TAG-1.0

2016年3月作成(第1版)

日本標準商品分類番号
874291

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

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

タグリッソ®錠40mg
タグリッソ®錠80mg

オシメルチニブメシル酸塩錠

TAGRISSO®

	タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
承認番号		
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始		
国際誕生	2015年11月	

貯　　法:室温保存
有効期間:製造後1.5年(外箱に表示の期限内に使用すること)

【警告】

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、添付文書を参照して、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。
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。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)
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。(「慎重投与」の項参照)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

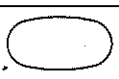
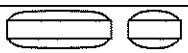
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
成分・含量(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)	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)
添加物	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	

2. 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		
外形 裏面		
外形 側面		
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

【効能・効果】

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR T790M変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いて測定すること。
2. 【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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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。
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	Grade3以上	Grade2以下に改善するまで本剤を休薬する。Grade2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Grade2以下に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
   (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。](「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
   (2) 中等度又は重度の肝機能障害のある患者[血漿中濃度が上昇するおそれがある。]
   (3) 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。](「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
2. 重要な基本的注意
   (1) 間質性肺疾患があらわれることがあり、特に本剤投与開始12週間以内の発現が多いことが報告されている。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(PaO_2)、動

当する用量から卵巣の黄体変性、子宮及び膣の上皮菲薄化、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) 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。]

(3) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[本剤又は本剤の代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明である。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児に検出され、成長及び生存への悪影響が認められている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

臨床試験において、80mgを超える用量を反復投与した際に、発疹、下痢等の副作用の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。過量投与が認められた場合には、本剤を休薬し、必要に応じて対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

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。]

10. その他の注意

ラット及びイヌ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。

【薬物動態】

1. 血中濃度[1)]

(1) 外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤を単回経口投与したときの血漿中濃度

国際共同第I/II相試験(AURA試験)の第I相部分において、外国人進行非小細胞肺癌患者(11例)に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})は中央値で約6時間(範囲:2～24時間)であり、終末相における消失半減期は平均で48.6時間(標準偏差:6.5時間)であった。なお、本剤投与時のオシメルチニブの最高血漿中濃度(C_{max})及び投与後0時間から72時間までの血漿中濃度時間曲線下面積($AUC_{(0-72)}$)は20～240mg[注]の用量範囲で用量に比例して増加した。外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りである。

注)本剤の承認用法・用量は80mgの1日1回投与である。

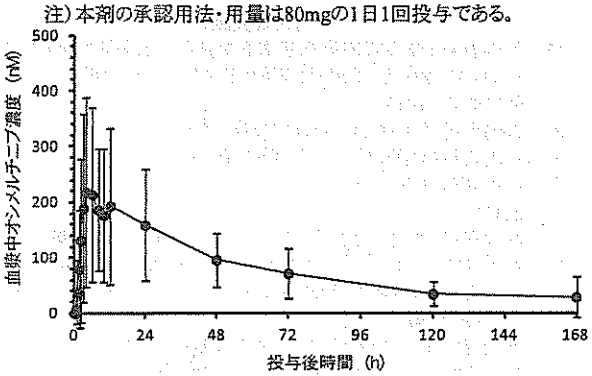


図 外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときの血漿中オシメルチニブ濃度推移(算術平均±標準偏差、n=11)

表 外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの薬物動態パラメータ(算術平均±標準偏差、n=11)

C_{max} (nM)	t_{max} (h)[a]	AUC (nM·h)[b]	$t_{1/2}$ (h)[b]
247.2±173.6	6 (2.07～23.83)	12170±7340	48.6±6.5

C_{max} 最高血漿中濃度
t_{max} 最高血漿中濃度到達時間
AUC 投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$t_{1/2}$ 終末相における消失半減期
a 中央値(範囲)
b n=9

