ラズクルーズ錠 80mg
ラズクルーズ錠 240mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。また，本申請に関する品質試験，非臨床試験，及び臨床試験の一覧をそれぞれ，表 1.5-2，表 1.5-3 及び表 1.5-4 に示す。

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD 1.5 項の内容	CTD 第 2 部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能又は効果
非小細胞肺癌の臨床的／病態生理学的側面及び治療の現状，並びに本薬開発の科学的根拠	2.5.1.2 開発の科学的根拠
開発の経緯	2.5.1.3 臨床開発経緯
申請効能又は効果に対する有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 品質試験の一覧

試験項目		実施時期
規格及び試験方法，分析法バリデーション	原薬	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	製剤	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
安定性	原薬	20[redacted]年[redacted]月～継続中
	製剤	20[redacted]年[redacted]月～継続中

表 1.5-3 非臨床試験の一覧

試験項目		実施時期
薬理試験	効力を裏付ける試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	安全性薬理試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
薬物動態試験	分析法	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	吸収	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	分布	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	代謝	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	排泄	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	薬物動態学的薬物相互作用	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
毒性試験	単回投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	反復投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	遺伝毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	生殖発生毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	その他の毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 1.5-4 臨床試験の一覧

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
1	国際共同	転移性又は手術不能 NSCLC 患者	61186372EDI1001（評価資料）	2016 年 5 月 27 日～実施中
1/2	海外	EGFR 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性 NSCLC 患者	YH25448-201（73841937NSC2001）（参考資料）	2017 年 2 月 15 日～2023 年 3 月 30 日
1	海外	健康成人	YH25448-101（参考資料）	2018 年 7 月 3 日～2018 年 8 月 17 日

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
1/1b	国際共同	EGFR 遺伝子変異陽性の進行性 NSCLC 患者	73841937NSC1001（評価資料）	2019 年 9 月 12 日～実施中
1	海外	健康成人	73841937NSC1002（参考資料）	2020 年 7 月 17 日～2020 年 10 月 15 日
1	海外	健康成人	73841937NSC1003（参考資料）	2020 年 9 月 15 日～2021 年 1 月 9 日
1	海外	健康成人男性	73841937NSC1004（参考資料）	2020 年 12 月 29 日～2021 年 3 月 2 日
1	海外	健康成人	73841937NSC1008（参考資料）	2021 年 9 月 17 日～2022 年 2 月 27 日
1	海外	健康成人	73841937NSC1006（参考資料）	2021 年 11 月 15 日～2022 年 2 月 2 日
1	海外	肝機能障害を有する成人及び健康成人	73841937NSC1007（参考資料）	2021 年 11 月 30 日～2022 年 7 月 11 日
1	海外	健康成人	73841937NSC1009（参考資料）	2023 年 1 月 3 日～2023 年 4 月 4 日
3	海外	EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC 未治療患者	YH25448-301（参考資料）	2020 年 2 月 13 日～実施中
3	国際共同	EGFR 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性 NSCLC 患者	73841937NSC3003（評価資料）	2020 年 10 月 16 日～実施中

1.6　外国における使用状況等に関する資料

ラゼルチニブは，2021 年 1 月に’the treatment of patients with EGFR T790M mutation-positive locally advanced or metastatic NSCLC who have previously received EGFR-TKI therapy の適応症で，世界で初めて韓国にて承認された。

‘LAZCLUZE is a kinase inhibitor indicated in combination with amivantamab for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 L858R substitution mutations , as detected by an FDA-approved test.’ については，米国にて 2024 年 8 月に承認されている。

‘Lazcluze in combination with amivantamab is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with *EGFR* exon 19 deletions or exon 21 L858R substitution mutations.’ については，欧州にて 2025 年 1 月に承認されている。

米国及び欧州の承認状況を表 1.6-1 及び表 1.6-2 に示す。また，外国の添付文書として，米国及び欧州の添付文書並びに企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1 米国での承認状況

販売名	LAZCLUZE
承認時期	2024 年 8 月
剤形・含量	80mg 錠（ラゼルチニブとして 80mg 含有，フィルムコーティング錠） 240mg 錠　（ラゼルチニブとして 240mg 含有，フィルムコーティング錠）
効能・効果	アミバンタマブとの併用で，FDA 承認済みの検査で上皮成長因子受容体（EGFR）エクソン19欠失又はエクソン21 L858R 置換が確認された局所進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の成人患者の一次治療
用法・用量	ラゼルチニブの推奨用量は，アミバンタマブとの併用で，食事の有無にかかわらず 240 mg を1日1回経口投与する。 ・疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続する。 ・アミバンタマブと同日に投与する場合は，ラゼルチニブはアミバンタマブ投与前のいずれかの時点で投与する。 ・アミバンタマブの推奨投与情報については，アミバンタマブの添付文書を参照のこと。 ・投与開始後4ヵ月間は，静脈血栓塞栓症（VTE）を予防するために抗凝固薬の予防投与を行う。
禁忌	該当なし

警告及び使用上の注意	**･静脈血栓塞栓症（VTE）** 投与開始後 4 ヵ月間は予防的抗凝固療法が推奨される。VTE の徴候及び症状をモニタリングし，必要に応じて医学的に治療する。重症度に応じてラゼルチニブ及びアミバンタマブの投与を中断する。抗凝固療法を開始したら，医療従事者の判断でラゼルチニブ及びアミバンタマブの投与を同じ用量で再開する。抗凝固療法にもかかわらず再発性 VTE に対しては，アミバンタマブの投与を永続的に中止し，ラゼルチニブの投与を継続する。 **･間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎** ILD/肺臓炎を示唆する新規又は悪化の症状をモニタリングすること。 ILD/肺臓炎が疑われる患者では，ラゼルチニブ及びアミバンタマブの投与を中断，ILD/肺臓炎が確認された場合は永続的に中止する。 **･皮膚の副作用** ざ瘡様皮膚炎を含む重度の発疹を引き起こすことがある。アルコールを含まない皮膚軟化クリームを投与し，皮膚反応のリスクを軽減するために，投与中及び投与後 2 ヵ月間は日光への曝露を控えるよう患者に促す。重症度に応じて，ラゼルチニブ及びアミバンタマブの投与を中断，減量又は永続的に中止する。 **･眼毒性** 角膜炎を含む眼の副作用の徴候及び症状が新たに発現した患者又は悪化した患者は，評価のため直ちに眼科医に紹介すること。重症度に応じて，アミバンタマブの投与を中断，減量又は永続的に中止し，ラゼルチニブの投与を継続する。 **･胚・胎児毒性** 胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性には，胎児に対する潜在的リスクを説明し，有効な避妊法を使用するよう指導すること。

表 1.6-2 欧州での承認状況

販売名	LAZCLUZE
承認時期	2025 年 1 月
剤形・含量	80mg 錠（ラゼルチニブとして 80mg 含有，フィルムコーティング錠） 240mg 錠　（ラゼルチニブとして 240mg 含有，フィルムコーティング錠）
効能・効果	アミバンタマブとの併用で EGFR エクソン 19 欠失又はエクソン 21L858R 置換変異を有する進行性非小細胞肺癌（NSCLC）の成人患者の一次治療
用法・用量	本剤の投与は，抗悪性腫瘍剤の使用経験を有する医師が開始し，監督すること。 ラゼルチニブの投与開始前に，バリデートされた検査法を用いて腫瘍組織又は血漿検体中の EGFR 変異の有無を確認しなければならない。血漿検体で変異が検出されない場合，血漿検査では偽陰性の結果が得られる可能性があるため，十分な量及び質の腫瘍組織が入手可能であれば腫瘍組織を検査する。 アミバンタマブとの併用におけるラゼルチニブの推奨用量は 240 mg 1 日 1 回である。 アミバンタマブと同日に投与する場合、アミバンタマブの投与前のいずれかの時点でラゼルチニブを投与することが推奨される。アミバンタマブの推奨投与情報については，アミバンタマブの製品概要の 4.2 項を参照のこと。
禁忌	有効成分又は本剤に含まれる添加剤のいずれかに対する過敏症のある患者
警告及び使用上の注意	**間質性肺疾患/肺臓炎** ラゼルチニブ及びアミバンタマブの投与を受けた患者さんにおいて，致死的な事象を含む間質性肺疾患（ILD）又は ILD 様副作用（例:肺臓炎）が報告された。ILD，薬剤誘発性 ILD，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患

	者，又は臨床的に活動性 ILD のエビデンスを有する患者は，主要な臨床試験から除外した。 ILD/肺臓炎を示唆する症状（例:呼吸困難，咳嗽，発熱）について患者をモニタリングすること。症状が発現した場合は，これらの症状を調査するまでラゼルチニブの投与を中断すること。ILD 又は ILD 様副作用が疑われた場合には評価を行い，必要に応じて適切な処置を行うこと。ILD 又は ILD 様副作用が確認された患者では，ラゼルチニブの投与を永続的に中止すること。 <u>静脈血栓塞栓症（VTE）事象</u> ラゼルチニブとアミバンタマブの併用投与を受けた患者で，致死的な事象を含む深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）を含む静脈血栓塞栓症（VTE）事象が報告された。臨床ガイドラインに従い，患者には直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）又は低分子量ヘパリン（LMWH）のいずれかを予防的に投与する。ビタミン K 拮抗薬の使用は推奨されない。 VTE 事象の徴候及び症状をモニタリングすること。VTE 事象が発現した患者では，臨床的に必要な場合に抗凝固療法を行う。臨床的不安定を伴う VTE 事象については，患者が臨床的に安定するまで投与を中断する。その後，両剤を同じ用量で再開することができる。 適切な抗凝固療法にもかかわらず再発した場合は，アミバンタマブの投与を中止する。ラゼルチニブは同じ用量で投与を継続することができる。 <u>皮膚及び爪の反応</u> ラゼルチニブとアミバンタマブの併用投与を受けた患者さんにおいて，発疹（ざ瘡様皮疹を含む），そう痒症及び皮膚乾燥が認められた。ラゼルチニブの併用投与中及び投与後 2 ヵ月間は日光への曝露を控えるよう患者に指示すること。防護服を着用し，広域スペクトル UVA/UVB の日焼け止めを使用することが望ましい。乾燥部位にはアルコールを含まない保湿クリームが推奨される。発疹予防のための予防的アプローチを検討すること。これには，Day1 から最初の 12 週間は経口抗生物質（例:ドキシサイクリン又はミノサイクリン，100 mg 1 日 2 回），経口抗生物質療法終了後，その後の 9 カ月間は，頭皮への抗生物質ローション外用薬（例:クリンダマイシン 1%）による予防療法が含まれる。 顔面及び全身（頭皮を除く）への非面皰性の皮膚保湿剤及び手足の洗浄用クロルヘキシジン溶液の使用を Day 1 から検討し，投与開始後 12 ヵ月間継続する。 予防的治療にもかかわらず発疹が発現した場合の対応の遅れを最小限に抑えるため，初回投与時に追加の局所及び/又は経口抗生物質並びに局所コルチコステロイドの処方を利用できるようにしておくことが推奨される。皮膚又は爪の反応が発現した場合は，局所コルチコステロイド並びに局所及び/又は経口抗生物質を投与する。グレード 3 又は忍容性不良のグレード 2 の事象については，抗生物質の全身投与及び経口ステロイドも投与し，皮膚科医の診察を検討する。ラゼルチニブは重症度に応じて減量，中断又は中止すること。 <u>眼障害</u> ラゼルチニブとアミバンタマブの併用投与を受けた患者さんにおいて，角膜炎を含む眼障害が認められた。眼症状が悪化した患者は直ちに眼科医に紹介し，症状が評価されるまでコンタクトレンズの使用を中止する。 <u>添加剤</u> 本剤のナトリウム含有量は 1 錠あたり 1 mmol（23 mg）未満であり，本質的に「ナトリウムフリー」である。

Name:	Lazertinib		
Version Number:	001	Date:	11 Dec 2023

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

Lazertinib

[redacted]

以下、非公表のため1～23頁を省略

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LAZCLUZE safely and effectively. See full prescribing information for LAZCLUZE.

LAZCLUZE™ (lazertinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2024

----------INDICATIONS AND USAGE----------

LAZCLUZE is a kinase inhibitor indicated in combination with amivantamab for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 L858R substitution mutations, as detected by an FDA-approved test. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- The recommended dosage of LAZCLUZE is 240 mg orally once daily with or without food, given in combination with amivantamab.
- Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity. (2.2)
- Administer LAZCLUZE any time prior to amivantamab when given on the same day.
- Refer to the amivantamab prescribing information for recommended amivantamab dosing information. (2.2)
- Administer anticoagulant prophylaxis to prevent venous thromboembolic events (VTE) for the first four months of treatment. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 80 mg and 240 mg. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Venous Thromboembolic Events (VTE): Prophylactic anticoagulation is recommended for the first four months of treatment. Monitor for signs and symptoms of VTE and treat as medically appropriate. Withhold LAZCLUZE and amivantamab based on severity. Once anticoagulant treatment has been initiated, resume LAZCLUZE and amivantamab at the same dose at the discretion of the healthcare provider. Permanently discontinue amivantamab and continue LAZCLUZE for recurrent VTE despite therapeutic anticoagulation. (2.4, 5.1)
- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis: Monitor for new or worsening symptoms indicative of ILD/pneumonitis. Withhold LAZCLUZE and amivantamab in patients with suspected ILD/pneumonitis and permanently discontinue if ILD/pneumonitis is confirmed. (2.4, 5.2)
- Dermatologic Adverse Reactions: May cause severe rash including acneiform dermatitis. Administer alcohol-free emollient cream and encourage patients to limit sun exposure during and for 2 months after treatment to reduce the risk of dermatologic reactions. Withhold, reduce the dose or permanently discontinue LAZCLUZE and amivantamab based on severity. (2.4, 5.3)
- Ocular Adverse Reactions: Promptly refer patients with new or worsening signs and symptoms of ocular adverse reactions, including keratitis, to an ophthalmologist for evaluation. Withhold, reduce the dose, or permanently discontinue amivantamab and continue LAZCLUZE based on severity. (5.4)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise patients of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.5, 8.1, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

LAZCLUZE in Combination with Amivantamab

- The most common adverse reactions (≥ 20%) were rash, nail toxicity, infusion-related reaction (amivantamab), musculoskeletal pain, edema, stomatitis, VTE, paresthesia, fatigue, diarrhea, constipation, COVID-19, hemorrhage, dry skin, decreased appetite, pruritus, nausea, and ocular toxicity. (6.1)
- The most common Grade 3 or 4 laboratory abnormalities (≥ 2%) were decreased albumin, decreased sodium, increased ALT, decreased potassium, decreased hemoglobin, increased AST, increased GGT, and increased magnesium. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Biotech, Inc. at 1-800-526-7736 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

----------DRUG INTERACTIONS----------

Strong and moderate CYP3A4 inducers: Avoid concomitant use. (7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 08/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage and Administration
2.3 Concomitant Medications
2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Venous Thromboembolic Events
5.2 Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis
5.3 Dermatologic Adverse Reactions
5.4 Ocular Toxicity
5.5 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on LAZCLUZE
7.2 Effect of LAZCLUZE on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Reference ID: 5433784

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

LAZCLUZE, in combination with amivantamab, is indicated for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 L858R substitution mutations, as detected by an FDA-approved test *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for the first-line treatment of NSCLC with LAZCLUZE, in combination with amivantamab, based on the presence of EGFR exon 19 deletions or exon 21 L858R substitution mutations in tumor or plasma specimens *[see Clinical Studies (14)]*. If these mutations are not detected in a plasma specimen, test tumor tissue. Information on FDA-approved tests is available at: *http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics*.

2.2 Recommended Dosage and Administration

Recommended Dosage and Administration

The recommended dosage of LAZCLUZE is 240 mg orally once daily administered in combination with amivantamab with or without food. Swallow LAZCLUZE tablets whole. Do not crush, split, or chew. Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity.

Administer LAZCLUZE any time prior to amivantamab when given on the same day. Refer to the amivantamab prescribing information for recommended amivantamab dosing information.

Missed Dose

If a patient misses a dose of LAZCLUZE within 12 hours, instruct patients to take the missed dose. If more than 12 hours has passed since the dose was to be given, instruct the patient to take the next dose at its scheduled time.

Vomiting

If vomiting occurs any time after taking LAZCLUZE, instruct the patient to take the next dose at its next regularly scheduled time.

2.3 Concomitant Medications

When initiating treatment with LAZCLUZE in combination with amivantamab, administer anticoagulant prophylaxis to prevent venous thromboembolic events (VTE) for the first four months of treatment *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. If there are no signs or symptoms of VTE during the first four months of treatment, consider discontinuation of anticoagulant prophylaxis at the discretion of the healthcare provider.

When initiating treatment with LAZCLUZE in combination with amivantamab, administer alcohol-free (e.g., isopropanol-free, ethanol-free) emollient cream and encourage patients to limit sun exposure during and for 2 months after treatment, to wear protective clothing and use broad-

spectrum UVA/UVB sunscreen to reduce the risk of dermatologic adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Consider prophylactic measures (e.g., use of oral antibiotics) to reduce the risk of dermatologic adverse reactions.

2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions

The recommended LAZCLUZE dose reductions for adverse reactions are presented in Table 1.

Table 1: Recommended Dose Reductions for Adverse Reactions for LAZCLUZE

Dose at which the adverse reaction occurred	1st Dose Reduction	2nd Dose Reduction	3rd Dose Reduction
240 mg once daily (one 240 mg tablet)	160 mg once daily (two 80 mg tablets)	80 mg once daily (one 80 mg tablet)	Discontinue LAZCLUZE

The recommended management and dosage modifications of LAZCLUZE for specific adverse reactions are presented in Table 2. Refer to the amivantamab prescribing information for information about dosage modifications for amivantamab.

Table 2: Recommended Management and Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	Dosage Modification
Venous Thromboembolic Events (VTE) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Grade 2 or 3	• Withhold LAZCLUZE and amivantamab. • Administer anticoagulant treatment as clinically indicated. • Once anticoagulant treatment has been initiated, resume LAZCLUZE and amivantamab at the same dose level, at the discretion of the healthcare provider.
	Grade 4 or recurrent Grade 2 or 3 despite therapeutic level anticoagulation	• Withhold LAZCLUZE and permanently discontinue amivantamab. • Administer anticoagulant treatment as clinically indicated. • Once anticoagulant treatment has been initiated, treatment can continue with LAZCLUZE at the same dose level at the discretion of the healthcare provider.
Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Any Grade	• Withhold LAZCLUZE and amivantamab if ILD/pneumonitis is suspected. • Permanently discontinue LAZCLUZE and amivantamab if ILD/pneumonitis is confirmed.
Dermatologic Adverse Reactions (including dermatitis acneiform, pruritus, dry skin) *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	Grade 1	• Initiate supportive care management.
	Grade 2	• Initiate supportive care management. • If there is no improvement after 2 weeks, reduce amivantamab dose and continue LAZCLUZE at the same dose. • Reassess every 2 weeks, if no improvement, reduce LAZCLUZE dose until ≤ Grade 1 (Table 1), then may resume previous dose of LAZCLUZE at the discretion of the healthcare provider.
	Grade 3	• Withhold LAZCLUZE and amivantamab. • Initiate supportive care management. • Upon recovery to ≤ Grade 2, resume LAZCLUZE at the same dose or consider dose reduction, resume amivantamab at a reduced dose.

		• If there is no improvement within 2 weeks, permanently discontinue both LAZCLUZE and amivantamab.
	Grade 4 (including severe bullous, blistering or exfoliating skin conditions)	• Initiate supportive care management. • Permanently discontinue amivantamab. • Withhold LAZCLUZE until recovery ≤ Grade 2 or baseline. • Upon recovery to ≤ Grade 2, resume LAZCLUZE at a reduced dose at the discretion of the healthcare provider.
Other Adverse Reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 3-4	• Withhold LAZCLUZE and amivantamab until the adverse reaction resolves to ≤ Grade 1 or baseline. • Resume both drugs at a reduced dose or LAZCLUZE alone. • Consider permanently discontinuing both LAZCLUZE and amivantamab if recovery does not occur within 4 weeks.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets

- 80 mg tablets: yellow, oval film-coated tablet, debossed with "LZ" on one side and "80" on the other side. Each tablet contains 80 mg of lazertinib.
- 240 mg tablets: reddish purple, oval film-coated tablet, debossed with "LZ" on one side and "240" on the other side. Each tablet contains 240 mg of lazertinib.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Venous Thromboembolic Events

LAZCLUZE in combination with amivantamab can cause serious and fatal venous thromboembolic events (VTE), including deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). The majority of these events occurred during the first four months of therapy *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In MARIPOSA *[see Adverse Reactions (6.1)]*, VTE occurred in 36% of patients receiving LAZCLUZE in combination with amivantamab, including Grade 3 in 10% and Grade 4 in 0.5% of patients. On-study VTEs occurred in 1.2% of patients (n=5) while receiving anticoagulation therapy. There were two fatal cases of VTE (0.5%), 7% of patients had VTE leading to dose interruptions of LAZCLUZE, 0.5% of patients had VTE leading to dose reductions of LAZCLUZE, and 1.9% of patients permanently discontinued LAZCLUZE due to VTE. The median time to onset of VTEs was 84 days (range: 6 to 777).

Administer prophylactic anticoagulation for the first four months of treatment *[see Dosage and Administration (2.3)]*. The use of Vitamin K antagonists is not recommended. Monitor for signs and symptoms of VTE and treat as medically appropriate.

Withhold LAZCLUZE and amivantamab based on severity *[see Dosage and Administration (2.4)]*. Once anticoagulant treatment has been initiated, resume LAZCLUZE and amivantamab at the same dose level at the discretion of the healthcare provider. In the event of VTE recurrence despite therapeutic anticoagulation, permanently discontinue amivantamab. Continue treatment with LAZCLUZE at the same dose level at the discretion of the healthcare provider *[see Dosage and Administration (2.4)]*. Refer to the amivantamab prescribing information for recommended amivantamab dosage modification.

5.2 Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis

LAZCLUZE in combination with amivantamab can cause interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis.

In MARIPOSA *[see Adverse Reactions (6.1)],* ILD/pneumonitis occurred in 3.1% of patients treated with LAZCLUZE in combination with amivantamab, including Grade 3 in 1.0% and Grade 4 in 0.2% of patients. There was one fatal case (0.2%) of ILD/pneumonitis and 2.9% of patients permanently discontinued LAZCLUZE and amivantamab due to ILD/pneumonitis *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Monitor patients for new or worsening symptoms indicative of ILD/pneumonitis (e.g., dyspnea, cough, fever). Immediately withhold LAZCLUZE and amivantamab in patients with suspected ILD/pneumonitis and permanently discontinue if ILD/pneumonitis is confirmed *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.3 Dermatologic Adverse Reactions

LAZCLUZE in combination with amivantamab can cause severe rash including dermatitis acneiform, pruritus and dry skin.

In MARIPOSA *[see Adverse Reactions (6.1)]*, rash occurred in 86% of patients treated with LAZCLUZE in combination with amivantamab, including Grade 3 in 26% of patients. The median time to onset of rash was 14 days (range: 1 to 556 days). Rash leading to dose reduction of LAZCLUZE occurred in 19% of patients, rash leading to dose interruption of LAZCLUZE occurred in 30% of patients, and LAZCLUZE was permanently discontinued due to rash in 1.7% of patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

When initiating treatment with LAZCLUZE in combination with amivantamab, administer alcohol-free (e.g., isopropanol-free, ethanol-free) emollient cream to reduce the risk of dermatologic adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Instruct patients to limit sun exposure during and for 2 months after treatment with LAZCLUZE in combination with amivantamab. Advise patients to wear protective clothing and use broad-spectrum UVA/UVB sunscreen.

Consider prophylactic measures (e.g., use of oral antibiotics) to reduce the risk of dermatologic adverse reactions. If skin reactions develop, administer topical corticosteroids and topical and/or oral antibiotics. For Grade 3 reactions, administer oral steroids and consider dermatologic

consultation. Promptly refer patients presenting with severe rash, atypical appearance or distribution, or lack of improvement within 2 weeks to a dermatologist. Withhold, reduce the dose or permanently discontinue LAZCLUZE and amivantamab based on severity *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.4 Ocular Toxicity

LAZCLUZE, in combination with amivantamab, can cause ocular toxicity, including keratitis.

In MARIPOSA *[see Adverse Reactions (6.1)]*, ocular toxicity occurred in 16% of patients treated with LAZCLUZE in combination with amivantamab, including Grade 3 or 4 ocular toxicity in 0.7% of patients. Promptly refer patients presenting with new or worsening eye symptoms to an ophthalmologist. Withhold, reduce the dose or permanently discontinue amivantamab and continue LAZCLUZE based on severity *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.5 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, LAZCLUZE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman**.** In animal reproduction studies, oral administration of lazertinib to pregnant animals during the period of organogenesis resulted in reduced embryo-fetal survival and fetal body weight in rats and malformations in rabbits at exposures approximately 4 and 0.5 times, respectively, the human exposure at the recommended dose of 240 mg/day based on AUC.

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LAZCLUZE and for 3 weeks after the last dose. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LAZCLUZE and for 3 weeks after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].*

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Venous Thromboembolic Events *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Interstitial Lung Disease/Pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Dermatologic Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Ocular Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data described in WARNINGS AND PRECAUTIONS and below reflect exposure to LAZCLUZE in combination with amivantamab in 421 previously untreated patients with locally

advanced or metastatic NSCLC whose tumors have EGFR exon 19 deletions or exon 21 L858R substitution mutations in MARIPOSA *[see Clinical Studies (14)]*. Patients received LAZCLUZE 240 mg orally once daily in combination with amivantamab intravenously at 1,050 mg (for patients < 80 kg) or 1,400 mg (for patients ≥ 80 kg) once weekly for 4 weeks, then every 2 weeks thereafter starting at week 5. Among the 421 patients who received LAZCLUZE in combination with amivantamab, 84% were exposed to LAZCLUZE for ≥ 6 months and 73% were exposed to LAZCLUZE for > 1 year.

The median age of patients who received LAZCLUZE in combination with amivantamab was 64 years (25 to 88); 64% were female; 59% were Asian, 38% were White, 1.7% were American Indian or Alaska Native, 0.7% were Black or African American, 1% were of unknown or other races; 13% were Hispanic or Latino; 67% had Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 1, 33% had ECOG PS of 0; 60% had EGFR exon 19 deletions, and 40% had EGFR exon 21 L858R substitution mutations.

Serious adverse reactions occurred in 49% of patients who received LAZCLUZE in combination with amivantamab. Serious adverse reactions occurring in ≥ 2% of patients included VTE (11%), pneumonia (4%), rash and ILD/pneumonitis (2.9% each), COVID-19 (2.4%), and pleural effusion and infusion-related reaction (amivantamab) (2.1% each). Fatal adverse reactions occurred in 7% of patients who received LAZCLUZE in combination with amivantamab due to death not otherwise specified (1.2%); sepsis and respiratory failure (1% each); pneumonia, myocardial infarction, and sudden death (0.7% each); cerebral infarction, pulmonary embolism (PE), and COVID-19 infection (0.5% each); and ILD/pneumonitis, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and cardiopulmonary arrest (0.2% each).

Permanent discontinuation of LAZCLUZE due to an adverse reaction occurred in 21% of patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of LAZCLUZE in ≥ 1% of patients included ILD/pneumonitis, pneumonia, VTE, rash, respiratory failure, and sudden death.

Dosage interruption of LAZCLUZE due to an adverse reaction occurred in 72% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption in ≥ 5% of patients were rash, nail toxicity, COVID-19, VTE, increased ALT, and increased AST.

Dose reductions of LAZCLUZE due to an adverse reaction occurred in 42% of patients. Adverse reactions requiring LAZCLUZE dose reductions in ≥ 5% of patients were rash and nail toxicity.

The most common adverse reactions (≥ 20%) were rash, nail toxicity, infusion-related reaction (amivantamab), musculoskeletal pain, edema, stomatitis, VTE, paresthesia, fatigue, diarrhea, constipation, COVID-19, hemorrhage, dry skin, decreased appetite, pruritus, nausea, and ocular toxicity. The most common Grade 3 or 4 laboratory abnormalities (≥ 2%) were decreased albumin, decreased sodium, increased ALT, decreased potassium, decreased hemoglobin, increased AST, increased GGT, and increased magnesium.

Table 3 summarizes the adverse reactions (≥ 10%) in MARIPOSA.

Table 3: Adverse Reactions (≥ 10%) in Patients with NSCLC with Exon 19 Deletion or Exon 21 L858R Substitution Mutations in MARIPOSA

Adverse Reaction	LAZCLUZE in combination with amivantamab (N=421)		Osimertinib (N=428)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash*	86	26	48	1.2
Nail toxicity*	71	11	34	0.7
Dry skin*	25	1	18	0.2
Pruritus	24	0.5	17	0.2
Injury, poisoning and procedural complications				
Infusion-related reaction†	63	6	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain*	47	2.1	39	1.9
Gastrointestinal disorders				
Stomatitis*	43	2.4	27	0.5
Diarrhea*	31	2.6	45	0.9
Constipation	29	0	13	0
Nausea	21	1.2	14	0.2
Vomiting	12	0.5	5	0
Abdominal pain*	11	0	10	0
Hemorrhoids	10	0.2	2.1	0.2
General disorders and administration site conditions				
Edema*	43	2.6	8	0
Fatigue*	32	3.8	20	1.9
Pyrexia	12	0	9	0
Vascular disorders				
Venous thromboembolism*	36	11	8	2.8
Hemorrhage*	25	1	13	1.2
Nervous system disorders				
Paresthesia*	35	1.7	10	0.2
Dizziness*	14	0	10	0
Headache*	13	0.2	13	0
Infections and infestations				
COVID-19	26	1.7	24	1.4
Conjunctivitis	11	0.2	1.6	0
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	24	1	18	1.4
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Cough*	19	0	23	0
Dyspnea*	14	1.7	17	3.5
Eye disorders				
Ocular toxicity*	16	0.7	7	0
Psychiatric disorders				
Insomnia	10	0	11	0

* Grouped terms

† Applicable only to amivantamab

Clinically relevant adverse reactions occurring in < 10% of patients who received LAZCLUZE in combination with amivantamab included ILD/pneumonitis (3.1%).

Table 4 summarizes the laboratory abnormalities in MARIPOSA.

Table 4: Select Laboratory Abnormalities (≥ 20%) That Worsened from Baseline in Patients with NSCLC with EGFR Exon 19 Deletion or Exon 21 L858R Substitution Mutations in MARIPOSA[+]

Laboratory Abnormality	LAZCLUZE in combination with amivantamab (N=421)		Osimertinib (N=428)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Chemistry				
Decreased albumin	89	8	22	0.2
Increased ALT	65	7	29	2.6
Increased AST	52	3.8	36	1.9
Increased alkaline phosphatase	45	0.5	15	0.5
Decreased calcium (corrected)	41	1.4	27	0.7
Increased GGT	39	2.6	24	1.9
Decreased sodium	38	7	35	5
Decreased potassium	30	5	15	1.2
Increased creatinine	26	0.7	35	0.7
Decreased magnesium	25	0.7	10	0.2
Increased magnesium	12	2.6	20	4.8
Hematology				
Decreased platelet count	52	0.7	57	1.4
Decreased hemoglobin	47	3.8	56	1.9
Decreased white blood cell	38	1.0	66	0.7
Decreased neutrophils	15	1.4	33	1.4

[+] The denominator used to calculate the rate is the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value for the specific lab test.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on LAZCLUZE

CYP3A4 Inducers

Avoid concomitant use of LAZCLUZE with strong and moderate CYP3A4 inducers. Consider an alternate concomitant medication with no potential to induce CYP3A4.

Lazertinib is a CYP3A4 substrate. Concomitant use with a strong or moderate CYP3A4 inducer decreased lazertinib concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce the efficacy of lazertinib.

7.2 Effect of LAZCLUZE on Other Drugs

Certain CYP3A4 Substrates

Monitor for adverse reactions associated with a CYP3A4 substrate where minimal concentration changes may lead to serious adverse reactions, as recommended in the approved product labeling for the CYP3A4 substrate.

Lazertinib is a weak CYP3A4 inhibitor. Concomitant use of LAZCLUZE increased concentrations of CYP3A4 substrates *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of adverse reactions related to these substrates.

Certain BCRP Substrates

Monitor for adverse reactions associated with a BCRP substrate where minimal concentration changes may lead to serious adverse reactions, as recommended in the approved product labeling for the BCRP substrate.

Lazertinib is a BCRP inhibitor. Concomitant use of LAZCLUZE increased concentrations of BCRP substrates *[see Clinical Pharmacology (12.3)],* which may increase the risk of adverse reactions related to these substrates.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, LAZCLUZE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of LAZCLUZE in pregnant women to inform a drug-associated risk. Oral administration of lazertinib to pregnant animals during the period of organogenesis resulted in reduced embryo-fetal survival and fetal body weight in rats and malformations in rabbits at exposures approximately 4 and 0.5 times, respectively, the human exposure at the recommended dose of 240 mg/day based on AUC *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study, pregnant rats received oral doses of 7.5, 30, or 60 mg/kg/day of lazertinib during the period of organogenesis (gestation day 6 to 17). Lazertinib decreased fetal body weights in association with maternal toxicity at 60 mg/kg/day (approximately 4 times the human exposure at the recommended dose of 240 mg/day based on AUC). In a dose range-finding embryo-fetal development study, oral administration of a higher dose of lazertinib (75 mg/kg/day) to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in increased post-implantation loss. In an embryo-fetal development study in rabbits, pregnant animals received oral doses of 5, 25, or 45 mg/kg/day of lazertinib during the period of organogenesis (gestation day 7 to 19). Lazertinib caused maternal toxicity (reduced body weight and food consumption leading to moribund condition and early termination) and an increase in the incidence of skeletal malformations in the vertebra and skull (fused maxillary process/zygomatic arch) at 45 mg/kg/day (approximately 0.5 times the human exposure at the recommended dose of 240 mg/day based on AUC).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of lazertinib or its metabolites in human milk or their effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with LAZCLUZE and for 3 weeks after the last dose. Refer to the amivantamab prescribing information for lactation information during treatment with amivantamab.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on animal data and its mechanism of action, LAZCLUZE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating LAZCLUZE.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LAZCLUZE and for 3 weeks after the last dose. Refer to the amivantamab prescribing information for recommended duration of contraception during treatment with amivantamab.

Males

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LAZCLUZE and for 3 weeks after the last dose.

Infertility

Based on findings in animals, LAZCLUZE may impair fertility in females and males of reproductive potential. The effects on female fertility were reversible. The effects on male testes in animal studies were not reversible within a 2-week recovery period *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of LAZCLUZE in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 421 patients with locally advanced or metastatic NSCLC treated with LAZCLUZE in combination with amivantamab in MARIPOSA, 45% were 65 years and older and 12% were 75 years and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between patients aged 65 and older and younger patients.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate renal impairment (eGFR 30 – 89 mL/min) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

LAZCLUZE has not been studied in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (eGFR < 30 mL/min).

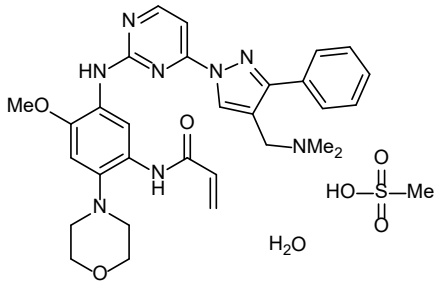
8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is recommended in patients with mild (total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or total bilirubin ≤ 1.5×ULN and any AST) or moderate (total bilirubin ≤ 1.5 to 3 × ULN and any AST) hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

LAZCLUZE has not been studied in patients with severe hepatic impairment (total bilirubin > 3×ULN and any AST).

11 DESCRIPTION

LAZCLUZE™ tablets contain lazertinib, a kinase inhibitor for oral use. Lazertinib is present as lazertinib mesylate hydrate with a molecular weight of 668.77 and molecular formula of $C_{30}H_{34}N_8O_3 \cdot CH_4O_3S \cdot H_2O$. The chemical name is *N*-[5-[[4-[4-[(Dimethylamino)methyl]-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl]pyrimidin-2-yl]amino]-4-methoxy-2-(morpholin-4-yl)phenyl]acrylamide methanesulfonate hydrate (1:1:1). Lazertinib mesylate hydrate is soluble or practically insoluble in aqueous media, and slightly soluble to freely soluble in organic solvents over a wide range of pH values. The structural formula is:



LAZCLUZE (lazertinib) film-coated tablets contain 80 mg or 240 mg of lazertinib, equivalent to 93.86 and 281.58 mg lazertinib mesylate (calculated on anhydrous basis), respectively. The inactive ingredients are croscarmellose sodium, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, and silica hydrophobic colloidal. The tablet coating consists of glycerol monocaprylocaprate type I, iron oxide black (in 240 mg strength tablets), iron oxide red (in 240 mg strength tablets), iron oxide yellow (in 80 mg strength tablets), macrogol (PEG) polyvinyl alcohol graft copolymer, polyvinyl alcohol- partially hydrolyzed, talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Lazertinib is a kinase inhibitor of epidermal growth factor receptor (EGFR) that inhibits EGFR exon 19 deletions and exon 21 L858R substitution mutations at lower concentrations than wild-type EGFR. In human NSCLC cells and mouse xenograft models of EGFR exon 19 deletions or EGFR L858R substitution mutations, lazertinib demonstrated anti-tumor activity. Treatment with lazertinib in combination with amivantamab increased in vivo anti-tumor activity compared to either agent alone in a mouse xenograft model of human NSCLC with an EGFR L858R mutation.

12.2 Pharmacodynamics

The exposure-response relationship and time-course of pharmacodynamic response of lazertinib have not been fully characterized.

Cardiac Electrophysiology

At a dose of 320 mg (1.3 times the approved recommended dosage) once daily, a mean increase in the QTc interval > 20 ms is unlikely.

12.3 Pharmacokinetics

Lazertinib pharmacokinetics are presented as mean (CV%) for descriptive parameters unless otherwise specified.

Lazertinib maximum plasma concentration (C_{max}) and area under plasma concentration time curve (AUC) increased dose proportionally from 20 mg to 320 mg (0.08 to 1.3 times the approved recommended dosage) following a single administration and once daily administration. Lazertinib steady state plasma exposure was achieved by day 15 with approximately 2-fold accumulation for AUC.

Absorption

The median time to reach C_{max} is from 2 to 4 hours.

Effect of Food

A high-fat meal (800 to 1000 kcal, approximately 50% fat) did not have a clinically significant effect on lazertinib pharmacokinetics compared to that under fasted conditions.

Distribution

The mean apparent volume of distribution is 2680 L (51%).

Lazertinib is approximately 99.2% bound to human plasma proteins.

Elimination

The mean terminal half-life is 3.7 days (56%).

The mean apparent clearance is 36.4 L/h (47%).

Metabolism

Lazertinib is primarily metabolized by glutathione conjugation, either enzymatic via glutathione-S-transferase (GST) or non-enzymatic, as well as by CYP3A4.

Excretion

Following a single oral dose of radiolabeled lazertinib, approximately 86% of the dose was recovered in feces (< 5% as unchanged) and 4% in urine (< 0.2% as unchanged).

Specific Populations

No clinically significant differences in pharmacokinetics of lazertinib were observed based on age (21 to 88 years), sex, body weight (28 to 122 kg), race (White, Asian, Black or African American), ethnicity (Hispanic/Latino or not Hispanic/Latino), baseline laboratory assessments (creatinine clearance, albumin, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase), mild or moderate renal impairment (eGFR 30 to 89 mL/min, estimated by CKD-EPI equation), mild [total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or total bilirubin ≤ 1.5 times ULN and any AST] or moderate [total bilirubin ≤ 1.5 to 3 × ULN and any AST] hepatic impairment, ECOG performance status, EGFR mutation type, initial diagnosis cancer stage, prior therapies, brain metastasis, and history of smoking.

The effect of severe renal impairment (eGFR 15 to 29 mL/min), end-stage renal disease (eGFR < 15 mL/min) or severe hepatic impairment (total bilirubin > 3 times ULN with any AST) on the pharmacokinetics of lazertinib has not been studied.

GSTM1 Genotype

Patients with at least one GSTM1 normal function allele have 44% lower systemic levels of lazertinib compared with those with the two GSTM1 no-function alleles (i.e., no enzyme activity). No clinically significant differences in safety or efficacy were observed as a function of GSTM1 genotype in patients receiving LAZCLUZE in combination with amivantamab.

Drug Interactions

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Effect of CYP3A4 inducers on lazertinib:

Concomitant use of rifampin (strong CYP3A4 inducer) with LAZCLUZE decreased lazertinib C_{max} by 72% and AUC by 83%.

Concomitant use of efavirenz (moderate CYP3A4 inducer) with LAZCLUZE is predicted to decrease lazertinib steady state C_{max} by at least 32% and AUC by at least 44%.

The effect of concomitant use of weak CYP3A4 inducers on lazertinib C_{max} or AUC is unknown.

Effect of strong CYP3A4 inhibitors on lazertinib:

Concomitant use of itraconazole (strong CYP3A4 inhibitor) with LAZCLUZE increased lazertinib C_{max} by 1.2-fold and AUC by 1.5-fold.

Effect of gastric acid reducing agents on lazertinib:

No clinically significant differences in lazertinib C_{max} and AUC were observed when used concomitantly with gastric acid reducing agents.

Effect of lazertinib on certain CYP3A4 substrates:

Concomitant use of LAZCLUZE increased midazolam (CYP3A4 substrate) C_{max} by 1.4-fold and AUC by 1.5-fold.

Effect of lazertinib on BCRP substrates:

Concomitant use of LAZCLUZE increased rosuvastatin (BCRP substrate) C_{max} by 2.2-fold and AUC by 2-fold.

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of the following were observed or predicted when used concomitantly with lazertinib: metformin (OCT1 substrate) or raltegravir (UGT1A1 substrate).

In Vitro Studies

Lazertinib inhibits CYP3A4, UGT1A1, BCRP and OCT1. Lazertinib does not induce CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with lazertinib.

Lazertinib was not genotoxic in an in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay, an in vitro chromosomal aberration assay, or an in vivo micronucleus assay in rats.

