

## 電子添文改訂のお知らせ

《2022年8月》

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤  
オシメルチニブメシル酸塩錠

**タグリッソ<sup>®</sup>錠40mg**

**タグリッソ<sup>®</sup>錠80mg**

**TAGRIS<sup>®</sup>SO Tablets 40mg-80mg**

製造販売元

**アストラゼネカ株式会社**

大阪市北区大深町3番1号

この度、タグリッソ錠の「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」の一部変更承認取得に伴い、電子添文の改訂を行いましたので、ご連絡申し上げます。

なお、すでにお手元にごございます製品のご使用に際しましては、ここにご案内申し上げます改訂内容及び最新の電子添文(2022年8月改訂)をご参照下さいますようお願い申し上げます。

### 記

#### 1. 主な改訂箇所

「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」の適応取得に伴い、以下の項を改訂しました。

- ・ 4. 効能又は効果
- ・ 5. 効能又は効果に関連する注意
- ・ 6. 用法及び用量
- ・ 11. 副作用
- ・ 15. その他の注意
- ・ 17. 臨床成績

#### 2. 改訂箇所

##### 4. 効能又は効果 及び 5. 効能又は効果に関連する注意

改訂後(下線部は変更箇所)	改訂前(破線部は変更箇所)
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	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
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： <a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</a> 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、17.1.2、17.1.3参照] 〈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。	5. 効能又は効果に関連する注意 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薬を用い、EGFR遺伝子変異が確認された患者に投与すること。また、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。 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。 5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

<改訂理由>

ADAURA試験の結果より「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」に対する有用性が示されました。また、新たに追加した効能又は効果に伴う注意の追記及び記載整備を行いました。

17.臨床成績の項のコンパニオン診断薬に関する情報を削除し、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を5.効能又は効果に関連する注意の項に記載しました。

6.用法及び用量

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前
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。	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。なお、患者の状態により適宜減量する。

<改訂理由>

新たに追加した効能又は効果に対する用法及び用量について追記しました。

11.副作用

改訂後(下線部は追記箇所)					改訂前(破線部は変更箇所)				
11.1 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患(3.2%) 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(7.0%)[8.2、9.1.2参照] 11.1.3 血小板減少(9.2%)、好中球減少(8.3%)、白血球減少(10.8%)、貧血(4.5%)[8.3参照] 11.1.4 肝機能障害(8.3%) 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)					11.1 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患(3.6%) 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(6.1%)[8.2、9.1.2参照] 11.1.3 血小板減少(9.5%)、好中球減少(7.2%)、白血球減少(10.0%)、貧血(5.2%)[8.3参照] 11.1.4 肝機能障害(8.4%) 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(頻度不明) 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					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		10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹・ざ瘡等(41.1%)、皮膚乾燥・湿疹等(26.4%)、爪の障害(爪囲炎を含む)(30.6%)、そう痒症(15.1%)	脱毛、手掌・足底赤知覚不全症候群、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	毛髪障害、毛質異常、皮膚腫、黄色板腫、斑、裂傷、皮膚擦過傷、メラノサイト性母斑、皮膚血管炎	皮膚	発疹・ざ瘡等(42.8%)、皮膚乾燥・湿疹等(26.2%)、爪の障害(爪囲炎を含む)(27.6%)、そう痒症(13.4%)	脱毛、手掌・足底赤知覚不全症候群、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	毛髪障害、毛質異常、皮膚反応、皮膚腫、黄色板腫、斑、裂傷、皮膚擦過傷、メラノサイト性母斑、皮膚血管炎
消化器	下痢(40.1%)、口内炎(24.5%)	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	口唇びらん、口腔知覚不全、食道痛、胃腸炎、呼気臭、便意切迫、肛門周囲痛、痔出血	消化器	下痢(40.1%)、口内炎(22.6%)	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	口唇びらん、口腔知覚不全、心窩部不快感、食道痛、胃腸炎、呼気臭、便意切迫、肛門周囲痛、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	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

