

適正使用ガイド

ライブリバント®とラズグルーズ®の併用療法

抗悪性腫瘍剤 抗ヒトEGFR及び抗ヒトMET
ヒト二重特異性モノクローナル抗体

薬価基準収載

ライブリバント® 点滴静注 **350mg**

RYBREVANT® Intravenous Infusion アミバンタマブ (遺伝子組換え) 注射液

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品® ※注意—医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤
チロシンキナーゼ阻害剤

薬価基準未収載

ラズグルーズ® 錠 **80mg・240mg**

LAZCLUZE® tablets ラゼルチニブメシル酸塩水和物錠

劇薬 処方箋医薬品® ※注意—医師等の処方箋により使用すること

ライブリバント® ・ ラズグルーズ® 共通

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、11.1.2 参照(ライブリバント®)] [8.1、9.1.1、11.1.1 参照(ラズグルーズ®)]
- 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)とラゼルチニブの併用投与により、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。[7.3、8.3、9.1.2、11.1.4 参照(ライブリバント®)] [7.1、8.2、9.1.2、11.1.2 参照(ラズグルーズ®)]

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

目次

| | |
|--|-----|
| 1. 適正使用に関するお願い | 4 |
| 2. 治療の流れと注意事項 | 5 |
| 3. 投与開始前の確認事項 | 6 |
| (1) 医療体制 | 6 |
| (2) 患者の選択 | 7 |
| (3) ライブリバント®とラズグルース®の併用療法前 適正使用チェックリスト | 9 |
| 4. 患者・家族への事前説明 | 10 |
| (1) 同意取得 | 11 |
| (2) 患者向け資材 | 12 |
| 5. 投与前の準備 | 13 |
| (1) 用法及び用量 | 13 |
| (2) 投与スケジュール | 15 |
| (3) ライブリバント®投与前の準備と調製 | 16 |
| 6. 投与中・投与開始後の確認事項 | 18 |
| (1) 間質性肺炎に対する定期的な検査項目 | 18 |
| (2) 静脈血栓塞栓症に対する定期的な検査項目 | 20 |
| (3) 副作用発現時の対処法 | 22 |
| 7. 臨床試験の検査項目一覧(参考) | 28 |
| 8. 注意すべき副作用とその対策 | 29 |
| ① Infusion Reaction ライブリバント® | 30 |
| ② 間質性肺炎 ライブリバント® ラズグルース® | 44 |
| ③ 静脈血栓塞栓症 ライブリバント® ラズグルース® | 54 |
| ④ 動脈血栓塞栓症 ライブリバント® ラズグルース® | 73 |
| ⑤ 重度の皮膚障害 ライブリバント® ラズグルース® | 80 |
| ⑥ 重度の下痢 ライブリバント® ラズグルース® | 96 |
| ⑦ 肝機能障害 ラズグルース® | 105 |
| ⑧ 体液貯留 ライブリバント® | 115 |
| ⑨ 心不全 ラズグルース® | 127 |

適正使用に関する
お願い

治療の流れと注意事項

投与開始前の確認事項

患者・家族への
事前説明

投与前の準備

投与中・投与開始後の
確認事項

臨床試験の
検査項目一覧(参考)

注意すべき副作用と
その対策

臨床試験結果

⑩ 角膜障害 **ラズクルース®** 135

⑪ 重度の肝機能障害患者への使用 **ラズクルース®** 141

⑫ 胚・胎児毒性 **ライブリバント®** **ラズクルース®** 142

9. 臨床試験結果 - 国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験) 143

包装

ライブリバント®

7mL[1バイアル]



ラズクルース®

〈ラズクルース®錠80mg〉
14錠(7錠(PTP)×2)



〈ラズクルース®錠240mg〉
14錠(7錠(PTP)×2)



1. 適正使用に関するお願い

ライブリバント[®]点滴静注350mg[一般名：アミバンタマブ(遺伝子組換え)注射液] (以下、ライブリバント[®]) は、ヒト上皮成長因子受容体 (EGFR) 及びヒト肝細胞増殖因子受容体 (MET) に対する抗原結合部位を有するヒト型免疫グロブリン (Ig) G1 二重特異性モノクローナル抗体です。野生型、活性型及び耐性遺伝子変異を有するEGFR及び/又は野生型、変異型及び過剰発現したMETの細胞外領域 (ECD) に結合することが可能です。

ライブリバント[®]は、EGFR又はMETシグナル伝達が活性化された非小細胞肺癌 (NSCLC) 細胞において、シグナル伝達障害、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を介して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられます。

ラズクルース[®]錠80mg/240mg[一般名：ラゼルチニブメシル酸塩水和物錠] (以下、ラズクルース[®]) は、チロシンキナーゼ阻害剤です。野生型EGFRのチロシンキナーゼに対する阻害活性と比較して、一次活性化変異 (Exon19欠失及びExon21のL858R変異) 及びT790M耐性変異を有するEGFRのチロシンキナーゼを選択的に阻害し、EGFRに遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制します。

ライブリバント[®]は、「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」を効能又は効果として、2024年9月に製造販売承認を取得しました。

また、ライブリバント[®]とラズクルース[®]の併用療法は、「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」を効能又は効果として、2025年3月に製造販売承認を取得しました。

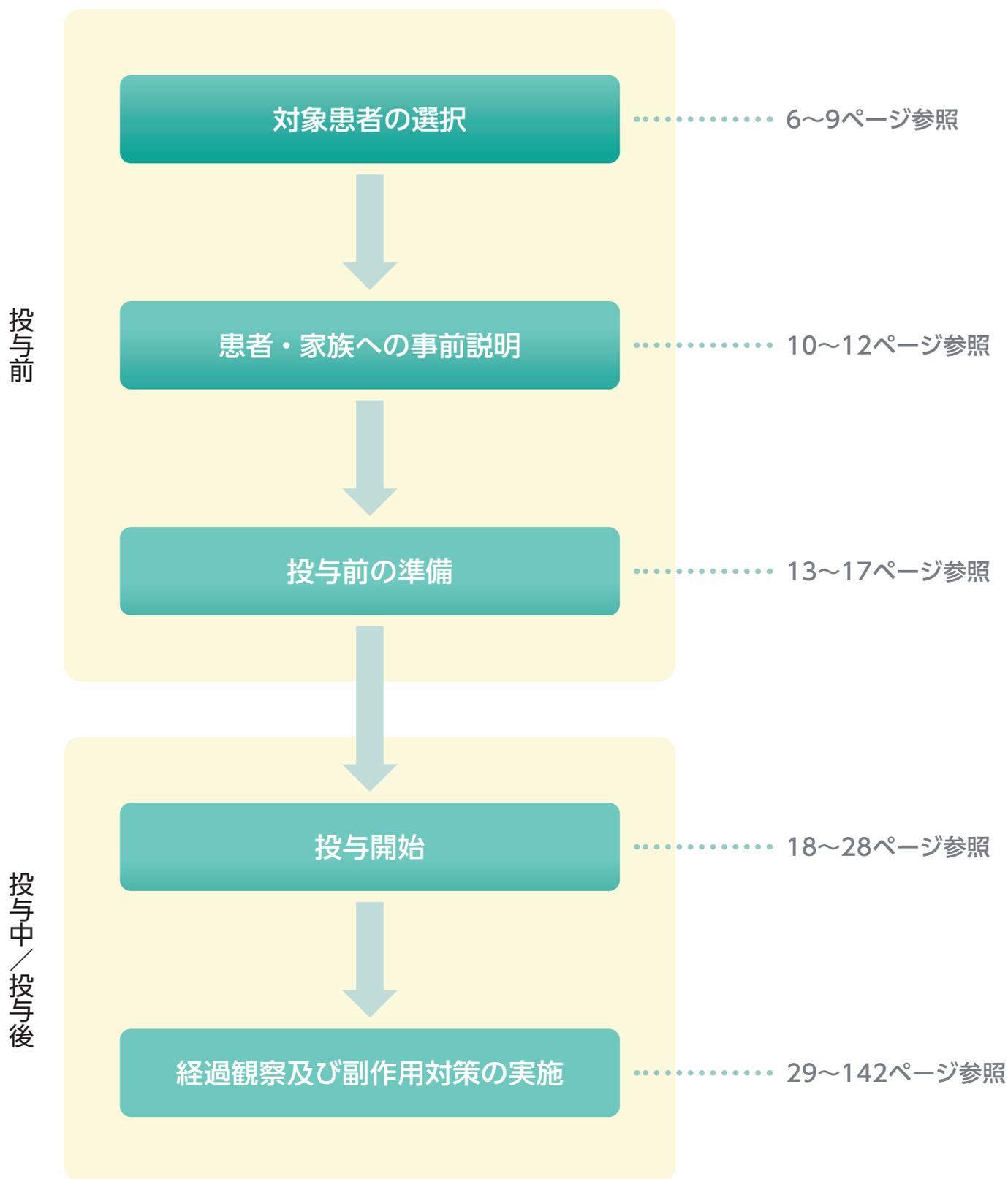
本冊子では、ライブリバント[®]及びラズクルース[®]の適正使用の推進と投与患者における安全確保のために、両剤の副作用のうち、特に注意すべき副作用を中心に、使用時の注意事項や副作用発現時の対処法などを解説しています。

両剤のご使用に際しては、最新の電子添文及び本「適正使用ガイド」を熟読のうえ、適正使用をお願いいたします。また、他剤との併用に際しては、他剤の電子添文等を熟読いただきますようお願いいたします。

監修：学校法人近畿大学医学部 腫瘍内科 教授
和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科(内科学第三講座) 教授
大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター 呼吸器内科 主任部長
国立がん研究センター 中央病院 皮膚腫瘍科
大阪がん循環器病予防センター

林 秀敏 先生
山本 信之 先生
西野 和美 先生
山崎 直也 先生
向井 幹夫 先生

2. 治療の流れと注意事項



3. 投与開始前の確認事項

(1) 医療体制

ライブリバント[®]・ラズクルーズ[®]の投与に際しては、間質性肺疾患および静脈血栓塞栓症への緊急的対処ができる体制が必要です。

間質性肺疾患および静脈血栓塞栓症については、死亡につながる場合もあり、早期発見・早期対応が不可欠です。以下の条件がライブリバント[®]・ラズクルーズ[®]の投与に際して必要となりますので、ご確認ください。

確認事項

- ・ 処方医師は肺癌化学療法に十分な知識、経験を有している。(電子添文「1. 警告」に記載)
- ・ 間質性肺疾患の画像診断と治療(呼吸器科・放射線科専門医と連携)が可能である。
- ・ 静脈血栓塞栓症の徴候及び症状の確認、四肢の重点的な理学的診察・検査及び呼吸状態の検査(パルスオキシメーター等)が可能である。

ライブリバント[®]・ラズクルーズ[®] 共通

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、11.1.2 参照(ライブリバント[®])] [8.1、9.1.1、11.1.1 参照(ラズクルーズ[®])]
- 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)とラゼルチニブの併用投与により、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。[7.3、8.3、9.1.2、11.1.4 参照(ライブリバント[®])] [7.1、8.2、9.1.2、11.1.2 参照(ラズクルーズ[®])]

ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルーズ[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

(2) 患者の選択

投与禁忌の患者

ライブリバント[®]・ラズクルース[®] 共通

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

ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルース[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

投与対象患者

ライブリバント[®]・ラズクルース[®] 共通

4. 効能又は効果(抜粋)
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

ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルース[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

患者選択に際して

ライブリバント[®]・ラズクルース[®] 共通

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

5.4 ライブリバント[®] 5.1 ラズクルース[®]

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(エクソン20挿入変異を除く[ライブリバント[®]])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>

5.5 ライブリバント[®] 5.2ラズクルース[®]

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。

ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルース[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

3. 投与開始前の確認事項

投与に際し注意を要する患者

以下の背景を有する患者に投与する際には十分に注意してください。

【特定の背景を有する患者に関する注意】

| | ライブリバント [®] | ラズクルース [®] |
|-------------------|--|--|
| 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、11.1.2 参照(ライブリバント [®])] [1.2、1.3、8.1、11.1.1 参照(ラズクルース [®])] 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、7.3、8.3、11.1.4 参照(ライブリバント [®])] [1.4、7.1、8.2、11.1.2 参照(ラズクルース [®])] | |
| | — | 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ヵ月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] | 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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。類薬のEGFR又はMET阻害剤を投与した動物試験では、胚・胎児発生の障害、胚致死及び流産の発現率の上昇が認められた。 ¹⁾ [9.4 参照] | 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。 ^{2), 3)} [9.4、9.6 参照] |
| 9.6 授乳婦 | 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。 | 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)とラゼルチニブ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。アミバンタマブ(遺伝子組換え)とラゼルチニブ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。 | |

ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルース[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

1) 社内資料：アミバンタマブの胚・胎児発生に関する評価(2024年9月24日承認)

2) 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(2025年3月27日承認)

3) 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(2025年3月27日承認)

(3) ライブリバント[®]とラズクルース[®]の併用療法前 適正使用チェックリスト

ライブリバント[®]とラズクルース[®]の併用療法に関しては、以下の点に留意し、適切な患者の選択をしてください。
また、患者の選択にあたっては、各薬剤の最新の電子添文にある禁忌と特定の背景を有する患者に関する注意を参照してください。

投与が推奨される治療ライン

| チェック内容 | チェック |
|---------------------------------------|--------------------------|
| 化学療法歴のない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 | <input type="checkbox"/> |

➔ **チェックなしの場合：**
ほかの治療法を検討してください。

全身状態

| チェック内容 | チェック |
|--------------------------------------|--------------------------|
| ECOG Performance Status (PS) : 0または1 | <input type="checkbox"/> |

➔ **チェックなしの場合：**
承認時の治験¹⁾ではECOG PSが0又は1の患者が対象でした。リスクとベネフィットをご検討のうえ、ライブリバント[®]・ラズクルース[®]の投与について慎重に判断してください。

禁忌

| チェック内容 | チェック | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| | ライブリバント [®] | ラズクルース [®] |
| ライブリバント [®] 又はラズクルース [®] の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

➔ **チェックありの場合：**
ほかの治療法を検討してください。

1) 社内資料：アミバンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

4. 患者・家族への事前説明

特定の背景を有する患者に関する注意¹⁾

| チェック内容 | チェック | | 適正使用ガイド参照先 |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| | ライブリバント [®] | ラズグルーズ [®] | |
| 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8ページ [投与に際し注意を要する患者] |
| 静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8ページ [投与に際し注意を要する患者] |
| 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者 | — | <input type="checkbox"/> | 8ページ [投与に際し注意を要する患者] |
| 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類C) のある患者 | — | <input type="checkbox"/> | 8ページ [投与に際し注意を要する患者] |
| 生殖能を有する患者 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8ページ [投与に際し注意を要する患者] |
| 妊婦 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8ページ [投与に際し注意を要する患者] |
| 授乳婦 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8ページ [投与に際し注意を要する患者] |
| 小児等 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8ページ [投与に際し注意を要する患者] |
| 高齢者 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 8ページ [投与に際し注意を要する患者]、 152ページ [国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003 試験、MARIPOSA試験) における年齢別の安全性の概要] |

→ 1つでも該当する場合：

1つでも該当する患者への投与に際しては、十分に注意してください。また、投与後は、検査を頻回に実施するなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は適切に処置してください。

アピキサバンの投与

| チェック内容 | 確認チェック |
|--|--------------------------|
| ライブリバント [®] とラズグルーズ [®] の併用療法による静脈血栓塞栓症の発症を抑制するため、併用投与開始後4ヵ月間は、アピキサバン1回2.5mgを1日2回経口投与することを検討してください | <input type="checkbox"/> |

詳細は62ページの8項 ③静脈血栓塞栓症の「5) 抗凝固薬の予防投与」を参照ください。

1) 社内資料：アミバンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3003試験) (承認時評価資料)

(1) 同意取得

治療開始に先立ち、患者又はそのご家族に以下の内容について十分に説明し、同意を得てください。

ライブリバント[®]・ラズクルーズ[®] (以下、両剤)の説明

- 両剤の治療方法や効果を説明すること。
- 両剤で発現する可能性のある副作用について説明すること(症状、発現時期、対処法、セルフケアの方法など)。

副作用についての注意喚起

- ライブリバント[®]とラズクルーズ[®]の併用療法中に体調の変化や何らかの異常を感じた場合は、速やかに(当日中に)医療機関に連絡するよう指導すること。
- 当日中に連絡のとれる医療機関の連絡先を伝えること。

妊娠する可能性のある女性への注意喚起

- 妊娠する可能性のある女性患者には、ライブリバント[®]投与中及び最終投与後3カ月間、ラズクルーズ[®]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。

授乳婦への注意喚起

- ライブリバント[®]投与中は治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- ラズクルーズ[®]投与中は、授乳しないことが望ましい旨を説明すること。

4. 患者・家族への事前説明

(2) 患者向け資材

患者又はそのご家族向けに、以下のサポート資材をご用意しています。

ライブリバント[®]とラズグルース[®]の併用療法を受けられる方へ

本併用療法の投与を受ける患者のための薬剤説明冊子です。本併用療法のはたらきや投与方法、起こりうる副作用などについて紹介しています。患者が治療の概要を理解し、よりよい治療生活を送るためにお役立ていただけます。

5. 投与前の準備

(1) 用法及び用量

① ライブリバント[®]

6. 用法及び用量(抜粋)

<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>

ラゼルチニブメシル酸塩との併用において、4週間を1サイクルの期間とし、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。

| 体重 | サイクル | 投与日 | 用量 |
|--------|----------|---------------|---------|
| 80kg未満 | 1サイクル目 | 1日目 | 350mg |
| | | 2日目 | 700mg |
| | | 8日目、15日目、22日目 | 1,050mg |
| | 2サイクル目以降 | 1日目、15日目 | 1,050mg |
| 80kg以上 | 1サイクル目 | 1日目 | 350mg |
| | | 2日目 | 1,050mg |
| | | 8日目、15日目、22日目 | 1,400mg |
| | 2サイクル目以降 | 1日目、15日目 | 1,400mg |

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.1 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるため、本剤投与前に、1サイクル目の第1日目及び第2日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じてH₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。

1サイクル目の第8日目以降は、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤、H₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。[11.1.1 参照]

7.2 調製後の希釈液を以下の速度で投与すること。

本剤の投与量及び投与速度(ラゼルチニブとの併用の場合)

| サイクル | 投与日 | 投与量(/250mL) | 投与速度 | |
|----------|-----------|-------------|---------|------------------------|
| | | | 投与開始時 | 投与開始2時間後 ^{注)} |
| 体重80kg未満 | | | | |
| 1サイクル目 | 1日目 | 350mg | 50mL/時 | 75mL/時 |
| | 2日目 | 700mg | 50mL/時 | 75mL/時 |
| | 8日目 | 1,050mg | 85mL/時 | |
| | 15日目、22日目 | 1,050mg | 125mL/時 | |
| 2サイクル目以降 | 1日目、15日目 | 1,050mg | 125mL/時 | |
| 体重80kg以上 | | | | |
| 1サイクル目 | 1日目 | 350mg | 50mL/時 | 75mL/時 |
| | 2日目 | 1,050mg | 35mL/時 | 50mL/時 |
| | 8日目 | 1,400mg | 65mL/時 | |
| | 15日目 | 1,400mg | 85mL/時 | |
| | 22日目 | 1,400mg | 125mL/時 | |
| 2サイクル目以降 | 1日目、15日目 | 1,400mg | 125mL/時 | |

注) Infusion reaction が認められない場合は、投与開始2時間後に投与速度を上げることができる。

ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)

5. 投与前の準備

② ラズクルーズ®

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240mg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。

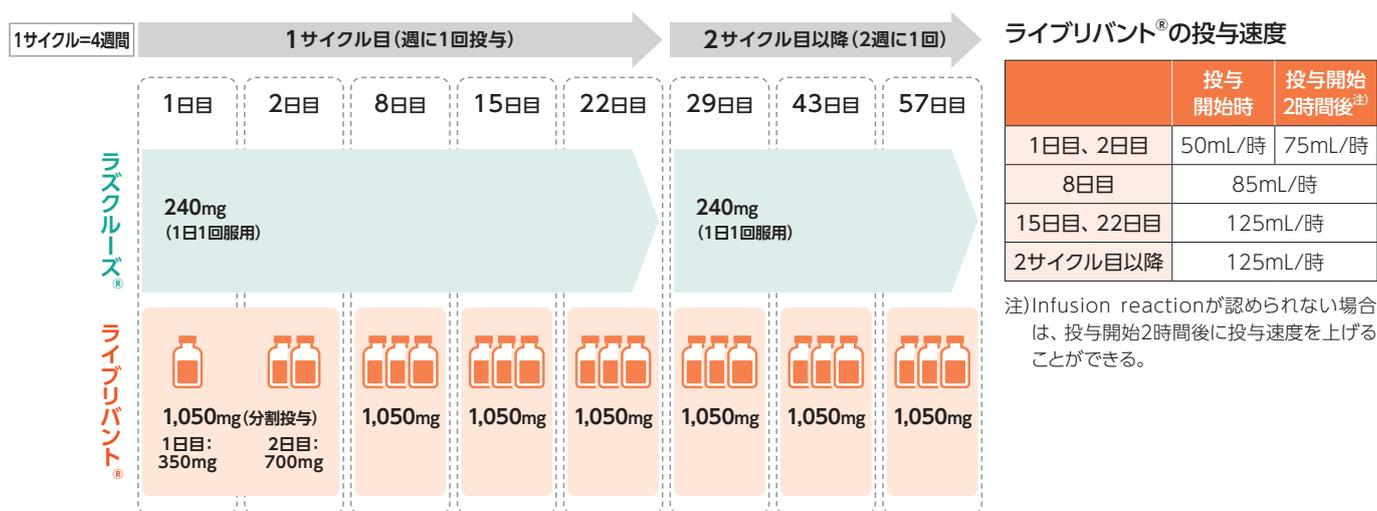
ラズクルーズ®電子添文 2025年3月作成(第1版)

(2) 投与スケジュール

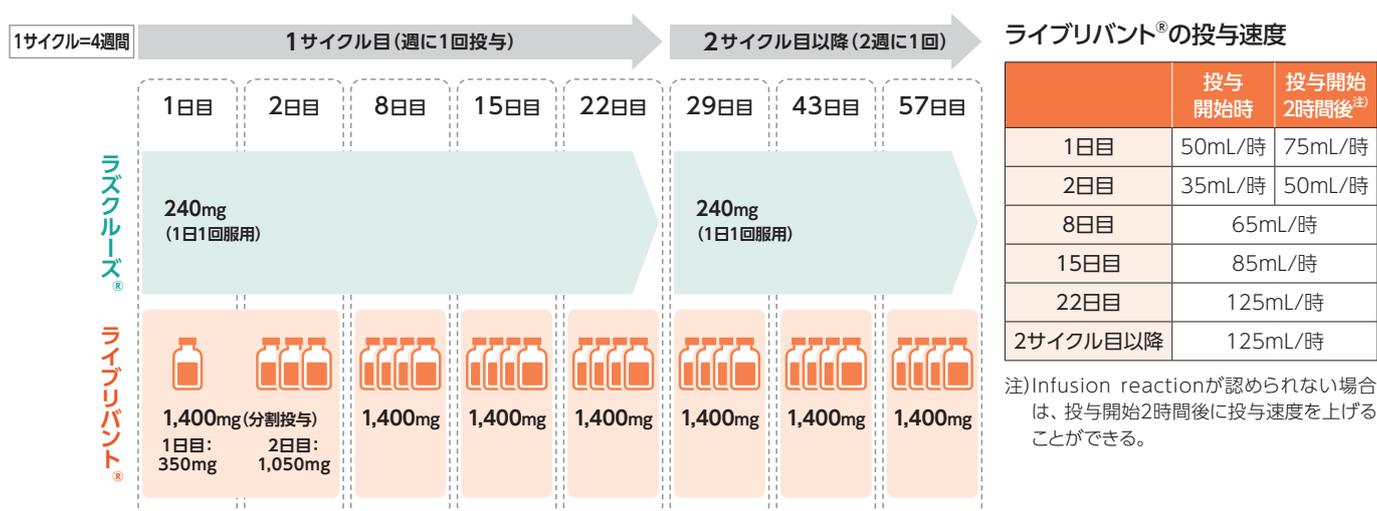
ライブリバント®・ラズクルース®の併用時の投与スケジュールは以下のとおりです。

(参考)国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験、MARIPOSA試験)では、ライブリバント®投与開始前15分以内にラズクルース®を投与しています。

● 体重80kg未満の場合



● 体重80kg以上の場合



なお、ライブリバント®投与によるInfusion reactionを軽減させるために、ライブリバント®投与前に、1サイクル目の第1日目及び第2日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じてH₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与してください。1サイクル目の第8日目以降は、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤、H₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与してください(13~14ページ参照)。

5. 投与前の準備

(3) ライブリバント[®] 投与前の準備と調製

調製前の確認

調製前には必要なバイアル数の準備と、以下の確認をしてください。

必要バイアル数の準備

- 体重に基づいて決定された本数を用意する

バイアル中の液体色の確認

- 無色～微黄色の液体であるか(変色又は微粒子が認められた場合は使用しない)を確認する

輸液バッグの確認

- ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン又はポリオレフィン混合物製であるかを確認する

調製時に用意するもの

希釈液をご準備ください。

希釈液

- 250mLの5%ブドウ糖注射液又は0.9%生理食塩液の輸液バッグ

点滴投与セット

点滴投与セットをご準備ください。

- 輸液ポンプ
- 投与セット：滅菌されたピロジェンフリー(エンドトキシンフリー)の低蛋白結合性のポリエーテルスルホン製インラインフィルター又はナイロン製インラインフィルター(孔径0.2 μ m又は0.22 μ m)を備えたポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン又はポリエチレン製を用いる

ライブリバント[®]の調製方法

以下の手順でライブリバント[®] (以下本剤) を調製してください。

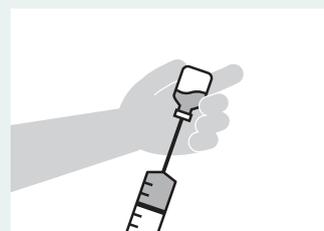
1

輸液バッグより、**2**で混和する本剤と同量の希釈液
(1バイアルにつき7mL) を抜き取り廃棄します。



2

各バイアル(本剤350mg/7mL)から、本剤7mLをそれぞれ
抜き取ります。



3

2で抜き取った本剤を輸液バッグに混和し、
最終容量を250mLにします。



投与前の準備

【注意】

- 本剤は、調製後室温保存する場合、溶液の調製開始後、10時間以内に投与完了する必要があります。

6. 投与中・投与開始後の確認事項

(1) 間質性肺炎に対する定期的な検査項目

間質性肺疾患があらわれることがあります。

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、観察を十分に行ってください。

また、必要に応じて、動脈血酸素分圧(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)、シアル化糖鎖抗原KL-6(KL-6)等の検査を行ってください。

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してください。

| 検査カテゴリー | 検査項目 |
|----------------|---|
| 画像検査 | 胸部単純X線写真、胸部CT |
| 肺機能検査(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(DLco) |
| 生化学的検査(必要に応じて) | シアル化糖鎖抗原KL-6(KL-6) |

ライブリバント[®]・ラズクルーズ[®] 共通

1. 警告(抜粋)

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。[8.2、9.1.1、11.1.2 参照(ライブリバント[®])] [8.1、9.1.1、11.1.1 参照(ラズクルーズ[®])]

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]

ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルーズ[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

| | ライブリバント [®] | ラズクルース [®] | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|----|----|-------|----|----------|--|----|----|----|-------|----|----------|
| 7. 用法及び用量 に関連する注意 (抜粋) | 副作用発現時の本剤の処置 間質性肺疾患 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #f4a460; color: white;">診断</th> <th style="background-color: #f4a460; color: white;">処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">疑い</td> <td style="text-align: center;">休薬する。</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">確定</td> <td style="text-align: center;">投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> | 診断 | 処置 | 疑い | 休薬する。 | 確定 | 投与を中止する。 | 副作用発現時の本剤の処置 間質性肺疾患 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #20a397; color: white;">診断</th> <th style="background-color: #20a397; color: white;">処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">疑い</td> <td style="text-align: center;">休薬する。</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">確定</td> <td style="text-align: center;">投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> | 診断 | 処置 | 疑い | 休薬する。 | 確定 | 投与を中止する。 |
| 診断 | 処置 | | | | | | | | | | | | | |
| 疑い | 休薬する。 | | | | | | | | | | | | | |
| 確定 | 投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | |
| 診断 | 処置 | | | | | | | | | | | | | |
| 疑い | 休薬する。 | | | | | | | | | | | | | |
| 確定 | 投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | |
| 8. 重要な基本的 注意 (抜粋) | 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(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、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、11.1.2 参照(ライブリバント[®])] [1.2、9.1.1、11.1.1 参照(ラズクルース[®])] | | | | | | | | | | | | | |
| 9. 特定の背景を 有する患者に 関する注意 (抜粋) | 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、11.1.2 参照(ライブリバント [®])] [1.2、1.3、8.1、11.1.1 参照(ラズクルース [®])] | | | | | | | | | | | | | |
| 11. 副作用(抜粋) | 11.1 重大な副作用 11.1.2 間質性肺疾患 肺臓炎(1.7%)、間質性肺疾患(0.9%)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 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] | | | | | | | | | | | | |

ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルース[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

6. 投与中・投与開始後の確認事項

(2) 静脈血栓塞栓症に対する定期的な検査項目

静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、予防、早期発見や早期治療等について最新のガイドライン等を参考にし、徴候及び症状の確認、四肢の重点的な理学的診察・検査及び呼吸状態の検査(パルスオキシメーター等)を行ってください。

また、患者に対して、徴候および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してください。

① 深部静脈血栓症が疑われた場合の検査¹⁾

| 検査カテゴリ | 検査項目 |
|--------|--|
| 採血 | Dダイマー |
| 画像検査 | 下肢静脈エコー* 肺動脈の大血管に対して：全身造影CT(胸部～下肢) 肺末梢循環に対して：肺血流スキャン(+肺換気スキャン) |

*下肢静脈エコーは深部静脈血栓症の診断には必要不可欠な検査だが、実施者のテクニックにより、診断率が変化する可能性があるため、熟練したスタッフによる施行が望ましい。

② 肺塞栓が疑われた場合の検査¹⁾

上記①に加え、以下検査の実施を検討してください。

| 検査カテゴリ | 検査項目 |
|--------|---------------------|
| 肺機能検査 | 血液ガス分析 |
| 画像検査 | 胸部レントゲン写真 心エコー検査 |
| 心電図検査 | |

投与中・投与開始後の
確認事項

ライブリバント[®]・ラズクルーズ[®] 共通

1. 警告(抜粋)

1.4 アミバンタマブ(遺伝子組換え)とラゼルチニブの併用投与により、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。[7.3、8.3、9.1.2、11.1.4 参照(ライブリバント[®])] [7.1、8.2、9.1.2、11.1.2 参照(ラズクルーズ[®])]

ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルーズ[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)平成19年6月(令和3年4月改定)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240127.pdf> [2024年9月12日閲覧]

| | ライブリバント[®] | ラズクルーズ[®] | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--|--|----|-------------------------------------|------------------------|---------------------------|----------|---|----|----|-------------------------------------|------------------------|---------------------------|--|
| 7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋) | <p>7.3 ラゼルチニブ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、8.3、9.1.2、11.1.4 参照]</p> <p>副作用発現時の本剤の処置 静脈血栓塞栓症(ラゼルチニブとの併用時)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">状況</th> <th style="text-align: center;">処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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)</td> <td>発現した事象が臨床的に安定するまで休薬する。</td> </tr> <tr> <td>抗凝固剤による治療中に静脈血栓塞栓症が再発した場合</td> <td>投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> | 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。 | 抗凝固剤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。 | <p>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]</p> <p>副作用発現時の本剤の処置 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)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">状況</th> <th style="text-align: center;">処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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)</td> <td>発現した事象が臨床的に安定するまで休薬する。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> | 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。 |
| 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。 | | | | | | | | | | | | | |
| 抗凝固剤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。 | | | | | | | | | | | | | |
| 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。 | | | | | | | | | | | | | |
| 8. 重要な基本的注意 (抜粋) | <p>ライブリバント[®]8.3及びラズクルーズ[®]8.2 アミバンタマブ(遺伝子組換え)とラゼルチニブ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、7.3、9.1.2、11.1.4 参照(ライブリバント[®])] [1.4、7.1、9.1.2、11.1.2 参照(ラズクルーズ[®])]</p> | | | | | | | | | | | | | |
| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋) | <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者 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、7.3、8.3、11.1.4 参照(ライブリバント[®])] [1.4、7.1、8.2、11.1.2 参照(ラズクルーズ[®])]</p> | | | | | | | | | | | | | |
| 11. 副作用 (抜粋) | <p>11.1 重大な副作用 11.1.4 静脈血栓塞栓症 肺塞栓症(4.6、7.8%)^{*1}、深部静脈血栓症(4.0、5.5%)^{*1}等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[1.4、7.3、8.3、9.1.2 参照]</p> <p>^{*1} 本剤を化学療法と併用投与した臨床試験(NSC3001試験)における発現頻度、本剤をラゼルチニブと併用投与した臨床試験(NSC3003試験)における発現頻度の順に記載した。</p> | <p>11.1 重大な副作用 11.1.2 静脈血栓塞栓症 肺塞栓症(6.2%、1.4%)^{*2}、深部静脈血栓症(4.5%、1.4%)^{*2}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]</p> <p>^{*2} 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240mg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。</p> | | | | | | | | | | | | |

ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルーズ[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

6. 投与中・投与開始後の確認事項

(3) 副作用発現時の対処法

① 副作用発現時のライブリバント[®]とラスグルース[®]の減量について

ライブリバント[®]とラスグルース[®]の併用療法により副作用が発現した場合には、以下の表を参考に両剤を減量してください。

● 副作用発現時にライブリバント[®]とラスグルース[®]を減量する場合の投与量

ライブリバント[®]

| 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 |
|------------|---------|-------|-------|
| 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 |
| 1,400mg | 1,050mg | 700mg | |

ラスグルース[®]

| 初回投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 |
|---------|---------|--------|-------|
| 240mg/日 | 160mg/日 | 80mg/日 | 中止 |

② 副作用発現時のライブリバント[®]とラズクルース[®]の用量調節と対処法

ライブリバント[®]とラズクルース[®]の併用療法により副作用が発現時場合には、それぞれの有害事象に対応した用量調整を行い、対処してください。

● Infusion Reactionの発現時 ライブリバント[®]

| 重症度 [*] | 処置 |
|------------------|--|
| Grade 1及び2 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与を中断する。 ・ 症状が回復した場合、発現時の50%の投与速度で再開する。 ・ 再開後の30分間にinfusion reactionの症状が認められない場合、中断時の投与速度まで上げることができる。その後の2時間にinfusion reactionの症状が認められない場合、同日に予定されていた最高速度まで上げることができる。 ・ Grade 2のinfusion reactionによる投与中断・再開後にGrade 2のinfusion reactionが再発した場合、同日における投与は中止を検討する。 |
| Grade 3 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 同日における投与を中止する。 ・ 次回以降の投与可否は患者の状態に応じて判断し、投与速度はGrade 2の場合を参考に患者の状態に応じて判断する。 ・ Grade 3のinfusion reactionが再発した場合、投与を中止する。 |
| Grade 4 | 投与を中止する。 |

^{*}GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
詳細は35～42ページ参照

● 間質性肺疾患の発現時 ライブリバント[®] ラズクルース[®]

| 診断 | 処置 |
|----|----------|
| 疑い | 休薬する。 |
| 確定 | 投与を中止する。 |

詳細は50～52ページ参照

● 静脈血栓塞栓症の発現時(アミバンタマブ(遺伝子組換え)及びラゼルチニブの併用時)

| 状況 | 処置 |
|-------------------------------------|---|
| 臨床的に不安定な事象が発現時の場合 (例：呼吸不全、心機能障害) | 発現時の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、ラゼルチニブにおいては医師の判断により、同じ用量で投与を継続することもできる。 |

ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルース[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

6. 投与中・投与開始後の確認事項

● 皮膚障害又は爪の障害 ライブリバント[®] ラズクルース[®]

| 重症度 | 処置 | |
|------------------|--|---|
| | ライブリバント [®] | ラズクルース [®] |
| Grade 1 | 2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。 | |
| Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> ラゼルチニブとの併用時は、減量を検討する。 2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。 | <ul style="list-style-type: none"> 減量[*]を検討する。 2週間後に観察を行う。 |
| Grade 3 | <ul style="list-style-type: none"> Grade2以下に回復するまで休薬し、減量して投与を再開する。 ラゼルチニブとの併用時は休薬し、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。 | <ul style="list-style-type: none"> 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Grade2 以下に回復しない場合は投与を中止する。 |
| Grade 4 | 投与を中止する。 | <ul style="list-style-type: none"> 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。 |

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ラズクルース[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

※ラズクルース[®]との因果関係が強く疑われない場合、ライブリバント[®]を先に減量する

● その他の副作用 **ライブリバント[®]** **ラズクルーズ[®]**

| 重症度 | 処置 | |
|---------|--|---|
| | ライブリバント [®] | ラズクルーズ [®] |
| Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・休薬を検討する。1週間より後に改善した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ・ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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。 | <ul style="list-style-type: none"> ・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 | <ul style="list-style-type: none"> ・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 ・1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 ・4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 | <ul style="list-style-type: none"> ・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[*]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。 | <ul style="list-style-type: none"> ・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[*]し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 |

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ラズクルーズ[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

※ラズクルーズ[®]との因果関係が強く疑われない場合、ラズクルーズ[®]を再開した後にライブリバント[®]を減量して投与を再開する

6. 投与中・投与開始後の確認事項

(参考) 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験、MARIPOSA試験)における対処法¹⁾

本試験における用量変更ガイドランスは、以下のように設定されていました。なお、Infusion reaction、発疹に関連した有害事象、そう痒症、爪囲炎、口腔粘膜炎、肺毒性、心有害事象、肝機能検査異常、下痢、眼毒性、感覚異常、静脈血栓塞栓症イベントについては、本用量変更ガイドランスに加えて、別途対処法が設定されていました。

投与の中断

臨床的に重要な毒性のほとんどでは、投与中断及び用量変更を表1に従って行い、以下の検討を追加で行う。

- ・許容できない毒性の場合は治験薬を中断する。許容できない毒性がGrade 1以下又はベースラインの状態まで(ただし発疹、口腔粘膜炎、又は爪囲炎はGrade 2以下又はベースラインまで)回復した場合は再開してもよい。
- ・28日間を超えて治験薬を中断した場合は、治験薬を再開するときに表2に従って減量を検討する。
- ・いずれかの治験薬の投与の中断が臨床的に必要であると考えられる場合(例：中等度の毒性)、認められた毒性がラゼルチニブのみに関係すると強く疑われる場合を除き、アミバンタマブの投与を優先して中断する。
- ・両方の薬剤を中断する場合は、毒性から回復すれば片方又は両方の薬剤を再開できる。一般に、両方の薬剤を継続する場合は、アミバンタマブの次の投与の少なくとも7～14日前にラゼルチニブを再開して、単剤投与の安定性を確保にする。
- ・Cycle 2以降は、アミバンタマブの投与は7日を超えて延期できない。遅延した投与はスキップし、次の予定来院時に投与する。

表1：グレードに基づく毒性による投与中断のガイドランス(Infusion reaction、肺毒性、下痢を除く)

| Grade ^a | 措置 ^b | 毒性からの回復後の用量変更 ^{c,d} |
|--------------------|--|--|
| 1 | なし | 現在の用量レベルで両方の薬剤を継続する。地域の基準に従い必要に応じて支持療法を考慮する。 |
| 2 | なし。又はアミバンタマブ(又は認められた毒性がラゼルチニブのみに関係すると強く疑われる場合、ラゼルチニブ)の中断又は減量を考慮する。 | 中断が28日未満の場合は、中断時の用量レベルで治験薬を再開するか又は減量を考慮する。 |
| 3又は4 | アミバンタマブ及びラゼルチニブを中断する。 | メディカルモニターと協議後に、中断した薬剤を中断時の用量レベルで再開するか又は薬剤の減量を考慮する。 |

a. National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Eventsバージョン5.0に基づく。

b. 全ての毒性について、必要に応じて治験実施計画書に従った支持療法を考慮する。

c. 回復は以下の通り定義する：Grade 1以下又は被験者のベースライン状態へ戻ること(ただし、発疹、口腔粘膜炎、又は爪囲炎は、Grade 2以下又はベースラインまで戻ること)。

d. 静脈血栓塞栓症イベントに対して減量は必要ない。安定し、治療を行ったGrade 3以下の肺塞栓症及び深部静脈血栓症に対して当初控えた治験薬投与は、治験責任(分担)医師の判断で再開できる。

減量

治験薬中断・回復の後に減量を必要とする毒性が認められた場合は、表2に示したとおり、認められた毒性がラゼルチニブのみに関係すると強く疑われる場合を除いて、アミバンタマブの用量を優先して減量する。認められた毒性がラゼルチニブのみに関係すると強く疑われる場合には、ラゼルチニブを減量できる。

アミバンタマブとラゼルチニブの併用療法では、抗EGFR活性が増加した可能性があるため、毒性が認められた場合は、迅速に(積極的な)減量を行ってもよい。毒性から回復した場合、又は支持療法でコントロールが改善した場合は、以後、減量した用量を以前の用量まで増量してもよい。

アミバンタマブの中断を決定した場合はラゼルチニブを240mg(用量レベル5)まで増量し、以後必要に応じて160mgまで減量してもよい。症状が改善し、併用投与が被験者の最善の利益となると考えられた場合は、アミバンタマブを再開してもよい。2回連続してアミバンタマブ投与を中断する場合には、メディカルモニターと協議する。

表2：アミバンタマブ・ラゼルチニブ併用投与における推奨用量減量

| 併用量レベル | アミバンタマブ | | ラゼルチニブ ^a |
|---------|-------------|-------------|---------------------|
| | 被験者<80kg | 被験者≥80kg | |
| 1(初回用量) | 1,050mg Q2W | 1,400mg Q2W | 240mg(3錠) |
| 2 | 700mg Q2W | 1,050mg Q2W | 240mg(3錠) |
| 3 | 700mg Q2W | 1,050mg Q2W | 160mg(2錠) |
| 4 | 350mg Q2W | 700mg Q2W | 160mg(2錠) |
| 5 | 中断 | 中断 | 240mg(3錠) |

Q2W=2週ごと(例、各28サイクルのDay 1及びDay 15)

a. 表は指針を示すものである。これに対して、毒性がラゼルチニブに関連すると考えられる場合にはラゼルチニブを優先して減量できる。

● 国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)における検査スケジュール¹⁾

| 試験のフェーズ | スクリーニング | 投与(28日/サイクル) | | | | | | | | | | 投与終了時来院 ^{※2} | 追跡調査(来院/電話) | |
|-----------------------|---|---|--------------|----|----|----|-------|----|---------|----|-----------------|-----------------------|-------------|-----|
| | | サイクル1 | | | | | サイクル2 | | サイクル3以降 | | | | | |
| | | 1 | 2 | 8 | 15 | 22 | 1 | 15 | 1 | 15 | 15 | | | |
| 来院許容範囲(日) | -28~-1 | - | - | ±1 | ±1 | ±1 | ±1 | ±1 | ±1 | ±1 | ±2 | ±2 | +7 | ±14 |
| スクリーニング評価 | | | | | | | | | | | | | | |
| ECOG PS | ● | ● ^{※1} | | | | | | | | | | | ● | |
| 血液学的検査/血液生化学検査 | ● | ● ^{※1} | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | | ● | |
| 血清検査(HIV、HBV、HCV) | ● | | | | | | | | | | | | | |
| 凝固検査 | ● | 臨床的に必要な場合に実施 | | | | | | | | | | | | |
| 尿検査 | ● | 臨床的に必要な場合に実施 | | | | | | | | | | | | |
| 眼科検査 | ● | 臨床的に必要な場合に実施 | | | | | | | | | | | | |
| 妊娠検査 | ● | ● ^{※1} | 臨床的に必要な場合に実施 | | | | | | | | | | | |
| 有効性評価 | | | | | | | | | | | | | | |
| CT又はMRIによる腫瘍の画像検査 | ● | ランダム化から、疾患の進行がBICRIにより確認されるまで。最初の30ヵ月は8週(±1週)ごと、以後は12週(±1週)ごと。 | | | | | | | | | | | | |
| 脳MRI | ● | ランダム化から、疾患の進行がBICRIにより確認されるまで。スクリーニング時に脳転移の既往がある：ベースライン後脳MRIを最初の30ヵ月は8週(±1週)ごと、以後は12週(±1週)ごと。スクリーニング時に脳転移の既往がない：ベースライン後脳MRIを24週(±1週)ごと。 | | | | | | | | | | | | |
| 症状進行イベント | | | | | | | | | | | | | ● | |
| 生存/疾患状態 | | | | | | | | | | | | | | ● |
| 以後の抗癌治療 | | | | | | | | | | | | | | ● |
| 安全性評価 | | | | | | | | | | | | | | |
| 12誘導心電図 | ● | ● ^{※1} | | | | | | ● | | | 臨床的に必要な場合に実施 | | | |
| 心エコー図又はMUGA | ● | | | | | | | | | ● | サイクル4~: 3サイクルごと | | ● | |
| バイタルサイン ^{※3} | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| 身体所見 ^{※4} | ● | ● ^{※1} | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | | ● | |
| 有害事象(重篤又は非重篤) | 同意取得から治験薬最終投与30日後まで継続的に収集(治験薬と関係があると判断された場合、重篤な有害事象は30日超) | | | | | | | | | | | | | |

BICR=盲検化独立中央評価; CT=コンピュータ断層撮影; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; HBV=B 型肝炎ウイルス; HCV=C 型肝炎ウイルス; HIV=ヒト免疫不全ウイルス; MRI=磁気共鳴画像法; MUGA=マルチゲート収集法

※1: 治験薬初投与前72時間以内に行った場合、以後、この評価をサイクル1 Day 1に繰り返し行う必要はない。

※2: 治験薬の最終投与後30日以降に実施しなければならない妊娠可能な女性に対する投与終了時の妊娠検査を除いて、投与終了時来院の手順は、新しい抗癌剤治療が予定されている場合、治験薬の最終投与後30日以内に実施することができる。

※3: 心拍数、血圧、体温、呼吸数、酸素飽和度

※4: スクリーニング身体所見には、少なくとも、被験者の身長、体重、全身外観、及び皮膚、耳、鼻、喉、肺、心臓、腹部、四肢、筋骨格系、リンパ系、神経系の検査を含める。以後は症状に応じて、静脈血栓塞栓症の初期の徴候と症状についての評価、四肢の重点的な理学的診察・検査及び呼吸状態の検査(パルスオキシメーターなど)を実施する。また、スクリーニング時と各サイクルDay 1に体重を測定する。

1) 社内資料: アミバンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

7. 臨床試験の検査項目一覧(参考)

● 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験、MARIPOSA試験)における検査項目

| 臨床検査 | パラメータ | |
|-----------------------|--|---|
| 血液学的検査 | ヘモグロビン 血小板数 | 好中球絶対数 白血球数及び白血球分画 |
| 血液生化学検査 ^{※1} | マグネシウム カリウム カルシウム ナトリウム クレアチニン アルブミン | ビリルビン(総、直接、間接) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST) アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT) γ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT) アルカリホスファターゼ 乳酸脱水素酵素(LDH) |
| 尿検査 ^{※2} | 尿試験紙による検査 比重 pH 糖 タンパク 潜血 | ケトン体 ビリルビン ウロビリノーゲン 亜硝酸塩 白血球エステラーゼ |
| 凝固検査 ^{※3} | プロトロンビン時間(PT) | 活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT) 国際標準比(INR) |
| 血清学的検査 ^{※4} | 抗HIV抗体 HBsAg、B型肝炎ウイルス表面抗体(HBsAb)及びB型肝炎コア抗体(HBcAb) (HBV感染の既往がある被験者は、HBV DNA定量も行う必要がある) 抗HCV抗体 (HCV感染の既往がある被験者は、HCV RNA定量も行う必要がある) | |
| バイタルサイン | 心拍数、血圧、体温、呼吸数、酸素飽和度 | |
| 身体検査 | 身長、体重、全身外観、皮膚、耳、鼻、喉、肺、心臓、腹部、四肢、筋骨格系、リンパ系、神経系の各検査を最低限含む | |

※1：スクリーニング時に、治験責任(分担)医師の判断で直接及び間接ビリルビン検査を実施してもよい。投与期間中に、総ビリルビン値が正常である場合、直接及び間接ビリルビン検査は必要ない。総ビリルビン値が異常である場合は、直接又は間接ビリルビン検査が必要である。

※2：尿検査により細菌及び白血球(亜硝酸塩、白血球エステラーゼ陽性)が明らかになるか、それ以外の理由で感染が疑われる場合、ランダム化前に尿路感染を除外するため、尿培養検査を実施しなければならない。

※3：INR及びaPTTが必要である。臨床検査機関が日常的に実施していない場合、PTは省略できる。

※4：B型肝炎ウイルス表面抗体は任意である。

8. 注意すべき副作用とその対策

ライブリバント[®]及びラズグルース[®]の医薬品リスク管理計画書における「重要な特定されたリスク」、及び「重要な潜在的リスク」は以下のとおりです。

| | ライブリバント [®] 安全性検討事項 | ラズグルース [®] 安全性検討事項 |
|---------------------|---|--|
| ① Infusion reaction | 重要な特定されたリスク | — |
| ② 間質性肺疾患 | 重要な特定されたリスク | 重要な特定されたリスク |
| ③ 静脈血栓塞栓症 | 重要な特定されたリスク (ラズグルース [®] 併用時) | 重要な特定されたリスク (ライブリバント [®] 併用時) |
| | 重要な潜在的リスク (ラズグルース [®] 併用時を除く) | 重要な潜在的リスク (ライブリバント [®] 併用時を除く) |
| ④ 動脈血栓塞栓症 | 重要な潜在的リスク (ラズグルース [®] 併用時) | 重要な潜在的リスク (ライブリバント [®] 併用時) |
| ⑤ 重度の皮膚障害 | 重要な特定されたリスク | 重要な特定されたリスク |
| ⑥ 重度の下痢 | 重要な潜在的リスク | 重要な特定されたリスク |
| ⑦ 肝機能障害 | — | 重要な特定されたリスク |
| ⑧ 体液貯留 | 重要な潜在的リスク | — |
| ⑨ 心不全 | — | 重要な特定されたリスク |
| ⑩ 角膜障害 | — | 重要な潜在的リスク |
| ⑪ 重度の肝機能障害患者への使用 | — | 重要な潜在的リスク |
| ⑫ 胚・胎児毒性 | 重要な潜在的リスク | 重要な潜在的リスク |

8. 注意すべき副作用とその対策

① Infusion Reaction **ライブリバント®**

1) 概要

症状

- Infusion reactionは、ライブリバント®の投与中や投与後にみられるアレルギー反応のような症状です。
- 初めてライブリバント®の点滴注射を受ける患者に多くみられ、点滴開始初日にあらわれることが多いとされています。
- ライブリバント®の2回目以降の投与では発現頻度は低下しますが、引き続き注意が必要です。

● 初期症状と主な症状

Infusion reactionの初期症状

発熱、悪寒、硬直、気管支痙攣、頭痛、発疹、そう痒、関節痛、低血圧又は高血圧 など

顔面

潮紅 など

気管・肺

咳嗽
 呼吸困難 など

心臓

胸部不快感
 動悸 など

胃腸

悪心
 下痢 など

皮膚

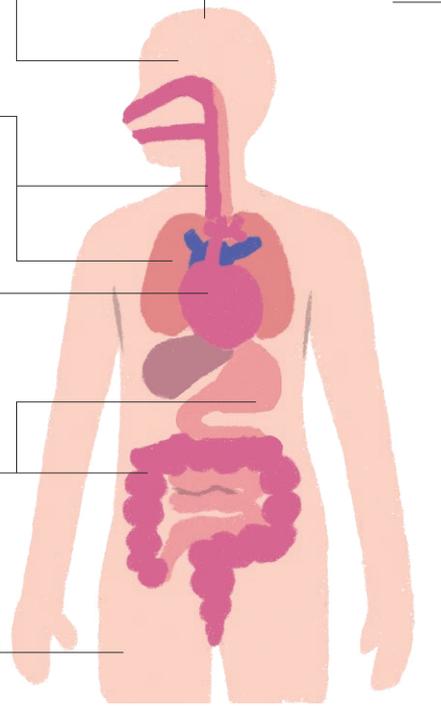
そう痒 発疹
 蕁麻疹 など

頭部

頭痛
 めまい など

全身症状

発熱
 ほてり
 悪寒
 発汗
 ふらつき
 意識障害
 起立性低血圧
 筋肉痛
 関節痛
 倦怠感 など



発症機序

ライブリバント®投与によるInfusion reactionが発現する詳細な機序は明らかになっていません。一般的に、Infusion reactionはモノクローナル抗体治療に関連した注入反応とされ、抗原抗体反応の結果生じるサイトカインの関与が示唆されています¹⁾。

(参考)国際共同第I相試験(EDI1001試験、CHRYSALIS試験)のトランスレーショナル研究におけるアミバンタマブによる各種マーカーへの影響²⁾

Infusion reactionの発現例と非発現例において、サイトカイン放出症候群、肥満細胞脱顆粒、腫瘍崩壊症候群、補体活性化に関連するマーカーを比較した結果、アミバンタマブ投与によるInfusion reaction発現と各種マーカーに相関は認められませんでした。

<各種マーカー>

- ・ サイトカイン放出症候群：TNF- α 、IFN- γ 、IL-6
- ・ 肥満細胞脱顆粒：トリプターゼ、ヒスタミン
- ・ 腫瘍崩壊症候群：カルシウム、カリウム、尿酸、乳酸脱水素酵素
- ・ 補体活性化：血清補体価(CH₅₀)

<血清検体>

アミバンタマブを投与された患者における1サイクル目の1日目(アミバンタマブの投与開始時、投与開始2時間後、投与完了時)及び2日目(アミバンタマブの投与開始時、投与完了時)、Infusion reaction発現時の血清検体を用いた。

1)Lenz HJ. Oncologist. 2007; 12: 601-609.

2)Park K, et al. Lung Cancer. 2023; 178: 166-171.[利益相反：著者にはJanssenの社員が含まれる。]

8. 注意すべき副作用とその対策

2) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

本試験の全体集団及び日本人集団におけるInfusion reactionの発現割合は以下のとおりでした。

また、全体集団のAmi+Laz群421例において、Infusion reactionに関する重篤な例は9例(2.1%)、投与中止に至った例は19例(4.5%)、投与中断に至った例は229例(54.4%)、減量に至った例は3例(0.7%)が認められました。死亡に至った例は認められませんでした。

● Infusion reactionの発現割合¹⁾

全体集団

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=421) | | | | | |
|-------------------|------------------|-------------|-------------|-----------|----------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| Infusion reaction | 265 (62.9%) | 111 (26.4%) | 127 (30.2%) | 23 (5.5%) | 4 (1.0%) | 0 |

日本人集団

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=29) | | | | | |
|-------------------|-----------------|-----------|-----------|---------|---------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| Infusion reaction | 13 (44.8%) | 4 (13.8%) | 9 (31.0%) | 0 | 0 | 0 |

例数 (%) を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

- ・実際にInfusion reactionを発症した回数に関わらず、1回のみカウントされた
- ・被験者において最も重度のInfusion reactionがカウントされた

Ami+Laz: ライプリバント[®]+ラズクルーズ[®]

1) 社内資料: アミパンタマブ及びラゼセルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3003試験) (承認時評価資料)

3) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

本試験の全体集団において、Infusion reactionの初回発現までの期間中央値はAmi+Laz群で60.0(0~3,149)分でした。Ami+Laz群における初回投与時(1サイクルの1日目投与~8日目投与前まで)の発現割合は222/421例(52.7%)で、初回投与時(420例)のGrade別ではGrade 1が102例(24.3%)、Grade 2が102例(24.3%)、Grade 3が16例(3.8%)でした。

● Infusion reactionの発現時期別の割合¹⁾

全体集団

| サイクル/日目 | | 患者数* | Grade1 | Grade2 | Grade≥3 |
|----------|------|------|------------|------------|----------|
| 1サイクル目 | 1日目 | 420 | 102(24.3%) | 102(24.3%) | 16(3.8%) |
| | 2日目 | 405 | 6(1.5%) | 7(1.7%) | 0 |
| | 8日目 | 382 | 3(0.8%) | 1(0.3%) | 1(0.3%) |
| | 15日目 | 360 | 1(0.3%) | 1(0.3%) | 0 |
| | 22日目 | 353 | 3(0.9%) | 0 | 0 |
| 2サイクル目以降 | | 391 | 87(0.8%) | 85(0.8%) | 16(0.2%) |

例数(%)を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

※ 該当サイクル/来院中に治験薬投与を受けた被験者数

- ・実際にInfusion reactionを発症した回数に関わらず、1回のみカウントされた
- ・被験者において最も重度のInfusion reactionがカウントされた
- ・Infusion reaction発現率=(Infusion reactionの発現回数)/(ライブリバント®投与回数)

Ami+Laz: ライブリバント®+ラズグルーズ®

1) 社内資料: アミパンタマブ及びラゼセルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

8. 注意すべき副作用とその対策

本試験の日本人集団において、Infusion reactionの初回発現までの期間中央値はAmi+Laz群で57.5(20～3,149)分でした。

本試験の日本人集団において、Ami+Laz群でInfusion reactionが認められた被験者13例(44.8%)のうち、治験薬の初回投与時に発現した割合は9例(31.0%)、2回目以降の投与時(Cycle 1 Day 8投与以降)に発現した割合は7例(24.1%)でした。

日本人集団¹⁾

| サイクル/日目 | | 患者数 [※] | Grade1 | Grade2 | Grade≥3 |
|----------|------|------------------|----------|----------|---------|
| 1サイクル目 | 1日目 | 29 | 3(10.3%) | 6(20.7%) | 0 |
| | 2日目 | 29 | 0 | 0 | 0 |
| | 8日目 | 25 | 0 | 0 | 0 |
| | 15日目 | 22 | 0 | 0 | 0 |
| | 22日目 | 22 | 0 | 0 | 0 |
| 2サイクル目以降 | | 29 | 3(0.5%) | 9(1.4%) | 0 |

例数(%)を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

- ※ 該当サイクル/来院中に治験薬投与を受けた被験者数
- ・実際にInfusion reactionを発症した回数に関わらず、1回のみカウントされた
 - ・被験者において最も重度のInfusion reactionがカウントされた
 - ・Infusion reaction発現率=(Infusion reactionの発現回数)/(ライブリバント[®]投与回数)

Ami+Laz: ライブリバント[®]+ラズクルーズ[®]

1) 社内資料: アミパンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

4) 発現時の対処法

ライブリバント®の用量調節と対処法

| Grade※1 | ライブリバント® | | 対処法 |
|---------|----------|---|---|
| Grade 1 | 中断 | 回復した場合 発現時の50%の投与速度で再開 ・再開後の30分間にInfusion reactionの症状が認められない場合、中断時の投与速度まで上げることができる。 | |
| Grade 2 | 中断 | 回復した場合 ・その後の2時間にInfusion reactionの症状が認められない場合、同日に予定されていた最高速度まで上げることができる。 | Grade 2の再発 同日の投与は中止を検討 ・抗ヒスタミン薬 ・ステロイド |
| Grade 3 | 同日の投与は中止 | 回復した場合 ・次回以降の投与可否は患者の状態に応じて判断 ・投与速度はGrade 2を参考に患者の状態に応じて判断 | Grade 3の再発 投与中止 ・抗ヒスタミン薬 ・ステロイド ・その他、アナフィラキシーに準じた処置※2 |
| Grade 4 | 投与中止 | | |

ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)及び資料¹⁾より作成

※1: GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※2: 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験、MARIPOSA試験)²⁾では次の薬剤と蘇生装置を準備しておくことが規定されていました。

【薬剤】エピネフリン、気管支拡張薬、抗ヒスタミン剤(静脈内投与用)、コルチコステロイド(静脈内投与用)等

【蘇生装置】酸素吸入器、吸引装置を含む気道確保器具、除細動器等

注意すべき副作用とその対策

1) 下方智也, 安藤雄一. 医学のあゆみ. 2023; 285: 965-969.