In a dedicated fertility and early embryonic development study, male and female rats received oral doses of 7.5, 15, or 30 mg/kg/day of lazertinib. Males were dosed for 10 weeks (29 days prior to pairing, during mating period and continuing post-pairing). Females were dosed for 15 days prior to pairing, during mating period and up to Gestation Day 7. Lazertinib did not have clear effects on estrous cyclicity, mating, fertility, or sperm parameters, but induced an increase in post-implantation loss and decreased number of live fetuses at 30 mg/kg/day (approximately 1.2 times the recommended human dose of 240 mg based on body surface area). In repeat-dose oral general toxicology studies up to 13-weeks duration, lazertinib induced histologic tubular degeneration in the testis; cellular lumen debris, degeneration/necrosis, and reduced sperm in the epididymis; decreased corpora lutea in the ovary; and atrophy in the uterus and vagina. These effects were observed at exposures approximately equivalent to the human exposure at the recommended dose of 240 mg in males, and at exposures approximately 2 times the human exposure at the recommended dose of 240 mg dose in females. Findings in female reproductive organs were reversible. The tubular degeneration in the testis observed in rats at exposures approximately 4 times the human exposure at the recommended dose was not reversible within a 2-week recovery period.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In repeat-dose oral general toxicology studies up to 13-weeks duration in rats and dogs, lazertinib induced multi-organ histologic hyperplasia at exposures approximately equivalent or greater to the human exposure at the recommended dose of 240 mg. Hyperplasia was not reversible in the mandibular lymph node in the 4-week rat study. In rats, lazertinib induced renal toxicity characterized by histologic hyperplasia and inflammation in the kidney at doses ≥ 25 mg/kg (approximately 0.9 times the human exposure at the recommended dose of 240 mg/day based on AUC), along with increased urea nitrogen and histologic papillary necrosis, tubule degeneration/regeneration, and tubule dilatation at exposures approximately 4.4 times the human exposure at the recommended dose of 240 mg/day based on AUC. Increased urea nitrogen, papillary necrosis, and tubule dilatation showed evidence of recovery. In the 13-week toxicology study in dogs, one high dose animal exhibited unilateral tubule cell renal carcinoma at 8 mg/kg/day (approximately 2 times the human exposure at the recommended dose of 240 mg/day based on AUC). Other renal findings in high dose dogs included tubule degeneration/regeneration and infarct, which showed evidence of recovery. In the 4-week toxicology study, lazertinib induced cardiac toxicity in two dogs characterized by histologic findings in the heart (degeneration/necrosis of the myocardium and vessels, fibrosis, hemorrhage, thrombus, mixed cell/vessel inflammation) at 20 mg/kg (approximately 4.8 times the clinical AUC at the 240 mg human dose). One of these dogs also exhibited increased cardiac troponin I and premature ventricular complexes. These cardiac findings were not seen after a 2-week recovery period.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of LAZCLUZE, in combination with amivantamab, was evaluated in MARIPOSA [NCT04487080], a randomized, active-controlled, multicenter trial. Eligible patients were required to have untreated locally advanced or metastatic NSCLC with either exon 19 deletions or exon 21 L858R substitution EGFR mutations identified by local testing, not amenable to curative therapy. Patients with asymptomatic or previously treated and stable intracranial metastases were eligible to enroll.

Patients were randomized (2:2:1) to receive LAZCLUZE in combination with amivantamab (N=429), osimertinib monotherapy (N=429), or LAZCLUZE monotherapy (an unapproved regimen for NSCLC) until disease progression or unacceptable toxicity. The evaluation of efficacy for the treatment of untreated metastatic NSCLC relied upon comparison between:

- LAZCLUZE administered at 240 mg orally once daily in combination with amivantamab administered intravenously at 1050 mg (for patients < 80 kg) or 1400 mg (for patients ≥ 80 kg) once weekly for 4 weeks, then every 2 weeks thereafter starting at week 5.
- Osimertinib administered at a dose of 80 mg orally once daily.

Randomization was stratified by EGFR mutation type (exon 19 deletion or exon 21 L858R substitution mutation), Asian race (yes or no), and history of brain metastasis (yes or no). Tumor assessments were performed every 8 weeks for 30 months, and then every 12 weeks until disease progression.

The major efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) as assessed by blinded independent central review (BICR). Additional efficacy outcome measures included overall survival (OS), overall response rate (ORR) and duration of response (DOR).

A total of 858 patients were randomized between the two study arms, 429 to the LAZCLUZE in combination with amivantamab arm and 429 to the osimertinib arm. The median age was 63 (range: 25–88) years; 61% were female; 58% were Asian, and 38% were White, 1.6% were American Indian or Alaska Native, 0.8% were Black or African American, 0.2% were Native Hawaiian or other Pacific Islander, 0.6% were unknown race or multiple races; and 12% were Hispanic or Latino. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status was 0 (34%) or 1 (66%); 69% never smoked; 41% had prior brain metastases; and 89% had Stage IV cancer at initial diagnosis. Sixty percent of patients had tumors harboring exon 19 deletions and the remaining 40% had exon 21 L858R substitution mutations.

Among the 858 patients with EGFR exon 19 deletion or L858R substitution mutations that were randomized between the amivantamab plus LAZCLUZE arm versus the osimertinib arm, available tissue samples from 544 (63%) patients had evaluable results when tested retrospectively using the cobas EGFR Mutation Test v2. Of the 544 patients with evaluable results, 527 (97%) patients were positive for EGFR exon 19 deletion or L858R substitution mutations, while 17 (3%) patients were negative. Available plasma samples from patients were retrospectively tested using an FDA-approved test to confirm the biomarker status.

The trial demonstrated a statistically significant improvement in PFS by BICR assessment for LAZCLUZE in combination with amivantamab compared to osimertinib.

Efficacy results are provided in Table 5.

Table 5: Efficacy Results in MARIPOSA by BICR Assessment

	LAZCLUZE in combination with amivantamab (N=429)	**Osimertinib (N=429)**
Progression-free survival (PFS)		
Number of events (%)	192 (45)	252 (59)
Median, months (95% CI)	23.7 (19.1, 27.7)	16.6 (14.8, 18.5)
HR[1,2] (95% CI); p-value[1,3]	0.70 (0.58, 0.85); p=0.0002	
Overall response rate (ORR)[4]		
ORR, % (95% CI)	78 (74, 82)	73 (69, 78)
Complete response, %	5	3.5
Partial response, %	73	70
Duration of response (DOR)[5]		
Median (95% CI), months	25.8 (20.1, NE)	16.7 (14.8, 18.5)
Patients with DOR ≥ 6 months[6], %	86	85
Patients with DOR ≥ 12 months[6], %	68	57

CI = confidence interval; NE = not estimable

1 Stratified by mutation type (Exon 19del or Exon 21 L858R), prior brain metastases (yes or no), and Asian race (yes or no).

2 Stratified Cox proportional hazards regression.

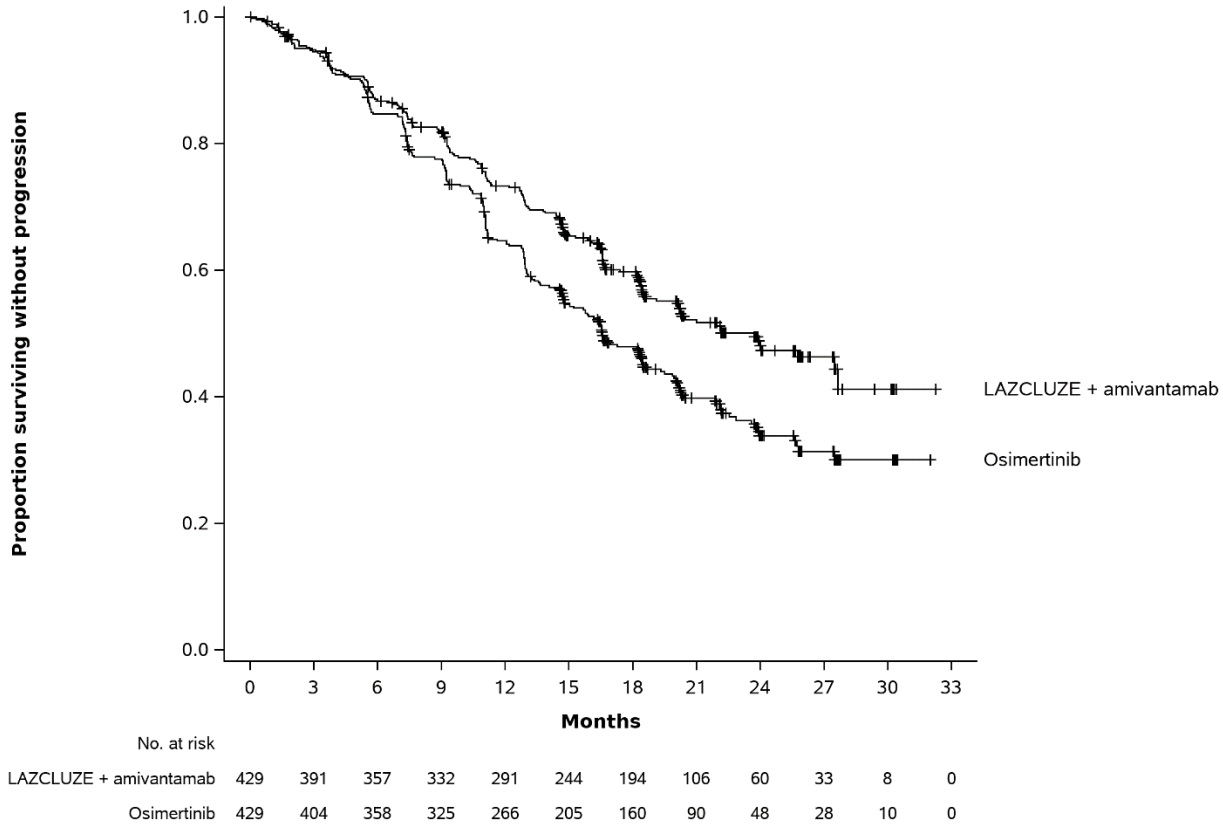
3 Stratified log-rank test.

4 Confirmed responses based on the ITT population.

5 In confirmed responders.

6 Based on observed rates.

Figure 1: Kaplan-Meier curve of PFS in previously untreated NSCLC patients by BICR assessment



While OS results were immature at the current analysis, with 55% of pre-specified deaths for the final analysis reported, no trend towards a detriment was observed.

Out of all randomized patients (n=858), 367 (43%) had baseline intracranial lesions assessed by BICR using modified RECIST. Results of pre-specified analyses of intracranial ORR and DOR by BICR in the subset of patients with intracranial lesions at baseline for the LAZCLUZE in combination with amivantamab arm and the osimertinib arm are summarized in Table 6.

Table 6: Exploratory Analysis of Intracranial ORR and DOR by BICR Assessment in Subjects with Intracranial Lesions at Baseline

	LAZCLUZE in combination with amivantamab (N=180)	**Osimertinib (N=187)**
Intracranial Tumor Response Assessment		
Intracranial ORR[1], % (95% CI)	68 (60, 75)	69 (62, 76)
Complete response, %	55	52
Intracranial DOR[2]		
Number of responders	122	129
Patients with DOR ≥ 12 months[3], %	66	59
Patients with DOR ≥ 18 months[3], %	35	23

CI = confidence interval
[1] Confirmed responses
[2] In confirmed responders
[3] Based on observed rates

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

LAZCLUZE™ (lazertinib) tablets are available in the strengths and packages listed below:

Tablet Strength	Description	Package Configuration	NDC Number
80 mg	Yellow, oval, film-coated, debossed with "LZ" on one side and "80" on the other side	60-count bottle	NDC 57894-080-60
240 mg	Reddish purple, oval, film-coated, debossed with "LZ" on one side and "240" on the other side	30-count bottle	NDC 57894-240-30

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) *[see USP Controlled Room Temperature]*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Venous Thromboembolic Events

Advise patients of the risks of serious and life threatening venous thromboembolic events (VTE), including deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Advise patients that prophylactic anticoagulants are recommended to be used for the first four months of treatment. Advise patients to immediately contact their healthcare provider for signs and symptoms of venous thromboembolism *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Interstitial Lung Disease/Pneumonitis

Advise patients of the risks of interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis. Advise patients to immediately contact their healthcare provider for new or worsening respiratory symptoms *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Dermatologic Adverse Reactions

Advise patients of the risk of dermatologic adverse reactions. Advise patients to apply alcohol-free (e.g., isopropanol-free, ethanol-free) emollient cream to reduce the risk of dermatologic adverse reactions. Advise patients to limit direct sun exposure during and for 2 months after treatment, to use broad-spectrum UVA/UVB sunscreen, and to wear protective clothing during treatment with LAZCLUZE. Consider prophylactic measures (e.g., use of oral antibiotics) to reduce the risk of dermatologic adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Ocular Toxicity

Advise patients of the risk of ocular adverse reactions. Advise patients to contact their ophthalmologist if they develop eye symptoms. Advise discontinuation of contact lenses until symptoms are evaluated *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus, to use effective contraception during treatment with LAZCLUZE and for 3 weeks after the last dose, and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.5), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*. Refer to the amivantamab prescribing information for recommended duration of contraception during treatment with amivantamab.

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LAZCLUZE and for 3 weeks after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with LAZCLUZE and for 3 weeks after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*. Refer to the amivantamab prescribing information for lactation information during treatment with amivantamab.

Infertility

Advise males and females of reproductive potential of the potential risk for impaired fertility with LAZCLUZE *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Product of Belgium

Manufactured for:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044, USA

For patent information: www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2024

PATIENT INFORMATION
LAZCLUZE™ (laz-kluez)
(lazertinib)
tablets, for oral use

What is LAZCLUZE?
LAZCLUZE in combination with amivantamab is a prescription medicine for the first-line treatment of adults with non-small cell lung cancer (NSCLC) that:

- has spread to other parts of the body (metastatic) or cannot be removed by surgery, **and**
- has a certain abnormal epidermal growth factor receptor "EGFR" gene(s).

Your healthcare provider will perform a test to make sure that LAZCLUZE is right for you.
It is not known if LAZCLUZE is safe and effective in children.

Before taking LAZCLUZE, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have a history of lung or breathing problems
- are pregnant or plan to become pregnant. LAZCLUZE can harm your unborn baby.

  Females who are able to become pregnant:
  - Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with LAZCLUZE.
  - You should use effective birth control (contraception) during treatment and for 3 weeks after your last dose of LAZCLUZE.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you might be pregnant during treatment with LAZCLUZE.

  Males who have female partners who are able to become pregnant:
  - You should use effective birth control during treatment and for 3 weeks after your last dose of LAZCLUZE.

- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if LAZCLUZE passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 3 weeks after your last dose of LAZCLUZE.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.
LAZCLUZE may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how LAZCLUZE works.

You should not start or stop any medicine before you talk with your healthcare provider that prescribed LAZCLUZE.

How should I take LAZCLUZE?

- Take LAZCLUZE exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take LAZCLUZE 1-time each day. On the day amivantamab is also given, take LAZCLUZE any time before receiving the amivantamab infusion.
- You can take LAZCLUZE with or without food.
- Swallow LAZCLUZE tablets whole. **Do not** crush, cut, or chew the tablets.
- If you miss a dose of LAZCLUZE and:
  - it has been **less than** 12 hours, take the missed dose.
  - it has been **more than** 12 hours, skip the dose and take your next dose at your regularly scheduled time.

- If you vomit a dose of LAZCLUZE, do not take an extra dose. Take your next dose at your regularly scheduled time.
- LAZCLUZE may be given in combination with other anti-cancer medicines. If you have any questions about these medicines, ask your healthcare provider.

What should I avoid while taking LAZCLUZE?
LAZCLUZE can cause skin reactions. You should limit your time in the sun during and for 2 months after your treatment with LAZCLUZE. Wear protective clothing and use sunscreen during treatment with LAZCLUZE.

What are the possible side effects of LAZCLUZE?
LAZCLUZE may cause serious side effects, including:

- **blood clot problems.** Blood clots in the veins of your legs (deep vein thrombosis) or lungs (pulmonary embolism) are serious, but common, and may lead to death. Your healthcare provider will start you on medicine to prevent blood clots for the first four months of treatment. Tell your healthcare provider right away if you have any signs and symptoms of blood clots, including swelling, pain or tenderness in the leg, sudden unexplained chest pain, or shortness of breath.
- **lung problems.** LAZCLUZE may cause lung problems that may lead to death. Symptoms may be similar to those symptoms from lung cancer. Tell your healthcare provider right away if you get any new or worsening lung symptoms, including shortness of breath, cough, or fever.
- **skin problems.** LAZCLUZE may cause severe rash including redness, raised acne-like bumps, itching, and dry skin. You may use alcohol-free (such as isopropanol-free, ethanol-free) moisturizing cream to reduce the risk of skin problems. Limit sun exposure during and for 2 months after treatment with LAZCLUZE. Wear protective clothing and use sunscreen. Tell your healthcare provider right away if you get any skin reactions. Your healthcare provider may recommend that you start a medicine to prevent skin problems, may treat you with a medicine(s), or send you to see a skin specialist (dermatologist) if you get skin reactions during treatment with LAZCLUZE. **See "What should I avoid while taking LAZCLUZE?"**
- **eye problems.** LAZCLUZE may cause eye problems such as inflamed cornea (front part of your eye). Tell your healthcare provider right away if you get symptoms such as eye redness, eye pain, new or worsening problems with vision, and sensitivity to light.

Your healthcare provider may send you to see an eye specialist (ophthalmologist) if you get eye problems during treatment with LAZCLUZE. You should not use contact lenses until your eye symptoms are checked by a healthcare provider.

The most common side effects of LAZCLUZE in combination with amivantamab include:

- rash
- infected skin around the nail
- infusion-related reaction (amivantamab)
- muscle and joint pain
- sores in the mouth
- swelling of hands, ankles, feet, face, or all of your body
- unusual feeling in the skin (such as tingling or crawling)
- feeling very tired
- diarrhea
- constipation
- COVID-19
- bleeding
- decreased appetite
- itchy skin
- nausea
- changes in certain blood tests

LAZCLUZE may cause fertility problems in males and females, which may affect your ability to have children. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.
Your healthcare provider may temporarily stop, decrease your dose or completely stop your treatment with LAZCLUZE if you have serious side effects.

These are not all of the possible side effects of LAZCLUZE.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store LAZCLUZE?

- Store LAZCLUZE at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep LAZCLUZE and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of LAZCLUZE.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use LAZCLUZE for a condition for which it was not prescribed. Do not give LAZCLUZE to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about LAZCLUZE that is written for health professionals.

What are the ingredients in LAZCLUZE?
Active ingredient: lazertinib mesylate
Inactive ingredients: croscarmellose sodium, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, and silica hydrophobic colloidal. The tablet coating consists of glycerol monocaprylocaprate type I, iron oxide black (in 240 mg strength tablets), iron oxide red (in 240 mg strength tablets), iron oxide yellow (in 80 mg strength tablets), macrogol (PEG) polyvinyl alcohol graft copolymer, polyvinyl alcohol- partially hydrolyzed, talc, and titanium dioxide.

Product of Belgium

Manufactured for: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, USA

For patent information: www.janssenpatents.com
© Johnson & Johnson and its affiliates 2024
For more information, call 1-800-526-7736 or go to www.lazcluze.com

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 08/2024

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lazcluze 80 mg film-coated tablets
Lazcluze 240 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Lazcluze 80 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 80 mg lazertinib (as mesylate monohydrate).

Lazcluze 240 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 240 mg lazertinib (as mesylate monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Lazcluze 80 mg film-coated tablets

Yellow, 14 mm, oval tablet, debossed with “LZ” on one side and “80” on the other side.

Lazcluze 240 mg film-coated tablets

Reddish purple, 20 mm, oval tablet, debossed with “LZ” on one side and “240” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Lazcluze in combination with amivantamab is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with *EGFR* exon 19 deletions or exon 21 L858R substitution mutations.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Lazcluze should be initiated by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

Before initiation of Lazcluze, EGFR mutation-positive status in tumour tissue or plasma specimens must be established using a validated test method. If no mutation is detected in a plasma specimen, tumour tissue should be tested if available in sufficient amount and quality due to the potential for false negative results using a plasma test.

Posology

The recommended dose of Lazcluze is 240 mg once daily in combination with amivantamab.

It is recommended to administer Lazcluze any time prior to amivantamab when given on the same day. Refer to section 4.2 of the amivantamab Summary of Product Characteristics for recommended amivantamab dosing information.

Venous thromboembolic (VTE) events with concomitant use with amivantamab

At the initiation of treatment, prophylactic anticoagulants should be administered to prevent venous thromboembolic (VTE) events in patients receiving Lazcluze in combination with amivantamab. Consistent with clinical guidelines, patients should receive prophylactic dosing of either a direct acting oral anticoagulant (DOAC) or a low molecular weight heparin (LMWH). Use of Vitamin K antagonists is not recommended.

Skin and nail reactions

Patients should be instructed to limit sun exposure during and for 2 months after Lazcluze combination therapy and alcohol-free emollient cream is recommended for dry areas. For further information about prophylaxis for skin and nail reactions, see section 4.4.

Duration of treatment

Treatment should continue until disease progression or unacceptable toxicity.

Missed dose

If a planned dose of Lazcluze is missed, it can be administered within 12 hours. If more than 12 hours have passed since the dose was to be given, the missed dose should **not** be administered and the next dose should be administered per the usual dosing schedule.

Dose modifications

The recommended dose reductions for adverse reactions are presented in Table 1.

Table 1: Recommended Lazcluze dose reductions for adverse reactions

Dose reduction	**Recommended dose**
Initial dose	240 mg once daily
1st dose reduction	160 mg once daily
2nd dose reduction	80 mg once daily
3rd dose reduction	Discontinue Lazcluze

Dose modifications for specific adverse reactions are presented in Table 2.

Refer to section 4.2 of the amivantamab Summary of Product Characteristics for information about dose modifications for amivantamab.

Table 2: Recommended Lazcluze and amivantamab dose modifications for adverse reactions*

Adverse reaction	**Severity**	**Dose modification**
Interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis	Any grade	• Withhold Lazcluze and amivantamab if ILD/pneumonitis is suspected. • Permanently discontinue Lazcluze and amivantamab if ILD/pneumonitis is confirmed.

Venous thromboembolic (VTE) events (see section 4.4)	Events with clinical instability (e.g., respiratory failure or cardiac dysfunction)	• Withhold Lazcluze and amivantamab until the patient is clinically stable. Thereafter, both medicinal products can be resumed at the same dose.
	Recurrent VTE event despite therapeutic level anticoagulation	• Permanently discontinue amivantamab. Treatment can continue with Lazcluze at the same dose.
Skin and nail reactions (see section 4.4)	Grade 1	• Supportive care should be initiated. • Reassess after 2 weeks.
	Grade 2	• Supportive care should be initiated. • If there is no improvement after 2 weeks, reduce amivantamab dose and continue Lazcluze. • Reassess every 2 weeks, if no improvement, reduce Lazcluze dose until ≤ Grade 1 (Table 1).
	Grade 3	• Supportive care should be initiated. • Withhold Lazcluze and amivantamab. • Upon recovery to ≤ Grade 2, resume both medicinal products at the same dose or consider dose reduction, preferentially reducing the dose of amivantamab first. • If there is no improvement within 2 weeks, permanently discontinue both Lazcluze and amivantamab.
	Grade 4 (including severe bullous, blistering or exfoliating skin conditions, e.g., Toxic epidermal necrolysis)	• Permanently discontinue amivantamab and hold Lazcluze. • Withhold Lazcluze until ≤ Grade 2 or baseline. • Upon recovery to ≤ Grade 2, resume Lazcluze at the same dose.
Hepatotoxicity	Grade 3-4	• Withhold Lazcluze and amivantamab. • Upon recovery to ≤ Grade 1, resume both medicinal products at the same dose or consider dose reduction, preferentially reducing the dose of amivantamab first.
Paraesthesia	Grade 3-4	• Supportive care should be initiated. • Withhold Lazcluze until ≤ Grade 1 or baseline. Resume Lazcluze at the same dose or consider dose reduction. • Consider permanently discontinuing Lazcluze if recovery does not occur within 4 weeks.

Diarrhoea	Grade 3	• Supportive care should be initiated. • Withhold Lazcluze and amivantamab. • Upon recovery to ≤ Grade 1, resume both medicinal products at the same dose or consider dose reduction, preferentially reducing the dose of amivantamab first.
	Grade 4	• Supportive care should be initiated. • Withhold Lazcluze and amivantamab. • Upon recovery to ≤ Grade 1, reduce the dose, preferentially reducing the dose of amivantamab first.
Stomatitis	Grade 3-4	• Withhold Lazcluze and amivantamab. • Upon recovery to ≤ Grade 2, resume both medicinal products at the same dose or consider dose reduction, preferentially reducing the dose of amivantamab first.
Other adverse reactions	Grade 3-4	• Withhold Lazcluze and amivantamab until the adverse reaction resolves to ≤ Grade 1 or baseline. • Resume one or both medicinal products, preferentially resuming Lazcluze first at a reduced dose, unless the adverse reaction is strongly suspected to be related to Lazcluze. • Consider permanently discontinuing both Lazcluze and amivantamab if recovery does not occur within 4 weeks.

* Refer to section 4.2 of the amivantamab Summary of Product Characteristics for recommended amivantamab dosing information.

Special populations

Elderly

No dose adjustment is required (see sections 4.8, 5.1 and 5.2).

Renal impairment

Based on population pharmacokinetics (PK) analysis, no dose adjustment is required for patients with mild, moderate or severe renal impairment. Data in patients with severe renal impairment are limited. The PK of lazertinib in patients with end stage renal disease is unknown. Caution is required in patients with end-stage renal disease (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment. The PK of lazertinib in patients with severe hepatic impairment is unknown. Caution is required in patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population

There is no relevant use of lazertinib in the paediatric population for the treatment of non-small cell lung cancer.

Method of administration

Lazcluze is for oral use. The tablets should be swallowed whole with or without food. Tablets should not be crushed, split, or chewed.

If vomiting occurs any time after taking Lazcluze, the next dose should be taken the next day.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Interstitial lung disease/pneumonitis

Interstitial lung disease (ILD) or ILD-like adverse reactions (e.g., pneumonitis), including fatal events, have been reported in patients treated with lazertinib and amivantamab (see section 4.8). Patients with a medical history of ILD, drug-induced ILD, radiation pneumonitis that required steroid treatment, or any evidence of clinically active ILD were excluded from the pivotal clinical study.

Patients should be monitored for symptoms indicative of ILD/pneumonitis (e.g., dyspnoea, cough, fever). If symptoms develop, treatment with Lazcluze should be interrupted pending investigation of these symptoms. Suspected ILD or ILD-like adverse reactions should be evaluated and appropriate treatment should be initiated as necessary. Lazcluze should be permanently discontinued in patients with confirmed ILD or ILD-like adverse reactions (see section 4.2).

Venous thromboembolic (VTE) events

In patients receiving Lazcluze in combination with amivantamab, venous thromboembolic (VTE) events, including deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), including fatal events, were reported (see section 4.8). Consistent with clinical guidelines, patients should receive prophylactic dosing of either a direct acting oral anticoagulant (DOAC) or a low-molecular weight heparin (LMWH). Use of Vitamin K antagonists is not recommended.

Signs and symptoms of VTE events should be monitored. Patients with VTE events should be treated with anticoagulation as clinically indicated. For VTE events associated with clinical instability, treatment should be withheld until the patient is clinically stable. Thereafter, both medicinal products can be resumed at the same dose.

In the event of recurrence despite appropriate anticoagulation, amivantamab should be discontinued. Treatment can continue with Lazcluze at the same dose (see section 4.2).

Skin and nail reactions

Rash (including dermatitis acneiform), pruritus and dry skin occurred in patients treated with lazertinib in combination with amivantamab (see section 4.8). Patients should be instructed to limit sun exposure during and for 2 months after Lazcluze combination therapy. Protective clothing and use of broad-spectrum UVA/UVB sunscreen are advisable. Alcohol-free emollient cream is recommended for dry areas. A prophylactic approach to rash prevention should be considered. This includes prophylactic therapy with an oral antibiotic (e.g., doxycycline or minocycline, 100 mg twice daily) starting on Day 1 for the first 12 weeks of treatment and after completion of oral antibiotic therapy, topical antibiotic lotion to the scalp (e.g., clindamycin 1%) for the next 9 months of treatment.

Non-comedogenic skin moisturiser on the face and whole body (except scalp) and chlorhexidine solution to wash hands and feet should be considered beginning on Day 1 and continued for the first 12 months of treatment.

Prescriptions for additional topical and/or oral antibiotics and topical corticosteroids are recommended to be available at the time of initial dosing to minimise any delay in reactive management should rash develop despite prophylactic treatment. If skin or nail reactions develop, topical corticosteroids and topical and/or oral antibiotics should be administered. For Grade 3 or poorly-tolerated Grade 2 events, systemic antibiotics and oral steroids should also be administered and dermatologic consultation should be considered. Lazcluze should be dose reduced, interrupted, or permanently discontinued based on severity (see section 4.2).

Eye disorders

Eye disorders, including keratitis, occurred in patients treated with lazertinib in combination with amivantamab (see section 4.8). Patients presenting with worsening eye symptoms should promptly be referred to an ophthalmologist and should discontinue use of contact lenses until symptoms are evaluated.

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially "sodium-free".

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Strong CYP3A4 inducers can decrease lazertinib plasma concentrations. Lazertinib may increase the plasma concentrations of CYP3A4 and BCRP substrates.

Agents that may alter lazertinib plasma concentrations

CYP3A4 inducers

The co-administration of multiple doses of rifampicin (strong CYP3A4 inducer) decreased lazertinib C_{max} by 72% and AUC by 83% in healthy subjects. The co-administration of Lazcluze with strong CYP3A4 inducers (e.g. carbamazepine, phenytoin, rifampicin, St. John's wort) should be avoided. The co-administration of Lazcluze with moderate CYP3A4 inducers may also decrease lazertinib plasma concentrations and hence moderate CYP3A4 inducers (e.g. bosentan, efavirenz, modafinil) should be used with caution.

CYP3A4 inhibitors

The co-administration of multiple doses of itraconazole (strong CYP3A4 inhibitor) increased lazertinib C_{max} by 1.19-fold and AUC by 1.46-fold in healthy subjects. No initial dose adjustment is required when Lazcluze is co-administered with CYP3A4 inhibitors.

Gastric acid reducing agents

No clinically relevant differences in lazertinib pharmacokinetics were observed when co-administered with gastric acid reducing agents (proton pump inhibitors and H2-receptor antagonists). No dose adjustments are required when Lazcluze is used with gastric acid reducing agents.

Agents that may have their plasma concentrations altered by Lazcluze

CYP3A4 substrates

The co-administration of multiple doses of 160 mg Lazcluze once daily increased midazolam (CYP3A4 substrate) C_{max} by 1.39-fold and AUC by 1.47-fold. Narrow therapeutic index medicinal products that are CYP3A4 substrates (e.g., cyclosporine, everolimus, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus) should be used with caution, as lazertinib may increase the plasma concentrations of these medicinal products.

BCRP substrates

The co-administration of multiple doses of 160 mg Lazcluze once daily increased rosuvastatin (BCRP substrate) C_{max} by 2.24-fold and AUC by 2.02-fold. Narrow therapeutic index medicinal products that are BCRP substrates (e.g., sunitinib) should be used with caution, as lazertinib may increase the plasma concentrations of these medicinal products.

CYP1A2 substrates

Induction of CYP1A2 cannot be excluded. Therefore, caution is advised when co-administering with substrates of CYP1A2 (e.g., tizanidine).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment and up to 3 weeks after treatment.

Male patients with female partners of reproductive potential should be advised to use effective contraception (e.g., condom) and not donate or store semen during treatment and for 3 weeks after the last dose of lazertinib.

Pregnancy

There are no data from the use of lazertinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (reduced embryo-foetal survival and foetal body weight) (see section 5.3). Based on its mechanism of action and animal data, lazertinib may cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Lazertinib should not be used during pregnancy unless the benefit of treatment of the woman is considered to outweigh potential risks to the foetus. If the patient becomes pregnant while taking this medicinal product the patient should be informed of the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether lazertinib or its metabolites are excreted in human milk or affects milk production. Because the risk to the breast-feeding child cannot be excluded, female patients should be advised not to breast-feed during treatment and for 3 weeks after the last dose of lazertinib.

Fertility

There are no data on the effect of Lazcluze on human fertility. Studies in animals have shown that lazertinib has effects on reproductive organs in females (decreased numbers of oestrus cycles and corpora lutea) and males (degenerative changes in the testis) and may impair female and male fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lazcluze has minor influence on the ability to drive and use machines. If patients experience treatment-related symptoms (such as fatigue) affecting their ability to concentrate and react, it is recommended that they do not drive or use machines until the effect subsides.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequent adverse reactions in all grades were rash (89%), nail toxicity (71%), infusion-related reaction (amivantamab) (63%), hypoalbuminaemia (amivantamab) (48%), hepatotoxicity (47%), oedema (amivantamab) (47%), stomatitis (43%), venous thromboembolism (37%), paraesthesia (34%), fatigue (32%), constipation (29%), diarrhoea (29%), dry skin (26%), decreased appetite (24%), pruritus (24%), hypocalcaemia (21%), other eye disorders (21%) and nausea (21%).

The most frequent serious adverse reactions included venous thromboembolism (11%), pneumonia (4.0%), rash (3.1%), interstitial lung disease/pneumonitis (2.9%), COVID-19 (2.4%), hepatotoxicity (2.4%), pleural effusion (2.1%), infusion-related reaction (amivantamab) (2.1%), respiratory failure (1.4%), fatigue (1.2%), oedema (amivantamab) (1.2%), hypoalbuminaemia (amivantamab) (1.2%), and hyponatraemia (1.2%).

The most frequent adverse reactions leading to any treatment discontinuation in patients receiving Lazcluze in combination with amivantamab were rash (6%), infusion-related reaction (amivantamab) (4.5%), nail toxicity (3.6%), interstitial lung disease/pneumonitis (2.9%), venous thromboembolism (2.9%), pneumonia (1.9%) and oedema (amivantamab) (1.7%).

Tabulated list of adverse reactions

Table 3 summarises the adverse reactions that occurred in patients receiving lazertinib in combination with amivantamab.

The data reflects exposure to lazertinib in 421 patients who received lazertinib in combination with amivantamab in MARIPOSA. The median exposure to lazertinib was 18.5 months (range: 0.2 to 31.4 months).

Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000); and not known (frequency cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 3: Adverse reactions in patients receiving lazertinib in combination with amivantamab

System organ class Adverse reaction	**Frequency category**	**Any grade (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Metabolism and nutrition disorders			
Hypoalbuminaemia[a, b]	Very common	48	5
Decreased appetite		24	1.0
Hypocalcaemia		21	2.1
Hypokalaemia		14	3.1
Hypomagnesaemia	Common	5	0
Nervous system disorders			
Paraesthesia[a]	Very common	34	1.7
Dizziness[a]		13	0

Eye disorders			
Other eye disorders[a]	Very common	21	0.5
Visual impairment[a]	Common	4.5	0
Keratitis		2.6	0.5
Growth of eyelashes[a]		1.9	0
Vascular disorders			
Venous thromboembolism[a]	Very common	37	11
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Interstitial lung disease/pneumonitis[a]	Common	3.1	1.2
Gastrointestinal disorders			
Stomatitis[a]	Very common	43	2.4
Diarrhoea		29	2.1
Constipation		29	0
Nausea		21	1.2
Vomiting		12	0.5
Abdominal pain[a]		11	0
Haemorrhoids	Common	10	0.2
Hepatobiliary disorders			
Hepatotoxicity[a]	Very common	47	9
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash[a]	Very common	89	27
Nail toxicity[a]		71	11
Dry skin[a]		26	1.0
Pruritus		24	0.5
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	Common	6	0.2
Urticaria		1.2	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Muscle spasms	Very common	17	0.5
Myalgia		13	0.7
General disorders and administration site conditions			
Oedema[a, b]	Very common	47	2.9
Fatigue[a]		32	3.8
Pyrexia		12	0
Injury, poisoning and procedural complications			
Infusion-related reaction[b]	Very common	63	6

[a] grouped terms

[b] applicable only to amivantamab.

Description of selected adverse reactions

Venous thromboembolism

Venous thromboembolic (VTE) events, including deep vein thrombosis (14.5%) and pulmonary embolism (PE) (17.3%), were reported in 37% of patients receiving lazertinib in combination with amivantamab. Most cases were Grade 1 or 2, with Grade 3-4 events occurring in 11% and deaths occurring in 0.5% of patients receiving lazertinib in combination with amivantamab. For information on prophylactic anticoagulants and management of VTE events, see sections 4.2 and 4.4.

In patients receiving lazertinib in combination with amivantamab, the median time to first onset of a VTE event was 84 days. VTE events led to any treatment discontinuation in 2.9% of patients.

Interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis

Interstitial lung disease or ILD-like adverse reactions (e.g., pneumonitis) have been reported with the use of lazertinib in combination with amivantamab as well as with other EGFR inhibitors. ILD or pneumonitis was reported in 3.1% of patients treated with lazertinib in combination with

amivantamab, including 0.2% fatal cases. Patients with a medical history of ILD, drug-induced ILD, radiation pneumonitis that required steroid treatment, or any evidence of clinically active ILD were excluded from the clinical study (see section 4.4).

Skin and nail reactions

Rash (including dermatitis acneiform), pruritus and dry skin has occurred. Rash occurred in 89% of patients treated with lazertinib in combination with amivantamab. Most cases were Grade 1 or 2, with Grade 3 events occurring in 27% of patients. Rash leading to any treatment discontinuation occurred in 6% of patients. Rash usually developed within the first 4 weeks of therapy, with a median time to onset of 14 days. Nail toxicity occurred in patients treated with lazertinib in combination with amivantamab. Most events were Grade 1 or 2, with Grade 3 nail toxicity occurring in 11% of patients (see section 4.4).

Eye disorders

Eye disorders, including keratitis (2.6%), occurred in patients treated with lazertinib in combination with amivantamab. Other reported adverse reactions included growth of eyelashes, visual impairment, and other eye disorders. Most events were Grade 1-2 (see section 4.4).

Hepatotoxicity

Hepatotoxicity-related reactions occurred in 47% of patients treated with lazertinib in combination with amivantamab. Most events were Grade 1-2, with Grade 3-4 hepatotoxicity occurring in 9% of patients. Most events were related to elevations of serum transaminases (36% alanine aminotransferase increased and 29% aspartate aminotransferase increased). Most patients with elevations of transaminases were able to continue study treatment without modification of study treatment while a small number were managed with a dose interruption or with a dose reduction. There were no cases of liver failure or fatal cases of hepatotoxicity in clinical studies.

Paraesthesia

Paraesthesia occurred in 34% of patients treated with lazertinib in combination with amivantamab. Most events were Grade 1-2, with Grade 3 paraesthesia occurring in 1.7% of patients. Most patients with paraesthesia had resolution with dose interruption or dose reduction.

Stomatitis

Stomatitis occurred in 43% of patients treated with lazertinib in combination with amivantamab. Most events were Grade 1-2, with Grade 3 stomatitis occurring in 2.4% of patients.

Diarrhoea

Diarrhoea occurred in 29% of patients treated with lazertinib in combination with amivantamab. Most events were Grade 1-2, with Grade 3 diarrhoea occurring in 2.1% of patients.

Special populations

Elderly

There are limited clinical data with lazertinib in patients 75 years of age or over (see section 5.1). Older patients (≥ 65 years of age) reported more Grade 3 or higher adverse events compared to patients < 65 years of age (81% vs. 70%). While the rates of drug interruptions and dose reductions were similar, the rate of adverse events leading to any treatment discontinuation was higher in patients ≥ 65 years of age compared to patients < 65 years of age (47% vs. 25%).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no known specific antidote for Lazcluze overdose. In the event of an overdose, stop Lazcluze and undertake general supportive measures. Patients should be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01EB09.

Mechanism of action

Lazertinib is an irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI). It selectively inhibits both primary activating EGFR mutations (exon 19 deletions and exon 21 L858R substitution mutations) and the EGFR T790M resistance mutation, while having less activity against wild-type EGFR.

Pharmacodynamic effects

Based on the exposure-response analyses for safety, paraesthesia and stomatitis appeared to show a trend of increasing occurrence with increase in lazertinib exposure.

Cardiac electrophysiology

The QTc interval prolongation potential of lazertinib was evaluated by exposure-response (E-R) analysis conducted with clinical data from 243 NSCLC patients who received 20, 40, 80, 120, 160, 240 or 320 mg lazertinib once daily in a phase 1/II study. The E-R analysis revealed no clinically relevant relationship between lazertinib plasma concentration and change in QTc interval.

Clinical efficacy and safety

MARIPOSA is a randomised, open-label, active-controlled, multicentre phase 3 study assessing the efficacy and safety of Lazcluze in combination with amivantamab as compared to osimertinib monotherapy in the first-line treatment of patients with EGFR-mutated locally advanced or metastatic NSCLC not amenable to curative therapy. Patient samples were required to have one of the two common EGFR mutations (exon 19 deletion or exon 21 L858R substitution mutation), as identified by local testing. Tumour tissue (94%) and/or plasma (6%) samples for all patients were tested locally to determine EGFR exon 19 deletion and/or exon 21 L858R substitution mutation status using polymerase chain reaction (PCR) in 65% and next generation sequencing (NGS) in 35% of patients.

A total of 1074 patients were randomised (2:2:1) to receive Lazcluze in combination with amivantamab, osimertinib monotherapy, or Lazcluze monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity. Lazcluze was administered at 240 mg orally once daily. Amivantamab was administered intravenously at 1050 mg (for patients < 80 kg) or 1400 mg (for patients ≥ 80 kg) once weekly for 4 weeks, then every 2 weeks thereafter starting at week 5. Osimertinib was administered at a dose of 80 mg orally once daily. Randomisation was stratified by EGFR mutation type (exon 19 deletion or exon 21 L858R substitution mutation), race (Asian or non-Asian), and history of brain metastasis (yes or no).

Baseline demographics and disease characteristics were balanced across the treatment arms. The median age was 63 (range: 25–88) years with 45% of patients ≥ 65 years and 11% ≥ 75 years; 62% were female; and 59% were Asian, and 38% were White. Baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status was 0 (34%) or 1 (66%); 69% never smoked; 41% had prior brain metastases; and 90% had Stage IV cancer at initial diagnosis. With regard to EGFR mutation status, 60% were exon 19 deletions and 40% were exon 21 L858R substitution mutations.

Lazcluze in combination with amivantamab demonstrated a statistically significant improvement in progression-free survival (PFS) by BICR assessment.

Table 4, Figure 1 and Figure 2 summarise efficacy results for Lazcluze in combination with amivantamab.

Table 4: Efficacy results in MARIPOSA

	Lazcluze + amivantamab (N=429)	**Osimertinib (N=429)**
Progression-free survival (PFS)[a]		
Number of events	192 (45%)	252 (59%)
Median, months (95% CI)	23.7 (19.1, 27.7)	16.6 (14.8, 18.5)
HR (95% CI); p-value	0.70 (0.58, 0.85); p=0.0002	
Overall survival (OS)		
Number of events	142 (33%)	177 (41%)
Median, months (95% CI)	NE (NE, NE)	37.3 (32.5, NE)
HR (95% CI); p-value[b]	0.77 (0.61, 0.96); p=0.0185	
Objective response rate (ORR)[a, c]		
ORR % (95% CI)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Duration of response (DOR)[a, c]		
Median, months (95% CI)	25.8 (20.3, 33.9)	18.1 (14.8, 20.1)

BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; NE = not estimable.