改訂後(下線部は追記箇所)					改訂前(破線部は変更箇所)				
	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明		10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
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、 <u>感覚鈍麻</u>	振戦、体位性めまい、記憶障害、構語障害、 <u>知覚過敏</u>	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、 <u>知覚過敏</u>
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、 <u>眼そう痒症、眼精疲労</u>	黄斑浮腫、網膜出血、眼感染症、夜盲、 <u>眼の異物感</u>	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、 <u>眼そう痒症</u>	黄斑浮腫、網膜出血、眼感染症、夜盲、 <u>眼精疲労、眼の異物感</u>
呼吸器		鼻乾燥、鼻出血、 <u>咳嗽</u>	呼吸困難、気管支炎、肺感染症、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、 <u>気胸、湿性咳嗽、発声障害、鼻炎、咽喉乾燥、喉頭痛、しゃっくり</u>	細菌性肺炎、鼻粘膜障害、咽頭出血、咽頭潰瘍、 <u>気縦膜炎、労作性呼吸困難</u>	呼吸器		鼻乾燥、鼻出血	呼吸困難、気管支炎、肺感染症、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、 <u>気胸、咳嗽、湿性咳嗽、発声障害</u>	細菌性肺炎、鼻炎、鼻粘膜障害、咽頭出血、咽頭潰瘍、 <u>咽喉乾燥、喉頭痛、気縦膜炎、胸膜炎、労作性呼吸困難、しゃっくり</u>
循環器		駆出率減少	非心臓性胸痛、 <u>動悸</u>	房室ブロック	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、尿路感染症、腎機能障害、 <u>血尿、排尿困難</u>	膀胱炎、腎結石症	腎臓		クレアチニン増加	頻尿、尿路感染症、腎機能障害	膀胱炎、 <u>排尿困難、血尿、腎結石症</u>
全身		疲労、無力症、倦怠感	発熱、末梢性浮腫、四肢腫瘍、 <u>顔面浮腫</u>	悪寒、 <u>ほてり</u>	全身		疲労、無力症、末梢性浮腫、倦怠感	発熱	悪寒、四肢腫瘍、 <u>顔面浮腫、ほてり</u>
筋骨格系		筋痙縮、筋肉痛、四肢痛、 <u>関節痛</u>	背部痛、筋骨格硬直、 <u>頸部痛</u>	筋骨格痛、足変形、 <u>骨盤痛</u>	筋骨格系		筋痙縮、筋肉痛、四肢痛	背部痛、 <u>関節痛、筋骨格硬直</u>	筋骨格痛、 <u>頸部痛、足変形、骨盤痛</u>
感染症				耳感染、外耳炎、 <u>乳頭炎</u>	感染症				耳感染、外耳炎、 <u>乳頭炎</u>
代謝及び栄養障害			高カリウム血症、低カリウム血症、 <u>脱水、高血糖</u>	低リン酸血症、 <u>高コレステロール血症</u>	代謝及び栄養障害			高カリウム血症、低カリウム血症	脱水、 <u>高血糖、低リン酸血症、高コレステロール血症</u>
精神障害				うつ病、 <u>錯乱状態、幻覚、易刺激性</u>	精神障害				うつ病、 <u>錯乱状態、幻覚、易刺激性</u>
血管障害			深部静脈血栓症、 <u>高血圧</u>	静脈炎	血管障害			深部静脈血栓症、 <u>高血圧</u>	静脈炎
泌尿器・生殖器				外陰腔痛	泌尿器・生殖器				外陰腔痛
その他		体重減少、ALP増加、 <u>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</u>	低アルブミン血症、低カルシウム血症、 <u>低ナトリウム血症</u>	高リパーゼ血症、 <u>アミラーゼ増加、血中コレステロール増加</u>	その他		体重減少、ALP増加	低アルブミン血症、低カルシウム血症、 <u>低ナトリウム血症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加</u>	高リパーゼ血症、 <u>アミラーゼ増加、血中コレステロール増加</u>

<改訂理由>

「11.1重大な副作用」及び「11.2その他の副作用」に記載の各事象の発現頻度について、国際共同第III相試験(AURA3試験、FLAURA試験、ADAURA試験)の併合解析結果を基に改訂しました。

15.その他の注意

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前
<p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>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。</p>	<p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>国内で実施した使用成績調査(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。</p>
<p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.1 (略)</p> <p>15.2.2 ラット及びイヌ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滿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。</p> <p>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。</p>	<p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>(略)</p>

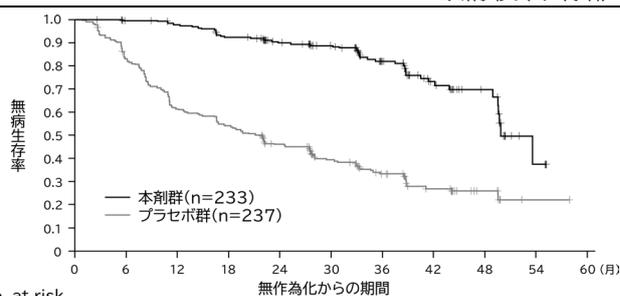
<改訂理由>

使用成績調査の対象患者を明確にするために記載整備を行いました。また、非臨床試験に関する情報を追記しました。

17.臨床成績(該当試験、改訂後のみ記載)

