

ラズクルーズ®錠 80mg
ラズクルーズ®錠 240mg
に係る
医薬品リスク管理計画書

ヤンセンファーマ株式会社

(別紙様式2)

ラズクルーズ®錠 80mg, ラズクルーズ®錠 240mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ラズクルーズ®錠 80mg ラズクルーズ®錠 240mg	有効成分	ラゼルチニブメシル酸塩水和物
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和7年4月21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	静脈血栓塞栓症 (アミバンタマブ (遺伝子組換え) 併用時を除く)	なし
静脈血栓塞栓症 (アミバンタマブ (遺伝子組換え) 併用時)	動脈血栓塞栓症 (アミバンタマブ (遺伝子組換え) 併用時)	
肝機能障害	角膜障害	
重度の下痢	重度の肝機能障害患者への使用	
重度の皮膚障害	胚・胎児毒性	
心不全		

1.2. 有効性に関する検討事項

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
市販直後調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
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
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び配布 (ライブリバントとラズクルーズの併用療法)
患者向け資材 (ライブリバントとラズクルーズの併用療法を受けられる方へ) の作成及び配布

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：ヤンセンファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2025 年 3 月 27 日	薬効分類	874291
再審査期間	8 年	承認番号	80mg : 30700AMX00070000 240mg : 30700AMX00071000
国際誕生日	2021 年 1 月 18 日		
販売名	ラズクルーズ®錠 80 mg ラズクルーズ®錠 240 mg		
有効成分	ラゼルチニブメシル酸塩水和物		
含量及び剤型	1 錠中にラゼルチニブメシル酸塩水和物 96.48 mg 又は 289.44 mg (ラゼルチニブとして 80 mg 又は 240 mg) を含有する錠剤		
用法及び用量	アミバンタマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人にはラゼルチニブとして 240 mg 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。		
効能又は効果	EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		
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			

変更の履歴
前回提出日：2025 年 3 月 31 日
変更内容の概要： 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（ライブリバントとラズクルーズの併用療法）、及び患者向け資材（ライブリバントとラズクルーズの併用療法を受けられる方へ）の新規作成
変更理由： 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（ライブリバントとラズクルーズの併用療法）、及び患者向け資材（ライブリバントとラズクルーズの併用療法を受けられる方へ）の作成完了に伴い添付資料として提出した

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： - EGFR チロシンキナーゼ阻害剤：EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor（以下，EGFR-TKI）の投与に伴う間質性肺疾患，及び間質性肺疾患様副作用が認められており，その発現機序は明らかではないが，EGFR 阻害により肺胞毛細血管内皮及びⅡ型肺胞上皮細胞が傷害され，その結果，炎症性細胞が動員されることにより肺が損傷すると考えられている¹⁾²⁾。 - 未治療の EGFR 遺伝子変異陽性[※]の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした一次治療としてのラゼルチニブ（以下，本剤）とアミバンタマブの併用，オシメルチニブ，及び本剤を比較するランダム化，第Ⅲ相試験である 73841937NSC3003 試験（以下，NSC3003 試験）のアミバンタマブと本剤投与群（以下，Ami+Laz 群），及び本剤投与群（以下，Laz 群）における間質性肺疾患の有害事象発現割合は，それぞれ 3.1%（13/421 例），及び 2.8%（6/213 例）であり，Grade 3 以上の発現状況はそれぞれ 1.4%（6/421 例），及び 1.4%（3/213 例）であった。そのうち，日本人症例での発現割合はそれぞれ 3.4%（1/29 例），及び 6.3%（1/16 例）であり，Grade 3 以上の発現状況はそれぞれ 3.4%（1/29 例），及び 0.0%（0/16 例）であった。 ※EGFR 遺伝子のエクソン 19 欠失変異又はエクソン 21 L858R 変異が確認された患者が組み入れられた。 以上より，本剤投与により間質性肺疾患が発現する可能性が否定できず，且つ間質性肺疾患はその重篤度等から本邦においては特に注目される安全性上の懸念の一つであるため，重要な特定されたリスクに設定した。 1) He Y , Zhou C. Tyrosine kinase inhibitors interstitial pneumonitis: diagnosis and management. Transl Lung Cancer Res. 2019;8(Suppl 3):S318-S320. 2) Min JH , Lee HY, Lim H, et al. Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: a review on current insight. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;68(5):1099-1109.

