肝機能異常	13 (0.7)	11 (0.6)	0	2 (0.1)	0	0
高ビリルビン血症	7 (0.4)	6 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
薬物性肝障害	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
肝障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0

例 (%)

FLAURA2試験(化学療法併用群)

副作用	全症例 (n=276)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
肝障害total	49 (17.8)	28 (10.1)	14 (5.1)	7 (2.5)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	40 (14.5)	25 (9.1)	12 (4.3)	3 (1.1)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	37 (13.4)	32 (11.6)	4 (1.4)	1 (0.4)	0	0
肝機能異常	7 (2.5)	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0
血中ビリルビン増加	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
薬物性肝障害	2 (0.7)	0	0	2 (0.7)	0	0

例 (%)

● 対処方法

- Grade 3以上の副作用が認められた場合はGrade 2以下に改善するまで本剤を休薬してください。
- Grade 2以下に回復した後、必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開してください。本剤を減量する場合には、40mgを1日1回投与してください。
- 3週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は本剤の投与を中止してください。

血液毒性

投与期間中の経過観察

- 血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血等があらわれることがあるので、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)を実施し、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止などの適切な処置を行ってください。

● 発現状況

AURA試験、AURA2試験、AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験(単剤療法群)及びADAURA試験

副作用	日本人患者 (n=322)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
血液毒性total	108 (33.5)	25 (7.8)	61 (18.9)	21 (6.5)	1 (0.3)	0
血小板数減少	34 (10.6)	29 (9.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
血小板減少症	16 (5.0)	10 (3.1)	5 (1.6)	1 (0.3)	0	0
白血球数減少	59 (18.3)	9 (2.8)	45 (14.0)	5 (1.6)	0	0
白血球減少症	19 (5.9)	2 (0.6)	13 (4.0)	4 (1.2)	0	0
好中球数減少	30 (9.3)	2 (0.6)	20 (6.2)	7 (2.2)	1 (0.3)	0
好中球減少症	13 (4.0)	0	9 (2.8)	4 (1.2)	0	0
貧血	38 (11.8)	18 (5.6)	15 (4.7)	5 (1.6)	0	0

副作用	全症例 (n=1754)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
血液毒性total	397 (22.6)	159 (9.1)	187 (10.7)	50 (2.9)	1 (0.1)	0
血小板数減少	114 (6.5)	90 (5.1)	18 (1.0)	5 (0.3)	1 (0.1)	0
血小板減少症	97 (5.5)	74 (4.2)	15 (0.9)	8 (0.5)	0	0
白血球数減少	114 (6.5)	34 (1.9)	73 (4.2)	7 (0.4)	0	0
白血球減少症	75 (4.3)	26 (1.5)	43 (2.5)	6 (0.3)	0	0
好中球数減少	91 (5.2)	22 (1.3)	54 (3.1)	14 (0.8)	1 (0.1)	0
好中球減少症	77 (4.4)	22 (1.3)	44 (2.5)	11 (0.6)	0	0
貧血	95 (5.4)	50 (2.9)	36 (2.1)	9 (0.5)	0	0

例(%)

FLAURA2試験 (化学療法併用群)

副作用	日本人患者 (n=47)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
血液毒性total	9 (19.1)	0	5 (10.6)	4 (8.5)	0	0
白血球数減少	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)	0	0
好中球数減少	4 (8.5)	0	2 (4.3)	2 (4.3)	0	0
好中球減少症	2 (4.3)	0	2 (4.3)	0	0	0
貧血	3 (6.4)	0	1 (2.1)	2 (4.3)	0	0

副作用	全症例 (n=276)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
血液毒性total	89 (32.2)	12 (4.3)	31 (11.2)	39 (14.1)	7 (2.5)	0
血小板数減少	25 (9.1)	10 (3.6)	6 (2.2)	8 (2.9)	1 (0.4)	0
血小板減少症	23 (8.3)	11 (4.0)	6 (2.2)	4 (1.4)	2 (0.7)	0
白血球数減少	29 (10.5)	8 (2.9)	17 (6.2)	3 (1.1)	1 (0.4)	0
白血球減少症	16 (5.8)	2 (0.7)	10 (3.6)	4 (1.4)	0	0
好中球数減少	34 (12.3)	4 (1.4)	15 (5.4)	12 (4.3)	3 (1.1)	0
好中球減少症	30 (10.9)	3 (1.1)	12 (4.3)	11 (4.0)	4 (1.4)	0
貧血	39 (14.1)	9 (3.3)	17 (6.2)	13 (4.7)	0	0

例 (%)

● 対処方法

- Grade 3以上の副作用が認められた場合はGrade 2以下に改善するまで本剤を休薬してください。
- Grade 2以下に回復した後、必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開してください。本剤を減量する場合には、40mgを1日1回投与してください。
- 3週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は本剤の投与を中止してください。

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑

● 投与期間中の経過観察

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)、多形紅斑があらわれることがあるので、十分に観察してください。

● 発現状況

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2例、皮膚粘膜眼症候群6例及び多形紅斑3例が報告されています。なお、本剤との因果関係が否定できない症例は、中毒性表皮壊死融解症1例、皮膚粘膜眼症候群3例及び多形紅斑3例でした。

AURA試験、AURA2試験、AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験 (単剤療法群) 及びADAURA試験にて本剤80mgを投与されたEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者1754例における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4/1754例 (0.2%)、日本人で2/322例 (0.6%) であり、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群として報告された副作用はありませんでした。

FLAURA2試験 (化学療法併用群) にて本剤80mgを投与されたEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者276例における安全性解析の結果、多形紅斑として報告された副作用は全体集団で3/276例 (1.1%)、日本人で3/47例 (6.4%) であり、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群として報告された副作用はありませんでした。

● 症例概要

国内製造販売後に報告された主な発現例 (2019年6月28日時点)

年齢、性別	副作用名 (発現時期※、転帰)	臨床症状 (発現時)	病理組織検査 (検査日※)	処置
80歳代女性	スティーヴンス・ジョンソン症候群 (42日後、軽快)	手指爪囲疹、掻痒感 (顔面～頸部)、躯幹四肢 (頭皮～顔面、頸部～体幹部、上腕、大腿部) に紅斑、眼球結膜軽度充血	部位：右腹部紅斑 (46日後) 毒性発疹と互換性のある表皮変化と表層血管周囲炎 (Superficial perivascular dermatitis with epidermal change, compatible with toxic eruption) 表皮：萎縮状で、部分的に孤在性の壊死細胞がたまってみられる。液状変性を伴っている。 真皮：浅層には少数のリンパ球が散在し、一部に血管外赤血球が見られる。	経口：フェキシフェナジン、プレドニゾン 外用：ジフロラゾン酢酸エステル、白色ワセリン、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステル、ジメチルイソプロピルアズレン、ジフロラゾン酢酸エステルミックス 点眼：レボフロキサシン水和物、フルオロメトロン 静注：免疫グロブリン製剤 (IVIg)
70歳代女性	スティーヴンス・ジョンソン症候群 (30日後、軽快)	皮疹 (一部水疱様)、舌炎、口腔内粘膜疹、結膜炎、米粒大～大豆大の暗赤色紅斑、発熱 (37.4度)、びらん (数%)	部位：腰部皮膚 (30日後) 角層：著変なし。 表皮：vacuolar alteration, necrotic keratinocyteが目立つ。一部壊死が見られ、keratinocyteの壊死による小嚢胞性変化も認められる。 真皮：真皮表層を中心に血管周囲性に炎症細胞浸潤が見られ、主にリンパ球が認められるが、数個好中球・好酸球が存在。	経口：プレドニゾン 注射：プレドニゾン、メチルプレドニゾン

※：投与開始日から算出した日数

国内製造販売後に報告された症例の概要は、MediChannelのタグリッソ錠 安全性情報ページに掲載しています。

▶ <https://med.astrazeneca.co.jp/safety/TAG.html>



● 対処方法

異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行ってください。

参考資料：

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル

- ・中毒性表皮壊死融解症 (中毒性表皮壊死症)、平成18年11月 (平成29年6月改定)
- ・スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群)、平成18年11月 (平成29年6月改定)
- ・多形紅斑、平成30年6月

うっ血性心不全、左室駆出率低下

● 投与期間中の経過観察

うっ血性心不全の診断及び処置については、循環器専門医にご相談ください。

● 発現状況

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例報告されました。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ています。