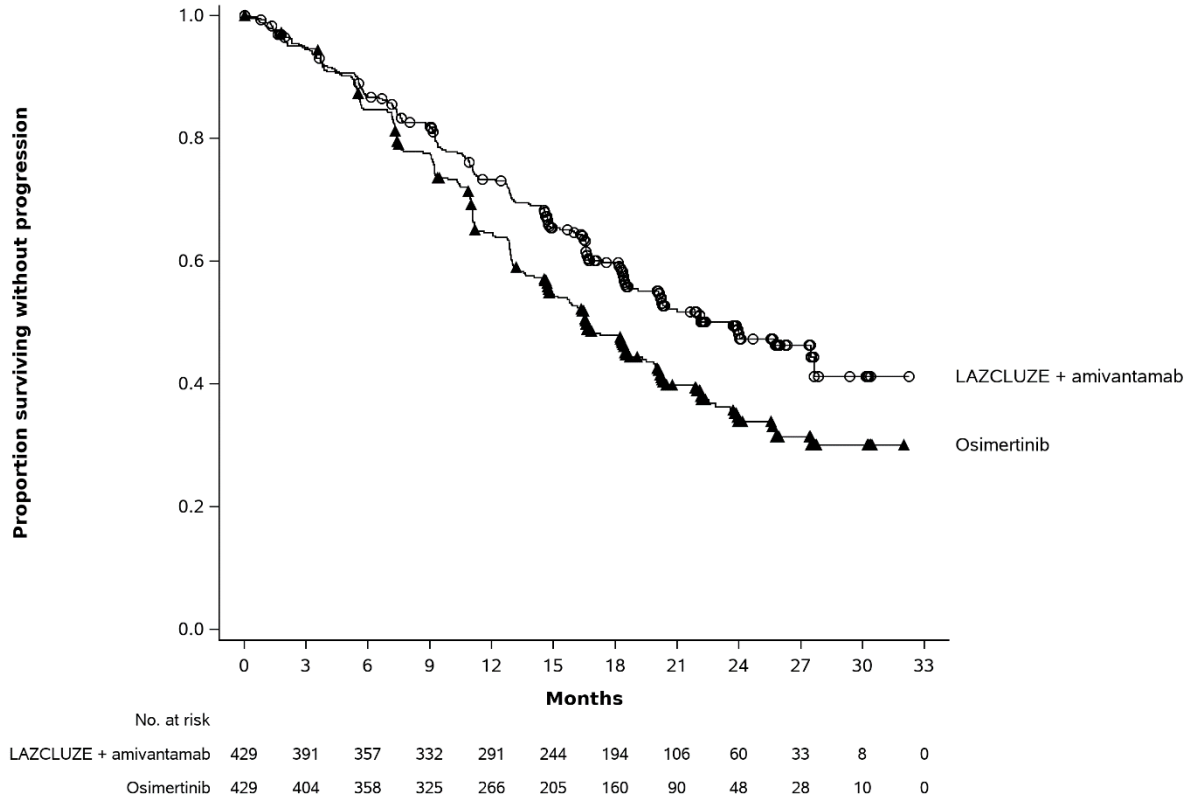
PFS results are from data cut-off 11 August 2023 with median follow-up of 22.0 months. OS, ORR, and DOR results are from data cut-off 13 May 2024 with median follow-up of 31.3 months.

[a] BICR by RECIST v1.1.

[b] The p-value is compared to a 2-sided significance level of 0.00001. Thus the OS results are not statistically significant as of the latest interim analysis.

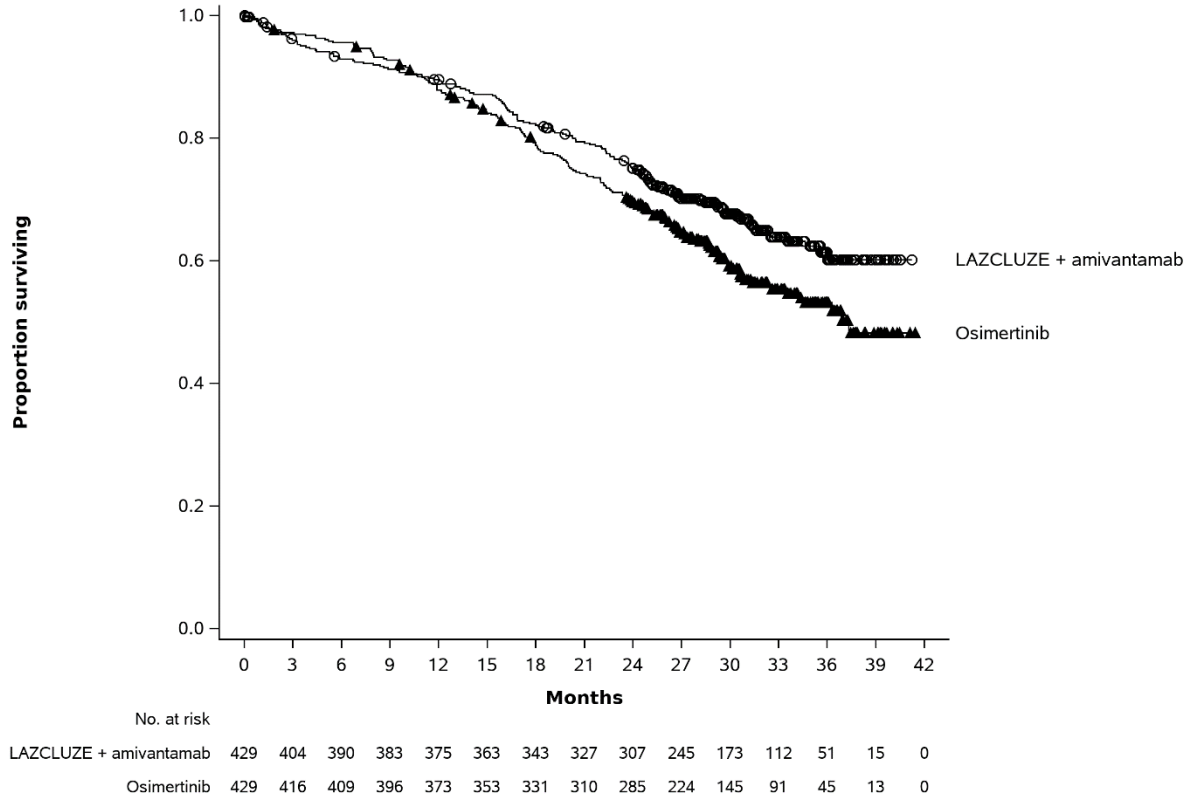
[c] Based on confirmed responders.

Figure 1: Kaplan-Meier curve of PFS in previously untreated NSCLC patients by BICR assessment



With a median follow up of approximately 31 months, the updated OS HR was 0.77 (95% CI: 0.61, 0.96; p=0.0185). This was not statistically significant as compared to a 2-sided significance level of 0.00001.

Figure 2: Kaplan-Meier curve of OS in previously untreated NSCLC patients



Intracranial ORR and DOR by BICR were pre-specified endpoints in MARIPOSA. In the subset of patients with intracranial lesions at baseline, the combination of Lazcluze and amivantamab demonstrated similar intracranial ORR to the control. Per protocol, all patients in MARIPOSA had serial brain MRIs to assess intracranial response and duration. Results are summarised in Table 5.

Table 5: Intracranial ORR and DOR by BICR assessment in subjects with intracranial lesions at baseline

	Lazcluze + amivantamab (N=180)	**Osimertinib (N=186)**
Intracranial tumour response assessment		
Intracranial ORR (CR+PR), % (95% CI)	77% (70%, 83%)	77% (71%, 83%)
Complete response	63%	59%
Intracranial DOR		
Median, months (95% CI)	NE (21.4, NE)	24.4 (22.1, 31.2)

CI = confidence interval; NE = not estimable

Intracranial ORR and DOR results are from data cut-off 13 May 2024 with median follow-up of 31.3 months.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Lazcluze in all subsets of the paediatric population in non-small cell lung cancer.

5.2 Pharmacokinetic properties

Following single and multiple once daily oral administration, lazertinib maximum plasma concentration (C_{max}) and area under plasma concentration time curve (AUC) increased approximately dose proportionally across 20 to 320 mg dose range.

The steady state plasma exposure was achieved by day 15 of once daily administration and approximately 2-fold accumulation was observed at steady state with 240 mg once daily dose.

The lazertinib plasma exposure was comparable when lazertinib was administered either in combination with amivantamab or as a monotherapy.

Absorption

The median time to reach single dose and steady state C_{max} was comparable and ranged from 2 to 4 hours.

Following administration of 240 mg lazertinib with a high-fat meal (800~1000 kcal, fat content approximately 50%), the C_{max} and AUC of lazertinib were comparable to that under fasting conditions suggesting lazertinib can be taken with or without food.

Distribution

Lazertinib was extensively distributed, with mean (CV%) apparent volume of distribution of 4264 (43.2%) L at 240 mg dose. Lazertinib mean (CV%) plasma protein binding was approximately 99.2% (0.13%) in humans. Lazertinib demonstrated covalent binding to human blood and plasma proteins after oral dosing, and during in vitro incubations.

Metabolism

Lazertinib is primarily metabolised by glutathione conjugation, either enzymatic via glutathione-S-transferase (GST) or non-enzymatic, as well as by CYP3A4. The most abundant metabolites are glutathione catabolites and considered clinically inactive. The plasma exposure of

lazertinib was affected by GSTM1 mediated metabolism, leading to lower exposure (less than 2-fold difference) in Non-null GSTM1 patients. No dose adjustment is required based on GSTM1 status.

Elimination

The mean (CV%) apparent clearance and terminal half-life of lazertinib at 240 mg dose were 44.5 (29.5%) L/h and 64.7 (32.8%) hours, respectively.

Excretion

Following a single oral dose of radiolabelled lazertinib, approximately 86% of the dose was recovered in faeces (< 5% as unchanged) and 4% in urine (< 0.5% as unchanged).

Co-administration with OCT1 and UGT1A1 substrates

The co-administration of multiple doses of Lazcluze did not increase metformin (OCT1 substrate) C_{max} and AUC. Lazcluze does not inhibit OCT1.

Based on *in vitro* studies, Lazcluze may inhibit UGT1A1. However, due to lack of effect on indirect bilirubin levels in clinical study, no clinically relevant interaction is expected with UGT1A1 substrates.

Special populations

Elderly

Based on population PK analysis, no clinically meaningful age-based differences in pharmacokinetics of lazertinib were observed.

Renal impairment

Based on population PK analysis, no dose adjustment is required for patients with mild, moderate or severe renal impairment with estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 15 to 89 mL/min. Data in patients with severe renal impairment (eGFR of 15 to 29 mL/min) are limited (n=3), but there is no evidence to suggest that dose adjustment is required in these patients. No data are available in patients with end stage renal disease (eGFR < 15 mL/min).

Hepatic impairment

Based on findings from clinical pharmacology study, moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) had no clinically meaningful effect on lazertinib single dose PK. Based on population PK analysis, no dose adjustment is required for patients with mild (total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or ULN < total bilirubin ≤ 1.5×ULN and any AST) or moderate (1.5×ULN < total bilirubin ≤ 3×ULN and any AST) hepatic impairment. No data are available in patients with severe hepatic impairment (total bilirubin > 3×ULN and any AST).

Paediatric population

The pharmacokinetics of lazertinib in paediatric patients have not been investigated.

Other populations

No clinically meaningful differences in lazertinib PK were observed based on sex, body weight, race, ethnicity, baseline laboratory assessments (creatinine clearance, albumin, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase), ECOG performance status, EGFR mutation type, initial diagnosis cancer stage, prior therapies, brain metastasis, and history of smoking.

5.3 Preclinical safety data

The main findings observed in repeat-dose toxicity studies with lazertinib in rats and dogs comprised mild epithelial atrophy to degenerative erosions, inflammation, and necrosis affecting the eye (corneal atrophy) skin (thin and rough hair coat, hair follicle degeneration, alopecia, ulcer), liver (increased liver enzymes, Kupffer cell hypertrophy and hepatocellular necrosis), lungs (alveolar macrophage infiltrate, lung inflammation and hyperplasia of alveolar type II cells), kidney (tubular dilatation, papillary necrosis, higher urea nitrogen, creatinine (females only), inorganic phosphorus, and potassium), GI (oesophageal epithelial atrophy, villus blunting/fusion in duodenum, and jejunum, liquid faeces), reproductive system (testis tubular degeneration, hypospermia, decreased oestrous cycles and corpora lutea, atrophy in uterus and vagina) These findings were observed in animals in exposures ranges of 0.9-3.4x than estimated exposures of patients administered with the recommended dose (240 mg) and were fully or partially resolved during the recovery phases. The heart was considered a target organ in dog alone and occurred at exposure levels 7x to that of exposure levels expected at the human recommended dose.

Carcinogenicity and mutagenicity

No evidence of genotoxicity for lazertinib was observed in *in vitro* bacterial mutagenicity, *in vitro* chromosomal aberration, and *in vivo* micronucleus tests in rats. Long-term animal studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential of lazertinib.

Reproductive toxicology

Based on studies in animals, male and female fertility may be impaired by treatment with lazertinib. Degenerative changes were present in the testes of rats and dogs resulting in reduced luminal sperm in dogs following exposure to lazertinib for 1 month at clinically relevant exposure levels. Decreased numbers of corpora lutea were noted in the ovaries of rats exposed to lazertinib for ≥ 1 month at clinically relevant exposure levels. In a fertility and early embryonic development study in male and female rats, lazertinib induced a decrease in the number of oestrus cycles, an increase in post-implantation loss and decreased live litter size at or below the dose level that approximated the human clinical exposure at the recommended dose of 240 mg.

Developmental toxicity was observed in embryo-foetal development studies in rats and rabbits. In rats, decreases in foetal body weights in association with maternal toxicity were observed at a maternal exposure approximately 4 times higher than the human clinical exposure at 240 mg. In rabbits, an increased incidence of a foetal skull bone fusion (zygomatic arch fused to the maxillary process) was observed at maternal exposures well below the human clinical exposure at 240 mg.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Silica, hydrophobic colloidal
Croscarmellose sodium (E468)
Cellulose, microcrystalline (E460 (i))
Mannitol (E421)
Magnesium stearate (E572)

Film coating

Lazcluze 80 mg film-coated tablets

Macrogol poly(vinyl alcohol) grafted copolymer (E1209)

Polyvinyl alcohol (E1203)
Glycerol monocaprylocaprate type I (E471)
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Yellow iron oxide (E172)

Lazcluze 240 mg film-coated tablets

Macrogol poly(vinyl alcohol) grafted copolymer (E1209)
Polyvinyl alcohol (E1203)
Glycerol monocaprylocaprate type I (E471)
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Red iron oxide (E172)
Black iron oxide (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Lazcluze 80 mg film-coated tablets

Blister pack

Polyvinyl chloride – polychlorotrifluoroethylene (PVC-PCTFE) film and aluminium push-through foil.

- One carton contains 56 film-coated tablets (2 wallet packs containing 28 tablets each).

Bottle

White opaque high-density polyethylene (HDPE) bottle with polypropylene child-resistant closure containing either 60 or 90 tablets. Each carton contains one bottle.

Lazcluze 240 mg film-coated tablets

Blister pack

Polyvinyl chloride – polychlorotrifluoroethylene (PVC-PCTFE) film and aluminium push-through foil.

- One carton contains 14 film-coated tablets (1 wallet pack containing 14 tablets).
- One carton contains 28 film-coated tablets (2 wallet packs containing 14 tablets each).

Bottle

White opaque high-density polyethylene (HDPE) bottle with polypropylene child-resistant closure containing 30 film-coated tablets. Each carton contains one bottle.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1886/001
EU/1/24/1886/002
EU/1/24/1886/003
EU/1/24/1886/004
EU/1/24/1886/005
EU/1/24/1886/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
Latina 04100
Italy

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR WALLET 80 MG

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lazcluze 80 mg film-coated tablets
lazertinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 80 mg lazertinib (as mesylate monohydrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

56 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Swallow the tablets whole.
Do not crush, split or chew the tablet.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of unused medicines as per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1886/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Lazcluze 80 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

OUTER WALLET 80 MG

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lazcluze 80 mg film-coated tablets
lazertinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 80 mg lazertinib (as mesylate monohydrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

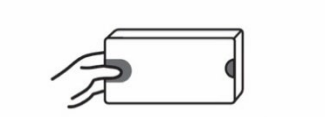
4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

28 film-coated tablets

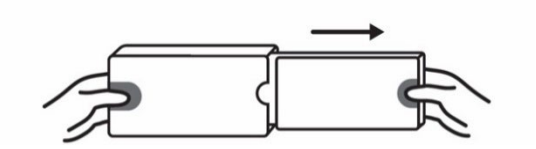
5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Swallow the tablets whole.
Do not crush, split or chew the tablet.
Read the package leaflet before use.

(1) Press and hold



(2) Pull out



6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of unused medicines as per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1886/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Lazcluze 80 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

INNER WALLET 80 MG

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lazcluze 80 mg film-coated tablets
lazertinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

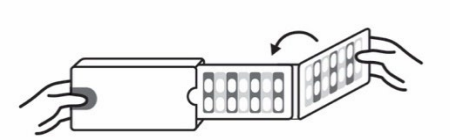
EXP

4. BATCH NUMBER

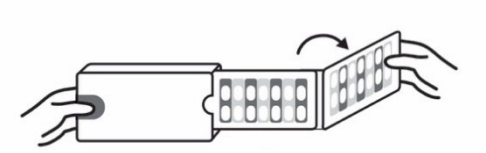
Lot

5. OTHER

Fold over to close



Flip open



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER 80 MG

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lazcluze 80 mg film-coated tablets
lazertinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR WALLET 240 MG

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lazcluze 240 mg film-coated tablets
lazertinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 240 mg lazertinib (as mesylate monohydrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

14 film-coated tablets
28 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Swallow the tablets whole.
Do not crush, split or chew the tablet.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of unused medicines as per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1886/004 (14 film-coated tablets)
EU/1/24/1886/005 (28 film-coated tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Lazcluze 240 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

OUTER WALLET 240 MG

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lazcluze 240 mg film-coated tablets
lazertinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 240 mg lazertinib (as mesylate monohydrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

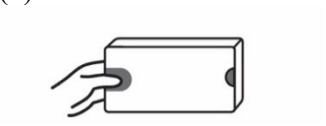
4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
28 film-coated tablets

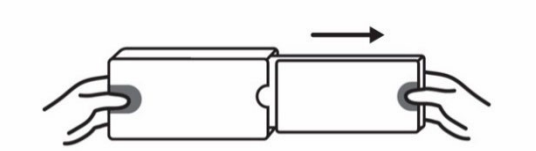
5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Swallow the tablets whole.
Do not crush, split or chew the tablet.
Read the package leaflet before use.

(1) Press and hold



(2) Pull out



6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of unused medicines as per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1886/004 (14 film-coated tablets)
EU/1/24/1886/005 (28 film-coated tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Lazcluze 240 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

INNER WALLET 240 MG

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lazcluze 240 mg film-coated tablets
lazertinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

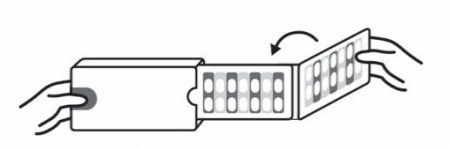
EXP

4. BATCH NUMBER

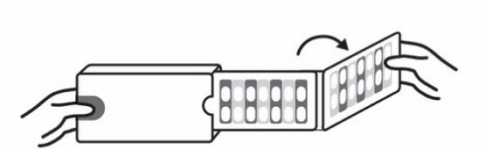
Lot

5. OTHER

Fold over to close



Flip open



MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER 240 MG

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lazcluze 240 mg film-coated tablets
lazertinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR BOTTLE 80 MG

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lazcluze 80 mg film-coated tablets
lazertinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 80 mg lazertinib (as mesylate monohydrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

60 film-coated tablets
90 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Swallow the tablets whole.
Do not crush, split or chew the tablet.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of unused medicines as per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1886/002 (60 film-coated tablets)
EU/1/24/1886/003 (90 film-coated tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Lazcluze 80 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

BOTTLE LABEL 80 MG

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lazcluze 80 mg film-coated tablets
lazertinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 80 mg lazertinib (as mesylate monohydrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

60 tablets
90 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Swallow the tablets whole.
Do not crush, split or chew the tablet.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose as per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1886/002 (60 film-coated tablets)
EU/1/24/1886/003 (90 film-coated tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON FOR BOTTLE 240 MG

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lazcluze 240 mg film-coated tablets
lazertinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 240 mg lazertinib (as mesylate monohydrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablet

30 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Swallow the tablets whole.
Do not crush, split or chew the tablet.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose of unused medicines as per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1886/006

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Lazcluze 240 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

BOTTLE LABEL 240 MG

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Lazcluze 240 mg film-coated tablets
lazertinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 240 mg lazertinib (as mesylate monohydrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use.
Swallow the tablets whole.
Do not crush, split or chew the tablet.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Dispose as per local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/24/1886/006

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Lazcluze 80 mg film-coated tablets
Lazcluze 240 mg film-coated tablets
lazertinib

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, or pharmacist, or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Lazcluze is and what it is used for
2. What you need to know before you take Lazcluze
3. How to take Lazcluze
4. Possible side effects
5. How to store Lazcluze
6. Contents of the pack and other information

1. What Lazcluze is and what it is used for

Lazcluze is a cancer medicine that contains the active substance lazertinib. It belongs to a group of medicines called protein kinase inhibitors.

Lazcluze is used with amivantamab, another cancer medicine, to treat adults with a type of lung cancer called non-small cell lung cancer. It is used when the cancer is advanced (unlikely to be cured) and has gone through certain changes (exon 19 deletion or exon 21 substitution mutation) in a gene called *EGFR*.

A separate patient information leaflet is available for amivantamab. Please read it before you start treatment.

The *EGFR* gene makes a protein, EGFR, that is involved in cell growth and survival. Mutations (changes) in the *EGFR* gene change the shape of this protein, which may cause cancer cells to grow and spread in the body. The active substance in Lazcluze, lazertinib, works by blocking the faulty protein and may help to slow or stop your lung cancer from growing. It may also help to reduce the size of the tumour. Lazertinib targets mutations in EGFR proteins that are known to cause cancer, while having less effect on normal EGFR proteins.

2. What you need to know before you take Lazcluze

Do not take Lazcluze
- if you are allergic to lazertinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist, or nurse before taking Lazcluze.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist, or nurse before taking Lazcluze:
- if you have suffered from inflammation of your lungs (a condition called 'interstitial lung disease' or 'pneumonitis').

Tell your doctor straight away if you have any of the following (see 'Serious side effects' in section 4 for more information):
- Skin problems. To reduce the risk of skin problems, keep out of the sun, wear protective clothing, apply sunscreen, use moisturisers regularly on your skin and nails, and use anti-dandruff shampoo while taking this medicine. You will need to continue doing this for 2 months after you stop treatment. Your doctor may recommend that you start a medicine(s) to prevent skin problems, may treat you with a medicine(s), or send you to see a skin specialist (dermatologist) if you get skin reactions during treatment.
- Sudden difficulty in breathing, cough, or fever that may suggest inflammation of the lungs. The condition may be life-threatening, therefore healthcare professionals will monitor you for potential symptoms.
- When used with another drug called amivantamab; life-threatening side effects (due to blood clots in the veins) may occur. Your doctor will give you additional medicines to help prevent blood clots during the course of your treatment and will monitor you for potential symptoms.
- Eye problems. If you have vision problems or eye pain, contact your doctor or nurse straight away. If you use contact lenses and have any new eye symptoms, stop using contact lenses and tell your doctor straight away.

Children and adolescents
Lazcluze has not been studied in children or adolescents. Do not give this medicine to children or adolescents under the age of 18 years.

Other medicines and Lazcluze
Tell your doctor, or pharmacist if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines. This is because Lazcluze can affect the way some medicines work. Also, some other medicines can affect the way Lazcluze works.

The following medicines may reduce how well Lazcluze works:
- **Carbamazepine or phenytoin** (anti-epileptic used to treat seizures or fits)
- **Rifampicin** (used to treat tuberculosis)
- **St. John's wort** (a herbal product used to treat mild depression and anxiety)
- **Bosentan** (used to treat pulmonary arterial hypertension)
- **Efavirenz** (used for treatment and prevention of HIV-1 infection)
- **Modafinil** (used for sleep disorders).

Lazcluze may affect how well other medicines work and/or increase the risk of side effects of these medicines:
- **Tizanidine** (used to relax muscles)
- **Cyclosporine or sirolimus or tacrolimus** (used to suppress the immune system)
- **Everolimus** (used to treat hormone receptor-positive advanced breast cancer, neuroendocrine tumours of pancreatic, gastrointestinal or lung origin and renal cell carcinoma)
- **Pimozide** (used in patients with Tourette's Disorder)
- **Quinidine** (used to treat malaria)
- **Sunitinib** (used to treat gastrointestinal stromal tumour, renal cell carcinoma and pancreatic neuroendocrine tumours).

This is not a complete list of medicines. Tell your healthcare provider about all medicines that you are taking. Your doctor will talk to you about the best treatment for you.

Pregnancy
- Tell your doctor before you are given this medicine if you are pregnant, think you might be pregnant, or are planning to have a baby.
- It is possible that this medicine may harm an unborn baby. If you become pregnant during treatment, tell your doctor straight away. You and your doctor will decide whether you should continue taking Lazcluze.
- If you can become pregnant, you should use effective birth control (contraception) during treatment and up to 3 weeks after treatment.
- Male patients with a partner who can become pregnant must use effective contraception, such as a condom, and not donate sperm during treatment with Lazcluze and for 3 weeks after completing treatment.

Breast-feeding
Do not breast-feed during treatment with Lazcluze and for 3 weeks after stopping treatment. This is because it is not known if there is a risk to your baby.

Driving and using machines
Lazcluze has minor influence on the ability to drive and use machines. If you feel tired after taking Lazcluze, do not drive or use machines.

Lazcluze contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially "sodium-free".

3. How to take Lazcluze

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take
- The recommended dose is 240 mg each day with amivantamab.
- If you experience certain side effects, your doctor may reduce your dose to 160 mg or 80 mg each day.

How to take
- Lazcluze is taken by mouth.
- Swallow the tablet whole. Do not crush, split, or chew the tablet.
- You can take this medicine with or without food.
- Do not take an additional dose if you vomit after taking Lazcluze. Wait until your next dose is due.

If you take more Lazcluze than you should
If you take more than the normal dose, contact your doctor. You may have an increased risk of side effects.

If you forget to take Lazcluze
If you forget a dose, take it as soon as you remember it. However, if it is less than 12 hours until your next dose is due, skip the missed dose. Take your next normal dose at its scheduled time.

If you stop taking Lazcluze
Do not stop taking this medicine unless your doctor tells you to.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist, or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
The following side effects have been reported in clinical studies with Lazcluze in combination with amivantamab. Tell your doctor straight away if you notice the following serious side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- Skin problems - such as rash (including acne), dry skin, itching, pain, and redness. Tell your doctor if your skin problems get worse.
- Blood clots in the veins, especially in the lungs or legs. Symptoms may include sharp chest pain, shortness of breath, rapid breathing, leg pain, and swelling of your arms or legs.

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- Signs of inflammation and scarring in the lungs - such as sudden difficulty in breathing, shortness of breath, cough, or fever. This could lead to permanent damage. Your doctor may wish to stop treatment with Lazcluze if you develop this side effect.
- Signs of inflamed cornea (front part of your eye) - such as eye redness, eye pain, problems with vision, or sensitivity to light.
- Eye problems - such as problems with vision or growth of eyelashes.

Tell your doctor straight away if you notice the serious side effects listed above.

Other side effects
Talk to your doctor if you get any other side effects. These can include:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- nail problems
- signs of a reaction to the infusion of amivantamab
- low level of the protein ‘albumin’ in the blood
- liver toxicity
- swelling caused by fluid build up in the body
- sores in the mouth
- nerve damage that may cause tingling, numbness, pain or loss of pain sensation
- feeling very tired
- diarrhoea
- constipation
- decreased appetite
- low level of calcium in the blood
- feeling sick
- muscle spasms
- low level of potassium in the blood
- feeling dizzy
- muscle aches
- vomiting
- fever
- stomach pain.

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- haemorrhoids
- redness, swelling, peeling or tenderness, mainly on the hands or feet
- low level of magnesium in the blood
- itchy rash (hives).

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Lazcluze

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the container (blister foil, inner wallet, outer wallet, bottle, and carton) after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Lazcluze contains
- The active substance is lazertinib (as mesylate monohydrate). Each 80 mg film-coated tablet contains 80 mg of lazertinib. Each 240 mg film-coated tablet contains 240 mg of lazertinib.
- The other ingredients are:
  Tablet core: hydrophobic colloidal silica, croscarmellose sodium (E468), microcrystalline cellulose (E460 (i)), mannitol (E421), and magnesium stearate (E572). See section 2 “Lazcluze contains sodium”.
  Film coating: macrogol poly(vinyl alcohol) grafted copolymer (E1209), polyvinyl alcohol (E1203), glycerol monocaprylocaprate type I (E471), titanium dioxide (E171), and talc (E553b). Each 80 mg tablet also contains yellow iron oxide (E172). Each 240 mg tablet also contains red iron oxide (E172) and black iron oxide (E172).

What Lazcluze looks like and contents of the pack
Lazcluze 80 mg is supplied as yellow, 14-mm long, oval, film-coated tablets, debossed with “LZ” on one side and “80” on the other side. Lazcluze 80 mg is available in cartons of 56 film-coated tablets (two cardboard wallet packs of 28 tablets each) or bottles of 60 or 90 tablets.

Lazcluze 240 mg is supplied as reddish purple, 20-mm long, oval, film-coated tablets, debossed with “LZ” on one side and “240” on the other side. Lazcluze 240 mg is available in cartons of 14 film-coated tablets (one cardboard wallet pack of 14 tablets), cartons of 28 film-coated tablets (two cardboard wallet packs of 14 tablets each), or bottles of 30 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Manufacturer
Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen,
Borgo San Michele
Latina 04100

Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

This leaflet was last revised in.

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

1.7　同種同効品一覧表

販売名	ラズクルーズ錠 80 mg、同錠 240 mg	タグリッソ錠 40 mg、同錠 80 mg	ビジンプロ錠 15 mg、同錠 45 mg	ジオトリフ錠 20 mg、同錠 30 mg、同錠 40 mg
一般名	ラゼルチニブメシル酸塩水和物	オシメルチニブメシル酸塩	ダコミチニブ水和物	アファチニブマレイン酸塩
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	アストラゼネカ株式会社	ファイザー株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
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	○*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	*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌	*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
添付文書改訂日	—	2024 年 6 月改訂	2023 年 2 月改訂	2024 年 9 月改訂

最新の添付文書を参照する事

販売名	タルセバ錠 25 mg、同錠 100 mg、同錠 150 mg	イレッサ錠 250
一般名	エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ
会社名	中外製薬株式会社	アストラゼネカ株式会社
効能又は効果	○切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 ○*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌 タルセバ錠 25 mg、同錠 100 mg のみ、上記適応に加え、下記適用症も有する ○治癒切除不能な膵癌	*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
添付文書改訂日	2024 年 11 月改訂	2022 年 4 月改訂

**2024年6月改訂（第6版）
*2022年8月改訂（第5版、効能変更、用法変更）

日本標準商品分類番号
874291

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

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注)

タグリッソ®錠40mg
タグリッソ®錠80mg
TAGRISSO® Tablets 40mg・80mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
承認番号	22800AMX00385	22800AMX00386
販売開始	2016年5月	

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）

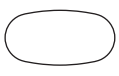
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

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。

副作用	程度	処置
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。

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(PaO_2)、動脈血酸素飽和度(SpO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-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。[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。

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。[2.2、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中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。

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 フェキソフェナジン、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、皮膚嚢腫、斑、裂傷、皮膚擦過傷、メラノサイト性母斑、皮膚血管炎

		10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
**	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
**	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

		10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
**	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。

***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満に相当する用量から瞼板腺の潰瘍形成、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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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($AUC_{(0\text{-}72)}$)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[1)]。

注)本剤の承認用法・用量は80mgの1日1回投与である。

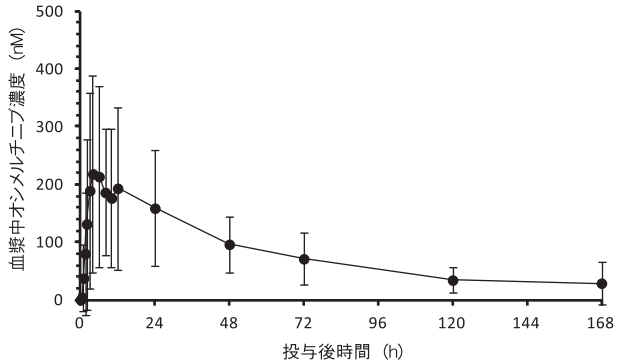


図1　外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときの血漿中オシメルチニブ濃度推移（算術平均±標準偏差、n=11）

表1　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

16.1.2 反復投与

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[1]。

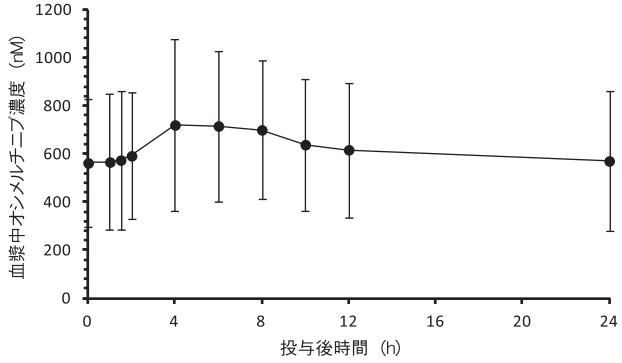


図2　日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目における血漿中オシメルチニブ濃度推移（算術平均±標準偏差、n=32）

表2　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）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康被験者（10例）に本剤80mgを単回経口投与及び^{14}Cで標識した本剤100μgを単回静脈内投与したとき、オシメルチニブの絶対バイオアベイラビリティは約70%であった[2]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

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[3]（外国人データ）。

16.3 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]。*In vitro* 試験において、オシメルチニブの血漿蛋白結合率は約95%であった[4]。

16.4 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[5]。
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[6]（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

健康被験者に^{14}Cで標識した本剤20mg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[5]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害者

肝機能が正常な進行固形癌患者（10例）、軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害を有する進行固形癌患者（それぞれ7例及び5例）に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブのC_{max}及びAUCは軽度肝機能障害者で肝機能正常者のそれぞれ51%（90%信頼区間：37%～72%）及び63%（90%信頼区間：47%～85%）、中等度肝機能障害者で肝機能正常者のそれぞれ61%（90%信頼区間：42%～89%）及び68%（90%信頼区間：50%～94%）であり、肝機能正常者に比べ軽度及び中等度肝機能障害者においてオシメルチニブの曝露量が高値を示すことはなかった[7]（外国人データ）。[9.3.1参照]

16.6.2 腎機能障害者

腎機能が正常（クレアチニンクリアランスが90mL/min以上）な進行固形癌患者（8例）及び重度（クレアチニンクリアランスが30mL/min未満）の腎機能障害を有する進行固形癌患者（7例：透析患者は含まれていない）に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブのC_{max}及びAUCは腎機能正常者に比べ重度腎機能障害者においてそれぞれ19%（90%信頼区間：-31%～107%）及び85%（90%信頼区間：-6%～264%）高値を示した[8]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

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[9]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 フェキソフェナジン

進行非小細胞肺癌患者（24例）を対象に本剤80mgをP-gpの基質であるフェキソフェナジン（120mg）と併用して単回投与したとき、フェキソフェナジンのAUC及びC_{max}はそれぞれ56%（90%信頼区間：35%～79%）及び76%（90%信頼区間：49%～108%）増加した。また、本剤80mg/日を反復投与した後、フェキソフェナジン（120mg）を併用投与したとき、フェキソフェナジンのAUC及びC_{max}はそれぞれ27%（90%信頼区間：11%～46%）及び25%（90%信頼区間：6%～48%）増加した[10]（外国人データ）。[10.、10.2参照]

16.7.3 ロスバスタチン

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[11](外国人データ)。[10.、10.2参照]

16.7.4 その他の薬剤

(1) 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[3](外国人データ)。

(2) 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)[9](外国人データ)。

(3) 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)[11](外国人データ)。

(4) *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[12),13)]。

16.8 その他

16.8.1 薬物動態とQT間隔との関連性

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[14]。

17. 臨床成績

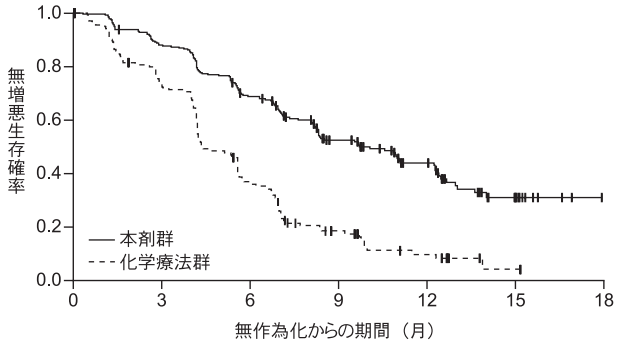
17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第III相試験(AURA3試験)[15]

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療後に病勢進行したEGFR T790M変異[注1]陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注2]419例(本剤群279例、化学療法群140例)(日本人63例[本剤群41例、化学療法群22例])を対象として、本剤80mgと化学療法(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の併用投与)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、本剤群で10.1[8.3～12.3]カ月、化学療法群で4.4[4.2～5.6]カ月であった(ハザード比[95%信頼区間]:0.30[0.23～0.41]、p<0.001)(2016年4月15日カットオフデータに基づく集計)。

注1)*EGFR* 遺伝子の活性型変異が腫瘍組織検体で確認され、かつ、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による一次治療後に病勢進行が確認された後に、エクソン20の変異(T790M)が認められた患者が組み入れられた。

注2)非小細胞肺癌のうち、扁平上皮癌が除外基準とされた。



Number at risk

本剤群	279	240	162	88	50	13	0
化学療法群	140	93	44	17	7	1	0

図1　AURA3試験における無増悪生存期間(主治医判定)のKaplan-Meier曲線

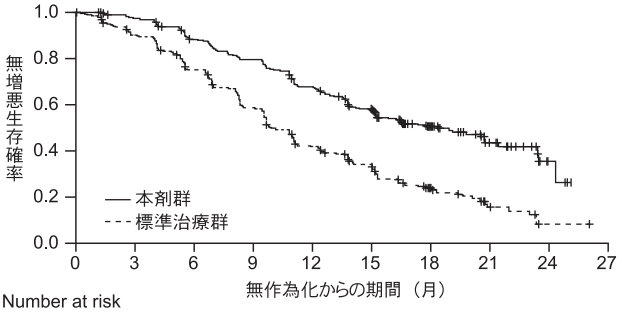
安全性評価対象症例279例(日本人41例を含む)中236例(84.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等87例(31.2%)、下痢86例(30.8%)、爪の障害(爪囲炎を含む)63例(22.6%)、皮膚乾燥・湿疹等53例(19.0%)等であった。また、日本人集団では41例中39例(95.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、爪の障害(爪囲炎を含む)20例(48.8%)、下痢14例(34.1%)、発疹・ざ瘡等14例(34.1%)、間質性肺疾患3例(7.3%)等であった。(2016年9月までの集計)[5.2参照]

17.1.2 国際共同第III相試験(FLAURA試験)[16]

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]556例(本剤群279例、標準的な治療群277例)(日本人120例[本剤群65例、標準的な治療群55例])を対象として、本剤80mgと標準的な治療(ゲフィチニブ又はエルロチニブ塩酸塩)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。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、本剤群で18.9[15.2～21.4]カ月、標準的な治療群で10.2[9.6～11.1]カ月であった(ハザード比[95%信頼区間]:0.46[0.37～0.57]、p<0.0001)(2017年6月12日カットオフデータに基づく集計)。

注3)*EGFR* 遺伝子の活性型変異であるエクソン19の欠失(Ex19del)又はエクソン21の変異(L858R)が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。

注4)非小細胞肺癌のうち、腺癌又は腺癌が優勢の混合性の組織型の癌が確認された患者が組み入れられた。



Number at risk

本剤群	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0
標準治療群	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0

図2　FLAURA試験における無増悪生存期間(主治医判定)のKaplan-Meier曲線

安全性評価対象症例279例(日本人65例を含む)中253例(90.7%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等152例(54.5%)、下痢138例(49.5%)、皮膚乾燥・湿疹等93例(33.3%)、爪の障害(爪囲炎を含む)91例(32.6%)等であった。また、日本人集団では65例中64例(98.5%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等45例(69.2%)、下痢37例(56.9%)、爪の障害(爪囲炎を含む)35例(53.8%)、間質性肺疾患8例(12.3%)等であった。(効能・効果の一部変更承認時)[5.2参照]

*17.1.3 国際共同第III相試験(ADAURA試験)[17]

病理病期IB～IIIA期[注5](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[注3]陽性の非小細胞肺癌の術後患者[注6]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[注7]であるが、主要評価項目であるII～IIIA期[注8]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。

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。

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。

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。

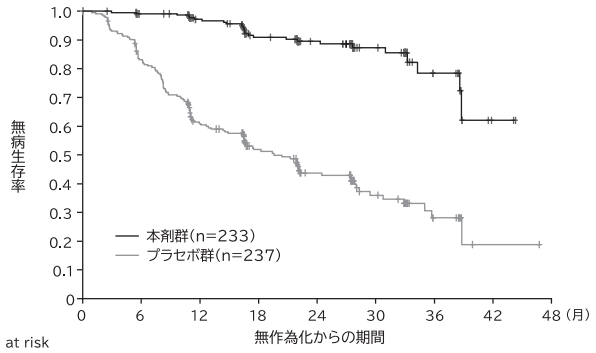
注8)AJCC/UICC病期分類(第7版)に基づくStage II、又はStage IIIAに該当する患者が対象とされた。

表1　II/IIIA期集団における無病生存期間の解析結果

	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[a][95%信頼区間]	0.17[0.12、0.23]		0.18[0.14、0.25]	

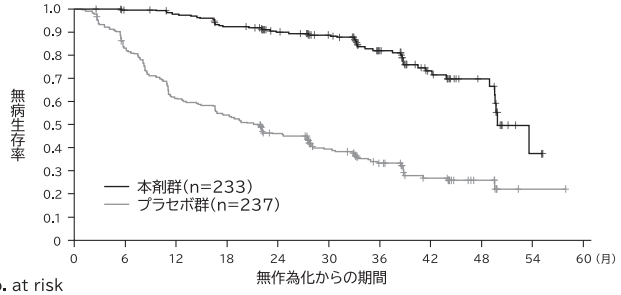
a　人種(アジア人、アジア人以外)、変異型(Ex19del、L858R)及び病理病期

（II期、IIIA期）で層別化した



No. at risk									
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

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）



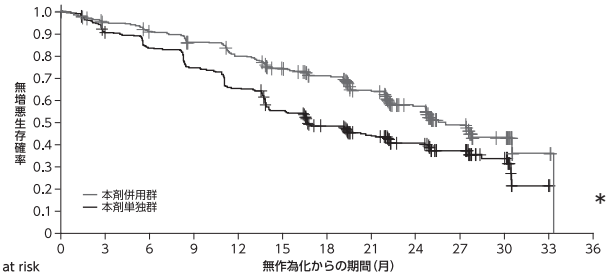
No. at risk											
本剤群	233	221	215	201	179	139	90	45	21	3	0
プラセボ群	237	191	141	124	97	69	41	23	9	1	0

図4　ADAURA試験のII～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（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%）、ざ瘡様皮膚炎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%）、ざ瘡様皮膚炎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）［5.2参照］

**17.1.4 国際共同第III相試験（FLAURA2試験）[18]

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）。



Number at risk													
本剤併用群	279	254	241	225	207	187	165	133	84	42	21	3	0
本剤単独群	278	246	227	203	178	148	119	94	67	48	21	1	0

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75mg/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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、活性型変異（L858R等）を有するEGFRチロシンキナーゼ並びに活性型変異及びT790M変異を有するEGFRチロシンキナーゼに対して阻害作用を示すことにより、*EGFR*遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[19]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *in vitro* 試験

本剤は、EGFR活性型変異を有する非小細胞肺癌（NSCLC）由来PC9細胞株（Ex19del）、EGFR活性型変異及び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[20]。