	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国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要なに応じて新たな医薬品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「1. 警告」，「7. 用法及び用量に関連する注意」，「8. 重要な基本的注意」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11.1 重大な副作用」の項，及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し，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）の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 間質性肺疾患について，医療従事者及び患者に対し確実な情報提供，注意喚起等を行うため。

静脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）併用時）	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ EGFR 阻害剤と静脈血栓塞栓症：Venous Thromboembolic（以下，VTE）イベントの間の明確な関連は確立されていない。一方で，抗 EGFR 療法を受けた患者における VTE イベントのリスク増加を示唆する臨床文献の報告や，関連の機序を示唆する前臨床研究は報告されており³⁾⁴⁾，作用機序としては腫瘍細胞による血管新生増殖因子（塩基性線維芽細胞増殖因子，血管内皮増殖因子，インターロイキン 8 など）の産生を有意に減少させることによる血管新生抑制作用による可能性が示唆されている³⁴⁾。 ・ NSC3003 試験において，VTE イベントの発現割合は Ami+Laz 群の方が，オシメルチニブ投与群よりも高かった。 ・ NSC3003 試験の Ami+Laz 群における VTE の有害事象発現割合は 37.3%（157/421 例）であり，Grade 3 以上の発現状況は 11.2%（47/421 例）であった。日本人症例での発現割合は 37.9%（11/29 例）であり，Grade 3 以上の発現状況は 17.2%（5/29 例）であった。

	- NSC3003 試験において発現した VTE 関連事象のうち、深部静脈血栓症の Ami+Laz 群における有害事象発現割合は 14.5% (61/421 例) であり、Grade 3 以上の発現状況は 2.9% (12/421 例) であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 31.0% (9/29 例) であり、Grade 3 以上の発現状況は 13.8% (4/29 例) であった。また、VTE 関連事象のうち、肺血栓塞栓症（肺塞栓症）の Ami+Laz 群における有害事象発現割合は 17.3 % (73/421 例) であり、Grade 3 以上の発現状況は 8.3% (35/421 例) であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 24.1% (7/29 例) であり、Grade 3 以上の発現状況は 13.8% (4/29 例) であった。 以上より、VTE は本剤とアミバンタマブの併用投与群において高い発現割合で認められていること、また Grade 3 以上の症例も認められており、死亡に至った症例も報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。 3) Miroddi M, Sterrantino C, Simmonds M, et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab). Int J Cancer. 2016;139(10):2370-2380. 4) Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Oncol. 2012;23(7):1672-1679. 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国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要な応じて新たな医薬品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「1. 警告」，「7. 用法及び用量に関連する注意」，「8. 重要な基本的注意」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11.1 重大な副作用」の項，及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し，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）の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 静脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）併用時）について，医療従事者及び患者に対し確実な情報提供，注意喚起等を行うため。
--	---

肝機能障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ EGFR-TKI による肝機能障害の発現機序は十分に解明されていないが，特異的なチロシンキナーゼ阻害作用の有無にかかわらず肝機能障害の発現が報告されている⁵⁾。 ・ EGFR-TKI による肝機能障害の発現機序として，これまでに免疫応答，代謝酵素 CYP の遺伝子多型，及び活性代謝物の生成等が報告されている。これらのうち，活性代謝物は標的細胞の高分子に直接結合し，内因性のタンパク質，脂質，DNA 機能を変化させることで細胞傷害を引き起こし，細胞の恒常性を変化させ，アポトーシスや細胞障害を介した臓器不全を引き起こすことが知られている⁶⁾⁷⁾。ラットを用いた本剤の非臨床試験では，肝細胞障害を示唆する肝酵素上昇が回復期にも持続することが示された。 ・ NSC3003 試験で本剤を投与された症例において，アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下，ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下，AST），γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）及びアルカリホスファターゼ（以下，ALP）の増加が報告されている。 ・ NSC3003 試験の Ami+Laz 群，及び Laz 群における肝機能障害関連事象の有害事象発現割合はそれぞれ 68.6%（289/421 例），及び 38.0%（81/213 例）であり，Grade 3 以上の発現状況はそれぞれ 13.5%（57/421 例），及び 4.2%（9/213 例）であった。そのうち，日本人症例での発現割合はそれぞれ 82.8%（24/29 例），及び 25.0%（4/16 例）であり，Grade 3 以上の発現状況はそれぞれ 24.1%（7/29 例），及び 0.0%（0/16 例）であった。

