

**ライブリバント[®]点滴静注 350mg
に係る
医薬品リスク管理計画書**

ヤンセンファーマ株式会社

(別紙様式2)

ライブリバント®点滴静注 350mgに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ライブリバント®点滴静注 350mg	有効成分	アミバンタマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和7年4月16日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
infusion reaction	静脈血栓塞栓症 (ラゼルチニブ併用時を除く)	なし
間質性肺疾患	動脈血栓塞栓症 (ラゼルチニブ併用時)	
重度の皮膚障害	体液貯留	
静脈血栓塞栓症 (ラゼルチニブ併用時)	重度の下痢	
	胚・胎児毒性	
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する市販直後調査
EGFR 遺伝子変異 (エクソン20挿入変異を除く) 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する市販直後調査
製造販売後データベース調査 (静脈血栓塞栓症)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する市販直後調査による情報提供
EGFR 遺伝子変異 (エクソン20挿入変異を除く) 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び配布 (ライブリバントによる治療, ライブリバントとラズクルーズの併用療法)
患者向け資材 (ライブリバントの治療を受けられる方へ, ライブリバントとラズクルーズの併用療法を受けられる方へ) の作成及び配布

医薬品リスク管理計画書

会社名：ヤンセンファーマ株式会社

品目の概要																																			
承認年月日	① 2024年9月24日 ② 2025年3月27日	薬効分類	874291																																
再審査期間	① 8年 ② 2025年3月27日～ 2032年9月23日 (残余期間)	承認番号	30600AMX00257000																																
国際誕生日	2021年5月21日																																		
販売名	ライブリバント®点滴静注 350mg																																		
有効成分	アミバンタマブ (遺伝子組換え)																																		
含量及び剤型	1バイアル中にアミバンタマブ (遺伝子組換え) として 350 mg を含有する注射剤																																		
用法及び用量	<p>① EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムとの併用において、3週間を1サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ (遺伝子組換え) として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>サイクル</th> <th>投与日</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">80 kg 未満</td> <td rowspan="3">1 サイクル目</td> <td>1 日目</td> <td>350 mg</td> </tr> <tr> <td>2 日目</td> <td>1,050 mg</td> </tr> <tr> <td>8 日目、15 日目</td> <td>1,400 mg</td> </tr> <tr> <td>2 サイクル目</td> <td>1 日目</td> <td>1,400 mg</td> </tr> <tr> <td>3 サイクル目以降</td> <td>1 日目</td> <td>1,750 mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">80 kg 以上</td> <td rowspan="3">1 サイクル目</td> <td>1 日目</td> <td>350 mg</td> </tr> <tr> <td>2 日目</td> <td>1,400 mg</td> </tr> <tr> <td>8 日目、15 日目</td> <td>1,750 mg</td> </tr> <tr> <td>2 サイクル目</td> <td>1 日目</td> <td>1,750 mg</td> </tr> <tr> <td>3 サイクル目以降</td> <td>1 日目</td> <td>2,100 mg</td> </tr> </tbody> </table>			体重	サイクル	投与日	用量	80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	350 mg	2 日目	1,050 mg	8 日目、15 日目	1,400 mg	2 サイクル目	1 日目	1,400 mg	3 サイクル目以降	1 日目	1,750 mg	80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350 mg	2 日目	1,400 mg	8 日目、15 日目	1,750 mg	2 サイクル目	1 日目	1,750 mg	3 サイクル目以降	1 日目	2,100 mg
体重	サイクル	投与日	用量																																
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	350 mg																																
		2 日目	1,050 mg																																
		8 日目、15 日目	1,400 mg																																
	2 サイクル目	1 日目	1,400 mg																																
	3 サイクル目以降	1 日目	1,750 mg																																
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350 mg																																
		2 日目	1,400 mg																																
		8 日目、15 日目	1,750 mg																																
	2 サイクル目	1 日目	1,750 mg																																
	3 サイクル目以降	1 日目	2,100 mg																																