AURA試験、AURA2試験、AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験(単剤療法群)及びADAURA試験にて本剤80mgを投与されたEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者1754例における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^{*1}として報告された副作用は全体集団で28/1754例(1.6%)、日本人で13/322例(4.0%)でした。そのうちGrade 3は6/1754例(0.3%)、日本人で3/322例(0.9%)であり、Grade 4又はGrade 5の報告はありませんでした。

※1: 臨床試験において、LVEFについてベースライン検査及び少なくとも1回のフォローアップ検査を実施した患者1557例中65例(4.2%)で、LVEFが10%以上低下し、50%未満になったと報告されている。

FLAURA2試験(化学療法併用群)にて本剤80mgを投与されたEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者276例における安全性解析の結果、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^{*2}として報告された副作用は全体集団で12/276例(4.3%)、日本人で4/47例(8.5%)でした。そのうちGrade 3は4/276例(1.4%)、日本人で1/47例(2.1%)であり、Grade 4又はGrade 5の報告はありませんでした。

※2: 臨床試験において、LVEFについてベースライン検査及び少なくとも1回のフォローアップ検査を実施した患者262例中21例(8.0%)で、LVEFが10%以上低下し、50%未満になったと報告されている。

● 症例概要

国内製造販売後に報告された主な発現例(2019年9月25日時点)

年齢、性別	副作用名(発現時期 ^{*1} 、転帰)	臨床症状・身体所見	検査値(検査日 ^{*1})	処置(処置日 ^{*1})
70歳代女性	うっ血性心不全、駆出率減少(204日後、軽快)	労作時呼吸苦、息切れ・呼吸困難、起座呼吸/発作性夜間呼吸困難、胸水増加、四肢冷感	BNP: 25.5pg/mL(604日前) BNP: 10.0pg/mL(558日前) 本剤投与開始 レントゲン、CT: 右胸水貯留、心拡大(204日後) BNP: 763.6pg/mL、EF: 19%、CPK-MB: 6U/L、トロポニンI: 20pg/mL(206日後) 本剤投与中止(207日後) EF: 19%(中止9日後) EF: 19%(中止14日後) EF: 25%、BNP: 252.2pg/mL(中止27日後) BNP: 227.1pg/mL(中止46日後) EF: 21%、BNP: 91.3pg/mL(中止69日後) BNP: 48.3pg/mL(中止90日後) EF: 33%(中止111日後) BNP: 70.8pg/mL(中止139日後) EF: 32%(中止150日後)	フロセミド(206日後) カルベジローール(中止1日後) トラセミド(中止10日後)
70歳代女性	うっ血性心不全(145日後 ^{*2} 、回復したが後遺症あり)	動悸、息切れ、呼吸困難、起座呼吸/発作性夜間呼吸困難、肺ラ音/パチパチ音/捻髪音	EF: 58%(1102日前) BNP: 39.6pg/mL(713日前) 心電図: 心室期外収縮(8日前) 心エコー: 正常(6日前) 本剤投与開始 本剤投与中止(145日後 ^{*2}) EF: 17%、BNP: 1394pg/mL、CPK-MB: 5.1U/L、トロポニンI: 40.9ng/mL 胸部X線: CTR拡大、両側肺門に陰影。心エコー: 全周性の左室運動低下、左室・左房の拡大。心電図: 洞頻脈、心室期外収縮(投与中止日) 事象は回復したが後遺症(EF低下)あり(中止31日後)	酸素投与、フロセミド、ニコランジル(投与中止日)

※1: 投与開始日及び中止日から算出した日数 ※2: 投与開始34日後から気胸発現による40日間の休業期間を含む

国内製造販売後に報告された症例の概要は、MediChannelのタグリッソ錠 安全性情報ページに掲載しています。

▶ <https://med.astrazeneca.co.jp/safety/TAG.html>



● 対処方法

異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等の適切な処置を行ってください。

参考資料:

厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル

・うっ血性心不全、平成21年5月(令和元年9月改定)

欧州製品概要(Summary of Product Characteristics: SmPC)(2024年3月改訂版)(5. 参考資料「心臓障害に関する海外添付文書での注意喚起」36ページをご参照ください。)

その他の主な副作用

● 発現状況

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)

AURA試験、AURA2試験、AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験 (単剤療法群) 及びADAURA試験

副作用	全症例 (n=1754)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
心臓障害total	42 (2.4)	27 (1.5)	9 (0.5)	5 (0.3)	1 (0.1)	0
心房細動	5 (0.3)	3 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
上室性期外収縮	5 (0.3)	5 (0.3)	0	0	0	0
心室性期外収縮	5 (0.3)	5 (0.3)	0	0	0	0
左室機能不全	5 (0.3)	5 (0.3)	0	0	0	0
心不全	4 (0.2)	0	3 (0.2)	1 (0.1)	0	0
動悸	4 (0.2)	4 (0.2)	0	0	0	0
心嚢液貯留	4 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
洞性徐脈	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
心筋症	2 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
洞性不整脈	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
洞性頻脈	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
左房拡大	2 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
大動脈弁狭窄	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
不整脈	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
上室性不整脈	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0
房室ブロック	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
左脚ブロック	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
慢性心不全	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
伝導障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0
冠動脈疾患	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
冠動脈狭窄	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
心房拡張	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
期外収縮	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0
心室肥大	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
左室肥大	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
大動脈弁石灰化	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
心室障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
心室奇異性壁運動	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
心房拡大	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0

例 (%)

FLAURA2試験 (化学療法併用群)

副作用	全症例 (n=276)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
心臓障害total	23 (8.3)	13 (4.7)	7 (2.5)	2 (0.7)	0	1 (0.4)
洞性不整脈	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0	0	0
洞性頻脈	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0	0	0
心室性期外収縮	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0
不整脈	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
心不全	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
洞性徐脈	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0
心房細動	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
心筋症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
冠動脈疾患	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
心筋炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
動悸	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
肺水腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
頻脈	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
心室性不整脈	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
心室性頻脈	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
左室機能不全	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
心障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
収縮機能障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0

例(%)

血栓塞栓症

AURA試験、AURA2試験、AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験(単剤療法群)及びADAURA試験

副作用	全症例 (n=1754)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
血栓塞栓症total	23 (1.3)	3 (0.2)	12 (0.7)	8 (0.5)	0	0
深部静脈血栓症	7 (0.4)	0	7 (0.4)	0	0	0
肺塞栓症	5 (0.3)	0	1 (0.1)	4 (0.2)	0	0
脳梗塞	2 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
塞栓症	2 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
播種性血管内凝固	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0
静脈塞栓症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
肺動脈血栓症	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
腎梗塞	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0
脾臓梗塞	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0
四肢静脈血栓症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0
表在性静脈血栓症	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0

例(%)

FLAURA2試験(化学療法併用群)

副作用	全症例 (n=276)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
血栓塞栓症total	5 (1.8)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
肺塞栓症	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
塞栓症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
四肢静脈血栓症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0

例(%)

感染症

AURA試験、AURA2試験、AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験(単剤療法群)及びADAURA試験

感染症が126/1754例(7.2%)、そのうちGrade 3が8/1754例(0.5%：肺炎1件、皮膚感染1件、気管支炎1件、胃腸炎1件、インフルエンザ1件、虫垂炎1件、下気道感染1件、気管気管支炎1件、細菌性肺炎1件)、Grade 5が1/1754例(0.1%：リンパ管炎1件、気道感染1件)で確認されています。

FLAURA2試験(化学療法併用群)

感染症が23/276例(8.3%)、そのうちGrade 3が3/276例(1.1%：肺炎2件、皮膚感染1件)、Grade 5が1/276例(0.4%：敗血症1件)で確認されています。

角膜障害・白内障

AURA試験、AURA2試験、AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験(単剤療法群)及びADAURA試験

副作用	全症例 (n=1754)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
角膜障害total	6 (0.3)	2 (0.1)	4 (0.2)	0	0	0
角膜炎	3 (0.2)	0	3 (0.2)	0	0	0
角膜びらん	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
点状角膜炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0
渦巻き角膜	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
白内障total	9 (0.5)	6 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0
白内障	8 (0.5)	5 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.1)	0	0
水晶体混濁	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0

例(%)

FLAURA2試験(化学療法併用群)

副作用	全症例 (n=276)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5 (死亡)
角膜障害total	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
角膜炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0

例(%)

本剤の臨床試験では、潰瘍性角膜炎や角膜穿孔などの重度の眼表面への影響は認められていませんが、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、イヌにおいて角膜上皮の潰瘍又はびらんが認められており、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ていることから、注意が必要です。