18.2.2 *in vivo* 試験

本剤は、EGFR活性型変異を有する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[21]。また、EGFR活性型変異及び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[22]。さらに、本剤は、PC9細胞株を脳内[23]及び軟膜腔[24]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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

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

分子式

$C_{28}H_{33}N_7O_2 \cdot CH_4O_3S$

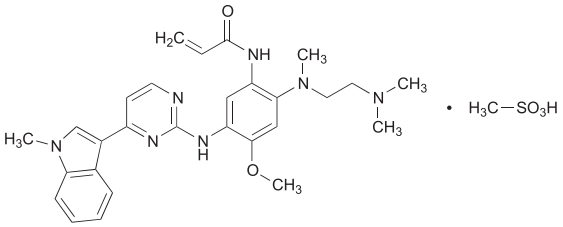
分子量

595.71

性状

本品は白色～褐色の粉末である。

化学構造式



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］

**23. 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）Vishwanathan K, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2019;8(2):198-207

3）Vishwanathan K, et al. J Clin Pharmacol. 2018;58(4) 474-484

4）社内資料：オシメルチニブのヒト血漿蛋白結合率，2016

5）Dickinson PA, et al. Drug Metab Dispos 2016;44(8):1201-1212

6）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（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3）

7）Grande E, et al. J Pharmacol Exp Ther 2019;369(2):291-299

8）Vishwanathan K, et al. Pharmacol Res Perspect. 2020;8(4):e00613. DOI: 10.1002/prp2.613

9）Vishwanathan K, et al. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(6):1156-

1169
10)Calvo E, et al. J Clin Pharmacol. 2019;59(8):1099-1109
11)Harvey RD, et al. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(12):2877-2888
12)社内資料：CYPに対する誘導作用[*in vitro* 試験]，2014（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.7.5）
13)社内資料：P-gp及びBCRPの関与[*in vitro* 試験]，2013（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.7.6.1）
14)社内資料：血漿中濃度とQT間隔との関連性，2015（2016年3月28日承認、CTD 2.7.2.3.5.2.3）
15)Mok TS, et al. N Engl J Med. 2017;376(7):629-640
16)Soria JC, et al. N Engl J Med. 2018;378(2):113-125
17)Wu YL, et al. N Engl J Med. 2020;383(18):1711-1723
18)Planchard D, et al. N Engl J Med. 2023;389(21):1935-1948
19)Cross DA, et al. Cancer Discov. 2014;4(9):1046-1061
20)社内資料：*In vitro* における細胞増殖抑制作用，2014（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.6）
21)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（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
22)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（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.5）
23)社内資料：脳転移異種移植モデルにおける抗腫瘍作用，2014（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.6）
24)Nanjo S, et al. Oncotarget. 2016;7(4):3847-3856

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 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

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

AstraZeneca

日本標準商品分類番号
874291

*2023年2月改訂（第2版）
2022年11月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：60箇月

劇薬、処方箋医薬品[注)]

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
ダコミチニブ水和物錠

ビジンプロ®錠15mg
ビジンプロ®錠45mg

VIZIMPRO® Tablets

	15mg	45mg
承認番号	23100AMX00002	23100AMX00003
販売開始	2019年3月	

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分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、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）を十分に説明し、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、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、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。［7.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ビジンプロ錠15mg	ビジンプロ錠45mg
有効成分	1錠中 ダコミチニブ水和物 15.576mg （ダコミチニブとして15mg）	1錠中 ダコミチニブ水和物 46.729mg （ダコミチニブとして45mg）
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン、マクロゴール4000、青色2号アルミニウムレーキ	

3.2 製剤の性状

販売名	外形（mm） 上面	下面	側面	識別コード	色調等
ビジンプロ錠15mg				Pfizer DCB 15	青色のフィルムコーティング錠
	直径 約6.4mm		厚さ 約3.1mm		
ビジンプロ錠45mg				Pfizer DCB 45	青色のフィルムコーティング錠
	直径 約9.0mm		厚さ 約4.5mm		

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

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。

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。［17.1.1参照］

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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはダコミチニブとして1日1回45mgを経口投与する。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 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 副作用があらわれた場合には、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。［1.2、8.1、9.1.1、11.1.1-11.1.3参照］

本剤の減量段階

減量段階	投与量
通常投与量	45mg/日
1段階減量	30mg/日
2段階減量	15mg/日

副作用に対する休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度[注)]	処置
間質性肺疾患（ILD）	全Grade	投与を中止する。
下痢	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。
	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
皮膚毒性（発疹、紅斑及び剥離を伴う皮膚の症状）	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。
	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade3又は4の場合	Grade2以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。

注）GradeはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

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（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査等の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［1.2、7.2、9.1.1、11.1.1参照］

8.2 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、7.2、8.1、11.1.1参照］

9.3 肝機能障害患者

***9.3.1 重度の肝機能障害のある患者**

血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

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.1、15.2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。[15.2.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明であるが、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

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

一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤はCYP2D6の阻害作用を示す。

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
CYP2D6基質 プロカインアミド、ピモジド、三環系抗うつ薬（アミトリプチリン等）、β遮断薬（メトプロロール等）、デキストロメトルファン等 [16.7.1参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。	本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
胃内pHに影響を及ぼす薬剤 プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール等） [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤が胃内pHをあげるため、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

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（2.2%）

間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎）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、7.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重度の下痢（8.4%）

重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎障害に至った症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の休薬、減量又は投与中止を考慮すること。[7.2参照]

11.1.3 重度の皮膚障害（31.7%）

ざ瘡様皮膚炎（13.7%）、爪囲炎（7.5%）等があらわれることがある。なお、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[7.2参照]

11.1.4 肝機能障害（28.6%）

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。[8.2参照]

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
胃腸障害	口内炎（口腔内潰瘍形成、アフタ性潰瘍等）（59.5%）、悪心（12.8%）、下痢（85%）	口唇炎、口内乾燥、口腔内出血、舌痛、舌炎、嚥下障害、嘔吐、腹痛、胃腸炎、便秘、痔核	口唇痛、歯肉潰瘍、嚥下痛、消化不良、痔出血	
一般・全身障害及び投与部位の状態		無力症、疲労、倦怠感、発熱、胸痛、粘膜の炎症、浮腫（末梢性浮腫、眼瞼浮腫等）	疼痛、炎症	
眼障害	結膜炎（16.7%）	霧視、眼乾燥、眼の炎症（眼瞼等）、角膜炎、白内障	眼痛、眼脂	
感染症及び寄生虫症		膿疱性皮疹、毛包炎、口角口唇炎、真菌感染症（口腔、皮膚等）、ウイルス感染、鼻咽頭炎、肺炎、感染症（尿路、気管支、皮膚等）	蜂巣炎、副鼻腔炎、膀胱炎	
胆道系障害			胆石症	
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、背部痛、関節痛、筋骨格痛、筋痙縮	筋肉痛、筋骨格系胸痛	
血液及びリンパ系障害		貧血、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少、血小板減少、白血球数増加、血小板数増加	好中球数増加、好酸球数増加、リンパ節症	
血管障害		高血圧	低血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、鼻乾燥、鼻粘膜障害（炎症、潰瘍等）、鼻漏、鼻出血	頻呼吸、アレルギー性鼻炎、喉頭痛、発声障害、喀血	
傷害、中毒及び処置合併症			四肢損傷	
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、味覚異常、錯感覚	口の感覚鈍麻、神経痛	
腎及び尿路障害			有痛性排尿困難、急性腎障害、尿中血陽性	
生殖系及び乳房障害			不規則月経	
精神障害		不眠症		
代謝及び栄養障害	食欲減退（25.1%）	低蛋白血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、脱水、テタニー	低マグネシウム血症、血中クロール増加、高血糖	
皮膚及び皮下組織障害	爪囲炎（61.7%）、ざ瘡様皮膚炎（48.9%）、皮膚炎（10.6%）、皮膚乾燥（29.5%）、そう痒症（全身性、眼等）（19.8%）、発疹・斑状丘疹状皮疹・紅斑性皮疹等（36.1%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（14.5%）、脱毛症（20.3%）	爪の障害（剥離、脱落等）、皮膚疼痛、ざ瘡、脂漏性皮膚炎、皮膚病変、皮膚毒性、皮膚剥脱、皮膚亀裂、皮膚潰瘍、紅斑、多毛症	過敏性血管炎、間擦疹、褥瘡性潰瘍	多形紅斑、爪床の障害（出血、炎症等）
臨床検査	体重減少（10.6%）	血中クレアチニン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿酸増加、血中アルカリホスファターゼ増加		

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 生殖発生毒性試験において、妊娠ラットに本剤5mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約2.5倍）を投与したとき、胎児の重量減少が認められている[1)]。[9.4、9.5参照]

15.2.2 ラットを用いた6ヵ月反復投与毒性試験において、雌ラットに本剤0.5mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.3倍）以上を投与したとき、子宮頸部及び膣の上皮の萎縮が認められている[2)]。[9.4参照]

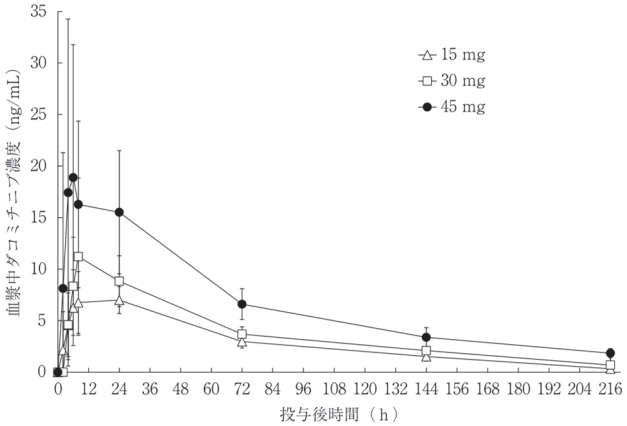
15.2.3 ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において、染色体構造異常誘発性を示したが、細菌を用いる復帰突然変異試験において、変異原性は示さなかった。また、げっ歯類を用いる小核試験において、臨床曝露量（AUC又はC_{max}）の約70倍の用量までラット小核誘発性は認められなかった[3]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人進行固形癌患者計13例に本剤15、30[注]及び45mgを単回投与したとき、投与後6～24時間（中央値）でC_{max}に達した。本剤の消失半減期は61～98時間（算術平均値）であり、C_{max}及びAUCは概ね用量に比例して増加した[4]。



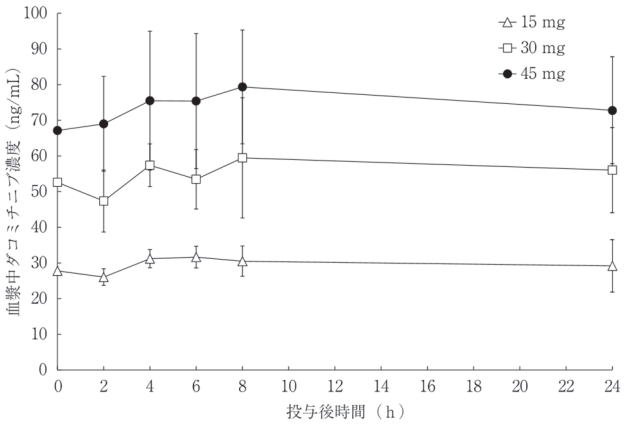
算術平均値±標準偏差、15及び30mg：N=3、45mg：N=7

投与量（mg）	N	C_{max}（ng/mL）	AUC_{inf}（ng・h/mL）	T_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
15[注]	3	7.74（31）	646.9（24）	24.0（6.0-24.0）	61.1（15.4）
30[注]	3	11.1（55）	765，1210[a]	8.0（8.0-24.0）	66.9，129[a]
45	7	17.6（71）	1543（29）	6.0（4.0-24.0）	80.0（12.3）

N：例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：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_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：終末相の消失半減期
T_{max}は中央値（最小値-最大値）、$t_{1/2}$は算術平均値（標準偏差）それ以外は幾何平均値（算術変動係数%）
a）N=2

16.1.2 反復投与

日本人進行固形癌患者計11例に本剤15、30[注]及び45mgを1日1回反復投与したときの第1サイクル14日（定常状態時）の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを以下に示す[4]。



算術平均値±標準偏差、15mg、30mg及び45mgでそれぞれN=2、N=3及びN=6

投与量（mg）	N	C_{max}（ng/mL）	C_{min}（ng/mL）	AUC_{tau}（ng・h/mL）	T_{max}（h）
15[a),注]	2	29.5，34.4	21.9，27.7	627，799	6.0，24.0
30[注]	3	63.5（19）	46.9（18）	1333（21）	4.0（0.0-8.0）
45	6	79.5（21）	63.6（20）	1768（20）	8.0（4.0-8.0）

N：例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{tau}：投与間隔tauの血漿中濃度－時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{min}：最低血漿中濃度
T_{max}は中央値（最小値-最大値）それ以外は幾何平均値（算術変動係数%）
a）N=2

16.2 吸収

健康成人14例に本剤45mgを単回経口投与したときの、本剤20mg単回静脈内投与[注]に対する絶対的バイオアベイラビリティは80%であった[5]（外国人データ）。健康成人24例に本剤45mgを高脂肪食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してAUC_{inf}が14%、C_{max}が24%増加した[6]（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人14例に本剤20mgを単回静脈内投与[注]したときの分布容積の平均値は1889Lであった[5]（外国人データ）。ダコミチニブのヒト血漿蛋白結合率は、検討した薬物濃度範囲で変化せず、98%であった[7]（*in vitro*試験）。

16.4 代謝

ダコミチニブのヒトでの主要な代謝経路は酸化的代謝及びグルタチオン抱合である。健康成人6例に^{14}Cで標識した本剤45mgを単回経口投与したとき、血漿中では主に未変化体及びO-脱メチル体が検出された（血漿中総放射能の39及び16%）。糞中では主に未変化体、O-脱メチル体、システイン抱合体及び一酸化体が検出された（投与放射能の20、20、9.5及び5.1%）[8]（外国人データ）。

*In vitro*試験において、O-脱メチル体の生成には主としてCYP2D6が関与し、他の微量な酸化代謝物の生成にはCYP3A4が関与していることが示唆された[9]。

16.5 排泄

健康成人6例に^{14}Cで標識した本剤45mgを単回経口投与したとき、投与後552時間までに投与放射能の82%が回収され、投与放射能の79%が糞中に、3%が尿中に排泄された。未変化体の尿中排泄率は投与量の1%未満であった[8]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

*16.6.1 肝機能障害者

軽度（Child-Pugh分類A；N=8）及び中等度（Child-Pugh分類B；N=9）の肝機能障害を有する被験者に、本剤30mg[注]を単回投与したとき、正常な肝機能を有する被験者（N=8）と比較して、軽度肝機能障害群での曝露量は同様であり、中等度肝機能障害群では、AUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ15%及び20%減少した[10]。また、重度（Child-Pugh分類C；N=8）の肝機能障害を有する被験者に、本剤30mg[注]を単回投与したとき、正常な肝機能を有する被験者（N=8）と比較してAUC_{inf}は同様であり、C_{max}は31%増加した[11]（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 デキストロメトルファン

健康成人14例を対象にCYP2D6の基質であるデキストロメトルファン30mg（単回投与）を本剤45mg（単回投与）と併用したとき、デキストロメトルファン単剤投与時と比べて、デキストロメトルファンのAUC_{last}及びC_{max}はそれぞれ、855%及び874%増加した[12]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 ラベプラゾール

健康成人24例を対象にラベプラゾール40mg（反復投与）と本剤45mg（単回投与）を併用したとき、ダコミチニブのAUC_{96}及びC_{max}は、本剤単剤投与時と比べて、それぞれ39%及び51%低下した[6]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 その他

(1) 本剤はUGT1A1、P-gp、BCRP又はOCT1の阻害作用を示した[13,14]（*in vitro*試験）。

(2) パロキセチン

健康成人14例を対象にCYP2D6の強い阻害薬であるパロキセチン30mg（反復投与）と本剤45mg（単回投与）を併用投与したとき、ダコミチニブのAUC_{inf}及びC_{max}は、本剤単剤投与時と比べて、それぞれ37%及び10%増加した[15]（外国人データ）。

(3) 制酸剤

進行固形癌患者8例において制酸薬（水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム経口懸濁液；400mg/5mL）（単回投与）と本剤45mg（単回投与）を併用したとき、本剤単剤投与時と比べて、ダコミチニブのAUC_{inf}は5%増加し、C_{max}は12%低下した[16]（外国人データ）。

注）本剤の承認用法・用量は1日1回45mgを経口投与する。

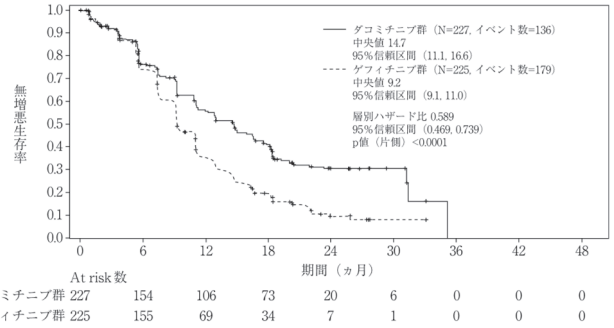
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

化学療法歴のない*EGFR*遺伝子の活性型変異[注1)]陽性[注2)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌[注3)]患者を対象に、本剤の有効性及び安全性をゲフィチニブと比較することを目的とした非盲検無作為化国際共同第Ⅲ相試験が実施された。452例（日本人81例）を本剤群227例（日本人40例）及びゲフィチニブ群225例（日本人41例）に無作為に割り付け、本剤45mg又はゲフィチニブ250mgを1日1回経口投与した。主要評価項目である独立画像中央判定委員会評価による無増悪生存期間の中央値は、本剤群で14.7ヵ月（95%信頼区間：11.1，16.6）、ゲフィチニブ群で9.2ヵ月（95%信頼区間：9.1，11.0）であり、ゲフィチニブ群に比べて本剤群で統計的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた（ハザード比［95%信頼区間］：0.589［0.469，0.739］、p値<0.0001：層別ログランク検定）（2016年7月29日データカットオフ）[17]。

独立画像中央判定委員会評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）



注1）*EGFR*遺伝子の活性型変異であるエクソン19の欠失（Ex19del）又はエクソン21の変異（L858R）が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。

注2）therascreen EGFR変異検出キットRGQ「キアゲン」等が使用された。

注3）非小細胞肺癌のうち、腺癌又は腺癌の特殊型の組織型の癌が確認された患者が組み入れられた。また、脳転移のある患者は除外された。

本剤が投与された227例（日本人患者40例を含む）中220例（96.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢193例（85.0%）、爪囲炎140例（61.7%）、口内炎（口腔内潰瘍形成、アフタ性潰瘍等）135例（59.5%）、ざ瘡様皮膚炎111例（48.9%）、発疹・斑状丘疹状皮疹・紅斑性皮疹等82例（36.1%）等であった[17]。［5.2参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、活性型変異（Ex19del及びL858R）を有するEGFR等のチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる[18]。

18.2 抗腫瘍効果

本剤は、*in vitro*試験において、野生型EGFRを有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H125細胞株、*EGFR*活性型変異（Ex19del）を有するヒト非小細胞肺癌由来HCC827及びHCC4006細胞株、並びに*EGFR*活性型変異（L858R）を有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H1975細胞株の増殖を抑制した。

本剤は、*in vivo*試験において、NCI-H125及びNCI-H1975細胞株をそれぞれ皮下移植した重症複合型免疫不全（SCID）マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[18]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ダコミチニブ水和物（Dacomitinib Hydrate）（JAN）

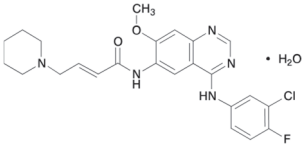
化学名：(2*E*)-*N*-{4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}-4-(piperidin-1-yl)but-2-enamide monohydrate

分子式：$C_{24}H_{25}ClFN_5O_2 \cdot H_2O$

分子量：487.95

性状：本品は白色～微黄色の粉末である。

化学構造式：



分配係数（log D）：4.2（pH7.4、1-オクタノール/水）

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

〈ビジンプロ錠15mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］

〈ビジンプロ錠45mg〉

10錠［10錠（PTP）×1］

*23. 主要文献

1) 社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生試験（2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.6.2） ［L20181214006］
2) 社内資料：ラットを用いた6ヵ月間経口投与毒性試験（2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.3.2.2） ［L20181214007］
3) 社内資料：遺伝毒性（2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.4） ［L20181214008］
4) 社内資料：日本人第Ⅰ相試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.2.5.4） ［L20181206041］
5) 社内資料：絶対バイオアベイラビリティ試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.1.2.1.3） ［L20181206038］
6) 社内資料：食事の影響及びラベプラゾールとの薬物相互作用試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.1.2.1.1） ［L20181206035］
7) 社内資料：*In vitro*血漿タンパク結合（2019年1月8日承認、CTD 2.6.4.4.4） ［L20181214009］
8) 社内資料：マスバランス試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.1） ［L20181206021］
9) 社内資料：代謝に関与するCYP分子種（2019年1月8日承認、CTD 2.6.4.5.2.2） ［L20181214010］
10) 社内資料：肝機能障害の影響検討試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.2.4.1） ［L20181206028］
11) Piscitelli J, et al.：Clin Drug Investig. 2022；42：221-235
12) 社内資料：デキストロメトルファンとの薬物相互作用試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.3） ［L20181206018］
13) 社内資料：UGT阻害（2019年1月8日承認、CTD 2.6.4.7.2） ［L20181214011］
14) 社内資料：トランスポーター阻害（2019年1月8日承認、CTD 2.6.4.7.4.1、2.6.4.7.4.3） ［L20181214012］
15) 社内資料：パロキセチンとの薬物相互作用試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.2） ［L20181206019］
16) 社内資料：制酸剤との薬物相互作用試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.2.5.1） ［L20181206036］
17) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（非小細胞肺癌）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.13） ［L20181206032］

18）社内資料：抗腫瘍効果及び作用機序に関する試験（*in vitro*及び*in vivo*）（2019年1月8日承認、CTD 2.6.2.2.1、2.6.2.2.2）
［L20181214013］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

＊＊2024年9月改訂（第3版）
＊2024年4月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
874291

	錠20mg	錠30mg	錠40mg
承認番号	22600AMX00017000	22600AMX00018000	22600AMX00019000
販売開始	2014年5月		

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤
アファチニブマレイン酸塩製剤
劇薬、処方箋医薬品[注)]

ジオトリフ®錠20mg
ジオトリフ®錠30mg
ジオトリフ®錠40mg
Giotrif®Tablets 20mg・30mg・40mg

Boehringer Ingelheim

®＝登録商標

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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）を十分に説明し、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、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、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］

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

＊3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ジオトリフ錠20mg	ジオトリフ錠30mg	ジオトリフ錠40mg
有効成分	アファチニブマレイン酸塩29.56mg（アファチニブとして20mg）	アファチニブマレイン酸塩44.34mg（アファチニブとして30mg）	アファチニブマレイン酸塩59.12mg（アファチニブとして40mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、タルク、ポリソルベート80	乳糖水和物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、タルク、青色2号アルミニウムレーキ、ポリソルベート80	

3.2 製剤の性状

販売名	ジオトリフ錠20mg	ジオトリフ錠30mg	ジオトリフ錠40mg
剤形	白色～わずかに帯黄白色のフィルムコート錠	濃青色のフィルムコート錠	淡青色のフィルムコート錠
外形			
直径	約8.1mm	約9.1mm	約10.1mm
厚さ	約3.6mm	約4.1mm	約4.5mm
重さ	約185mg	約277mg	約368mg
識別コード	T20	T30	T40

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

5.1 *EGFR*遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR*遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。

5.2 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。

5.3 がん化学療法歴等について、「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。

6．用法及び用量

通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 副作用が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮し、休薬、減量又は中止すること。

副作用のグレード[注1)]	休薬及び減量基準
グレード1又は2	同一投与量を継続
グレード2（症状が持続的[注2)]又は忍容できない場合）若しくはグレード3以上	症状がグレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量から10mg減量して再開する[注3)、4)]。

注1）グレードはNCI-CTCAE 3.0版による。
注2）48時間を超える下痢又は7日間を超える皮膚障害
注3）1日1回20mg投与で忍容性が認められない場合は、投与中止を考慮すること。
注4）一旦減量した後は、増量を行わないこと。

7.2 1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。

7.3 食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後3時間までの間の服用は避けること。［16.2.1参照］

7.4 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。

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。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［1.2、9.1.1、11.1.1参照］

8.2 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本剤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。［9.3.1、11.1.4参照］

8.3 重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率の変動を含む)を十分に観察すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.5参照]

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、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

9.1.3 左室駆出率が低下している患者

症状が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

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

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2、11.1.4、16.6.2参照]

＊＊9.4 生殖能を有する者

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2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]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少並びに着床後胚損失の増加(ラット)、胎児体重の減少、矮小児、四肢の弯曲、大動脈弓及び右又は左頚動脈における過剰血管並びに矮小精巣等の変異(ウサギ)が認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験で乳汁中へ移行することが認められている(ラット)。

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

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白(P-gp)の基質である。また、*in vitro*試験において、本剤は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質であること、及び本剤の代謝への肝薬物代謝酵素P-450の関与は低いことが示唆された。[16.4、16.5.2参照]

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
P-gp阻害剤 リトナビル、イトラコナゾール、ベラパミル等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が高まるおそれがあることから、P-gp阻害剤と併用する場合は、本剤投与と同時又は本剤投与後に投与すること。	本剤はP-gpの基質であり、本剤服用前にP-gp阻害剤を投与すると、併用により本剤の血中濃度が上昇することがある。
P-gp誘導剤 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 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤はP-gpの基質であり、併用により本剤の血中濃度が低下することがある。

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(1.3%)

間質性肺疾患(間質性肺炎、肺浸潤、肺臓炎、急性呼吸窮迫症候群、アレルギー性胞隔炎等)があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。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、7.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重度の下痢(14.4%)

重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎不全に至った症例も報告されている。止瀉薬(ロペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行うこと。[7.1参照]

11.1.3 重度の皮膚障害(16.6%)

重度の発疹、ざ瘡等があらわれることがある。必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[7.1参照]

11.1.4 肝不全(頻度不明)、**肝機能障害**(2.2%)

ALT、AST、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[7.1、8.2、9.3.1参照]

11.1.5 心障害(0.4%)

左室駆出率低下があらわれ、心不全等の重篤な心障害があらわれることがある。[7.1、8.3、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.6 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)

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがある。[7.1参照]

11.1.7 消化管潰瘍(0.4%)、**消化管出血**(頻度不明)

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行うこと。[7.1参照]

11.1.8 急性膵炎(頻度不明)

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には投与を中止すること。[7.1参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害[注1)]	全身性発疹・斑状丘疹性及び紅斑性皮疹(55.5%)、爪囲炎(56.8%)、皮膚乾燥(29.3%)、ざ瘡(20.5%)、そう痒症(19.2%)、ざ瘡様皮膚炎(13.1%)、脱毛症(10.0%)	爪の障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱、皮膚亀裂、皮膚色素過剰、皮膚潰瘍、多毛症、紅斑	過角化、ひび・あかぎれ、膿痂疹、嵌入爪、色素沈着障害	脂漏性皮膚炎、後天性魚鱗癬
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、背部痛、筋肉痛	筋力低下、シェーグレン症候群、開口障害	肋骨痛、肩痛
神経系障害		味覚異常、頭痛、感覚鈍麻	末梢性感覚ニューロパチー、振戦	
眼障害[注2)]		結膜炎、眼乾燥、角膜炎、眼瞼炎、霧視、眼脂、白内障	眼瞼障害、睫毛乱生、硝子体剥離、結膜出血、角膜びらん、後天性涙腺炎、虹彩毛様体炎、網膜変性	眼痛
耳及び迷路障害			耳鳴	
精神障害		不眠症	激越	不安
胃腸障害	下痢(80.8%)、口内炎(38.4%)、悪心(17.9%)、嘔吐(17.0%)、口唇炎(12.2%)	口内乾燥、消化不良、腹痛、便秘、胃炎、腹部膨満、上腹部痛、肛門周囲痛、腹部不快感	歯肉炎、口唇乾燥、肛門の炎症、痔核、心窩部不快感、舌炎、口唇症	口唇腫脹、食道炎、腸炎、小腸炎、大腸炎、肛門周囲炎
生殖系及び乳房障害				萎縮性外陰腟炎

	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.5%)	低カリウム血症、脱水	低ナトリウム血症、高尿酸血症	
心臓障害				上室性期外収縮
血管障害		高血圧	ほてり	低血圧、血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血(13.1%)	鼻の炎症、鼻漏、鼻乾燥、口腔咽頭痛	発声障害、鼻閉、湿性咳嗽、しゃっくり	口腔咽頭不快感
腎及び尿路障害		蛋白尿	血尿、尿中血陽性	腎機能障害、排尿困難
感染症及び寄生虫症		感染症(皮膚、尿路、鼻、咽頭、気管支、耳、爪)、毛包炎、膀胱炎、蜂巣炎、真菌感染症(皮膚、足部)、帯状疱疹	ウイルス感染、鼓膜炎、敗血症	
血液及びリンパ系障害		貧血、白血球減少症、好中球減少症	リンパ球減少症、鉄欠乏性貧血	好酸球増加症
一般・全身障害及び投与部位の状態	粘膜の炎症(28.8%)、疲労(13.5%)	発熱、末梢性浮腫、浮腫	炎症、顔面浮腫、胸部不快感、倦怠感、粘膜乾燥、粘膜障害	悪寒
臨床検査	肝機能検査値異常(AST、ALT上昇等)(14.0%)、体重減少(10.5%)	血中アルカリホスファターゼ増加	血中クレアチニン増加、アミラーゼ増加、CK上昇、血中ビリルビン増加、トロポニンT増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少、心電図T波逆転	尿中白血球陽性、血中尿素増加、血中乳酸脱水素酵素増加、CK-MB上昇
傷害、中毒及び処置合併			挫傷	創し開

注1)必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。
注2)直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。[20.参照]

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験において、陽性が認められているが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、Mutaマウスを用いた遺伝子突然変異試験並びにラットを用いた小核試験及びコメットアッセイでは陰性であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人非小細胞肺癌患者12例に本剤20、40、50mgを空腹時(服薬前2時間及び服薬後1時間は絶食)単回経口投与若しくは1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ及び血漿中未変化体濃度推移を以下に示す。$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、本剤20～50mgの範囲で用量比をわずかに上回って増加する。投与開始後8日目には定常状態に到達していると考えられ[1]、本剤の累積係数は$AUC_{0-\infty}$では2.8、C_{max}では2.1であった。

表　本剤経口投与後のアファチニブの薬物動態パラメータ

	単回投与			反復投与			
幾何平均値(% gCV)[a]	20mg N=3	40mg N=3	50mg N=6	幾何平均値(% gCV)[a]	20mg N=3	40mg N=3	50mg N=5
AUC_{0-24} [ng・h/mL]	147 (84.5)	299[c] (6.01)	539 (59.0)	$AUC_{\tau,ss}$[d] [ng・h/mL]	409 (16.5)	1240 (9.73)	1010 (71.5)
C_{max} [ng/mL]	12.4 (101)	18.9 (45.8)	44.4 (60.6)	$C_{max,ss}$ [ng/mL]	26.9 (24.9)	83.3 (30.1)	66.8 (71.6)
t_{max}[b] [h]	3.87 (3.00-4.98)	4.05 (2.00-8.95)	3.00 (2.02-4.95)	$t_{max,ss}$[b] [h]	3.97 (2.92-4.95)	2.97 (1.98-4.02)	3.00 (0.983-5.03)
$t_{1/2}$ [h]	21.3 (63.1)	37.9[c] (24.9)	14.8 (20.0)	$t_{1/2,ss}$ [h]	38.5 (14.4)	40.4 (11.9)	33.5 (22.2)

a)gCVは幾何変動係数を表す
b)中央値(最小値－最大値)
c)N=2
d)τは24時間、ssは定常状態のパラメータを表す

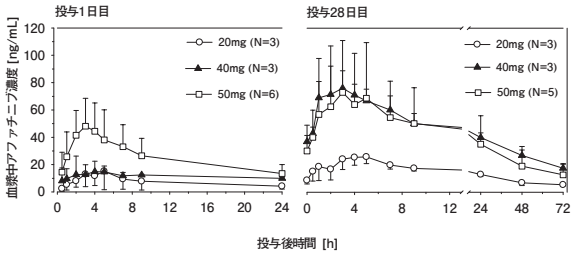


図　本剤経口投与後の血漿中アファチニブ濃度推移(算術平均±SD)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

固形癌患者に本剤40mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ39及び50%低下した[2](外国人データ)。[7.3参照]

16.3 分布

ヒトにおける*in vitro*血漿蛋白結合率は95%であった[3]。本剤はヒト血清アルブミン及びα1-酸性糖蛋白(AAG)と結合し、AAGとの結合は蛋白質濃度に依存していた[4]。また、ヒト*in vitro*における^{14}C標識アファチニブの血球移行(C_c/C_p)は、1.02～2.21であった[3]。

16.4 代謝

アファチニブは*in vivo*において酵素を介する酸化的代謝はほとんど受けず、血漿中の主要な代謝物は蛋白質との共有結合付加体であった[5]。[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 ^{14}C標識アファチニブ15mg[注]溶液を健康成人に経口投与したとき、投与放射能の85.4%が糞便中に、4.3%が尿中に排泄された[6]。回収された放射能の約88%(糞便中：85.6%、尿中：2.5%)が未変化体であった[5]。(外国人データ)

16.5.2 *In vitro*において本剤はP-糖蛋白(P-gp)及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質であることが示唆されている[7)～9)]。[10.参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

中等度並びに重度腎機能障害被験者(各8例)に本剤40mgを単回投与した場合、腎機能正常被験者(各比較対象群に対してそれぞれ8例)に比べて中等度腎機能障害(eGFR：30～59mL/min/1.73m^2)を有する群ではAUC_{0-last}は22.2%(90% CI：95.7、156.0)、C_{max}は1.2%(90% CI：72.9、140.3)の上昇が認められ、重度腎機能障害(eGFR：15～29mL/min/1.73m^2)を有する群では、AUC_{0-last}は50.0%(90% CI：105.3、213.7)、C_{max}は21.7%(90% CI：90.8、163.2)の上昇が認められた(外国人データ)。[9.2.1参照]

また、本剤単独投与を受けた癌患者927例(血漿中アファチニブ濃度4460時点)を対象に母集団薬物動態解析を実施し、内因性要因及び外因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した[10),11)]。癌患者927例のうち、軽度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス50mL/min以上80mL/min以下)は528例(2051時点)、中等度の腎機能障害患者(30mL/min以上50mL/min未満)は161例(554時点)、重度の腎障害患者(30mL/min未満)は10例(21時点)であった。クレアチニンクリアランスが79mL/min(中央値)の患者と比較して、60mL/min及び30mL/minの患者では$AUC_{\tau,ss}$はそれぞれ13%及び42%の上昇、90mL/min及び120mL/minの患者ではそれぞれ6%及び20%の低下が示された。

16.6.2 肝機能障害者

軽度(Child-Pugh分類A)又は中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害者に本剤50mgを単回経口投与したとき、健康被験者と比較して曝露量に有意な変化はみられなかった[10),12)]。重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害のある患者における薬物動態は検討されていない。(外国人データ)[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リトナビル

本剤20mgの投与1時間前にP-糖蛋白(P-gp)の阻害剤であるリトナビルを投与したときの本剤の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は48%及び39%上昇した[13)]。一方、本剤40mgとリトナビルを同時併用したとき、$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}の上昇はそれぞれ19%及び4%、本剤投与6時間後にリトナビルを併用投与したときにはそれぞれ11%及び5%であった[14)]。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

本剤40mg服用前にP-gpの誘導剤であるリファンピシンを投与したとき、本剤の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ34%及び22%低下した[15)]。[10.2参照]

注)承認された用法・用量は、「通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(LUX-Lung 3)

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異(Exon19の欠失変異(Del19)、Exon21のL858R変異等)陽性の非小細胞肺癌(腺癌)患者を対象に、本剤40mgを1日1回空腹時(食事の1時間以上前又は食後3時間以降)投与した際の有効性及び安全性について、ペメトレキセド+シスプラチン(PEM+CDDP)の併用療法を対照として評価した。有効性評価対象例は345例(本剤群230例、PEM+CDDP群115例)であり、このうち83例(本剤群54例、PEM+CDDP群29例)が日本人であった[16)]。

主要評価項目である独立判定委員会判定による無増悪生存期間(PFS)の中央値は、本剤群で11.1カ月、PEM+CDDP群で6.9カ月であり、本剤群のPFSはPEM+CDDP群と比較して有意に延長した(ハザード比0.58、95%信頼区間:0.43-0.78、p値=0.0004、両側層別ログランク検定)。また、*EGFR*遺伝子変異の種類(Del19、L858R、その他)別による部分集団解析の結果は、下表のとおりであった。

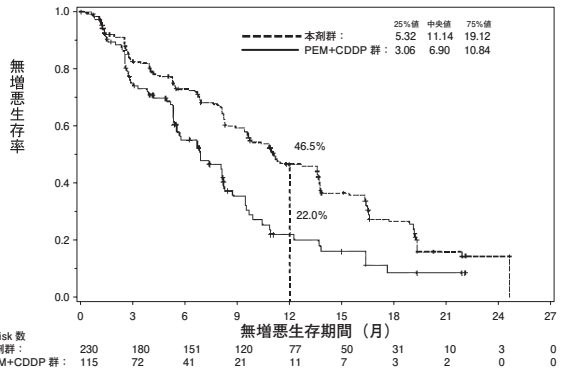


図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

表　*EGFR*遺伝子変異の種類別によるPFS(中央値)の結果

EGFR 遺伝子変異	本剤群	PEM+ CDDP群	ハザード比	95%信頼区間
Del19	13.7カ月 (n=113)	5.6カ月 (n=57)	0.28	0.18-0.44
L858R	10.8カ月 (n=91)	8.1カ月 (n=47)	0.73	0.46-1.17
その他	2.8カ月 (n=26)	9.9カ月 (n=11)	1.89	0.84-4.28

副次評価項目である全生存期間(OS)(2013年11月14日データカットオフ)の中央値は、本剤群で28.2カ月、PEM+CDDP群で28.2カ月であった(ハザード比0.88、95%信頼区間:0.66-1.17)。

安全性評価対象229例(日本人54例を含む)中228例(99.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、下痢218例(95.2%)、発疹141例(61.6%)、爪囲炎130例(56.8%)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、野生型及び遺伝子変異を有するEGFR(ErbB1)だけではなく、HER2(ErbB2)及びHER4(ErbB4)のチロシンキナーゼ活性を不可逆的に阻害し、ErbB受容体ファミリー(EGFR、HER2、HER3(ErbB3)並びにHER4が形成するホモ及びヘテロダイマーの活性を阻害することにより、受容体からの異常シグナル伝達を遮断し、腫瘍細胞の増殖を抑制する[17)~20)]。

18.2 抗腫瘍効果

本剤は、*in vitro*試験において、非小細胞肺癌由来の*EGFR*遺伝子野生型を有するH1666細胞株、*EGFR*遺伝子のL858R変異を有するNCI-H3255細胞株及びL858R変異とT790M変異を有するNCI-H1975細胞株の増殖を抑制した[21),22)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

アファチニブマレイン酸塩(Afatinib Maleate)(JAN)

化学名

(2*E*)-*N*-[4-(3-Chloro-4-fluoroanilino)-7-{[(3*S*)-oxolan-3-yl]oxy}quinazolin-6-yl]-4-(dimethylamino)but-2-enamide dimaleate

分子式

$C_{24}H_{25}ClFN_5O_3 \cdot 2C_4H_4O_4$

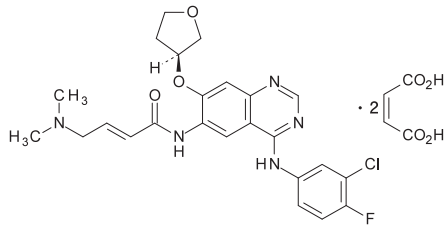
分子量

718.08

性状

白色～黄褐色の粉末である。本品は水又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくい。

化学構造式



分配係数

log P=4.7(pH9以上)、log D=3.8(pH7.4)

20. 取扱い上の注意

本剤は湿気と光に不安定なため、未使用の場合はアルミピロー包装のまま保存し、開封後は湿気と光を避けて保存すること。[14.1.2参照]

＊22. 包装

<ジオトリフ錠20mg>

14錠[7錠(PTP)×2(乾燥剤入り)]

<ジオトリフ錠30mg>

14錠[7錠(PTP)×2(乾燥剤入り)]

<ジオトリフ錠40mg>

14錠[7錠(PTP)×2(乾燥剤入り)]

23. 主要文献

1)社内資料:国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(LUX-Lung 4)薬物動態の検討(第Ⅰ相)(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2)
2)社内資料:海外第Ⅰ相試験　食事の影響(2014年1月17日承認、CTD 2.7.1.3)
3)社内資料:非臨床薬物動態試験(血漿蛋白結合及び血球移行)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.4)
4)社内資料:非臨床薬物動態試験(血漿蛋白結合)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.4)
5)社内資料:*in vitro*における代謝の検討(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.5)
6)社内資料:臨床薬物動態試験(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2)
7)社内資料:非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.5)
8)社内資料:非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.5)
9)社内資料:非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.5)
10)社内資料:母集団薬物動態解析(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2)
11)社内資料:母集団薬物動態解析(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2)
12)社内資料:肝機能障害者における薬物動態の検討(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2)
13)社内資料:リトナビルとの相互作用(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.3)
14)社内資料:リトナビルとの相互作用(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.3)
15)社内資料:リファンピシンとの相互作用(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.3)
16)社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(LUX-Lung 3)(2014年1月17日承認、CTD 2.7.3.2、2.7.3.3)
17)社内資料:薬効薬理の検討(受容体結合実験)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2)
18)社内資料:薬効薬理の検討(EGFR、HER2キナーゼ等に対する作用)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2)
19)社内資料:薬効薬理の検討(種々の蛋白質キナーゼに関する選択性)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2)
20)社内資料:薬効薬理の検討(HER4キナーゼアッセイ)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2)
21)社内資料:薬効薬理の検討(*EGFR*変異株に対する阻害作用)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2)
22)Li D. et al.: Oncogene. 2008; 27(34): 4702-4711

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DIセンター
〒141-6017　東京都品川区大崎2丁目1番1号
ThinkPark Tower
0120-189-779
(受付時間)9：00～18：00
(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

＊＊2024年11月改訂（第5版）
＊2022年1月改訂

貯　　法：室温保存
＊有効期間：5年

抗悪性腫瘍剤／
上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤
エルロチニブ塩酸塩錠
劇薬、処方箋医薬品注）

タルセバ®錠25mg
タルセバ®錠100mg
TARCEVA® Tablets

注）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

	錠25mg	錠100mg
承認番号	21900AMX01758	21900AMX01759
販売開始	2007年12月	2007年12月

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

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。適応患者の選択にあたっては、本剤及び併用薬剤の電子添文を参照して十分に注意すること。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、膵癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。[8.1参照]

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、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、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、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。[8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.3 膵癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率（8.5%）、特定使用成績調査における間質性肺疾患の発現率（6.2%）は、海外第Ⅲ相試験（3.5%）や、非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内臨床試験（5.3%）及び二次治療以降の特定使用成績調査（全例調査）（4.3%）と比べて高いこと等から、膵癌に使用する場合には、「17.臨床成績」の項の国内臨床試験における対象患者を参照して、本剤の有効性及び危険性を十分に理解した上で、投与の可否を慎重に判断するとともに、以下の点も注意すること。[8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.3.1 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。