	<p>② <i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ラゼルチニブメシル酸塩との併用において、4 週間を1 サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>サイクル</th> <th>投与日</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">80 kg 未満</td> <td rowspan="3">1 サイクル目</td> <td>1 日目</td> <td>350 mg</td> </tr> <tr> <td>2 日目</td> <td>700 mg</td> </tr> <tr> <td>8 日目、15 日目、22 日目</td> <td>1,050 mg</td> </tr> <tr> <td>2 サイクル目以降</td> <td>1 日目、15 日目</td> <td>1,050 mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">80 kg 以上</td> <td rowspan="3">1 サイクル目</td> <td>1 日目</td> <td>350 mg</td> </tr> <tr> <td>2 日目</td> <td>1,050 mg</td> </tr> <tr> <td>8 日目、15 日目、22 日目</td> <td>1,400 mg</td> </tr> <tr> <td>2 サイクル目以降</td> <td>1 日目、15 日目</td> <td>1,400 mg</td> </tr> </tbody> </table>	体重	サイクル	投与日	用量	80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	350 mg	2 日目	700 mg	8 日目、15 日目、22 日目	1,050 mg	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,050 mg	80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350 mg	2 日目	1,050 mg	8 日目、15 日目、22 日目	1,400 mg	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,400 mg
体重	サイクル	投与日	用量																								
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	350 mg																								
		2 日目	700 mg																								
		8 日目、15 日目、22 日目	1,050 mg																								
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,050 mg																								
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350 mg																								
		2 日目	1,050 mg																								
		8 日目、15 日目、22 日目	1,400 mg																								
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,400 mg																								
効能又は効果	<p>① <i>EGFR</i> 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>② <i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p>																										
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。																										
備考																											

変更の履歴
前回提出日：2025 年 3 月 27 日
<p>変更内容の概要：（軽微変更）</p> <p>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（ライブリバントによる治療）に自主担保部分として Q&A を追加、及び 2025 年 3 月 27 日に承認事項一部変更承認を取得した「<i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に伴う記載整備</p>
<p>変更理由：</p> <p>1. 本剤の臨床試験の安全性関連情報として本剤と併用薬の投与順序等について情報提供することが適切と判断したため、及び記載整備のため</p>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
infusion reaction	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・ 新規タンパク製剤輸注の導入時に、重度の反応を含む望ましくない全身性の infusion reaction が高頻度に認められるが、反応を誘発する機序は様々であり¹⁾²⁾、本剤による infusion reaction の正確な病態生理は未だ不明である。・ ヒト上皮成長因子受容体：Epidermal Growth Factor Receptor（以下、EGFR）遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象として本剤とカルボプラチン及びペメトレキセドの併用療法と、カルボプラチン及びペメトレキセドを比較するランダム化、非盲検、第Ⅲ相試験である 61186372NSC3001 試験（以下、NSC3001 試験）の本剤群における infusion reaction の有害事象発現割合は 41.7%（63/151 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 1.3%（2/151 例）であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 36.8%（7/19 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 5.3%（1/19 例）であった。・ 未治療の EGFR 遺伝子変異陽性*の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした一次治療としての本剤とラゼルチニブの併用、オシメルチニブ、及びラゼルチニブを比較するランダム化、第Ⅲ相試験である 73841937NSC3003 試験（以下、NSC3003 試験）の本剤とラゼルチニブの併用投与群（以下、本剤群）における infusion reaction の有害事象発現割合は 62.9%（265/421 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 6.4%（27/421 例）であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 44.8%（13/29 例）であり、Grade 3 以上の発現はなかった。 <p>※EGFR 遺伝子のエクソン 19 欠失変異又はエクソン 21 L858R 変異が確認された患者が組み入れられた。</p> <p>以上より、infusion reaction は本剤投与群において高い発現割合で認められていること、また Grade 3 以上の症例も認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>1) Cáceres MC, Guerrero-Martín J, Pérez-Civantos D, Palomo-López P, Delgado-Mingorance JI, Durán-Gómez N. The importance of early identification of infusion-related reactions to monoclonal antibodies. Ther Clin Risk Manag. 2019;15:965-977.</p> <p>2) Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Maggi E, Vultaggio A. An overview on safety of monoclonal antibodies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016;16(6):576-581</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要なに応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」，「11.1 重大な副作用」の項，及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し，注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>infusion reaction について，医療従事者に対し確実な情報提供，注意喚起等を行うため。</p>