再生不良性貧血

AURA試験、AURA2試験、AURA3試験、FLAURA試験、FLAURA2試験(単剤療法群)及びADAURA試験

再生不良性貧血が1/1754例(0.1%)で確認されています。

FLAURA2試験(化学療法併用群)

再生不良性貧血として報告された副作用はありませんでした。

国内及び海外の製造販売後(2022年1月14日時点)では、再生不良性貧血が7例(日本人2例)報告され、このうち本剤との因果関係が否定できない症例は3例(日本人1例)でした。

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ため、発熱の持続、紫斑、出血、蒼白等の症状が認められた場合には、速やかに医療機関に連絡するようご指導ください。

● 対処方法

本剤投与により、間質性肺疾患、肺臓炎及びQT間隔延長以外の副作用が認められた場合には、以下の基準を考慮して、本剤の休薬、減量又は中止などの適切な処置を行ってください。

<休薬、減量及び中止基準の目安>

- Grade 3以上の副作用が認められた場合はGrade 2以下に改善するまで本剤を休薬してください。
- Grade 2以下に回復した後、必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開してください。
本剤を減量する場合には、40mgを1日1回投与してください。
- 3週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は本剤の投与を中止してください。

使用成績調査*の最終報告

タグリッソ錠「使用成績調査 結果報告書(最終報告)」より抜粋

*: 対象: 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

安全性解析対象症例3578例^{*1}を対象に実施したILD発現に関する解析結果は以下のとおりでした。
なお、ILD発現症例はILD専門家委員会の判定^{*2}に基づきます。

● ILD発現に関する解析(主要解析^{*3})

結果

多変量ロジスティック回帰モデルによるILD発現に関する解析

因子	比較	調整済みオッズ比	95%信頼区間
ニボルマブ前治療歴	有 vs. 無	2.84	(1.98, 4.07)
間質性肺疾患の病歴	有 vs. 無	3.51	(2.10, 5.87)

解析対象症例^{*4}: 3558例、解析対象症例のうちILD発現症例: 231例。
ステップワイズ法(変数選択・変数除去の有意水準0.05)を用いて多変量ロジスティック回帰モデルを構築し、調整済みオッズ比及びその95%信頼区間を算出した。モデル構築に際し、ニボルマブ前治療歴、間質性肺疾患の病歴及びCOPDの病歴を因子として考慮した。

参考

安全性解析対象症例3578例のうち、ILDを発現した症例は231例であり、更に転帰死亡であったILD症例は27例[ILD専門家委員会判定]でした。転帰死亡のILDを発現した症例は27例と限られているため、頑健な解析結果は得られない可能性がある状況のもとで、安全性解析対象症例3578例を対象に多変量ロジスティック回帰モデルによる転帰死亡のILD発現に関する解析(主要解析)を実施しました。
その結果を参考までに以下に示します。

多変量ロジスティック回帰モデルによるILD発現(転帰死亡)に関する解析
(委員会判定、安全性解析対象症例を対象とする)^{*5}

因子	比較	調整済みオッズ比	95%信頼区間
ニボルマブ前治療歴	有 vs. 無	4.02	(1.62, 10.03)
肺の放射線照射歴	有 vs. 無	3.54	(1.42, 8.83)
間質性肺疾患の病歴	有 vs. 無	5.55	(2.09, 14.80)
心疾患の病歴	有 vs. 無	4.54	(2.04, 10.07)

解析対象症例: 3486例、ILD(転帰死亡)発現症例: 27例。
ステップワイズ法(変数選択・変数除去の有意水準0.05)を用いて多変量ロジスティック回帰モデルを構築し、調整済みオッズ比及びその95%信頼区間を算出した。モデル構築に際し、性別、ニボルマブ前治療歴、肺の手術歴、肺の放射線照射歴、間質性肺疾患の病歴、心疾患の病歴、糖尿病の病歴及び疾患の状況: 低アルブミン血症を因子として考慮した。

対象患者の選択

患者又は家族への説明

重要な副作用とその対策

参考資料

● ILD発現(転帰死亡)に関する解析

結果

単変量解析によるILD発現(転帰死亡)に関する解析(委員会判定、安全性解析対象症例を対象とする)

		安全性解析対象症例 (n=3578)	ILD発現(転帰死亡)症例 (n=27)		リスク差 (95%信頼区間)	オッズ比 (95%信頼区間)
			例	% (95%信頼区間)		
性別	男	1207(33.7)	16	1.3(0.8, 2.1)	Ref	Ref
	女	2371(66.3)	11	0.5(0.2, 0.8)	-0.9(-1.6, -0.2)	0.35(0.16, 0.75)
原疾患に対する抗がん剤投与歴: 免疫チェックポイント阻害剤 (ニボルマブ(遺伝子組換え))	無	3291(92.0)	20	0.6(0.4, 0.9)	Ref	Ref
	有	287(8.0)	7	2.4(1.0, 5.0)	1.8(0.0, 3.6)	4.09(1.71, 9.75)
肺の手術歴	無	2458(68.7)	13	0.5(0.3, 0.9)	Ref	Ref
	有	1120(31.3)	14	1.3(0.7, 2.1)	0.7(0.0, 1.4)	2.38(1.12, 5.08)
肺の放射線照射歴	無	3325(92.9)	20	0.6(0.4, 0.9)	Ref	Ref
	有	253(7.1)	7	2.8(1.1, 5.6)	2.2(0.1, 4.2)	4.70(1.97, 11.23)
間質性肺疾患の病歴	無	3454(96.5)	21	0.6(0.4, 0.9)	Ref	Ref
	有	104(2.9)	6	5.8(2.1, 12.1)	5.2(0.7, 9.6)	10.01(3.95, 25.35)
心疾患の病歴	無	2713(75.8)	11	0.4(0.2, 0.7)	Ref	Ref
	有	845(23.6)	16	1.9(1.1, 3.1)	1.5(0.5, 2.4)	4.74(2.19, 10.26)
糖尿病の病歴	無	3323(92.9)	22	0.7(0.4, 1.0)	Ref	Ref
	有	235(6.6)	5	2.1(0.7, 4.9)	1.5(-0.4, 3.3)	3.26(1.22, 8.69)
呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、 放射線性肺臓炎、喘息及びCOPDを除く)	無	3397(94.9)	20	0.6(0.4, 0.9)	Ref	Ref
	有	161(4.5)	7	4.3(1.8, 8.8)	3.8(0.6, 6.9)	7.68(3.20, 18.43)
疾患の状態: 低アルブミン血症	無	2845(79.5)	17	0.6(0.3, 1.0)	Ref	Ref
	有	655(18.3)	10	1.5(0.7, 2.8)	0.9(-0.1, 1.9)	2.58(1.18, 5.66)

Ref: リスク差及びオッズ比算出の際の基準の水準

参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が2超かつ漸近的95%信頼区間の下限値が1超である因子、または参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が0.5未満かつ95%信頼区間の上限値が1未満である因子を、提示した。

考慮した因子が不明または未記載である症例は除いた。

参考

安全性解析対象症例3578例のうち、ILDを発現した症例は231例であり、更に転帰死亡であったILD症例は27例[ILD専門家委員会判定]でした。転帰死亡のILDを発現した症例は27例と限られているため、頑健な解析結果ではない可能性がある状況のもとで、安全性解析対象症例3578例を対象に多変量ロジスティック回帰モデルによる転帰死亡のILD発現に関する解析(感度解析)を実施しました。

その結果を参考までに以下に示します。

多変量ロジスティック回帰モデルによるILD発現(転帰死亡)に関する解析(委員会判定、安全性解析対象症例を対象とする)―感度解析^{*6}

因子	比較	調整済みオッズ比	95%信頼区間
ニボルマブ前治療歴	有 vs. 無	4.43	(1.55, 12.66)
肺の手術歴	有 vs. 無	3.07	(1.18, 7.95)
肺の放射線照射歴	有 vs. 無	3.42	(1.20, 9.76)
間質性肺疾患の病歴	有 vs. 無	5.00	(1.60, 15.57)
心疾患の病歴	有 vs. 無	7.67	(2.79, 21.07)
疾患の状態: 低アルブミン血症	有 vs. 無	2.61	(1.01, 6.76)

解析対象症例^{*4}: 3213例、ILD発現(転帰死亡)症例: 20例。

ステップワイズ法(変数選択・変数除去の有意水準0.05)を用いて多変量ロジスティック回帰モデルを構築し、調整済みオッズ比及びその95%信頼区間を算出した。モデル構築に際し、性別、年齢、体重(kg)、喫煙習慣、WHO performance status、入院・外来、本剤の治療ライン、化学療法前治療歴、ニボルマブ前治療歴、肺の手術歴、肺の放射線照射歴、肝機能障害の病歴、腎機能障害の病歴、間質性肺疾患の病歴、心疾患の病歴、糖尿病の病歴、疾患の状況: 低アルブミン血症及び疾患の状況: 胸腔穿刺を因子として考慮した。