(2) 日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを反復経口投与したときの血漿中濃度

国際共同第I/II相試験(AURA試験)の第II相部分において、日本人進行非小細胞肺癌患者(32例)に本剤80mgを1日1回反復経口投与したとき、オシメルチニブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間($t_{ss,max}$)は中央値で約6時間(範囲:2～11時間)であった。日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを反復経口投与したときのオシメルチニブの血漿中濃度推移並びにオシメルチニブ及びその活性代謝物(AZ5104及びAZ7550)の薬物動態パラメータは以下の通りである。

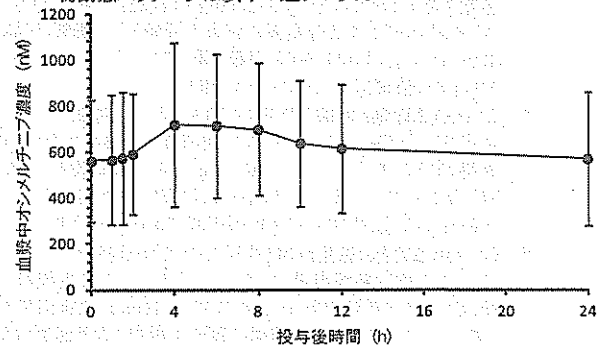


図 日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目における血漿中オシメルチニブ濃度推移(算術平均±標準偏差、n=32)

表 日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目におけるオシメルチニブ、AZ5104及びAZ7550の薬物動態パラメータ(算術平均±標準偏差、n=32)

	$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ (h)[a]	AUC_{ss} (nM·h)
オシメルチニブ	782.4±333	6 (2～11.05)	14980±6809
AZ5104	80.43±46.83	6.04 (0～23.93)	1619±972.3
AZ7550	60.75±17.09	8 (0～11.95)	1260±378.5

$C_{ss,max}$ 定常状態における最高血漿中濃度
$t_{ss,max}$ 定常状態における最高血漿中濃度到達時間
AUC_{ss} 定常状態における投与間隔での血漿中濃度時間曲線下面積
a 中央値(範囲)

(3) 食事の影響(外国人における成績)[2)]

進行非小細胞肺癌患者(34例)に本剤80mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、オシメルチニブのAUC及びC_{max}に食事による影響は認められなかった。

2. 分布

国際共同第I/II相試験(AURA試験)の第I相部分において、外国人進行非小細胞肺癌患者(11例)に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの定常状態におけるみかけの分布容積は約1200Lであり、全身の組織に広く分布することが示唆された[1)]。オシメルチニブは血漿中タンパク質と共有結合することにより、血漿中で不安定であるため、血漿蛋白結合率は算出できなかった。

3. 代謝

*In vitro*試験において、オシメルチニブの代謝には主にCYP3A4及びCYP3A5が関与することが示唆された[3)]。

血漿中に2種の活性代謝物(AZ5104及びAZ7550:ともにN-脱メチル体。ただし、代謝部位が異なる)が認められたが、これら代謝物の曝露量はオシメルチニブの約10%であった[1)]。ヒトの尿及び糞便には12種以上の成分が検出されたが、そのうちの5種の成分が投与量の1%以上の割合で存在しており、オシメルチニブ(1.9%)、AZ5104(6.6%)及びAZ7550(2.7%)が含まれていた[4)]。

(AURA2試験), 2015)
15) Cross, D.A., et al.: Cancer Discov., 4(9), 1046, 2014
16) 社内資料(*In vitro*における細胞増殖抑制作用, 2014)
17) 社内資料(EGFR依存性腫瘍異種移植モデルにおける抗腫瘍作用, 2013～2014)
18) 社内資料(EGFRm/T790M変異を有するトランスジェニックモデルにおける抗腫瘍作用, 2012)
19) 社内資料(脳転移異種移植モデルにおける抗腫瘍作用, 2014)
20) Nanjo, S., et al.: Oncotarget, 7(4), 3847, 2016

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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
☎　0120-189-115
FAX 06-6453-7376

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、薬価基準収載から1年を経過する月の末日まで、投薬(あるいは投与)は1回14日分を限度とされています。