<h2>間質性肺疾患</h2>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の投与に伴う間質性肺疾患，及び間質性肺疾患様副作用が認められており，その発現機序は明らかではないが，EGFR 阻害により肺胞毛細血管内皮及びII型肺胞上皮細胞が傷害され，その結果，炎症性細胞が動員されることにより肺が損傷すると考えられている³⁾⁴⁾。 ・ NSC3001 試験の本剤群における間質性肺疾患の有害事象発現割合は2.6%（4/151例）であり，4例すべてGrade 3以上の肺臓炎であった。そのうち，日本人症例での発現割合は5.3%（1/19例）であり，該当の1例はGrade 3であった。 ・ NSC3003 試験の本剤群における間質性肺疾患の有害事象発現割合は3.1%（13/421例）であり，Grade 3以上の発現状況は1.4%（6/421例）であった。日本人症例での発現割合は3.4%（1/29例）であり，該当の1例はGrade 3であった。 <p>以上より，本剤投与により間質性肺疾患が発現する可能性が否定できず，且つ間質性肺疾患はその重篤度等から本邦においては特に注目される安全性上の懸念の一つであるため，重要な特定されたリスクに設定した。</p>

	<p>3) He Y , Zhou C. Tyrosine kinase inhibitors interstitial pneumonitis: diagnosis and management. Transl Lung Cancer Res. 2019;8(Suppl 3):S318-S320.</p> <p>4) Min JH , Lee HY, Lim H, et al. Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: a review on current insight. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;68(5):1099-1109.</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1. 警告」、 「7. 用法及び用量に関連する注意」、 「8. 重要な基本的注意」、 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、 「11.1 重大な副作用」の項、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺疾患について医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。</p>
--	--

<h3>重度の皮膚障害</h3>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ EGFR は皮脂腺、エクリン腺及び表皮の毛包に発現し⁵⁾⁶⁾、EGFR の障害は表皮の統合性を破壊し、関連するサイトカイン反応を誘導して白血球の走化性及びこれらのEGFR 豊富領域への浸潤をもたらすと報告されている⁷⁾。このように、EGFR 阻害剤では発疹やその他の皮膚の副作用が頻繁に報告されており⁸⁾⁹⁾、本剤もEGFR 阻害剤であることから同様の機序による皮膚障害の発現が想定される。 ・ NSC3001 試験の本剤群における皮膚障害の有害事象発現割合は 94.0%（142/151 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 23.8%（36/151 例）であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 100%（19/19 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 21.1%（4/19 例）

	<p>であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> NSC3003 試験の本剤群における皮膚障害の有害事象発現割合は 93.8% (395/421 例) であり, Grade 3 以上の発現状況は 35.9% (151/421 例) であった。日本人症例での発現割合は 100.0% (29/29 例) であり, Grade 3 以上の発現状況は 24.1% (7/29 例) であった。 <p>以上より, Grade 3 以上の重度な症例も認められていることから, 重度の皮膚障害を重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>5) Lacouture ME, Anadkat M, Jatoi A, Garawin T, Bohac C, Mitchell E. Dermatologic Toxicity Occurring During Anti- Egfr Monoclonal Inhibitor Therapy In Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. Clin Colorectal Cancer. 2018;17(2):85-96.</p> <p>6) Melosky B, Burkes R, Rayson D, et al. Management Of Skin Rash During Egfr-Targeted Monoclonal Antibody Treatment For Gastrointestinal Malignancies: Canadian Recommendations. Curr Oncol. 2009; 16:6-28.</p> <p>7) Gravalos C, Sanmartín O, Gúrpide A, et al; Clinical Management Of Cutaneous Adverse Events In Patients On Targeted Anticancer Therapies And Immunotherapies: A National Consensus Statement By The Spanish Academy Of Dermatology And Venereology And The Spanish Society Of Medical Oncology. Clin Transl Oncol. 2019;21:556-571.</p> <p>8) Beech J, Germetaki T, Judge M, et al. Management And Grading of Egfr Inhibitor-Induced Cutaneous Toxicity. Future Oncol. 2018;14(24):2531-2541.</p> <p>9) Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-Associated Cutaneous Toxicities: An Evolving Paradigm In Clinical Management. Oncologist. 2007; 12:610-621.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し, 可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として, 電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」, 「8. 重要な基本的注意」, 「11.1 重大な副作用」, 「11.2 その他の副作用」の項, 患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し, 注意喚起を行う。 追加のリスク最小化活動として, 以下を実施する。