	以上より、肝機能障害は既存の EGFR-TKI において既知のリスクであり、Laz 群において Grade 3 以上の症例も認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。 5) Han JM, Gwak HS. Reviews on the hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors. Korean J Clin Pharm. 2019;29(4):223-230. 6) Hardy KD, Wahlin MD, Papageorgiou I, Unadkat JD, Rettie AE, Nelson SD. Studies on the role of metabolic activation in tyrosine kinase inhibitor-dependent hepatotoxicity: induction of CYP3A4 enhances the cytotoxicity of lapatinib in HepaRG cells. Drug Metab Dispos. 2014;42(1):162-171. 7) Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives. Drug Saf. 2013;36(7):491-503.
	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国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要なに応じて新たな医薬品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「11.1 重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、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）の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 肝機能障害について、医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。

重度の下痢	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ 粘膜及び腸の完全性は、消化管の内壁に発現する豊富な EGFR 受容体を介したシグナル伝達により維持される⁸⁾。また、大腸炎ラットに上皮増殖因子を投与すると、粘膜の損傷及び炎症が軽減することが示されている⁹⁾。間葉上皮転換因子：Mesenchymal Epithelial Transition（以下、MET）は正常な細胞の増殖と生存に不可欠である^{10) 11)}。したがって、EGFR 及び MET 経路の阻害は、様々な消化管の副作用を引き起こす可能性

	がある。 - NSC3003 試験の Ami+Laz 群，及び Laz 群における下痢の有害事象発現割合は，それぞれ 29.2%（123/421 例），及び 31.9%（68/213 例）であり，Grade 3 以上の発現状況はそれぞれ 2.1%（9/421 例），及び 1.9%（4/213 例）であった。日本人症例での発現割合はそれぞれ 20.7%（6/29 例），及び 12.5%（2/16 例）であり，両群において Grade 3 以上の発現は無かった。 以上より，下痢は既存の EGFR-TKI において既知のリスクであり，Laz 群において Grade 3 以上の症例も認められていることから，重要な特定されたリスクに設定した。 8) Goodlad RA, Wright NA. Epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha actions on the gut. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995;7(10):928-932. 9) Procaccino F, Reinshagen M, Hoffmann P, et al. Protective effect of epidermal growth factor in an experimental model of colitis in rats. Gastroenterology. 1994;107(1):12-17. 10) Parikh RA, Wang P, Beumer JH, Chu E, Appleman LJ. The potential roles of hepatocyte growth factor (HGF)-MET pathway inhibitors in cancer treatment. Onco Targets Ther. 2014;7:969-983. 11) Organ SL, Tsao MS. An overview of the c-MET signaling pathway. Ther Adv Med Oncol. 2011;3(Suppl 1):S7-S19. 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国内外の安全性情報を広く収集し，可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要な応じて新たな医薬品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「11.1 重大な副作用」，「11.2 その他の副作用」の項に注意事項を記載し，注意喚起する。 ・ 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）の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 重度の下痢について，医療従事者及び患者に対し確実な情報提供，注意喚起等を行うため。
--	---