1.3.2 本剤投与開始後は、胸部CT検査及び胸部X線検査をそれぞれ定期的に実施し、肺の異常所見の有無を十分に観察すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	タルセバ錠25mg	タルセバ錠100mg
有効成分	1錠中 エルロチニブ塩酸塩 27.32mg （エルロチニブとして25mg）	1錠中 エルロチニブ塩酸塩 109.29mg （エルロチニブとして100mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール400、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

販売名	タルセバ錠25mg	タルセバ錠100mg
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
色調	白色～黄白色	白色～黄白色

外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径		約6.5mm	約8.9mm
厚さ		約3.3mm	約4.9mm
質量		103.00mg	309.00mg
識別コード		T25	T100

4．効能又は効果

○切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
○*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌
○治癒切除不能な膵癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 非小細胞肺癌及び膵癌に対する術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

〈非小細胞肺癌〉

5.2 *EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「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。

〈治癒切除不能な膵癌〉

5.3「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内臨床試験に組み入れられた患者背景や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慎重に行うこと。

6．用法及び用量

〈非小細胞肺癌〉

通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に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。

〈治癒切除不能な膵癌〉

ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして100mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に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。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 副作用の発現により用量を変更する場合には、50mgずつ減量すること。

7.2 高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.2参照]

〈非小細胞肺癌〉

7.3 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「17．臨床成績」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項の内容を熟知し、選択すること。[15.1.2、17.1.3参照]

〈治癒切除不能な膵癌〉

7.4 本剤をゲムシタビン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用した場合や本剤を化学放射線療法として使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.5「17.臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で本剤を使用すること。

7.6 国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097試験）の基準を目安として、休薬、減量又は中止を考慮すること。

治癒切除不能な膵癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における休薬減量基準（一部改変）

副作用	Grade[注1)]	休薬基準[注2)]	投与再開時の用量[注3)注4)]
間質性肺疾患	Gradeは問わない	疑われる症状が発現した場合には、直ちに休薬、その後CT検査を含めた適切な検査を実施し、医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止	医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には、同一用量で投与再開
角膜炎	2	2週間以上継続する場合はGrade 1以下になるまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬	50mgで再開
下痢	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬	50mgで再開
発疹（ざ瘡/ざ瘡様）	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mgで再開
AST又はALT	3	Grade 2以下になるまで休薬	50mgで再開
上記以外の非血液毒性	2	4週間以上継続した場合はGrade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mgで再開
	3	Grade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mgで再開
全ての非血液毒性[注5)]	4	投与の中止	–
血液毒性	4	Grade 2以下になるまで休薬	同一用量で再開

注1）GradeはCTCAE v3.0により評価。

注2）いずれの場合も3週間以上の連続した休薬で回復しない場合には、投与を中止する。

注3）本剤減量後の増量は行わない。

注4）50mgで再開した後に規定された副作用が再び発現した場合には、投与を中止する。

注5）重篤又は致死的となる可能性がないと主治医が判断した場合を除く。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。[1.1参照]

8.2 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.3 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）を十分に観察し、胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。[1.2、1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

8.4 本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい。[9.3、11.1.2参照]

8.5 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[11.1.5参照]

〈治癒切除不能な膵癌〉

8.6 ゲムシタビンとの併用により、骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現するため、投与中は定期的に臨床検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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 消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者

消化管穿孔があらわれることがある。[11.1.7、15.1.3参照]

9.1.2 肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

非小細胞肺癌患者で、間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が増悪することがある。[8.4、11.1.2参照]

エルロチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。

＊＊9.4 生殖能を有する者

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2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]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること。妊婦における使用経験はない。また、動物実験では、流産（ウサギ）、胚致死及び生存胎児数減少（ウサギ、ラット）が報告されている。また、胎児中（ラット）に移行することが報告されている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

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

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

エルロチニブは、肝チトクロームP450（主にCYP3A4、CYP1A2）によって代謝される。また、*in vitro*試験においてUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1の阻害が認められたため、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との相互作用の可能性がある。[15.2.1、16.4参照]

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
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル 等 グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（中央値）が86%、C_{max}（中央値）が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等	リファンピシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（中央値）が69%低下した。	CYP3A4誘導剤等との併用により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が39%、C_{max}（幾何平均値）が17%上昇した。	CYP1A2及びCYP3A4を阻害する薬剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール 等	オメプラゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が46%低下した。	持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
H_2受容体拮抗剤 ラニチジン 等	ラニチジンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が33%低下した。	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
抗凝血薬 ワルファリン 等	INR増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査（プロトロンビン時間又はINR等）を行うこと。	機序不明
タバコ（喫煙）	喫煙によりエルロチニブのAUC（平均値）が64%低下した。	喫煙によるCYP1A2の誘導により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

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[注1)注2)]

11.1.1 間質性肺疾患（4.4%、6.4%）

間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、1.3、8.3、9.1.2、9.1.3、15.1.1参照]

11.1.2 肝炎（0.1%未満、頻度不明）、**肝不全**（0.1%未満、頻度不明）、**肝機能障害**（1.6%、4.6%）

ALT、AST、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[8.4、9.3参照]

11.1.3 重度の下痢（1.1%、0.7%）

重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例が報告されている。必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者状態により止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。

11.1.4 急性腎障害（0.1%未満、0.2%）

急性腎障害等の重篤な腎機能障害があらわれることがある。

11.1.5 重度の皮膚障害

ざ瘡様皮疹等の発疹（6.3%、4.1%）、爪囲炎等の爪の障害（0.8%、0.9%）、皮膚乾燥・皮膚亀裂（0.3%、0.2%）、皮膚潰瘍（0.2%、頻度不明）、そう痒症（0.1%、0.1%）等があらわれることがある。また、重度の皮膚障害発現後に、蜂巣炎、敗血症等の感染症を合併した症例も報告されている。[8.5参照]

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満、頻度不明）、**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明、頻度不明）、**多形紅斑**（0.1%未満、0.2%）

皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.7 消化管穿孔（0.1%未満、0.2%）、**消化管潰瘍**（0.4%、0.7%）、**消化管出血**（0.3%、1.4%）

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[9.1.1、15.1.3参照]

11.1.8 角膜穿孔（0.1%未満、頻度不明）、**角膜潰瘍**（0.1%未満、0.1%）

眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[15.2.2参照]

11.2 その他の副作用[注1)]

〈非小細胞肺癌〉

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚[注3)]	ざ瘡様皮疹等の発疹（61.6%）、皮膚乾燥・皮膚亀裂（9.3%）、爪囲炎等の爪の障害（8.8%）	そう痒症、紅斑	皮膚剥脱、脱毛、皮膚潰瘍、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎（IgA血管炎等）、光線過敏症	男性型多毛症
眼[注4)]		結膜炎	眼乾燥、角膜炎、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常、眼そう痒症、角膜びらん、眼脂、霧視、流涙増加、ぶどう膜炎	
肝臓		ビリルビン上昇、ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
腎臓			クレアチニン上昇、BUN上昇、血尿、尿沈渣異常	
血液		貧血	血小板減少、白血球増加、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、好中球増加、INR上昇	
消化器	下痢（22.8%）、口内炎（9.6%）、食欲不振（7.0%）	悪心、嘔吐、口唇炎、腹痛、便秘	胃炎、口内乾燥、消化不良、腸炎、アミラーゼ増加、食道炎	
呼吸器			鼻出血、呼吸困難、咳嗽、喀血、口腔咽頭痛	
精神神経系		味覚異常	不眠症、頭痛、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、意識障害	
その他		感染症（皮膚感染、肺感染、上気道感染等）、倦怠感、発熱、疲労	電解質異常、体重減少、血中アルブミン減少、CRP上昇、浮腫、血圧上昇、筋肉痛、筋痙縮・筋痙攣、血糖値上昇、総蛋白減少、脱水、血栓・塞栓	

〈治癒切除不能な膵癌（ゲムシタビンとの併用療法）〉

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚[注3]	ざ瘡様皮疹等の発疹（65.3%）、爪囲炎等の爪の障害（11.6%）、皮膚乾燥・皮膚亀裂（10.8%）、そう痒症（8.5%）、脱毛（5.9%）	手足症候群、皮膚色素沈着、皮膚剥脱	紅斑	男性型多毛症、光線過敏症、皮膚血管炎（IgA血管炎等）
眼[注4]			角膜炎、結膜炎、眼乾燥、眼脂、霧視、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常	ぶどう膜炎
肝臓	ALT上昇（9.3%）、AST上昇（8.4%）	γ-GTP上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇		
腎臓		血尿、尿中蛋白陽性、クレアチニン上昇、BUN上昇		
血液	血小板減少（17.8%）、白血球減少（17.2%）、貧血（17.0%）、好中球減少（16.2%）	リンパ球減少、血小板増加、単球減少、好酸球減少	白血球増加	
消化器	食欲不振（20.9%）、下痢（20.9%）、口内炎（14.1%）、悪心（13.5%）、便秘（6.6%）、嘔吐（5.8%）	血中アミラーゼ増加、口唇炎、腹痛	腹部膨満、口内乾燥、食道炎、腸炎、胃炎、消化不良	
呼吸器		鼻出血、咳嗽	呼吸困難	
精神神経系	味覚異常（8.2%）	不眠症	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、うつ病、頭痛	
その他	疲労（11.7%）、発熱（8.1%）、血中アルブミン減少（5.6%）、倦怠感（5.5%）、体重減少（5.4%）、感染症（皮膚感染、肺感染、上気道感染等）（5.1%）	電解質異常、CRP上昇、総蛋白減少、血糖値上昇、浮腫、血圧上昇	KL-6増加、血中コレステロール減少、悪寒	

注1）非小細胞肺癌における頻度は*EGFR*遺伝子変異陽性例の国内第Ⅱ相臨床試験（一次化学療法）、国内第Ⅰ相臨床試験、国内第Ⅰ相継続試験及び国内第Ⅱ相臨床試験（二次治療以降）、特定使用成績調査（全例調査）（二次治療以降）に基づき記載した。治癒切除不能な膵癌における頻度は、国内第Ⅱ相臨床試験、特定使用成績調査に基づき記載した。

注2）「重大な副作用」の発現頻度は、非小細胞肺癌、治癒切除不能な膵癌の順に記載した。

注3）必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

注4）眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内で実施した非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態不良（ECOG Performance Status：2-4）、間質性肺疾患の合併又は既往、肺感染症の合併又は既往、肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された（2013年2月集計時）。また、間質性肺疾患が発現した患者集団を対象とした多変量解析の結果、全身状態不良（ECOG Performance Status：2-4）、正常肺占有率の低値、蜂巣肺の併存が間質性肺疾患の予後不良因子（転帰死亡）として検出された（2015年9月集計時）。国内で実施した膵癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）における多変量解析の結果、肺疾患の合併又は既往、原疾患の転移臓器数が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された（2014年8月集計時）。[1.2、1.3、8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1参照]

15.1.2 海外において、*EGFR*遺伝子変異の有無を問わず実施した化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした2つの第Ⅲ相臨床試験が実施され、プラチナ製剤を含む化学療法（ゲムシタビン/シスプラチン、及びパクリタキセル/カルボプラチン）と本剤の同時併用にて臨床的な有用性は示されなかったとの報告がある（外国人データ）。[7.3参照]

15.1.3 海外において、NSAIDsとの併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある（外国人データ）。[9.1.1、11.1.7参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型のUGT1A1を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert症候群等のグルクロン酸抱合異常又はUGT1A1発現量が低下している患者では、血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受けるイリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性がある。[10.参照]

15.2.2 イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の50mg/kg/日群で角膜の異常（浮腫、混濁、潰瘍、穿孔）が認められている。[11.1.8参照]

15.2.3 ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚（毛包の変性及び炎症：ラット、発赤及び脱毛：イヌ）、肝臓（肝細胞壊死：ラット）、消化管（下痢：イヌ）、腎臓（腎乳頭壊死及び尿細管拡張：ラット及びイヌ）及び卵巣（萎縮：ラット）への影響が報告されている。

16．薬物動態

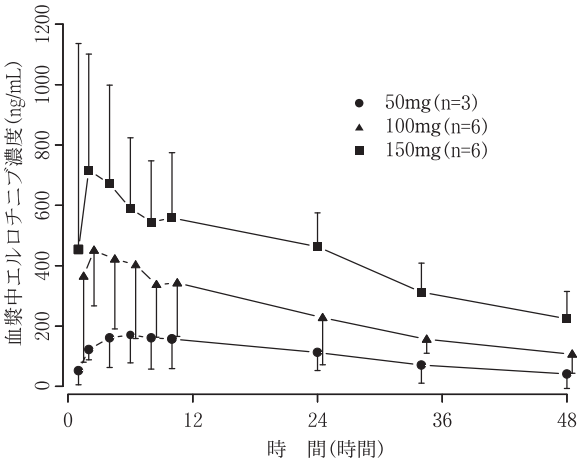
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与及び反復投与

固形癌患者15例にエルロチニブとして50、100又は150mg[注1)]を単回経口投与したときの、血漿中エルロチニブ濃度の推移を以下の図に示した。単回投与に引き続き3日目から23日目まで50、100又は150mg[注1)]を1日1回の用量で反復経口投与を実施した時の薬物動態パラメータ

を単回投与の結果と併せて表に示した。単回投与時の薬物動態パラメータから、エルロチニブの体内動態には線形性が認められた[1)]。

単回投与後の血漿中エルロチニブ濃度推移（平均値±標準偏差）



単回又は反復投与時のエルロチニブの薬物動態パラメータ

		$AUC_{0\text{-}24h}$ (hr・ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
50mg/日[注1)]	1日目[注2)]	3266（54）	194（44）	5.0（72）	14.8（71）
	23日目[注2)]	15844（50）	820（42）	4.3（114）	23.6（67）
100mg/日	1日目[注3)]	7705（46）	571（47）	6.0（150）	18.0（62）
	23日目[注4)]	14623（48）	1023（31）	3.0（67）	15.6（56）
150mg/日	1日目[注3)]	12845（29）	958（48）	6.0（149）	25.9（36）
	23日目[注3)]	42679（48）	2384（39）	1.8（22）	27.2（33）

平均値（CV%）

注2）n=3
注3）n=6
注4）n=5

16.1.2 母集団薬物動態解析の成績

海外において591例の固形癌患者に本剤を投与したときの母集団薬物動態解析の結果では、クリアランスについて人種、体重、性別は影響を及ぼす因子ではなかった[2)]（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人18例に本剤を経口投与後のバイオアベイラビリティは約59%と推定された[3)]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人20例にエルロチニブとして150mgを食後（高脂肪、高カロリー食）単回経口投与した時、空腹時投与に比べ、エルロチニブのAUC_{inf}はほぼ2倍に増加した[4)]（外国人データ）。[7.2参照]

16.3 分布

エルロチニブは血漿中のアルブミン及びα1-酸性糖蛋白と結合する。ヒトにおける血漿蛋白結合率は、3.8μg/mLの濃度において約95%であった。また、ワルファリン及びプロプラノロールの共存によっても結合率の変化は認められなかった[5)]（*in vitro*）。

エルロチニブの血球移行率の計算値は、ヘマトクリットが0.48の時34.2%であった[5)]（*in vitro*）。

白色系ラットにおける、^{14}C-エルロチニブ経口投与後の放射能は、各組織に比較的速やかに分布したが、脳への移行は少なかった。最高濃度到達後の組織中の放射能は速やかに消失し、投与後72時間ではほとんどの組織において定量限界以下となった。有色系ラットにおける^{14}C-エルロチニブ経口投与後の放射能分布は白色系ラットに類似したが、メラニン色素を含む組織（ブドウ膜系、有色皮膚）において放射能が高かった[6)]。

16.4 代謝

エルロチニブの代謝には主として肝臓中のCYP3A4が寄与することが示唆され、CYP1A2の関与も認められた[7)]（*in vitro*）。エルロチニブの代謝経路は主に3経路であり、キナゾリン環側鎖のO-脱メチル化とそれに続くカルボン酸への酸化、アセチレン側鎖の酸化とそれに続くアリルカルボン酸への加水分解、及びフェニルアセチレン部分の芳香族水酸化等が推定された[8)]（外国人データ）。主代謝経路のO-脱メチル化による代謝物の体内動態はエルロチニブと類似し、その血漿中濃度はエルロチニブの10%以下で推移した[9)]（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人4人に^{14}C-エルロチニブ100mg[注1)]を単回経口投与後264時間（11日間）で、投与放射能のうち約91%が回収され、尿中に8%、糞中に83%の放射能が排泄された。また、尿及び糞中に排泄されたエルロチニブは投与量の2%未満であった[8)]（外国人データ）。

注1）承認された用法・用量は、非小細胞肺癌ではエルロチニブとして150mgを1日1回、膵癌では100mgを1日1回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈がん化学療法未治療の非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異（Exon 19の欠失変異又はExon 21のL858R変異）を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903）における有効性評価対象例102例の成績を以下に示す[10)]。

非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903）成績

項目[注1)]	JO22903（102例）
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	11.8カ月（9.7カ月－推定不能）
奏効率[注2)]	78.4%（80/102例）
病勢コントロール率[注3)]	95.1%（97/102例）
奏効期間中央値（95%信頼区間）	11.1カ月（9.4カ月－推定不能）

注1）カットオフ日：2011年9月1日
注2）RECIST（Ver.1.0）ガイドラインによる判定（CR＋PR）
注3）RECIST（Ver.1.0）ガイドラインによる判定（CR＋PR＋SD）

安全性評価対象例103例中103例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹85例（82.5%）、下痢82例（79.6%）、皮膚乾燥79例（76.7%）、爪囲炎68例（66.0%）、そう痒症66例（64.1%）、口内炎64例（62.1%）等であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

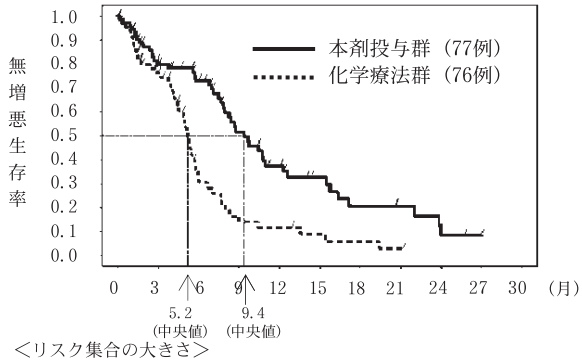
化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異（Exon 19の欠失変異又はExon 21のL858R変異）を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象に本剤投与群と化学療法[注4)]群を比較した第Ⅲ相臨床試験（ML20650）における有効性評価対象例153例の成績を以下に示す[11)]（外国人データ）。

非小細胞肺癌を対象とした無作為化第Ⅲ相臨床試験（ML20650）成績

項目[注5)]	本剤投与群	化学療法群	HR（ハザード比）[注6)] [95%信頼区間]	p値
無増悪生存期間（中央値）	9.4カ月（77例）	5.2カ月（76例）	0.42 [0.27-0.64]	＜0.0001[注7)]
奏効率[注2)]	54.5%（42/77例）	10.5%（8/76例）	－	＜0.0001[注8)]

注4）化学療法：シスプラチン＋ドセタキセル又はシスプラチン＋ゲムシタビン（シスプラチンをカルボプラチンへ変更しても良い。）
注5）カットオフ日：2010年8月2日
注6）層化調整しないCox回帰モデルにおけるハザード比
注7）非層別Log-rank検定
注8）カイ2乗検定

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



＜リスク集合の大きさ＞

化学療法群	76	40	14	7	5	3	2	1	0	0	0
本剤投与群	77	53	42	26	17	11	7	5	2	0	0

本剤投与群の安全性評価対象例75例中69例（92.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢43例（57.3%）、発疹37例（49.3%）等であった。

17.1.3 国際共同第Ib/Ⅲ相試験（RELAY試験）

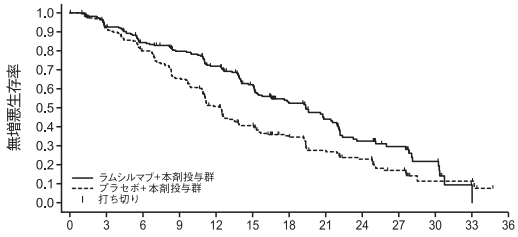
化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異（Exon19の欠失変異又はExon21のL858R変異）陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者449例（日本人症例211例を含む）を対象に、ラムシルマブ＋本剤とプラセボ＋本剤とを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照試験（第Ⅲ相パート）

を実施した。ラムシルマブ10mg/kg又はプラセボ（2週間に1回）と本剤150mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。主要評価項目である無増悪生存期間において有意な延長を認めた。1年無増悪生存率はラムシルマブ＋本剤投与群で71.9%（95%信頼区間65.1～77.6）、プラセボ＋本剤投与群で50.7%（95%信頼区間43.7～57.3）であった[12)]。

国際共同第Ib/Ⅲ相試験（RELAY試験）成績

	ラムシルマブ＋本剤投与群	プラセボ＋本剤投与群
症例数	224	225
イベント発現例数	122	158
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	19.35（15.38-21.55）	12.39（10.97-13.50）
ハザード比（95%信頼区間）	0.591（0.461-0.760）P<0.0001	

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（RELAY試験）



リスク集団（at risk数）

ラムシルマブ+本剤投与群	224	196	170	154	133	103	69	49	32	20	10	1	0
プラセボ+本剤投与群	225	196	167	136	99	72	52	37	27	15	4	4	0

本剤とラムシルマブが併用投与された221例（日本人症例105例を含む）において発現した主な有害事象は、感染症（80.5%）、下痢（70.1%）、高血圧（45.2%）、口内炎（41.6%）、蛋白尿（34.4%）等であった。[7.3参照]

〈がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO16565）における有効性評価対象例60例の成績を以下に示す[13)]。

非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO16565）成績

項目	JO16565（60例）
奏効率[注2)]	28.3%（17/60例）
病勢コントロール率[注3)]	50.0%（30/60例）
奏効期間中央値（95%信頼区間）	278日（203日－422日）
無増悪期間中央値（95%信頼区間）	77日（55日－166日）

安全性評価対象例62例中62例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹61例（98.4%）、皮膚乾燥50例（80.6%）、下痢46例（74.2%）、そう痒症45例（72.6%）等であった。

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）における有効性評価対象例46例の成績を以下に示す[14)]。

非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）成績

項目	JO18396（46例）
奏効率[注2)]	28.3%（13/46例）
病勢コントロール率[注3)]	47.8%（22/46例）
奏効期間中央値（95%信頼区間）	推定不能
無増悪期間中央値（95%信頼区間）	75日（56日－推定不能）

安全性評価対象例46例中46例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹45例（97.8%）、下痢31例（67.4%）、そう痒症30例（65.2%）、皮膚乾燥27例（58.7%）等であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌731例を対象に本剤投与群とプラセボ投与群を比較した無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験（BR.21）の成績を以下に示す[15)]（外国人データ）。

非小細胞肺癌を対象とした無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験（BR.21）成績

項目	本剤投与群	プラセボ投与群	HR（ハザード比）[注9)]［95%信頼区間］	p値[注10)]
全生存期間（中央値）	6.67カ月（488例）	4.70カ月（243例）	0.73［0.60-0.87］	0.001
1年生存率	31.2%（488例）	21.5%（243例）	－	－
無増悪生存期間（中央値）	9.71週（488例）	8.00週（243例）	0.61［0.51-0.73］	＜0.001
奏効率[注2)]	8.9%（38/427例）	0.9%（2/211例）	－	－
奏効期間（中央値）	34.3週（38例）	15.9週（2例）	－	－

注9）層別Cox回帰モデルにおけるハザード比（層別因子：ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法におけるプラチナ製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR蛋白発現状況）

注10）層別Log-rank検定（層別因子：ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法におけるプラチナ製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR蛋白発現状況）

EGFR蛋白発現状況に関する全生存期間の部分集団解析の結果は、EGFR蛋白発現陽性（本剤群117例、プラセボ群68例）HR=0.68（95%信頼区間：0.49-0.94）、EGFR蛋白発現陰性（本剤群93例、プラセボ群48例）HR=0.93（95%信頼区間：0.63-1.36）、EGFR蛋白発現不明（本剤群278例、プラセボ群127例）HR=0.77（95%信頼区間：0.61-0.98）であった。

本剤投与群の安全性評価対象例485例中481例（99%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、ざ瘡様皮疹等の発疹366例（75%）、下痢261例（54%）、食欲不振、疲労各250例（52%）等であった。

〈治癒切除不能な膵癌〉

17.1.7 国内第Ⅱ相試験

切除不能膵癌を対象とした、本剤とゲムシタビンとの併用療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097）における有効性評価対象例106例の成績を以下に示す[16)]。なお、本試験ではECOG Performance Status（PS）：0-2の患者（実際に投与された患者のPSは0、1であった）、間質性肺疾患の合併又は既往歴のない患者を対象とした。

膵癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097）成績

項目	JO20302/JO21097[注11)]
全生存期間中央値（95%信頼区間）	9.23カ月（8.31カ月－10.78カ月）
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	3.48カ月（2.63カ月－3.78カ月）
奏効率[注2)]	20.3%（13/64例）

注11）JO21097試験はJO20302試験の継続試験

安全性評価対象例106例中、105例（99.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹99例（93.4%）、貧血86例（81.1%）、白血球減少85例（80.2%）、血小板減少、食欲不振各77例（72.6%）、好中球減少74例（69.8%）等であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験

切除不能な局所進行又は転移性膵癌569例（登録患者数）を対象に本剤（100mg投与群261例、150mg投与群24例）又はプラセボ（284例）をゲムシタビン（GEM）と併用した無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験（PA.3）の成績を以下に示す[17)]（外国人データ）。なお、本試験におけるGEMの第一サイクルの投与スケジュールは国内で承認されている用法・用量及び国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097）の用法・用量とは異なり、最初の8週間は7週投与、1週休薬であった。

膵癌を対象とした無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験（PA.3）成績[注12)]

項目	本剤＋GEM群	プラセボ＋GEM群	HR（ハザード比）[注13)]［95%信頼区間］	p値[注14)]
全生存期間中央値	6.37カ月（285例）	5.91カ月（284例）	0.79［0.66-0.95］	0.011
無増悪生存期間中央値	3.75カ月（285例）	3.55カ月（284例）	0.77［0.64-0.92］	0.004
奏効率[注2)]	8.6%（23/268例）	8.0%（21/262例）	－	0.875

注12）国内外で承認された用法・用量は、膵癌では100mgを1日1回である。

注13）層別Cox回帰モデルにおけるハザード比（層別因子：ECOG PS、疾患の進行度）

注14）全生存期間と無増悪生存期間の比較は層別Log-rank検定（層別因子：ECOG PS、疾患の進行度）

本剤100mg投与群の安全性評価対象例259例中256例（99%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、疲労188例（73%）、発疹180例（69%）、悪心155例（60%）、食欲不振134例（52%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エルロチニブは上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ（EGFR-TK）を選択的に阻害した。IC_{50}は精製全長型EGFR-TKに対し2nMであり、組換え型EGFR細胞内ドメインのチロシンキナーゼに対し1nMであった。一方、他のチロシンキナーゼ、*c-src*及び*v-abl*に対する阻害活性は全長型EGFR-TKの1/1000以下であり、ヒトインスリン受容体及びⅠ型インスリン様増殖因子受容体の細胞内ドメインのキナーゼに対する阻害活性は細胞内EGFR-TKの1/10000以下であった。また、エルロチニブによる細胞周期のG_1期停止及びアポトーシス誘導作用が確認された[18]。

エルロチニブはEGFRチロシンリン酸化の阻害を介し、細胞増殖の抑制及びアポトーシスの誘導に基づき腫瘍増殖を抑制すると推察される。

18.2 抗腫瘍効果

*In vitro*系において、エルロチニブはヒト由来大腸癌細胞株DiFi及び頭頸部癌細胞株HN5の増殖を阻害した［DiFi細胞株でのIC_{50}：100nM、HN5での100%阻害：250nM］[18]。

ヒト由来頭頸部癌細胞株HN5、外陰部癌細胞株A431、膵癌細胞株HPAC及び非小細胞肺癌細胞株（H460a、A549）を用いたヒト悪性腫瘍移植ヌードマウス系において、エルロチニブは腫瘍増殖抑制作用を示した[19)-21)]。また、膵癌細胞株HPACを用いたヒト悪性腫瘍移植ヌードマウス系ではエルロチニブにゲムシタビンを併用することにより、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた[21]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エルロチニブ塩酸塩
（Erlotinib Hydrochloride）（JAN）

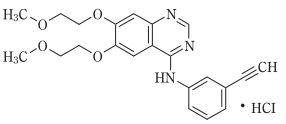
化学名：*N*-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazoline-4-amine monohydrochloride

分子式：$C_{22}H_{23}N_3O_4$・HCl

分子量：429.90

性　状：白色～微黄色の粉末又は塊のある粉末である。水及びエタノール（99.5）に極めて溶けにくく、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル及びシクロヘキサンにほとんど溶けない。

構造式：



融　点：約231～232℃

22．包装

〈タルセバ錠25mg〉 14錠（PTP14錠×1）
〈タルセバ錠100mg〉 14錠（PTP14錠×1）

23．主要文献

1）社内資料：固形癌患者に対する第Ⅰ相臨床試験（JO16564）
2）患者の母集団薬物動態解析（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.3.7.2）
3）健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験（2007年10月19日承認、CTD 2.7.1.2.1）
4）健康成人を対象とした薬物動態に及ぼす食事の影響（2007年10月19日承認、CTD 2.7.1.2.2）
5）蛋白結合の*in vitro*評価（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）
6）ラットにおける組織内分布試験（2007年10月19日承認、CTD 2.6.4.4.1）
7）ヒト生体試料を使ったエルロチニブの代謝解明（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）
8）健康成人を対象とした代謝及び排泄を検討する試験（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
9）健康成人男性を対象とした単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する試験（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
10）社内資料：*EGFR*遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903）
11）社内資料：*EGFR*遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての海外第Ⅲ相臨床試験（ML20650：EURTAC）
12）Nakagawa K, et al. Lancet Oncol. 2019;20（12）: 1655-69.
13）Kubota K, et al. J Thorac Oncol. 2008;3（12）:1439-45.
14）進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）（2007年10月19日承認、CTD 2.5.4.3）
15）標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験（BR.21）（2007年10月19日承認、CTD 2.7.3.2.1.1）
16）Okusaka T, et al. Cancer Sci. 2011;102（2）:425-31.
17）切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対するゲムシタビン併用の海外第Ⅲ相臨床試験（PA.3）（2011年7月1日承認、CTD 2.5.4.1）
18）Moyer JD, et al. Cancer Res. 1997;57（21）:4838-48.
19）Pollack VA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1999;291（2）:739-48.
20）Higgins B, et al. Anticancer Drugs. 2004;15（5）:503-12.
21）Furugaki K, et al. Oncol Lett. 2010;1（2）:231-5.

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュ グループ

Ⓡ 登録商標

202411A

＊＊2024年11月改訂（第5版）
＊2022年1月改訂

貯　　法：室温保存
＊有効期間：5年

抗悪性腫瘍剤／
上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤
エルロチニブ塩酸塩錠

劇薬、処方箋医薬品注）

タルセバ®錠150mg
TARCEVA® Tablets

日本標準商品分類番号
874291

	錠150mg
承認番号	21900AMX01760
販売開始	2007年12月

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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について十分に説明し、同意を得てから投与すること。［8.1参照］**

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、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、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、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。［8.3、9.1.1、11.1.1、15.1.1参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	タルセバ錠150mg
有効成分	1錠中 エルロチニブ塩酸塩 163.93mg （エルロチニブとして150mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール400、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名		タルセバ錠150mg
剤形		フィルムコーティング錠
色調		白色～黄白色
外形	表面	
	裏面	
	側面	
直径		約10.5mm
厚さ		約5.4mm
質量		463.50mg
識別コード		T150

4．効能又は効果

○切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌

○*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 *EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「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。

6．用法及び用量

通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に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。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 副作用の発現により用量を変更する場合には、50mgずつ減量すること。

7.2 高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。［16.2.2参照］

7.3 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「17．臨床成績」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項の内容を熟知し、選択すること。［15.1.2、17.1.3参照］

8．重要な基本的注意

8.1 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。［1.1参照］

8.2 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.3 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）を十分に観察し、胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［1.2、9.1.1、11.1.1、15.1.1参照］

8.4 本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい。［9.3、11.1.2参照］

8.5 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。［11.1.5参照］

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、肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。［1.2、8.3、11.1.1、15.1.1参照］

9.1.2 消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者

消化管穿孔があらわれることがある。［11.1.7、15.1.3参照］

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が増悪することがある。［8.4、11.1.2参照］
エルロチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。

＊＊9.4 生殖能を有する者

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2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]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること。妊婦における使用経験はない。また、動物実験では、流産（ウサギ）、胚致死及び生存胎児数減少（ウサギ、ラット）が報告されている。また、胎児中（ラット）に移行することが報告されている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

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

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

エルロチニブは、肝チトクロームP450（主にCYP3A4、CYP1A2）によって代謝される。また、*in vitro*試験においてUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1の阻害が認められたため、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との相互作用の可能性がある。[15.2.1、16.4参照]

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
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル 等 グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（中央値）が86%、C_{max}（中央値）が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等	リファンピシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（中央値）が69%低下した。	CYP3A4誘導剤等との併用により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が39%、C_{max}（幾何平均値）が17%上昇した。	CYP1A2及びCYP3A4を阻害する薬剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール 等	オメプラゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が46%低下した。	持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
H_2受容体拮抗剤 ラニチジン 等	ラニチジンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が33%低下した。	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
抗凝血薬 ワルファリン 等	INR増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査（プロトロンビン時間又はINR等）を行うこと。	機序不明
タバコ（喫煙）	喫煙によりエルロチニブのAUC（平均値）が64%低下した。	喫煙によるCYP1A2の誘導により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

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[注1)]

11.1.1 間質性肺疾患（4.4%）

間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.3、9.1.1、15.1.1参照]

11.1.2 肝炎（0.1%未満）、**肝不全**（0.1%未満）、**肝機能障害**（1.6%）

ALT、AST、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[8.4、9.3参照]

11.1.3 重度の下痢（1.1%）

重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例が報告されている。必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者状態により止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。

11.1.4 急性腎障害（0.1%未満）

急性腎障害等の重篤な腎機能障害があらわれることがある。

11.1.5 重度の皮膚障害

ざ瘡様皮疹等の発疹（6.3%）、爪囲炎等の爪の障害（0.8%）、皮膚乾燥・皮膚亀裂（0.3%）、皮膚潰瘍（0.2%）、そう痒症（0.1%）等があらわれることがある。また、重度の皮膚障害発現後に、蜂巣炎、敗血症等の感染症を合併した症例も報告されている。[8.5参照]

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満）、**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明）、**多形紅斑**（0.1%未満）

皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.7 消化管穿孔（0.1%未満）、**消化管潰瘍**（0.4%）、**消化管出血**（0.3%）

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[9.1.2、15.1.3参照]

11.1.8 角膜穿孔（0.1%未満）、**角膜潰瘍**（0.1%未満）

眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[15.2.2参照]

11.2 その他の副作用[注1)]

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚[注2)]	ざ瘡様皮疹等の発疹（61.6%）、皮膚乾燥・皮膚亀裂（9.3%）、爪囲炎等の爪の障害（8.8%）	そう痒症、紅斑	皮膚剥脱、脱毛、皮膚潰瘍、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎（IgA血管炎等）、光線過敏症	男性型多毛症

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
眼[注3)]		結膜炎	眼乾燥、角膜炎、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常、眼そう痒症、角膜びらん、眼脂、霧視、流涙増加、ぶどう膜炎	
肝臓		ビリルビン上昇、ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
腎臓			クレアチニン上昇、BUN上昇、血尿、尿沈渣異常	
血液		貧血	血小板減少、白血球増加、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、好中球増加、INR上昇	
消化器	下痢(22.8%)、口内炎(9.6%)、食欲不振(7.0%)	悪心、嘔吐、口唇炎、腹痛、便秘	胃炎、口内乾燥、消化不良、腸炎、アミラーゼ増加、食道炎	
呼吸器			鼻出血、呼吸困難、咳嗽、喀血、口腔咽頭痛	
精神神経系		味覚異常	不眠症、頭痛、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、意識障害	
その他		感染症(皮膚感染、肺感染、上気道感染等)、倦怠感、発熱、疲労	電解質異常、体重減少、血中アルブミン減少、CRP上昇、浮腫、血圧上昇、筋肉痛、筋痙縮・筋痙攣、血糖値上昇、総蛋白減少、脱水、血栓・塞栓	

注1) 頻度は*EGFR*遺伝子変異陽性例の国内第Ⅱ相臨床試験(一次化学療法)、国内第Ⅰ相臨床試験、国内第Ⅰ相継続試験及び国内第Ⅱ相臨床試験(二次治療以降)、特定使用成績調査(全例調査)(二次治療以降)に基づき記載した。

注2) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

注3) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内で実施した特定使用成績調査(全例調査)における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態不良(ECOG Performance Status:2-4)、間質性肺疾患の合併又は既往、肺感染症の合併又は既往、肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された(2013年2月集計時)。また、間質性肺疾患が発現した患者集団を対象とした多変量解析の結果、全身状態不良(ECOG Performance Status:2-4)、正常肺占有率の低値、蜂巣肺の併存が間質性肺疾患の予後不良因子(転帰死亡)として検出された(2015年9月集計時)。[1.2、8.3、9.1.1、11.1.1参照]

15.1.2 海外において、*EGFR*遺伝子変異の有無を問わず実施した化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした2つの第Ⅲ相臨床試験が実施され、プラチナ製剤を含む化学療法(ゲムシタビン/シスプラチン、及びパクリタキセル/カルボプラチン)と本剤の同時併用にて臨床的な有用性は示されなかったとの報告がある(外国人データ)。[7.3参照]

15.1.3 海外において、NSAIDsとの併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある(外国人データ)。[9.1.2、11.1.7参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型のUGT1A1を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert症候群等のグルクロン酸抱合異常又はUGT1A1発現量が低下している患者では、血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受けるイリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性がある。[10.参照]

15.2.2 イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の50mg/kg/日群で角膜の異常(浮腫、混濁、潰瘍、穿孔)が認められている。[11.1.8参照]

15.2.3 ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚(毛包の変性及び炎症:ラット、発赤及び脱毛:イヌ)、肝臓(肝細胞壊死:ラット)、消化管(下痢:イヌ)、腎臓(腎乳頭壊死及び尿細管拡張:ラット及びイヌ)及び卵巣(萎縮:ラット)への影響が報告されている。

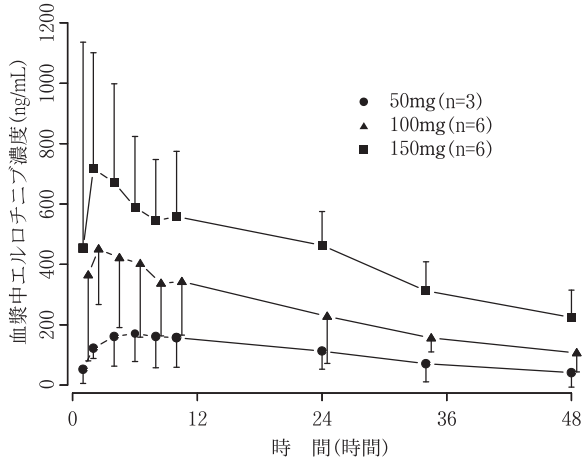
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与及び反復投与

固形癌患者15例にエルロチニブとして50、100又は150mg[注1)]を単回経口投与したときの、血漿中エルロチニブ濃度の推移を以下の図に示した。単回投与に引き続き3日目から23日目まで50、100又は150mg[注1)]を1日1回の用量で反復経口投与を実施した時の薬物動態パラメータを単回投与の結果と併せて表に示した。単回投与時の薬物動態パラメータから、エルロチニブの体内動態には線形性が認められた[1)]。

単回投与後の血漿中エルロチニブ濃度推移(平均値±標準偏差)



単回又は反復投与時のエルロチニブの薬物動態パラメータ

		$AUC_{0\text{-}24h}$ (hr・ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
50mg/日[注1]	1日目[注2]	3266（54）	194（44）	5.0（72）	14.8（71）
	23日目[注2]	15844（50）	820（42）	4.3（114）	23.6（67）
100mg/日[注1]	1日目[注3]	7705（46）	571（47）	6.0（150）	18.0（62）
	23日目[注4]	14623（48）	1023（31）	3.0（67）	15.6（56）
150mg/日	1日目[注3]	12845（29）	958（48）	6.0（149）	25.9（36）
	23日目[注3]	42679（48）	2384（39）	1.8（22）	27.2（33）

平均値（CV%）

注2）n=3
注3）n=6
注4）n=5

16.1.2 母集団薬物動態解析の成績

海外において591例の固形癌患者に本剤を投与したときの母集団薬物動態解析の結果では、クリアランスについて人種、体重、性別は影響を及ぼす因子ではなかった[2]（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人18例に本剤を経口投与後のバイオアベイラビリティは約59%と推定された[3]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人20例にエルロチニブとして150mgを食後（高脂肪、高カロリー食）単回経口投与した時、空腹時投与に比べ、エルロチニブのAUC_{inf}はほぼ2倍に増加した[4]（外国人データ）。［7.2参照］

16.3 分布

エルロチニブは血漿中のアルブミン及びα1-酸性糖蛋白と結合する。ヒトにおける血漿蛋白結合率は、3.8μg/mLの濃度において約95%であった。また、ワルファリン及びプロプラノロールの共存によっても結合率の変化は認められなかった[5]（*in vitro*）。

エルロチニブの血球移行率の計算値は、ヘマトクリットが0.48の時34.2%であった[5]（*in vitro*）。

白色系ラットにおける、^{14}C-エルロチニブ経口投与後の放射能は、各組織に比較的速やかに分布したが、脳への移行は少なかった。最高濃度到達後の組織中の放射能は速やかに消失し、投与後72時間ではほとんどの組織において定量限界以下となった。有色系ラットにおける^{14}C-エルロチニブ経口投与後の放射能分布は白色系ラットに類似したが、メラニン色素を含む組織（ブドウ膜系、有色皮膚）において放射能が高かった[6]。

16.4 代謝

エルロチニブの代謝には主として肝臓中のCYP3A4が寄与することが示唆され、CYP1A2の関与も認められた[7]（*in vitro*）。エルロチニブの代謝経路は主に3経路であり、キナゾリン環側鎖のO-脱メチル化とそれに続くカルボン酸への酸化、アセチレン側鎖の酸化とそれに続くアリルカルボン酸への加水分解、及びフェニルアセチレン部分の芳香族水酸化等が推定された[8]（外国人データ）。主代謝経路のO-脱メチル化による代謝物の体内動態はエルロチニブと類似し、その血漿中濃度はエルロチニブの10%以下で推移した[9]（外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人4人に^{14}C-エルロチニブ100mg[注1]を単回経口投与後264時間（11日間）で、投与放射能のうち約91%が回収され、尿中に8%、糞中に83%の放射能が排泄された。また、尿及び糞中に排泄されたエルロチニブは投与量の2%未満であった[8]（外国人データ）。

注1）承認された用法・用量は、エルロチニブとして150mgを1日1回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈がん化学療法未治療の非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異（Exon19の欠失変異又はExon21のL858R変異）を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903）における有効性評価対象例102例の成績を以下に示す[10]。