	<p>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布</p> <p>2. 患者向け資材の作成及び配布</p> <p>【選択理由】</p> <p>重度の皮膚障害について、医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。</p>
--	--

静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ EGFR 阻害剤と静脈血栓塞栓症：Venous Thromboembolic（以下、VTE）イベントの間の明確な関連は確立されていない。一方で、抗 EGFR 療法を受けた患者における VTE イベントのリスク増加を示唆する臨床文献の報告や、関連の機序を示唆する前臨床研究は報告されており¹⁰⁾¹¹⁾、作用機序としては腫瘍細胞による血管新生増殖因子（塩基性線維芽細胞増殖因子、血管内皮増殖因子、インターロイキン 8 など）の産生を有意に減少させることによる血管新生抑制作用による可能性が示唆されている¹⁰⁾。 ・ NSC3003 試験において、VTE イベントの発現割合は本剤群の方がオシメルチニブ投与群よりも高かった。 ・ NSC3003 試験の本剤群における VTE の有害事象発現割合は 37.3%（157/421 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 11.2%（47/421 例）であった。日本人症例での発現割合は 37.9%（11/29 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 17.2%（5/29 例）であった。 ・ NSC3003 試験において発現した VTE 関連事象のうち、深部静脈血栓症の本剤群における有害事象発現割合は 14.5%（61/421 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 2.9%（12/421 例）であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 31.0%（9/29 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 13.8%（4/29 例）であった。また、VTE 関連事象のうち、肺血栓塞栓症（肺塞栓症）の本剤群における有害事象発現割合は 17.3%（73/421 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 8.3%（35/421 例）であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 24.1%（7/29 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 13.8%（4/29 例）であった。 <p>以上より、VTE は本剤とラゼルチニブの併用投与群において高い発現割合で認められていること、また Grade 3 以上の症例も認められており、死亡に至った症例も報告されていることから、静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）を重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>10) Miroddi M, Sterrantino C, Simmonds M, et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab). <i>Int J Cancer</i>. 2016;139(10):2370-2380.</p>

	<p>11) Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Oncol. 2012;23(7):1672-1679.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1. 警告」，「7. 用法及び用量に関連する注意」，「8. 重要な基本的注意」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11.1 重大な副作用」の項，患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し，注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）について，医療従事者及び患者に対し確実な情報提供，注意喚起等を行うため。</p>

重要な潜在的リスク

静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時を除く）

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ EGFR 阻害剤と VTE イベントの間の明確な関連は確立されていない。一方で、抗 EGFR 療法を受けた患者における VTE イベントのリスク増加を示唆する臨床文献の報告や、関連の機序を示唆する前臨床研究は報告されており¹⁰⁾¹¹⁾、作用機序としては腫瘍細胞による血管新生増殖因子（塩基性線維芽細胞増殖因子、血管内皮増殖因子、インターロイキン8 など）の産生を有意に減少させることによる血管新生抑制作用による可能性が示唆されている¹⁰⁾。
- ・ NSC3001 試験の本剤群における VTE の有害事象発現割合は 15.9%（24/151 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 3.3%（5/151 例）であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 10.5%（2/19 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 5.3%（1/19 例）であった。該当の 1 例は Grade 3 であった。
- ・ NSC3001 試験において発現した VTE 関連事象のうち、深部静脈血栓症の本剤群における有害事象発現割合は 6.6%（10/151 例）であり、Grade 3 以上の発現は無かった。そのうち、日本人症例での発現割合は 5.3%（1/19 例）であり、Grade 3 以上の発現は無かった。また、VTE 関連事象のうち、肺血栓塞栓症（肺塞栓症）の本剤群における有害事象発現割合は 7.9%（12/151 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 3.3%（5/151 例）であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 10.5%（2/19 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 5.3%（1/19 例）であった。

以上より、本剤と VTE の関連は明確ではないが、Grade 3 以上の症例も認められており、本剤投与により VTE が発現する可能性が否定できないことから、静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時を除く）を重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 製造販売後データベース調査（静脈血栓塞栓症）

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。また、製造販売後データベース調査にて VTE との因果関係について検討する。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時を除く）について、医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。</p>
--	---

動脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ EGFR 標的療法が動脈血栓塞栓症を引き起こす機序は確認されておらず、本剤又はラゼルチニブと動脈血栓塞栓症との間に生物学的な関連性は確認されていない。動脈血栓塞栓症のリスク因子には、高齢、転移性疾患、血小板増加症、敗血症、血清アルブミン減少、術後及びうっ血性心不全があり¹²⁾、これらのリスク因子は肺癌患者でよく認められる。また、既存の EGFR を標的とする薬剤において動脈血栓塞栓症の発現が報告されている。 ・ NSC3003 試験の本剤群における動脈血栓塞栓症の有害事象発現割合は 4.0%（17/421 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 1.4%（6/421 例）であった。日本人症例での発現は認められなかった。 <p>以上より、本剤とラゼルチニブの併用投与と動脈血栓塞栓症の関連は明確ではないが、本剤とラゼルチニブとの併用時に発現が認められており、既存の EGFR を標的とする薬剤においても動脈血栓塞栓症の発現が報告されていることから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>12) Wu MD, Moslehi JJ, Lindner JR. Arterial Thrombotic Complications of Tyrosine Kinase Inhibitors. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2021;41(1):3-10.</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要なに応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に注意事項を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>動脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）について、医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。</p>

体液貯留	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 体液貯留は間葉上皮転換因子：Mesenchymal Epithelial Transition（以下、MET）阻害剤で認められる事象であり、本剤においても電子添文にて末梢性浮腫、全身性浮腫、低アルブミン血症を副作用に設定している。 ・ NSC3001 試験の本剤群における体液貯留の有害事象発現割合は 62.3%（94/151 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 6.0%（9/151 例）であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 73.7%（14/19 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 15.8%（3/19 例）であった。 ・ NSC3003 試験の本剤群における体液貯留の有害事象発現割合は 69.4%（292/421 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 8.8%（37/421 例）であった。日本人症例での発現割合は 86.2%（25/29 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 17.2%（5/29 例）であった。 <p>以上より、本剤投与により体液貯留が発現する可能性が否定できないことから、重要な潜在的リスクに設定した。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要なに応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に注意事項を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>体液貯留について、医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。</p>

<p>重度の下痢</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 粘膜及び腸の完全性は、消化管の内壁に発現する豊富な EGFR 受容体を介したシグナル伝達により維持される¹³⁾。また、大腸炎ラットに上皮増殖因子を投与すると、粘膜の損傷及び炎症が軽減することが示されている¹⁴⁾。MET は正常な細胞の増殖と生存に不可欠である¹⁵⁾¹⁶⁾。したがって、EGFR 及び MET 経路の阻害は、様々な消化管の副作用を引き起こす可能性がある。 ・ NSC3001 試験の本剤群における下痢の有害事象発現割合は 20.5% (31/151 例) であり、Grade 3 以上の発現状況は 3.3% (5/151 例) であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 15.8% (3/19 例) であり、Grade 3 以上の症例は無かった。 ・ NSC3003 試験の本剤群における下痢の有害事象発現割合は 29.2% (123/421 例) であり、Grade 3 以上の発現状況は 2.1% (9/421 例) であった。日本人症例での発現割合は 20.7% (6/29 例) であり、Grade 3 以上の発現は無かった。 <p>以上より、本剤投与により重度の下痢が発現する可能性が否定できないことから、重要な</p>

	<p>潜在的リスクに設定した。</p> <p>13) Goodlad RA, Wright NA. Epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha actions on the gut. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995;7(10):928-932.</p> <p>14) Procaccino F, Reinshagen M, Hoffmann P, et al. Protective effect of epidermal growth factor in an experimental model of colitis in rats. Gastroenterology. 1994;107(1):12-17.</p> <p>15) Parikh RA, Wang P, Beumer JH, Chu E, Appleman LJ. The potential roles of hepatocyte growth factor (HGF)-MET pathway inhibitors in cancer treatment. Onco Targets Ther. 2014;7:969-983.</p> <p>16) Organ SL, Tsao MS. An overview of the c-MET signaling pathway. Ther Adv Med Oncol. 2011;3(Suppl 1):S7-S19.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要なに応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に注意事項を記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 2. 患者向け資材の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>重度の下痢について、医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。</p>