結果

単変量解析によるILD発現(転帰死亡)に関する解析(委員会判定、ILD発現症例を対象とする)

		安全性解析対象症例 のうちILD発現例 (n=231)	ILD発現(転帰死亡)症例 (n=27)		リスク差 (95%信頼区間)	オッズ比 (95%信頼区間)
			例	% (95%信頼区間)		
性別	男	89 (38.5)	16	18.0 (10.6, 27.5)	Ref	Ref
	女	142 (61.5)	11	7.7 (3.9, 13.4)	-10.2 (-19.3, -1.1)	0.38 (0.17, 0.87)
肺の手術歴	無	164 (71.0)	13	7.9 (4.3, 13.2)	Ref	Ref
	有	67 (29.0)	14	20.9 (11.9, 32.6)	13.0 (2.4, 23.5)	3.07 (1.36, 6.95)
肺の手術歴: 肺葉切除術	無	174 (75.3)	16	9.2 (5.3, 14.5)	Ref	Ref
	有	57 (24.7)	11	19.3 (10.0, 31.9)	10.1 (-1.0, 21.2)	2.36 (1.02, 5.44)
肺の放射線照射歴	無	215 (93.1)	20	9.3 (5.8, 14.0)	Ref	Ref
	有	16 (6.9)	7	43.8 (19.8, 70.1)	34.4 (9.8, 59.1)	7.58 (2.55, 22.55)
間質性肺疾患の病歴	無	211 (91.3)	21	10.0 (6.3, 14.8)	Ref	Ref
	有	20 (8.7)	6	30.0 (11.9, 54.3)	20.0 (-0.4, 40.5)	3.88 (1.35, 11.16)
心疾患の病歴	無	146 (63.2)	11	7.5 (3.8, 13.1)	Ref	Ref
	有	85 (36.8)	16	18.8 (11.2, 28.8)	11.3 (1.9, 20.6)	2.85 (1.25, 6.47)
糖尿病の病歴	無	213 (92.2)	22	10.3 (6.6, 15.2)	Ref	Ref
	有	18 (7.8)	5	27.8 (9.7, 53.5)	17.4 (-3.6, 38.5)	3.34 (1.09, 10.25)
呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、 放射線性肺臓炎、喘息及びCOPDを除く)	無	215 (93.1)	20	9.3 (5.8, 14.0)	Ref	Ref
	有	16 (6.9)	7	43.8 (19.8, 70.1)	34.4 (9.8, 59.1)	7.58 (2.55, 22.55)
疾患の状況: 胸腔穿刺	無	144 (62.3)	22	15.3 (9.8, 22.2)	Ref	Ref
	有	86 (37.2)	5	5.8 (1.9, 13.0)	-9.5 (-17.1, -1.8)	0.34 (0.12, 0.94)

Ref: リスク差及びオッズ比算出の際の基準の水準

参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が2超かつ漸近的95%信頼区間の下限値が1超である因子、または参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が0.5未満かつ95%信頼区間の上限値が1未満である因子を、提示した。

考慮した因子が不明または未記載である症例は除いた。

参考

安全性解析対象症例3578例のうち、ILDを発現した症例は231例であり、更に転帰死亡であったILD症例は27例[ILD専門家委員会判定]でした。転帰死亡のILDを発現した症例は27例と限られているため、頑健な解析結果ではない可能性がある状況のもとで、ILDを発現した症例231例[ILD専門家委員会判定]を対象に多変量ロジスティック回帰モデルによる転帰死亡のILD発現に関する解析(主要解析・感度解析)を実施しました。

その結果を参考までに以下に示します。

多変量ロジスティック回帰モデルによるILD発現(転帰死亡)に関する解析(委員会判定、ILD発現症例を対象とする)*7

因子	比較	調整済みオッズ比	95%信頼区間
肺の手術歴	有 vs. 無	2.65	(1.11, 6.32)
肺の放射線照射歴	有 vs. 無	8.50	(2.58, 28.00)
心疾患の病歴	有 vs. 無	3.23	(1.32, 7.88)

解析対象症例(ILD発現症例)*8: 230例、ILD(転帰死亡)発現症例: 27例。

ステップワイズ法(変数選択・変数除去の有意水準0.05)を用いて多変量ロジスティック回帰モデルを構築し、調整済みオッズ比及びその95%信頼区間を算出した。モデル構築に際し、性別、肺の手術歴、肺の放射線照射歴、間質性肺疾患の病歴、心疾患の病歴、糖尿病の病歴及び疾患の状況: 胸腔穿刺を因子として考慮した。

多変量ロジスティック回帰モデルによるILD発現(転帰死亡)に関する解析(委員会判定、ILD発現症例を対象とする)―感度解析*6

因子	比較	調整済みオッズ比	95%信頼区間
肺の手術歴	有 vs. 無	3.65	(1.29, 10.35)
肺の放射線照射歴	有 vs. 無	10.81	(2.66, 43.88)
心疾患の病歴	有 vs. 無	5.14	(1.65, 15.98)

解析対象症例(ILD発現症例): 182例、ILD発現(転帰死亡)症例: 20例。

ステップワイズ法(変数選択・変数除去の有意水準0.05)を用いて多変量ロジスティック回帰モデルを構築し、調整済みオッズ比及びその95%信頼区間を算出した。モデル構築に際し、性別、年齢、体重(kg)、喫煙習慣、WHO performance status、入院・外来、本剤の治療ライン、化学療法前治療歴、ニボルマブ前治療歴、肺の手術歴、肺の放射線照射歴、肝機能障害の病歴、腎機能障害の病歴、間質性肺疾患の病歴、心疾患の病歴、糖尿病の病歴、疾患の状況: 低アルブミン血症及び疾患の状況: 胸腔穿刺を因子として考慮した。

*1: 最終報告収集症例3629例(原則初回投与後3ヵ月までの観察期間のデータを収集した調査票1の回収例3629例、うち原則3ヵ月を超えて1年までの観察期間のデータを収集した調査票2の回収例2692例を含む)のうち、使用成績調査の症例取り扱い基準に規定している除外基準に合致した患者を除く。

*2: 担当医によりILD(疑い含む)と報告されたが、ILD専門家委員会評価でILD解析対象から除外された症例は、臨床経過からILDを積極的に疑う所見も少なく画像所見もがん性リンパ管症の治療経過での陰影と考えられた症例、本剤投与開始から7ヵ月を経て発症した事象でステロイド及び抗がん剤を使用している治療経過よりリンパ管炎と鑑別が困難な症例、既存のANCA関連の肺出血と考えられた症例、ニューモシス肺炎と考えられた症例、気管支肺炎が疑われた症例、水分量過多による肺うっ血と考えられた症例、既存陰影の増悪を認めなかった症例、画像上すりガラス陰影が存在するとは言えず臨床経過からもILDを積極的に疑う所見が認められなかった症例、事象発現に至る画像情報・臨床経過ともに入手困難で判定不能であった症例の合計20例20件であった。

*3: 参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が2超かつその漸近的95%信頼区間の下限値が1超である因子、または参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が0.5未満かつその漸近的95%信頼区間の上限値が1未満である因子を、検討対象の因子とした。ただし、「病歴[既往歴・合併症]」には「間質性肺疾患の病歴」及び「COPDの病歴」も含まれ、より具体的な病歴に基づく検討を実施するため、「病歴[既往歴・合併症]」は考慮しなかった。

*4: 安全性解析対象症例3578例のうち、考慮対象の因子について、その他、不明または未記載に該当する症例を除外し、解析対象症例とした。

*5: 参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が2超かつその漸近的95%信頼区間の下限値が1超である因子、または参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が0.5未満かつその漸近的95%信頼区間の上限値が1未満である因子を、検討対象の因子とした。ただし、より具体的な呼吸器疾患の病歴に基づく検討を実施するため、「呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、放射線性肺臓炎、喘息及びCOPDを除く)」は考慮しなかった。

*6: 参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が算出された因子を、検討対象の因子とした。ただし、「肺の手術歴: 肺葉切除術」は「肺の手術歴」に含まれることから考慮しなかった。また、より具体的な呼吸器疾患の病歴に基づく検討を実施するため、「呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、放射線性肺臓炎、喘息及びCOPDを除く)」は考慮しなかった。