国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903）成績

項目[注1]	JO22903（102例）
無増悪生存期間中央値 （95%信頼区間）	11.8カ月 （9.7カ月－推定不能）
奏効率[注2]	78.4%（80/102例）
病勢コントロール率[注3]	95.1%（97/102例）
奏効期間中央値 （95%信頼区間）	11.1カ月 （9.4カ月－推定不能）

注1）カットオフ日：2011年9月1日
注2）RECIST（Ver.1.0）ガイドラインによる判定（CR＋PR）
注3）RECIST（Ver.1.0）ガイドラインによる判定（CR＋PR＋SD）

安全性評価対象例103例中103例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹85例（82.5%）、下痢82例（79.6%）、皮膚乾燥79例（76.7%）、爪囲炎68例（66.0%）、そう痒症66例（64.1%）、口内炎64例（62.1%）等であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

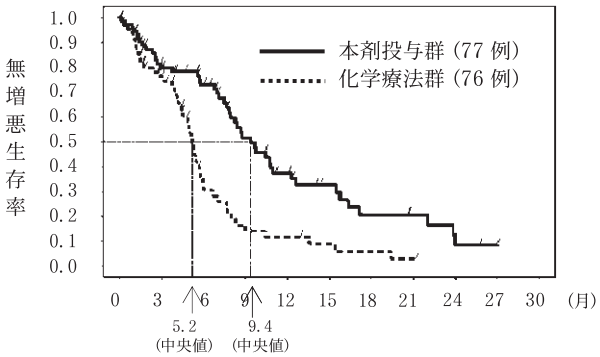
化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異（Exon 19の欠失変異又はExon 21のL858R変異）を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象に本剤投与群と化学療法[注4]群を比較した第Ⅲ相臨床試験（ML20650）における有効性評価対象例153例の成績を以下に示す[11]（外国人データ）。

無作為化第Ⅲ相臨床試験（ML20650）成績

項目[注5]	本剤投与群	化学療法群	HR（ハザード比）[注6]［95%信頼区間］	p値
無増悪生存期間（中央値）	9.4カ月（77例）	5.2カ月（76例）	0.42［0.27-0.64］	＜0.0001[注7]
奏効率[注2]	54.5%（42/77例）	10.5%（8/76例）	－	＜0.0001[注8]

注4）化学療法：シスプラチン＋ドセタキセル又はシスプラチン＋ゲムシタビン（シスプラチンをカルボプラチンへ変更しても良い。）
注5）カットオフ日：2010年8月2日
注6）層化調整しないCox回帰モデルにおけるハザード比
注7）非層別Log-rank検定
注8）カイ2乗検定

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



＜リスク集合の大きさ＞

化学療法群	76	40	14	7	5	3	2	1	0	0	0
本剤投与群	77	53	42	26	17	11	7	5	2	0	0

本剤投与群の安全性評価対象例75例中69例（92.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢43例（57.3%）、発疹37例（49.3%）等であった。

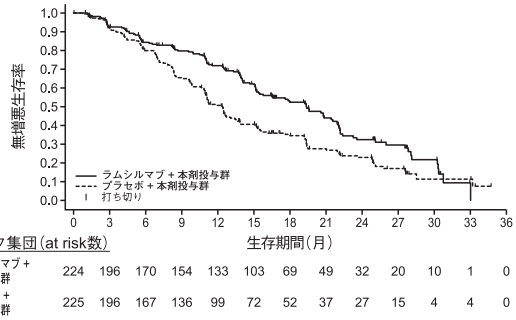
17.1.3 国際共同第Ib/Ⅲ相試験（RELAY試験）

化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異（Exon 19の欠失変異又はExon 21のL858R変異）陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者449例（日本人症例211例を含む）を対象に、ラムシルマブ＋本剤とプラセボ＋本剤とを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照試験（第Ⅲ相パート）を実施した。ラムシルマブ10mg/kg又はプラセボ（2週間に1回）と本剤150mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。主要評価項目である無増悪生存期間において有意な延長を認めた。1年無増悪生存率はラムシルマブ＋本剤投与群で71.9%（95%信頼区間65.1～77.6）、プラセボ＋本剤投与群で50.7%（95%信頼区間43.7～57.3）であった[12)]。

国際共同第Ib/Ⅲ相試験（RELAY試験）成績

	ラムシルマブ＋本剤投与群	プラセボ＋本剤投与群
症例数	224	225
イベント発現例数	122	158
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	19.35（15.38-21.55）	12.39（10.97-13.50）
ハザード比（95%信頼区間）	0.591（0.461-0.760）P<0.0001	

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（RELAY試験）



本剤とラムシルマブが併用投与された221例（日本人症例105例を含む）において発現した主な有害事象は、感染症（80.5%）、下痢（70.1%）、高血圧（45.2%）、口内炎（41.6%）、蛋白尿（34.4%）等であった。［7.3参照］

〈がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO16565）における有効性評価対象例60例の成績を以下に示す[13)]。

国内第Ⅱ相臨床試験（JO16565）成績

項目	JO16565（60例）
奏効率[注2)]	28.3%（17/60例）
病勢コントロール率[注3)]	50.0%（30/60例）
奏効期間中央値（95%信頼区間）	278日（203日－422日）
無増悪期間中央値（95%信頼区間）	77日（55日－166日）

安全性評価対象例62例中62例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹61例（98.4%）、皮膚乾燥50例（80.6%）、下痢46例（74.2%）、そう痒症45例（72.6%）等であった。

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）における有効性評価対象例46例の成績を以下に示す[14)]。

国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）成績

項目	JO18396（46例）
奏効率[注2)]	28.3%（13/46例）
病勢コントロール率[注3)]	47.8%（22/46例）
奏効期間中央値（95%信頼区間）	推定不能
無増悪期間中央値（95%信頼区間）	75日（56日－推定不能）

安全性評価対象例46例中46例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹45例（97.8%）、下痢31例（67.4%）、そう痒症30例（65.2%）、皮膚乾燥27例（58.7%）等であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌731例を対象に本剤投与群とプラセボ投与群を比較した無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験（BR.21）の成績を以下に示す[15)]（外国人データ）。

無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験（BR.21）成績

項目	本剤投与群	プラセボ投与群	HR（ハザード比）[注9)] ［95%信頼区間］	p値[注10)]
全生存期間（中央値）	6.67カ月（488例）	4.70カ月（243例）	0.73［0.60-0.87］	0.001
1年生存率	31.2%（488例）	21.5%（243例）	－	－
無増悪生存期間（中央値）	9.71週（488例）	8.00週（243例）	0.61［0.51-0.73］	＜0.001
奏効率[注2)]	8.9%（38/427例）	0.9%（2/211例）	－	－
奏効期間（中央値）	34.3週（38例）	15.9週（2例）	－	－

注9）層別Cox回帰モデルにおけるハザード比（層別因子：ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法におけるプラチナ製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR蛋白発現状況）

注10）層別Log-rank検定（層別因子：ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法におけるプラチナ製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR蛋白発現状況）

EGFR蛋白発現状況に関する全生存期間の部分集団解析の結果は、EGFR蛋白発現陽性（本剤群117例、プラセボ群68例）HR=0.68（95%信頼区間：0.49-0.94）、EGFR蛋白発現陰性（本剤群93例、プラセボ群48例）HR=0.93（95%信頼区間：0.63-1.36）、EGFR蛋白発現不明（本剤群278例、プラセボ群127例）HR=0.77（95%信頼区間：0.61-0.98）であった。

本剤投与群の安全性評価対象例485例中481例（99%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、ざ瘡様皮疹等の発疹366例（75%）、下痢261例（54%）、食欲不振、疲労各250例（52%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エルロチニブは上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ（EGFR-TK）を選択的に阻害した。IC_{50}は精製全長型EGFR-TKに対し2nMであり、組換え型EGFR細胞内ドメインのチロシンキナーゼに対し1nMであった。一方、他のチロシンキナーゼ、*c-src*及び*v-abl*に対する阻害活性は全長型EGFR-TKの1/1000以下であり、ヒトインスリン受容体及びⅠ型インスリン様増殖因子受容体の細胞内ドメインのキナーゼに対する阻害活性は細胞内EGFR-TKの1/10000以下であった。また、エルロチニブによる細胞周期のG_1期停止及びアポトーシス誘導作用が確認された[16)]。エルロチニブはEGFRチロシンリン酸化の阻害を介し、細胞増殖の抑制及びアポトーシスの誘導に基づき腫瘍増殖を抑制すると推察される。

18.2 抗腫瘍効果

*In vitro*系において、エルロチニブはヒト由来大腸癌細胞株DiFi及び頭頸部癌細胞株HN5の増殖を阻害した［DiFi細胞株でのIC$_{50}$：100nM、HN5での100％阻害：250nM］[16]。

ヒト由来頭頸部癌細胞株HN5、外陰部癌細胞株A431及び非小細胞肺癌細胞株（H460a、A549）を用いたヒト悪性腫瘍移植ヌードマウス系において、エルロチニブは腫瘍増殖抑制作用を示した[17),18)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エルロチニブ塩酸塩
（Erlotinib Hydrochloride）（JAN）

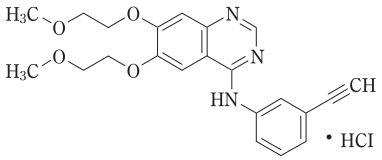
化学名：*N*-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)
quinazoline-4-amine monohydrochloride

分子式：$C_{22}H_{23}N_3O_4$・HCl

分子量：429.90

性　状：白色～微黄色の粉末又は塊のある粉末である。水及びエタノール（99.5）に極めて溶けにくく、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル及びシクロヘキサンにほとんど溶けない。

構造式：



融　点：約231～232℃

22．包装

14錠（PTP14錠×1）

23．主要文献

1）社内資料：固形癌患者に対する第Ⅰ相臨床試験（JO16564）
2）患者の母集団薬物動態解析（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.3.7.2）
3）健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験（2007年10月19日承認、CTD 2.7.1.2.1）
4）健康成人を対象とした薬物動態に及ぼす食事の影響（2007年10月19日承認、CTD 2.7.1.2.2）
5）蛋白結合の*in vitro*評価（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）
6）ラットにおける組織内分布試験（2007年10月19日承認、CTD 2.6.4.4.1）
7）ヒト生体試料を使ったエルロチニブの代謝解明（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）
8）健康成人を対象とした代謝及び排泄を検討する試験（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
9）健康成人男性を対象とした単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する試験（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
10）社内資料：*EGFR*遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903）
11）社内資料：*EGFR*遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての海外第Ⅲ相臨床試験（ML20650：EURTAC）
12）Nakagawa K, et al. Lancet Oncol. 2019;20（12）：1655-69.
13）Kubota K, et al. J Thorac Oncol. 2008;3（12）:1439-45.
14）進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）（2007年10月19日承認、CTD 2.5.4.3）
15）標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験（BR.21）（2007年10月19日承認、CTD 2.7.3.2.1.1）
16）Moyer JD, et al. Cancer Res. 1997;57（21）：4838-48.
17）Pollack VA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1999;291（2）：739-48.
18）Higgins B, et al. Anticancer Drugs. 2004;15（5）：503-12.

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ 登録商標

IRE-28.0
**2022年4月改訂（第3版）
*2021年6月改訂

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤
ゲフィチニブ錠

イレッサ®錠250

IRESSA® Tablets 250

貯　　法：室温保存
**有効期間：4年

劇薬、処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21400AMY00188
販売開始	2002年7月

1. 警告

1.1 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。[8.2参照]

1.2 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎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 特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併は、本剤投与中に発現した急性肺障害、間質性肺炎発症後の転帰において、死亡につながる重要な危険因子である。このため、本剤による治療を開始するにあたり、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併の有無を確認し、これらの合併症を有する患者に使用する場合には特に注意すること。[9.1.1、17.2参照]

1.4 急性肺障害、間質性肺炎による致死的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。[9.1.2、17.2参照]

1.5 本剤は、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イレッサ錠250
有効成分	1錠中 ゲフィチニブ 250mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール300、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名		イレッサ錠250
剤形		褐色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11mm
	厚さ	約5.4mm
重量		約0.5g
識別コード		IRESSA 250

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

5.1 *EGFR* 遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR* 遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。

5.2 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。

5.3 「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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはゲフィチニブとして250mgを1日1回、経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 日本人高齢者において無酸症が多いことが報告されているので、食後投与が望ましい。[9.1.3参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。[1.1参照]

8.3 AST、ALT等の肝機能検査値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は1～2ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましい。[9.3.1、11.1.5参照]

8.4 皮膚の副作用があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは対症療法を施すなど適切な処置を行うこと。

8.5 臨床試験において無力症が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。

8.6 非臨床試験において本剤によるQT延長の可能性が示唆されていることから、必要に応じて心電図検査を実施すること。[15.2.1参照]

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 急性肺障害、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎またはこれらの疾患の既往歴のある患者

間質性肺炎が増悪し、致死的となる症例が報告されている。[1.3、17.2参照]

9.1.2 全身状態の悪い患者

全身状態の悪化とともに急性肺障害、間質性肺炎の発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。[1.4、17.2参照]

9.1.3 無酸症など著しい低胃酸状態が持続している患者

無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。[7.1、10.2、16.7.3、19.参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者

本剤投与中に肝機能検査値の上昇がみられている。また、本剤の血

中濃度の上昇がみられるとの報告がある。[8.3、11.1.5、16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

本剤投与中の女性には妊娠を避けるよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。

動物実験で胎児重量の減少(ウサギ)、生存出生児数の減少(ラット)及び出生児の早期死亡(ラット)が認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。

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

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。

なお、本剤の臨床試験成績から、65歳以上と65歳未満で血漿中濃度及び副作用発現率並びにその程度に差はみられていない。

10. 相互作用

in vitro 試験において、本薬は薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP3A4)で代謝されることが示唆されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4誘導剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。[10.2、16.4、16.7.1、16.7.2参照]

一方、本薬は*in vitro* 試験においてCYP2D6を阻害することが示唆されているので、CYP2D6により代謝される他の薬剤の血中濃度を増加させる可能性がある(本剤とメトプロロールの併用では、メトプロロールのAUCは平均で35%増加した)。

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
CYP3A4誘導剤 フェニトイン、 カルバマゼピン、 リファンピシン、 バルビツール酸系薬物、 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記薬剤のようなCYP3A4誘導剤との併用で、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール等)、 マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン等)、 リトナビル、ジルチアゼム塩酸塩、ベラパミル塩酸塩等 グレープフルーツジュース [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記のようなCYP3A4阻害剤等との併用で、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等 H_2-受容体拮抗剤 ラニチジン塩酸塩等 [9.1.3、16.7.3参照]	著しい低胃酸状態が持続することにより、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の溶解性がpHに依存することから、胃内pHが持続的に上昇した条件下において、本剤の吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。
ワルファリン	INR上昇や出血があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニターを行うこと。	機序は不明。

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 急性肺障害、間質性肺炎(1～10%未満)

急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、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 重度の下痢(1%未満)

下痢があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは対症療法を施すなど、速やかに適切な処置を行うこと。

11.1.3 脱水(1%未満)

下痢、嘔気、嘔吐又は食欲不振に伴う脱水があらわれることがある。なお、脱水により腎不全に至った症例も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。

11.1.4 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**(1%未満)

11.1.5 肝炎(頻度不明)、**肝機能障害**(10%以上)、**黄疸**(頻度不明)、**肝不全**(頻度不明)

肝炎、AST、ALT、LDH、γ-GTP、Al-P、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全に至った症例も報告されている。重度の肝機能検査値変動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。[8.3、9.3.1参照]

11.1.6 血尿(1%未満)、**出血性膀胱炎**(1%未満)

11.1.7 急性膵炎(頻度不明)

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等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。

11.1.8 消化管穿孔(頻度不明)、**消化管潰瘍**(1%未満)、**消化管出血**(1%未満)

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

***11.2 その他の副作用**

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
全身			無力症、倦怠感	疲労
* 皮膚	発疹、そう痒症、皮膚乾燥、皮膚亀裂、ざ瘡等の皮膚症状	爪の障害	脱毛、皮下出血	皮膚血管炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群
眼[注1)]			結膜炎、眼瞼炎、角膜炎、角膜びらん[注2)]、眼乾燥[注3)]	
消化器	下痢	嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎	口内乾燥[注3)]	
血液			白血球減少、血小板減少	
肝臓	肝機能障害(AST上昇、ALT上昇等)			
過敏症			じん麻疹	血管浮腫
その他			鼻出血、クレアチニン上昇、蛋白尿、発熱	INR上昇[注4)]、出血[注4)]

注1)眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

注2)症状は可逆的である。異所性睫毛に伴い起こる場合もある。

注3)他の乾燥症状(主に皮膚症状)に関連して起こる場合もある。

注4)ワルファリンとの併用時にこれらの症状があらわれたとの報告がある。[10.2参照]

発現頻度は特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」[1]から算出した。なお、本調査で認められなかった副作用については頻度不明に記載した。

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された化学療法歴のない進行非小細胞肺癌患者を対象とした2つの臨床試験において、本剤とビノレルビンとの併用により、重症の好中球減少や発熱性好中球減少がみられ、臨床試験が中止された。また、日本においても、本剤とビノレルビンとの併用で重篤な好中球減少、白血球減少、血小板減少が報告されている。

15.1.2 国内で実施した「非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ」(V-15-33)[2]において、本剤の急性肺障害・間質性肺炎発症の化学療法に対する相対リスクは、治療法間の患者背景の偏りを調整したオッズ比(調整オッズ比)で3.23(95%信頼区間：1.94-5.40)であった。

15.1.3 国内で実施した1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する、進行/転移性(IIIB期/IV期)又は術後再発の非小細胞肺癌患者490例を対象に本剤(250mg/日投与)とドセタキセル(60mg/m^{2}投与)の生存期間を比較する第III相製造販売後臨床試験(V-15-32)[3]において、全生存期間の中央値は、イレッサ群で11.5ヵ月、ドセタキセル群で14.0ヵ月であり(ハザード比：1.12、95.24%信頼区間：0.89-1.40)、全生存期間における本剤のドセタキセルに対する非劣性は示されなかった。

本剤投与群で安全性評価対象症例244例中233例(95.5%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹158例(64.8%)、下痢113例(46.3%)、皮膚乾燥84例(34.4%)等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は13例(5.3%)で、そのうち死亡例は3例であった。

15.1.4 海外で実施された1～2レジメンの化学療法歴のある再発又は進行非小細胞肺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検第III相比較臨床試験(ISEL)[4]において、腫瘍縮小効果では統計学的に有意差が認められたが、対象患者全体(HR=0.89, p=0.09, 中央値5.6ヵ月vs 5.1ヵ月)、腺癌患者群(HR=0.84, p=0.09, 中央値6.3ヵ月 vs 5.4ヵ月)で生存期間の延長に統計学的な有意差は認められなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床の一般薬理試験において、本薬が心電図検査でQT間隔の延長を示す可能性のあることが以下のように示唆されている。イヌプルキンエ線維を用いた刺激伝達試験(*in vitro* 系)において、本薬は濃度依存的に再分極時間を延長させた。またhERG(ヒト電位依存性カリウムチャンネルのαサブユニットをコードする遺伝子)を発現させたヒト胚腎細胞を用いた*in vitro* 試験において、本薬は遅延整流性カリウム電流を濃度依存的に阻害し、心筋の再分極阻害を示唆する結果が得られた。さらにイヌのテレメトリー試験では心電図には統計学的に有意な変化は認められなかったが、個体別にQTc間隔の投与前値と投与後2時間の値を検討した結果、5mg/kg投与群の6例中1例、50mg/kg投与群の6例中2例に10%を超えるQTc間隔の延長が認められた。[8.6参照]

15.2.2 イヌを用いた反復投与毒性試験の心電図検査では、回復性のあるPR間隔の延長及びII度の房室ブロックが単発的かつ少数例に認められた。

15.2.3 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、投与量及び投与期間に依存すると考えられる角膜における異常(半透明化、混濁及び角膜上皮の萎縮等)がみられた。これらのうち、角膜混濁はイヌにおいてのみ認められたものの、回復試験終了時においても正常には回復しなかった。また、ラット角膜創傷モデルにおいて、創傷治癒を遅延させるものの、創傷治癒を完全には妨げないという以下の報告もある[5]。(溶媒対照群では創傷誘発後84時間までに完全治癒したのに対し、本薬投与群(40及び80mg/kg/日)では、創傷誘発後108または136時間後に治癒したが、創傷誘発後84時間以降は、溶媒対照群及び本薬投与群において、角膜上皮の損傷面積に統計学的な有意差は認められなかった。)

15.2.4 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、皮膚(痂皮形成等)、腎臓(腎乳頭壊死等)及び卵巣(黄体数減少等)における所見が認められた。これらの所見は、本薬のEGFRチロシンキナーゼ阻害作用に起因した所見と考えられる。

15.2.5 2年間がん原性試験において、ラットの高用量(10mg/kg/日)投与群で有意な肝細胞腺腫(雌雄)と腸間膜リンパ節血管肉腫(雌)の発生増加が認められた。また、マウスの高用量(90mg/kg/日、125mg/kg/日を22週目から減量)投与群(雌)で有意な肝細胞腺腫の発生増加が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復経口投与時の血中濃度

日本人固形癌患者(n=6)に本剤225mg[注)]を単回経口投与したとき、本薬の吸収は緩徐で、最高血漿中濃度到達時間は概ね4時間であり、患者間で変動(3～12時間)がみられた。終末相における消失半減期は約30時間であった。

本剤225mg[注)]を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び単回及び反復投与時の薬物動態パラメータは以下の通りである[6]。

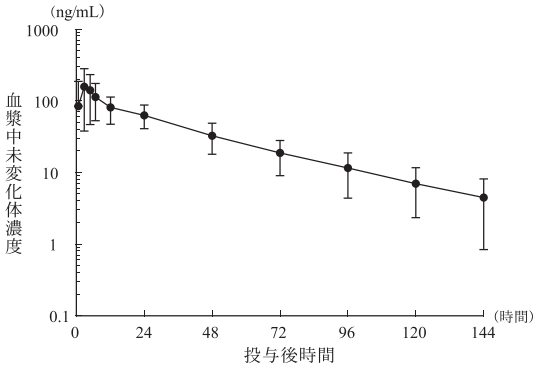


図1　血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準偏差、n=6、片対数表示)

表1　薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差、n=6)

	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a)] (hr)	$AUC_{0\rightarrow\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
単回	188±120	4.0(3.0～12.0)	4968±2125	30.1±4.6
反復	384±194	5.0(3.0～7.0)	16660±10630	41.3±9.9

a)中央値(範囲)

16.1.2 反復経口投与におけるトラフ濃度

日本人固形癌患者(n=6)に本剤225mg[注)]を1日1回14日間反復経口投与したとき、投与後7～10日目で定常状態に達した。投与第3、7、10及び14日目の投与前の血漿中未変化体濃度(トラフ濃度)を以下に示す。反復投与により$AUC_{0\rightarrow\infty}$は約2～5倍増加した[6]。

また、日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同臨床試験において日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者に本剤250mgを投与したときの定常状態時のトラフ血漿中未変化体濃度は264±5.8(平均値±標準誤差)ng/mLであった[7]。

表2　トラフ血漿中未変化体濃度(ng/mL)の推移(平均値±標準偏差、n=6)

3日目	7日目	10日目	14日目
102±29.1	165±73.2	185±72.6	201±93.9

16.1.3 日本人及び欧米人患者の薬物動態

第I相臨床試験において日本人[6]及び欧米人[8]固形癌患者に本剤を50～700mg[注)]の用量範囲で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していた。

また、日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相臨床試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス解析の結果、有意な人種差は認められなかった[7]。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

欧米人固形癌患者(n=17)における絶対バイオアベイラビリティは59%であった[9]。

16.2.2 食事の影響

欧米人健康志願者(n=25)において、本剤を食後投与したときAUC及びC_{max}がそれぞれ37%及び32%増加したが、臨床上特に問題となる変化ではなかった[10]。

16.3 分布

欧米人固形癌患者(n=19)に本薬を静脈内持続投与したときの定常状態における分布容積は1400Lであった[9]。

ヒトにおける血漿蛋白結合率は約90%であった。また、血清アルブミン及びα_1-酸性糖蛋白へ結合する[11](*in vitro*)。

16.4 代謝

ヒト血漿中には、ゲフィチニブの*O*-脱メチル体、*O*,*N*-脱アルキル体、酸化脱フッ素体及びその他5種の代謝物が認められた。血漿中の主代謝物は*O*-脱メチル体であり、その濃度には大きな個体間変動がみられたが、未変化体と同程度の血漿中濃度を示した。*O*,*N*-脱アルキル体及び酸化脱フッ素体の血漿中濃度は未変化体の約3%以下であった。その他の代謝物はほとんど定量できなかった。

未変化体から*O*-脱メチル体への代謝にはCYP2D6が関与し、遺伝学的にCYP2D6活性が欠損した健康被験者(Poor metabolizer, n=15)では血漿中に*O*-脱メチル体は検出されなかった。また、その他の代謝経路では主にCYP3A4が関与し、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において*O*-脱メチル体の生成量は僅かであり、CYP3A4阻害剤の共存下で*O*-脱メチル体を除く代謝物の生成量は明らかに減少した。

以上のことから、肝臓が本薬の代謝クリアランスにおいて重要な役割を果たしているものと推察される。

16.5 排泄

欧米人固形癌患者(n=19)に本薬を静脈内持続投与したときの血漿クリアランスは約500mL/分であった[9]。

欧米人健康志願者(n=6)において未変化体及び代謝物の大部分は糞中に排泄され、尿中排泄は投与量の4%未満であった[12]。

胆管カニューレを施したラットの試験から^{14}C標識ゲフィチニブを経口投与したとき、吸収量の約80%に相当する放射能が胆汁中に排泄されることが示された[13]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

Child-Pugh分類による軽度、中等度及び重度の肝硬変による肝機能障害患者(非担癌患者)に、本剤250mgを単回経口投与したとき、中等度及び重度の肝機能障害患者では未変化体のAUCの平均は健康被験者の3.1倍を示した[14](外国人データ)。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

本剤500mg注)を強力なCYP3A4の誘導剤であるリファンピシン600mg/日と併用投与したとき、本剤のAUCが17%に減少した(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.2 イトラコナゾール

本剤250mgを強力なCYP3A4の阻害剤であるイトラコナゾール200mg/日と併用投与したとき、本剤のAUCが78%増加した(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 ラニチジン

ラニチジン450mgの2回投与及び炭酸水素ナトリウムの追加投与により胃内pHを5以上に約6～7時間維持した条件下で、本剤250mgを単回経口投与したところ、本剤のAUCが47%減少した[10](外国人データ)。[9.1.3、10.2、19.参照]

注)本剤の承認用量は250mg/日である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第I相臨床試験

各種固形癌患者を対象に本剤50～700mg/日注)の用量で多施設共同非無作為化非盲検国内第I相臨床試験[6]が行われ、適格例31例(非小細胞肺癌は23例)のうち5例にPR(非小細胞肺癌)、7例にNC(非小細胞肺癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、乳癌)が認められた。5例のPRはいずれも225mg/日注)よりも上の用量で認められた。

17.1.2 国際共同第II相臨床試験(IDEAL-1)

本剤単独投与による日本人及び外国人の進行非小細胞肺癌患者(化学療法による既治療例)を対象とし、本剤250及び500mg/日注)の有効性及び安全性を検討した無作為化二重盲検並行群間第II相国際共同臨床試験[15]が実施されている。2001年5月時点までの集計(本剤250mg/日投与群)において、奏効率は18.4%(19/103)であり、そのうち、日本人における奏効率は27.5%(14/51)、外国人における奏効率は9.6%(5/52)であった。治療期間[a]は日本人で平均105.7日、外国人で平均64.9日であった。

表1　第II相国際共同臨床試験における非小細胞肺癌患者に対する効果

	日本人	外国人	合計
奏効率[b]	27.5% (14/51)	9.6% (5/52)	18.4% (19/103)
病勢コントロール率[c]	70.6% (36/51)	38.5% (20/52)	54.4% (56/103)
症状改善率[d]	48.5% (16/33)	32.4% (11/34)	40.3% (27/67)
病勢進行までの期間；中央値 (95%信頼区間；下限～上限)	114日 (86日～128日)	57日 (55日～66日)	83日 (61日～86日)

a)治験期間－未服薬日数
b)修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR)
c)修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR+SD)
d)肺癌サブスケール(LCS)のベストレスポンス
[LCS≧+2：改善、≦－2：悪化、それ以外：不変]

本剤250mg/日が投与された103例中88例(85.4%)において副作用が認められた。主な副作用は、発疹48例(46.6%)、下痢41例(39.8%)、そう痒症31例(30.1%)、皮膚乾燥28例(27.2%)、嘔気、ALT増加、ざ瘡各13例(12.6%)等であった。

17.1.3 外国第II相臨床試験(IDEAL-2)

米国における本剤単独投与による進行非小細胞肺癌患者(2回以上の化学療法による既治療例)を対象とし、本剤250及び500mg/日注)の有効性及び安全性を検討した無作為化二重盲検並行群間第II相臨床試験[16]の結果、2001年8月時点までの集計において、本剤250mg/日群の奏効率は11.8%(12/102)であった。治療期間[a]は平均72.6日であった。

表2　外国第II相臨床試験における非小細胞肺癌患者に対する効果

奏効率[b]	11.8%(12/102)
病勢コントロール率[c]	42.2%(43/102)
症状改善率[d]	43.1%(44/102)
病勢進行までの期間；中央値 (95%信頼区間；下限～上限)	59日(56日～86日)

a)投与開始日～最終投与日までの期間－無治療期間
b)修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR)
c)修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR+SD)
d)肺癌サブスケール(LCS)のベストレスポンス
[LCS≧+2：改善、≦－2：悪化、それ以外：不変]

本剤250mg/日が投与された102例中74例(72.5%)において副作用が認められた。主な副作用は、下痢49例(48.0%)、発疹44例(43.1%)、ざ瘡25例(24.5%)、皮膚乾燥、嘔気各13例(12.7%)等であった。

17.1.4 アジア国際共同第III相臨床試験(IPASS)

日本を含むアジアで実施した無作為化非盲検並行群間比較試験[17]では、軽度の喫煙歴を有する又は非喫煙であり、かつ組織型が腺癌である、化学療法未治療の進行・再発非小細胞肺癌患者1217例(うち日本人233例)を対象に、本剤(250mg/日)と、カルボプラチンとパクリタキセルの併用化学療法が比較された。

主要評価項目である無増悪生存期間及び副次評価項目である全生存期間の結果は下表及び下図の通りである。

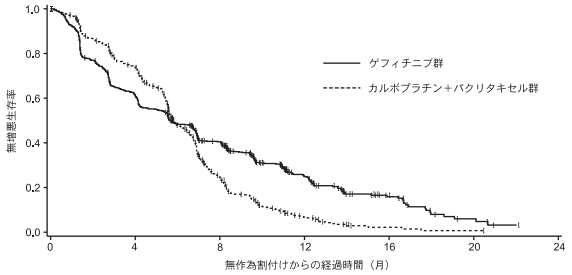
なお、本試験は無増悪生存期間における非劣性検証を主要目的として実施された。

表3　全集団における主要評価項目(無増悪生存期間)及び副次評価項目(全生存期間)(ITT)

全集団	ゲフィチニブ群 (例数)	カルボプラチン＋ パクリタキセル群 (例数)	ハザード比[a]	95% 信頼区間
無増悪生存期間	5.7ヵ月(中央値) (n=609)	5.8ヵ月(中央値) (n=608)	0.741	0.651-0.845[b]
全生存期間	18.8ヵ月(中央値) (n=609)	17.4ヵ月(中央値) (n=608)	0.901	0.793-1.023

a)ハザード比はCox比例ハザードモデルにより算出した。ハザード比が1を下回っている場合、ゲフィチニブ投与時の増悪あるいは死亡のリスクがカルボプラチンとパクリタキセル併用化学療法時と比較して低いことを意味している。
b)非劣性はハザード比の信頼区間の上限が1.2未満であれば結論付けること

ができるものとした。



at risk数

	（月）	0	4	8	12	16	20	24
ゲフィチニブ群		609	363	212	76	24	5	0
カルボプラチン＋パクリタキセル群		608	412	118	22	3	1	0

図2　全集団における主要評価項目（無増悪生存期間）のKaplan-Meier曲線

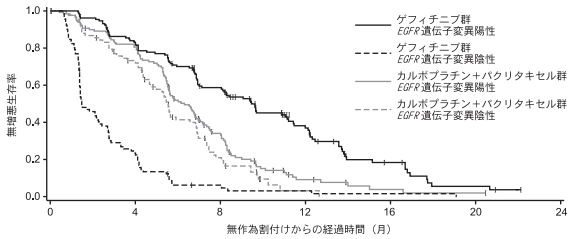
本剤投与群で安全性評価対象症例607例中538例（88.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡394例（64.9%）、下痢254例（41.8%）、皮膚乾燥143例（23.6%）等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は8例（1.3%）で、そのうち死亡例は3例であった。（効能・効果の一部変更承認時）

また、*EGFR* 遺伝子変異（Exon18～21の変異が検討された）の有無による部分集団解析の結果は、下表及び下図の通りである。

表4　*EGFR* 遺伝子変異別の無増悪生存期間及び全生存期間（ITT）

評価項目（*EGFR* 遺伝子変異）	ゲフィチニブ群（例数）	カルボプラチン＋パクリタキセル群（例数）	ハザード比[a)]	95%信頼区間
無増悪生存期間（陽性）	9.5ヵ月（中央値）（n=132）	6.3ヵ月（中央値）（n=129）	0.482	0.362-0.642
無増悪生存期間（陰性）	1.5ヵ月（中央値）（n=91）	5.5ヵ月（中央値）（n=85）	2.853	2.048-3.975
全生存期間（陽性）	21.6ヵ月（中央値）（n=132）	21.9ヵ月（中央値）（n=129）	1.002	0.756-1.328
全生存期間（陰性）	11.2ヵ月（中央値）（n=91）	12.7ヵ月（中央値）（n=85）	1.181	0.857-1.628

a）ハザード比はCox比例ハザードモデルにより算出した。ハザード比が1を下回っている場合、ゲフィチニブ投与時の増悪あるいは死亡のリスクがカルボプラチンとパクリタキセル併用化学療法時と比較して低いことを意味している。



at risk数

（投与群・*EGFR* 遺伝子変異）	（月）	0	4	8	12	16	20	24
ゲフィチニブ群　陽性		132	108	71	31	11	3	0
ゲフィチニブ群　陰性		91	21	4	2	1	0	0
カルボプラチン＋パクリタキセル群　陽性		129	103	37	7	2	1	0
カルボプラチン＋パクリタキセル群　陰性		85	58	14	1	0	0	0

図3　EGFR遺伝子変異別の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

17.2 製造販売後調査等

国内で実施した特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」[1)]における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態の悪い患者、本剤投与時の間質性肺炎の合併、化学療法歴有が急性肺障害、間質性肺炎の発現因子として報告されている。また、全身状態の悪い患者、男性が予後不良因子（転帰死亡）として報告されている。

安全性評価対象症例3,322例中1,867例（56.2%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹568例（17.1%）、肝機能異常369例（11.1%）、下痢367例（11.1%）、急性肺障害・間質性肺炎は193例（5.8%）等であった。急性肺障害・間質性肺炎193例のうち、75例が死亡し、安全性評価対象症例数3,322例中の死亡率は2.3%、急性肺障害・間質性肺炎発現症例数193例中の死亡率は38.9%であった。（2004年8月報告時）[1.3、1.4、9.1.1、9.1.2参照]

注）本剤の承認用量は250mg/日である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬はEGFRチロシンキナーゼを選択的に阻害し、腫瘍細胞の増殖能を低下させる[18)]。また、DNA断片化[19)]及び組織形態学的観察[20),21)]に基づき、ゲフィチニブがアポトーシスを誘導するとの報告がある。さらに、血管内皮増殖因子（VEGF）の産生抑制を介して腫瘍内の血管新生を阻害することも報告されている[22)]。さらにゲフィチニブは野生型EGFRよりも変異型EGFRに対してより低濃度で阻害作用を示し[23)]、アポトーシスを誘導することにより[24)]、悪性腫瘍の増殖抑制あるいは退縮を引き起こすことが報告されている。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *in vitro* 試験

本薬は口腔扁平上皮癌株KBのEGF刺激による増殖を阻害した（IC_{50}：0.054μmol/L）[18)]。本薬はEGFRチロシンキナーゼを選択的に阻害し（EGFRチロシンキナーゼに対するIC_{50}は0.027μmol/Lであり、ErbB2、KDR、Flt-1、Raf、MEK-1及びERK-2に対する阻害作用はその100分の1以下）、腫瘍細胞の増殖能を低下させる[18)]。また、DNA断片化[19)]及び組織形態学的観察[20),21)]に基づき、ゲフィチニブがアポトーシスを誘導するとの報告がある。さらに、血管内皮増殖因子（VEGF）の産生抑制を介して腫瘍内の血管新生を阻害することも報告されている[22)]。さらに本薬は野生型EGFRよりも変異型EGFRに対してより低濃度で阻害作用を示し[23)]、アポトーシスを誘導することにより[24)]、悪性腫瘍の増殖抑制あるいは退縮を引き起こすことが報告されている。

18.2.2 *in vivo* 試験

ヒト腫瘍ヌードマウス移植系において、本薬は12.5～200mg/kg/日の用量で非小細胞肺癌株A549、ヒト前立腺癌株Du145、ヒト外陰部腫瘍株A431、大腸癌株CR10、HCT15、HT29、LoVo、口腔扁平上皮癌株KB、卵巣癌株HX62に対して腫瘍増殖抑制作用を示した[18)]。

18.3 代謝物

ヒトの主代謝物*O*-脱メチル体のEGF刺激下での細胞増殖に対する阻害作用は本薬の約14分の1であり、本代謝物の臨床効果への寄与は小さいと思われる[25)]。

**19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ゲフィチニブ（Gefitinib）（JAN）（日局）

化学名

N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-4-amine

分子式

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$

分子量

446.90

性状

本品は白色の粉末である。

本品はエタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

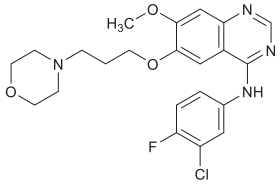
ゲフィチニブの溶解度はpHに依存する。低pH域ではやや溶けにくく、pH4～6の間で溶解度は大きく低下し、pH6以上においてはほとんど溶けない。

製剤（イレッサ錠250）の各pHにおける溶出率は上記のゲフィチニブの溶解度に関する知見と一致しており、pH5.0以下では15分以内に85%以上の溶出がみられたが、pHが増加するにつれて溶出率が次第に低下した。[9.1.3参照]

表　イレッサ錠250の溶出率（%）

試験液	15分	30分	45分
pH1.2	101	102	−
pH3.0	90	96	−
pH4.0	89	94	96
pH5.0	87	96	96
pH6.8	<10	<10	<10
水	<10	<10	<10

化学構造式



融点

約195℃

分配係数

14000(1-オクタノール/pH9緩衝液)

22. 包装

14錠[14錠(PTP)×1]

23. 主要文献

1)吉田茂：医薬ジャーナル. 2005, 41(2), 772-789
2)Kudoh S. et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jun 15;177(12):1348-1357
3)社内資料：平成20年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会　資料3, 2008
4)Thatcher N. et al. Lancet. 2005 Oct 29-Nov 4;366 (9496):1527-1537
5)Nakamura Y. et al. Exp Eye Res. 2001 May;72(5): 511-517
6)Nakagawa K. et al. Ann Oncol. 2003 Jun;14(6):922-930
7)社内資料：日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者に1日1回継続経口投与したときのポピュレーションファーマコキネティクス, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ3.2.3.)
8)Ranson M. et al. J Clin Oncol. 2002 May 1;20(9): 2240-2250
9)社内資料：250mg単回経口投与時の薬物動態・バイオアベイラビリティ, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ3.4.)
10)社内資料：体内動態に及ぼす食事及び胃内pHの影響, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ3.5.)
11)社内資料：血漿蛋白結合率及び結合蛋白の同定, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ2.2.3.1.)
12)社内資料：欧米人健康志願者に^{14}C-ゲフィチニブを投与したときの体内動態, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ3.6.)
13)社内資料：ラットにおける胆汁中排泄率, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ2.4.2.)
14)社内資料：非担癌、肝硬変による肝障害患者におけるイレッサ250mg単回投与の薬物動態データ, 2006
15)Fukuoka M. et al. J Clin Oncol. 2003 Jun 15;21(12): 2237-2246
16)Kris MG. et al. JAMA. 2003 Oct 22;290(16):2149-2158
17)Mok TS. et al. N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10): 947-957
18)Wakeling AE. et al. Cancer Res. 2002 Oct 15;62(20): 5749-5754
19)Ciardiello F. et al. Clin Cancer Res. 2000 May;6(5): 2053-2063
20)Chan KC. et al. Cancer Res. 2002 Jan 1;62(1):122-128
21)Albanell J. et al. J Clin Oncol. 2002 Jan 1;20(1):110-124
22)Ciardiello F. et al. Clin Cancer Res. 2001 May;7(5): 1459-1465
23)Lynch TJ. et al. N Engl J Med. 2004 May 20;350(21): 2129-2139
24)Sordella R. et al. Science. 2004 Aug 20;305(5687): 1163-1167
25)社内資料：代謝物の薬理作用, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 ホ1.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 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

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2002

貯　　法：室温保存
有効期間：24カ月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

規制区分
処方箋医薬品※

ラゼルチニブメシル酸塩水和物錠

ラズクルーズ®錠 80mg（案）
ラズクルーズ®錠 240mg（案）

LAZCLUZE® Tablets

※ 注意－医師等の処方箋により使用すること

	80 mg	240 mg
承認番号		
販売開始		

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分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、本剤の投与が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有効性及び危険性を十分説明し、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、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は本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の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の有無を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。［9.1.1参照］

1.4 アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与により、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、静脈血栓塞栓症の既往歴の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等の静脈血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。［7.1、8.2、9.1.2、11.1.2参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ラズクルーズ錠80mg	ラズクルーズ錠240mg
有効成分	（1錠中） ラゼルチニブメシル酸塩水和物96.48mg （ラゼルチニブとして80mg）	（1錠中） ラゼルチニブメシル酸塩水和物289.44mg （ラゼルチニブとして240mg）
添加剤	疎水性コロイド状シリカ、結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、タルク、酸化チタン、グリセリン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、黄色三二酸化鉄注1)、三二酸化鉄注2)、黒酸化鉄注2)	

注1）：ラズクルーズ錠80mgのみに添加
注2）：ラズクルーズ錠240mgのみに添加

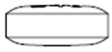
3.2 製剤の性状

ラズクルーズ錠80mg

色・剤形	黄色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	長径（mm）	短径（mm）	厚さ（mm）	重量（g）
	13.9	7.0	4.6	0.3914

識別コード	LZ80

ラズクルーズ錠240mg

色・剤形	赤紫色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	長径（mm）	短径（mm）	厚さ（mm）	重量（g）
	19.6	9.6	7.5	1.1742
識別コード	LZ240			

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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* 遺伝子変異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用医薬品又は医療機器注）を用いること。

注）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 本剤の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与による静脈血栓塞栓症の発症を抑制するため、当該併用投与開始後4カ月間は、アピキサバン1回2.5mgを1日2回経口投与すること。［1.4、8.2、9.1.2、11.1.2参照］