胚・胎児毒性

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ EGFR 及び MET 経路の阻害により，胚・胎児及び出生後の発生，生存に悪影響を及ぼす可能性が高く，胎盤，肺，皮膚，心臓及び神経系のレベルでも有害な影響を及ぼす可能性が考えられる。また，ヒト以外の霊長類を用いて実施した生殖発生毒性試験においては，MET シグナル伝達阻害によって胚致死及び流産が誘発されることが示されている¹⁷⁻²⁴⁾。
- ・ 他の EGFR 及び MET 阻害剤を妊娠動物に投与したところ，胚・胎児発生の障害，胚死亡及び流産の発現率が上昇した。したがって，作用機序及び動物モデルでの所見に基づくと，本剤を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。胚・胎児毒性は EGFR 及び MET 阻害剤のクラス警告と考えられる。
- ・ 本剤の臨床試験において妊婦は除外され，また臨床試験中に本剤投与中に妊娠した症例は無かった。

以上より，本剤の投与が母体及び胎児に重大な影響を及ぼす可能性が考えられることから，重要な潜在的リスクに設定した。

17) Adamson ED. Developmental activities of the epidermal growth factor receptor. *Curr Top Dev Biol.* 1990;24:1-29.

18) Birchmeier C, Gherardi E. Developmental roles of HGF/SF and its receptor, the c-Met tyrosine kinase. *Trends Cell Biol.* 1998;8(10):404-410.

19) Bladt F, Riethmacher D, Isenmann S, Aguzzi A, Birchmeier C. Essential role for the c-met receptor in the migration of myogenic precursor cells into the limb bud. *Nature.* 1995;376(6543):768-771.

20) Leo C, Sala V, Morello M, et al. Activated Met signalling in the developing mouse heart leads to cardiac disease. *PLoS One.* 2011;6(2):e14675.

21) Partanen AM. Epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha in the development of epithelial-mesenchymal organs of the mouse. *Curr Top Dev Biol.* 1990;24:31-55.

22) Schmidt C, Bladt F, Goedecke S, et al. Scatter factor/hepatocyte growth factor is essential for liver development. *Nature.* 1995;373(6516):699-702.

23) Sibilio M, Steinbach JP, Stingl L, Aguzzi A, Wagner EF. A strain-independent postnatal neurodegeneration in mice lacking the EGF receptor. *EMBO J.* 1998;17(3):719-731.

24) Uehara Y, Minowa O, Mori C, et al. Placental defect and embryonic lethality in mice lacking hepatocyte growth factor/scatter factor. *Nature.* 1995;373(6516):702-705.

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し，可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要なに応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し，注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>胚・胎児毒性について，医療従事者に対し確実な情報提供，注意喚起等を行うため。</p>

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>自発報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象の評価，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する市販直後調査	
	<p>実施期間：販売開始から 6 ヶ月間</p> <p>評価，報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内</p> <p>なお，本剤は承認から発売（薬価収載）までの間，倫理的無償提供プログラムを実施する。倫理的無償提供プログラムの実施期間中も，市販直後調査実施時と同様の体制で情報収集を行う。</p>
EGFR 遺伝子変異（エクソン 20 挿入変異を除く）陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する市販直後調査	
	<p>実施期間：ラズクルーズ錠の販売開始時から 6 ヶ月間</p> <p>評価，報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内</p>
製造販売後データベース調査（静脈血栓塞栓症）	
	<p>【安全性検討事項】 静脈血栓塞栓症</p> <p>【目的】 非小細胞肺癌患者を対象に，本剤処方患者（カルボプラチンとペメトレキセドナトリウム併用）と，カルボプラチンとペメトレキセドナトリウム併用処方患者での VTE 発現リスクを比較することで，本剤と VTE 発現の因果関係を検討する。</p> <p>【実施計画】（以下，検討中） データベース：メディカル・データ・ビジョン（MDV）データベース 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：非小細胞肺癌患者 曝露群：本剤処方患者（カルボプラチンとペメトレキセドナトリウム併用） 対照群：カルボプラチンとペメトレキセドナトリウム併用処方患者 想定症例数：計画中 アウトカム定義に用いるデータ項目：傷病名，診療行為，薬剤情報等</p> <p>【実施計画の根拠】</p>