*7: 参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が2超かつその漸近的95%信頼区間の下限値が1超である因子、または参照カテゴリーに対する粗オッズ比の点推定値が0.5未満かつその漸近的95%信頼区間の上限値が1未満である因子を、検討対象の因子とした。ただし、「肺の手術歴: 肺葉切除術」は「肺の手術歴」に含まれることから考慮しなかった。また、より具体的な呼吸器疾患の病歴に基づく検討を実施するため、「呼吸器疾患の病歴(間質性肺疾患、放射線性肺臓炎、喘息及びCOPDを除く)」は考慮しなかった。

*8: ILD発現症例231例のうち、考慮対象の因子について、その他、不明または未記載に該当する症例を除外し、解析対象症例(ILD発現症例)とした。

〔本剤における予備的なリスク因子解析〕

対象

国際共同第I/II相試験(AURA試験)の第I相部分及び第II相部分、並びに国際共同第II相試験(AURA2試験)において本剤を投与された非小細胞肺癌患者766例(うち日本人患者119例)

注)承認された適応範囲外の患者を含みます。

解析方法

ロジスティック回帰モデル(調整なし)

解析項目		
・Performance Status (PS) (0, 1)	・喫煙歴	・糖尿病 ^{※2}
・年齢(65歳以下、65歳超)	・治療ライン(1次、2次、3次以降)	・呼吸器疾患 ^{※1}
・性別	・肺の放射線療法歴	・低アルブミン血症 ^{※3}
・民族(日本、アジア、その他)	・化学療法歴	・初回診断からの期間
・体表面積	・肺の手術歴	・胸水 ^{※4}
・体重	・心疾患 ^{※1}	・心嚢液貯留 ^{※4}

※1: ベースラインにおける既往歴又は現病歴

※3: ベースライン時における臨床検査値に基づく

※2: ベースライン時における現病歴としての糖尿病

※4: ベースライン時における疾患の重度に基づく

結果

オッズ比の信頼区間の下限が1を超える因子: 人種(日本人対アジア人以外)のみ

[オッズ比: 2.94 (95%信頼区間: 1.16~7.42)]

注)本解析では間質性肺疾患の報告件数は少なく、1カテゴリー又は複数のカテゴリーの症例数が非常に少ない潜在的リスク因子もありました。さらに、調整も行っていないため、他の因子が交絡因子として関与していた可能性があります。したがって、上記の結果の解釈には注意を要します。

〔間質性肺疾患の一般的なリスク因子〕

ゲフィチニブ コホート内ケースコントロール研究におけるリスク因子*

(実施期間: 2003年11月~2006年2月)

発症のリスク因子		
・年齢55歳以上	・非小細胞肺癌の初回診断から	・既存の間質性肺疾患
・WHO PS 2以上	間質性肺疾患発症までの期間が6ヵ月未満	・心血管系の合併症あり
・喫煙歴あり	・正常肺占有率 ^{※1} が低いこと(50%以下)	
予後不良因子(死亡リスク)		
・65歳以上	・既存の間質性肺疾患	・呼吸性移動制限領域占有率 ^{※2} が高いこと(50%以上)
・喫煙歴あり	・正常肺占有率 ^{※1} が低いこと(50%以下)	

※1: ベースラインにおけるCT画像による

※2: ベースラインにおけるCT画像による診断で、胸膜に癒着している領域の全肺野に対する占有率

*: Kudoh S. et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 177(12), 1348, 2008

CTCAE ver.4.0 Grade分類

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版より引用

間質性肺疾患様事象の判定基準

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺臓炎	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；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

肝障害の判定基準

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
AST増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	－
ALT増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	－
血中ビリルビン増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-10.0×ULN	>10.0×ULN	－

ULN：（施設）基準値上限

血液毒性の判定基準

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
好中球数減少	<LLN-1,500/mm ³ ； <LLN-1.5×10e9/L	<1,500-1,000/mm ³ ； <1.5-1.0×10e9/L	<1,000-500/mm ³ ； <1.0-0.5×10e9/L	<500/mm ³ ； <0.5×10e9/L	－
血小板数減少	<LLN-75,000/mm ³ ； <LLN-75.0×10e9/L	<75,000-50,000/mm ³ ； <75.0-50.0×10e9/L	<50,000-25,000/mm ³ ； <50.0-25.0×10e9/L	<25,000/mm ³ ； <25.0×10e9/L	－
白血球減少	<LLN-3,000/mm ³ ； <LLN-3.0×10e9/L	<3,000-2,000/mm ³ ； <3.0-2.0×10e9/L	<2,000-1,000/mm ³ ； <2.0-1.0×10e9/L	<1,000/mm ³ ； <1.0×10e9/L	－
貧血	ヘモグロビン <LLN-10.0g/dL； <LLN-6.2mmol/L； <LLN-100g/L	ヘモグロビン <10.0-8.0g/dL； <6.2-4.9mmol/L； <100-80g/L	ヘモグロビン <8.0g/dL； <4.9mmol/L； <80g/L； 輸血を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡

LLN：（施設）基準値下限

血栓塞栓症の判定基準

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
血栓塞栓症	静脈血栓症（例：表在性血栓症）	静脈血栓症（例：合併症のない深部静脈血栓症）；内科的治療を要する	血栓症（例：合併症のない肺塞栓症（静脈）、心内塞栓（動脈）のない血栓症）；内科的治療を要する	生命を脅かす（例：肺塞栓症、脳血管イベント、動脈系循環不全）；循環動態が不安定または神経学的に不安定；緊急処置を要する	死亡
播種性血管内凝固	－	検査値異常はあるが出血なし	検査値異常および出血がある	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
脾臓障害	偶発所見（例：ハウエル・ジョリー小体）；軽度の血小板増加と白血球増加	予防的抗菌薬投与を要する	－	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑の判定基準

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
中毒性表皮壊死融解症	—	—	—	体表面積の $\geq 30\%$ を覆う表皮壊死による症状(例:紅斑、紫斑、表皮の剥離)	死亡
スティーヴンス・ジョンソン症候群	—	—	体表面積の $< 10\%$ を占める表皮壊死による症状(例:紅斑、紫斑、粘膜剥離)	体表面積の $10-30\%$ を占める表皮壊死による症状(例:紅斑、紫斑、粘膜剥離)	死亡
多形紅斑	虹彩様皮疹が体表面積の $< 10\%$ を占め、皮膚の圧痛を伴わない	虹彩様皮疹が体表面積の $10-30\%$ を占め、皮膚の圧痛を伴う	虹彩様皮疹が体表面積の $> 30\%$ を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う	虹彩様皮疹が体表面積の $> 30\%$ を占め、水分バランスの異常または電解質異常を伴う;ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する	死亡

心臓障害の判定基準

有害事象	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 ≥ 501 ms	QTc ≥ 501 msまたはベースラインから > 60 ms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	—
心不全	症状はないが、検査値(例:BNP[脳性ナトリウム利尿ペプチド])や画像検査にて心臓の異常がある	軽度から中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症;治療を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する(例:持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)	死亡
駆出率減少	—	安静時駆出率(EF)が $50-40\%$;ベースラインから $10-20\%$ 低下	安静時駆出率(EF)が $< 40-20\%$;ベースラインから $> 20\%$ 低下	安静時駆出率(EF) $< 20\%$	—
動悸	軽度の症状がある;治療を要さない	治療を要する	—	—	—
完全房室ブロック	—	治療を要するが緊急性はない	症状があり、内服薬ではコントロール不良、または機器(例:ペースメーカー)によるコントロールが可能	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡
第一度房室ブロック	症状がなく、治療を要さない	治療を要するが緊急性はない	—	—	—

心臓障害に関する海外添付文書での注意喚起

● 欧州製品概要(Summary of Product Characteristics : SmPC) (2024年3月改訂版)

4.4 Special warnings and precautions for use

In patients with cardiac risk factors and those with conditions that can affect LVEF, cardiac monitoring, including an assessment of LVEF at baseline and during treatment, should be considered. In patients who develop relevant cardiac signs/symptoms during treatment, cardiac monitoring including LVEF assessment should be considered.