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の表を参考に本剤を減量、休薬又は中止すること。

副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量

減量段階	1段階減量	2段階減量	3段階減量
投与量	160 mg/日	80 mg/日	中止

副作用発現時の処置

間質性肺疾患

診断	処置
疑い	休薬する。
確定	投与を中止する。

静脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用時）

状況	処置
臨床的に不安定な事象が発現した場合（例:呼吸	発現した事象が臨床的に安定するまで休薬する。

不全、心機能障害)	
抗凝固薬による治療中に静脈血栓塞栓症が再発した場合	投与を中止する。 ただし、医師の判断により、同じ用量で投与を継続することもできる。

皮膚障害又は爪障害

重症度[注1)]	処置
Grade 2	・減量[注2)]を検討する。 ・2週間後に観察を行う。
Grade 3	・休薬し、週1回の観察を行う。 ・2週間以内にGrade 2以下に回復した場合は減量[注2)]を検討した上で投与を再開し、2週間以内にGrade2以下に回復しない場合は投与を中止する。
Grade 4	・休薬し、週1回の観察を行う。 ・2週間以内にGrade 2以下に回復した場合は減量を検討した上で投与を再開し、2週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は投与を中止する。
重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害	投与を中止する。

その他の副作用

重症度[注1)]	処置
Grade 2	・休薬又は減量を検討する。 ・28日以内に改善した場合は同一の用量又は減量して投与を再開することを検討し、28日より後に改善した場合は減量して投与を再開することを検討する。
Grade 3	・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・4週間以内に回復した場合は減量して投与を再開[注3)]することを検討し、4週間以内に回復しない場合は投与の中止を検討する。
Grade 4	・原則として投与を中止する。 ・投与を中止しない場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。4週間以内に回復した場合は減量して投与を再開[注3)]し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。

注1）GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる、注2）本剤との因果関係が強く疑われない場合、アミバンタマブ（遺伝子組換え）を先に減量する、注3）本剤との因果関係が強く疑われない場合、本剤を再開した後にアミバンタマブ（遺伝子組換え）を減量して投与を再開する

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（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（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。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用により静脈血栓塞栓症の発現頻度が増加する傾向が認められているので、初期症状（下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等）の確認及び定期的な凝固能検査の実施等、観察を十分に行うこと。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。[1.4、7.1、9.1.2、11.1.2参照]

8.3 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[11.1.6参照]

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

間質性肺疾患が悪化又は再発するおそれがある。[1.2、1.3、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者

静脈血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。[1.4、7.1、8.2、11.1.2参照]

9.1.3 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.7 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

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、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。[16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

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3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]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットでは、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ている。[1)、2)] [9.4、9.6参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5 参照]

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

アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与については、投与の可否を慎重に判断すること。本剤とアミバンタマブ（遺伝子組換え）を併用した臨床試験において、65歳未満の患者と比較して65歳以上の患者で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められている。

10. 相互作用

本剤は、チトクロームP450 3A4（CYP3A4）による代謝を受ける。また、本剤はCYP3A及びBreast Cancer Resistance Protein（BCRP）の阻害作用を示す。[16.4参照]

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
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル等 [16.7.1参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
強い又は中程度のCYP3Aの誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等 [16.7.2、16.7.3参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
CYP3Aの基質となる薬剤 タクロリムス、シンバスタチン、ミダゾラム等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤のCYP3A阻害作用により、これらの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 メトトレキサート、シンバスタチン、ロスバスタチン等 ［16.7.5 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の BCRP 阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。

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

肺臓炎（1.4%）、間質性肺疾患（1.2%）があらわれることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［1.2、8.1、9.1.1 参照］

11.1.2 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症（6.2%、1.4%）[注1)]、深部静脈血栓症（4.5%、1.4%）[注1)] 等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。［1.4、7.1、8.2、9.1.2 参照］

11.1.3 動脈血栓塞栓症

本剤とアミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与において、心筋梗塞（0.5%）等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.4 肝機能障害（31.8%）

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。

11.1.5 重度の下痢（1.9%）[注2)]

11.1.6 重度の皮膚障害

発疹（17.1%）[注2)]、ざ瘡様皮膚炎（8.3%）[注2)] 等の重度の皮膚障害があらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.7 心不全（1.0%）

［9.1.3 参照］

注 1）発現頻度は、NSC3003 試験におけるアミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与時、本剤単独投与時の順に記載した。なお、本剤の承認された用法・用量は、下記のとおりである。

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。

注 2）NCI-CTCAE の Grade 3 以上の副作用頻度

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満
感染症及び寄生虫症	爪囲炎（65.1%）		
代謝及び栄養障害	食欲減退		
神経系障害	錯感覚（27.3%）		
眼障害		角膜炎	
胃腸障害	口内炎（39.4%）、下痢（22.6%）、悪心、便秘	嘔吐	
皮膚及び皮下組織障害	発疹（68.4%）、ざ瘡様皮膚炎（31.4%）、皮膚乾燥（22.8%）、そう痒症（20.4%）	爪毒性、手掌・足底発赤知覚不全症候群、湿疹	乾皮症、蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋痙縮		
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、無力症	発熱	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

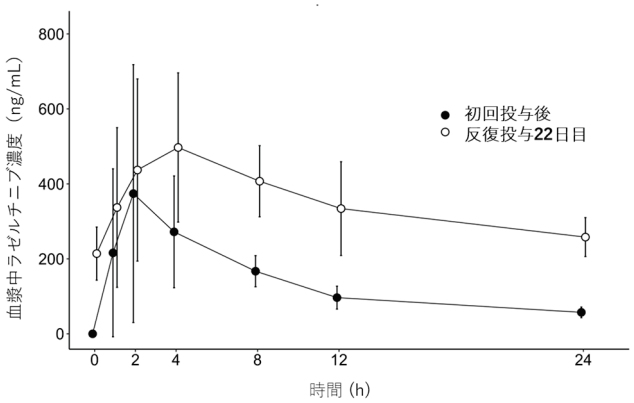
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人の化学療法歴のある *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患者（5 例）にラゼルチニブ 240mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの、初回投与後及び反復投与 22 日目の血漿中ラゼルチニブ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。投与 22 日目におけるラゼルチニブの AUC に基づく累積率は 3.05 であった。[3)]



血漿中ラゼルチニブ濃度推移

平均値±標準偏差、n=5

表　ラゼルチニブの薬物動態パラメータ

測定日（日）	例数	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	AUC_{24h}（ng・h/mL）
1	5	451±260	2.07（1.98、7.98）	3,360±1,314
22	5	568±200	3.88（1.97、8.05）	9,293±950*

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（最小値、最大値）、＊：4 例

また、*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患者にラゼルチニブ 20～320mg [注)] を 1 日 1 回反復経口投与したとき、ラゼルチニブの C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増加し、ラゼルチニブ投与後 15 日目までに定常状態に到達した。[4)]（外国人データ）

注）本剤の承認された用法・用量は、「ラゼルチニブとして 240mg を 1 日 1 回経口投与」である。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（24 例）にラゼルチニブ 240mg を単回経口投与[注)] したとき、空腹時投与に対する高脂肪食投与後におけるラゼルチニブの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.934 及び 1.14 であった。[5)]（外国人データ）

16.3 分布

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患者（4 例）にラゼルチニブ 240mg を単回経口投与[注)] したときのラゼルチニブのみかけの分布容積は 4,264L であった。（外国人データ）ヒトにおけるラゼルチニブの血漿蛋白結合率は 99.2%であった（*ex vivo*）。[6)]

16.4 代謝

ラゼルチニブは主にグルタチオン S-トランスフェラーゼ M1（GSTM1）を介したグルタチオン抱合により代謝され、CYP3A4 を介しても代謝される（*in vitro*）。［10. 参照］

健康成人（8 例）に ^{14}C 標識したラゼルチニブ 240mg を単回経口投与[注)] したとき、投与 24 時間後までの血漿中には主に未変化体及び薬理活性を示さないグルタチオン抱合体の異化代謝物（M12）が検出された（血漿中総放射能に対する割合は、①GSTM1 非欠損型及び②GSTM1 欠損型の患者でそれぞれ①41.0 及び 23.6%並びに②49.3 及び 19.6%）。[7)]（外国人データ）

16.5 排泄

健康成人（8 例）に ^{14}C 標識したラゼルチニブ 240mg を単回経口投与[注)] したとき、投与 696 時間後までの糞中及び尿中に、投与量のそれぞれ 86.2%（未変化体として 5%以下）及び 3.54%（未変化体として 0.2%未満）が排泄された。[8)]（外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

ラゼルチニブ 160mg を単回経口投与[注]したとき、健康成人（8 例）に対する中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）患者（8 例）における C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.796 及び 1.03 であった。[9]（外国人データ）［9.3.1 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人（15 例）にイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）200mg を 1 日 1 回反復経口投与し、ラゼルチニブ 160mg を単回経口投与[注]したとき、ラゼルチニブ単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のラゼルチニブの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.19 及び 1.46 であった。[10]（外国人データ）［10.2 参照］

16.7.2 リファンピシン

健康成人（16 例）にリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）600mg を 1 日 1 回反復経口投与し、ラゼルチニブ 240mg を単回経口投与[注]したとき、ラゼルチニブ単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のラゼルチニブの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.282 及び 0.162 であった。[10]（外国人データ）［10.2 参照］

16.7.3 エファビレンツ

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、ラゼルチニブ（240mg を 1 日 1 回反復経口投与）単独投与時[注]に対するエファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）（600mg を 1 日 1 回反復経口投与）併用投与時のラゼルチニブの C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値の比は、①GSTM1 非欠損型及び②GSTM1 欠損型の患者でそれぞれ①0.68 及び 0.56 並びに②0.56 及び 0.41 と推定された。[11]［10.2 参照］

16.7.4 ミダゾラム

健康成人（19 例）にラゼルチニブ 160mg を 1 日 1 回反復経口投与[注]し、ミダゾラム（CYP3A 基質）2mg を単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対するラゼルチニブ併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.39 及び 1.47 であった。[12]（外国人データ）［10.2 参照］

16.7.5 ロスバスタチン

健康成人（19 例）にラゼルチニブ 160mg を 1 日 1 回反復経口投与[注]し、ロスバスタチン（BCRP 基質）10mg を単回経口投与したとき、ロスバスタチン単独投与時に対するラゼルチニブ併用投与時のロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比はそれぞれ 2.24 及び 2.02 であった。[12]（外国人データ）［10.2 参照］

16.7.6 その他

(1) メトホルミン

健康成人（19 例）にラゼルチニブ 160mg を 1 日 1 回反復経口投与[注]し、メトホルミン（OCT1 基質）500mg を単回経口投与したとき、メトホルミン単独投与時に対するラゼルチニブ併用投与時のメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.809 及び 0.943 であった。[12]（外国人データ）

(2) その他

ラゼルチニブは P-gp の基質である。また、ラゼルチニブは UGT1A1 を阻害し、CYP1A2 を誘導した（*in vitro*）。[13]

注）本剤の承認された用法・用量は、「ラゼルチニブとして 240mg を 1 日 1 回経口投与」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（NSC3003 試験）

化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性[注1)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,074 例（日本人 78 例含む）を対象に、本剤[注2)]とアミバンタマブ（遺伝子組換え）[注3)]との併用投与（Ami/Laz）と、オシメルチニブ（Osi）[注4)]投与を比較する無作為化比較試験を実施した。

主要評価項目である盲検下独立中央判定による無増悪生存期間［中央値（95%信頼区間）］は、Ami/Laz 群で 23.72 カ月（19.12～27.66 カ月）及び Osi 群で 16.59 カ月（14.78～18.46 カ月）であった［ハザード比：0.70、95%信頼区間：0.58～0.85、p＝0.0002（層別ログランク検定）、2023 年 8 月 11 日カットオフ］。[14]

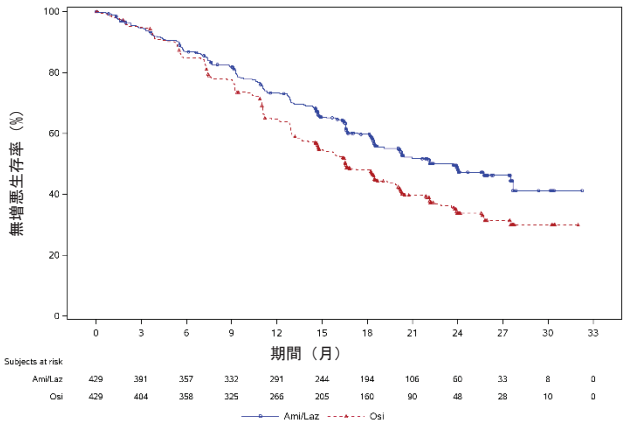


図　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線［NSC3003 試験］

注 1）*EGFR* 遺伝子活性型変異であるエクソン 19 の欠失（Ex19del）変異又はエクソン 21 の変異（L858R）が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。

注 2）240mg を 1 日 1 回経口投与した。

注 3）4 週間を 1 サイクルとし、体重別に以下の用法及び用量で点滴静注した。
体重 80kg 未満の場合：1 日目に 350mg、2 日目に 700mg、8 日目、15 日目、22 日目、2 サイクル目以降の 1 日目、15 日目に 1,050mg
体重 80kg 以上の場合：1 サイクル目の 1 日目に 350 mg、2 日目に 1,050 mg、8 日目、15 日目、22 日目、2 サイクル目以降の 1 日目、15 日目に 1,400mg

注 4）80mg を 1 日 1 回経口投与した。

Ami/Laz 群 421 例（日本人 29 例含む）中 408 例（96.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 288 例（68.4%）、爪囲炎 274 例（65.1%）、口内炎 166 例（39.4%）、ざ瘡様皮膚炎 132 例（31.4%）、ALT 増加 120 例（28.5%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、活性型変異（Ex19del 及び L858R）を有する EGFR チロシンキナーゼ並びに活性型変異及び T790M 変異を有する EGFR チロシンキナーゼに対して阻害作用を示すことにより、*EGFR* 遺伝子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]

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *in vitro* 試験

本剤は、EGFR 活性型変異（Ex19del）を有する非小細胞肺癌（NSCLC）由来 PC9 細胞株、並びに EGFR 活性型変異（L858R）及び T790M 変異を有する NSCLC 由来 H1975 細胞株の増殖を抑制した。[16]

18.2.2 *in vivo* 試験

本剤は、PC9 細胞株又は H1975 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)、18)] 本剤は、H1975 細胞株を脳内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。[19)] H1975 細胞株又は肝細胞増殖因子（HGF）を過剰発現させた H1975 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、本剤とアミバンタマブの併用投与はそれぞれの単独投与よりも高い腫瘍増殖抑制作用を示した。[20)]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ラゼルチニブメシル酸塩水和物（Lazertinib Mesilate Hydrate）

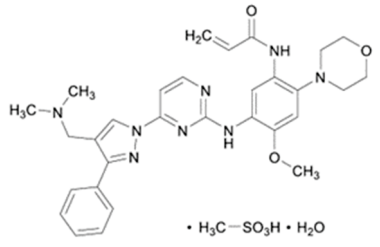
化学名：*N*-{5-[(4-{4-[(Dimethylamino)methyl]-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl}pyrimidin-2-yl)amino]-4-methoxy-2-(morpholin-4-yl)phenyl}prop-2-enamide monomethanesulfonate monohydrate

分子式：$C_{30}H_{34}N_8O_3 \cdot CH_4O_3S \cdot H_2O$

分子量：668.76

性状：白色～淡黄褐色の粉末

化学構造式：



融点：約 218° C

分配係数：Log P：>4.00（1-オクタノール／水性緩衝液 pH 10.0）

溶解性：水　　4.5g/100mL
　　エタノール　0.70g/100mL

22. 包装

〈ラズクルーズ錠 80mg〉
14 錠〔7 錠(PTP)×2〕
〈ラズクルーズ錠 240mg〉
14 錠〔7 錠(PTP)×2〕

23. 主要文献

1) 社内資料：ラゼルチニブのラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験成績（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.6.6.1.1）
2) 社内資料：ラゼルチニブのラット胚・胎児発生に関する試験成績（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.6.6.2.1）
3) 社内資料：73841937NSC1001 試験（2024 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.1.3(2)1)）
4) 社内資料：YH25448-201（73841937NSC2001）試験（2024 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.1.2(1)）
5) 社内資料：YH25448-101 試験（2024 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.1.2.4.1）
6) 社内資料：分布（2024 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3.1.2(2)）
7) 社内資料：代謝（2024 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3.1.2(3)）
8) 社内資料：排泄（2024 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3.1.2(4)）
9) 73841937NSC1007 試験（2024 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.2.1(1)）
10) 社内資料：併用薬がラゼルチニブの薬物動態に及ぼす影響（2024 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3.5.1）
11) 社内資料：生理学的薬物速度論モデルシミュレーション（2024 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.5）
12) 社内資料：ラゼルチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響（2024 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3.5.2）
13) 社内資料：ヒト生体試料を用いて実施した試験（2024 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.1.1）
14) 社内資料：アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用療法の非小細胞肺癌患者に対する臨床成績（73841937NSC3003 試験）（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.10）
15) 社内資料：ラゼルチニブの効力を裏付ける試験に関する非臨床試験成績（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2.1）
16) 社内資料：ラゼルチニブの効力を裏付ける試験に関する非臨床試験成績（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2.1.4）
17) 社内資料：ラゼルチニブの効力を裏付ける試験に関する非臨床試験成績（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
18) 社内資料：ラゼルチニブの効力を裏付ける試験に関する非臨床試験成績（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2.2.3）
19) 社内資料：ラゼルチニブの効力を裏付ける試験に関する非臨床試験成績（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2.2.5）
20) 社内資料：ラゼルチニブの効力を裏付ける試験に関する非臨床試験成績（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2.2.6）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2
フリーダイヤル　0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065　東京都千代田区西神田 3-5-2

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能・効果（案）及び用法・用量（案） 2
1.8.1.2 設定根拠 2
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 4

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

(1) 効能・効果（案）

EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

(2) 用法・用量（案）

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。

1.8.1.2 設定根拠

(1) 効能・効果（案）の設定根拠

ラゼルチニブの効能・効果（案）は，主に日本を含む国際共同第 3 相試験の 73841937NSC3003 試験（以下，NSC3003 試験），国際共同第 1 相試験の 61186372EDI1001 試験（以下，EDI1001 試験）及び国際共同第 1/1b 相試験の 73841937NSC1001 試験（以下，NSC1001 試験）の結果に基づき設定した。

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の忍容性及び抗腫瘍効果は，転移性又は手術不能の非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした EDI1001 試験で評価し，第 2 相試験の併用投与の推奨用量（RP2CD）を決定した（M2.7.6.15）。上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異陽性の進行性 NSCLC 患者を対象とした NSC1001 試験では，RP2CD での忍容性及び抗腫瘍効果をさらに評価し，また日本人でのアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の忍容性を評価した。その結果，RP2CD での忍容性が確認された（M2.7.6.12）。

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の有効性及び安全性は，NSC3003 試験で検証した。NSC3003 試験は，未治療の EGFR 遺伝子変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，一次治療としてのアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与と標準治療であるオシメルチニブ単独投与の有効性及び安全性を比較する，ランダム化，国際共同，第 3 相試験である。なお，NSC3003 試験には EGFR 遺伝子の Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異が確認された患者が組み入れられた。NSC3003 試験の結果，主要評価項目である盲検化独立中央評価（BICR）判定による無増悪生存期間（PFS）は，オシメルチニブ群（Osi 群）と比較してアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与群（Ami/Laz 群）で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した（M2.5.4.1）。アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の安全性プロファイルは，個々の薬剤の安全性プロファイルからおおむね想定されるものであり，認められた有害事象は適切な用量調節や支持療法により管理可能であった（M2.5.5.7）。日本人集団でも，全体集団と同様の有効性が期待でき，日本人特有の安全性シグナルは認められなかった（M2.5.4.4，M2.5.5.7）。

以上より，「*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」を効能・効果（案）としてアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の承認申請を行うこととした。

医薬品医療機器総合機構における審査を経て，ラゼルチニブの効能・効果を「*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」と設定することとした。

(2) 用法・用量（案）の設定根拠

ラゼルチニブの単剤療法としての推奨用量は，海外第 1/2 相試験の YH25448-201（73841937NSC2001）試験（以下，YH201 試験）で得られた薬物動態（PK），安全性及び有効性データを総合して決定した。ラゼルチニブは 320 mg/日までの経口投与で良好な忍容性を示し，20 mg/日から 320 mg/日への用量漸増中に用量制限毒性（DLT）は報告されず，最大耐用量は特定されなかった（M2.7.4.2.1.6 (4)）。また，非臨床モデルにおいて最大の目標阻害活性を達成し，臨床における曝露-反応解析から PFS に対する最大効果を示すために必要と考えられる定常状態の C_{trough} をカバーする 240 mg/日を推奨用量として選択した（M2.7.2.2.6.2 (1)）。また，NSC1001 試験の結果から日本人においても第 2 相推奨用量（RP2D）として 240 mg/日を選択した。アミバンタマブの単剤療法としての推奨用量は，EDI1001 試験で得られた PK，薬力学（PD），安全性及び有効性のデータに基づいて決定した（M2.7.2.2.3.6.2）。

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の忍容性及び有効性は，EDI1001 試験で評価した後，NSC1001 試験でも評価した。アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与を受けた NSCLC 患者の安全性及び有効性データから，アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）とラゼルチニブ 240 mg/日の併用投与での忍容性及び有効性が認められ，併用療法の安全性プロファイルは，個々の薬剤を単独投与したときの安全性プロファイルからおおむね想定されるものであった（M2.7.6.12 及び M2.7.6.15）。また，この併用療法の用量では DLT は認められなかった（M2.7.4.2.1.6 (4)）。EDI1001 試験，YH201 試験及び NSC1001 試験の PK，安全性及び有効性データに基づき，NSC3003 試験におけるアミバンタマブとラゼルチニブの併用療法の推奨用量は，アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を最初の 4 週間は週 1 回［初回投与は Day 1：350 mg，Day 2：700 mg（体重 80 kg 未満）又は 1050 mg（体重 80 kg 以上）で分割投与］，その後は 2 週に 1 回静脈内投与，ラゼルチニブ 240 mg は 1 日 1 回経口投与にて併用投与とした。

上記の用法・用量で実施した第 3 相試験（NSC3003 試験）で得られた Ami/Laz 群のラゼルチニブ及びアミバンタマブの PK の結果は，個々の薬剤を単独投与したときの PK プロファイルと同様であった（M2.7.2.2.1.3 (3)）。Ami/Laz 群では，Osi 群と比較して主要評価項目である PFS が有意に延長することが示され，安全性プロファイルは個々の薬剤を単独投与したときの安全性プロファイルからおおむね想定されるものであり，対象患者集団での忍容性も示されたことから，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与のベネフィットはリスクを上回ることが示された（M2.5.6）。曝露-反応解析の結果からも（M2.7.2.2.6.2 (2) 1), 2)），NSC3003 試験で選択した上述の用法・用量を，NSCLC 患者の一次治療に対する推奨用法・用量とすることが適切であると考えられた。

日本では，NSC1001 試験の日本人第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート及び日本人第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与コホートで DLT が認められなかったこと（M2.7.4.2.1.6 (4)）を確認した後，NSC3003 試験に参加した。NSC3003 試験の結果，全体集団と日本人集団で有効性に大きな差がみられず（M2.7.3.3.3.1），日本人集団で安全性に懸念は認められなかった（M2.5.5.7）。また，日本人と外国人の PK に明確な民族差は認められなかった（M2.7.2.3.1.4）。

以上より，1.8.1.1（2）項に示した用法・用量（案）にて承認申請を行うこととした。

医薬品医療機器総合機構における審査を経て，ラゼルチニブの用法・用量を以下のとおり設定することとした。

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 ㎎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。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤は、緊急時に十分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、本剤の投与が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有効性及び危険性を十分説明し、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、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は本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の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の有無を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[9.1.1 参照] 1.4 アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与により、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、静脈血栓塞栓症の既往歴の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等の静脈血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。［7.1、8.2、9.1.2、11.1.2 参照］	1.1 適正使用の観点より，抗悪性腫瘍剤使用時における一般的な注意喚起として設定した。 1.2，1.3 本剤投与により間質性肺疾患による死亡が報告されていることから，検査等の実施及び入院等による管理が必要であると判断し，設定した。 1.4 本剤投与により静脈血栓塞栓症があらわれ，死亡に至った症例が報告されていることから，投与及び発現時の注意事項として設定した。
2. 禁忌 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	一般的な注意事項として，本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌に設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 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* 遺伝子変異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用医薬品又は医療機器[注)] を用いること。 注）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 本剤の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。	5.1 本剤の作用機序及び NSC3003 試験の結果に基づき，本剤により期待される効果を得るためには，十分な経験をもつ病理医又は検査施設における検査により，*EGFR* 遺伝子変異陽性を確認する必要があると考え，設定した。 5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は，現時点ではデータが得られていないため設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与による静脈血栓塞栓症の発症を抑制するため、当該併用投与開始後 4 カ月間は、アピキサバン 1 回 2.5mg を 1 日 2 回経口投与すること。[1.4、8.2、9.1.2、11.1.2 参照] 7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の表を参考に本剤を減量、休薬又は中止すること。 副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量 減量段階：1 段階減量／投与量：160 mg/ 日；2 段階減量／投与量：80 mg/ 日；3 段階減量／投与量：中止 副作用発現時の処置 間質性肺疾患	7.1 アミバンタマブとの併用投与による静脈血栓塞栓症が認められるため，臨床試験等を参考に設定した。 7.2 本剤投与により副作用が認められるため，本剤の減量及び用量調節を，CCDS 及び NSC3003 試験に基づき設定した。 なお，重症度の Grade 評価は，NSC3003 試験において NCI-CTCAE v5.0 を用いており，この結果に基づき Grade による本剤の用量調節や処置等が設定されたことから，本電子化された添付文書内においては NCI-CTCAE v5.0 に準じる旨，明記する。

使用上の注意（案）	設定根拠

診断

診断	処置
疑い	休薬する。
確定	投与を中止する。

静脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用時）

状況	処置
臨床的に不安定な事象が発現した場合（例:呼吸不全、心機能障害）	発現した事象が臨床的に安定するまで休薬する。
抗凝固薬による治療中に静脈血栓塞栓症が再発した場合	投与を中止する。 ただし、医師の判断により、同じ用量で投与を継続することもできる。

皮膚障害又は爪障害

重症度[注1)]	処置
Grade 2	・減量[注2)]を検討する。 ・2週間後に観察を行う。
Grade 3	・休薬し、週1回の観察を行う。 ・2週間以内にGrade 2以下に回復した場合は減量[注2)]を検討した上で投与を再開し、2週間以内にGrade2以下に回復しない場合は投与を中止する。
Grade 4	・休薬し、週1回の観察を行う。 ・2週間以内にGrade 2以下に回復した場合は減量を検討した上で投与を再開し、2週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は投与を中止する。
重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害	投与を中止する。

その他の副作用

重症度[注1)]	処置
Grade 2	・休薬又は減量を検討する。 ・28 日以内に改善した場合は同一の用量又は減量して投与を再開することを検討し、28 日より後に改善した場合は減量して投与を再開することを検討する。
Grade 3	・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・4週間以内に回復した場合は減量して投与を再開[注3)]することを検討し、4週間以内に回復しない場合は投与の中止を検討する。
Grade 4	・原則として投与を中止する。 ・投与を中止しない場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。4週間以内に回復した場合は減量して投与を再開[注3)]し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。

使用上の注意（案）	設定根拠
注 1）Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる、注 2）本剤との因果関係が強く疑われない場合、アミバンタマブ（遺伝子組換え）を先に減量する、注 3）本剤との因果関係が強く疑われない場合、本剤を再開した後にアミバンタマブ（遺伝子組換え）を減量して投与を再開する	
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（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-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。[1.2、9.1.1、11.1.1 参照] 8.2 アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用により静脈血栓塞栓症の発現頻度が増加する傾向が認められているので、初期症状（下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等）の確認及び定期的な凝固能検査の実施等、観察を十分に行うこと。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。[1.4、7.1、9.1.2、11.1.2 参照] 8.3 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[11.1.6 参照]	8.1 本剤において間質性肺疾患等が報告されていることから，早期発見のため設定した。 8.2 本剤とアミバンタマブとの併用において，静脈血栓塞栓症が報告されていることから，設定した。 8.3 本剤投与により皮膚障害又は爪の障害が認められるため，設定した。
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** 間質性肺疾患が悪化又は再発するおそれがある。[1.2、1.3、8.1、11.1.1 参照] **9.1.2 静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者** 静脈血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。[1.4、7.1、8.2、11.1.2 参照] **9.1.3 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者** 症状が悪化するおそれがある。[11.1.7 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** 本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、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。[16.6.1 参照] **9.4 生殖能を有する者** 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 3 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] **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットでは、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ている。[9.4、9.6 参照] **9.6 授乳婦** 授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5 参照] **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** アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与については、投与の可否を慎重に判断すること。本剤とアミバンタマブ（遺伝子組換え）を併用した臨床試験において、65 歳未満の患者と比較して 65 歳以上の患者で死亡に至った有害事象、	9.1.1 本剤において間質性肺疾患等が報告されていることから，設定した。 9.1.2 本剤において静脈血栓塞栓症が報告されていることから，設定した。 9.1.3 本剤において心不全が報告されていることから，設定した。 9.3 本剤が主に肝臓で代謝されること，重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。 9.4 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ていることから，女性の避妊期間は，「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 日付 薬生薬審発 0216 第 1 号，薬生安発 0216 第 1 号）」に基づき，消失半減期の 5 倍とし，3 週間とした。 9.5 臨床試験において妊婦における使用経験がなく，安全性が確立していない。本剤の作用機序及び動物データに基づくと、本剤を妊婦に投与すると胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性があることから設定した。 9.6 本剤の乳汁中への移行，乳汁産生への影響はわかっておらず，哺乳中の児に重大な副作用が発現する可能性があるため，設定した。

Confidential

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められている。</td><td>9.7 18歳未満の小児等に対する臨床試験は実施しておらず，安全性及び有効性のデータは得られていないため，設定した。

9.8 本剤とアミバンタマブとの併用投与の結果に基づき，設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は、チトクローム P450 3A4（CYP3A4）による代謝を受ける。また、本剤はCYP3A及びBreast Cancer Resistance Protein（BCRP）の阻害作用を示す。[16.4参照]
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>強いCYP3A阻害剤
イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル等
[16.7.1参照]</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意すること。</td><td rowspan="2">これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>グレープフルーツ含有食品</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。</td></tr>
<tr><td>強い又は中程度のCYP3Aの誘導剤
リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等
[16.7.2、16.7.3参照]</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。</td><td rowspan="2">これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。</td></tr>
<tr><td>CYP3Aの基質となる薬剤
タクロリムス、シンバスタチン、ミダゾラム等
[16.7.4参照]</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td><td>本剤のCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>BCRPの基質となる薬剤
メトトレキサート、シンバスタチン、ロスバスタチン等
[16.7.5参照]</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td><td>本剤のBCRP阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>臨床薬理試験の結果から，CYP3A及びBreast Cancer Resistance Protein（BCRP）を介した相互作用が認められたため設定した。</td></tr>
<tr><td>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
肺臓炎（1.4%）、間質性肺疾患（1.2%）があらわれることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、</td><td>CCDSにおいて本剤の副作用と特定された事象，及び医薬品医療機器総合機構における審査を踏まえ，副作用及び発現頻度を記載した。

副作用の発現頻度は，NSC3003試験において治験責任（分担）医師が因果関係の評価を関連ありとした事象の発現頻度に基づき記載</td></tr>
</table>

Confidential

使用上の注意（案）	設定根拠
副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1 参照] **11.1.2 静脈血栓塞栓症** 肺塞栓症（6.2%、1.4%）注 1)、深部静脈血栓症（4.5%、1.4%）注 1) 等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[1.4、7.1、8.2、9.1.2 参照] **11.1.3 動脈血栓塞栓症** 本剤とアミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与において、心筋梗塞（0.5%）等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。 **11.1.4 肝機能障害（31.8%）** 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。 **11.1.5 重度の下痢（1.9%）注 2)** **11.1.6 重度の皮膚障害** 発疹（17.1%）注 2)、ざ瘡様皮膚炎（8.3%）注 2) 等の重度の皮膚障害があらわれることがある。[8.3 参照] **11.1.7 心不全（1.0%）** [9.1.3 参照] 注 1）発現頻度は、NSC3003 試験におけるアミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与時、本剤単独投与時の順に記載した。なお、本剤の承認された用法・用量は、下記のとおりである。 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。 注 2）NCI-CTCAE の Grade 3 以上の副作用頻度 **11.2 その他の副作用** **14. 適用上の注意** **14.1 薬剤交付時の注意**	した（データカットオフ：2023 年 8 月 11 日）。なお，NSC3003 試験の治験実施計画書において，関連ありの有害事象は，治験薬投与と合理的な因果関係があるものと定義されている。また，以下の副作用は，発現した事象をグループ化し，発現頻度を提示した。 ・肝機能障害：ALT 上昇，AST 上昇，血中ビリルビン増加，高ビリルビン血症 ・錯感覚：錯感覚，末梢性ニューロパチー，感覚鈍麻，末梢性感覚ニューロパチー，多発ニューロパチー，末梢性運動ニューロパチー，異常感覚，末梢性感覚運動ニューロパチー ・口内炎：口内炎，粘膜の炎症，口腔内潰瘍形成，アフタ性潰瘍，口角口唇炎 ・発疹：発疹，斑状丘疹状皮疹，毛包炎，皮膚病変，膿疱性皮疹，紅斑，そう痒性皮疹，皮膚炎，紅斑性皮疹，斑状皮疹 ・ざ瘡様皮膚炎：ざ瘡様皮膚炎，ざ瘡 ・皮膚乾燥：皮膚乾燥，皮膚亀裂，乾燥症 ・爪毒性：爪の障害，爪甲剥離症，爪破損，陥入爪，爪毒性，爪感染，爪甲脱落症 ・湿疹：湿疹，皮脂欠乏性湿疹 PTP 包装の薬剤に共通の注意事項であるため設定した。

	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満
感染症及び寄生虫症	爪囲炎（65.1%）		
代謝及び栄養障害	食欲減退		
神経系障害	錯感覚（27.3%）		
眼障害		角膜炎	
胃腸障害	口内炎（39.4%）、下痢（22.6%）、悪心、便秘	嘔吐	
皮膚及び皮下組織障害	発疹（68.4%）、ざ瘡様皮膚炎（31.4%）、皮膚乾燥（22.8%）、そう痒症（20.4%）	爪毒性、手掌・足底発赤知覚不全症候群、湿疹	乾皮症、蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋痙縮		
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、無力症	発熱	

使用上の注意（案）	設定根拠
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ある。	

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 医薬品一般的名称（JAN）

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（令和 3 年 10 月 12 日付薬生薬審発 1012 第 1 号）により「INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称」に公示された。

JAN：

（日本名）：ラゼルチニブメシル酸塩水和物

（英　名）：Lazertinib Mesilate Hydrate

化学名：

（日本名）

N-{5-[(4-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]-4-メトキシ-2-(モルホリン-4-イル)フェニル}プロパ-2-エンアミド一メタンスルホン酸塩一水和物

（英　名）

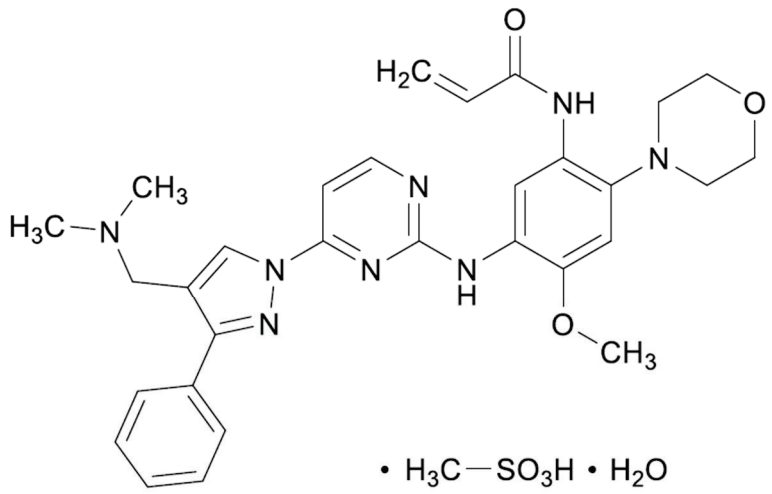
N-{5-[(4-{4-[(Dimethylamino)methyl]-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl}pyrimidin-2-yl)amino]-4-methoxy-2-(morpholin-4-yl)phenyl}prop-2-enamide monomethanesulfonate monohydrate

1.9.2 国際一般名（INN）

Lazertinib

（WHO Drug Information, Vol. 32, No. 1, 2018 Recommended INN: List 79, p. 130 に掲載）

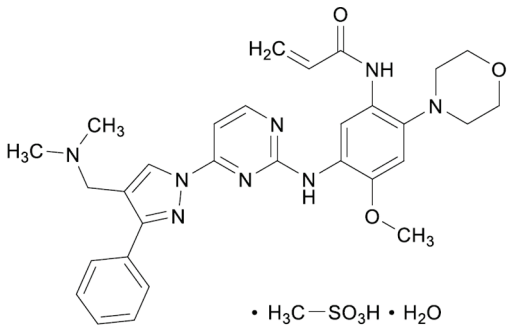
1.9.3 構造式



$C_{30}H_{34}N_8O_3 \cdot CH_4O_3S \cdot H_2O$

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，本申請に係る内容を次ページより示す。

化学名・別名	化学名： *N*-{5-[(4-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-フェニル-1*H*-ピラゾール-1-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]-4-メトキシ-2-(モルホリン-4-イル)フェニル}プロパ-2-エンアミド　その塩類及びその製剤
構造式	
効能・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
用法・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 ㎎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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ラゼルチニブメシル酸塩水和物 製剤： ラズクルーズ錠 80mg（1 錠中ラゼルチニブ 80mg 含有） ラズクルーズ錠 240mg（1 錠中ラゼルチニブ 240mg 含有）
毒性	単回投与毒性

動物種	投与経路	概略の致死量(mg/kg)
ラット	経口	雌雄：2000
ラット	静脈内	雌雄：＞20

反復投与毒性

動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	4 週間 経口 休薬期間: 2 週間	雌雄	0，25，50， 100/75[a]	雌雄:25	≥50： 十二指腸絨毛の鈍化/融合 100/75： 体重↓，摂餌量↓，肝臓単細胞壊死，精細管変性，腎乳頭壊死 100： 安楽死（主試験群：雌 1/15 例，TK 群：雌 1/6 例，削痩，円背位，半眼，立毛，脱水，黒色便，鼻周囲の汚れ，後肢痂疲，前肢被毛赤色化，体重↓）
ラット	13 週間 経口 休薬期間: 8 週間	雌雄	0，12.5，25，50	雌雄:25	≥12.5： 体重↓，肛門周囲皮脂腺の変性/壊死 ≥25： 摂餌量↓，肺胞マクロファージ浸潤，皮膚/皮下組織の肉芽腫性炎症/毛包変性，膣萎縮 50:

						死亡（雌 2/15 例，Day 59）・安楽死（雌 1/15 例） 死亡・安楽死例：眼窩周囲腫脹，流延過多，鼻周囲皮膚褐色化，脱毛，粗毛，眼窩周囲被毛赤色化 生存例：角膜萎縮，肝臓クッパー細胞肥大/過形成，十二指腸絨毛鈍化/融合，下顎リンパ節リンパ球過形成，黄体減少，子宮萎縮，腎乳頭壊死
	イヌ	4 週間 経口 休薬期間: 2 週間	雌雄	0，5，10，20	雌雄:<5	≥5: アルブミン↓，グロブリン↑，総タンパク質↓，A/G 比↓，角膜上皮萎縮，食道上皮萎縮，骨髄造血亢進，肝臓単核細胞浸潤，精細管変性 ≥10: 胸腺重量↓，リンパ系組織のリンパ球減少，精巣上体混合細胞性炎症，精巣上体管腔内細胞残屑/精子数減少，前立腺分泌低下 20: 安楽死（雄 1/5 例，Day 23） 安楽死例：活動性低下，身震い，脱水，体温上昇，腹臥位，心室性期外収縮，TnI↑，心筋変性/壊死 生存例：体重↓，摂餌量↓，RBC↓，Hb↓，Ht↓，フィブリノゲン↑，カルシウム↓，TnI↑，AST↑，ALT↑，精巣/精巣上体/前立腺重量↓，心臓赤色化，心臓で心筋変性/壊死，血管変性/壊死/炎症，混合細胞性炎症，線維化及び血栓/出血，十二指腸で絨毛鈍化/融合及び上皮過形成，皮膚/皮下組織の表皮萎縮，腎盂炎症
	イヌ	13 週間 経口 休薬期間: 8 週間	雌雄	0，2，4，8	雄: <2 雌:2	2： 腎乳頭炎症（雄） 4： 食道上皮萎縮，肺の慢性活動性炎症，II 型肺胞上皮細胞過形成 8: 安楽死（雄 1/5 例，Day 70） 安楽死例：肺変色，縦郭リンパ節の大型化，肺の炎症，II 型肺胞上皮細胞過形成，縦郭リンパ節炎症/過形成） 生存例：食道上皮萎縮，膵臓チモーゲン顆粒減少，肝臓白血球増加，肺慢性炎症，II 型肺胞上皮細胞過形成，空腸絨毛鈍化/融合/びらん/潰瘍
	a：重篤な皮膚病変がみられたため，Day 21 から 75 mg/kg/日に減量					
副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　　408/421 例＝96.9 %					

	［国際共同第Ⅲ相試験：73841937NSC3003 試験］ 副作用の種類　例数（発現率） 発疹　288/421（68.4%） 爪囲炎　274/421（65.1%） 口内炎　166/421（39.4%） ざ瘡様皮膚炎　132/421（31.4%） アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　120/421（28.5%） 錯感覚　115/421（27.3%）
会社	ヤンセンファーマ株式会社　製剤：輸入