2) 社内資料: アミバンタマブ及びラゼレルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

8. 注意すべき副作用とその対策

(参考)CTCAEにおけるGrading

ライブリバント®の電子添文はNCI-CTCAE v5.0に準じています。

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版 (CTCAE v5.0-JCOG)¹⁾

| 有害事象 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|---------------------------|--------------------------------------|---|--|---------------------|---------|
| Infusion related reaction | 軽度で一過性の反応； 点滴の中断を要さない； 治療を要さない | 治療または点滴の中断が必要。 ただし症状に対する治療 (例：抗ヒスタミン薬、NSAIDs、 麻薬性薬剤、静脈内輸液)には速 やかに反応する； ≤24時間の予防的投薬を要する | 遷延(例：症状に対する治 療及び/または短時間の点 滴中止に対して速やかに反 応しない)； 一度改善しても再発する； 続発症により入院を要する | 生命を脅かす； 緊急処置を要する | 死亡 |
| [定義]薬物または生物製剤の輸注に対する有害反応 | | | | | |

セミコロン(:)：「または」を意味する

(参考)CTCAEにおけるGradingの定義の原則¹⁾

| Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|--|--|--|---------------------|---------|
| 軽症； 症状がない、または軽度の症 状がある； 臨床所見または検査所見のみ； 治療を要さない | 中等症； 最小限/局所的/非侵襲的治 療を要する； 年齢相応の身の回り以外の 日常生活動作の制限 ^{*1} | 重症または医学的に重大であるが、た だちに生命を脅かすものではない； 入院または入院期間の延長を要する； 身の回りの日常生活動作の制限 ^{*2} | 生命を脅かす； 緊急処置を要する | AEによる死亡 |

セミコロン(:)：「または」を意味する

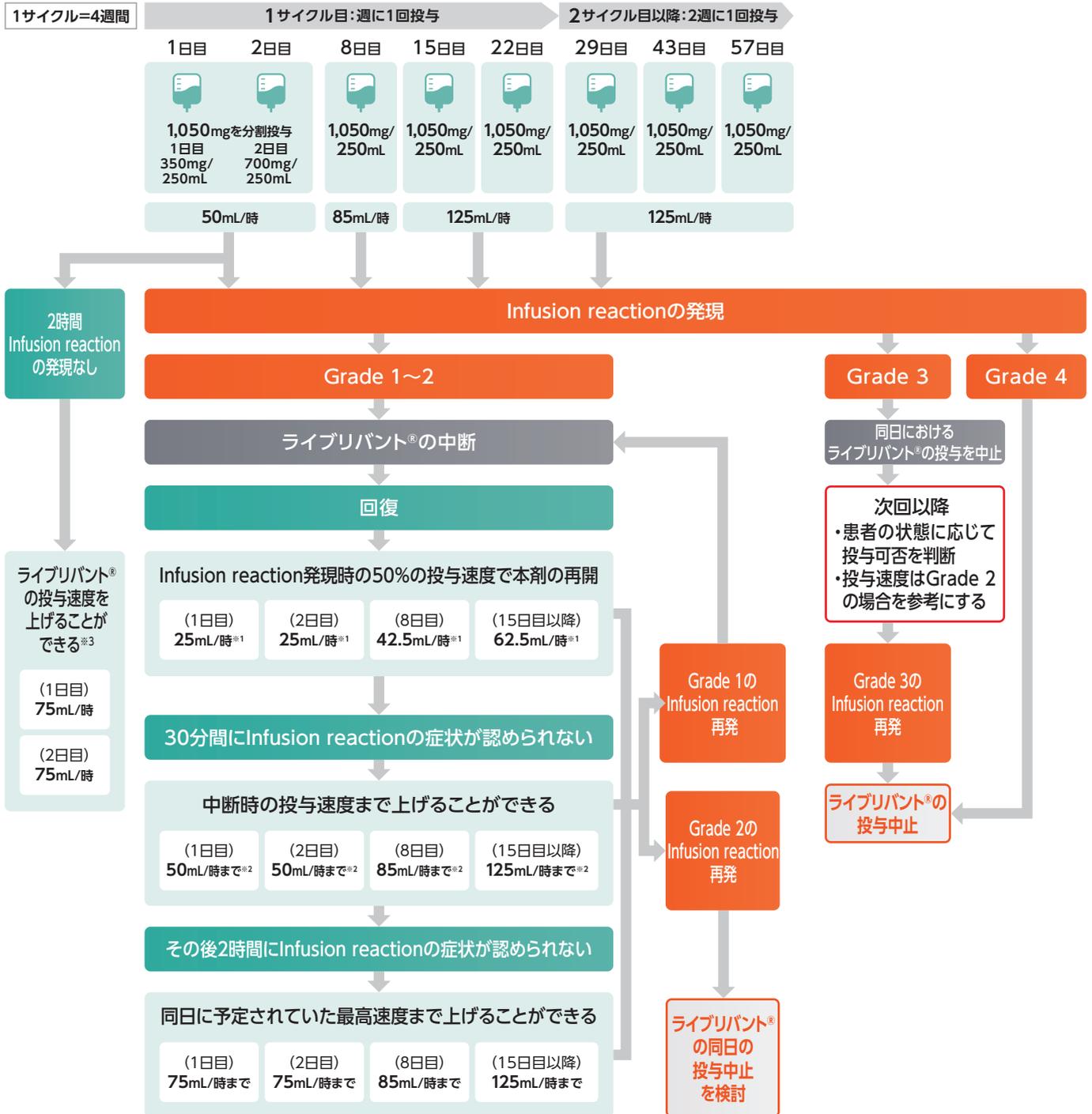
※1：身の回り以外の日常生活動作 (instrumental ADL)とは食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などを指す。

※2：身の回りの日常生活動作 (self care ADL)とは入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態を指す。

Infusion reaction発現時のライブリバント®の投与速度(通常の用法及び用量の場合)

投与によりInfusion reactionが発現した場合には、以下の図を参考にライブリバント®の投与速度を変更してください。

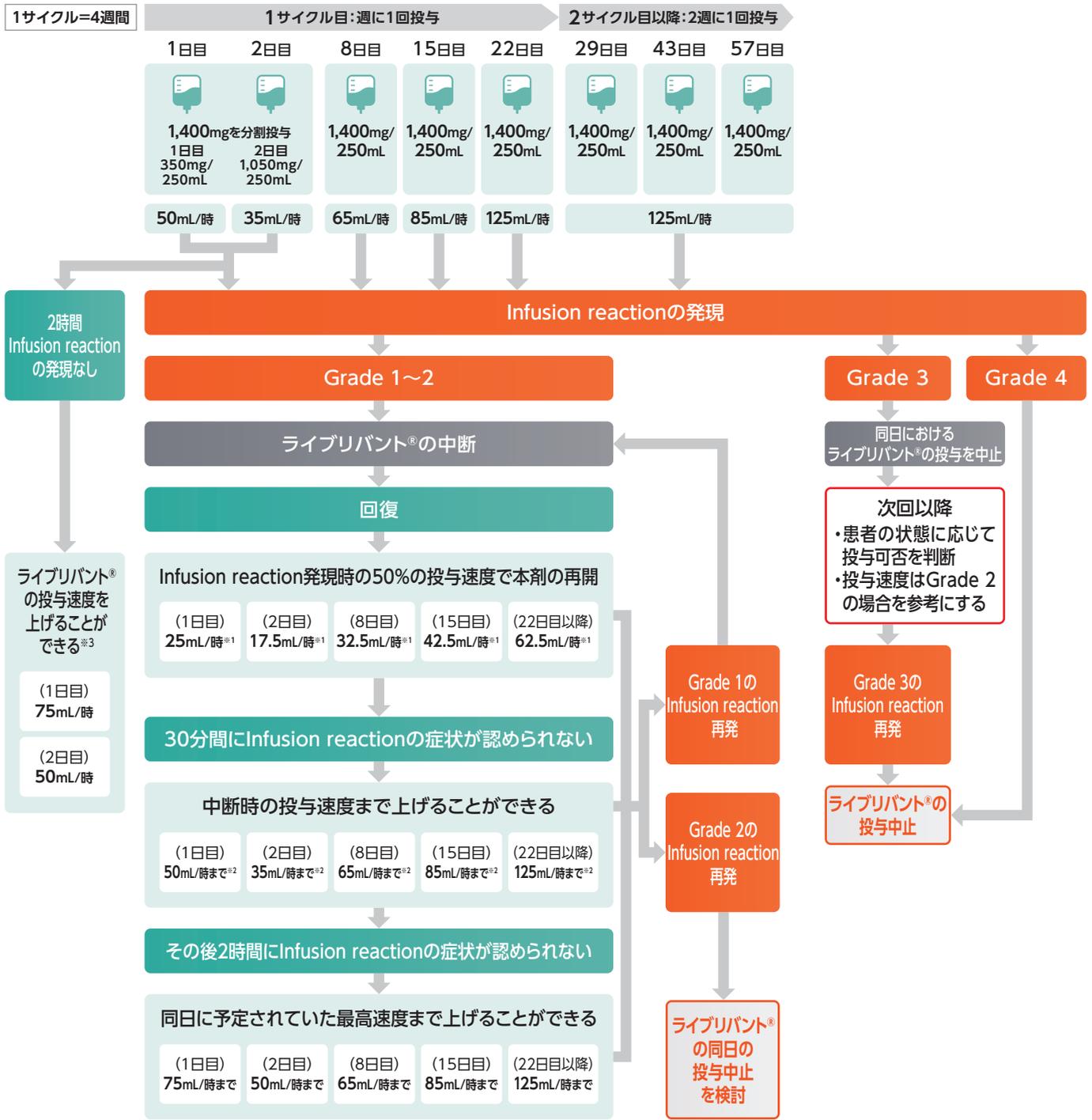
● 体重80kg未満の場合



※1: Grade 1のInfusion reactionが2回目に発現し回復した場合は、投与速度をさらに50%に落として再開してください。
 ※2: Grade 1のInfusion reactionが2回目に発現し回復した場合は、投与速度は再発時に中断した際の手速度まで上げることができます。
 ※3: 投与速度を上げた後も定期的に観察し、Infusion reactionが発現したら上記フローで対応してください。

8. 注意すべき副作用とその対策

● 体重80kg以上の場合



※1: Grade 1のInfusion reactionが2回目に発現し回復した場合は、投与速度をさらに50%に落として再開してください。
 ※2: Grade 1のInfusion reactionが2回目に発現し回復した場合は、投与速度は再発時に中断した際の速度まで上げることができます。
 ※3: 投与速度を上げた後も定期的に観察し、Infusion reactionが発現したら上記フローで対応してください。

ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)をもとに作図

ライブリバント®の用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるため、本剤投与前に、1サイクル目の第1日目及び第2日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じてH₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。1サイクル目の第8日目以降は、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤、H₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。[11.1.1 参照]

(参考) 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験、MARIPOSA試験)における対処法¹⁾

本試験において、Infusion reactionの管理及び発現時の対処法は、以下のように設定されていました。

- ・アミバンタマブ投与時は、治験実施スケジュールに規定のとおり、被験者を定期的に臨床的に観察する(投与開始前の評価を含む)。モニタリングには、心拍数、血圧、体温、呼吸数、及び酸素飽和度の測定を含める。
- ・特に初回投与時(Cycle1、Day1及び2)に、被験者に対し以下について指導する必要がある。
 - 1)初回投与時にInfusion reactionが認められる可能性
 - 2)予測される症状(悪寒、呼吸困難、胸部不快感、発熱、潮紅など)
 - 3)このような症状がみられたら看護スタッフに知らせなければならないこと
 - 4)Infusion reactionがアミバンタマブ投与よりも前に認められることはないこと。急性のInfusion reactionを示す早期徴候及び症状がないか、被験者を綿密に観察しなければならない。軽度の症状であっても、より重篤なグレードのInfusion reactionが起きないようにするため、以下の表に示すとおり治験治療を直ちに中断する。訓練を受けた治験実施医療機関の担当者が、Infusion reactionが生じた場合に治療介入を行う準備をしておく。蘇生に必要なリソース(エピネフリン、吸入気管支拡張薬、静脈内投与の抗ヒスタミン薬、静脈内投与のコルチコステロイドなどの薬剤、酸素、吸引装置を含む気道確保器具、除細動器などの医療機器)をすぐ利用できるようなしておかねばならない。

● Infusion reactionの管理

発熱、悪寒、硬直、気管支痙攣、頭痛、発疹、そう痒症、関節痛、低血圧又は高血圧、あるいは他の症状として発現する、Infusion reactionの初期症状が認められた被験者は、必要な場合はアミバンタマブ投与を中断し、下表に示した推奨事項に基づいて症状を管理しなければならない。アミバンタマブの初回投与(Cycle 1、Day 1及び2)では、より重度のInfusion reactionの発現を防ぐため、軽度の症状であっても投与の中断を考慮する。

| 毒性グレード*1 | 治療 | 以後の投与での前投薬又はその他の取るべき措置 |
|--|--|---|
| Grade 1 軽度の反応 | 症状が回復するまで医学的必要性に応じて被験者の観察を行う。初回投与(Cycle1Day1又はDay2)で生じた場合は、より重度の症状を防ぐため、早期の投与と中断を考慮する。投与を中断する場合は、Grade 2の中断ガイドランスに従うこと。 | 『アミバンタマブの前投薬』(40ページ参照)に従い、抗ヒスタミン薬、解熱薬、及びグルココルチコイド |
| Grade 2 軽度～中等度の反応： 治療又は投与を中断する。ただし、対症療法に速やかな反応が認められる。 | 投与を中断する 臨床的に必要な場合は、静脈内輸液を開始する。ジフェンヒドラミン50mg(又は同等薬)静脈内投与及び/又はパラセタモール(アセトアミノフェン)650～1,000mgを投与する。コルチコステロイド及び気管支拡張薬による治療、H1及びH2アンタゴニスト、制吐薬並びに酸素投与を考慮する。症状が回復するまで被験者を綿密に観察する。 Infusion reactionによる1回目の中断： 中断時の50%の速度で投与を再開する：30分後にInfusion reactionの徴候がみられない場合は、中断時の投与速度の100%まで速度を上げてよい。被験者を綿密に観察する。投与中断時に使用していた投与速度の100%で30分以上投与した後、IPPIのスケジュールに従って投与速度を上げることができる。 Infusion reactionによる2回目の中断： 当該来院時の以後の治験薬を中断し、中止を考慮する。ジフェンヒドラミン50mg静脈内投与又は同等薬を投与し、症状が回復するまで被験者を観察する。投与した治験薬の量はeCRFに記録しなければならない。2回目の中断後に投与を継続する場合は、2回目の中断時の50%の速度で投与を再開する。30分後にInfusion reactionの徴候がみられない場合は、中断時の投与速度の100%まで速度を上げてよい。被験者を綿密に観察する。投与中断時に使用していた投与速度の100%で30分以上投与した後、IPPIのスケジュールに従って投与速度を上げることができる。 | 『アミバンタマブの前投薬』(40ページ参照)に従い、抗ヒスタミン薬、解熱薬、及びグルココルチコイド 被験者に悪寒が認められた場合はmeperidine ^{*2} を考慮する。 |
| Grade 3 又は4 重度の反応 Grade3：遷延(すなわち、対症療法及び/又は短期間の投与中断に速やかに反応しない)。一度改善した後で症状が再発する。その他の後遺症(例：腎機能障害、肺浸潤)に入院が必要である。 Grade 4：生命が脅かされる。昇圧薬や人工呼吸器によるサポートが必要である。 | 投与を中止する。 生理食塩水の静脈内投与を開始する。気管支拡張薬、酸素投与が推奨される。1/1,000希釈のエピネフリン0.2～1mgの皮下投与又は1/10,000希釈のエピネフリン0.1～0.25mgの静脈内投与、及び/又はジフェンヒドラミン50mg静脈内投与とメチルプレドニゾン100mg静脈内投与(又は同等薬)を必要に応じて推奨する(必要に応じて他の薬剤)。 治験責任(分担)医師が、症状の再発がないと十分に判断するまで被験者を観察する。アナフィラキシー治療については、治験責任(分担)医師は治験実施医療施設のガイドラインに従う。遅発性の過敏症症状(例：投与後1週間以内の限局性又は全身性そう痒症の出現)が発現した場合は、必要に応じて対症療法を行ってもよい(例：経口抗ヒスタミン薬又はコルチコステロイド)。 | 症状の重症度に応じて、治験薬の永続的な中止を考慮する。以後の投与を継続する前に、メディカルモニターとの協議が必要である。 Grade 4：再投与しないこと |

eCRF=電子症例報告書、IPPI=治験薬調製指示書

*1 NCI-CTCAE v5.0に従った評価 *2 本邦未承認

1)アミバンタマブ及びラゼレチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

その対策
注意すべき副作用と

8. 注意すべき副作用とその対策

(参考) 国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)における前投与薬に関する規定¹⁾

本試験において、Infusion reactionのために必須及び任意のアミバンタマブ投与前投薬は表のとおりでした。

● アミバンタマブの前投与薬

| サイクル/日 | 薬剤 | 用量 | 投与経路 | アミバンタマブ投与前の推奨投与時間 |
|--------------------------|-------------------------|---|--------|-------------------|
| 必須の投与前投薬 ^{*1,2} | | | | |
| 1サイクル/1日目 1サイクル/2日目 | グルココルチコイド | デキサメタゾン10mg ^{*4} 又は メチルプレドニゾン40mg | IV又は経口 | 45～60分 |
| すべて | 抗ヒスタミン剤 | ジフェンヒドラミン25～50mg (又は同等の薬剤) | IV | 15～30分 |
| | | | 経口 | 30～60分 |
| すべて | 解熱薬 | パラセタモール(アセトアミノフェン) 650～1,000mg又は同等の薬剤 | IV | 15～30分 |
| | | | 経口 | 30～60分 |
| 任意の投与前投薬 ^{*1} | | | | |
| 1サイクル/8日目 及びそれ以降 | グルココルチコイド ^{*3} | デキサメタゾン10mg ^{*4} メチルプレドニゾン40mg | IV | 45～60分 |
| | | | 経口 | 60～90分 |
| 任意 | H ₂ 受容体拮抗剤 | ラニチジン50mg(又は同等の薬剤) | IV | 15～30分 |
| 任意 | 制吐薬 | オンダンセトロン8～16mg(又は同等の薬剤) | 経口又はIV | 15～30分 |

IV=静脈内

※1 上記表中の薬剤が使用できない場合、ガイドライン等に従い類似薬を同程度の用量で代替することができる。

※2 必須の薬剤が併用禁忌の患者は、治験担当医師が代替薬を探索すること。代替薬が上記の目的に適していない場合、患者は該当する薬剤を服用しなくてもよい。

※3 1サイクル/1日目、又は1サイクル/2日目にInfusion reactionが認められた患者には、臨床的に必要な場合、本剤投与前に、任意の投与前投薬のステロイドをCycle 1 Day 8から開始して投与してもよい。

※4 デキサメタゾンの推奨用量は10mg であり、9.8mg 未満であってはならない。

(参考) 国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)における任意の前投与薬の投与状況¹⁾

本試験において、Ami+Laz群でInfusion reactionの大部分が発現した1サイクルの1日目及び2日目に、任意の投与前投薬が行われた患者の割合は下表のとおりでした。

Ami+Laz: ライブリバント[®]+ラズクルーズ[®]

| アミバンタマブの投与時期 | 任意の投与前投薬 | |
|--------------|-----------------------|-----------|
| | 前投与薬 | 投与した患者の割合 |
| 1サイクルの1日目 | H ₂ 受容体拮抗剤 | 23.1% |
| | 制吐剤 | 35.7% |
| 1サイクルの2日目 | H ₂ 受容体拮抗剤 | 24.4% |
| | 制吐剤 | 36.5% |

1) アミバンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3003試験) (承認時評価資料)

| | | ライブリバント® | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|--|---------------|---------------|------------------------|--|------|-----|-------------|------|--|-------|------------------------|----------|--|--|--|--|--------|-----|-------|--------|--------|-----|-------|--------|--------|-----|---------|--------|--|-----------|---------|---------|--|----------|----------|---------|---------|--|----------|--|--|--|--|--------|-----|-------|--------|--------|-----|---------|--------|--------|-----|---------|--------|--|------|---------|--------|--|------|---------|---------|--|----------|----------|---------|---------|
| 6. 用法及び用量 (抜粋) | <p><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> 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> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 体重 | サイクル | 投与日 | 用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 80kg 未満 | 1サイクル目 | 1日目 | 350mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 2日目 | 700mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 8日目、15日目、22日目 | 1,050mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2サイクル目以降 | 1日目、15日目 | 1,050mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 80kg 以上 | 1サイクル目 | 1日目 | 350mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 2日目 | 1,050mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 8日目、15日目、22日目 | 1,400mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 2サイクル目以降 | 1日目、15日目 | 1,400mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7. 用法及び用量 に関連する 注意(抜粋) | <p>7.1 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるため、本剤投与前に、1サイクル目の第1日目及び第2日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じてH₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。1サイクル目の第8日目以降は、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤、H₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。[11.1.1 参照]</p> <p>7.2 調製後の希釈液を以下の速度で投与すること。</p> <p>本剤の投与量及び投与速度(ラゼルチニブとの併用の場合)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="text-align: center;">サイクル</th> <th rowspan="2" style="text-align: center;">投与日</th> <th rowspan="2" style="text-align: center;">投与量(/250mL)</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">投与速度</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">投与開始時</th> <th style="text-align: center;">投与開始2時間後^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">体重80kg未満</td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center;">1サイクル目</td> <td style="text-align: center;">1日目</td> <td style="text-align: center;">350mg</td> <td style="text-align: center;">50mL/時</td> <td style="text-align: center;">75mL/時</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2日目</td> <td style="text-align: center;">700mg</td> <td style="text-align: center;">50mL/時</td> <td style="text-align: center;">75mL/時</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">8日目</td> <td style="text-align: center;">1,050mg</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">85mL/時</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">15日目、22日目</td> <td style="text-align: center;">1,050mg</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">125mL/時</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2サイクル目以降</td> <td style="text-align: center;">1日目、15日目</td> <td style="text-align: center;">1,050mg</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">125mL/時</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">体重80kg以上</td> </tr> <tr> <td rowspan="5" style="text-align: center;">1サイクル目</td> <td style="text-align: center;">1日目</td> <td style="text-align: center;">350mg</td> <td style="text-align: center;">50mL/時</td> <td style="text-align: center;">75mL/時</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2日目</td> <td style="text-align: center;">1,050mg</td> <td style="text-align: center;">35mL/時</td> <td style="text-align: center;">50mL/時</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">8日目</td> <td style="text-align: center;">1,400mg</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">65mL/時</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">15日目</td> <td style="text-align: center;">1,400mg</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">85mL/時</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">22日目</td> <td style="text-align: center;">1,400mg</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">125mL/時</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2サイクル目以降</td> <td style="text-align: center;">1日目、15日目</td> <td style="text-align: center;">1,400mg</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">125mL/時</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | サイクル | 投与日 | 投与量(/250mL) | 投与速度 | | 投与開始時 | 投与開始2時間後 ^{注)} | 体重80kg未満 | | | | | 1サイクル目 | 1日目 | 350mg | 50mL/時 | 75mL/時 | 2日目 | 700mg | 50mL/時 | 75mL/時 | 8日目 | 1,050mg | 85mL/時 | | 15日目、22日目 | 1,050mg | 125mL/時 | | 2サイクル目以降 | 1日目、15日目 | 1,050mg | 125mL/時 | | 体重80kg以上 | | | | | 1サイクル目 | 1日目 | 350mg | 50mL/時 | 75mL/時 | 2日目 | 1,050mg | 35mL/時 | 50mL/時 | 8日目 | 1,400mg | 65mL/時 | | 15日目 | 1,400mg | 85mL/時 | | 22日目 | 1,400mg | 125mL/時 | | 2サイクル目以降 | 1日目、15日目 | 1,400mg | 125mL/時 |
| サイクル | 投与日 | 投与量(/250mL) | 投与速度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 投与開始時 | 投与開始2時間後 ^{注)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重80kg未満 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1サイクル目 | 1日目 | 350mg | 50mL/時 | 75mL/時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 2日目 | 700mg | 50mL/時 | 75mL/時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 8日目 | 1,050mg | 85mL/時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 15日目、22日目 | 1,050mg | 125mL/時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2サイクル目以降 | 1日目、15日目 | 1,050mg | 125mL/時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重80kg以上 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1サイクル目 | 1日目 | 350mg | 50mL/時 | 75mL/時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 2日目 | 1,050mg | 35mL/時 | 50mL/時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 8日目 | 1,400mg | 65mL/時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 15日目 | 1,400mg | 85mL/時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 22日目 | 1,400mg | 125mL/時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2サイクル目以降 | 1日目、15日目 | 1,400mg | 125mL/時 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

注) Infusion reaction が認められない場合は、投与開始2時間後に投与速度を上げることができる。

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)

注意すべき副作用と
その対策

8. 注意すべき副作用とその対策

| ライブリバント® | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|--|------------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|----|---------|---------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----|----|------------|--|---------|--|---------|----------|
| 7. 用法及び用量 に関連する 注意(抜粋) | <p>7.4 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、中断、休薬又は中止すること。</p> <p>副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>副作用発現時の投与量</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> <th>3段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,050mg</td> <td>700mg</td> <td>350mg</td> <td rowspan="4">中止</td> </tr> <tr> <td>1,400mg</td> <td>1,050mg</td> <td>700mg</td> </tr> <tr> <td>1,750mg</td> <td>1,400mg</td> <td>1,050mg</td> </tr> <tr> <td>2,100mg</td> <td>1,750mg</td> <td>1,400mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用発現時の本剤の処置</p> <p>Infusion reaction</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>重症度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 1及び2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・投与を中断する。 ・症状が回復した場合、発現時の50%の投与速度で再開する。 ・再開後の30分間にinfusion reactionの症状が認められない場合、中断時の投与速度まで上げることができる。その後の2時間にinfusion reactionの症状が認められない場合、同日に予定されていた最高速度まで上げることができる。 ・Grade 2のinfusion reactionによる投与中断・再開後にGrade 2のinfusion reactionが再発した場合、同日における投与は中止を検討する。 </td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・同日における投与を中止する。 ・次回以降の投与可否は患者の状態に応じて判断し、投与速度はGrade 2の場合を参考に患者の状態に応じて判断する。 ・Grade 3のinfusion reactionが再発した場合、投与を中止する。 </td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td>投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> | 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 | 1,400mg | 1,050mg | 700mg | 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | 重症度 | 処置 | Grade 1及び2 | <ul style="list-style-type: none"> ・投与を中断する。 ・症状が回復した場合、発現時の50%の投与速度で再開する。 ・再開後の30分間にinfusion reactionの症状が認められない場合、中断時の投与速度まで上げることができる。その後の2時間にinfusion reactionの症状が認められない場合、同日に予定されていた最高速度まで上げることができる。 ・Grade 2のinfusion reactionによる投与中断・再開後にGrade 2のinfusion reactionが再発した場合、同日における投与は中止を検討する。 | Grade 3 | <ul style="list-style-type: none"> ・同日における投与を中止する。 ・次回以降の投与可否は患者の状態に応じて判断し、投与速度はGrade 2の場合を参考に患者の状態に応じて判断する。 ・Grade 3のinfusion reactionが再発した場合、投与を中止する。 | Grade 4 | 投与を中止する。 |
| 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,400mg | 1,050mg | 700mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重症度 | 処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1及び2 | <ul style="list-style-type: none"> ・投与を中断する。 ・症状が回復した場合、発現時の50%の投与速度で再開する。 ・再開後の30分間にinfusion reactionの症状が認められない場合、中断時の投与速度まで上げることができる。その後の2時間にinfusion reactionの症状が認められない場合、同日に予定されていた最高速度まで上げることができる。 ・Grade 2のinfusion reactionによる投与中断・再開後にGrade 2のinfusion reactionが再発した場合、同日における投与は中止を検討する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 3 | <ul style="list-style-type: none"> ・同日における投与を中止する。 ・次回以降の投与可否は患者の状態に応じて判断し、投与速度はGrade 2の場合を参考に患者の状態に応じて判断する。 ・Grade 3のinfusion reactionが再発した場合、投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 4 | 投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11. 副作用(抜粋) | <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 Infusion reaction(57.2%)</p> <p>悪寒、悪心、呼吸困難、潮紅、胸部不快感、嘔吐等のinfusion reactionがあらわれることがある。多くの場合は、初回投与時に認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。[7.1 参照]</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)

5) 患者指導のポイント(初回投与直前の指導)

Infusion reactionは、発見が遅れた場合は重症化するリスクがあるため、一刻も早く見つけて適切に対処することが必要です。

Infusion reactionの初期症状を見逃さないために、ライブリバント®の初回投与の直前に以下の内容についてしっかり患者指導してください。

Infusion reactionの患者指導のポイント

- 以下のようなInfusion reactionの初期症状について説明してください。
初期症状：発熱、悪寒、硬直、気管支痙攣、頭痛、発疹、そう痒、関節痛、低血圧又は高血圧など
- Infusion reactionの重症化を防ぐために、気になる症状等があらわれた場合は速やかに医師や看護師に申し出るよう指導してください。

8. 注意すべき副作用とその対策

② 間質性肺炎 ライブリバント[®] ラズクルーズ[®]

1) 概要

症状

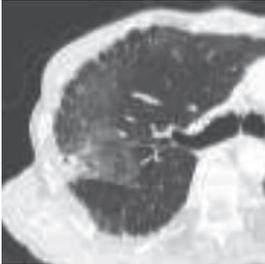
間質性肺疾患は、肺胞壁に炎症や線維化を生じ、酸素が取り込みにくくなり、低酸素血症をきたした状態です。症状が一時的で改善する場合がありますが、肺線維症に進行する場合があります。

● 主な症状¹⁾

- 呼吸困難、咳嗽(特に乾性咳嗽)、発熱 など
- 発疹を伴うこともある。

● 主な薬剤性間質性肺疾患の病型¹⁾

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

| | DAD (びまん性肺胞傷害) | OP (器質化肺炎) |
|--------|---|---|
| 胸部X線画像 |  |  |
| 所見 | EGFR阻害薬投与後、広範囲のすりガラス影～微細粒状影の出現を認めた。 | 抗PD-1抗体製剤投与後、右上肺野に新たな浸潤影の出現を認めた。 |
| 胸部CT画像 |  |  |
| 所見 | EGFR阻害薬投与後、非区域性に広がるすりガラス影のなかに牽引性気管支拡張がみられる。 | 抗PD-1抗体製剤投与後、胸部CTでは、胸膜に接する非区域性の浸潤影がみられる。 |

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)平成18年11月(令和元年9月改定)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf [2024年6月7日閲覧]

発症機序¹⁾

ライブリバント[®]及びラズクルース[®]の投与により間質性肺疾患が発現する詳細な機序は明らかになっていません。

一般的には、直接的細胞障害作用(薬剤自体、他の薬剤との相互作用、代謝の異常などによる薬剤の蓄積)と間接的細胞障害作用(アレルギーなど)の二つの機序が考えられていますが、最近では両者が混在した病態も推定されています。

直接的細胞障害作用

- ・ 抗悪性腫瘍薬のような細胞障害性薬剤によって肺の細胞自体が傷害を受けて生じるもの。
- ・ 薬剤を使用してから発症まで慢性(数週間～数年)に経過することが多い。

間接的細胞障害作用

- ・ 薬剤に対する免疫反応が原因と考えられるもの。
- ・ 多くは薬剤が抗原性を獲得し、肺障害を惹起する。
- ・ 薬剤使用后、比較的短期間(1～2週間程度)に発症する。

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)平成18年11月(令和元年9月改定)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf [2024年6月7日閲覧]

8. 注意すべき副作用とその対策

2) 早期発見のための注意事項

リスク因子

一般的に、以下のような薬剤性間質性肺疾患のリスク因子が考えられます。

● 薬剤性間質性肺疾患のリスク因子¹⁾

| | |
|--------|---|
| 患者側の因子 | ・人種差：欧米人や他のアジア人と比較し、日本人で重篤な薬剤性間質性肺疾患を起こしやすい。 ・既存の肺病変：既存の間質性病変は重要なリスク因子である。 ・その他：高齢、男性、喫煙、低肺機能、低栄養などがあるが薬剤によって異なる。 |
| 薬剤側の因子 | ・抗悪性腫瘍薬、関節リウマチ治療薬、漢方薬、抗不整脈薬などがある。 ・特に、EGFR阻害薬は致死的な間質性肺疾患を起こす可能性がある。 |

3) ライブリバント[®]とラズグルース[®]の併用療法時の注意

両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ます。定期的な症状の観察・検査・患者への注意喚起を実施してください。