臨床試験における選択基準/除外基準

本剤の使用にあたり、臨床試験における選択基準及び除外基準をご参照ください。

● 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) 及び国際共同第III相試験 (AURA3試験) における主な選択基準 (抜粋)

	AURA試験	AURA2試験	AURA3試験
全身状態	WHO基準によるperformance statusが0～1であり、同意取得前2週間にperformance statusの悪化がなく、12週間以上の生存が期待される患者		
病変	ベースライン時に、CT検査又はMRI検査により正確に測定された、最長径が10mm以上 (リンパ節の場合は短径15mm以上) の放射線の照射されていない、かつ、スクリーニング時の生検が実施されていない測定可能病変を1つ以上有する患者		
避妊	- 妊娠可能な女性の場合、適切な避妊措置を行い、授乳中ではなく、治験薬投与開始前の妊娠検査結果が陰性である患者、又は、妊娠不可能と判断できる女性患者 - 男性の場合、例えばコンドームを用いた避妊法を使用する意思のある患者		
年齢	18歳以上 (日本人の場合20歳以上)		
診断	組織学的又は細胞学的に確認された非小細胞肺癌患者		
治療歴	EGFR-TKI治療歴	あり*	
	EGFR-TKI以外の治療歴	その他の前治療歴は問わない	なし又はEGFR-TKI及び白金製剤を含む2剤併用化学療法による治療を行っている患者
EGFR遺伝子変異	腫瘍でG719X、エクソン19欠失、L858R、L861Qいずれかの変異陽性を確認		
EGFR T790M変異	腫瘍で変異陽性を確認		

※：AURA試験の第I相パートは、EGFR-TKI未治療の患者を一部含む。

● 国際共同第III相試験 (FLAURA試験、FLAURA2試験) における主な選択基準 (抜粋)

	FLAURA試験	FLAURA2試験
全身状態	WHO基準によるperformance statusが0～1であり、同意取得前2週間にperformance statusの悪化がなく、12週間以上の生存が期待される患者	
病変	ベースライン時に、CT検査又はMRI検査により正確に測定された、最長径が10mm以上 (リンパ節の場合は短径15mm以上) の放射線の照射されていない、かつ、スクリーニング時の生検が実施されていない測定可能病変を1つ以上有する患者	
避妊	- 妊娠可能な女性の場合、適切な避妊措置を行い、授乳中ではなく、治験薬投与開始前の妊娠検査結果が陰性である患者、又は、妊娠不可能と判断できる女性患者 - 男性の場合、例えばコンドームを用いた避妊法を使用する意思のある患者	
年齢	18歳以上 (日本人の場合20歳以上)	
診断	肺腺癌であることが病理学的に診断されている患者 (組織学的に混合型の場合は、腺癌が組織学的に優勢であれば適格)	非扁平上皮型の非小細胞肺癌であることが病理学的に診断されている患者 (混合型は許容)
治療歴	EGFR-TKI治療歴	なし
	EGFR-TKI以外の治療歴	なし。ただし、補助療法及び術前補助療法 (化学療法、放射線療法、免疫療法、生物学的製剤療法、治験薬) の治療歴がある患者は組入れ可
EGFR遺伝子変異	腫瘍でエクソン19欠失、L858Rいずれかの変異陽性を確認	腫瘍でエクソン19欠失、L858Rいずれか又はT790Mを含むその他の変異を共に有することを確認

● 国際共同第Ⅲ相試験 (ADAURA試験)における主な選択基準 (抜粋)

		ADAURA試験
全身状態		WHO基準によるperformance statusが0～1である患者
病変		肉眼で確認されるすべての病変が完全に切除されており、すべての切除断端で、腫瘍が陰性である患者
避妊		・妊娠可能な女性の場合、適切な避妊措置を行い、授乳中ではなく、治験薬投与開始前の妊娠検査結果が陰性である患者、又は、妊娠不可能と判断できる女性患者 ・男性の場合、例えばコンドームを用いた避妊法を使用する意思のある患者
年齢		18歳以上(日本人の場合20歳以上)
診断		非扁平上皮性の原発性非小細胞肺癌であることが病理学的に診断されている患者(術後のステージがⅡ又はⅢAに分類された患者*)
治療歴	EGFR-TKI治療歴	なし
	EGFR-TKI以外の治療歴	術後に治療を受けた場合は、術後の治療から完全に回復している患者
EGFR遺伝子変異		腫瘍でエクソン19欠失、L858Rいずれか又はT790Mを含むその他の変異を共に有することを確認

※：病期分類は肺癌のTNM分類(第7版)にしたがう。日本では、ステージIBに分類された患者は対象としない。

● 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) 及び国際共同第III相試験 (AURA3試験) における主な除外基準 (抜粋)

- 下記のいずれかの治療が行われている患者
 - ー 治験薬投与開始前8日以内、又は半減期の約5倍以内 (いずれか長い方) にEGFR-TKI (ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ等) を投与した患者
 - ー 治験薬投与開始前14日以内に、治療又は治験で細胞毒性を有する化学療法、治験薬又は他の抗癌剤治療の投与を受けた患者
 - ー オシメルチニブ又は第三世代EGFR-TKIによる治療歴がある患者
 - ー 進行非小細胞肺癌に対して2次治療以降の治療歴がある患者^{※1}
 - ー EGFR-TKIによる1次治療の開始を起点として6ヵ月以内に術前補助化学療法又は術後補助化学療法を受けた患者^{※1}
 - ー 治験薬投与開始前4週間以内に大手術 (血管確保術を除く) を受けた患者
 - ー 骨髄の30%以上の放射線治療を受けた患者。又は、治験薬投与開始前4週間以内に広範囲照射の放射線治療を受けた患者
 - ー シトクロムP450 (CYP) 2C8に対する強力な阻害が知られている薬剤 (天然由来及び植物性のサプリメントを含む)^{※2}、CYP3A4に対する強力な阻害又は誘導作用が知られている薬剤 (天然由来及び植物性のサプリメントを含む) を併用中の患者 (又は治験薬初回投与の少なくとも1週間前に中止不可能な患者)
 - ー 治験薬による治療を、当該治験薬の半減期の約5倍以内に受けた患者
- 治験薬投与開始時に、前治療が原因であるグレード2以上の毒性が継続している患者 (脱毛症及び、前治療の白金製剤によるグレード2の神経障害を除く^{※3})
- 脊髄圧迫又は脳転移のある患者。ただし、ステロイド治療を必要とせず、治験薬投与開始前少なくとも4週間無症状で安定している場合は組入れ可とする
- 治験責任医師等により、重度又はコントロール困難な全身性疾患を有すると判断された患者。例えば、治験責任医師により治験への参加が望ましくないと判断される、もしくは、治験実施計画書の遵守が困難と判断されるコントロール困難な高血圧及び活動性出血性素因、又は、B型肝炎、C型肝炎、及びヒト免疫不全ウイルス感染を含む活動性感染症と判断された患者。なお、これらの疾患の有無を確認するための検査は必須としない
- 難治性悪心及び嘔吐、慢性消化器疾患又は製剤嚥下不能、又はオシメルチニブの吸収に著しく影響する可能性のある胃腸切除等の既往歴を有する患者
- 下記のいずれかの心臓関連の基準に該当する患者
 - ー 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
 - ー 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
 - ー 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
- 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
- 下記の臨床検査値のいずれかを満たすような骨髄機能及び臓器機能が不十分な患者
 - ー 絶対好中球数 $<1.5 \times 10^9/L$
 - ー 血小板数 $<100 \times 10^9/L$
 - ー ヘモグロビン $<90g/L$
 - ー 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
 - ー 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
 - ー 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
 - ー クレアチニンが基準値上限の1.5倍を超え、かつ、クレアチニンクリアランスが50mL/min未満の患者 (実測値又はCockcroft-Gault式により算出した値を用いる)。なお、クレアチニンが基準値上限の1.5倍を超える場合にのみ、クレアチニンクリアランスを評価する
- オシメルチニブ (又はオシメルチニブと同様の化学構造もしくはクラスの薬剤) もしくはカルボプラチン^{※1} もしくはペメトレキセド^{※1} もしくはシスプラチン^{※1}、又はこれらの薬剤の賦形剤に対する過敏症の既往歴を有する患者
- 授乳中の女性
- 生殖能を有し、効果的な避妊法を使用していない男女、及び妊娠中もしくは授乳中の女性又は治験組入れ前の妊娠検査 (尿又は血清) が陽性の女性^{※1}
- ペメトレキセド及びシスプラチン/カルボプラチンによる治療の適応でない患者 (例えば、主に扁平上皮型)^{※1}
- 治験の手順、制限及び要件を遵守することができず、治験への参加が適切でないと治験責任医師等により判断された者

※1: AURA3試験のみ該当

※2: AURA試験のみ該当

※3: AURA3試験では脱毛症のみを除く

● 国際共同第Ⅲ相試験 (FLAURA試験、FLAURA2試験) における主な除外基準 (抜粋)

