

【警告】 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、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。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 ②本剤により間質性肺疾患が現れ、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。異常が認められた場合は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。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（重要な基本的注意①、特定背景関連注意①a、重大な副作用a参照） ③本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴の有無を確認した上で、投与の可否を慎重に判断する（特定背景関連注意①a参照） 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現れ、死亡に至った症例が報告されているので、静脈血

栓塞性肺病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。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、胸痛等の静脈血栓性肺病が疑われる徴候や症状の発現に注意する（用法関連注意①、重要な基本的注意②、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用⑥参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①間質性肺疾患が現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。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 ）、肺泡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。また、患者に対して、初期症状が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導する（警告②、特定背景関連注意①④、重大な副作用④参照） 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性肺病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。また、患者に対して、初期症状が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導する（警告④、用法関連注意①、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用⑥参照） ③重度の皮膚障害が現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（重大な副作用⑥参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 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（警告②③、重要な基本的注意①、重大な副作用④参照） ②静脈血栓性肺病のある患者又はその既往歴のある患者：静脈血栓性肺病が悪化又は再発するおそれがある（警告④、用法関連注意①、重要な基本的注意②、重大な副作用⑥参照） 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（重大な副作用⑧参照） ④肝機能障害患者 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、血漿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（薬物動態⑥参照） ⑤生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、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（特定背景関連注意④参照） ⑥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。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（特定背景関連注意③⑤参照） ⑦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（特定背景関連注意④参照） ⑧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。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

【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、CYP3A及びBreast Cancer Resistance Protein（BCRP）の阻害作用を示す（薬物動態④参照）

併用注意

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 （薬物動態⑦⑧参照）	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	副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	
強い又は中程度のCYP3A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 （薬物動態⑦⑧⑨参照）	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	
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 （薬物動態⑦⑧参照）	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	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 （薬物動態⑦⑧参照）	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	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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ①間質性肺疾患：肺炎（1.4%）、間質性肺疾患（1.2%）が現れることがある。異常が認められた場合には本剤を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（警告②、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①④参照） ②静脈血栓性肺病：肺塞栓症（6.2%、1.4%）※1、深部静脈血栓症（4.5%、1.4%）※1等の静脈血栓性肺病が現れることがある（警告④、用法関連注意①、重要な基本的注意②、特定背景関連注意①⑥参照） ③動脈血栓性肺病：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%）等の動脈血栓性肺病が現れることがある 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現れることがある ⑤重度の下痢（1.9%）※2 ⑥重度の皮膚障害：発疹（17.1%）※2、痤瘡様皮膚炎（8.3%）※2等の重度の皮膚障害が現れることがある（重要な基本的注意③参照） ⑦心不全（1.0%）：（特定背景関連注意①④参照）。※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、アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用において、ラゼルチニブとして240mgを1日1回経口投与。なお、患者の状態により適宜減量。※2：NCI-CTCAEのGrade 3以上の副作用頻度

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%）、瘰 癧様皮膚炎 （31.4%）、皮膚乾 燥（22.8%）、瘙 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	筋痙攣		
一般・全身障害及 び投与部位の状態	疲労、無力症	発熱	

【保存等】 室温保存。有効期間：24ヵ月 【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

【薬物動態】（[#]：承認用法・用量は、240mgを1日1回経口投与）
①血中濃度：単回及び反復投与 **①**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240mgを1日1回反復経口投与時の、初回投与後及び反復投与22日目の血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは次表のとおり。投与22日目における本剤のAUCに基づく累積率は3.05