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2016

AstraZeneca

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

4. 排泄(外国人における成績)[4]
健康被験者に^{14}Cで標識した本剤20mg[注]を単回経口投与したとき、84日間までに放射能(投与量の67.8%)は主に糞便中に未変化体又は代謝物として排泄され、尿中排泄率は約14.2%であった。尿中に排泄された未変化体は投与量の2%未満であった。
注)本剤の承認用法・用量は80mgの1日1回投与である。

5. 薬物相互作用
(1) オメプラゾールとの相互作用(外国人における成績)[5]
健康被験者(57例)にオメプラゾールを5日間投与し、胃内pHを上昇させた条件にて、5日目に本剤80mgを併用投与したとき、オシメルチニブのAUC及びC_{max}に臨床上問題となる影響は認められなかった。
(2) CYP1A2及びCYP3A4の誘導並びにP-糖蛋白質(P-gp)及びBCRPの関与(*in vitro*試験成績)
*In vitro*試験成績から、オシメルチニブはCYP1A2及びCYP3A4を誘導すること、並びにオシメルチニブがP-gp及びBCRPの基質であることが示された[6,7]。
(3) CYP3A阻害剤との相互作用(外国人における成績)[8]
進行非小細胞肺癌患者(36例)に本剤80mgを強力なCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール(200mgを1日2回)と併用投与したとき、オシメルチニブの曝露量に臨床上問題となる影響は認められなかった(C_{max}は20%[90%信頼区間:13%～27%]低下、AUCは24%[90%信頼区間:15%～35%]増加)。
(4) CYP3A誘導剤との相互作用(外国人における成績)[9]
進行非小細胞肺癌患者(41例)に本剤80mg/日を強力なCYP3A誘導剤であるリファンピシン(600mg/日を21日間投与)と併用投与したとき、オシメルチニブのAUC_{ss}は78%(90%信頼区間:76%～81%)、$C_{ss,max}$は73%(90%信頼区間:70%～76%)低下した。
(5) CYP3A基質との相互作用(外国人における成績)[10]
進行非小細胞肺癌患者(49例)に本剤80mg/日を反復投与した後、CYP3Aの基質であるシンバスタチン(40mg)を併用投与したとき、シンバスタチンの曝露量に臨床上問題となる影響は認められなかった(AUC及びC_{max}はそれぞれ9%[90%信頼区間:-8%～23%]及び23%[90%信頼区間:6%～37%]低下)。
(6) BCRP基質との相互作用(外国人における成績)[11]
進行非小細胞肺癌患者(44例)を対象に本剤80mg/日を反復投与した後、BCRPの基質であるロスバスタチン(20mg)を併用投与したとき、ロスバスタチンのAUC及びC_{max}はそれぞれ35%(90%信頼区間:15%～57%)及び72%(90%信頼区間:46%～103%)増加した。

6. 薬物動態とQT間隔との関連性[12]
国際共同第II相試験(AURA2試験)において、本剤を80mgの用量で1日1回反復投与された210例の進行非小細胞肺癌患者において本剤がQT間隔に及ぼす影響を評価した。単回投与時及び反復投与後の定常状態時にデジタルECGを頻回測定し、血漿中未変化体濃度とQT間隔との関連性を評価した。血漿中未変化体濃度とQTc間隔との関係を解析したところ、本剤の投与に起因するQTc間隔の延長は平均で14ms、その90%信頼区間の上限は16msと予測された。

【臨床成績】

1. 国際共同第I/II相試験(AURA試験)の第II相部分[13]
EGFRチロシンキナーゼ阻害薬による治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性[注]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者(201例)を対象として、本剤80mgの有効性及び安全性について検討した。有効性解析対象集団(199例)における奏効率は61.3%(122/199例)(95%信頼区間54.2～68.1%)であった。(2015年5月時点のカットオフデータに基づく集計)