● ライブリバント[®]とラズグルース[®]の併用療法開始前の確認

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うえで、投与の可否を慎重に判断する。

● 定期的な症状の観察

- 呼吸困難、咳嗽(特に乾性咳嗽)、発熱 など
- 発疹を伴うこともある。

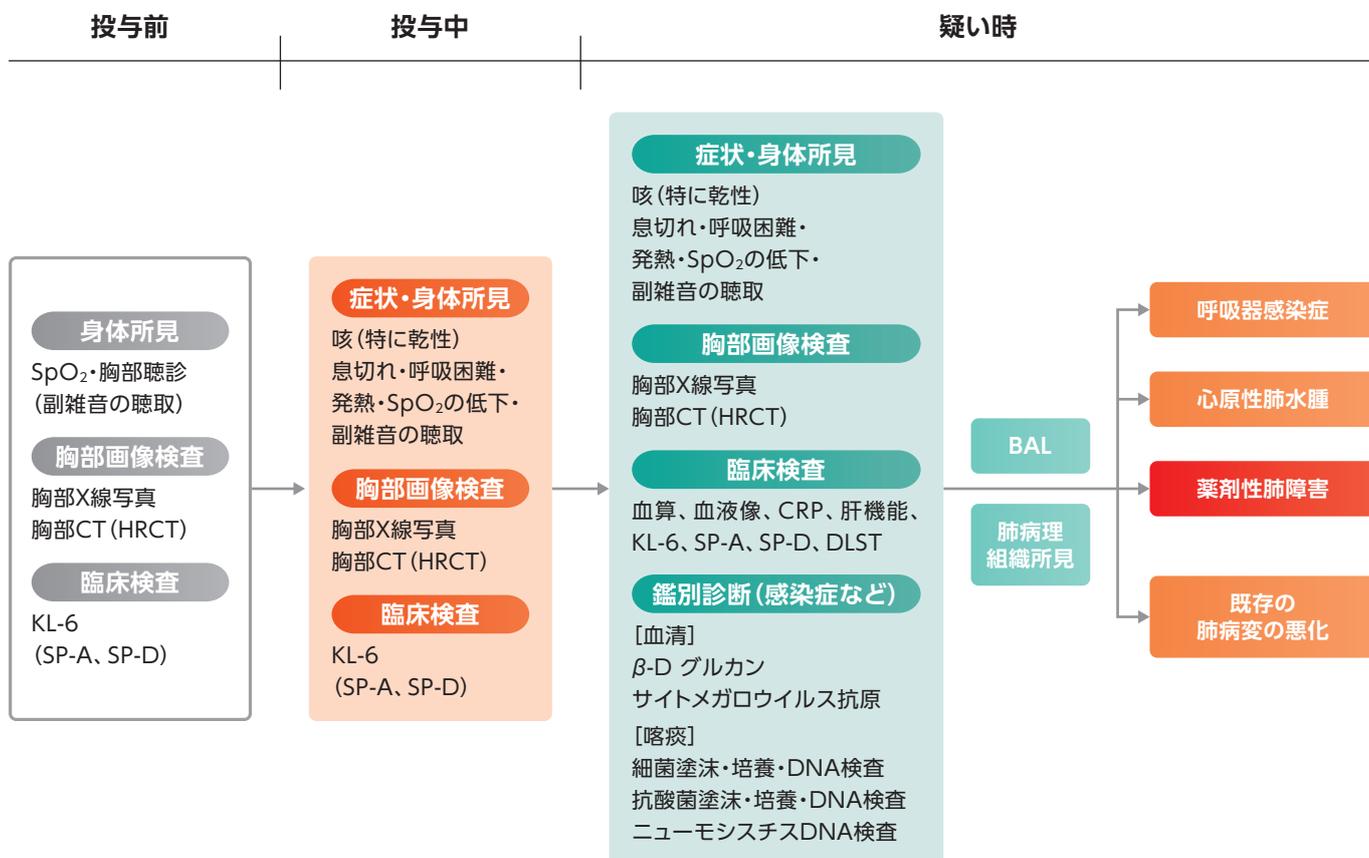
● 間質性肺疾患に対する定期的な検査項目

| 検査カテゴリー | 検査項目 |
|----------------|---|
| 画像検査 | 胸部単純X線写真、胸部CT |
| 肺機能検査(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(DLco) |
| 生化学的検査(必要に応じて) | シアル化糖鎖抗原KL-6(KL-6) |

● 患者への注意喚起

間質性肺疾患のような症状に気づいたら、すぐに(当日中に)医療機関に連絡するか受診するように指導する。

● (参考) 薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート¹⁾



注意すべき副作用とその対策

1) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 作成委員会(編) : 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版. メディカルレビュー社. 2018. p15

8. 注意すべき副作用とその対策

4) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

本試験における全体集団及び日本人集団の肺臓炎/間質性肺疾患に関連する有害事象の発現割合は、以下のとおりでした。また、全体集団のAmi+Laz群421例において、重篤な有害事象は12例(2.9%)、肺臓炎7例(1.7%)、間質性肺疾患5例(1.2%)が認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断されました。投与中止に至った有害事象は12例(2.9%)、肺臓炎7例(1.7%)、間質性肺疾患5例(1.2%)が認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断されました。投与中断に至った有害事象は肺臓炎1例(0.2%)が認められ、治験薬と関連ありと判断されました。減量に至った有害事象は認められませんでした。死亡に至った有害事象は肺臓炎1例(0.2%)が認められ、治験薬と関連ありと判断されました。全体集団のLaz群213例において、重篤な有害事象は6例(2.8%)、肺臓炎3例(1.4%)、間質性肺疾患3例(1.4%)が認められ、そのうち肺臓炎3例(1.4%)、間質性肺疾患2例(0.9%)が治験薬と関連ありと判断されました。投与中断、減量、及び死亡に至った有害事象は認められませんでした。

● 肺臓炎/間質性肺疾患に関連する有害事象の発現割合¹⁾

全体集団

| 有害事象 | Ami+Laz群(n=421) | | | | | |
|------------|-----------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 肺臓炎/間質性肺疾患 | 13(3.1%) | 2(0.5%) | 5(1.2%) | 4(1.0%) | 1(0.2%) | 1(0.2%) |

| 有害事象 | Laz群(n=213) | | | | | |
|------------|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 肺臓炎/間質性肺疾患 | 6(2.8%) | 3(1.4%) | 0 | 3(1.4%) | 0 | 0 |

| 有害事象 | Osi群(n=428) | | | | | |
|------------|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 肺臓炎/間質性肺疾患 | 13(3.0%) | 4(0.9%) | 3(0.7%) | 3(0.7%) | 1(0.2%) | 2(0.5%) |

日本人集団

| 有害事象 | Ami+Laz群(n=29) | | | | | |
|------------|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 肺臓炎/間質性肺疾患 | 1(3.4%) | 0 | 0 | 1(3.4%) | 0 | 0 |

| 有害事象 | Laz群(n=16) | | | | | |
|------------|------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 肺臓炎/間質性肺疾患 | 1(6.3%) | 1(6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 有害事象 | Osi群(n=32) | | | | | |
|------------|------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 肺臓炎/間質性肺疾患 | 2(6.3%) | 2(6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数(%)を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

- ・実際に肺臓炎/間質性肺疾患を発症した回数に関わらず、1回のみカウントされた
- ・被験者において最も重度の肺臓炎/間質性肺疾患がカウントされた

Ami+Laz: ライブリバント®+ラズクルーズ®

Osi: オシメルチニブ

1) 社内資料: アミバンタマブ及びラゼメルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

5) 発現時期¹⁾

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

肺臓炎/間質性肺疾患

| | 全体集団 | |
|------------------|------------------|----------------|
| | Ami+Laz群 (n=421) | Laz群 (n=213) |
| 発現例数 | 13例 (3.1%) | 6例 (2.8%) |
| 初回発現までの期間中央値(範囲) | 110.0(29~443)日 | 169.0(57~225)日 |

日本人集団のAmi+Laz群において認められた1例については、初回発現までの期間は43日でした。

Ami+Laz: ライブリバント®+ラズクルーズ®
Laz: ラズクルーズ®

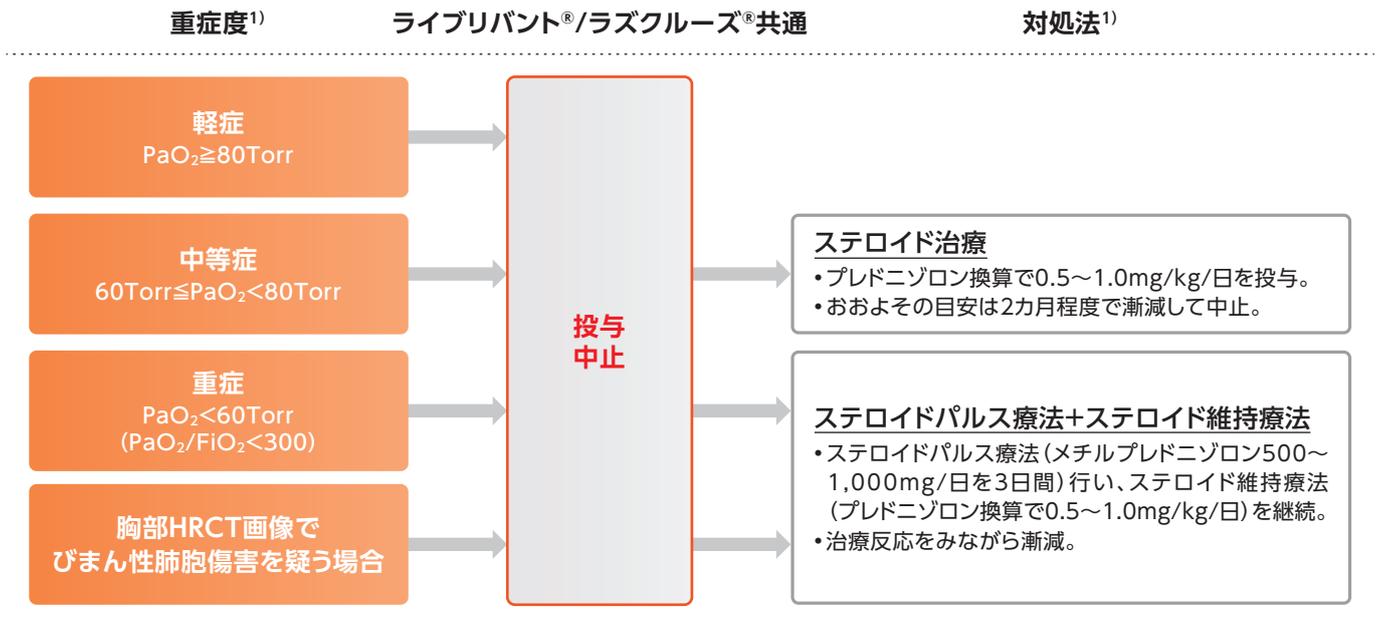
1) 社内資料: アミバンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3003試験) (承認時評価資料)

8. 注意すべき副作用とその対策

6) 発現時の対処法

ライブリバント[®]とラズクルーズ[®]の用量調節と対処法

投与により間質性肺疾患が発現した場合には、以下の表を参考に両剤を中止してください。また、対処法もあわせて行ってください。



ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルーズ[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)及び資料¹⁾より作成

(参考)CTCAEにおけるGrading

ライブリバント[®]及びラズクルーズ[®]の電子添文はNCI-CTCAE v5.0に準じています。

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版(CTCAE v5.0-JCOG)²⁾

| 有害事象 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|------------------------|-------------------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------|
| 肺臓炎 | 症状がない； 臨床所見または検査所見のみ； 治療を要さない | 症状がある； 内科的治療を要する； 身の回り以外の日常生活動作の制限 | 高度の症状； 身の回りの日常生活動作の制限； 酸素投与を要する | 生命を脅かす； 緊急処置を要する (例：気管切開や気管内挿管) | 死亡 |
| [定義] 肺実質の局所性またはびまん性の炎症 | | | | | |

セミコロン(;) : 「または」を意味する

注意すべき副作用とその対策

1) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 作成委員会(編) : 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版. メディカルレビュー社. 2018. p47, 48より作成

2) 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用 JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)

(参考) 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験、MARIPOSA試験)における対処法

本試験における間質性肺疾患又は肺臓炎が発現した場合の対処法は、以下のように設定されていました。

間質性肺疾患又は肺臓炎を含む、肺症状の新規発現もしくは増悪(例:呼吸困難)又は肺の有害事象を示唆する画像検査での異常が認められた場合は、治験薬を中断し、直ちに適切な治療管理を開始する。

癌性リンパ管症、肺塞栓症、感染症、アレルギー、心原性浮腫などの別の病因を除外するため、以下の評価を推奨する。

- ・呼吸状態及び運動耐容能の再評価に焦点を絞った詳細な病歴
- ・バイタルサインの十分な評価を含む集中的な身体診察(パルスオキシメトリを使用)
- ・胸部X線又はコンピュータ断層撮影(CT)検査(高解像度CTが望ましい)を含む規定外の画像検査
- ・必要に応じて、血液培養及び喀痰培養、非定型肺炎検査ならびにSARS-CoV-2検査を含む感染性疾患の評価
- ・血清アルブミン濃度を含む血液学的検査及びその他の臨床検査
- ・評価(可能であれば、生検、細胞数測定、培養を行うための気管支鏡検査を含む)のために呼吸器科医へ紹介
- ・必要な場合は心機能の評価

呼吸症状の他の原因が除外されたら、間質性肺疾患又は肺臓炎の診断を考慮し、治験薬を永続的に中止する。肺臓炎(Grade 2以上)の症状を有する被験者には、治験薬の投与を中断するとともに、地域のガイドラインに従ってステロイド投与を開始する。いずれかのGradeの間質性肺疾患又は肺臓炎が確認されたら、全ての治験薬を速やかに中止し、重篤な有害事象として報告する。間質性肺疾患又は肺臓炎と診断されない場合は、治験薬を再開してもよい。

8. 注意すべき副作用とその対策

ライブリバント[®] ・ ラズクルーズ[®] 共通

1. 警告 (抜粋)

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、11.1.2 参照(ライブリバント[®])] [8.1、9.1.1、11.1.1 参照(ラズクルーズ[®])]

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]

| | ライブリバント [®] | ラズクルーズ [®] | | | | | | |
|---------------------------|--|---|----|----|----|-------|----|----------|
| 7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋) | 副作用発現時の本剤の処置 間質性肺疾患 <table border="1"> <thead> <tr> <th>診断</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>疑い</td> <td>休業する。</td> </tr> <tr> <td>確定</td> <td>投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> | | 診断 | 処置 | 疑い | 休業する。 | 確定 | 投与を中止する。 |
| 診断 | 処置 | | | | | | | |
| 疑い | 休業する。 | | | | | | | |
| 確定 | 投与を中止する。 | | | | | | | |
| 8. 重要な基本的注意 (抜粋) | 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 (PaO₂)、動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂)、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、11.1.2 参照(ライブリバント[®])] [1.2、9.1.1、11.1.1 参照(ラズクルーズ[®])] | | | | | | | |
| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋) | 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、11.1.2 参照(ライブリバント [®])] [1.2、1.3、8.1、11.1.1 参照(ラズクルーズ [®])] | | | | | | | |
| 11. 副作用 (抜粋) | 11.1 重大な副作用 11.1.2 間質性肺疾患 肺臓炎(1.7%)、間質性肺疾患(0.9%)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 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] | | | | | | |

ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルーズ[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

注意すべき副作用とその対策

7) 患者指導のポイント

薬剤性間質性肺疾患は、急速に進行して重症化する可能性があるため、早期発見、早期対応が極めて重要です。そのため、ライブリバント®・ラズクルーズ®投与開始の際、患者又はその家族に以下の点を十分に説明してください。

<間質性肺疾患の患者指導のポイント>

● 間質性肺疾患についての注意喚起

- 薬剤性間質性肺疾患が生じる可能性があることを説明する。
- 早期発見・早期対応が重要なことを説明する。

● 初期症状と医療者への報告の重要性について

- 間質性肺疾患の初期症状を説明し、理解してもらうことで早期発見につなげる。
- 該当する症状に気づいたら、すぐに(当日中に)医療機関に連絡するよう指導する。

間質性肺疾患の注意喚起¹⁾

間質性肺疾患は急速に進行して重症化する可能性があるため、診断と処置を急ぐ必要があります。早期発見・早期対応につながるよう、ライブリバント®とラズクルーズ®の併用療法開始時に以下の内容について患者又はその家族にしっかり説明してください。

患者さんに対する説明内容

- お薬によって肺の炎症が起こる可能性があります。
- 急速に進行して重症になる可能性もあるので、早期発見・早期対応がとても重要です。

間質性肺疾患の初期症状¹⁾

以下のような初期症状に気づいたら、すぐに(当日中に)医療機関に連絡するよう指導してください。

患者さんに対する説明内容



息切れや息苦しさ



からぜき



発熱

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)平成18年11月(令和元年9月改定)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf [2024年6月7日閲覧]

8. 注意すべき副作用とその対策

3 静脈血栓塞栓症 ライブリバント[®] ラズグルース[®]

1) 概要

症状

- ・血栓症は、血栓で血管が突然閉塞する疾患です¹⁾。血栓症の症状は、どの部位の血管が閉塞するかによって異なりますが、ほぼ兆候もなく突然発症することが共通した特徴です¹⁾。
- ・静脈血栓塞栓症は、一連の病態である深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症の総称です²⁾。

深部静脈血栓症

- ・四肢の深筋膜より深部を走行する深部静脈に生じた血栓症を指します²⁾。
- ・上肢より下肢に生じやすく、血栓の存在部位により膝窩静脈を含み、より中枢側にある血栓は中枢型(近位型)、膝窩静脈より末梢の血栓は末梢型(遠位型)に分類されます²⁾。
- ・主な症状として、片側の下肢(まれに上肢)の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感がみられます¹⁾。

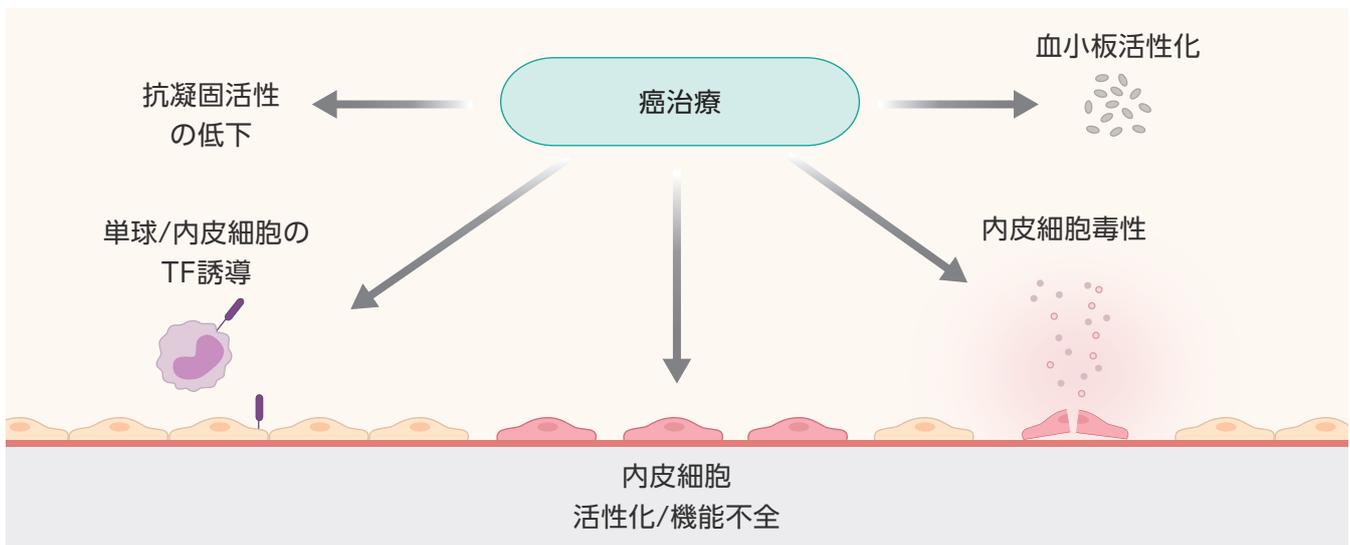
肺血栓塞栓症

- ・深部静脈血栓が遊離し、肺動脈へ流入することで発症します²⁾。
- ・急性肺血栓塞栓症の塞栓源の90%以上は下肢深部静脈あるいは骨盤内静脈に由来します²⁾。
- ・主な症状として、胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・咯血、ショック、意識消失がみられます¹⁾。

発症機序⁴⁾

ライブリバント[®]及びラズグルース[®]を含め、がん治療に関連した血栓症を引き起こすメカニズムは完全には解明されていませんが、以下の機序が推定されています。

- ・内皮細胞の活性化または破壊
- ・内因性抗凝固活性低下及び組織因子誘導による凝固能亢進
- ・直接的あるいは間接的な血小板活性化



1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)平成19年6月(令和3年4月改定)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240127.pdf> [2024年7月9日閲覧]

2)日本循環器学会/日本肺高血圧・肺循環学会.2025年改訂版肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Tamura.pdf. [2025年4月閲覧]

3)日本救急医学会：医学用語 解説集 肺血栓塞栓症 <https://www.jaam.jp/dictionary/dictionary/word/0311.html> [2024年7月9日閲覧]

4)Grover SP, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021; 41(4): 1291-1305.

2) 早期発見のための注意事項

ライブリバント®とラズクルーズ®の併用療法により、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ます。予防、早期発見や早期治療等について最新のガイドライン等を参考にし、徴候及び症状の確認、四肢の重点的な理学的診察・検査及び呼吸状態の検査(パルスオキシメーター等)を行ってください。患者に対して、徴候及び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してください。

● ライブリバント®・ラズクルーズ®投与開始前の確認

静脈血栓塞栓症の合併または既往歴の有無を確認したうえで、投与の可否を慎重に判断する。

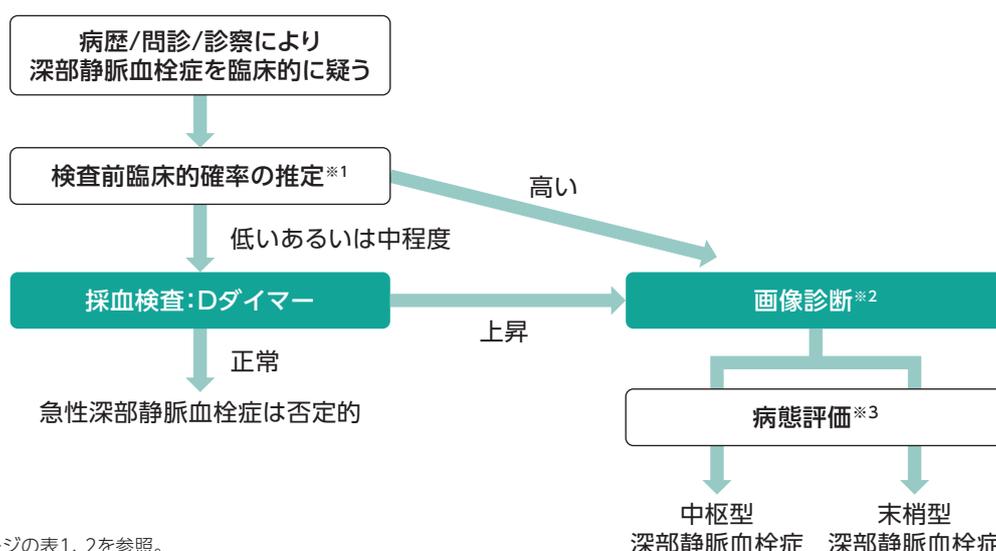
● リスク因子

静脈血栓塞栓症は、がん患者でのリスクが高い¹⁾ほか、長期臥床、脱水、多血症、肥満、妊娠、下肢骨折、下肢麻痺、心不全、ネフローゼ症候群、静脈血栓症の既往などを有した患者や先天性の血栓性素因を有する患者で発症しやすい可能性があります²⁾。

● 深部静脈血栓症の診断手順

- ・ 深部静脈血栓症は早期の治療により、重篤な病型である肺塞栓症への進展の予防と深部静脈血栓症の病態の改善が期待できるため、早期の診断が重要と考えられます¹⁾。
- ・ 急性深部静脈血栓症の確定診断は画像診断によって行います。下肢静脈超音波検査、及び造影CT検査が確定診断の標準的な画像検査となっており、特に下肢静脈超音波検査は、造影剤使用や放射線被曝を伴わないため非侵襲的であり、全下肢の下肢静脈超音波検査が一般的となっています³⁾。
- ・ 病歴、問診、診察より深部静脈血栓症を臨床的に疑った場合、疑診例のすべてに画像診断を施行するのではなく、検査前臨床的確率の推定を行い、またDダイマー値を参考に画像診断の必要性を検討する方針が効率的です³⁾。

急性深部静脈血栓症(DVT)の診断フローチャート³⁾



※1:詳細は次ページの表1、2を参照。

※2:下肢静脈超音波検査あるいは造影CT検査などを施設の実施体制に応じて検討する。

※3:血栓部位および性状を評価し、また呼吸・循環を評価し肺血栓塞栓症の合併の有無にも注意をする。

日本循環器学会/日本肺高血圧・肺循環学会. 2025年改訂版肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Tamura.pdf. [2025年4月閲覧]

1)山下侑吾. 血栓止血誌2023; 34(5): 572-578

2)厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)平成19年6月(令和3年4月改定)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240127.pdf> [2024年7月9日閲覧]

3)日本循環器学会/日本肺高血圧・肺循環学会. 2025年改訂版肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Tamura.pdf. [2025年4月閲覧]

8. 注意すべき副作用とその対策

● 表1 肺血栓塞栓症における検査前臨床的確率の評価法

| Wells スコア (原版) | | Wells スコア (簡易版) | | 改訂版ジュネーブ・スコア (原版) | | 改訂版ジュネーブ・スコア (原版) | |
|----------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|---|
| 肺血栓塞栓症あるいは深部静脈血栓症の既往 | 1.5 | 肺血栓塞栓症あるいは深部静脈血栓症の既往 | 1 | 肺血栓塞栓症あるいは深部静脈血栓症の既往 | 3 | 肺血栓塞栓症あるいは深部静脈血栓症の既往 | 1 |
| 心拍数>100/分 | 1.5 | 心拍数>100/分 | 1 | 心拍数75~94/分 | 3 | 心拍数75~94/分 | 1 |
| 最近の手術あるいは長期臥床 | 1.5 | 最近の手術あるいは長期臥床 | 1 | 心拍数95/分以上 | 5 | 心拍数95/分以上 | 2 |
| 血痰 | 1 | 血痰 | 1 | 1ヵ月以内の手術、骨折 | 2 | 1ヵ月以内の手術、骨折 | 1 |
| 活動性のがん | 1 | 活動性のがん | 1 | 血痰 | 2 | 血痰 | 1 |
| 深部静脈血栓症の臨床的徴候 | 3 | 深部静脈血栓症の臨床的徴候 | 1 | 活動性のがん | 2 | 活動性のがん | 2 |
| 肺血栓塞栓症以外の可能性が低い | 3 | 肺血栓塞栓症以外の可能性が低い | 1 | 一側の下肢痛 | 3 | 一側の下肢痛 | 1 |
| | | | | 下肢深部静脈拍動を伴う痛みと浮腫 | 4 | 下肢深部静脈拍動を伴う痛みと浮腫 | 1 |
| | | | | 66歳以上 | 1 | 66歳以上 | 1 |
| 臨床的確率 | | | | | | | |
| 3段階スコア | 低い | 0~1 | NA | 0~3 | 0~1 | | |
| | 中等 | 2~6 | NA | 4~10 | 2~4 | | |
| | 高い | ≥7 | NA | ≥11 | ≥5 | | |
| 2段階スコア | 低い | 0~4 | 0~1 | 0~5 | 0~2 | | |
| | 高い | ≥5 | ≥2 | ≥6 | ≥3 | | |

Gibson NS, et al. 2008¹⁾, Klok FA, et al. 2008²⁾, Wells PS, et al. 2000³⁾, Le Gal G, et al. 2006⁴⁾を参考に作表

● 表2 Wellsスコア (深部静脈血栓症用)

A

| Wells スコア (深部静脈血栓症用) | 点数 |
|-----------------------------------|----|
| 活動性のがん (6ヵ月以内治療や緩和的治療を含む) | 1 |
| 下肢の完全麻痺, 不全麻痺あるいは最近のギブス装着による固定 | 1 |
| 臥床安静3日以上または12週以内の全身あるいは部分麻酔を伴う大手術 | 1 |
| 下肢深部静脈分布に沿った圧痛 | 1 |
| 下肢全体の腫脹 | 1 |
| 腓腹部 (脛骨粗面の10cm下方) の左右差>3cm* | 1 |
| 症状のある下肢の圧痕性浮腫 | 1 |
| 表在静脈の側副血行路の発達 (静脈瘤でない) | 1 |
| 深部静脈血栓症の既往 | 1 |
| 深部静脈血栓症と同じくらい可能性のある他の診断がある | -2 |

スコアは≥3点：高確率、1~2：中確率、≤0：低確率を示す。

* 両下肢に症状がある患者には、より症状が強い下肢を用いる。

Reproduced with permission from JAMA. 2006; 295(2): 199-207. ⁵⁾

Copyright (2006) American Medical Association. All rights reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies

B

| Wells スコア (深部静脈血栓症用) | 点数 |
|----------------------|----|
| 低可能性スコア | ≤1 |
| 高可能性スコア | ≥2 |

Geersing, et al. 2014⁶⁾を参考に作表

日本循環器学会/日本肺高血圧・肺循環学会. 2025年改訂版 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Tamura.pdf. [2025年4月閲覧]

1) Gibson NS, et al. Thromb Haemost. 2008; 99(1): 229-234.

2) Klok FA, et al. Arch Intern Med. 2008; 168(19): 2131-2136.

3) Wells PS, et al. Thromb Haemost. 2000; 83(3): 416-420.

4) Le Gal G, et al. Ann Intern Med. 2006; 144(3): 165-171.

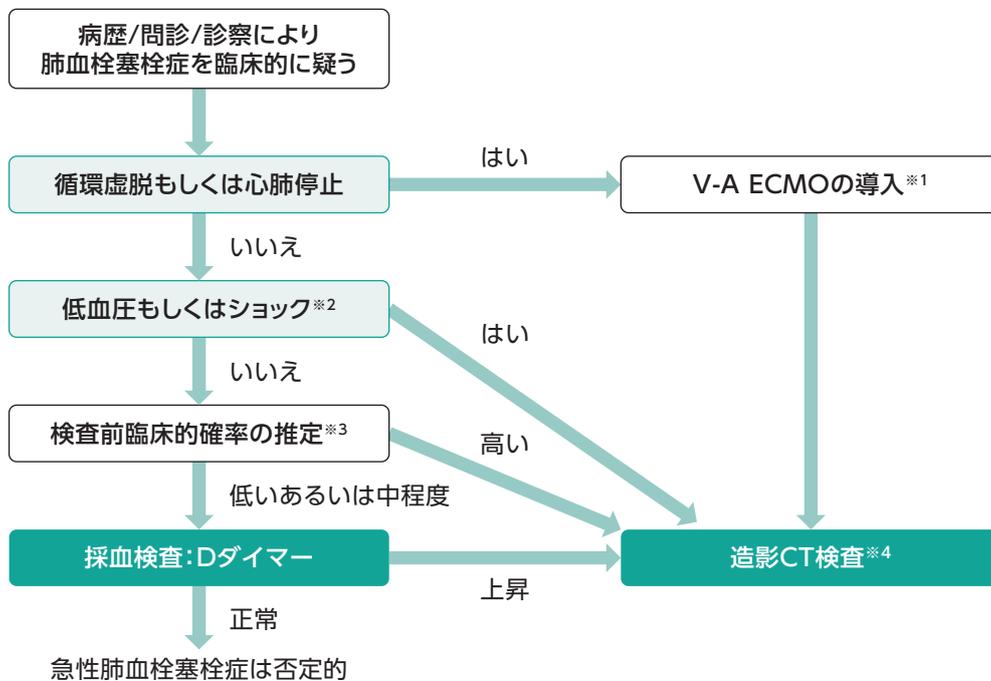
5) Wells PS, et al. JAMA 2006; 295(2): 199-207.