- 下記のいずれかの治療が行われている患者
 - ー局所進行/転移性非小細胞肺癌に対して、化学療法、生物製剤療法、免疫療法、又は他の治験薬などの全身抗癌剤治療による治療歴がある患者
 - ーEGFR-TKIによる治療歴がある患者
 - ー他の抗癌治療を受けている患者^{※1}
 - ー治験薬投与開始前4週間以内に大手術 (血管確保術を除く^{※2}) を受けた患者
 - ー治験薬投与開始前4週間以内に骨髄の30%以上^{※3}又は広範囲照射の放射線治療を受けた患者
 - ーシトクロムP450 (CYP) 3A4に対する強力な誘導作用が知られている薬剤 (天然由来及び植物性のサプリメントを含む) を併用中 (3週間以上^{※4}) の患者 (又は治験薬初回投与前 (少なくとも1週間前^{※1}) に中止不可能な患者)
 - ー治験薬による治療を、当該治験薬の半減期の約5倍以内^{※5}に受けた患者
- 悪性腫瘍の合併症を有する、及び/又は治験薬の初回投与前の2年以内に治療を必要とするその他の活動性悪性腫瘍を有していた患者
- 治験薬投与開始時に、前治療が原因であるグレード2以上の毒性が継続している患者 (脱毛症及び、前治療の白金製剤によるグレード2の神経障害を除く)
- 脊髄圧迫又は脳転移のある患者。ただし、ステロイド治療を必要とせず、治験薬投与開始前少なくとも2週間無症状で安定している場合は組入れ可とする
- 治験責任医師等により、重度又はコントロール困難な全身性疾患を有すると判断された患者。例えば、治験責任医師により治験への参加が望ましくないと判断される、もしくは、治験実施計画書の遵守が困難と判断されるコントロール困難な高血圧及び活動性出血性素因、又は、B型肝炎、C型肝炎、及びヒト免疫不全ウイルス感染を含む活動性感染症と判断された患者。なお、これらの疾患の有無を確認するための検査は必須としない
- 難治性悪心及び嘔吐、慢性消化器疾患又は製剤嚥下不能、又はオシメルチニブの吸収に著しく影響する可能性のある胃腸切除等の既往歴を有する患者
- 下記のいずれかの心臓関連の基準に該当する患者
 - ー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
 - ー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
 - ー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、電解質異常を示す血清/血漿中カリウム、マグネシウム及びカルシウムが基準値下限より低値、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
- 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
- 下記の臨床検査値のいずれかを満たすような骨髄機能及び臓器機能が不十分な患者
 - ー絶対好中球数 $<1.5 \times 10^9/L$ ^{※6}
 - ー血小板数 $<100 \times 10^9/L$ ^{※6}
 - ーヘモグロビン $<90g/L$
 - ー肝転移がない場合、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
 - ー肝転移がない場合、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
 - ー肝転移がない場合、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
 - ークレアチニンが基準値上限の1.5倍を超え、かつ、クレアチニンクリアランスが50mL/min未満の患者 (実測値又はCockcroft-Gault式により算出した値を用いる) ^{※7}。なお、クレアチニンが基準値上限の1.5倍を超える場合にのみ、クレアチニンクリアランスを評価する^{※1}
- 治験薬の有効成分又は賦形剤、もしくは治験薬と同様の化学構造又はクラスの薬剤に対する過敏症の病歴を有する患者
- 妊娠中 (妊娠検査で陽性を確認) ^{※4}又は授乳中の女性
- ペメトレキセド及びシスプラチン/カルボプラチンが禁忌である患者^{※4}
- 治験の手順、制限及び要件を遵守することができず、治験への参加が適切でないと治験責任医師等により判断された者

※1: FLAURA試験のみ該当

※2: FLAURA2試験では縦隔鏡下生検又はビデオ補助胸腔鏡手術 (VATS) による生検等の手技も除く

※3: FLAURA2試験では30%超

※4: FLAURA2試験のみ該当

※5: FLAURA2試験では当該治験薬の投与開始前4週間以内

※6: FLAURA2試験では基準値下限より低値

※7: FLAURA2試験ではクレアチニンクリアランスが60mL/min (Cockcroft-Gault式又は24時間蓄尿法により算出した値) 未満の患者

Gradeは以下に準じる
FLAURA試験: CTCAE ver.4.0
FLAURA2試験: CTCAE ver.5.0

● 国際共同第Ⅲ相試験(ADAURA試験)における主な除外基準(抜粋)

- 下記のいずれかの治療が行われている患者
 - ー術前又は術後に放射線治療を受けたか、放射線治療が予定されている患者
 - ー術前に白金製剤をベースとした化学療法又は他の化学療法(ネオアジュバント療法)を受けた患者
 - ー白金製剤をベースとした2剤併用の術後補助化学療法以外の、治験を含む抗癌療法を受けた患者
 - ーネオアジュバント療法又はEGFR-TKIによる補助療法を受けた患者
 - ー治験薬投与開始前4週間以内に大手術(原発性腫瘍の手術を含み、血管確保術を除く)を受けた患者
 - ーCYP3A4に対する誘導作用が知られている薬剤又はハーブ系サプリメントを併用中の患者(又は治験薬初回投与の前に中止不可能な患者)。誘導作用のあるものは3週間前からの使用を目安とする
 - ー他の治験薬による治療を、当該治験薬又はその関連物質(既知の場合)の半減期の約5倍以内に受けた患者
- 区域切除又は楔状切除のみを受けた患者。又は、肺全摘術を受けた日本人患者
- 悪性腫瘍の既往歴のある患者(適切な治療を受けた非黒色腫皮膚がん、根治治療を受けた上皮内がん、根治治療を受けその後5年を超えて当該疾患が認められず、担当医師の判断で原発性腫瘍の実質的なリスクはないと判断された腫瘍を除く)
- 治験薬投与開始時に、前治療が原因であるグレード2以上の毒性が継続している患者(脱毛症及び、前治療の白金製剤によるグレード2の神経障害を除く)
- 治験責任医師等により、重度又はコントロール困難な全身性疾患を有すると判断された患者。例えば、治験責任医師により治験への参加が望ましくないと判断される、もしくは、治験実施計画書の遵守が困難と判断されるコントロール困難な高血圧及び活動性出血性素因、又は、B型肝炎、C型肝炎、及びヒト免疫不全ウイルス感染を含む活動性感染症と判断された患者。なお、これらの疾患の有無を確認するための検査は必須としない
- 難治性悪心及び嘔吐、慢性消化器疾患又は製剤嚥下不能、又はオシメルチニブの吸収に著しく影響する可能性のある胃腸切除等の既往歴を有する患者
- 下記のいずれかの心臓関連の基準に該当する患者
 - ー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
 - ー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
 - ー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
- 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
- 下記の臨床検査値のいずれかを満たすような骨髄機能及び臓器機能が不十分な患者
 - ー絶対好中球数 $<1.5 \times 10^9/L$
 - ー血小板数 $<100 \times 10^9/L$
 - ーヘモグロビン $<90g/L$
 - ーALTが基準値上限の2.5倍を超える患者
 - ーASTが基準値上限の2.5倍を超える患者
 - ー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
 - ークレアチニンが基準値上限の1.5倍を超え、かつ、クレアチニンクリアランスが $50mL/min$ 未満の患者(実測値又はCockcroft-Gault式により算出した値を用いる)。なお、クレアチニンが基準値上限の1.5倍を超える場合にのみ、クレアチニンクリアランスを評価する
- 授乳中の女性
- オシメルチニブ(又はオシメルチニブと同様の化学構造もしくはクラスの薬剤)又はこれらの薬剤の賦形剤に対する過敏症の既往歴を有する患者
- 治験の手順、制限及び要件を遵守することができず、治験への参加が適切でないと治験責任医師等により判断された者

FLAURA2試験における併用薬(化学療法)の毒性管理*

*: FLAURA2試験における化学療法の用量調整は、FLAURA2試験のプロトコルで定められた基準です。
併用する化学療法剤に起因すると考えられる副作用の用量調整については、各製剤の電子添文をご参照ください。