測定日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{24h} (ng・h/mL)
1日	451 ± 260	2.07 (1.98, 7.98)	3,360 ± 1,314
22日	568 ± 200	3.88 (1.97, 8.05)	9,293 ± 950※

t_{max} は中央値（最小値，最大値）。※：4例

②EGFR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20～320mg[#]を1日1回反復経口投与時、C_{max}及びAUCは概ね用量に比例して増加し、投与後15日目までに定常状態に到達（外国人データ）
②吸収（外国人データ） 食事の影響：健康成人（24例）に240mgを単回経口投与[#]時、空腹時投与に対する高脂肪食投与後における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
③分布 **①**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240mgを単回経口投与[#]時のみかけの分布容積は4,264L（外国人データ）
④代謝 **①**本剤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*）（相互作用参照）
⑤健康成人（8例）に¹⁴C-標識体240mgを単回経口投与[#]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、GSTM1非欠損型の患者で41.0及び23.6%，GSTM1欠損型の患者で49.3及び19.6%）（外国人データ）
⑤排泄（外国人データ）：健康成人（8例）に¹⁴C-標識体240mgを単回経口投与[#]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
⑥特定の背景を有する患者（外国人データ） 肝機能障害者：160mgを単回経口投与[#]時、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（特定背景関連注意**②**参照）
⑦薬物相互作用（**①****②****③****④****⑤****⑥****⑦**は外国人データ）
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、本剤160mgを単回経口投与[#]時、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時の本剤の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（相互作用参照）
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、本剤240mgを単回経口投与[#]時、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の本剤の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（相互作用参照）
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で、本剤（240mgを1日1回反復経口投与）単独投与時[#]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）併用投与時の本剤のC_{max}及びAUC_{tau}の幾何平均値の比は、GSTM1非欠損型の患者で0.68及び0.56、GSTM1欠損型の患者で0.56及び0.41と推定（相互作用参照）
④ミダゾラム：健康成人（19例）に本剤160mgを1日1回反復経口投与[#]し、ミダゾラム（CYP3A基質）2mgを単回経口投与時、ミダゾラム単独投与時に対する本剤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（相互作用参照）
⑤ロスバスタチン：健康成人（19例）に本剤160mgを1日1回反復経口投与[#]し、ロスバスタチン（BCRP基質）10mgを単回経口投与時、ロスバスタチン単独投与時に対する本剤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（相互作用参照）
⑥その他 **⑦**メトホルミン：健康成人（19例）に本剤160mgを1日1回反復経口投与[#]し、メトホルミン（OCT1基質）500mgを単回経口投与時、メトホルミン単独投与時に対する本剤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
①その他：本剤はP-gpの基質である。また、UGT1A1を阻害し、CYP1A2を誘導した（*in vitro*）
【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 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^{※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^{※2}とアミバンタマブ（遺伝子組換え）^{※3}との併用投与（Ami/Laz）と、オシメルチニブ（Osi）^{※4}投与を比較する無作為化比較試験を実施。^{※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。^{※2}：240mgを1日1回経口投与。^{※3}：4週間を1サイクルとし、体重別に次の用法・用量で点滴静注。体重80kg未満の場合：1サイクル目の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350mg、2日目に1,050mg、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。^{※4}：80mgを1日1回経口投与
①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ヵ月（19.12～27.66ヵ月）及びOsi群で16.59ヵ月（14.78～18.46ヵ月）〔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〕。
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線は電子添文参照，at risk数は期間別（Ami/Laz群，Osi群の順）に，0ヵ月（429，429），3ヵ月（391，404），6ヵ月（357，358），9ヵ月（332，325），12ヵ月（291，266），15ヵ月（244，205），18ヵ月（194，160），21ヵ月（106，90），24ヵ月（60，48），27ヵ月（33，28），30ヵ月（8，10），33ヵ月（0，0） ②Ami/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％），瘡瘍様皮膚炎132例（31.4％），ALT増加120例（28.5％） 【薬効薬理】 ①作用機序：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 ②抗腫瘍効果 ③*in vitro*試験：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 ④*in vivo*試験：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。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。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

【性状】 ラゼルチニブメシル酸塩水和物は白色～淡黄褐色の粉末。融点：218℃

【備考】 再審査期間中（2025年3月27日から8年）