調査の方法：本剤及び対照薬の処方情報と VTE を評価する上で必要な情報の取得が可能なデータベースとして MDV データベースが存在するため、MDV データベースを用いた製造販売後データベース調査を実施する。

調査デザイン：曝露群，及び対照群における VTE の発現リスクを検討するため比較可能なコホートデザインを用いる。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

各群の集積されている症例数の報告開始時期，中間，及び最終解析時期の詳細については，承認後の疫学相談を踏まえて検討する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に，集計結果を踏まえ，必要に応じて医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内 なお、本剤は承認から発売（薬価収載）までの間、倫理的無償提供プログラムを実施する。 倫理的無償提供プログラムの実施期間中も、市販直後調査実施時と同様の体制で情報提供を行う。
EGFR 遺伝子変異（エクソン 20 挿入変異を除く）陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する市販直後調査による情報提供	
	実施期間：ラズクルーズ錠の販売開始時 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布（ライブリバントによる治療、ライブリバントとラズクルーズの併用療法）	
	<p>【安全性検討事項】 infusion reaction, 間質性肺疾患, 重度の皮膚障害, 静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時を除く）（「ライブリバントによる治療」のみ）, 静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）（「ライブリバントとラズクルーズの併用療法」のみ）, 動脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）（「ライブリバントとラズクルーズの併用療法」のみ）, 体液貯留, 重度の下痢</p> <p>【目的】 医療従事者に対して、本剤の安全性の包括的な情報及び本剤投与前、投与中に注意すべき事項について情報提供を行い、本剤の適正使用を促し安全性を確保することを目的とする。</p> <p>【具体的内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 ・医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 市販直後調査終了時、安全性定期報告書提出時及び再審査申請時において、副作用の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新</p>

	<p>たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：市販直後調査終了時，安全性定期報告時及び再審査申請時に見直しを行う。</p>
<p>患者向け資材（ライブリバントの治療を受けられる方へ，ライブリバントとラズクルーズの併用療法を受けられる方へ）の作成及び配布</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>間質性肺疾患，重度の皮膚障害，静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時を除く）（「ライブリバントの治療を受けられる方へ」のみ），静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）（「ライブリバントとラズクルーズの併用療法を受けられる方へ」のみ），動脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）（「ライブリバントとラズクルーズの併用療法を受けられる方へ」のみ），体液貯留，重度の下痢</p> <p>【目的】</p> <p>本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について，患者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対して提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 ・医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>市販直後調査終了時，安全性定期報告書提出時及び再審査申請時において，副作用の発現状況を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：市販直後調査終了時，安全性定期報告時及び再審査申請時に見直しを行う。</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象の評価、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
EGFR 遺伝子エクソン20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する市販直後調査	該当なし	販売開始より 6ヵ月後	実施中	調査終了より 2ヵ月後
EGFR 遺伝子変異（エクソン20 挿入変異を除く）陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する市販直後調査	該当なし	ラズクルーズ錠の販売開始より 6ヵ月後	ラズクルーズ錠の販売開始より 実施予定	調査終了より 2ヵ月後
製造販売後データベース調査（静脈血栓塞栓症）	検討中	検討中	計画中	検討中

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動
電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動

追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する市販直後調査による情報提供	販売開始より 6 ヶ月後	実施中
EGFR 遺伝子変異（エクソン 20 挿入変異を除く）陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する市販直後調査による情報提供	ラズクルーズ錠の販売開始より 6 ヶ月後	ラズクルーズ錠の販売開始より実施予定
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布（ライブリバントによる治療、ライブリバントとラズクルーズの併用療法）	市販直後調査終了時、安全性定期報告時及び再審査申請時	<ul style="list-style-type: none"> ・ライブリバントによる治療：実施中 ・ライブリバントとラズクルーズの併用療法：ラズクルーズ錠の販売開始後より実施予定
患者向け資材（ライブリバントの治療を受けられる方へ、ライブリバントとラズクルーズの併用療法を受けられる方へ）の作成及び配布	市販直後調査終了時、安全性定期報告時及び再審査申請時	<ul style="list-style-type: none"> ・ライブリバントの治療を受けられる方へ：実施中 ・ライブリバントとラズクルーズの併用療法を受けられる方へ：ラズクルーズ錠の販売開始後より実施予定