重度の皮膚障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ EGFR は皮脂腺，エクリン腺及び表皮の毛包に発現し^{12) 13)}，EGFR の阻害は表皮の統合性を破壊し，関連するサイトカイン反応を誘導して白血球の走化性及びこれらの EGFR 豊富領域への浸潤をもたらすと報告されている¹⁴⁾。このように，EGFR 阻害剤では発疹やその他の皮膚の副作用が頻繁に報告されており^{15) 16)}，本剤も EGFR 阻害剤であることから同様の機序による皮膚障害の発現が想定される。 ・ NSC3003 試験の Ami+Laz 群，及び Laz 群における皮膚障害の発現割合はそれぞれ 93.8% (395/421 例)，及び 77.9% (166/213 例) であり，Grade 3 以上の発現状況はそれぞれ 35.9% (151/421 例)，及び 3.8% (8/213 例) であった。日本人症例での発現割合はそれぞれ 100% (29/29 例)，及び 93.8% (15/16 例) であり，Grade 3 以上の発現状況はそれぞれ 24.1% (7/29 例)，及び 12.5% (2/16 例) であった。 以上より，重度の皮膚障害は既存の EGFR-TKI において既知のリスクであり，Laz 群において Grade 3 以上の症例も認められていることから，重要な特定されたリスクに設定した。 12) Lacouture ME, Anadkat M, Jatoi A, Garawin T, Bohac C, Mitchell E. Dermatologic Toxicity Occurring During Anti- Egfr Monoclonal Inhibitor Therapy In Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. Clin Colorectal Cancer. 2018;17(2):85–96. 13) Melosky B, Burkes R, Rayson D, et al. Management Of Skin Rash During Egfr-Targeted Monoclonal Antibody Treatment For Gastrointestinal Malignancies: Canadian Recommendations. Curr Oncol. 2009; 16:6-28. 14) Gravalos C, Sanmartín O, Gúrpide A, et al; Clinical Management Of Cutaneous Adverse Events In Patients On Targeted Anticancer Therapies And Immunotherapies: A National Consensus Statement By

	The Spanish Academy Of Dermatology And Venereology And The Spanish Society Of Medical Oncology. Clin Transl Oncol. 2019;21:556-571. 15) Beech J, Germetaki T, Judge M, et al. Management And Grading of Egfr Inhibitor-Induced Cutaneous Toxicity. Future Oncol. 2018;14(24):2531-2541. 16) Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-Associated Cutaneous Toxicities: An Evolving Paradigm In Clinical Management. Oncologist. 2007; 12:610-621.
	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国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品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「7.用法及び用量に関連する注意」，「8. 重要な基本的注意」，「11.1 重大な副作用」，「11.2 その他の副作用」の項に注意事項を記載し，注意喚起する。 ・ 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）の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 重度の皮膚障害について，医療従事者及び患者に対し確実な情報提供，注意喚起等を行うため。

心不全	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ EGFR 又は MET 阻害と心不全との因果関係及びその根底にある機序は明確には理解されていないが，EGFR 阻害剤によるオフターゲット作用で human epidermal growth factor receptor 2（HER2）及び AMP-activated protein kinase 経路が阻害されることで，心収縮性の低下，ミトコンドリアのエネルギー枯渇及び心筋細胞のアポトーシスがもたらされることが示唆されている¹⁷⁾。また，既存の EGFR-TKI において心不全の発現が報告され

	ている。 NSC3003 試験の Ami+Laz 群，及び Laz 群における心不全の発現割合はそれぞれ 6.7% (28/421 例)，及び 4.2% (9/213 例) であり，Grade 3 以上の発現状況はそれぞれ 2.1% (9/421 例)，及び 1.9% (4/213 例) であった。日本人症例での発現割合はそれぞれ 3.4% (1/29 例)，及び 6.3% (1/16 例) であり，Grade 3 以上の発現は無かった。 以上より，心不全は既存の EGFR-TKI において発現が報告されており，Laz 群においても発現が認められていることから，重要な特定されたリスクに設定した。 17) Jang SB et al. Cardiac Safety Assessment of Lazertinib: Findings From Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced NSCLC and Preclinical Studies. JTO Clin Res Rep. 2021 Sep 8;2(10):100224.
	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国内外の安全性情報を広く収集し，可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要な応じて新たな医薬品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「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11.1 重大な副作用」の項に注意事項を記載し，注意喚起する。 - 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）の作成及び配布 - 患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 心不全について，医療従事者及び患者に対し確実な情報提供，注意喚起等を行うため。