改訂後(下線部は追記箇所)																								
<p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>17.1.3 国際共同第III相試験(ADAURA試験)</p> <p>病理病期IB～IIIA期<sup>注5)</sup>(本邦では病理病期II～IIIA期の患者のみが組み入れられた)のEGFR遺伝子変異<sup>注3)</sup>陽性の非小細胞肺癌の術後患者<sup>注6)</sup>682例を対象として、本剤80mgとプラセボの有効性及び安全性を比較する国際共同第III相二重盲検無作為化試験が実施された。事前に治験実施計画書に規定されていない時点の解析<sup>注7)</sup>であるが、主要評価項目であるII～IIIA期<sup>注8)</sup>の患者における主治医判定による無病生存期間の結果は、下表のとおりであった。</p> <p>注5)切除検体の病理診断においてAJCC/UICC病期分類(第7版)に基づくStage IB、Stage II、又はStage IIIAに該当する患者が対象とされた。</p> <p>注6)白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後化学療法歴の有無にかかわらず、非小細胞肺癌のうち、非扁平上皮癌の患者が組み入れられた。</p> <p>注7)2020年1月17日及び2021年2月1日をデータカットオフとして2回の解析が実施された。</p> <p>注8)AJCC/UICC病期分類(第7版)に基づくStage II、又はStage IIIAに該当する患者が対象とされた。</p>																								
<p>表3 II/IIIA期集団における無病生存期間の解析結果</p>																								
	2020年1月17日データカットオフの解析		2021年2月1日データカットオフの解析																					
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群																				
症例数(日本人症例数)	233(46)	237(53)	233(46)	237(53)																				
イベント数	26	130	48	154																				
無病生存期間(月) (中央値[95%信頼区間])	到達せず [38.8, 算定不能]	19.6 [16.6, 24.5]	49.9 [49.5, 算定不能]	21.9 [16.6, 27.5]																				
ハザード比 <sup>a</sup> [95%信頼区間]	0.17[0.12, 0.23]		0.18[0.14, 0.25]																					
<p>a 人種(アジア人、アジア人以外)、変異型(Ex19del, L858R)及び病理病期(II期、IIIA期)で層別化した</p>																								
<p>No. at risk</p> <table border="1"> <tr> <td>本剤群</td> <td>233</td> <td>219</td> <td>189</td> <td>137</td> <td>97</td> <td>52</td> <td>18</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>237</td> <td>190</td> <td>127</td> <td>82</td> <td>51</td> <td>27</td> <td>9</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </table>					本剤群	233	219	189	137	97	52	18	2	0	プラセボ群	237	190	127	82	51	27	9	1	0
本剤群	233	219	189	137	97	52	18	2	0															
プラセボ群	237	190	127	82	51	27	9	1	0															
<p>図3 ADAURA試験のII～IIIA期の患者における無病生存期間(主治医判定)のKaplan-Meier曲線(2020年1月17日データカットオフ)</p>																								

改訂後(下線部は追記箇所)



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60 (月)
本剤群	233	221	215	201	179	139	90	45	21	3	0
プラセボ群	237	191	141	124	97	69	41	23	9	1	0

図4 ADAURA試験のII~III期における無病生存期間(主治医判定)のKaplan-Meier曲線(2021年2月1日データカットオフ)

安全性評価対象症例337例(日本人46例を含む)中308例(91.4%)に副作用が認められ、主な副作用は、下痢135例(40.1%)、爪囲炎83例(24.6%)、皮膚乾燥71例(21.1%)、そう痒症60例(17.8%)、口内炎53例(15.7%)、ぎ瘡様皮膚炎35例(10.4%)等であった。また、日本人集団では46例中45例(97.8%)に副作用が認められ、主な副作用は、下痢21例(45.7%)、爪囲炎21例(45.7%)、皮膚乾燥19例(41.3%)、口内炎13例(28.3%)、ぎ瘡様皮膚炎12例(26.1%)、間質性肺疾患6例(13.0%)等であった。(2021年2月1日カットオフデータに基づく集計)

<改訂理由>

ADAURA試験の臨床成績を追記しました。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE(DSU)医薬品安全対策情報 No.311(2022年9月発行予定)」に掲載されます。  
最新の電子添文情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)にてご確認ください。

GS1 コード

  
(01)04987650674026

DI590\_07

問合せ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号  
TEL 0120-189-115  
<https://www.astrazeneca.co.jp>