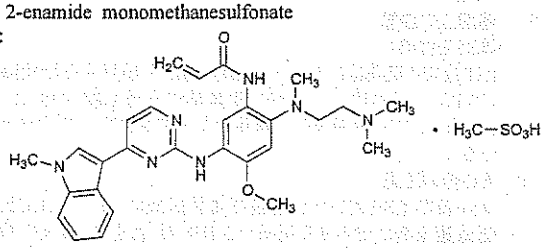
2. 国際共同第II相試験(AURA2試験)[14]
EGFRチロシンキナーゼ阻害薬による治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性[注]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者(210例)を対象として、本剤80mgの有効性及び安全性について検討した。有効性解析対象集団(199例)における奏効率は70.9%(141/199例)(95%信頼区間:64.0～77.1%)であった。(2015年5月時点のカットオフデータに基づく集計)
※本剤の生存期間等に関する試験成績は得られていない。
注)コバスEGFR変異検出キットが使用された。当該検査法との同等性が確認されたコバスEGFR変異検出キットv2.0がコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

【薬効薬理】

作用機序:
本剤は、活性化変異(L858R等)のみでなく、T790M変異も有するEGFRチロシンキナーゼに対して阻害作用を示し、EGFR T790M変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[15]。
抗腫瘍効果
*In vitro*試験:
本剤は、EGFR活性化変異を有する非小細胞肺癌(NSCLC)由来PC9細胞株(Ex19del)、EGFR活性化変異及びT790M変異を有するNSCLC由来H1975(L858R/T790M)及びPC9VanR(Ex19del/T790M)細胞株の増殖を抑制した[16]。
*In vivo*試験:
本剤は、EGFR活性化変異を有するNSCLC由来H3255(L858R)及びPC9細胞株、並びにH1975及びPC9VanR細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[17]。また、EGFR活性化変異及びT790M変異を肺で発現させたトランスジェニックマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[18]。さらに、本剤は、PC9細胞株を脳内[19]及び軟膜腔[20]に移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:オシメルチニブメシル酸塩(Osimertinib Mesilate)(JAN)
化学名:*N*-(2-{[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino}-4-methoxy-5-{[4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamide monomethanesulfonate
構造式:



分子式:$C_{28}H_{33}N_7O_2 \cdot CH_4O_3S$
分子量:595.71
性　状:本品は白色～褐色の粉末である。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包装】

タグリッソ錠40mg:[PTP]28錠(7錠×4)
タグリッソ錠80mg:[PTP]14錠(7錠×2)

【主要文献】

1) 社内資料(非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/II相試験(AURA試験)及び国際共同第II相試験(AURA2試験)で認められた体内動態, 2015)
2) 社内資料(体内動態に及ぼす食事の影響, 2015)
3) 社内資料(代謝に関与する代謝酵素, 2014)
4) 社内資料(ヒトに[^{14}C]-オシメルチニブを投与したマスバランス試験, 2015)
5) 社内資料(プロトンポンプ・インヒビターとの相互作用試験, 2015)
6) 社内資料(CYPに対する誘導作用[*in vitro*試験], 2014)
7) 社内資料(P-糖蛋白質及びBreast Cancer Resistance Proteinの関与[*in vitro*試験], 2013)
8) 社内資料(CYP3A阻害剤との相互作用試験, 2015)
9) 社内資料(CYP3A誘導剤との相互作用試験, 2015)
10) 社内資料(CYP3A基質との相互作用試験, 2015)
11) 社内資料(BCRP基質との相互作用試験, 2015)
12) 社内資料(血漿中濃度とQT間隔との関連性, 2015)
13) 社内資料(非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/II相試験(AURA試験)の第II相部分, 2015)
14) 社内資料(非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相試験

脈血酸素飽和度(SpO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差($A\text{-}aDO_2$)、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。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)

(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。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)

(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。(「重大な副作用」の項参照)

(4) ALT(GPT)、AST(GOT)、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。(「重大な副作用」の項参照)

3. 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)を阻害することが示されている。

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	本剤の血中濃度が低下し、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。(【薬物動態】の項参照)	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。
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	左記薬剤の血中濃度が上昇し、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。(【薬物動態】の項参照)	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。