6) Geersing GJ, et al. BMJ 2014; 348: g1340.

● 急性肺血栓塞栓症の診断手順¹⁾

- 急性肺血栓塞栓症は、診断の根拠となる特異的な症状や所見がなく、多くの患者は症状が乏しいこともあり、診断が難しいことが多いですが、問診で静脈血栓塞栓症の誘因や危険因子が確認される場合は肺血栓塞栓症の臨床的
確率は高くなります。
- 急性肺血栓塞栓症は深部静脈血栓症を併発する 경우가50～60%と多く、深部静脈血栓症に起因した片側下肢の
下腿浮腫や疼痛などの症状を認める場合も急性肺血栓塞栓症の併発を疑います。
- 急性肺血栓塞栓症の確定診断は画像診断によって行われます。画像診断には造影CT検査、肺血流シンチグラム、
肺動脈造影、MRI検査、経胸壁・経食道心エコー図検査などがあり、現在は造影CT検査が確定診断の標準的な画像
検査となっています。

急性肺血栓塞栓症 (PTE) の診断フローチャート¹⁾



文献2)を参考に作図

※1:通常の心肺蘇生法のみでは有効でない場合も多いため、すみやかなV-A ECMO導入の検討を行う。導入後は造影CT検査の代用として肺動脈造影も考慮する。
 ※2:低血圧もしくはショックを伴う急性PTEを疑う場合には、心エコー図検査による評価も参考に、その時点でヘパリンの投与を検討する。
 ※3:詳細は56ページの表1を参照。胸部X線・心電図・動脈血ガス分析・経胸壁心エコー図検査、血液検査を検討する。
 ※4:造影CT検査の実施に時間がかかる場合には、心エコー図検査による評価も参考とする。

日本循環器学会/日本肺高血圧・肺循環学会, 2025年改訂版肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン.
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Tamura.pdf. [2025年4月閲覧]

浮腫があらわれた場合の静脈血栓塞栓症と他疾患との鑑別フローは120ページをご参照ください。

注意すべき副作用と
その対策

1)日本循環器学会, 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン(2025年改訂版)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Tamura.pdf [2025年4月閲覧]
 2)Konstantinides SV, et al. Eur Heart J. 2020; 41: 543-603

8. 注意すべき副作用とその対策

3) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

本試験の全体集団における静脈血栓塞栓症に関連する有害事象の発現割合は、以下のとおりでした。また、全体集団のAmi+Laz群421例、及びLaz群213例において、重篤な有害事象はAmi+Laz群46例(10.9%)、肺塞栓症26例(6.2%)、深部静脈血栓症12例(2.9%)、静脈血栓症、四肢静脈血栓症、各4例(1.0%)が認められ、そのうち肺塞栓症17例(4.0%)、深部静脈血栓症4例(1.0%)、四肢静脈血栓症4例(1.0%)が治験薬と関連ありと判断されました。Laz群においては、11例(5.2%)、肺塞栓症8例(3.8%)、四肢静脈血栓症3例(1.4%)、深部静脈血栓症1例(0.5%)が認められ、そのうち四肢静脈血栓症3例(1.4%)、肺塞栓症2例(0.9%)、深部静脈血栓症1例(0.5%)が治験薬と関連ありと判断されました。投与中止に至った有害事象はAmi+Laz群12例(2.9%)、主に肺塞栓症8例(1.9%)、深部静脈血栓症3例(0.7%)、上矢状洞血栓症、大静脈血栓症、四肢静脈血栓症、各1例(0.2%)等が認められました。そのうち、肺塞栓症4例(1.0%)、深部静脈血栓症1例(0.2%)、上矢状洞血栓症1例(0.2%)、四肢静脈血栓症1例(0.2%)は治験薬と関連ありと判断されました。Laz群においては、肺塞栓症3例(1.4%)が認められました。投与中断に至った有害事象はAmi+Laz群47例(11.2%)、Laz群5例(2.3%)に認められました。減量に至った有害事象はAmi+Laz群5例(1.2%)、Laz群2例(0.9%)に認められました。死亡に至った有害事象はAmi+Laz群では認められず、Laz群において肺塞栓症2例(0.9%)が認められました。

● 静脈血栓塞栓症に関連する有害事象の発現割合¹⁾

全体集団 (Ami+Laz群又はLaz群で5%以上に発現した事象)

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=421) | | | | | |
|------------------|------------------|----------|-------------|------------|----------|----------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 静脈血栓塞栓症に関連する有害事象 | 157 (37.3%) | 5 (1.2%) | 105 (24.9%) | 43 (10.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) |
| 肺塞栓症 | 73 (17.3%) | 1 (0.2%) | 37 (8.8%) | 32 (7.6%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 深部静脈血栓症 | 61 (14.5%) | 1 (0.2%) | 48 (11.4%) | 11 (2.6%) | 1 (0.2%) | 0 |

| 有害事象 | Laz群 (n=213) | | | | | |
|------------------|--------------|----------|-----------|----------|----------|----------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 静脈血栓塞栓症に関連する有害事象 | 30 (14.1%) | 1 (0.5%) | 17 (8.0%) | 9 (4.2%) | 1 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 肺塞栓症 | 15 (7.0%) | 0 | 7 (3.3%) | 6 (2.8%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 深部静脈血栓症 | 7 (3.3%) | 0 | 5 (2.3%) | 1 (0.5%) | 1 (0.5%) | 0 |

| 有害事象 | Osi群 (n=428) | | | | | |
|------------------|--------------|---------|-----------|-----------|----------|----------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 静脈血栓塞栓症に関連する有害事象 | 39 (9.1%) | 0 | 24 (5.6%) | 12 (2.8%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 肺塞栓症 | 20 (4.7%) | 0 | 10 (2.3%) | 7 (1.6%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 深部静脈血栓症 | 11 (2.6%) | 0 | 9 (2.1%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |

例数 (%) を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

- ・実際に静脈血栓塞栓症を発症した回数に関わらず、1回のみカウントされた
- ・被験者において最も重度の静脈血栓塞栓症がカウントされた

Ami+Laz: ライブリバント®+ラズグルーズ®

Laz: ラズグルーズ®

Osi: オシメルチニブ

1) 社内資料: アミバンタマブ及びラザレルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3003試験) (承認時評価資料)

3 静脈血栓塞栓症 ライブリバント® ラズクルーズ®

本試験の日本人集団における静脈血栓塞栓症に関連する有害事象の発現割合は、以下のとおりでした。

● 静脈血栓塞栓症に関連する有害事象の発現割合¹⁾

日本人集団 (Ami+Laz群又はLaz群で5%以上に発現した事象)

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=29) | | | | | |
|------------------|-----------------|---------|-----------|-----------|---------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 静脈血栓塞栓症に関連する有害事象 | 11 (37.9%) | 0 | 6 (20.7%) | 5 (17.2%) | 0 | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 9 (31.0%) | 0 | 5 (17.2%) | 4 (13.8%) | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 7 (24.1%) | 0 | 3 (10.3%) | 4 (13.8%) | 0 | 0 |

| 有害事象 | Laz群 (n=16) | | | | | |
|------------------|-------------|---------|----------|---------|---------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 静脈血栓塞栓症に関連する有害事象 | 1 (6.3%) | 0 | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| 有害事象 | Osi群 (n=32) | | | | | |
|------------------|-------------|---------|----------|---------|---------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 静脈血栓塞栓症に関連する有害事象 | 1 (3.1%) | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数 (%) を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

- ・実際に静脈血栓塞栓症を発症した回数に関わらず、各イベントで1回のみカウントされた
- ・被験者において最も重度の静脈血栓塞栓症がカウントされた

Ami+Laz: ライブリバント®+ラズクルーズ®

Laz: ラズクルーズ®

Osi: オシメルチニブ

注意すべき副作用とその対策

1) 社内資料: アミパンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3003試験) (承認時評価資料)

8. 注意すべき副作用とその対策

4) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

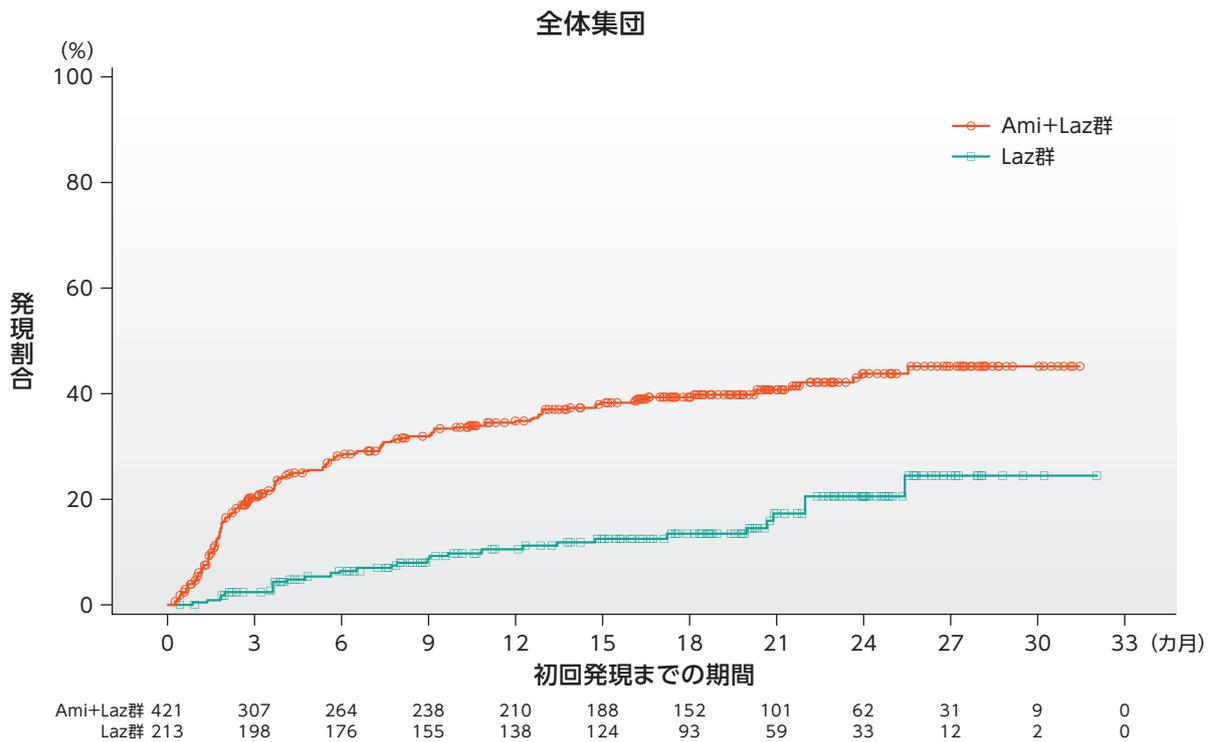
静脈血栓塞栓症

| | 全体集団 | | 日本人集団 | |
|------------------|------------------|----------------|-----------------|-------------|
| | Ami+Laz群 (n=421) | Laz群 (n=213) | Ami+Laz群 (n=29) | Laz群 (n=16) |
| 発現例数 | 157例 (37.3%) | 30例 (14.1%) | 11例 (37.9%) | 1例 (6.3%) |
| 初回発現までの期間中央値(範囲) | 84.0(6~777)日 | 250.0(32~774)日 | 61.0(9~553)日 | 113日 |

● 静脈血栓塞栓症の初回発現までの期間のKaplan-Meier曲線¹⁾

治験薬投与開始後の約4カ月間において、Osi群及びLaz群と比較してAmi+Laz群で静脈血栓塞栓症の発現が多い傾向が認められました。

Ami+Laz群とLaz群における静脈血栓塞栓症の初回発現までの期間



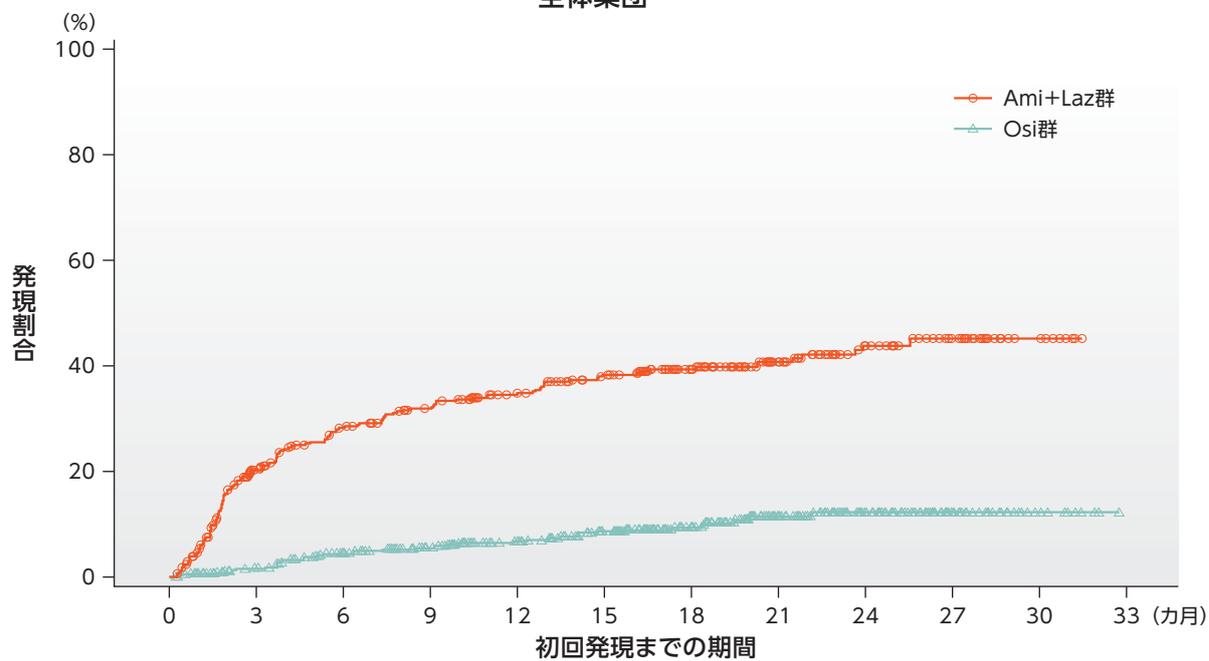
MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

Ami+Laz: ライプリバント[®]+ラズクルーズ[®]
Laz: ラズクルーズ[®]

1) 社内資料: アミパンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3003試験) (承認時評価資料)

Ami+Laz群とOsi群における静脈血栓塞栓症の初回発現までの期間

全体集団



| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 (カ月) |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---------|
| Ami+Laz群 | 421 | 307 | 264 | 238 | 210 | 188 | 152 | 101 | 62 | 31 | 9 | 0 |
| Osi群 | 428 | 398 | 365 | 335 | 303 | 268 | 204 | 133 | 79 | 37 | 10 | 0 |

MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

Ami+Laz: ライブリバント®+ラズクルース®
Osi: オシメルチニブ

注意すべき副作用と
その対策

8. 注意すべき副作用とその対策

5) 抗凝固薬の予防投与

ライブリバント®とラズグルース®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、併用投与開始後4ヵ月間は、アピキサバン1回2.5mgを1日2回経口投与することを検討してください。

※ 国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験) では、ライブリバント®及びラズグルース®の併用投与を受ける全患者には、併用投与の最初の4ヵ月間の期間中に各国・地域のガイドラインに従って予防用量の抗凝固療法を行うことが推奨されました。詳細は次ページの「国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験) における静脈血栓塞栓症の管理」をご確認ください。

※ アピキサバンを投与する際は、アピキサバンの電子添文をご確認のうえ投与してください。

| | ライブリバント® | ラズグルース® | 共通 |
|-----------------------|--|---------|----|
| 7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋) | ライブリバント®7.3及びラズグルース®7.1 アミバンタマブ (遺伝子組換え) とラゼルチニブ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ヵ月間は、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、8.3、9.1.2、11.1.4 参照(ライブリバント®)] [1.4、8.2、9.1.2、11.1.2 参照(ラズグルース®)] | | |
| 8. 重要な基本的注意 (抜粋) | ライブリバント®8.3及びラズグルース®8.2 アミバンタマブ (遺伝子組換え) とラゼルチニブ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、7.3、9.1.2、11.1.4 参照(ライブリバント®)] [1.4、7.1、9.1.2、11.1.2 参照(ラズグルース®)] | | |

ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズグルース®電子添文 2025年3月作成(第1版)

(参考) 癌患者に対するアピキサバンの静脈血栓塞栓症の一次予防を検討した試験結果について (AVERT試験) [海外データ]¹⁾

AVERT試験において、癌患者に対するアピキサバンの静脈血栓塞栓症の一次予防の安全性及び有効性が検討されました。化学療法を受ける外来の癌患者を対象としたAVERT試験で、アピキサバン投与により静脈血栓塞栓症の発現率が有意に低下しました¹⁾。

本試験結果に基づき、NCCNガイドライン²⁾及びASCOガイドライン^{3,4)}に、癌患者に対する抗凝固薬の予防投与としてアピキサバン1回2.5mg 1日2回経口投与の推奨について記載されました⁵⁾。

● AVERT試験の概要

| 試験デザイン | 薬剤 | 試験結果 |
|--|----------------------------|---|
| 静脈血栓塞栓症リスクが中～高程度 (Khoranaスコアが2以上) の化学療法を実施する外来の癌患者を対象に、血栓予防におけるアピキサバンの有効性と安全性を評価する無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験 | アピキサバン (2.5mg1日2回) 又は プラセボ | [有効性] アピキサバン群はプラセボ群と比較して静脈血栓塞栓症の発現率はアピキサバン群及びプラセボ群それぞれ4.2% (12/288例)、10.2% (28/275例) (HR 0.41; 95% CI、0.26-0.65; P<0.001) であり、アピキサバンは静脈血栓塞栓症の発現率を有意に低下させた。 [安全性] 重大な出血事象の発現率はアピキサバン群及びプラセボ群それぞれ3.5% (10例)、1.8% (5例) とアピキサバン群の方がプラセボ群よりも高かった。 |

1) Carrier M, et al. N Engl J Med. 2019; 380(8): 711-719.

2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [homepage on the Internet]. National Comprehensive Cancer Network; Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease Version 1. 2024, April 25, 2024

3) Key NS, et al. J Clin Oncol. 2020; 38(5): 496-520.

4) Key NS, et al. J Clin Oncol. 2023; 41(16): 3063-3071.

5) Streiff MB, et al. Oncologist. 2021 Jan; 26(1): e24-e40.

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)における静脈血栓塞栓症の管理¹⁾

本試験では、Osi群及びLaz群と比較してAmi+Laz群で静脈血栓塞栓症の発現割合が高いことがIndependent Data-Monitoring Committee (IDMC)により指摘され、緊急安全対策としてAmi+Laz群の患者に予防的な抗凝固療法を併用投与開始から4カ月間行うことが試験の途中より推奨されました。

なお、本試験では、静脈血栓塞栓症は以下のように管理されていました。

- ・ 静脈血栓塞栓症イベントの徴候や症状(上肢・下肢の腫脹、変色等)の注意深いモニタリング
- ・ 静脈血栓塞栓症イベントの追加診断検査(CT血管造影又は下肢の超音波検査など)の実施
- ・ 静脈血栓塞栓症が発現し、症状の持続又は静脈血栓塞栓症の悪化が認められた場合は、治療担当医師の判断に従って、詳細な画像検査(ドップラー検査を含む)を実施し、改善処置による静脈血栓塞栓症事象の消失を確認
- ・ アミバンタマブ及びラゼルチニブ併用治療を受ける全ての被験者に、併用療法開始後4カ月間、各国・地域のガイドラインに従って抗凝固薬の予防投与を受けるよう推奨^{*1, 2}

【本試験における静脈血栓塞栓症イベントが発現した場合の対処法】

- ー 静脈血栓塞栓症イベントが診断された被験者には、各国・地域のガイドラインに従って治療用量の抗凝固療法を実施する^{*1}。
- ー アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与を受けている被験者で臨床的不安定な状態(呼吸不全又は心機能障害など)を伴う静脈血栓塞栓症事象が発現した場合は、静脈血栓塞栓症事象が回復するまで試験薬投与を中断する。回復後は、治療責任(分担)医師の判断で投与を再開できる。
- ー 抗凝固療法を受けている間に静脈血栓塞栓症が再発した場合は、アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与を永続的に中止する。治療担当医師の判断によっては、アミバンタマブ又はラゼルチニブのいずれか(両方ではなく)の投与を継続してもよい。

*1 ビタミンK拮抗薬は多数の薬剤と相互作用を示すため推奨されなかった

本試験のAmi+Laz群(n=421)において、ベースライン時点における抗凝固薬の予防投与の状況は以下のとおりでした(表)。

表：ベースライン時点で抗凝固薬の予防投与が実施された患者の例数及びその種類 (Ami+Laz群)

| Ami+Laz群 (n=421) | |
|------------------|----------------------------|
| 抗凝固薬の種類 | 例数 (%) |
| 全ての抗凝固薬 | 21 (5.0%) ^{*2, 3} |
| 直接Xa因子阻害薬 | 13 (3.1%) |
| ヘパリン | 6 (1.4%) |
| ビタミンK拮抗薬 | 1 (0.2%) |
| 他の抗凝固薬 | 1 (0.2%) |
| 直接トロンビン阻害薬 | 1 (0.2%) |

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日：2023年8月11日)

*2 抗凝固薬の予防投与が推奨された時点で、MARIPOSA試験への患者登録は完了しており、Ami+Laz投与開始から4カ月以内の患者は12例でした。また、当該12例を含め、MARIPOSA試験においてAmi+Laz投与開始時点で抗凝固薬が投与された患者は21例でした。

*3 これらの患者は、主に抗凝固薬の投与を必要とする既往歴や合併症(静脈血栓塞栓症や心房細動の既往など)のために抗凝固薬の投与を受けており、必ずしも緊急安全対策による静脈血栓塞栓症予防としての投与ではありませんでした。

1) 社内資料：アミバンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

8. 注意すべき副作用とその対策

国際共同第Ⅲ相試験（NSC3003試験、MARIPOSA試験）における出血に関連する有害事象の発現¹⁾

● 発現状況

本試験における出血に関連する有害事象の発現割合は表1のとおりでした。また、Ami+Laz群及びLaz群における死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象は表2のとおりでした。

表1 出血に関連する有害事象の発現割合（Ami+Laz群又はLaz群で3%以上に発現した事象）

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=421) | | Laz群 (n=213) | | Osi群 (n=428) | |
|-------------|---------------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 出血に関連する有害事象 | 116(27.6%) | 6(1.4%) | 21(9.9%) | 1(0.5%) | 60(14.0%) | 7(1.6%) |
| 鼻出血 | 33(7.8%) | 0 | 5(2.3%) | 0 | 14(3.3%) | 0 |
| 血尿 | 21(5.0%) | 0 | 3(1.4%) | 0 | 9(2.1%) | 0 |
| 歯肉出血 | 19(4.5%) | 0 | 2(0.9%) | 0 | 2(0.5%) | 0 |
| 咯血 | 14(3.3%) | 0 | 8(3.8%) | 0 | 13(3.0%) | 1(0.2%) |

例数(%)を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日：2023年8月11日)

表2 出血に関連する死亡に至った有害事象 等

| 有害事象 | Ami+Laz群(n=421) | Laz群(n=213) |
|------------------|----------------------|----------------------|
| 死亡に至った有害事象 | 1(0.2%) | 0 |
| 重篤な有害事象 | 7(1.7%) ^a | 1(0.5%) ^b |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 1(0.2%) ^c | 0 |
| 治験薬の投与中断に至った有害事象 | 12(2.9%) | 1(0.5%) |
| 治験薬の減量に至った有害事象 | 2(0.5%) | 0 |

例数(%)を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日：2023年8月11日)

a 脳出血、出血性脳卒中、痔出血、各0.2%(1例)等が治験薬と関連ありと判断された

b 1例にGrade 3の腫瘍出血が認められたが、ラズクルーズ[®]との関連性はないと判断された

c 心破裂0.2%(1例)が治験薬と関連ありと判断された

● 発現時期

| | 全体集団 | |
|------------------|-----------------|---------------|
| | Ami+Laz群(n=421) | Laz群(n=213) |
| 発現例数 | 116例(27.6%) | 21例(9.9%) |
| 初回発現までの期間中央値(範囲) | 184.5(3~800)日 | 253.0(1~812)日 |

Ami+Laz：ライブリバント[®]+ラズクルーズ[®]

Laz：ラズクルーズ[®]

Osi：オシメルチニブ

1) 社内資料：アミバンタマブ及びラザセルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験^{※1})における静脈血栓塞栓症の管理¹⁾

本試験(国際共同第Ⅲ相試験[NSC3004試験、PALOMA-3試験^{※1}])では、最初の被験者がランダム化される前に静脈血栓塞栓症に対する予防的投与が推奨されました。

なお、本試験では、静脈血栓塞栓症は以下のように管理されていました。

- ・静脈血栓塞栓症イベントの徴候や症状(上肢・下肢の腫脹、変色等)の注意深いモニタリング
- ・静脈血栓塞栓症イベントの追加診断検査(CT血管造影又は下肢の超音波検査など)の実施
- ・静脈血栓塞栓症が発現し、症状の持続又は静脈血栓塞栓症の悪化が認められた場合は、治療担当医師の判断に従って、詳細な画像検査(ドップラー検査を含む)を実施し、改善処置による静脈血栓塞栓症事象の消失を確認
- ・全ての被験者に、併用療法開始後4カ月間、各国・地域のガイドラインに従って抗凝固薬の予防投与を受けるよう推奨^{※2}

【本試験における静脈血栓塞栓症イベントが発現した場合の対処法】

- ー 静脈血栓塞栓症イベントが診断された被験者には、各国・地域のガイドラインに従って治療用量の抗凝固療法を実施する^{※2}
- ー アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与を受けている被験者で臨床的不安定な状態(呼吸不全又は心機能障害など)を伴う静脈血栓塞栓症事象が発現した場合は、静脈血栓塞栓症事象が回復するまで試験薬投与を中断する。回復後は、治療責任(分担)医師の判断で投与を再開できる
- ー 抗凝固療法を受けている間に静脈血栓塞栓症が再発した場合は、アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与を永続的に中止する。治療担当医師の判断によっては、アミバンタマブ又はラゼルチニブのいずれか(両方ではなく)の投与を継続してもよい

※1 オンメルチニブ(又はその他の既承認の第3世代EGFRチロシキナーゼ阻害薬)及びプラチナベースの化学療法の投与中又は投与後に疾患進行が認められたEGFR変異陽性の局所進行性又は転移性NSCLC患者を対象として、アミバンタマブの投与を最適化するためにデザインされた国際共同第Ⅲ相試験

※2 ビタミンK拮抗薬は多数の薬剤と相互作用を示すため推奨されなかった

本試験において、抗凝固薬の予防投与が実施された患者の例数及び投与された抗凝固薬の内訳は以下の通りでした。

抗凝固薬の予防投与が実施された患者の例数及びその種類

| アミバンタマブ静脈内投与とラゼルチニブの併用投与群(n=210) | |
|----------------------------------|-------------------------|
| 抗凝固薬の種類 | 例数(%) |
| 全ての抗凝固薬 ^a | 171(81.4%) ^b |
| 直接Xa因子阻害薬 | 143(68.1%) |
| ヘパリン | 45(21.4%) |
| ビタミンK拮抗薬 | 1(0.5%) |
| 他の抗凝固薬 | 3(1.4%) |
| 直接トロンビン阻害薬 | 1(0.5%) |

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日: 2024年1月3日)

a 本邦未承認薬(Heparinoid, Bemiparin, Tinzaparin, Nadroparin, Fibrinolysin)を含む

b 1サイクル1日目から3日以上にわたり抗凝固薬の投与を受けており、疾患進行、死亡、試験中止、静脈血栓塞栓症の発生、及び5サイクル1日目まで中断することなく投与を継続していた患者(予防的抗凝固療法を受けている患者)、5サイクル1日目以前に抗凝固薬の投与を受けていたが中断した患者(部分的な予防的抗凝固療法を受けている患者)を示す

1)社内資料:アミバンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3004試験)

8. 注意すべき副作用とその対策

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3004試験、PALOMA-3試験) における静脈血栓塞栓症に関連する有害事象の発現¹⁾

● 発現状況

本試験のアミバンタマブ静脈内投与とラゼルチニブの併用投与群における静脈血栓塞栓症に関連する有害事象の発現割合は表1のとおりでした。また、アミバンタマブ静脈内投与とラゼルチニブの併用投与群における死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象は表2のとおりでした。

表1 静脈血栓塞栓症に関連する有害事象の発現割合

| 有害事象 | アミバンタマブ静脈内投与とラゼルチニブの併用投与群 (n=210) | |
|----------|-----------------------------------|-----------|
| | 全有害事象 | Grade 3以上 |
| 全有害事象 | 37(17.6%) | 10(4.8%) |
| 深部静脈血栓症 | 13(6.2%) | 1(0.5%) |
| 肺塞栓症 | 14(6.7%) | 7(3.3%) |
| 静脈塞栓症 | 3(1.4%) | 0 |
| 四肢静脈血栓症 | 6(2.9%) | 1(0.5%) |
| 塞栓症 | 3(1.4%) | 0 |
| 血栓症 | 1(0.5%) | 0 |
| 鎖骨下静脈血栓症 | 0 | 0 |
| 表在性静脈血栓症 | 0 | 0 |
| 上大静脈症候群 | 0 | 0 |
| 静脈血栓症 | 3(1.4%) | 1(0.5%) |
| 肺梗塞 | 1(0.5%) | 1(0.5%) |

MedDRA ver. 25.1
データカットオフ日：2024年4月16日

表2 静脈血栓塞栓症に関連する死亡に至った有害事象 等

| 有害事象 | アミバンタマブ静脈内投与とラゼルチニブの併用投与群 (n=210) | |
|------------------|-----------------------------------|--|
| | 全有害事象 | |
| 死亡に至った有害事象 | 0 | |
| 重篤な有害事象 | 10(4.8%) | |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 3(1.4%) | |
| 治験薬の投与中断に至った有害事象 | 9(4.3%) | |
| 治験薬の減量に至った有害事象 | 1(0.5%) | |

MedDRA ver. 25.1
データカットオフ日：2024年4月16日

1) 社内資料：アミバンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3004試験)

● 発現時期¹⁾

| | 全体集団 |
|------------------|-----------------------------------|
| | アミバンタマブ静脈内投与とラゼルチニブの併用投与群 (n=210) |
| 発現例数 | 37例(17.6%) |
| 初回発現までの期間中央値(範囲) | 117.0(12~325)日 |

1) 社内資料：アミバンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3004試験)

8. 注意すべき副作用とその対策

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3004試験、PALOMA-3試験)における出血に関連する有害事象の発現¹⁾

● 発現状況

本試験のアミバンタマブ静脈内投与とラゼルチニブの併用投与群における出血に関連する有害事象の発現割合は表1のとおりでした。また、アミバンタマブ静脈内投与とラゼルチニブの併用投与群における死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象は表2のとおりでした。