重要な潜在的リスク	
静脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）併用時を除く）	
	重要な潜在的リスクとした理由： - EGFR 阻害剤と VTE イベントの間の明確な関連は確立されていない。一方で，抗 EGFR 療法を受けた患者における VTE イベントのリスク増加を示唆する臨床文献の報告や，関連の機序を示唆する前臨床研究は報告されており³⁾⁴⁾，作用機序としては腫瘍細胞による血管新生増殖因子（塩基性線維芽細胞増殖因子，血管内皮増殖因子，インターロイキン 8 など）の産生を有意に減少させることによる血管新生抑制作用による可能性が示唆されている³⁾。 - NSC3003 試験の Laz 群における VTE の有害事象発現割合は 14.1%（30/213 例）であり，Grade 3 以上の発現状況は 5.6%（12/213 例）であった。日本人症例での発現割合は 6.3%（1/16 例）であり，Grade 3 以上の発現は無かった。 - NSC3003 試験において発現した VTE 関連事象のうち，深部静脈血栓症の Laz 群における有害事象発現割合は 3.3%（7/213 例）であり，Grade 3 以上の発現状況は 0.9%（2/213 例）であった。そのうち，日本人症例での発現は無かった。また，VTE 関連事象のうち，肺血栓塞栓症（肺塞栓症）の Laz 群における有害事象発現割合は 7.0%（15/213 例）であり，Grade 3 以上の発現状況は 3.8%（8/213 例）であった。そのうち，日本人症例での発現は無かった。 以上より，本剤と VTE の関連は明確ではないが，Laz 群において発現が認められており，既存の EGFR-TKI においても静脈血栓塞栓症の発現が報告されていることから，重要な潜在的リスクに設定した。
	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】 通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し，可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品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「11.1 重大な副作用」の項，及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し，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）の作成及び配布 - 患者向け資材の作成及び配布

	【選択理由】 静脈血栓塞栓症（アミバンタマブ併用時を除く）について、医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。
--	---

動脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）併用時）	
	重要な潜在的リスクとした理由： - EGFR 標的療法が動脈血栓塞栓症を引き起こす機序は確認されておらず、アミバンタマブ又はラゼルチニブと動脈血栓塞栓症との間に生物学的な関連性は確認されていない。動脈血栓塞栓症のリスク因子には、高齢、転移性疾患、血小板増加症、敗血症、血清アルブミン減少、術後及びうつ血性心不全があり¹⁸⁾、これらのリスク因子は肺癌患者でよく認められる。また、既存の EGFR を標的とする薬剤において動脈血栓塞栓症の発現が報告されている。 - NSC3003 試験の Ami+Laz 群における動脈血栓塞栓症の有害事象発現割合は 4.0%（17/421 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 1.4%（6/421 例）であった。日本人症例での発現は認められなかった。 以上より、本剤とアミバンタマブの併用投与と動脈血栓塞栓症の関連は明確ではないが、Ami+Laz 群において発現が認められており、既存の EGFR を標的とする薬剤においても動脈血栓塞栓症の発現が報告されていることから、重要な潜在的リスクに設定した。 18) Wu MD, Moslehi JJ, Lindner JR. Arterial Thrombotic Complications of Tyrosine Kinase Inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(1):3-10.
	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国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品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「11.1 重大な副作用」の項に注意事項を記載し、注意喚起する。

	- 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）の作成及び配布 - 患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 動脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）併用時）について、医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。
--	--

