医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

電子添文改訂のお知らせ

《2024年6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®錠40mg
タグリッソ®錠80mg
TAGRISSO® 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、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）が終了し、タグリッソ錠の電子添文の自主的な改訂を行いました。
また、あわせて他の項目も自主改訂を行いましたので、ご連絡申し上げます。
なお、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（2024年6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

（1）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〔以下、FLAURA2試験〕が終了したことから、以下の項目を改訂しました。
- 7.用法及び用量に関連する注意
- 11. 副作用
- 17.臨床成績

（2）「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.4生殖能を有する者」、及び「15.その他の注意」の「15.2非臨床試験に基づく情報」に、避妊期間に関する注意喚起を追記しました。

2. 改訂内容（自主改訂）

主な改訂箇所のみを記載しています。
軽微な改訂箇所は2024年6月改訂の電子添文をご参照ください。

（1）
7.用法及び用量に関連する注意

改訂後（下線部は追記又は改訂箇所）	改訂前（下線部は変更箇所）
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（略）	7.用法及び用量に関連する注意 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 7.2（略）

＜改訂理由＞
FLAURA2試験の結果に基づき、用法及び用量に関連する注意を一部改訂しました。本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、電子添文の「17.臨床成績」の項の内容を確認し、併用する他の抗悪性腫瘍剤を適切に選択いただくよう注意喚起を追記しました。

11.副作用

改訂後（下線部は追記又は改訂箇所）	改訂前（下線部は変更箇所）
11.1 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患（3.3%） 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	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

改訂後（下線部は追記又は改訂箇所）

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]

11.1.5～11.1.6 （略）

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、皮膚嚢腫、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（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
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
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、四肢膿瘍、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、頚部痛	筋骨格痛、足変形、骨盤痛
感染症			耳感染	外耳炎、乳頭炎

改訂前（下線部は変更箇所）

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]

11.1.5～11.1.6 （略）

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（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	毛髪障害、毛質異常、皮膚嚢腫、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
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	黄斑浮腫、網膜出血、眼感染、夜盲、眼の異物感
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	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、労作性呼吸困難
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、倦怠感	発熱、末梢性浮腫、四肢膿瘍、顔面浮腫	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、頚部痛	筋骨格痛、足変形、骨盤痛

改訂後（下線部は追記又は改訂箇所）

	10%以上	10%未満1%以上	1%未満	頻度不明
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				外陰膣痛
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

改訂前（下線部は変更箇所）

	10%以上	10%未満1%以上	1%未満	頻度不明
感染症				耳感染、外耳炎、乳頭炎
代謝及び栄養障害			高カリウム血症、低カリウム血症、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				外陰膣痛
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	高リパーゼ血症、アミラーゼ増加、血中コレステロール増加

＜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、FLAURA2試験（本剤単独群））の併合解析結果を基に改訂しました。

17.臨床成績（該当試験、改訂後のみ記載）

改訂後（下線部は改訂箇所）

17.1.4 国際共同第III相試験（FLAURA2試験）

化学療法歴のない*EGFR*遺伝子の活性型変異[注3]陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注4]557例（本剤併用群279例、本剤単独群278例）（日本人94例[本剤併用群47例、本剤単独群47例]）を対象として、本剤80mg及び化学療法（ペメトレキセドナトリウム水和物及び白金系抗悪性腫瘍剤）[注9]の併用治療と本剤80mgによる単独治療の有効性及び安全性を比較する国際共同第III相非盲検無作為化試験が実施された。主要評価項目である主治医判定による無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）の結果は、本剤併用群で25.5[24.7～算出不能]カ月、本剤単独群で16.7[14.1～21.3]カ月であった（ハザード比[95%信頼区間]：0.62[0.49～0.79]、p＜0.0001）（2023年4月3日カットオフデータに基づく集計）。

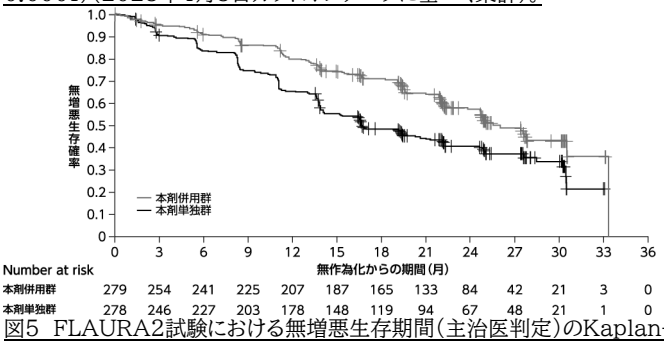

図5 FLAURA2試験における無増悪生存期間（主治医判定）のKaplan-Meier曲線（2023年4月3日データカットオフ）

安全性評価対象症例のうち、本剤併用群の276例（日本人47例を含む）中241例（87.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢85例（30.8%）、発疹・爪囲炎 各62例（22.5%）、口内炎56例（20.3%）等であった。また、日本人集団では47例中46例（97.9%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢29例（61.7%）、爪囲炎28例（59.6%）、口内炎27例（57.4%）、間質性肺疾患5例（10.6%）等であった。本剤単独群の275例（日本人46例を含む）中241例（87.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢94例（34.2%）、爪囲炎71例（25.8%）、皮膚乾燥59例（21.5%）等であった。また、日本人集団では46例中全例に副作用が認められ、主な副作用は、下痢31例（67.4%）、爪囲炎28例（60.9%）、口内炎23例（50.0%）、間質性肺疾患2例（4.3%）等であった（2023年4月3日カットオフデータに基づく集計）。[5.2、7.1参照]

注9）ペメトレキセド500mg/m^{2}及びシスプラチン75 mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC5mg・min/mL相当量を3週間間隔で4回投与後、ペメトレキセド500mg/m^{2}を3週間間隔で投与した。

＜改訂理由＞

FLAURA2試験の臨床成績を追記しました。

（2）9.特定の背景を有する患者に関する注意及び15.その他の注意

改訂後（下線部は追記又は改訂箇所）	改訂前（下線部は変更箇所）
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 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照] 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投

改訂後(下線部は追記又は改訂箇所)	改訂前(下線部は変更箇所)
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ア法(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。	与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラット及びイヌにおいて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。
15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1～15.2.3 (略) 15.2.4 ラット及びイヌにおいて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。	15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1～15.2.3 (略)

<改訂理由>

「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」[注1)]が発出されたことに伴い、電子添文に具体的な避妊期間を記載し注意喚起することに致しました。本剤の避妊期間は、本剤による胎児へのあらゆる潜在的リスクを最小化するため、CCDS[注2)]の設定根拠に基づき設定しました。

- 女性患者に対する投与後の避妊期間:6週間
  女性の性周期1サイクルに相当する期間に本剤の血中半減期(48.6時間)の5倍を加えた期間
- 男性患者に対する投与後の避妊期間:4カ月間
  精子形成周期1サイクルに相当する期間に血中半減期(48.6時間)の5倍を加えた期間

また、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、成長抑制が認められ、ラット及びイヌの反復投与毒性試験においては、精巣で精細管変性、精巣上体の精子減少等が認められたことから、本内容を非臨床試験に基づく情報として追記しました。

注1) 医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて(令和5年2月16日 薬生薬審発0216第1号・薬生安発0216第1号)

注2) CCDS(Company Core Data Sheet:企業中核データシート)
グローバル企業で作成される、各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されています。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行なわれます。

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.328(2024年8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。

(01)04987650674026
GS1 コード

DI590@A

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