表1 出血に関連する有害事象の発現割合

| 有害事象 | アミバンタマブ静脈内投与とラゼルチニブの併用投与群 (n=210) | |
|-------------|-----------------------------------|-----------|
| | 全有害事象 | Grade 3以上 |
| 出血に関連する有害事象 | 56 (26.7%) | 2 (1.0%) |
| 鼻出血 | 16 (7.6%) | 0 |
| 歯肉出血 | 13 (6.2%) | 0 |
| 咯血 | 12 (5.7%) | 1 (0.5%) |
| 血尿 | 2 (1.0%) | 0 |

MedDRA ver. 25.1
データカットオフ日：2024年4月16日

表2 出血に関連する死亡に至った有害事象 等

| 有害事象 | アミバンタマブ静脈内投与とラゼルチニブの併用投与群 (n=210) |
|------------------|-----------------------------------|
| 死亡に至った有害事象 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 10 (4.8%) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 3 (1.4%) |
| 治験薬の投与中断に至った有害事象 | 9 (4.3%) |
| 治験薬の減量に至った有害事象 | 1 (0.5%) |

MedDRA ver. 25.1
データカットオフ日：2024年4月16日

● 発現時期

| | 全体集団 |
|-------------------|-----------------------------------|
| | アミバンタマブ静脈内投与とラゼルチニブの併用投与群 (n=210) |
| 発現例数 | 56例 (26.7%) |
| 初回発現までの期間中央値 (範囲) | 29.0 (1~375) 日 |

1) 社内資料：アミバンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3004試験)

6) 発現時の対処方法

ライブリバント®とラズクルース®の用量調節と対処法

投与により静脈血栓塞栓症が発現時には、以下の表を参考に両剤の用量調節を行ってください。
また、対処法もあわせて行ってください

| 状況 | ライブリバント® | ラズクルース® | 対処法 ¹⁾ |
|-------------------------------------|--------------------|------------------------------|--|
| 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) | 休薬 (臨床的に安定するまで) | | <ul style="list-style-type: none"> 医薬品の副作用による血栓症が疑われた場合は、速やかに中止する。 循環器内科医と連携し、専門医の指導のもとで抗血栓療法を行う(抗血小板療法、抗凝固療法、線溶療法など)。 |
| 抗凝固剤による治療中に静脈血栓塞栓症が再発した場合 | 中止 | 中止 医師の判断により、 同じ用量で継続も可 | |

ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルース®電子添文 2025年3月作成(第1版)及び資料¹⁾より作成

(参考)CTCAEにおけるGrading

ライブリバント®及びラズクルース®の電子添文はNCI-CTCAE v5.0に準じています。

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版(CTCAE v5.0-JCOG)²⁾

| 有害事象 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|--|--------------------------|-----------|----------------------------------|----------------------------|---------|
| 血栓塞栓症 ^{※1} | 内科的治療を要さない (例:表在性血栓症) | 内科的治療を要する | 緊急の内科的治療を要する (例:肺塞栓症または心臓内血栓) | 循環動態が不安定または神経学的に不安定で生命を脅かす | 死亡 |
| [定義]血流に乗って末梢から移動してくる血栓による血管の閉塞 注)中枢神経系関連イベントでは一過性脳虚血発作または脳卒中[神経系障害]も参照してgradingする 動脈血栓には、動脈血栓塞栓症[血管障害]を用いる | | | | | |

※1 静脈血栓塞栓症はCTCAEに設定がないため参考として血栓塞栓症を紹介しています。
セミコロン(:):「または」を意味する

注意すべき副作用と
その対策

1)厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)平成19年6月(令和3年4月改訂)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240127.pdf> [2024年7月9日閲覧]

2)有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用 JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)

8. 注意すべき副作用とその対策

ライブリバント[®]・ラズクルース[®] 共通

1. 警告(抜粋)

1.4 アミバンタマブ(遺伝子組換え)とラゼルチニブの併用投与により、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。[7.3、8.3、9.1.2、11.1.4 参照(ライブリバント[®])] [7.1、8.2、9.1.2、11.1.2 参照(ラズクルース[®])]

| | ライブリバント [®] | ラズクルース [®] | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|--|---|----|---------------------------------|------------------------|---------------------------|----------|--|----|----|---------------------------------|------------------------|---------------------------|--|
| 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋) | <p>7.3 ラゼルチニブ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、8.3、9.1.2、11.1.4 参照]</p> <p>副作用発現時の本剤の処置 静脈血栓塞栓症(ラゼルチニブとの併用時)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>状況</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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)</td> <td>発現した事象が臨床的に安定するまで休薬する。</td> </tr> <tr> <td>抗凝固剤による治療中に静脈血栓塞栓症が再発した場合</td> <td>投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> | 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。 | 抗凝固剤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。 | <p>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]</p> <p>副作用発現時の本剤の処置 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)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>状況</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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)</td> <td>発現した事象が臨床的に安定するまで休薬する。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> | 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。 |
| 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。 | | | | | | | | | | | | | |
| 抗凝固剤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。 | | | | | | | | | | | | | |
| 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。 | | | | | | | | | | | | | |
| 8. 重要な基本的注意(抜粋) | <p>ライブリバント[®]8.3及びラズクルース[®]8.2 アミバンタマブ(遺伝子組換え)とラゼルチニブ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、7.3、9.1.2、11.1.4 参照(ライブリバント[®])] [1.4、7.1、9.1.2、11.1.2 参照(ラズクルース[®])]</p> | | | | | | | | | | | | | |
| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋) | <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者 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、7.3、8.3、11.1.4 参照(ライブリバント[®])] [1.4、7.1、8.2、11.1.2 参照(ラズクルース[®])]</p> | | | | | | | | | | | | | |
| 11. 副作用(抜粋) | <p>11.1 重大な副作用 11.1.4 静脈血栓塞栓症 肺塞栓症(4.6、7.8%)^{*1}、深部静脈血栓症(4.0、5.5%)^{*1}等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[1.4、7.3、8.3、9.1.2 参照] ^{*1} 本剤を化学療法と併用投与した臨床試験(NSC3001試験)における発現頻度、本剤をラゼルチニブと併用投与した臨床試験(NSC3003試験)における発現頻度の順に記載した。</p> | <p>11.1 重大な副作用 11.1.2 静脈血栓塞栓症 肺塞栓症(6.2%、1.4%)^{*2}、深部静脈血栓症(4.5%、1.4%)^{*2}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] ^{*2} 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240mg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。</p> | | | | | | | | | | | | |

注意すべき副作用とその対策

7) 患者指導のポイント

静脈血栓塞栓症では早期発見・早期対処が非常に重要であるため、静脈血栓塞栓症に該当する症状があらわれたらすぐに(当日中に)医療機関への連絡をするよう促してください。

また、むくみへの対処法によっては血栓が肺に移動する可能性があるため、患者の自己判断による対処は避けるように指導してください。

<静脈血栓塞栓症の患者指導の目的>

① 静脈血栓塞栓症の早期発見・早期対処につなげる

深部静脈血栓症から肺塞栓症への進展を防ぐために、早期発見・早期対処が重要です。

② 自己判断で静脈血栓塞栓症の対処をさせない

患者の自己判断による対処によっては、血栓が肺に移動して肺塞栓症を引き起こす可能性があります。必ず医師の診断を先に受けることが必要です。

<静脈血栓塞栓症の患者指導のポイント>

● 静脈血栓塞栓症の症状について

早期発見のために、静脈血栓塞栓症の症状を丁寧に説明し、少しでも気になる症状に気づいたらすぐに(当日中に)医療機関に連絡するよう指導する。

● むくみの対処について

自己判断で対処せず、必ず医師の診断を受けるよう指導する。

自己判断による対処の危険性(血栓があった場合に肺塞栓症を引き起こす可能性)を伝える。

8. 注意すべき副作用とその対策

静脈血栓塞栓症の症状¹⁾

血栓が肺につまると命にかかわることがあります。以下のような症状に気づいたら、すぐに(当日中に)医療機関に連絡するよう指導してください。

患者さんに対する説明内容



息苦しさ、胸の痛み



足の腫れ・むくみ、痛み、熱感

自己判断でむくみに対処しないよう指導する

深部静脈血栓症が原因で足の浮腫が起きていた場合、足のマッサージや運動、圧迫療法などによって血栓が移動し、肺塞栓症を引き起こす可能性があります。単なるむくみと思い込んで自己判断で対処しないように指導してください。

患者さんに対する説明内容

- 足の腫れやむくみが起きたら、まずは医師や医療スタッフに相談してください。
- 単なるむくみと思い込んで自己判断で対処すると、血栓が肺にとんで肺の血管をつまらせてしまう可能性があります。
- 医師の診断を受けるまで、自己判断による対処は控えてください。

4 動脈血栓塞栓症 ライブリバント® ラズクルース®

1) 概要

症状¹⁾

動脈血栓症は閉塞する血管の部位により、脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈血栓症など病名が変わります。血栓症の症状は、どの部位の血管が閉塞するかによって異なりますが、いずれの場合も、ほとんど何の前触れもなく突然発症することが共通の特徴です。

早期に認められる症状

いずれの場合も突然発症することが多い

脳梗塞：四肢の脱力・麻痺、感覚障害(複視、霧視、盲点の拡大)、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛

心筋梗塞：胸痛、不整脈、心不全症状、ショック

発症機序

発症機序については、54ページの「8. 3 静脈血栓塞栓症 1) 概要」を参照ください。

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)平成19年6月(令和3年4月改訂)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240127.pdf> [2024年7月9日閲覧]

8. 注意すべき副作用とその対策

2) 早期発見のための注意事項

ライブリバント[®]とラズグルース[®]の併用療法により、動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ます。

予防、早期発見や早期治療等について最新のガイドライン等を参考にし、徴候及び症状の確認、検査を行ってください。患者に対して、徴候及び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してください。

各疾患が疑われた場合の検査項目¹⁾

脳梗塞：頭部 CT、脳 MRIなどの検査(ただしCTでは発症間も無い場合には所見が得られない場合がある)

心筋梗塞：心電図、胸部レントゲン写真、心エコー、血液検査など

● リスク因子

- ・一般的に血栓塞栓症は、Virchowの3徴で代表される「血流のうっ滞」、「血管内皮障害」、及び「血液凝固能亢進」に分類される様々なリスク因子により発症することが知られています²⁾。
- ・患者側のリスク因子について、明らかな報告はありませんが、動脈血栓症は、動脈硬化の危険因子である糖尿病、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症などを有した患者で発症しやすい可能性があります¹⁾。
- ・抗リン脂質抗体(抗カルジオリピン抗体、 β 2GPI依存性抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントなど)陽性の患者、高リポ蛋白a血症、高ホモシステイン血症の患者では、動脈と静脈いずれの血栓症もきたしやすいと言われています¹⁾。

● 診断と鑑別¹⁾

- ・患者サイドに血栓傾向となるような素因がある場合、例えば、抗リン脂質抗体を有する症例にみられた血栓症に関しては、副作用というよりも、抗リン脂質抗体症候群^{*}と診断すべきことがあります。

※抗リン脂質抗体症候群は、血栓症(動脈、静脈のいずれもあり)、習慣性流産といった臨床症状を有し、抗リン脂質抗体(抗カルジオリピン抗体、 β 2GPI依存性抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントなど)が12週間の間隔を空けて2回以上陽性である場合に診断されます。

- ・血栓症は種々の臓器で発症しうるため、血液内科(血管内科)、血管外科、神経内科、脳外科、循環器内科、循環器外科、呼吸器内科などと綿密に連絡をとりあって、診療にあたる必要があります。

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)平成19年6月(令和3年4月改定)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240127.pdf> [2025年1月9日閲覧]

2)山下侑吾. 血栓止血誌2023; 34(5): 572-578.

3) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

本試験の全体集団における動脈血栓塞栓症に関連する有害事象の発現割合は、以下のとおりでした。
 また、全体集団のAmi+Laz群421例において、重篤な有害事象は4例(1.0%)、心筋梗塞3例(0.7%)、虚血性脳梗塞1例(0.2%)が認められ、そのうち心筋梗塞2例(0.5%)が治験薬と関連ありと判断されました。投与中止に至った有害事象は5例(1.2%)、心筋梗塞3例(0.7%)、虚血性脳梗塞、虚血性脳卒中、各1例(0.2%)が認められました。投与中断に至った有害事象は3例(0.7%)、急性冠症候群、末梢動脈血栓症、肺動脈血栓症、各1例(0.2%)が認められました。減量に至った症例は認められませんでした。死亡に至った有害事象は4例(1.0%)、心筋梗塞3例(0.7%)、虚血性脳梗塞1例(0.2%)が認められ、そのうち心筋梗塞2例(0.5%)が治験薬と関連ありと判断されました。
 全体集団のLaz群213例において、重篤な有害事象、投与中止、投与中断、減量、及び死亡に至った有害事象は認められませんでした。
 なお、日本人集団においては、動脈血栓塞栓症の発現はAmi+Laz群及びLaz群で認められませんでした。

● 動脈血栓塞栓症に関連する有害事象の発現割合¹⁾

全体集団 (Ami+Laz群又はLaz群で0.5%以上に発現した事象)

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=421) | | Laz群 (n=213) | | Osi群 (n=428) | |
|------------------|------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 動脈血栓塞栓症に関連する有害事象 | 17 (4.0%) | 6 (1.4%) | 1 (0.5%) | 0 | 6 (1.4%) | 4 (0.9%) |
| 心筋梗塞 | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 3 (0.7%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 虚血性脳卒中 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| ラクナ梗塞 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺動脈血栓症 | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数(%)を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

- ・実際に各イベントを発症した回数に関わらず、1回のみカウントされた
- ・被験者において最も重度のイベントがカウントされた
- ・Grade 5のイベントを含む

4) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

動脈血栓塞栓症

| | 全体集団 | |
|------------------|------------------|--------------|
| | Ami+Laz群 (n=421) | Laz群 (n=213) |
| 発現例数 | 17例 (4.0%) | 1例 (0.5%) |
| 初回発現までの期間中央値(範囲) | 282.5 (29~709)日 | 147.0日 |

Ami+Laz: ライブリバント®+ラズクルーズ®
 Osi: オシメルチニブ

1) 社内資料: アミバンタマブ及びラゼセルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3003試験) (承認時評価資料)

8. 注意すべき副作用とその対策

5) 発現時の対処法

ライブリバント®とラズクルース®の用量調節と対処法

投与により動脈血栓塞栓症が発現した場合には、以下の表を参考に両剤の用量調節を行ってください。また、対処法もあわせて行ってください。

| Grade※1 | ライブリバント® | ラズクルース® | 対処法 ¹⁾ |
|---------|--|---------------------|---|
| Grade 1 | 投与継続 | | <ul style="list-style-type: none"> ・医薬品の副作用による血栓症が疑われた場合は、速やかに中止する ・血栓部位関連の専門医の指導の元で抗血栓療法を行う（抗血小板療法、抗凝固療法、線溶療法など） |
| Grade 2 | 休薬又は減量を検討 | | |
| | 休薬した場合 28日以内に改善 → 同量もしくは減量して再開 28日より後に改善 → 再開時の減量を検討 | | |
| Grade 3 | Grade 1以下又はベースラインに回復するまで両剤休薬 | | |
| | 1週間以内に回復 → 同量で再開 1週間より後に回復 → 減量して再開 | 4週間以内に回復 → 減量して再開※2 | |
| | 4週間経過後も回復せず → 両剤の中止を検討 | | |
| Grade 4 | 原則として投与中止 | | |
| | 原則として投与中止 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 → 減量して再開※2 4週間以内に回復しない場合 → 投与中止 | | |

ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルース®電子添文 2025年3月作成(第1版)及び資料¹⁾より作成

減量については本冊子「6.3.1 副作用発現時のライブリバント®とラズクルース®の減量について」の項(22ページ) 参照。

※1: GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※2: ラズクルース®との因果関係が強く疑われない場合、ラズクルース®を再開した後にライブリバント®を減量して投与を再開する。

注意すべき副作用とその対策

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞) 平成19年6月(令和3年4月改定)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240127.pdf> [2025年1月9日閲覧]

(参考)CTCAEにおけるGrading

ライブリバント®及びラズクルース®の電子添文はNCI-CTCAE v5.0に準じています。

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版(CTCAE v5.0-JCOG)¹⁾

| 有害事象 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|---|-------------------------|------------------------------------|---|---|---------|
| 動脈血栓塞栓症 | — | — | 緊急処置を要する | 生命を脅かす； 循環動態が不安定または 神経学的に不安定； 臓器障害；四肢の喪失 | 死亡 |
| [定義]動脈内血栓による動脈血管の閉塞 注)中枢神経系関連イベントでは一過性脳虚血発作または脳卒中[神経系障害]も参照してgradingする また、該当する場合は心筋梗塞[心臓障害]も参照してgradingする | | | | | |
| 一過性脳虚血発作 | 軽度の神経障害がある。画像所見の有無は問わない | 中等度の神経障害がある。画像所見の有無は問わない | — | — | — |
| [定義]永続的な神経障害を伴わない、短時間(24時間未満)の血管性の脳機能不全 注)24時間を超える場合、脳卒中[神経系障害]も参照してgradingする | | | | | |
| 脳卒中 | 偶発的な画像所見のみ | 軽度から中等度の神経障害； 身の回り以外の日常生活動作の制限 | 高度の神経障害； 身の回りの日常生活動作の制限； 入院を要する | 生命を脅かす； 緊急処置を要する | 死亡 |
| [定義]動脈の閉塞(血栓/塞栓)による脳血流の減少または途絶による神経組織の障害 | | | | | |
| 心筋梗塞 | — | 症状がなく、心筋酵素の軽微な異常があるが、心電図上の虚血性変化はない | 高度の症状； 心筋酵素の異常； 循環動態は安定； 心電図変化は梗塞を示す | 生命を脅かす； 循環動態が不安定 | 死亡 |
| [定義]心筋の著しい壊死。灌流領域への血流の遮断による | | | | | |

セミコロン(;)：「または」を意味する

1) 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用 JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)

8. 注意すべき副作用とその対策

| | ライブリバント [®] | ラズクルース [®] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|--|---------------------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|----|---------|---------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----|----|---------|--|---------|--|---------|--|--|------|-------|-------|-------|-----|---------|--------|----|-----|----|---------|---|---------|--|---------|--|
| 7. 用法及び用量に関する注意 (抜粋) | <p>7.4 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、中断、休薬又は中止すること。</p> <p>副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #f4a460;"> <th>副作用発現時の投与量</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> <th>3段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,050mg</td> <td>700mg</td> <td>350mg</td> <td rowspan="4">中止</td> </tr> <tr> <td>1,400mg</td> <td>1,050mg</td> <td>700mg</td> </tr> <tr> <td>1,750mg</td> <td>1,400mg</td> <td>1,050mg</td> </tr> <tr> <td>2,100mg</td> <td>1,750mg</td> <td>1,400mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用発現時の本剤の処置</p> <p>その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #f4a460;"> <th>重症度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;">Grade 2</td> <td style="text-align: left;"> <ul style="list-style-type: none"> ・休薬を検討する。1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ・ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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。 </td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Grade 3</td> <td style="text-align: left;"> <ul style="list-style-type: none"> ・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 ・1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 ・4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 </td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Grade 4</td> <td style="text-align: left;"> <ul style="list-style-type: none"> ・原則として投与を中止する。 </td> </tr> </tbody> </table> | 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 | 1,400mg | 1,050mg | 700mg | 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | 重症度 | 処置 | Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・休薬を検討する。1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ・ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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 | <ul style="list-style-type: none"> ・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 ・1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 ・4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 | Grade 4 | <ul style="list-style-type: none"> ・原則として投与を中止する。 | <p>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。</p> <p>副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #20a397; color: white;"> <th>減量段階</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> <th>3段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与量</td> <td>160mg/日</td> <td>80mg/日</td> <td>中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用発現時の本剤の処置</p> <p>その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #20a397; color: white;"> <th>重症度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;">Grade 2</td> <td style="text-align: left;"> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 </td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Grade 3</td> <td style="text-align: left;"> <ul style="list-style-type: none"> ・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*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。 </td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Grade 4</td> <td style="text-align: left;"> <ul style="list-style-type: none"> ・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*し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 </td> </tr> </tbody> </table> <p><small>※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</small></p> | 減量段階 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | 投与量 | 160mg/日 | 80mg/日 | 中止 | 重症度 | 処置 | Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・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 | <ul style="list-style-type: none"> ・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*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 | <ul style="list-style-type: none"> ・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*し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 |
| 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,400mg | 1,050mg | 700mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重症度 | 処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・休薬を検討する。1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ・ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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 | <ul style="list-style-type: none"> ・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 ・1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 ・4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 4 | <ul style="list-style-type: none"> ・原則として投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 減量段階 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与量 | 160mg/日 | 80mg/日 | 中止 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重症度 | 処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・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 | <ul style="list-style-type: none"> ・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*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 | <ul style="list-style-type: none"> ・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*し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ラズクルース[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

6) 患者指導のポイント

動脈血栓塞栓症の予後は原因薬物を中止するかどうかに大きく左右されるため、早期発見、早期対応が極めて重要です。

そのため、ライブリバント®・ラズクルーズ®投与開始の際、患者又はその家族に以下の点を十分に説明してください。

<動脈血栓塞栓症の患者指導の目的>¹⁾

動脈血栓塞栓症の早期発見・早期対応につなげる

突然発症することが多いため、早期発見は難しいですが、急激な病状の変化がみられた場合には、放置せずに、ただちに医師、薬剤師に連絡してもらい、早期対応につなげることが重要です。

<動脈血栓塞栓症の患者指導のポイント>¹⁾

● 動脈血栓塞栓症の症状について

- 早期発見のために、動脈血栓塞栓症の症状を丁寧に説明し、少しでも気になる症状に気づいたらすぐに医療機関に連絡するよう指導する。
- 血栓症の部位によって臨床症状は異なるが、その多くは突然発症することを伝えておく。

動脈血栓塞栓症の症状¹⁾

以下のような症状に気づいたら、すぐに医療機関に連絡するよう指導してください。

患者さんに対する説明内容

- 手足のマヒやしびれ
- 喋りにくい
- 胸の痛み、呼吸困難

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)平成19年6月(令和3年4月改訂)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240127.pdf> [2025年1月9日閲覧]

8. 注意すべき副作用とその対策

5 重度の皮膚障害 **ライブリバント[®]** **ラズクルース[®]**

1) 概要

症状

EGFR阻害作用に関連する皮膚障害として、ざ瘡様皮膚炎・発疹、乾燥及び爪囲炎が挙げられます。ライブリバント[®]の投与により、重度の皮膚障害が報告されています(85～86ページ参照)。

ざ瘡様皮膚炎・発疹^{1,2)}

- ・ 皮脂腺にきび(ざ瘡)のような赤い丘疹や膿疱がみられます。
- ・ 悪化するとそう痒や痛みが生じます。
- ・ 鼻の孔や頭部など、毛が生えている部位では強い痛みを伴うほか、脱毛することもあります。
- ・ 悪化するとびらんを形成するなど、重症化・難治化例も報告されていることから³⁻⁵⁾、早期発見・早期対処の対策が極めて重要です。

乾燥^{1,2)}

- ・ 皮膚が乾燥してかゆみを伴います。
- ・ 皮膚の表面に白い粉(鱗屑)とちりめん状のしわが生じます。進行すると、さざ波様の鱗屑を伴い、乾燥皮膚と呼ばれる状態になります。
- ・ 進行すると、皮膚が厚く硬くなってかさつき、手足の先端やかかとなどがひび割れを起こしやすくなります。

爪囲炎

- ・ EGFR阻害作用に関連する有害事象として爪囲炎があります。
- ・ 軽度の爪囲炎では、爪の周囲に発赤や腫脹がみられます。
- ・ 進行すると浸出液が出て、肉芽を形成するようになります。
- ・ ときに細菌感染を伴うこともあります。

1) 日本がんサポーターケア学会 Oncodermatology部会 編. がんサバイバーのための皮膚障害セルフケアブック, 株式会社小学館クリエイティブ, 2022

2) 坪井正博 監ほか. ナースのためのやさしくわかる がん化学療法のケア 第2版, ナツメ社, 2018

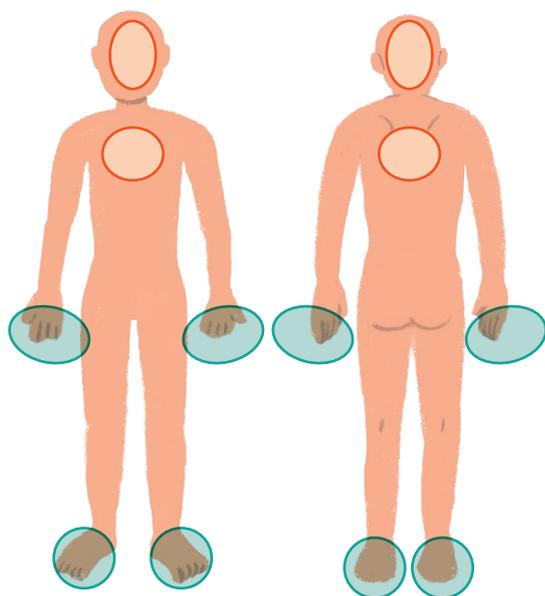
3) Basse C, et al. Lung Cancer. 173: 116-123; 2022 [利益相反: 著者にはJanssenから謝礼や助成金などを受領している者や同社のアドバイザーなどが含まれる。]

4) Cheng JR, et al. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2023; 90: 108-110.

5) Zhou JJ, et al. Current Problems in Cancer: Case Reports 2024; 13, 10 0273.

[利益相反: 著者にはJohnson & Johnsonから研究助成金を受領している者や、Janssenのアドバイザーボードに参加している者が含まれる。]

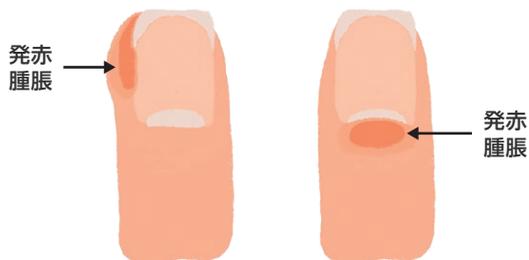
● ざ瘡様皮膚炎・発疹及び乾燥があらわれやすい部位¹⁻³⁾



- **ざ瘡様皮膚炎・発疹**
 - ・顔の皮脂が多い部位(脂漏部位)にあらわれ、進行すると頭部や体幹の脂漏部位に拡大します。
 - ・四肢などにもあらわれることがあります。

- **乾燥**
 - ・症状は全身にあらわれますが、特に手足の先端やかかと、手のひらや足の裏のように角質層の厚い部分に乾燥によるひび割れが生じ、痛みを伴います。

● 爪囲炎があらわれやすい部位



1) 日本がんサポーターケア学会 Oncodermatology部会 編. がんサバイバーのための皮膚障害セルフケアブック, 株式会社小学館クリエイティブ, 2022
 2) 坪井正博 監ほか. ナースのためのやさしくわかる がん化学療法のケア 第2版, ナツメ社, 2018
 3) 野澤桂子, 藤間勝子 編. 臨床で活かす がん患者のアピアランスケア 改訂2版, 南山堂, 2024

8. 注意すべき副作用とその対策

● 重症度別の症状¹⁻⁴⁾

| 重症度* | | 軽症 | 中等症 | 重症 |
|--------|-------|---|--|---|
| ざ瘡様皮膚炎 | 重症度評価 | <ul style="list-style-type: none"> ・顔面を中心に全体で20個前後の丘疹、膿疱を認める ・疼痛、そう痒はない ・日常は気にならない | <ul style="list-style-type: none"> ・顔面、躯幹に全体で50個前後の丘疹、膿疱を認める ・疼痛、そう痒を時に感じる ・症状について他人から指摘される | <ul style="list-style-type: none"> ・顔面、躯幹、四肢に全体で100個前後の丘疹、膿疱を認める ・疼痛、そう痒を常に感じる ・他人との面会が億劫である |
| | 顔面 |  |  |  |
| 皮膚乾燥 | 重症度評価 | <ul style="list-style-type: none"> ・わずかな乾燥と鱗屑がみられる ・そう痒はないか、軽症 | <ul style="list-style-type: none"> ・乾燥と鱗屑が明らかにみられる ・そう痒は軽症か、中等症 | <ul style="list-style-type: none"> ・乾燥が著明で鱗屑が多量にみられる ・そう痒は中等症か、重症 |
| | 体幹部 |  |  |  |
| 爪囲炎 | 重症度評価 | <ul style="list-style-type: none"> ・軽度の発赤、腫脹 ・疼痛はなく、日常生活に差し支えない | <ul style="list-style-type: none"> ・発赤、腫脹 ・疼痛を感じ、日常生活に差し支えることがある | <ul style="list-style-type: none"> ・著明な発赤、腫脹 ・常に強い疼痛を感じ、時に肉芽腫を生じる ・日常生活や歩行がしづらい |
| | 手背部 |  |  |  |
| | 足背部 |  |  |  |

※：重症度は「EGFR阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き(2020年改訂版)¹⁾」に基づく

1) 山本有紀ほか, EGFR阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き(2020年改訂版), Prog Med 2020; 40: 1315-1329.

2) 日本がんサポーターケア学会 編, がん薬物療法に伴う皮膚障害アトラス&マネジメント, 金原出版株式会社, 2018

3) 日本がんサポーターケア学会 Oncodermatology部会 編, がんサバイバーのための皮膚障害セルフケアブック, 株式会社小学館クリエイティブ, 2022

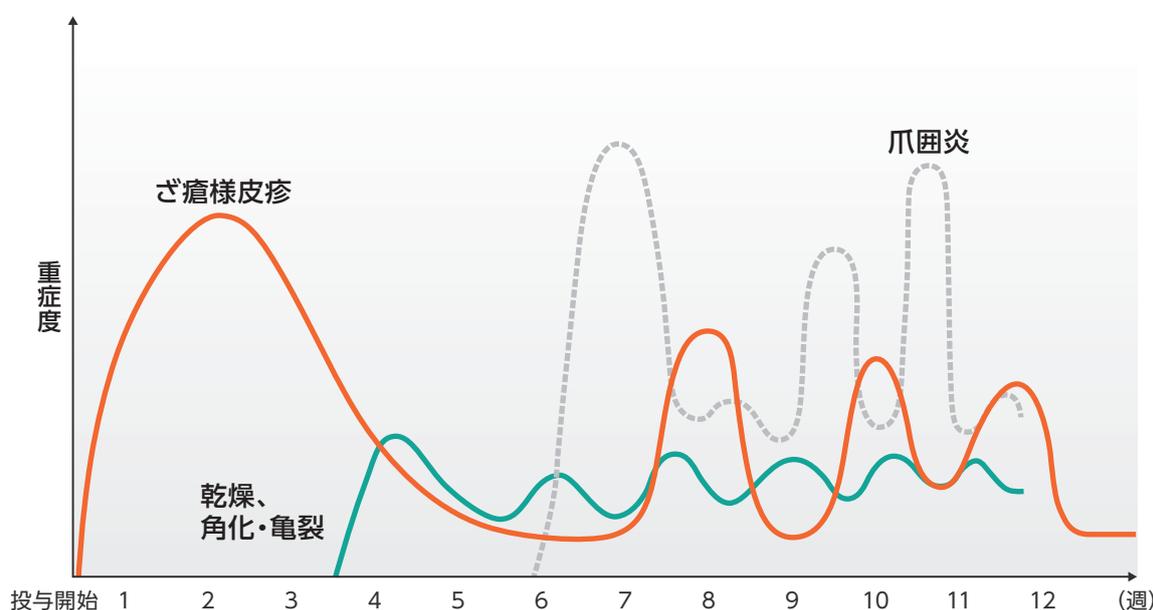
4) Basse C, et al Lung Cancer. 2022; 173: 116-123.