角膜障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： - 眼の角膜、角膜輪部及び結膜上皮に発現する EGFR 受容体の量に基づき、EGFR 阻害剤にはまれな眼毒性が伴うとされる¹⁹⁾²⁰⁾。EGFR 阻害剤投与による眼障害として角膜炎、結膜炎、眼瞼炎、睫毛の成長、眼乾燥及び角膜刺激などが報告されており、さらに、角膜潰瘍、視力障害及び視力喪失を含む重度の眼の有害事象も報告されている²¹⁾²²⁾。 - ラットを用いた本剤の4週間及び13週間反復投与毒性試験では50 mg/kg/日以上で、イヌを用いた本剤の4週間反復投与毒性試験では5 mg/kg/日以上で角膜上皮の萎縮が認められた。 - NSC3003 試験の Ami+Laz 群、及び Laz 群における角膜障害の発現割合はそれぞれ 14.0% (59/421 例)、及び 7.5% (16/213 例) であり、Grade 3 以上の発現状況はそれぞれ 0.7% (3/421 例)、及び 0.0% (0/213 例) であった。日本人症例での発現割合は Ami+Laz 群で 10.3% (3/29 例) であり、Laz 群での発現は無かった。Grade 3 以上の発現は両群ともに無かった。 以上より、本剤と角膜障害の関連は明確ではないが、既存の EGFR-TKI においても角膜障害の発現が報告されており、角膜障害が発現する可能性が否定できないことから、重要な潜在的リスクに設定した。 19) Ouwerkerk J (2010), Boers-Doets C. Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer. Eur J Oncol Nurs. 2010;14(4):337-349. 20) Zhou JY (2020), Liu SY, Wu YL. Safety of EGFR-TKIs for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. Expert Opin on Drug Saf. 2020;19(5):589-599. 21) Saint-Jean A (2012), Sainz de la Maza M, Morral M, et al. Ocular adverse events of systemic inhibitors of the epidermal growth factor receptor: report of 5 cases. Ophthalmology. 2012;119(9):1798-1802. 22) Vogel WH (2016), Jennifer P. Management strategies for adverse events associated with EGFR TKIs

	in non-small cell lung cancer. J Adv Pract Oncol. 2016;7(7):723-735.
	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国内外の安全性情報を広く収集し，可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品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「11.2 その他の副作用」の項に注意事項を記載し，注意喚起する。 ・ 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）の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 角膜障害について，医療従事者及び患者に対し確実な情報提供，注意喚起等を行うため。

重度の肝機能障害患者への使用	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・ 健康成人 8 例及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者 8 例（PK 解析対象はいずれも 8 例）を対象に，肝機能障害が本剤の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした海外第 I 相，非盲検試験である 73841937NSC1007 試験（以下，NSC1007 試験）において，健康成人に対する中等度の肝機能障害を有する患者における C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は，それぞれ 0.796 [0.608, 1.04] 及び 1.03 [0.827, 1.29] であった。また，投与前から投与 6 時間後における本剤の血漿タンパク非結合率は，健康成人及び中等度の肝機能障害を有する患者でそれぞれ 0.57～1.08 及び 0.58～1.07% であった。 ・ 本剤は主に肝臓で代謝されるため，重度の肝機能障害のある患者では血中濃度が上昇するおそれがある。また，重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。 以上より，「重度の肝機能障害患者への投与」を重要な潜在的リスクに設定した。

	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】 重度の肝機能障害患者への投与が限定的であると考えられることから通常の安全性監視活動にて情報を収集する。通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要なに応じて新たな医薬品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「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に注意事項を記載し、注意喚起する。 ・ 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）の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 【選択理由】 重度の肝機能障害患者への使用について、医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。

胚・胎児毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・ EGFR 経路の阻害により、胚・胎児及び出生後の発生、生存に悪影響を及ぼす可能性が高く、胎盤、肺、皮膚、心臓及び神経系のレベルでも有害な影響を及ぼす可能性が考えられる。また、ヒト以外の霊長類を用いて実施した生殖発生毒性試験においては、EGFR シグナル伝達阻害によって胚致死及び流産が誘発されることが示されている²³⁻³⁰⁾。 ・ 本剤の生殖発生毒性試験では、ラットで着床後胚損失率の増加、生存胎児数の減少及び胎児体重の減少が認められた。したがって、作用機序及び動物モデルでの所見に基づくと、本剤を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼし、女性の受胎能を低下させる可能性がある。受胎能障害、及び胚・胎児毒性は EGFR 阻害剤のクラス警告と考えられる。 ・ 本剤の臨床試験において妊婦は除外され、また臨床試験中に本剤投与中に妊娠した症例は無かった。