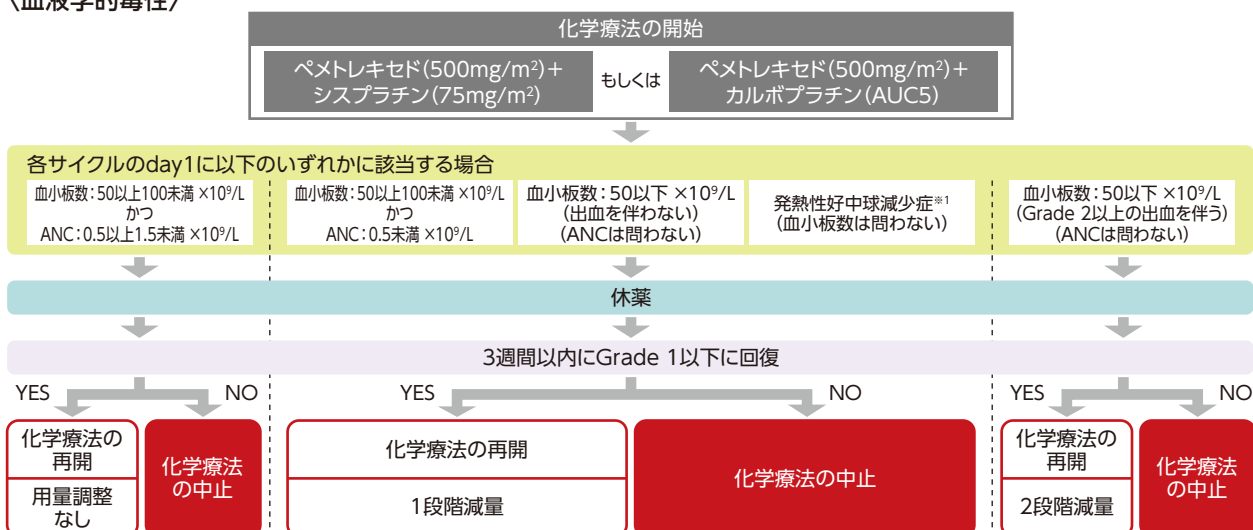
●併用薬(化学療法)の用量調整

タグリッソは未治療のEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者における標準治療であり、タグリッソの用量強度を維持するためには、臨床的に適切である場合、あるいはタグリッソの休薬が必須でない場合の潜在的重複毒性の管理には、タグリッソよりも化学療法の方を優先して休薬/減量することが推奨されていました。

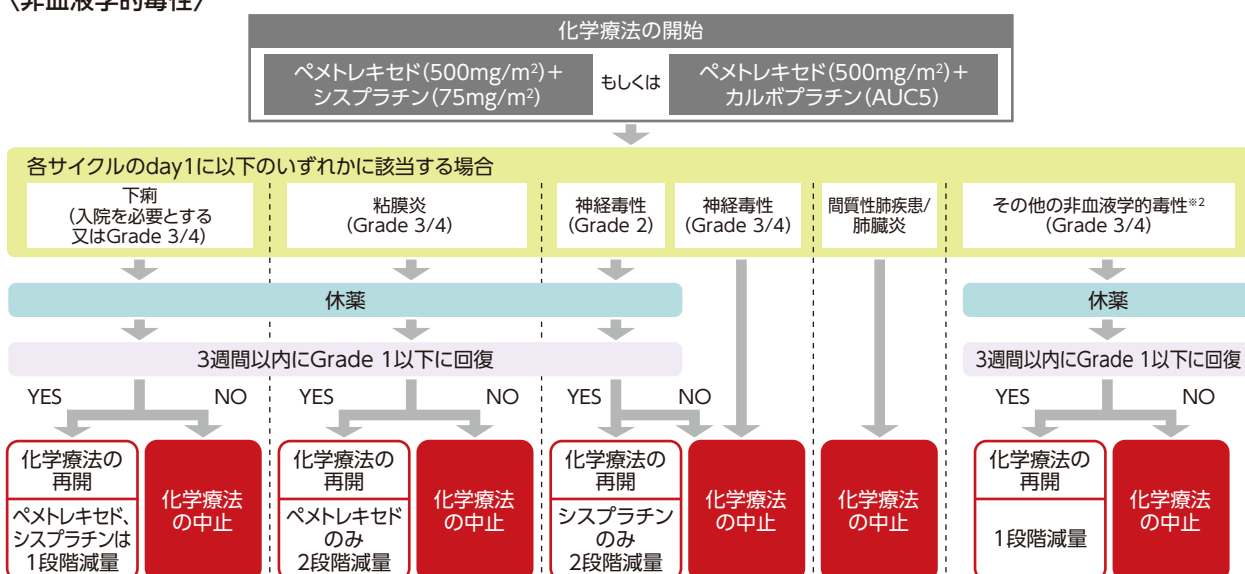
減量レベル	ペメトレキセド	シスプラチン	カルボプラチン
開始用量	500mg/m ²	75mg/m ²	AUC5、最大用量750mg
1段階減量	375mg/m ²	56mg/m ²	AUC3.75、最大用量562.5mg
2段階減量	250mg/m ²	38mg/m ²	AUC2.5、最大用量375mg
3段階減量	投与中止	投与中止	投与中止

●併用薬(化学療法)に関連する副作用に対して推奨される用量調整

〈血液学的毒性〉



〈非血液学的毒性〉



※1: ANCが1未満 ×10⁹/Lであり、体温測定で38.3℃(101°F)超が1回又は38℃(100.4°F)以上が1時間以上持続する場合と定義する。

※2: 一過性の疲労を除き、一過性の関節痛/筋肉痛又はその他の事象で治験責任(分担)医師が用量調整は必要ないと判断した場合
ANC: 好中球数(絶対値)

総監修

大江 裕一郎 先生(国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 副院長・呼吸器内科長)

監修 (50音順)

加藤 晃史 先生(神奈川県立がんセンター 呼吸器内科 医長)

弦間 昭彦 先生(日本医科大学 学長)

清水 渉 先生(日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野 教授)



抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

タグリッソ錠40mg・80mg

TAGRISSE® Tablets (オシメルチニブメシル酸塩錠)

薬価基準収載

創薬/処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)

日本標準商品分類番号 874291

	タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
承認番号	22800AMX00385	22800AMX00386
薬価基準収載年月	2016年 5月	
販売開始年月	2016年 5月	

貯法：室温保存 有効期間：3年

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]

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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	

3.2 製剤の性状

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
識別コード		AZ40	AZ80

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。[17.1.1-17.1.4参照]
- 〈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 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.4参照]
- 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	Grade 3以上	Grade 2以下に改善するまで本剤を休薬する。Grade 2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Grade 2以下に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。

GradelはCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)ver.4.0に基づく。

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(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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]
- 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]
- * 9.4 生殖能を有する者
- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]
- 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後4カ月間においてバリヤ法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。

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]

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乳に検出され、成長及び生存への悪影響が認められている。

- 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。
- 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。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A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]

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 フェキシフェナジン、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、オランダンセトロン、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。

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。

11.1 重大な副作用

- * 11.1.1 間質性肺疾患 (3.3%)
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]
- * 11.1.2 QT間隔延長 (7.4%) [8.2、9.1.2参照]
- * 11.1.3 血小板減少 (9.2%)、好中球減少 (8.1%)、白血球減少 (10.0%)、貧血 (4.6%) [8.3参照]
- * 11.1.4 肝機能障害 (8.5%)
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]
- 11.1.5 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis：TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明)、多形紅斑 (0.3%)
- 11.1.6 うっ血性心不全 (頻度不明)、左室駆出率低下 (頻度不明)

* 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 (40.8%)、皮膚乾燥・湿疹等 (26.2%)、爪の障害 (爪囲炎を含む) (30.6%)、そう痒症 (13.6%)	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、黄色板腫	毛髪障害、毛質異常、皮膚囊腫、斑、裂傷、皮膚擦過傷、メランサイト性母斑、皮膚血管炎
* 消化器	下痢 (38.7%)、口内炎 (23.6%)	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、胃腸炎	口唇びらん、口腔知覚不全、食道痛、呼気臭、便秘切迫、肛門周囲腫、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
* 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、眼感染	黄斑浮腫、網膜出血、夜盲、眼の異物感

	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
* 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、労作性呼吸困難	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
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、末梢性浮腫	発熱、四肢腫瘍、顔面浮腫、倦怠感	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		低カリウム血症	高カリウム血症、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、アミラーゼ増加	高リパーゼ血症、血中コレステロール増加

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。

15. その他の注意

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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 ラット及びヒメ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 ラット及びヒメ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膵臓の潰瘍形成、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。
- * 15.2.4 ラット及びヒメにおいて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。

21. 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。

22. 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]

- 詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂にご留意ください。

*2024年6月改訂 (第6版)



製造販売元[文献請求先]

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

☎0120-189-115

(問い合わせ先フリーダイヤル メディカルインフォメーションセンター)

☎0120-259-258

(タグリッソ医療従事者お問い合わせ窓口)

<https://www.astrazeneca.co.jp>