[利益相反：著者にはJanssenから謝礼や助成金などを受領している者や同社のアドバイザーなどが含まれる。]

発症機序と発現時期

- EGFRは正常な皮膚のバリア機能を担う表皮(ケラチノサイト、毛包、脂腺など)にも発現しています。そのため、EGFR阻害作用によりこれらの細胞が影響を受けると、皮膚障害や爪囲炎などがあらわれることがあります¹⁾。
- ざ瘡様皮疹(ざ瘡様皮膚炎)は、治療開始から1~4週間後という早期にあらわれ、急速に悪化し、2~3週間後にピークを迎えると徐々に減少していきます(図)^{1,2)}。乾燥は、治療開始後1~2カ月後にあらわれ、長期にわたって続く(図)^{1,3)}。
- 爪囲炎は、治療開始から数週間後に発症し、ざ瘡様皮疹や乾燥などの皮膚障害と比べて遅れてあらわれます(図)¹⁾。

● 皮膚障害の発現時期¹⁾



1)山本有紀ほか, EGFR阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き(2020年改訂版), Prog Med 2020; 40: 1315-1329.
 2)日本がんサポーターケア学会 Oncodermatology部会 編. がんサバイバーのための皮膚障害セルフケアブック, 株式会社小学館クリエイティブ, 2022
 3)野澤桂子, 藤間勝子 編. 臨床で活かす がん患者のアピアランスケア 改訂2版, 南山堂, 2024

8. 注意すべき副作用とその対策

(参考) 爪囲炎を含む皮膚障害の予防に関する推奨事項¹⁾

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験、MARIPOSA試験)において、皮膚障害の予防について以下のように規定されました。

● 発疹関連

- ・日光への曝露は避ける。
- ・保護衣(帽子、サングラスなど)を着用する。
- ・SPF30以上の広スペクトルの日焼け止めを使用し、必要に応じて塗り直す。UVA光はガラスを透過するため、直接日光にさらされる場合は、室内や車内でも日焼け止めを使用する。推奨される日焼け止めの有効成分は、酸化亜鉛及び/又は二酸化チタンである。
- ・体の乾燥した部分には、アルコールを含まない皮膚軟化クリーム又は軟膏(例、グリセリン、セトマクロゴール、又はセラミドベースのクリーム)又は皮膚の保湿液を塗布する。このような局所薬はDay 1から、日常的に必要なに応じて高頻度で使用できる。理想的な塗布時間は入浴後である。ゲル、ローション及びオイルよりもクリーム及び軟膏の方が好ましい。
- ・ステロイド、抗生物質、手指消毒剤などのアルコールベースの(例、ゲル剤)局所薬は皮膚を乾燥させることがあるため避ける。
- ・発疹が認められたときに、症状に対応した管理の遅れを最小に抑えるため、これらの被験者には、初回投与時に、局所抗生物質、経口抗生物質、及び局所ステロイドを処方(望ましくは事前に処方しておく)すべきである。
- ・Cycle 1 Day 1に抗生物質の投与を開始し、最初の8週間抗生物質を継続することを強く検討する。日光に曝露された皮膚に対する局所抗生物質(クリンダマイシン、ムピロシン、又は、フシジン酸)、及び経口抗生物質(ドキシサイクリン 100mg 1日1回、ミノサイクリン100mg 1日1回、又はセファレキシシン500mg 1日1回など)の両方を使用する。
- ・1日2回の顔と胸部への中～低力価の局所コルチコステロイド(アルクロメタゾン0.05%又はdesonide* 0.05%クリームなど)の使用も考慮できる。

● 爪囲炎

- ・皮膚刺激薬を避ける。
- ・罹患領域を保護する。
- ・手袋と快適な靴を着用する。
- ・爪に保湿剤を塗布する。

※ 本邦未承認

¹⁾ 社内資料：アミバンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

2) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾ (爪囲炎を含む皮膚障害)

本試験の全体集団における皮膚障害(爪囲炎を含む)に関連する有害事象の発現割合は、以下のとおりでした。また、全体集団のAmi+Laz群421例において、重篤な有害事象は11例(2.6%)で、発疹7例(1.7%)、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、薬疹、各1例(0.2%)等が認められ、そのうち、発疹7例(1.7%)、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、薬疹、褥瘡性潰瘍、各1例(0.2%)が治験薬と関連ありと判断されました。投与中止に至った有害事象は34例(8.1%)で、主に爪囲炎14例(3.3%)、発疹11例(2.6%)、ざ瘡様皮膚炎6例(1.4%)等が認められました。投与中断に至った有害事象は232例(55.1%)で、主に発疹104例(24.7%)、爪囲炎91例(21.6%)、ざ瘡様皮膚炎50例(11.9%)等が認められました。減量に至った有害事象は190例(45.1%)で、主に発疹84例(20.0%)、爪囲炎80例(19.0%)、ざ瘡様皮膚炎38例(9.0%)等が認められました。死亡に至った有害事象は認められませんでした。

全体集団のLaz群213例において、重篤な有害事象は認められませんでした。投与中止に至った有害事象は爪囲炎1例(0.5%)でした。投与中断に至った有害事象は20例(9.4%)で、主に発疹9例(4.2%)、爪囲炎4例(1.9%)、ざ瘡様皮膚炎3例(1.4%)、掌蹠紅色覚症候群2例(0.9%)、そう痒2例(0.9%)等が認められました。減量に至った有害事象は5例(2.3%)で、発疹3例(1.4%)、掌蹠紅色覚症候群2例(0.9%)、乾皮症1例(0.5%)が認められました。死亡に至った有害事象は認められませんでした。

● 皮膚障害(爪囲炎を含む)に関連する有害事象の発現割合¹⁾

全体集団 (Ami+Laz群又はLaz群で5%以上に発現した事象)

| 有害事象 | Ami+Laz群(n=421) | | Laz群(n=213) | | Osi群(n=428) | |
|-----------------------|-----------------|------------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| | 全 Grade | Grade 3以上 | 全 Grade | Grade 3以上 | 全 Grade | Grade 3以上 |
| 皮膚障害(爪囲炎を含む)に関連する有害事象 | 395(93.8%) | 151(35.9%) | 166(77.9%) | 8(3.8%) | 293(68.5%) | 9(2.1%) |
| 爪囲炎 | 288(68.4%) | 46(10.9%) | 61(28.6%) | 2(0.9%) | 121(28.3%) | 2(0.5%) |
| 発疹 | 260(61.8%) | 65(15.4%) | 95(44.6%) | 4(1.9%) | 131(30.6%) | 3(0.7%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 122(29.0%) | 35(8.3%) | 45(21.1%) | 0 | 55(12.9%) | 0 |
| そう痒症 | 99(23.5%) | 2(0.5%) | 36(16.9%) | 0 | 73(17.1%) | 1(0.2%) |
| 皮膚乾燥 | 67(15.9%) | 1(0.2%) | 38(17.8%) | 0 | 60(14.0%) | 1(0.2%) |
| ひびわれ | 40(9.5%) | 3(0.7%) | 5(2.3%) | 0 | 23(5.4%) | 0 |
| 発疹性紅斑 | 27(6.4%) | 4(1.0%) | 4(1.9%) | 0 | 8(1.9%) | 0 |
| 掌蹠紅色覚症候群 | 24(5.7%) | 1(0.2%) | 13(6.1%) | 2(0.9%) | 15(3.5%) | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 22(5.2%) | 3(0.7%) | 4(1.9%) | 0 | 2(0.5%) | 0 |

例数(%)を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

- ・実際に各イベントを発症した回数に関わらず、1回のみカウントされた
- ・被験者において最も重度のイベントがカウントされた

Ami+Laz: ライブリバント®+ラズクルーズ®
Osi: オシメルチニブ

注意すべき副作用とその対策

1) 社内資料: アミバンタマブ及びラザセルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

8. 注意すべき副作用とその対策

本試験の日本人集団における皮膚障害(爪囲炎を含む)に関連する有害事象の発現割合は、以下のとおりでした。

● 皮膚障害(爪囲炎を含む)に関連する有害事象の発現割合¹⁾

日本人集団(Ami+Laz群又はLaz群で5%以上に発現した事象)

| 有害事象 | Ami+Laz群(n=29) | | Laz群(n=16) | | Osi群(n=32) | |
|-----------------------|----------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|
| | 全 Grade | Grade 3以上 | 全 Grade | Grade 3以上 | 全 Grade | Grade 3以上 |
| 皮膚障害(爪囲炎を含む)に関連する有害事象 | 29(100.0%) | 7(24.1%) | 15(93.8%) | 2(12.5%) | 31(96.9%) | 1(3.1%) |
| 爪囲炎 | 26(89.7%) | 0 | 8(50.0%) | 0 | 18(56.3%) | 0 |
| び瘡様皮膚炎 | 17(58.6%) | 5(17.2%) | 5(31.3%) | 0 | 10(31.3%) | 0 |
| 発疹 | 15(51.7%) | 2(6.9%) | 7(43.8%) | 1(6.3%) | 13(40.6%) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 6(20.7%) | 0 | 2(12.5%) | 0 | 8(25.0%) | 0 |
| そう痒症 | 4(13.8%) | 0 | 2(12.5%) | 0 | 8(25.0%) | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 2(6.9%) | 0 | 1(6.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 2(6.9%) | 0 | 1(6.3%) | 0 | 3(9.4%) | 0 |
| 皮膚びらん | 2(6.9%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 2(6.9%) | 0 | 0 | 0 | 1(3.1%) | 0 |
| 表皮剥離 | 1(3.4%) | 0 | 1(6.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 1(3.4%) | 0 | 1(6.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 多形性紅斑 | 1(3.4%) | 0 | 1(6.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚亀裂 | 1(3.4%) | 0 | 1(6.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 1(3.4%) | 0 | 1(6.3%) | 0 | 5(15.6%) | 0 |
| 脱毛症 | 0 | 0 | 1(6.3%) | 0 | 2(6.3%) | 0 |
| 葉疹 | 0 | 0 | 2(12.5%) | 1(6.3%) | 1(3.1%) | 1(3.1%) |
| 湿疹 | 0 | 0 | 2(12.5%) | 0 | 2(6.3%) | 0 |
| 爪変色 | 0 | 0 | 1(6.3%) | 0 | 0 | 0 |

例数(%)を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

- ・実際に各イベントを発症した回数に関わらず、1回のみカウントされた
- ・被験者において最も重度のイベントがカウントされた

3) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾(爪囲炎を含む皮膚障害)

皮膚障害

| | 全体集団 | |
|------------------|-----------------|---------------|
| | Ami+Laz群(n=421) | Laz群(n=213) |
| 発現例数 | 395例(93.8%) | 166例(77.9%) |
| 初回発現までの期間中央値(範囲) | 144.0(1~938)日 | 121.0(1~833)日 |

Ami+Laz: ライブリバント®+ラズグルーズ®

Osi: オシメルチニブ

1) 社内資料: アミバンタマブ及びラゼセルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

4) 発現時の対処法

ライブリバント®とラズクルーズ®の用量調節と対処法

投与により皮膚障害が発現した場合には、以下の表を参考に両剤の用量調節を行ってください。また、皮膚障害の処置と患者ケアもあわせて行ってください。

● 爪囲炎を含む皮膚障害

| Grade※1 | ライブリバント® | ラズクルーズ® |
|------------------------------|---|---|
| Grade 1 | 2週間後に改善が認められない場合、減量を検討 | |
| Grade 2 | 減量を検討 | 減量を検討※2 → 2週間後に再評価 |
| Grade 3 | 週1回の観察 2週間以内にGrade 2以下に回復 → 減量を検討のうえ再開 2週間以内にGrade 2以下に回復しない → 投与中止 | 週1回の観察 2週間以内にGrade 2以下に回復 → 減量を検討のうえ再開※2 2週間以内にGrade 2以下に回復しない → 投与中止 |
| Grade 4 | 中止 | 週1回の観察 2週間以内にGrade 2以下に回復 → 減量を検討のうえ再開 2週間以内にGrade 2以下に回復しない → 投与中止 |
| 重度の水疱性 又は 剥脱性の 皮膚障害 | 中止 | |

ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルーズ®電子添文 2025年3月作成(第1版)より作成

減量については本冊子「6.3.1 副作用発現時のライブリバント®とラズクルーズ®の減量について」の項(22ページ) 参照。

※1: GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※2: ラズクルーズ®との因果関係が強く疑われない場合、ライブリバント®を先に減量する。

注意すべき副作用とその対策

8. 注意すべき副作用とその対策

対処法と患者ケア

● ざ瘡様皮膚炎

| Grade※1 | 対処法 ¹⁾ | 患者ケア ¹⁾ | |
|-------------------------------------|--|---------------------|-------------------|
| Grade 1 | ステロイド外用 頭部:strongのローション剤 顔面・頸部:mild~strong※2の軟膏又はクリーム 体幹・四肢:strong~very strongの軟膏又はクリーム テトラサイクリン系又はマクロライド系抗菌薬※3 | スキンケア (保清・保湿・保護) | |
| Grade 2 | ステロイド外用 *そう痒を伴う場合は、抗ヒスタミン剤併用 頭部:very strongのローション剤 顔面・頸部:mild~very strongの軟膏又はクリーム 体幹・四肢:very strong~strongestの軟膏又はクリーム テトラサイクリン系又はマクロライド系抗菌薬※3 | | 改善なし※4 → 皮膚科専門医紹介 |
| Grade 3 | 皮膚科専門医紹介 テトラサイクリン系又はマクロライド系抗菌薬※3 短期ステロイド内服※5 | | |
| Grade 4 (重度の水疱、水疱性又は剥脱性の皮膚状態を含む) | | | |

※1: GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。
 ※2: 2週間ごとに必要に応じてランクアップする。予防ケアを行っていない場合はvery strongを使用する。
 ※3: テトラサイクリン系抗菌薬(ドキシサイクリンやミノサイクリンなど。なお、ミノサイクリンは100mg/日、3ヵ月を目途に休薬もしくは間欠投与が望ましい。間質性肺炎や肝障害の発現に注意する)
 マクロライド系抗菌薬: クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、アジスロマイシンなど。なお、クラリスロマイシンはCYP3A4の高度な阻害作用があり、一部のTKI製剤(ラズクルーズ※含む)において血中濃度上昇による副作用増悪のリスクがある。
 ※4: 2週間の治療で改善しない場合。ステロイド外用を継続中の場合(顔: 2週間以上、その他: 2~4週間以上)。
 ※5: 目安は10mg/日、2週間

● 皮膚乾燥

| Grade*1 | 対処法 ¹⁾ | 患者ケア ¹⁾ | |
|---------|---|---------------------|----------|
| Grade 1 | 保湿剤 ・ヘパリン類似物質 ・ワセリン ・尿素製剤 | スキンケア (保清・保湿・保護) | |
| Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・頻回に保湿剤外用 ・ステロイド外用*3 頭部: strongのローション剤 顔面・頸部: mediumの軟膏又はクリーム 体幹・四肢: strong~very strongの軟膏又はクリーム *そう痒を伴う場合は、抗ヒスタミン剤 | | 皮膚科専門医紹介 |
| Grade 3 | 皮膚科専門医紹介 ・頻回に保湿剤外用 ・ランクアップした外用ステロイド*3 ・抗ヒスタミン剤 | | |

※1: GradelはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※2: 2週間の治療で改善しない場合。ステロイド外用を継続中の場合(顔: 2週間以上、その他: 2~4週間以上)。

※3: かゆい部位

● 爪囲炎

| Grade*1 | 対処法 ¹⁾ | 患者ケア ¹⁾ |
|---------|--|---|
| Grade 1 | ステロイド外用 (very strong) | <ul style="list-style-type: none"> ・スキンケア (保清・保湿・保護) ・テーピング |
| Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド外用 (strongest) ・抗菌薬内服*2 | |
| Grade 3 | 皮膚科専門医紹介 血管拡張性肉芽腫 ・液体窒素療法 ・外科的処置など | スキンケア (保清・保湿・保護) |

※1: GradelはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※2: ミノマイシン100~200mg/日、もしくはセフェム系抗菌薬。1週間を目途に休薬もしくは間欠投与が望ましい。ミノマイシン使用時は肺線維症や肝障害の発現に注意する。また、マクロライド系抗菌薬使用時には薬物相互作用に留意する。

※3: 2週間の治療で改善しない場合。ステロイド外用を継続中の場合(顔: 2週間以上、その他: 2~4週間以上)。

注意すべき副作用とその対策

8. 注意すべき副作用とその対策

(参考)皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議における重症度評価^{※,1)}

| 有害事象 | 軽症 | 中等症 | 重症 |
|-------|--|--|--|
| ざ瘡様皮疹 | 顔面を中心に全体で20個前後の丘疹、膿疱を認める。疼痛、そう痒はない。日常は気にならない | 顔面、躯幹に全体で50個前後の丘疹、膿疱を認める。疼痛、そう痒を時に感じる。症状について、他人から指摘される | 顔面、躯幹、四肢に全体で100個前後の丘疹、膿疱を認める。疼痛、そう痒を常に感じる。他人との面会が億劫である |
| 皮膚乾燥 | わずかな乾燥と鱗屑がみられる。そう痒はないか、軽症 | 乾燥と鱗屑が明らかにみられる。そう痒は軽症か、中等症 | 乾燥が著明で鱗屑が多量にみられる。そう痒は中等症か、重症 |
| 爪囲炎 | 軽度の発赤、腫脹がある。疼痛はなく、日常生活に差し支えない | 発赤、腫脹がみられ、疼痛を時に感じ、日常生活の作業に差し支えることがある | 発赤、腫脹が著明で、疼痛が常に強く、時に血管拡張性肉芽腫を生じ、日常生活の作業が行いづらく、歩行しづらい |

※ : GradelはNCI-CTCAE v5.0に準じているが、患者の自覚症状・日常生活への影響を重視して作成されている。

(参考)CTCAEにおけるGrading

ライブリバント[®]及びラズクルース[®]の電子添文はNCI-CTCAE v5.0に準じています。

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版 (CTCAE v5.0-JCOG)²⁾

| 有害事象 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|-------|--|--|--|--|---------|
| ざ瘡様皮疹 | 体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない | 体表面積の10-30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない； 社会心理学的な影響を伴う； 身の回り以外の日常生活動作の制限； 体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、軽度の症状の有無は問わない | 体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、中等度または高度の症状を伴う； 身の回りの日常生活動作の制限； 経口抗菌薬を要する局所の重複感染 | 生命を脅かす； 紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの程度の面積を占めるかによらず、そう痒や圧痛の有無も問わないが、抗菌薬の静脈内投与を要する広範囲の局所の二次感染を伴う | 死亡 |
| | [定義]典型的には顔面、頭皮、胸部上部、背部に出現する紅色丘疹および膿疱 | | | | |
| 皮膚乾燥 | 体表面積の<10%を占め、紅斑やそう痒は伴わない | 体表面積の10-30%を占め、紅斑またはそう痒を伴う； 身の回り以外の日常生活動作の制限 | 体表面積の>30%を占め、そう痒を伴う； 身の回りの日常生活動作の制限 | — | — |
| | [定義]鱗屑を伴った汚い皮膚；毛孔は正常だが、紙のように薄い質感の皮膚 | | | | |
| 爪囲炎 | 爪襞の浮腫や紅斑； 角質の剥脱 | 局所的処置を要する； 内服治療を要する(例：抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)； 疼痛を伴う爪襞の浮腫や紅斑； 滲出液や爪の分離を伴う； 身の回り以外の日常生活動作の制限 | 外科的処置を要する； 抗菌薬の静脈内投与を要する； 身の回りの日常生活動作の制限 | — | — |
| | [定義]爪周囲の軟部組織の感染 | | | | |

セミコロン(;):「または」を意味する

1)山本有紀ほか, EGFR阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き(2020年改訂版), Prog Med 2020; 40; 1315-1329.

2)有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用 JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)

注意すべき副作用とその対策

(参考) 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験、MARIPOSA試験)における対処法¹⁾

本試験における発疹や皮膚毒性が発現した場合の対処法は、以下のように設定されていました。

症状に対応した管理の推奨事項**● 発疹に関連した有害事象¹⁾**

発疹/皮膚毒性を発現した被験者には、特異的な有害事象を管理するための評価を行うことを強く推奨する。

- ・特に、発疹がGrade 3の場合、外観や分布が非定型的である場合、又は2週間以内に改善しない場合(Grade 2の発疹)は、皮膚科医の診察を強く検討する。
- ・1日2回の局所コルチコステロイド(クリーム又は軟膏)を開始する。
顔への使用例：吉草酸ベタメタゾン0.05%、吉草酸ヒドロコルチゾン0.2%、又はdesonide^{*1}0.05%
体への使用例：吉草酸ベタメタゾン0.1%、トリアムシノロンアセトニド0.1%
- ・まだ予防を開始していない場合は、全身性抗生物質(ドキシサイクリン100mg 1日2回、ミノサイクリン100mg 1日2回、又はセファレキシン500mg 1日2回)を開始するか、既に投与している用量を増量する。
- ・関連する皮膚感染が疑われる場合は、細菌及び真菌培養を行った後、培養と感受性評価に基づき、抗生物質又は抗真菌療法を調整する。
- ・そう痒症の病変の症状に対応した管理に関しては、92ページの「そう痒症」の表を参照。
- ・皮膚亀裂に対しては、モンセル液(第二鉄次硫酸塩溶液)、硝酸銀又は酸化亜鉛のクリームの使用を推奨する。
- ・乾燥症の場合は、無香料の保湿クリームやスプレーが推奨される。
- ・落屑の場合は、皮膚軟化剤及び低刺激石けんを推奨する。
- ・発疹がコントロールされたら、広域抗生物質を段階的に減量すること、及び予防的抗生物質を継続又は再開することを考慮する。

推奨される段階的な発疹管理のアルゴリズムを以下に示す。推奨される用量調節については、26ページの表1及び表2を参照。

発疹管理のアルゴリズム¹⁾

| Grade ^{*2} | 管理 | 用量調整 ^{*3,4} |
|---|--|--|
| 1 | ・前述の症状に対応した管理を開始する。 ・2週間後に再評価する。 | ・現在の用量の治験薬を継続する。 |
| 2 | ・前述の症状に対応した管理を開始する。 ・2週間後に再評価する。 | ・現在の用量の治験薬を継続する又は減量を考慮する。 |
| 3 | ・前述の症状に対応した管理を開始する。 ・前述の中等度の強度の局所コルチコステロイド ^{*5} 及び全身抗生物質に加えて全身prednisone ^{*1} (0.5mg/kg)を7日間投与する。 ・低用量のacitretin ^{*1} 又はisotretinoin ^{*1} (20~30mg/日)を考慮する。 ・週1回再評価する。 ・皮膚科医の診察を検討し、推奨事項に従って発疹を管理する。 | ・発疹がGrade 2以下に改善するまで投与を一時的に中断する。 ・治験治療の中断及び用量減量に関するガイダンスについては26ページの表1及び表2を参照。 |
| 4 | ・症状に対応した管理を開始する。 ・前述の中等度の強度のコルチコステロイド ^{*5} 及び全身抗生物質に加えて全身prednisone ^{*1} (0.5mg/kg)を7日間投与する。 ・低用量のacitretin ^{*1} 又はisotretinoin ^{*1} (20~30mg/日)投与を検討する。 ・2週後に再評価する。 ・皮膚科医の診察を検討し、推奨事項に従って発疹を管理する。 | ・発疹がGrade 2以下に改善するまでラゼルチニブ投与を一時的に中断する。 ・詳細な指示については26ページの表1及び表2を参照。 ・アミバンタマブの投与を永続的に中止する。 |
| 中毒性表皮壊死融解症(TEN)を含む重症の水疱性、水疱形成性、又は剥脱性の皮膚症状 | ・皮膚科医の診察を受け、推奨事項に従って発疹を管理する。 | ・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中断する。回復したら、治験責任(分担)医師による因果関係の評価に従ってラゼルチニブ投与の再開を検討する。 |

*1：本邦未承認

*2：NCI-CTCAE v5.0に従った評価

*3：毒性により2回連続してアミバンタマブ投与を中断しなければならない場合、メディカルモニターと協議する。治験責任(分担)医師及び治験依頼者が、被験者が投与により利益を受けていると判断した場合は、毒性から十分に回復したときに、低用量で投与を継続してもよい。

*4：回復は以下のとおり定義する：Grade 1以下の非血液学的毒性又はベースラインへ戻ること

*5：例えば、ヒドロコルチゾン2.5%クリーム又はフルチカゾンプロピオン酸エステル0.5%クリーム

8. 注意すべき副作用とその対策

● 頭部皮疹¹⁾

非定型的頭部皮疹及び関連する感染が、EGFR阻害薬の使用とともに経時的に生じる場合がある。治療選択肢としては以下がある。

- ・ 局所ステロイドシャンプー（例、クロベタゾール0.05%）又は抗炎症、抗菌、抗真菌作用のあるふけ予防シャンプー〔例、ケトコナゾール、硫化セレン（Selsun[®]）、ジンプリチオン（Head and Shoulders[®]）、又はシクロピロクス〕。これらのシャンプーは、週2回使用し、頭皮にもみこんで2～5分そのままにした後ですすぐ。
- ・ 局所酢酸溶液0.25%灌注液
- ・ ステロイドローションの塗布も有効な場合がある（例、吉草酸ベタメタゾン0.1%ローション、フランカルボン酸モメタゾン0.1%ローション、フルオシノニド0.05%ローション又はジプロピオン酸ベタメタゾン0.05%ローション）。
- ・ 抗生物質の全身投与（例、ドキシサイクリン100mg 1日2回、ミノサイクリン100mg 1日2回）の開始も、頭皮の急性感染の治療に使用できる。

注意すべきこととして、太陽による頭皮への損傷を避けるために帽子を被ることは予防としては提案されるが、発疹が更に広がらないようにするため、頭部皮疹を発症した被験者は頭に着用するものを全て避けることを強く推奨する。

● そう痒症¹⁾

| Grade | 管理 |
|-------|---|
| 1 | ・ 低度～中等度の強度の局所ステロイドクリーム（例、ヒドロコルチゾン2.5%、desonide [®] 0.05%、又は吉草酸ベタメタゾン0.05%）、局所カルシニューリン阻害薬（例、タクロリムス又はピメクロリムス）、又は麻酔薬（例、プラモキシシ）及びメントールを含む局所鎮痒薬を塗布する。 |
| 2 | ・ 中等度～高度の強度の局所ステロイドクリーム（例、吉草酸ベタメタゾン0.1%、酢酸トリアムシノロン0.1%）又は麻酔薬（例、プラモキシシ）及びメントールを含む局所鎮痒薬を塗布する。 ・ 経口鎮痒薬（例、セチリジン、フェキソフェナジン、ルパタジン、ピラスチン）の1日2回服用を開始する。2～5日後もそう痒が持続する場合は、2倍量の1日2回服用に増量してもよい。 |
| 3 | ・ 経口鎮痒薬を開始する（前述のGrade 2そう痒症の場合と同様）。経口プレガバリン又はガバペンチンを開始する。 ・ 経口コルチコステロイド（例、prednisone [®] 0.5～1.0mg/kg/日又は同等品を5日間）を開始する。 |

● 爪囲炎¹⁾

| Grade | 管理 |
|-------|---|
| 1 | ・ 消毒薬への浸漬を1日1回又は2回行う：ボウルに入れた温水に漂白剤（次亜塩素酸ナトリウム）又は酢を5mL加え（両方を同時に使用してはならない）、5分間浸してすすぎ、たたくようにして水気を取った後、皮膚軟化薬か下述の局所治療薬を塗布する。 ・ 局所消毒薬（ポビドンヨード10%溶液）を1日2回塗布する。 ・ 局所ステロイド軟膏（例、吉草酸ベタメタゾン0.1%又はクロベタゾール）又は局所カルシニューリン阻害薬（例、タクロリムス0.1%）を1日2回塗布する。局所ステロイドを使用する場合は、回復したら、維持のため局所カルシニューリン阻害薬連日使用に切り替えるか週2回の使用に減量する。 |
| 2又は3 | ・ 上述のGrade 1の爪囲炎のガイダンスに加えて以下を行う： - 局所抗生物質／抗真菌薬（例、ムピロシシ、フジジン酸、クロトリマゾール、又はミコナゾール）を1日2回塗布する。 - 14日以上経口抗生物質を開始する（例、ドキシサイクリン100mg 1日2回、ミノサイクリン100mg 1日2回、又はセファレキシン500mg 1日2回）。 - 皮膚科医又は足の専門外来での診察を受ける。 |

※ 本邦未承認

1) 社内資料：アミバンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績（73841937NSC3003試験）（承認時評価資料）

5 重度の皮膚障害 ライブリバント® ラズクルース®

| | ライブリバント® | ラズクルース® | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|--|------------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|----|---------|---------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----|----|---------|---------------------------|---------|--|---------|---|---------|----------|------------------|--|--|------|-------|-------|-------|-----|---------|--------|----|-----|----|---------|----------------------------|---------|--|---------|---|------------------|----------|
| 7. 用法及び用量 に関連する注意 (抜粋) | <p>7.4 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、中断、休薬又は中止すること。</p> <p>副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用発現時の投与量</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> <th>3段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,050mg</td> <td>700mg</td> <td>350mg</td> <td rowspan="4">中止</td> </tr> <tr> <td>1,400mg</td> <td>1,050mg</td> <td>700mg</td> </tr> <tr> <td>1,750mg</td> <td>1,400mg</td> <td>1,050mg</td> </tr> <tr> <td>2,100mg</td> <td>1,750mg</td> <td>1,400mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用発現時の本剤の処置 皮膚障害又は爪障害</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>重症度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 1</td> <td>2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。</td> </tr> <tr> <td>Grade 2</td> <td>・ラゼルチニブとの併用時は、減量を検討する。 ・2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。</td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td>・Grade 2以下に回復するまで休薬し、減量して投与を再開する。 ・ラゼルチニブとの併用時は休薬し、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。</td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td>投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 | 1,400mg | 1,050mg | 700mg | 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | 重症度 | 処置 | Grade 1 | 2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。 | Grade 2 | ・ラゼルチニブとの併用時は、減量を検討する。 ・2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。 | Grade 3 | ・Grade 2以下に回復するまで休薬し、減量して投与を再開する。 ・ラゼルチニブとの併用時は休薬し、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。 | Grade 4 | 投与を中止する。 | 重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害 | | <p>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。</p> <p>副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>減量段階</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> <th>3段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与量</td> <td>160mg/日</td> <td>80mg/日</td> <td>中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用発現時の本剤の処置 皮膚障害又は爪障害</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>重症度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 2</td> <td>・減量*を検討する。 ・2週間後に観察を行う。</td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td>・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。</td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td>・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。</td> </tr> <tr> <td>重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害</td> <td>投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>*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</p> | 減量段階 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | 投与量 | 160mg/日 | 80mg/日 | 中止 | 重症度 | 処置 | Grade 2 | ・減量*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*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。 | 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。 |
| 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,400mg | 1,050mg | 700mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重症度 | 処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 2 | ・ラゼルチニブとの併用時は、減量を検討する。 ・2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 3 | ・Grade 2以下に回復するまで休薬し、減量して投与を再開する。 ・ラゼルチニブとの併用時は休薬し、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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 4 | 投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 減量段階 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与量 | 160mg/日 | 80mg/日 | 中止 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重症度 | 処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 2 | ・減量*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*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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8. 重要な基本的注意(抜粋) | <p>ライブリバント®8.2及びラズクルース®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。 [11.1.3参照(ライブリバント®)][11.1.6参照(ラズクルース®)]</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ラズクルース®電子添文 2025年3月作成(第1版)

注意すべき副作用とその対策

8. 注意すべき副作用とその対策

5) 患者負担と指導目的

爪囲炎を含む皮膚障害に対する患者負担

爪囲炎を含め、皮膚障害が生じると、そう痒や痛みといった身体的な苦痛に加え、外見の変化に伴う心理的な負荷により患者のQOL低下を招く可能性があります^{1,2)}。

まず、患者の負担感を理解することで患者指導の目的が明確になります。

セルフケアと患者指導の目的

爪囲炎や皮膚障害が患者のQOLに与える影響は大きいと、重症化を抑えて治療を継続し、その人らしく生活できるようにすることが重要です¹⁾。そこで、爪囲炎を含む皮膚障害に対する患者のセルフケア指導にあたり、セルフケアの目的と患者指導の目的をしっかりと理解しておくことが重要です。

6) セルフケア指導のポイント

セルフケアについては、最初の動機づけが非常に重要です。ライブリバント[®]とラズクルーズ[®]の併用療法の治療開始と同時にスキンケアを含めたセルフケアを開始し、継続するモチベーションを保てるように、セルフケアの目的をしっかりと説明してください。

<爪囲炎を含む皮膚障害のセルフケアの指導ポイント>

● セルフケアの目的

セルフケアを行う目的を説明する。

● 爪囲炎及び皮膚障害の症状と起こりやすい時期

症状と起こりやすい時期を説明する。

● 治療開始前のチェック

治療開始前の爪及び皮膚の状態やケアの習慣を確認する。

● セルフケアの具体的な手技

保清について説明する。

保湿・保護について説明する。

頭皮のケアについて説明する。

(爪囲炎)爪の切り方について説明する。

(爪囲炎)テーピングについて説明する。

● 初回投与の退院時

退院後の日常生活で取り組むことについて患者と目線合わせを行う。

退院後の症状チェックの必要性を説明する。

爪や皮膚の状態を記録することの重要性を伝える。

1) 日本がんサポーターケア学会 Oncodermatology部会 編. がんサバイバーのための皮膚障害セルフケアブック, 株式会社小学館クリエイティブ, 2022

2) 根上リサ. がん看護. 2019; 24(8): 728-732.