4. 副作用

EGFR T790M変異陽性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(AURA試験)の第II相部分及び国際共同第II相試験(AURA2試験)の併合成績において、安全性評価対象症例411例(日本人80例を含む)中355例(86.4%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等155例(37.7%)、下痢150例(36.5%)、皮膚乾燥・湿疹等117例(28.5%)、爪の障害(爪囲炎を含む)96例(23.4%)等であった。また、日本人集団では80例中75例(93.8%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等45例(56.3%)、爪の障害(爪囲炎を含む)31例(38.8%)、下痢29例(36.3%)、皮膚乾燥・湿疹等24例(30.0%)、間質性肺疾患5例(6.3%)等であった。(承認時)

副作用の頻度については、EGFR T790M変異陽性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(AURA試験)の第II相部分及び国際共同第II相試験(AURA2試験)の併合成績に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

1) **間質性肺疾患**(2.7%):間質性肺疾患(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。

2) **QT間隔延長**(2.9%):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、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うこと。

3) **血小板減少**(12.7%)、**好中球減少**(8.0%)、**白血球減少**(9.2%)、**貧血**(5.1%):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、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、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

4) **肝機能障害**(7.8%):ALT(GPT)、AST(GOT)、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ので、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、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	10%以上	10%未満1%以上	1%未満
皮膚	発疹・ざ瘡等、皮膚乾燥・湿疹等、爪の障害(爪囲炎を含む)、そう痒症	脱毛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱	皮膚潰瘍、毛髪障害、毛質異常、多毛症、爪毒性、爪痛、皮膚疼痛、皮膚変色、皮膚感染、皮膚反応、皮膚嚢腫、蕁麻疹、黄色板腫、皮脂欠乏性湿疹、過角化、斑、頬天疱瘡、光線過敏性反応、毛細血管拡張症、蜂巣炎、裂傷、皮膚擦過傷、メラノサイト性母斑
消化器	下痢、口内炎	嘔吐、食欲減退、便秘、口内乾燥、腹痛、胃食道逆流性疾患	口唇炎、口唇びらん、舌痛、口腔知覚不全、腹部膨満、上部消化管炎症、消化不良、腹部不快感、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、放屁
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、汎血球減少症、脾臓梗塞
神経		味覚異常、頭痛、めまい、末梢性ニューロパチー	末梢性感覚ニューロパチー、感覚鈍麻、振戦、脳梗塞、回転性めまい、体位性めまい、記憶障害、異常感覚、構語障害、知覚過敏
眼		眼乾燥、結膜炎、霧視	眼瞼炎、角膜炎、黄斑浮腫、網膜出血、眼感染、白内障、流涙増加、眼刺激、羞明、視力低下、視力障害、夜盲、眼そう痒症、眼精疲労、眼の異物感
呼吸		呼吸困難、鼻乾燥	気管支炎、肺感染、細菌性肺炎、肺塞栓症、インフルエンザ、鼻出血、鼻漏、鼻の炎症、鼻咽頭炎、咽頭炎、鼻炎、鼻粘膜障害、咽頭出血、咽頭潰瘍、咽喉乾燥、喉頭痛、気胸、気縦隔症、胸膜炎、咳嗽、湿性咳嗽、労作性呼吸困難、しゃっくり、発声障害
循環器			駆出率減少、動悸、非心臓性胸痛、房室ブロック
腎臓			クレアチニン増加、頻尿、尿路感染、膀胱炎、排尿困難、血尿、腎結石症、腎機能障害
全身		疲労、無力症、発熱、ほてり	末梢性浮腫、悪寒、四肢腫瘍、倦怠感、顔面浮腫
筋骨格系		筋痙縮、関節痛	筋肉痛、四肢痛、背部痛、筋骨格痛、頸部痛、筋骨格硬直、後天性鉤爪趾、骨盤痛
感染症			耳感染、外耳炎、乳頭炎
代謝及び栄養障害			脱水、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、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、静脈炎、高血圧
泌尿器・生殖器			外陰腟痛
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、低ナトリウム血症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。また、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。[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