	以上より、本剤の投与が母体及び胎児に重大な影響を及ぼす可能性が考えられることから、重要な潜在的リスクに設定した。 23) Adamson ED. Developmental activities of the epidermal growth factor receptor. Curr Top Dev Biol. 1990;24:1-29. 24) Birchmeier C, Gherardi E. Developmental roles of HGF/SF and its receptor, the c-Met tyrosine kinase. Trends Cell Biol. 1998;8(10):404-410. 25) Bladt F, Riethmacher D, Isenmann S, Aguzzi A, Birchmeier C. Essential role for the c-met receptor in the migration of myogenic precursor cells into the limb bud. Nature. 1995;376(6543):768-771. 26) Leo C, Sala V, Morello M, et al. Activated Met signalling in the developing mouse heart leads to cardiac disease. PLoS One. 2011;6(2):e14675. 27) Partanen AM. Epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha in the development of epithelial-mesenchymal organs of the mouse. Curr Top Dev Biol. 1990;24:31-55. 28) Schmidt C, Bladt F, Goedecke S, et al. Scatter factor/hepatocyte growth factor is essential for liver development. Nature. 1995;373(6516):699-702. 29) Sibilio M, Steinbach JP, Stingl L, Aguzzi A, Wagner EF. A strain-independent postnatal neurodegeneration in mice lacking the EGF receptor. EMBO J. 1998;17(3):719-731. 30) Uehara Y, Minowa O, Mori C, et al. Placental defect and embryonic lethality in mice lacking hepatocyte growth factor/scatter factor. Nature. 1995;373(6516):702-705.
	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国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品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「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起する。 【選択理由】 胚・胎児毒性について、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。

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： 自発報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象 of 評価，文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価，報告 of 予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布（ライブリバントとラズクルーズの併用療法）	
	【安全性検討事項】 静脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）併用時），静脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）併用時を除く），間質性肺疾患，肝機能障害，重度の下痢，重度の皮膚障害，心不全，動脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）併用時），角膜障害，重度の肝機能障害患者への使用 【目的】 医療従事者に対して，本剤とライブリバントの併用療法の安全性の包括的な情報及び本剤投与前，投与中に注意すべき事項について情報提供を行い，本剤の適正使用を促し安全性を確保することを目的とする。 【具体的内容】 ・納入時に医薬情報担当者が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 ・医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。 【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】 市販直後調査終了時，安全性定期報告書提出時及び再審査申請時において，副作用の発現状況を確認する。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，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：市販直後調査終了時，安全性定期報告時及び再審査申請時に見直しを行う。
患者向け資材（ライブリバントとラズクルーズの併用療法を受けられる方へ）の作成及び配布	

	【安全性検討事項】 静脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）併用時），静脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）併用時を除く），間質性肺疾患，肝機能障害，重度の下痢，重度の皮膚障害，心不全，動脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）併用時），角膜障害，重度の肝機能障害患者への使用 【目的】 本剤とライブリバントの併用療法による副作用の早期発見につながる自覚症状について，患者の確実な理解を促すため。 【具体的内容】 ・納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対して提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 ・医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。 【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】 市販直後調査終了時，安全性定期報告書提出時及び再審査申請時において，副作用の発現状況を確認する。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，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：市販直後調査終了時，安全性定期報告時及び再審査申請時に見直しを行う。
--	--

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				
自発報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象の評価，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	該当なし	販売開始より 6ヵ月後	販売開始後より 実施予定	調査終了より 2ヵ月後

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
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供		
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	販売開始より6ヵ月後	販売開始後より実施予定
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 （ライブリバントとラズクルーズの併用療法）	市販直後調査終了時，安全性定期報告時及び再審査申請時	販売開始後より実施予定
患者向け資材（ライブリバントとラズクルーズの併用療法を受けられる方へ）の作成及び配布	市販直後調査終了時，安全性定期報告時及び再審査申請時	販売開始後より実施予定