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2 データ又は報告書			
3.2.S 原薬			
3.2.S.1 一般情報			
3.2.S.1.1 名称			
	Nomenclature	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2 構造			
	Structure	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3 一般特性			
	General Properties	社内資料	評価資料
3.2.S.2 製造			
3.2.S.2.1 製造業者			
	Manufacturer(s)	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール			
	Manufacturing Process and Controls - Introduction	社内資料	評価資料
	[redacted] - JNJ-73841937-ZCY [redacted] QRS_MA_GLO_ALL	社内資料	評価資料
	[redacted] - JNJ-73841937-ZCY [redacted] QSYN_MA_GLO_ALL	社内資料	評価資料
	[redacted] - JNJ-73841937-ZCY [redacted] QRS_MA_GLO_ALL	社内資料	評価資料
	[redacted] - JNJ-73841937-ZCY [redacted] QSYN_MA_GLO_ALL	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3 原材料の管理			
	Raw Materials, Solvents, Reagents, Catalysts, and Processing Aids	社内資料	評価資料
	Synthesis of Starting Material(s)	社内資料	評価資料
	Synthesis of Starting Material(s) - Fate of Impurities [redacted]	社内資料	評価資料
	Synthesis of Starting Material(s) - Fate of Impurities [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - [redacted], [redacted] and [redacted] of 出発物質A* in 出発物質A* [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - [redacted], [redacted] and [redacted] of 出発物質B* in 出発物質B* [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理			
	Controls of Critical Steps and Intermediates - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - [redacted], [redacted] and [redacted] of 中間体C* in 中間体C* [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Determination of 不純物C* and 不純物D* in 中間体C* [redacted]	社内資料	評価資料
	Controls of Critical Steps and Intermediates - [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - [redacted], [redacted] and [redacted] of 中間体C* in 中間体C* [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Process Validation and/or Evaluation - [redacted]	社内資料	評価資料
	Process Validation and/or Evaluation - [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯			
	Manufacturing Process Development	社内資料	評価資料
3.2.S.3 特性			
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明			
	[redacted] - Proof of structure of JNJ-73841937-ZCY (REG)	社内資料	評価資料
	Physicochemical Characterization	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2 不純物			
	Impurities	社内資料	評価資料
3.2.S.4 原薬の管理			
3.2.S.4.1 規格及び試験方法			
	Specification	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）			
	[redacted] - Identification, Assay and Chromatographic Purity of JNJ-73841937-ZCY in JNJ-73841937-ZCY Drug Substance [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - [redacted] Water Determination in JNJ-73841937-ZCY Drug Substance	社内資料	評価資料
	[redacted] - Determination of Residual Solvents in JNJ-73841937-ZCY Drug Substance by GC [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション			
	[redacted] - Identification, Assay and Chromatographic Purity of JNJ-73841937-ZCY in JNJ-73841937-ZCY Drug Substance [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - [redacted] Water Determination in JNJ-73841937-ZCY Drug Substance	社内資料	評価資料
	[redacted] - Determination of Residual Solvents in JNJ-73841937-ZCY Drug Substance by GC [redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4 ロット分析			
	Batch Analyses	社内資料	評価資料
	[redacted] - Batch Analysis Report for JNJ-73841937-ZCY Drug Substance	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性			
	Justification of Specification	社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質			
	Reference Standards or Materials	社内資料	評価資料
	COA for Reference Standards - 不純物E*	社内資料	評価資料
	COA for Reference Standards - 不純物A*	社内資料	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系			
	Container Closure System	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性			
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論			
	Stability Summary and Conclusions	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施			
	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3 安定性データ			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	[redacted] - [redacted] Stability Report for JNJ-73841937-ZCY Lazertinib Drug Substance Study [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - [redacted] Stability Report for JNJ-73841937-ZCY Lazertinib drug substance by [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - [redacted] Stability Report for JNJ-73841937-ZCY Lazertinib Drug Substance [redacted] - [redacted] Stability	社内資料	評価資料
	[redacted] - Forced Degradation Study Report for JNJ-73841937-ZCY Drug substance-Tabulated Data and Overlaid Chromatogram	社内資料	評価資料
2.3.P 製剤			
2.3.P.1 製剤及び処方			
	Description and Composition of the Drug Product	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1 製剤成分			
	3.2.P.2.1.1 Drug Substance	社内資料	評価資料
	3.2.P.2.1.2 Excipients	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2 製剤			
	3.2.P.2.2.1 Formulation Development	社内資料	評価資料
	3.2.P.2.2.2 Overages	社内資料	評価資料
	3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.P.2.2.3 [redacted] - Development Report for the Dissolution Method For JNJ-73841937-ZCY Eq. 80 mg Oral Film Coated Immediate release tablets (G004)	社内資料	評価資料
	3.2.P.2.2.3 [redacted] - Development Report for the Dissolution Method For JNJ-73841937-ZCY Eq. 240 mg Oral Film Coated Immediate release tablets (G005)	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯			
	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4 容器及び施栓系			
	3.2.P.2.4 Container Closure System	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴			
	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性			
	該当資料なし		
3.2.P.3 製造			
3.2.P.3.1 製造者			
	Manufacturer(s)	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2 製造処方			
	Batch Formula	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール			
	Description of Manufacturing Process and Process Controls	社内資料	評価資料
	Description	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理			
	Controls of Critical Steps and Intermediates	社内資料	評価資料
	[redacted] of JNJ-73841937-ZCY G004/G005 in the continuous manufacturing line	社内資料	評価資料
	[redacted] of JNJ-73841937-ZCY G004/G005 in the continuous manufacturing line	社内資料	評価資料
	[redacted] of JNJ-73841937-ZCY G004/G005 in the continuous manufacturing line	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価			
	Process Validation	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理 - Compendial			
3.2.P.4.1 規格及び試験方法			
	Specifications	社内資料	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理 - Coating-powder			
3.2.P.4.1 規格及び試験方法			
	Specifications	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）			
	該当資料なし		
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション			
	該当資料なし		
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性			
	Justification of Specifications	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤			
	該当資料なし		
3.2.P.4.6 新規添加剤			
	該当資料なし		
3.2.P.5 製剤の管理			
3.2.P.5.1 規格及び試験方法			
	Specifications - 80 mg	社内資料	評価資料
	Specifications - 240 mg	社内資料	評価資料
	Specifications	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）			
	[redacted] - Identification, Assay, Chromatographic Purity and Content Uniformity of JNJ-73841937-ZCY-G004 eq. 80 mg [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Identification, Assay, Chromatographic Purity and Content Uniformity of JNJ-73841937-ZCY-G005 eq. 240 mg [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] Identification, Assay and Content Uniformity Analysis of JNJ-73841937-ZCY in Lazertinib G004 [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] Identification, Assay and Content Uniformity Analysis of JNJ-73841937-ZCY in Lazertinib G005 [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] Identification, Assay and Content Uniformity Analysis of JNJ-73841937-ZCY in Lazertinib G004 [redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	[redacted] Identification, Assay and Content Uniformity Analysis of JNJ-73841937-ZCY in Lazertinib G005 [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Dissolution Method For JNJ-73841937-ZCY Eq. 80 mg Oral Film Coated Immediate release tablets (G004)	社内資料	評価資料
	[redacted] - Dissolution Method for JNJ-73841937-ZCY Eq. 240mg in oral IR Tablets (G005)	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション			
	[redacted] - Method validation report for Identification, Content Uniformity, Assay and Purity Determination of JNJ-73841937-ZCY-G004/G005, eq. 80 mg/240 mg Lazertinib [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Method Development Report for the [redacted] Identification, Assay and Content Uniformity Analysis of JNJ-73841937-ZCY in Lazertinib G004 [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Validation Report for the [redacted] Identification, Assay and Content Uniformity of JNJ-73841937-ZCY in Lazertinib G004 [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Method Equivalency Report for the [redacted] Identification, Assay and Content Uniformity of JNJ-73841937-ZCY in Lazertinib G004 [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Method Development Report for the [redacted] Identification, Assay and Content Uniformity Analysis of JNJ-73841937-ZCY in Lazertinib G005 [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Validation Report for the [redacted] Identification, Assay and Content Uniformity of JNJ-73841937-ZCY in Lazertinib G005 [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Method Equivalency Report for the [redacted] Identification, Assay and Content Uniformity of JNJ-73841937-ZCY in Lazertinib G005 [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Method Development Report for the [redacted] Identification, Assay and Content Uniformity Analysis of JNJ-73841937-ZCY in Lazertinib G004 [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Validation Report for the [redacted] Identification, Assay and Content Uniformity of JNJ-73841937-ZCY in Lazertinib G004 [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Method Equivalency Report for the [redacted] Identification, Assay and Content Uniformity of JNJ-73841937-ZCY in Lazertinib G004 [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Method Development Report for the [redacted] Identification, Assay and Content Uniformity Analysis of JNJ-73841937-ZCY in Lazertinib G005 [redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	[redacted] - Validation Report for the [redacted] Identification, Assay and Content Uniformity of JNJ-73841937-ZCY in Lazertinib G005 [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Method Equivalency Report for the [redacted] Identification, Assay and Content Uniformity of JNJ-73841937-ZCY in Lazertinib G005 [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - Validation Report for the Dissolution Method of JNJ-73841937-ZCY Eq. 80-mg Oral Film Coated Immediate release Tablets (G004)	社内資料	評価資料
	[redacted] - Validation Report for the Dissolution Method of Eq. 240mg JNJ-73841937-ZCY in oral IR Tablets (G005).	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4 ロット分析			
	Batch Analyses	社内資料	評価資料
	[redacted] - Batch Analysis Report for JNJ-73841937-ZCY Drug Product G001 eq 80 mg, G002 eq 80 mg, G004 eq 80mg and G005 eq 240 mg oral film coated tablet	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5 不純物の特性			
	Characterisation of Impurities	社内資料	評価資料
	Characterisation of Impurities - [redacted] - Regulatory Nitrosamine Risk Assessment for Lazertinib (JNJ-73841937-ZCY) 80mg (G004) and 240 mg (G005) film-coated tablet	社内資料	評価資料
	Characterisation of Impurities - [redacted] - ICH Q3D Elemental Impurity Risk Assessment summary for Lazertinib (lazertinib mesylate monohydrate) film-coated tablets from Janssen-Cilag Latina, Italy	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性			
	Justification of Specifications	社内資料	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質			
	Reference Standards or Materials	社内資料	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系			
	Container Closure System	社内資料	評価資料
3.2.P.8 安定性			
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論			
	Stability Summary and Conclusion	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施			
	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3 安定性データ			
Blisters G004			
	[redacted] - [redacted] stability Report for JNJ-73841937-ZCY (Lazertinib) G004 80mg Oral film coated tablet ([redacted] blister) [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] - [redacted] stability report for JNJ-73841937-ZCY G004 80mg Oral film coated tablet packed in Aclar blister [redacted]	社内資料	評価資料
Blisters G005			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	[redacted]- [redacted] stability Report of JNJ-73841937-ZCY (Lazertinib) G005 240mg Oral film coated tablet [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]- [redacted] stability report for JNJ-73841937-ZCY G005 240mg Oral film coated tablet packed in [redacted] blister [redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]- Forced Degradation Study Report for JNJ-73841937-ZCY-G002, G004 and G005, eq. 80 mg / 240 mg Lazertinib Tablet -Tabulated Data and Overlaid Chromatogram	社内資料	評価資料
3.2.A その他			
3.2.A.1 製造施設及び設備			
	3.2.A.1 Facilities and Equipment		
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 - DS			
	3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation - DS		
	TSE-BSE Statement DS	社内資料	評価資料
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 - DP			
	3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation - DP		
	TSE-BSE Statement DP	社内資料	評価資料
3.2.A.3 添加剤			
	該当資料なし		
3.2.R 各極の要求資料			
	該当資料なし		
3.3 参考文献			
	[redacted]	参考文献を添付	参考資料
	[redacted]	参考文献を添付	参考資料
	[redacted]	参考文献を添付	参考資料
	[redacted]	参考文献を添付	参考資料
	[redacted]	参考文献を添付	参考資料
	[redacted]	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2 試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
4.2.1.1.1	Biochemical and cellular properties and selectivity of [redacted]-1480 (YH25448) in NSCLC	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]-1480_1501	参考資料
4.2.1.1.2	Profiling Services Project Report	ヤンセンファーマ 社内資料 UK022-0002534	参考資料
4.2.1.1.3	Biochemical and cellular properties and selectivity of YH25448, YH25448A and YH28746 in NSCLC	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTD[redacted]001	参考資料
4.2.1.1.4	Evaluation of the Efficacy of Test Article YH25448 in the Treatment of Subcutaneous Human Non-Small Cell Lung Cancer PC-9 Tumor-Bearing BALB/c Nude Mice	ヤンセンファーマ 社内資料 E0403-U1502-CP-T001-1	参考資料
4.2.1.1.5	Anti-tumor efficacy of YH25448 mesylate in a Ba/F3-L858R subcutaneous xenograft model in BALB/c nude mice	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]037	参考資料
4.2.1.1.6	Preclinical pharmacology of [redacted]-1480 (YH25448) in a subcutaneous H1975 xenograft mouse model	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]-1480_1502	参考資料
4.2.1.1.7	Evaluation of the anti-tumor efficacy of YH25448A (YH25448 mesylate) in an H1975 human NSCLC subcutaneous xenograft model using BALB/c nude mice	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]144	参考資料
4.2.1.1.8	Establishment of NCI-H1975 human NSCLC orthotopic lung cancer model in BALB/c nude mice	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]016	参考資料
4.2.1.1.9	Biomarker study of YH25448 in H1975 human NSCLC subcutaneous xenograft model in BALB/c nude mice	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]201	参考資料
4.2.1.1.10	Anti-cancer efficacy of YH25448 mesylate in human epidermoid carcinoma A431 (wild-type EGFR) subcutaneous xenograft model in BALB/c nude mice	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]073	参考資料
4.2.1.1.11	Dose response anti-tumor efficacy of YH25448 in H1975 NSCLC subcutaneous and intracranial dual implantation model in BALB/c nude mice	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]229	評価資料
4.2.1.1.12	Anti-tumor efficacy of YH25448 in H1975 NSCLC subcutaneous and intracranial dual implantation model in BALB/c nude mice	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]176	参考資料
4.2.1.1.13	Dose-response efficacy study of YH25448 in H1975 human NSCLC brain metastasis model in BALB/c nude mice	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]075	参考資料
4.2.1.1.14	The anti-tumor efficacy of YH25448 mesylate in an H1975 human NSCLC intracranial implantation model in BALB/c nude mice	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]143	参考資料
4.2.1.1.15	A biomarker study following single oral administration of YH25448 in an H1975 human NSCLC intracranial implantation model using BALB/c nude mice	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]175	参考資料
4.2.1.1.16	Anti-tumor efficacy of YH25448 mesylate in an H1975 human NSCLC intracranial tumor model in BALB/c nude mice: histological examination	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]246	参考資料
4.2.1.1.17	Efficacy of JNJ-61186372 in Combination with Third-generation EGFR Inhibitors in H1975 and H1975-HGF Lung Xenograft Models in Nude Mice	ヤンセンファーマ 社内資料 DD[redacted]058	参考資料
4.2.1.1.18	Evaluation of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy and Dose Escalation of Amivantamab in H1975-HGF Xenograft Model	ヤンセンファーマ 社内資料 DD[redacted]087	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.2 副次的薬理試験			
4.2.1.2.1	In vitro selectivity screening of YH25448 in radioligand binding, cellular and tissue functional assays	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]124	参考資料
4.2.1.3 安全性薬理試験			
4.2.1.3.1	YH25448: hERG Potassium Channel Study in CHO hERG Cells	ヤンセンファーマ 社内資料 G115169	評価資料
4.2.1.3.2	An Examination of the Cardiovascular Effects of SKI-G-1480 on the Isolated Heart of the Rabbit (CorDynamics Study Number 057-1501)	ヤンセンファーマ 社内資料 057-1501	参考資料
4.2.1.3.3	Cardiovascular Safety Pharmacology Evaluation of YH25448 Administered via Oral Gavage to Male Telemetry-Instrumented Conscious Dogs	ヤンセンファーマ 社内資料 8333738	評価資料
4.2.1.3.4	Respiratory Safety Pharmacology Evaluation Using Head-Out Plethysmography of YH25448 following Oral Gavage Administration to Male Rats	ヤンセンファーマ 社内資料 8333739	評価資料
4.2.1.3.5	Central Nervous System Safety Pharmacology Evaluation of YH25448 following Oral Gavage Administration to Male Rats	ヤンセンファーマ 社内資料 8333740	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
	該当資料なし		
4.2.2 薬物動態試験			
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書			
4.2.2.1.1	Bioanalytical method validation for determination of YH25448 in mouse, rat, dog, monkey and human plasma by LC-MS/MS	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]244	評価資料
4.2.2.1.2	Validation of a Method for the Determination of YH25448 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection	ヤンセンファーマ 社内資料 8333732	参考資料
4.2.2.1.3	Validation of a Method for the Determination of YH25448 in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection	ヤンセンファーマ 社内資料 8333733	参考資料
4.2.2.1.4	Validation of a Method for the Determination of YH25448 in Rabbit Plasma by HPLC with MS/MS Detection	ヤンセンファーマ 社内資料 8383621	参考資料
4.2.2.1.5	Method Validation for the Quantitation of YH26334 in Rat Plasma using LC/MS/MS	ヤンセンファーマ 社内資料 DDS[redacted]-432PV	参考資料
4.2.2.1.6	Method Validation for the Quantitation of YH26334 in Beagle Plasma using LC/MS/MS	ヤンセンファーマ 社内資料 DDS[redacted]-433PV	参考資料
4.2.2.2 吸収			
4.2.2.2.1	Measurement of Apparent Permeability and P-gp Substrate Profiling of [redacted]-1480 (YH25448) in Caco-2 cell Monolayer	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]-EGFR-1401	参考資料
4.2.2.2.2	An *in vitro* study to assess the transepithelial transport of ^{14}C-JNJ-73841937 across Caco-2 cells.	ヤンセンファーマ 社内資料 FK13719	評価資料
4.2.2.2.3	Pharmacokinetics and dose proportionality of YH25448 in mice	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]250	参考資料
4.2.2.2.4	Pharmacokinetics of YH25448 and its metabolite following single oral administration of YH25448 mesylate in mice	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]189	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.2.5	Pharmacokinetics and dose proportionality of YH25448 in rats	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]249	評価資料
4.2.2.2.6	Food effect on pharmacokinetics of YH25448 in rats	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]034	参考資料
4.2.2.2.7	Sex difference in pharmacokinetics of YH25448 in rats	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]050	参考資料
4.2.2.2.8	First pass effect of YH25448 in rats	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]073	参考資料
4.2.2.2.9	Pharmacokinetics and dose proportionality of YH25448 in beagle dogs	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]037	評価資料
4.2.2.2.10	Food effect on pharmacokinetics of YH25448 in beagle dogs	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]040	参考資料
4.2.2.2.11	Sex difference in pharmacokinetics of YH25448 following oral administration to beagle dogs	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]051	参考資料
4.2.2.2.12	Pharmacokinetics of YH25448 following oral administrations of YH25448 or YH25448A to beagle dogs	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]148	参考資料
4.2.2.2.13	Bioequivalence study of two different formulations of lazertinib mesylate following a single oral administration in the pentagastrin-induced beagle dog model	ヤンセンファーマ 社内資料 DTN[redacted]0393R	参考資料
4.2.2.2.14	Pharmacokinetics of YH25448 after repeated oral dose of free form and mesylate salt of YH25448 for 7 days to SD rats	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]147	参考資料
4.2.2.2.15 （4.2.3.2.1の重複記載）	SKI-G-1480 ([redacted]-1480, YH25448): A 7-Day Repeated Oral Gavage Dose Range Finding Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague-Dawly Rats	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]112	参考資料
4.2.2.2.16 （4.2.3.2.2の重複記載）	A 2-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Rats	ヤンセンファーマ 社内資料 8333730	参考資料
4.2.2.2.17 （4.2.3.2.3の重複記載）	4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Rats with a 2-Week Recovery Phase	ヤンセンファーマ 社内資料 8333736	評価資料
4.2.2.2.18 （4.2.3.2.5の重複記載）	13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rats with an 8-Week Recovery Phase	ヤンセンファーマ 社内資料 8351378	評価資料
4.2.2.2.19 （4.2.3.5.2.2の重複記載）	Oral Gavage Embryo-Fetal Development and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rats	ヤンセンファーマ 社内資料 8383617	評価資料
4.2.2.2.20 （4.2.3.2.6の重複記載）	A 7-Day Dose-Range Finding Toxicity and Toxicokinetic Study of [redacted]-1480 Following Oral Intubation in Male Beagle Dogs	ヤンセンファーマ 社内資料 59503-[redacted]-213	参考資料
4.2.2.2.21 （4.2.3.2.7の重複記載）	Two Phase Oral Gavage Escalating Dose (Phase I) and 14-Day Repeat Dose (Phase II) Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Beagle Dogs	ヤンセンファーマ 社内資料 8333735	参考資料
4.2.2.2.22 （4.2.3.2.8の重複記載）	4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Beagle Dogs with a 2-Week Recovery Phase	ヤンセンファーマ 社内資料 8333737	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.2.23 （4.2.3.2.9 の重複記載）	13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Beagle Dogs with a 8-Week Recovery Phase	ヤンセンファーマ 社内資料 8351379	評価資料
4.2.2.2.24 （4.2.3.5.2. 4の重複記 載）	Oral Gavage Study Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rabbits	ヤンセンファーマ 社内資料 8383620	評価資料
4.2.2.3 分布			
4.2.2.3.1	*In vivo* blood-brain barrier transport of YH25448 in mice	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]165	参考資料
4.2.2.3.2	Tumor distribution of YH25448 in H1975-luc human NSCLC brain tumor bearing nude mice after single oral administration	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]092	参考資料
4.2.2.3.3	Tumor distribution of YH25448 in human NSCLC PC9 tumor bearing nude mice after repeated oral administration	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]128	参考資料
4.2.2.3.4	Tissue Distribution of [^{14}C]-YH25448 in Rats following a Single Oral (Gavage) Dose using Quantitative Whole Body Autoradiography	ヤンセンファーマ 社内資料 WIL-240502	評価資料
4.2.2.3.5	*In vivo* blood-brain barrier transport of YH25448 in rats	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]013	参考資料
4.2.2.3.6 （4.2.2.2.12 の重複記載）	Pharmacokinetics of YH25448 following oral administrations of YH25448 or YH25448A to beagle dogs	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]148	参考資料
4.2.2.3.7	Protein binding of YH25448 in mouse, rat, dog, monkey and human plasma	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]096	評価資料
4.2.2.3.8	The unbound fraction of JNJ-73841937 in plasma of subjects included in a clinical study (73841937NSC1007).	ヤンセンファーマ 社内資料 FK14267	参考資料
4.2.2.3.9	Protein binding of YH28746 in mouse, rat, dog, monkey and human plasma	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]171	参考資料
4.2.2.3.10	The *in-vitro* protein binding of JNJ-73841937 to purified human plasma proteins.	ヤンセンファーマ 社内資料 FK13724	評価資料
4.2.2.3.11	Study to Investigate the Blood to Plasma Ratio of the Test Compound, YH25448A (YH25448 mesylate), in Human, Rat, Mouse, Dog and Monkey Blood	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]0561 R12	参考資料
4.2.2.3.12	Tissue binding of YH25448 in mouse and rat homogenate	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]118	参考資料
4.2.2.4 代謝			
4.2.2.4.1	*In vitro* metabolic stability of YH25448 in mouse, rat, dog, monkey and human liver microsomes.	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]020	参考資料
4.2.2.4.2	Study to Investigate the Stability of the Test Compound, YH25448, in Human, Rat, Mouse, Dog and Monkey Hepatocytes	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]0561 R9	参考資料
4.2.2.4.3	*In vitro* metabolic stability of YH28746 in mouse, rat, dog, monkey and human liver microsomes	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]169	参考資料
4.2.2.4.4	Plasma stability of YH25448 in mouse, rat, dog, monkey and human	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]074	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.4.5	Evaluation of the stability of ^{14}C-JNJ-73841937 (Lazertinib) in human whole blood and plasma.	ヤンセンファーマ 社内資料 FK13586	参考資料
4.2.2.4.6	The *in vitro* metabolism of ^{14}C-JNJ-73841937 (^{14}C-lazertinib) in hepatocytes of rat, dog and human.	ヤンセンファーマ 社内資料 FK13611	評価資料
4.2.2.4.7	The absorption, metabolism, and excretion of ^{14}C-JNJ-73841937 in the male Sprague Dawley rat and bile duct cannulated Sprague Dawley rat after a single oral administration of ^{14}C-JNJ-73841937 at 10 mg/kg.	ヤンセンファーマ 社内資料 FK13613	評価資料
4.2.2.4.8	The absorption, metabolism, and excretion of ^{14}C-JNJ-73841937 in the male Beagle dog after a single oral administration of ^{14}C-JNJ-73841937 at 5 mg/kg	ヤンセンファーマ 社内資料 FK13614	評価資料
4.2.2.4.9	Identification of metabolites in plasma, blood, and excreta after a single oral administration of 240 mg ^{14}C-JNJ-73841937 to healthy male participants (73841937NSC1004).	ヤンセンファーマ 社内資料 FK13695	評価資料
4.2.2.4.10	Identification and estimation of abundance of human plasma metabolites after single and multiple oral administration of JNJ-73841937 in patients (73841937NSC2001/YH25448-201).	ヤンセンファーマ 社内資料 FK13698	参考資料
4.2.2.4.11	Identification of Glutathione S-Transferase (GST) isozymes involved in the metabolism of JNJ-73841937 (lazertinib)	ヤンセンファーマ 社内資料 FK13659	評価資料
4.2.2.4.12	Reaction phenotyping of YH25448 using human recombinant CYP isozymes	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]022	評価資料
4.2.2.4.13	Uridine-diphospho Glucuronosyltransferases (UGT) Reaction Phenotyping of the Test Compound, YH25448	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]0561 R9b	参考資料
4.2.2.4.14	Metabolite Profiling and Identification in In Vitro Samples Following Incubation with YH25448	ヤンセンファーマ 社内資料 8333372	参考資料
4.2.2.4.15	In vitro metabolite confirmation study with YH25448 in human hepatocytes	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]-20[redacted]004	参考資料
4.2.2.5 排泄			
4.2.2.5.1	In Vivo Metabolite Profiling and Identification of [^{14}C]-YH25448 following Oral (Gavage) Administration to Rats	ヤンセンファーマ 社内資料 WIL-240506	参考資料
4.2.2.5.2 （4.2.2.4.7の重複記載）	The absorption, metabolism, and excretion of ^{14}C-JNJ-73841937 in the male Sprague Dawley rat and bile duct cannulated Sprague Dawley rat after a single oral administration of ^{14}C-JNJ-73841937 at 10 mg/kg.	ヤンセンファーマ 社内資料 FK13613	評価資料
4.2.2.5.3 （4.2.2.4.8の重複記載）	The absorption, metabolism, and excretion of ^{14}C-JNJ-73841937 in the male Beagle dog after a single oral administration of ^{14}C-JNJ-73841937 at 5 mg/kg	ヤンセンファーマ 社内資料 FK13614	評価資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.6.1	An *in-vitro* study on the mechanism-based inhibition potential of lazertinib (JNJ-73841937) towards activity of selected cytochrome P-450 enzymes (CYP) and determination of free fraction of JNJ-73841937 in human liver microsomes	ヤンセンファーマ 社内資料 FK13573	評価資料
4.2.2.6.2	CYP inhibition of YH28746 in human liver microsomes	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]170	参考資料
4.2.2.6.3	Determination of the CYP3A4 Inactivation Kinetic Constants of JNJ-73841937 (Lazertinib) in Human Liver Microsomes	ヤンセンファーマ 社内資料 FK13612	評価資料
4.2.2.6.4	An *in-vitro* study on the direct inhibition potential of JNJ-73841937 towards activity of selected human UDP-glucuronosyltransferases (UGT) in human liver microsomes.	ヤンセンファーマ 社内資料 FK13898	評価資料
4.2.2.6.5	Study to Investigate the Cytochrome P450 Induction Potential of the Test Compound, YH25448, in Cryopreserved Human Hepatocytes	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]0561 R9c	参考資料
4.2.2.6.6	*In vitro* Interaction Studies of YH25448 mesylate with human BSEP and MRP2 Efflux (ABC) Transporters, and with human ASBT, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]041	評価資料
4.2.2.6.7	*In vitro* Interaction Studies of YH25448 with MDR1, BCRP and MRP4 Efflux (ABC) Transporters	ヤンセンファーマ 社内資料 [redacted]-08-21July20[redacted]	評価資料
4.2.2.6.8	CYP inhibition of YH25448 in human liver microsomes	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]021	参考資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
	該当資料なし		
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
4.2.3.1.1	Single Dose Oral Gavage Toxicity Study with YH25448 in Rats	ヤンセンファーマ 社内資料 8333717	評価資料
4.2.3.1.2	YH25448: Single Dose Intravenous Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats	ヤンセンファーマ 社内資料 G115165	評価資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
4.2.3.2.1	SKI-G-1480 ([redacted]-1480, YH25448): A 7-Day Repeated Oral Gavage Dose Range Finding Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague-Dawly Rats	ヤンセンファーマ 社内資料 RDTE[redacted]112	参考資料
4.2.3.2.2	A 2-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Rats	ヤンセンファーマ 社内資料 8333730	参考資料
4.2.3.2.3	4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Rats with a 2-Week Recovery Phase	ヤンセンファーマ 社内資料 8333736	評価資料
4.2.3.2.4	Four-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of YH25448A in Sprague-Dawley Rats	ヤンセンファーマ 社内資料 B[redacted]433	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.2.5	13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rats with an 8-Week Recovery Phase	ヤンセンファーマ 社内資料 8351378	評価資料
4.2.3.2.6	A 7-Day Dose-Range Finding Toxicity and Toxicokinetic Study of [redacted]-1480 Following Oral Intubation in Male Beagle Dogs	ヤンセンファーマ 社内資料 59503-[redacted]-213	参考資料
4.2.3.2.7	Two Phase Oral Gavage Escalating Dose (Phase I) and 14-Day Repeat Dose (Phase II) Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Beagle Dogs	ヤンセンファーマ 社内資料 8333735	参考資料
4.2.3.2.8	4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448 in Beagle Dogs with a 2-Week Recovery Phase	ヤンセンファーマ 社内資料 8333737	評価資料
4.2.3.2.9	13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Beagle Dogs with a 8-Week Recovery Phase	ヤンセンファーマ 社内資料 8351379	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 *In Vitro*試験			
4.2.3.3.1.1	YH25448: Bacterial Reverse Mutation Assay	ヤンセンファーマ 社内資料 G115167	評価資料
4.2.3.3.1.2	YH25448: *In Vitro* Chromosome Aberration Assay in Chinese Hamster Lung (CHL) Cells	ヤンセンファーマ 社内資料 G115168	評価資料
4.2.3.3.2 *In Vivo*試験			
4.2.3.3.2.1	YH25448: *In Vivo* Rat Bone Marrow Micronucleus Assay	ヤンセンファーマ 社内資料 8333716	評価資料
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.3 その他の試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
4.2.3.5.1.1	Oral Gavage Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation with YH25448A in Rats	ヤンセンファーマ 社内資料 8383615	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
4.2.3.5.2.1	Oral Gavage Dose Range-Finding Developmental Toxicity Study with YH25448A in Rats	ヤンセンファーマ 社内資料 8383616	参考資料
4.2.3.5.2.1.1	Oral Gavage Dose Range-Finding Developmental Toxicity Study with YH25448a in Rats Historical Control Data	ヤンセンファーマ 社内資料 8383616-HCD	参考資料
4.2.3.5.2.2	Oral Gavage Embryo-Fetal Development and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rats	ヤンセンファーマ 社内資料 8383617	評価資料
4.2.3.5.2.3	Oral Gavage Dose Range-Finding Developmental Toxicity Study with YH25448A in Rabbits	ヤンセンファーマ 社内資料 8383618	参考資料
4.2.3.5.2.4	Oral Gavage Study Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with YH25448A in Rabbits	ヤンセンファーマ 社内資料 8383620	評価資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
	該当資料なし		
4.2.3.6 局所刺激性試験			
	該当資料なし		

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.4 依存性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
4.2.3.7.6.1	Lazertinib (JNJ-73841937): A 4-Week Oral Qualification Toxicity Study of JNJ-73841937 with 不純物A* Compared to JNJ-73841937 in Male Rats	ヤンセンファーマ 社内資料 TOX14158	評価資料
4.2.3.7.6.2	Lazertinib (JNJ-73841937-ZCY): A 4-Week Oral Qualification Toxicity Study of JNJ-73841937 with 不純物B* Compared to JNJ-73841937 (without 不純物B*) in Sprague Dawley Rats (GLP)	ヤンセンファーマ 社内資料 TOX16062	評価資料
4.2.3.7.7 その他の試験			
4.2.3.7.7.1	*In vitro* 3T3 NRU Phototoxicity Test of YH25448	ヤンセンファーマ 社内資料 B[redacted]722	評価資料
4.2.3.7.7.2	Lazertinib (EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor): Repeat Dosage Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Administration on Skin in Pigmented Rats	ヤンセンファーマ 社内資料 TOX13829	評価資料
4.2.3.7.7.3	Assessment of Skin Sensitization to JNJ-73841937-ZCY (Lazertinib mesylate monohydrate) in the Mouse (Local Lymph Node Assay)	ヤンセンファーマ 社内資料 TOX13820	参考資料
4.2.3.7.7.4	Evaluation of the Eye Hazard Potential of JNJ-73841937-ZCY (LAZERTINIB MESYLATE MONOHYDRATE) using the Bovine Corneal Opacity and Permeability Test (BCOP Test)	ヤンセンファーマ 社内資料 TOX13821	参考資料
4.3 参考文献			
4.3.1	参考文献	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
5.2 全臨床試験一覧表			
5.3 臨床試験報告書			
5.3.1 生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書			
5.3.1.1.1	An open-label, single-dose phase 1 clinical trial to evaluate the safety and effects of ethnicity and food on pharmacokinetics of YH25448 in healthy Korean and Caucasian volunteers	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：YH25448-101	参考資料
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書			
5.3.1.2.1	A Phase 1 Open-label, Randomized, Crossover Study to Assess the Lazertinib (JNJ-73841937) Relative Bioavailability Following Single Dose Administration of Tablet Formulation from Different Manufacturing Sites in Healthy Adult Participants	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1002	参考資料
5.3.1.2.2	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Crossover Study to Assess the Lazertinib (JNJ-73841937) Relative Bioavailability Following Single Dose Administration of Three Different Oral Tablet Formulations in Healthy Adult Participants	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1006	参考資料
5.3.1.2.3	A Phase 1, Open-label, Randomized, 4-Way Crossover Pivotal Study to Assess the Bioequivalence of Four Different Oral Tablet Formulations of Lazertinib (JNJ-73841937) in Healthy Adult Participants	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1009	参考資料
5.3.1.3 In Vitro－In Vivo の関連を検討した試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書			
5.3.1.4.1	Method Validation for the Quantitation of YH25448 in Human Plasma using LC/MS/MS	ヤンセンファーマ 社内資料： DDS16-508PV	参考資料
5.3.1.4.2	Method Validation for the Quantitation of YH26334 in Human Plasma using LC/MS/MS	ヤンセンファーマ 社内資料： DDS16-509PV	参考資料
5.3.1.4.3	PARTIAL VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF JNJ-73841937 IN HUMAN EDTA PLASMA SAMPLES BY LC-MS/MS (TRIPLE QUAD 5500)	ヤンセンファーマ 社内資料： BA13272	参考資料
5.3.1.4.4	Cross Validation for the Determination of JNJ-73841937 in K2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	ヤンセンファーマ 社内資料： BA13420	参考資料
5.3.1.4.5	Method Validation for the Quantitation Analysis of Lazertinib in Human Plasma using LC/MS/MS	ヤンセンファーマ 社内資料： DDS22-404_LAZ_FV	参考資料
5.3.1.4.6	Validation of a Method for the Determination of YH25448 and YH26334 in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	ヤンセンファーマ 社内資料： YH25448-301	参考資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書			
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書			
	該当資料なし		

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書			
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
5.3.3.1.1	An Open-Label Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-JNJ-73841937 (Lazertinib) After a Single Oral Dose in Healthy Male Participants	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1004	参考資料
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.3.1	A Single-Dose, Open-Label, Parallel-Group, Multi-Center Study to Evaluate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Lazertinib (JNJ-73841937)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1007	参考資料
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.4.1	A Phase 1 Open-Label, Fixed-Sequence Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effects of Steady-state Itraconazole and Rifampin on the Single-dose Pharmacokinetics of Lazertinib Tablets in Healthy Adult Participants	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1003	参考資料
5.3.3.4.2	A Phase 1, Open-label, Study in Healthy Participants to Evaluate the Effect of Steady State Concentrations of Lazertinib (JNJ-73841937) on the Single-dose Pharmacokinetics of Probe Substrates (Midazolam, Rosuvastatin, and Metformin)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1008	参考資料
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書			
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetics and Exposure-response Analyses Report of Lazertinib Administered in Combination With Amivantamab as First-Line Treatment in Patients With EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料
5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetics and Exposure-response Analyses Report of Amivantamab Administered in Combination with Lazertinib as First-Line Treatment in Patients With EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	ヤンセンファーマ 社内資料	評価資料
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書			
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
5.3.4.2.1-1	A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-Tumor Activity of YH25448 in Patients with EGFR Mutation Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CSR Version 3)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC2001	参考資料
5.3.4.2.1-2	A Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-Tumor Activity of YH25448 in Patients with EGFR Mutation Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CSR Version 4)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC2001	参考資料
5.3.4.2.2	Exposure-Response (Efficacy) Analyses of Lazertinib in Patients with EGFR Mutation Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Study 73841937NSC2001	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.4.2.3	Concentration-QTc Analysis of Lazertinib in Patients with EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書			
5.3.5.1.1	A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC3003	評価資料
5.3.5.1.2	A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Assess the Efficacy and Safety of Lazertinib versus Gefitinib as the First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Sensitizing Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：YH25448-301	参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書			
5.3.5.2.1	An Open-label Phase 1/1b Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of JNJ-73841937 (Lazertinib), a Third Generation EGFR-TKI, as Monotherapy or in Combinations With JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1001	評価資料
5.3.5.2.2-1	A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (08 June 2020 Cutoff)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 61186372EDI1001	評価資料
5.3.5.2.2-2	61186372EDI1001_Addendum (08 October 2020 Cutoff)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 61186372EDI1001	評価資料
5.3.5.2.3	A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Efficacy Analyses for Cohort D and Safety Updates, 30 March 2021 Cutoff)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 61186372EDI1001	評価資料
5.3.5.2.4	A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (For Combination Cohorts Amivantamab and Lazertinib, and Amivantamab and Carboplatin/Pemetrexed, 15 November 2022 Cutoff)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 61186372EDI1001	評価資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書			
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Safety Report	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Immunogenicity Report	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.5.4 その他の試験報告書			
5.3.5.4.1	73841937NSC3003 TLFs（日本申請用）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC3003	参考資料
5.3.5.4.2	73841937NSC1001 TLFs（日本申請用）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1001	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5.4.3	61186372EDI1001 TLFs (Efficacy Analyses for Cohort D and Safety Updates, 30 March 2021 Cutoff, 日本申請用)	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 61186372EDI1001	参考資料
5.3.5.4.4	Additional Analysis to Explore the Effect of Acid Reducing Agents on the Pharmacokinetics of Lazertinib in the YH25448-201 Study	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC2001	参考資料
5.3.5.4.5	Physiologically Based Pharmacokinetic Simulations of JNJ-73841937 (Lazertinib) 240 mg for Drug-Drug Interaction evaluation as victim of CYP3A4 perpetrators and as perpetrator of CYP3A4 and UGT1A1 substrate in cancer population per GSTM1 status and for PK predictions in moderate hepatic impaired non-cancer population per GSTM1 status	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：FK13713	参考資料
5.3.5.4.6	78341937NSC3003 Survival Update	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC3003	参考資料
5.3.5.4.7	61186372NSC3004 Narratives for Japanese Participants	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 61186372NSC3004	参考資料
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書			
5.3.6.1	Amivantamab Periodic Benefit Risk Evaluation Report 1	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.6.2	Amivantamab Periodic Benefit Risk Evaluation Report 2	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.6.3	Amivantamab Periodic Benefit Risk Evaluation Report 3	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.6.4	Amivantamab Periodic Benefit Risk Evaluation Report 4	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.6.5	Lazertinib Periodic Benefit Risk Evaluation Report 1	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.6.6	Lazertinib Periodic Benefit Risk Evaluation Report 2	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.6.7	Lazertinib Periodic Benefit Risk Evaluation Report 3	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.6.8	Lazertinib Periodic Benefit Risk Evaluation Report 4	ヤンセンファーマ 社内資料	参考資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録			
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表			
	該当資料なし		
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表			
5.3.7.2.1	副作用一覧表（試験番号：YH25448-101）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：YH25448-101	参考資料
5.3.7.2.2	副作用一覧表（試験番号：73841937NSC1002）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1002	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.7.2.3	副作用一覧表（試験番号：73841937NSC1006）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1006	参考資料
5.3.7.2.4	副作用一覧表（試験番号：73841937NSC1009）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1009	参考資料
5.3.7.2.5	副作用一覧表（試験番号：73841937NSC1004）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1004	参考資料
5.3.7.2.6	副作用一覧表（試験番号：73841937NSC1007）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1007	参考資料
5.3.7.2.7	副作用一覧表（試験番号：73841937NSC1003）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1003	参考資料
5.3.7.2.8	副作用一覧表（試験番号：73841937NSC1008）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1008	参考資料
5.3.7.2.9	副作用一覧表（試験番号：73841937NSC2001）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC2001	参考資料
5.3.7.2.10	副作用一覧表（試験番号：73841937NSC3003）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC3003	評価資料
5.3.7.2.11	副作用一覧表（試験番号：YH25448-301）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：YH25448- 301	参考資料
5.3.7.2.12	副作用一覧表（試験番号：73841937NSC1001）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1001	評価資料
5.3.7.2.13	副作用一覧表（試験番号：61186372EDI1001）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 61186372EDI1001	評価資料
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表			
5.3.7.3.1	重篤な有害事象一覧表（試験番号：73841937NSC1002）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1002	参考資料
5.3.7.3.2	重篤な有害事象一覧表（試験番号：73841937NSC1006）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1006	参考資料
5.3.7.3.3	重篤な有害事象一覧表（試験番号：73841937NSC1009）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1009	参考資料
5.3.7.3.4	重篤な有害事象一覧表（試験番号：73841937NSC1004）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1004	参考資料
5.3.7.3.5	重篤な有害事象一覧表（試験番号：73841937NSC1007）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1007	参考資料
5.3.7.3.6	重篤な有害事象一覧表（試験番号：73841937NSC1003）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1003	参考資料
5.3.7.3.7	重篤な有害事象一覧表（試験番号：73841937NSC1008）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1008	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.7.3.8	重篤な有害事象一覧表（試験番号：73841937NSC2001）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC2001	参考資料
5.3.7.3.9	重篤な有害事象一覧表（試験番号：73841937NSC3003）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC3003	評価資料
5.3.7.3.10	重篤な有害事象一覧表（試験番号：YH25448-301）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：YH25448-301	参考資料
5.3.7.3.11	重篤な有害事象一覧表（試験番号：73841937NSC1001）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1001	評価資料
5.3.7.3.12	重篤な有害事象一覧表（試験番号：61186372EDI1001）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 61186372EDI1001	評価資料
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表			
5.3.7.4.1	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：YH25448-101）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：YH25448-101	参考資料
5.3.7.4.2	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： 73841937NSC1002）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1002	参考資料
5.3.7.4.3	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： 73841937NSC1006）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1006	参考資料
5.3.7.4.4	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： 73841937NSC1009）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1009	参考資料
5.3.7.4.5	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： 73841937NSC1004）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1004	参考資料
5.3.7.4.6	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： 73841937NSC1007）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1007	参考資料
5.3.7.4.7	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： 73841937NSC1003）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1003	参考資料
5.3.7.4.8	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： 73841937NSC1008）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1008	参考資料
5.3.7.4.9	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： 73841937NSC2001）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC2001	参考資料
5.3.7.4.10	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： 73841937NSC3003）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC3003	評価資料
5.3.7.4.11	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：YH25448-301）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：YH25448-301	参考資料
5.3.7.4.12	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： 73841937NSC1001）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 73841937NSC1001	評価資料
5.3.7.4.13	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号： 61186372EDI1001）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： 61186372EDI1001	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図			
5.3.7.5.1	臨床検査値の変動図（試験番号：YH25448-301）	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：YH25448-301	参考資料
5.4 参考文献			
5.4.1	参考文献	参考文献を添付	参考資料