セルフケア

① 保清

保清について説明してください。特に大事なことはこすらないことです。汚れを落とそうと強くこすると皮膚への刺激になってしまうため、泡でなでるように洗うよう指導してください。

頭皮についても、セルフケアを実践するのが難しい部位ですが、頭皮の症状を抑え、早い回復を目指すために、シャンプーは刺激の少ないものを選ぶ等セルフケアが必要であることを説明してください。また、爪囲炎については日頃から指先を清潔に保つことを説明してください。

② 保湿

治療中は皮膚が乾燥しやすくなっていること、爪囲炎の対策に保湿をすることが大切であることを説明してください。保湿剤の選び方や塗り方にはコツがありますので、きちんと実践できているか心配な際は、医療スタッフに見せてチェックしてもらうよう指導してください。

③ 保護

抗がん剤で治療中は皮膚が刺激に弱くなるため、皮膚を保護するために、衣類は通気性・吸湿性の良い素材を選ぶなど日常生活で気をつけたいことを説明してください。

また、日焼けと虫刺されについては特に気をつけるよう伝えてください。

④ 爪囲炎の対策^{1,2)}

爪囲炎の対策として、深爪を防ぐ爪の切り方をするように指導してください。また、爪囲炎の悪化を防ぐためにテーピングは重要な手技です。必要に応じて、患者向け冊子「ライブリバント®とラズクルーズ®の併用療法を受ける患者さんへ 副作用セルフケアガイド～爪囲炎～」を参照し、正しい方法で実践できるように丁寧に指導してください。

ライブリバント®とラズクルーズ®の併用療法の治療初日に、今後の日常生活で意識的に取り組むことを患者と目線合わせしてください。皮膚乾燥やざ瘡など皮膚症状や、爪の周りが赤くなっているなど爪に関する症状に気づいたら、医療スタッフに伝えるよう指導してください。また、症状の記録をつけておくと変化に気づきやすくなることも説明してください。

1) 日本がんサポーターケア学会 Oncodermatology部会 編. がんサバイバーのための皮膚障害セルフケアブック, 株式会社小学館クリエイティブ, 2022
2) 市川智里. 月刊ナーシング. 2022; 42(5): 72-77.

8. 注意すべき副作用とその対策

⑥ 重度の下痢 ライブリバント® ラズクルーズ®

1) 概要

ライブリバント®・ラズクルーズ®投与中に、重度の下痢があらわれることがあります。

症状

頻回で水様の排便が認められます¹⁾。

発症機序

EGFR及びMET経路を阻害することで、様々な消化管の副作用を引き起こす可能性があります²⁻⁵⁾。

一般的には、以下のような発症機序が考えられます。

- ・早発性下痢(コリン作動性)は抗悪性腫瘍薬投与で消化管の副交感神経が刺激され、蠕動運動が亢進することにより生じ、遅発性下痢(腸管粘膜障害性)は抗悪性腫瘍薬あるいはその代謝産物により腸粘膜が障害されることにより生じます⁶⁾。
- ・EGFR阻害作用によりEGFRが存在する腸管粘膜が障害され、分泌性下痢が生じると考えられます⁷⁾。

1)有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版 JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)

2)Goodlad RA, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995; 7: 928-932.

3)Procaccino F, et al. Gastroenterology. 1994; 107: 12-17.

4)Parikh RA, et al. Onco Targets Ther. 2014; 7: 969-983.

5)Organ SL, et al, Ther Adv Med Oncol. 2011; 3(Suppl 1): S7-S19.

6)細見 誠ほか, 静脈経腸栄養. 2011; 26(5): 1233-1239.

7)大木 暁, 山口 研成, 臨床外科 2012; 67(7): 882-888.

2) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

本試験の全体集団及び日本人集団における下痢の発現割合は、以下のとおりでした。

また、全体集団のAmi+Laz群421例において、重篤な例は4例(1.0%)に認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断されました。投与中止に至った例は1例(0.2%)に認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断されました。投与中断に至った例は19例(4.5%)に認められ、そのうち17例(4.0%)が治験薬と関連ありと判断されました。減量に至った例は3例(0.7%)に認められ、治験薬と関連ありと判断されました。死亡に至った例は認められませんでした。

全体集団のLaz群213例において、重篤な有害事象は1例(0.5%)で治験薬と関連ありと判断されました。投与中止に至った例は認められませんでした。投与中断に至った例は5例(2.3%)、減量に至った例は1例(0.5%)に認められました。死亡に至った例は認められませんでした。

● 下痢の発現割合¹⁾

全体集団

| 有害事象 | Ami+Laz群(n=421) | | | | | |
|------|-----------------|-----------|----------|---------|---------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 下痢 | 123(29.2%) | 78(18.5%) | 36(8.6%) | 9(2.1%) | 0 | 0 |

| 有害事象 | Laz群(n=213) | | | | | |
|------|-------------|-----------|----------|---------|---------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 下痢 | 68(31.9%) | 51(23.9%) | 13(6.1%) | 4(1.9%) | 0 | 0 |

| 有害事象 | Osi群(n=428) | | | | | |
|------|-------------|------------|----------|---------|---------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 下痢 | 190(44.4%) | 155(36.2%) | 32(7.5%) | 3(0.7%) | 0 | 0 |

日本人集団

| 有害事象 | Ami+Laz群(n=29) | | | | | |
|------|----------------|---------|----------|---------|---------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 下痢 | 6(20.7%) | 2(6.9%) | 4(13.8%) | 0 | 0 | 0 |

| 有害事象 | Laz群(n=16) | | | | | |
|------|------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 下痢 | 2(12.5%) | 1(6.3%) | 1(6.3%) | 0 | 0 | 0 |

| 有害事象 | Osi群(n=32) | | | | | |
|------|------------|-----------|----------|---------|---------|---------|
| | 全Grade | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
| 下痢 | 18(56.3%) | 13(40.6%) | 5(15.6%) | 0 | 0 | 0 |

例数(%)を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

- ・実際に各イベントを発症した回数に関わらず、1回のみカウントされた
- ・被験者において最も重度のイベントがカウントされた

Ami+Laz: ライブリバント®+ラズクルーズ®

Osi: オシメルチニブ

1) 社内資料: アミバンタマブ及びラザレルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

8. 注意すべき副作用とその対策

3) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

重度の下痢

| | 全体集団 | |
|------------------|------------------|--------------|
| | Ami+Laz群 (n=421) | Laz群 (n=213) |
| 発現例数 | 123例(29.2%) | 68例(31.9%) |
| 初回発現までの期間中央値(範囲) | 75.0(1~745)日 | 57.0(1~829)日 |

Ami+Laz: ライプリバン[®]+ラズグルーズ[®]

1) 社内資料: アミバンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3003試験) (承認時評価資料)

4) 発現時の対処法

ライブリバント®とラズクルーズ®の用量調節と対処法

投与により下痢が発現時の場合には、以下の表を参考に両剤の用量調節を行ってください。また、対処法もあわせて行ってください。

| Grade※1 | ライブリバント® | ラズクルーズ® | 対処法 ¹⁾ |
|---------|--|---|-------------------|
| Grade 1 | 投与継続 | | 止痢薬が使用されます。 |
| Grade 2 | 休薬又は減量を検討 | | |
| | 休薬した場合 | 28日以内に改善 → 同量もしくは減量して再開 28日より後に改善 → 再開時の減量を検討 | |
| Grade 3 | Grade 1以下又はベースラインに回復するまで両剤休薬 | | |
| | 1週間以内に回復 → 同量で再開 1週間より後に回復 → 減量して再開 | 4週間以内に回復 → 減量して再開※2 | |
| | 4週間経過後も回復せず → 両剤の中止を検討 | | |
| Grade 4 | 原則として投与中止 | 原則として投与中止 | |
| | | 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 → 減量して再開※2 4週間以内に回復しない場合 → 投与中止 | |

ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルーズ®電子添文 2025年3月作成(第1版)及び資料¹⁾より作成

減量については本冊子「6.3.1 副作用発現時のライブリバント®とラズクルーズ®の減量について」の項(22ページ)参照。

※1: GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※2: ラズクルーズ®との因果関係が強く疑われない場合、ラズクルーズ®を再開した後にライブリバント®を減量して投与を再開する。

注意すべき副作用とその対策

1) 坪井正博 監ほか. ナースのためのやさしくわかる がん化学療法のケア 第2版, ナツメ社, 2018

8. 注意すべき副作用とその対策

(参考)CTCAEにおけるGrading

ライブリバント[®]及びラズクルーズ[®]の電子添文はNCI-CTCAE v5.0に準じています。

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版(CTCAE v5.0-JCOG)¹⁾

| 有害事象 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|------|---|--|---|---------------------|---------|
| 下痢 | ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加； ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度 に増加 | ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加； ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中等 増加； 身の回り以外の日常生活 動作の制限 | ベースラインと比べて7回 以上/日の排便回数増加； 入院を要する； ベースラインと比べて人工 肛門からの排泄量の高度 増加； 身の回りの日常生活動作 の制限 | 生命を脅かす； 緊急処置を要する | 死亡 |
| | [定義]排便頻度の増加や軟便または水様便の排便 | | | | |

セミコロン(;):「または」を意味する

1)有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用 JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)

(参考) 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験、MAIPOSA試験)における対処法¹⁾

本試験における下痢が発現した場合の対処法は、以下のように設定されていました。

被験者に下痢がみられた場合は、十分な水分補給を維持するため、治験に参加中は1日に大きなグラス8~10杯(2L)の清澄液を飲むよう推奨する。電解質を含む飲料、スープ、ジュースを用いて電解質バランスの維持を考慮する。原因として感染性下痢が疑われる場合は、便の検査を行い、必要に応じて抗生物質(可能であれば、強力なCYP3A4阻害薬は避ける)の投与を行う。

下痢を抑えるための一般的な食事療法としては以下のようなものがある。

- ・乳糖不耐症の徴候のある被験者は、乳糖を含む製品を全て中止する。
- ・排便回数が増加した場合は、少量の食事を高頻度で食べる。
- ・バナナ、米、アップルソース、トーストを強化した低脂肪食メニューを考慮する。

下痢の管理ガイドラインを表1に示す。

表1 下痢の管理に関して推奨されるアルゴリズム

| Grade | 管理 | 治験薬 |
|-------|--|---|
| 1 | <ul style="list-style-type: none"> ・ロペラミド(初回発現時は4mg、以後、12時間無症状となるまで2~4時間ごとに2mg) ・前述のとおり2L以上の水分摂取。 | <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬を継続する。 |
| 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・ロペラミド(初回発現時は4mg、以後、12時間無症状となるまで2~4時間ごとに2mg)、又はdiphenoxylate[*]及びアトロピン製剤を考慮する。 ・前述のとおり2L以上の水分摂取。被験者を綿密に観察し、静脈内水分補給を考慮する。 | <ul style="list-style-type: none"> ・ロペラミドを使用しても24時間以内にGrade 1以下に改善しない場合は、Grade 1以下になるまで治験薬を中断する。 ・最初に改善がみられた後Grade 1を超える下痢が再発した場合は、1段階用量を減量することを考慮する。 |
| 3 | <ul style="list-style-type: none"> ・Diphenoxylate[*]及びアトロピン製剤、又はアヘンチンキを用いた経口療法。 ・前述のとおり2L以上の水分摂取を継続し、必要な場合は静脈内水分補給を行う。 ・オクトレオチド100~150μgの1日2回皮下投与の使用を考慮し、1日3回500μgまで漸増する。 ・24時間以内にGrade 2以下に改善しない場合、又は発熱や腹痛などがある場合は入院を考慮する。 | <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬を中断する。Grade 1以下に回復した場合は、1段階用量の減量を考慮して治験薬を再開する |
| 4 | <ul style="list-style-type: none"> ・入院して水分補給・栄養補給を最大限サポートする。発熱、白血球増多症、顕著な脱水などに対しては治験責任(分担)医師の判断で抗生物質を使用する。 | <ul style="list-style-type: none"> ・Grade 1以下になるまで治験薬を中断する。1段階用量を減量しなければならない。 |

※ 本邦未承認

注意すべき副作用とその対策

1) 社内資料：アミパンタマブ及びラゼセルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

8. 注意すべき副作用とその対策

| | ライブリバント [®] | ラズクルーズ [®] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|---|---------------------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|----|---------|---------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----|----|---------|--|---------|--|---------|---------------|--|------|-------|-------|-------|-----|---------|--------|----|-----|----|---------|---|---------|--|---------|--|
| 7. 用法及び用量 に関連する注意 (抜粋) | <p>7.4 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、中断、休薬又は中止すること。</p> <p>副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>副作用発現時の投与量</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> <th>3段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,050mg</td> <td>700mg</td> <td>350mg</td> <td rowspan="4">中止</td> </tr> <tr> <td>1,400mg</td> <td>1,050mg</td> <td>700mg</td> </tr> <tr> <td>1,750mg</td> <td>1,400mg</td> <td>1,050mg</td> </tr> <tr> <td>2,100mg</td> <td>1,750mg</td> <td>1,400mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用発現時の本剤の処置</p> <p>その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>重症度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・休薬を検討する。1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ・ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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。 </td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 ・1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 ・4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 </td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td>原則として投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> | 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 | 1,400mg | 1,050mg | 700mg | 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | 重症度 | 処置 | Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・休薬を検討する。1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ・ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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 | <ul style="list-style-type: none"> ・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 ・1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 ・4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 | Grade 4 | 原則として投与を中止する。 | <p>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。</p> <p>副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>減量段階</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> <th>3段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与量</td> <td>160mg/日</td> <td>80mg/日</td> <td>中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用発現時の本剤の処置</p> <p>その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>重症度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 </td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・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*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。 </td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・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*し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 </td> </tr> </tbody> </table> <p><small>※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</small></p> | 減量段階 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | 投与量 | 160mg/日 | 80mg/日 | 中止 | 重症度 | 処置 | Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・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 | <ul style="list-style-type: none"> ・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*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 | <ul style="list-style-type: none"> ・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*し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 |
| 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,400mg | 1,050mg | 700mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重症度 | 処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・休薬を検討する。1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ・ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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 | <ul style="list-style-type: none"> ・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 ・1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 ・4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 4 | 原則として投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 減量段階 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与量 | 160mg/日 | 80mg/日 | 中止 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重症度 | 処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・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 | <ul style="list-style-type: none"> ・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*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 | <ul style="list-style-type: none"> ・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*し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ラズクルーズ[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

5) 患者指導の目的

下痢の症状があらわれたら、がまんせずに相談してもらうように指導することで早期発見につながります。

<重度の下痢の患者指導の目的>

重度の下痢の早期発見・早期対処につなげる

症状の理解と、医療スタッフへの迅速な報告の重要性について理解を促すことで、重度の下痢の早期発見・早期対処につなげ、患者QOLの維持を目指します。

6) セルフケアと日常の工夫

下痢の症状があらわれたら、がまんせずに医療スタッフに伝え、食事や日常生活の工夫をするとよいことを説明してください。

<重度の下痢のセルフケア指導のポイント>

● 重度の下痢について

- 水様便が1日に何度も続く場合はすぐに(当日中に)医療機関に連絡するよう指導する。
- 脱水を起こさないようこまめな水分補給を指導する。
- 食事や日常生活の工夫を説明する。

8. 注意すべき副作用とその対策

重度の下痢について

高齢者では、重度の下痢によって体力を消耗しやすいため、症状があらわれたら速やかに病院に連絡するよう指導してください。

● 症状

以下のような症状があらわれたら、脱水の危険性がありますので医療機関にすぐに(当日中に)連絡するよう指導してください。

患者さんに対する説明内容

- 水のようなゆるい便が、1日に何度も続く。



● 水分補給

脱水症状を起こさないよう、しっかり水分補給するよう指導してください。

患者さんに対する説明内容

- 普段よりも意識して水や電解質を含む飲料をこまめに飲みましょう。

● 食事の工夫¹⁾

以下のような食事の工夫を説明してください。

患者さんに対する説明内容

- おかゆ、スープなど温かく消化吸収の良い食事をとりましょう。
- 香料の強い食品、冷たい食品、炭酸飲料、コーヒーなどは避けましょう。

● 日常生活の工夫¹⁾

以下のような日常生活の工夫を説明してください。

患者さんに対する説明内容

- 腹巻きなどをしておなかを温めましょう。
- 重度の下痢が続くと肛門まわりの皮膚が弱くなります。ペーパーで強くふかないように気をつけるとともに、清潔を保つようにしましょう。

1) 坪井正博 監ほか. ナースのためのやさしくわかる がん化学療法のケア 第2版, ナツメ社, 2018

7 肝機能障害 ラズクルース®

1) 概要

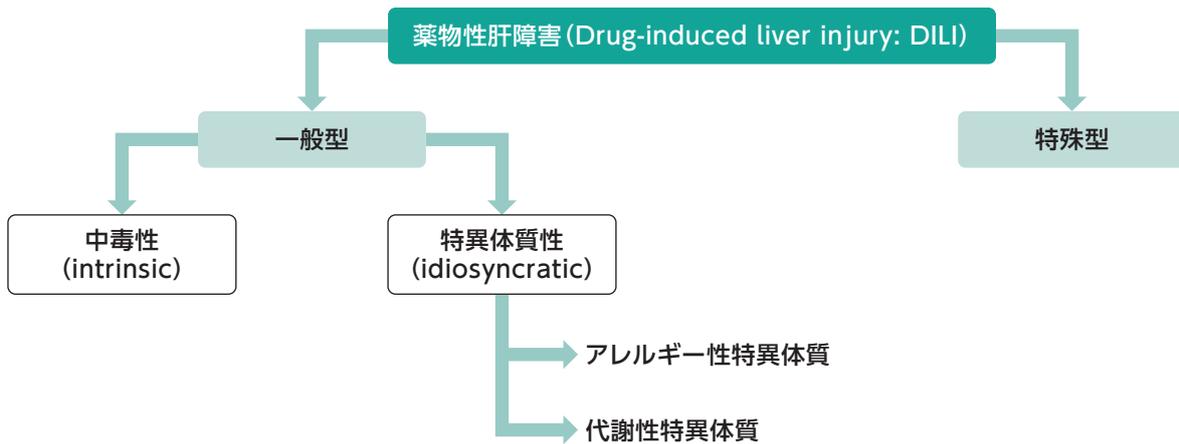
薬物性肝障害には、肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患が含まれます¹⁾。

薬物性肝障害の病型

● 成因別¹⁾

薬物性肝障害は大きく一般型と特殊型に分類できます。一般型は「中毒性」と「特異体質性」に分類され、後者はさらに「アレルギー性特異体質」によるものと「代謝性特異体質」によるものに分類されますが、アレルギー性特異体質によるものが多いとされています。

薬物性肝障害の分類



● 肝酵素による分類^{1,2)}

肝障害の表現型としては、以下の3つが挙げられます。

肝酵素による薬物性肝障害の病型分類

| 病型 | 特徴 | 肝酵素の範囲 |
|--------|---|-------------------------------|
| 肝細胞障害型 | 肝細胞障害が主体でAST、ALTの上昇が特徴 | ALT>2N+ALP≤N または ALT比/ALP比≥5 |
| 胆汁うっ滞型 | ビリルビン値やALP、γGTPなど胆道系酵素が上昇 | ALT≤N+ALP>2N または ALT比/ALP比≤2 |
| 混合型 | 上記2つの型の特徴を併せもつ。肝細胞障害型が持続すると、引き続き胆道系酵素とビリルビンが上昇するので、肝障害の発見が遅くなると「混合型」と診断される場合もある | ALT>2N+ALP>N かつ 2<ALT比/ALP比<5 |

N: 正常上限、ALT比=ALT値/N、ALP比=ALP値/N

注意すべき副作用とその対策

1) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患) 平成20年4月(令和元年9月改定) <https://www.pmda.go.jp/files/000240117.pdf> [2024年9月13日閲覧]より作成
2) 滝川 一, 他: DDW-J2004ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. 肝臓 2005; 46: 85-90.より作成

8. 注意すべき副作用とその対策

薬物性肝障害の症状

薬物性肝障害に特徴的な症状はありませんが、以下の症状がみられます^{1,2)}。

- ・全身症状：倦怠感、発熱、黄疸など
- ・消化器症状：食欲不振、嘔気、嘔吐、心窩部痛、右季肋部痛など
- ・皮膚症状：皮疹、掻痒感など

初発の自覚症状として頻度が高いのは、全身倦怠感や食欲不振(急性肝障害の症状)です。肝内胆汁うっ滞(黄疸やかゆみ)を呈することもあります。また、アレルギー性特異体質による薬物性肝障害では、発熱、かゆみ、発疹などの皮膚症状が早期に出現することがあります。しかし、何も症状が出ず、肝機能検査所見が診断の契機となる症例も少なくありません。

検査所見^{1,2)}

● 血算

アレルギー性特異体質による場合は末梢血白血球増多、好酸球増多がみられたり、リンパ球刺激試験(drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST)が陽性になったりすることがあります。

● 肝機能

肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型でそれぞれ検査所見が異なります(表：肝酵素による薬物性肝障害の病型分類を参照)

● 血液凝固系

通常の薬物性肝障害では、血液凝固系が異常を呈することはありませんが、プロトロンビン時間活性(%)が低下ないしはINRが上昇した場合は、重症化、劇症化の可能性があり、適切な対応が必要です。

発症機序^{3,4)}

ラズクルーズ[®]を含め、EGFR-TKIによる肝機能障害の発症機序は十分に解明されていませんが、これまでに免疫応答、代謝酵素CYPの遺伝子多型、及び活性代謝物の生成等による機序が報告されています。

これらのうち、活性代謝物は標的細胞の高分子に直接結合し、内因性のタンパク質、脂質、DNA機能を変化させることで細胞傷害を引き起こし、細胞の恒常性を変化させ、アポトーシスや細胞障害を介した臓器不全を引き起こすことが知られています。

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患)平成20年4月(令和元年9月改定)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240117.pdf> [2024年9月13日閲覧]

2)矢崎義雄, 小室一成 編. 内科学第12版Ⅲ, 朝倉書店, 2022.

3)Hardy KD, et al. Drug Metab Dispos. 2014; 42(1): 162-171.

4)Shah RR et al. Drug Saf. 2013; 36(7): 491-503.

2) 早期発見のための注意事項

薬物性肝障害の重篤化を予防するには、その徴候を速やかに把握することが重要です。

薬物を初回投与する場合、問診などで全身倦怠感などの症状の有無を聴取し、肝障害を示唆する症状があれば肝機能検査を行ってください。何も症状がない場合でも定期的な肝機能検査(服用開始後2カ月間は2～4週に1回)を検討してください¹⁾。

リスク因子¹⁾

慢性飲酒者は健常者よりも薬物性肝障害を起こしやすいとされており、薬物代謝酵素(CYP2E1など)の活性亢進、肝細胞内で脂質過酸化が起こりやすい環境の形成などが、その原因と考えられています。慢性飲酒者には注意を促して、定期的な肝機能検査の受診を指導してください。また、肝疾患を有する患者では、薬物性肝障害が起きた場合、重症化することがあることに注意してください。

● 肝臓専門医との連携強化¹⁾

薬物性肝障害が発現した場合、本併用治療を中止するとともに、重症化しないかどうかを見極め早急に適切な治療を開始してください(111ページ参照)。治療を迅速かつ適切に行うためには肝臓専門医との連携強化が必要です。細心のフォローアップによって薬物性肝障害を早期に発見し、重症化の恐れがある場合にはタイミングを逃さず肝臓専門医に紹介してください。

3) 投与時の注意

両剤の投与により肝機能障害(ALT増加、AST増加等)が報告されています。定期的な症状の観察・検査・患者への注意喚起を実施してください。

● ライブリバント®・ラズクルーズ®投与前の確認¹⁾

肝疾患の有無、HBVウイルス感染の既往、飲酒状況、他の薬剤や健康食品・サプリメントの摂取状況などを確認してください。

● 定期的な症状の観察と検査¹⁾

主な症状は、全身倦怠感、食欲不振、発熱、皮膚症状などですが、症状が伴わないこともあるため、定期的に肝酵素等の検査を実施してください。

● 患者への注意喚起¹⁾

肝機能障害のような症状に気づいたら、すぐに医療機関に連絡するか受診するように指導してください。

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患)平成20年4月(令和元年9月改定)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240117.pdf> [2024年9月13日閲覧]

8. 注意すべき副作用とその対策

4) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

本試験の全体集団における肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は以下のとおりでした。

また、全体集団のAmi+Laz群421例において、重篤な有害事象は、14例(3.3%)、ALT増加8例(1.9%)、低アルブミン血症5例(1.2%)、AST増加、肝機能障害、各1例(0.2%)が認められ、そのうちALT増加6例(1.4%)、低アルブミン血症4例(1.0%)、AST増加1例(0.2%)が治験薬と関連ありと判断されました。投与中止に至った有害事象は9例(2.1%)、低アルブミン血症6例(1.4%)、ALT増加3例(0.7%)、AST増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、肝毒性、各1例(0.2%)が認められました。投与中断に至った有害事象は60例(14.3%)、主にALT増加30例(7.1%)、低アルブミン血症25例(5.9%)、AST増加23例(5.5%)等が認められました。減量に至った有害事象は21例(5.0%)、主に低アルブミン血症11例(2.6%)、ALT増加8例(1.9%)、AST増加5例(1.2%)等が認められました。死亡に至った有害事象は認められませんでした。

全体集団のLaz群213例において、重篤な有害事象は5例(2.3%)、ALT増加、AST増加、各4例(1.9%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、高アルブミン血症、各1例(0.5%)が認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断されました。投与中止に至った有害事象は認められませんでした。投与中断に至った有害事象は8例(3.8%)、主にALT増加7例(3.3%)、AST増加5例(2.3%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ2例(0.9%)等が認められました。減量に至った有害事象は2例(0.9%)、ALT増加、AST増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、低アルブミン血症、各1例(0.5%)が認められました。死亡に至った有害事象は認められませんでした。

● 肝機能障害に関連する有害事象の発現割合¹⁾

全体集団 (Ami+Laz群又はLaz群で20%以上に発現した事象)

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=421) | | Laz群 (n=213) | | Osi群 (n=428) | |
|----------------|------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 肝機能障害に関連する有害事象 | 289(68.6%) | 57(13.5%) | 81(38.0%) | 9(4.2%) | 113(26.4%) | 19(4.4%) |
| 低アルブミン血症 | 204(48.5%) | 22(5.2%) | 17(8.0%) | 0 | 26(6.1%) | 0 |
| ALT増加 | 152(36.1%) | 21(5.0%) | 50(23.5%) | 6(2.8%) | 57(13.3%) | 8(1.9%) |
| AST増加 | 121(28.7%) | 14(3.3%) | 45(21.1%) | 3(1.4%) | 58(13.6%) | 5(1.2%) |

例数(%)を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

- ・実際に各イベントを発症した回数に関わらず、1回のみカウントされた
- ・被験者において最も重度のイベントがカウントされた

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Ami+Laz: ライブリバント[®]+ラズクルーズ[®]
Laz: ラズクルーズ[®]
Osi: オシメルチニブ

1) 社内資料: アミパンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3003試験) (承認時評価資料)

本試験の日本人集団における肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は以下のとおりでした。

● 肝機能障害に関連する有害事象の発現割合¹⁾

日本人集団 (Ami+Laz群又はLaz群で20%以上に発現した事象)

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=29) | | Laz群 (n=16) | | Osi群 (n=32) | |
|----------------|-----------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 肝機能障害に関連する有害事象 | 24 (82.8%) | 7 (24.1%) | 4 (25.0%) | 0 | 9 (28.1%) | 2 (6.3%) |
| 低アルブミン血症 | 20 (69.0%) | 5 (17.2%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALT増加 | 6 (20.7%) | 1 (3.4%) | 2 (12.5%) | 0 | 6 (18.8%) | 1 (3.1%) |
| AST増加 | 6 (20.7%) | 0 | 2 (12.5%) | 0 | 6 (18.8%) | 1 (3.1%) |

例数 (%) を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

- ・実際に各イベントを発症した回数に関わらず、1回のみカウントされた
- ・被験者において最も重度のイベントがカウントされた

Ami+Laz: ライブリバント®+ラズクルーズ®

Laz: ラズクルーズ®

Osi: オシメルチニブ

5) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

肝機能障害

| | 全体集団 | |
|-------------------|------------------|-----------------|
| | Ami+Laz群 (n=421) | Laz群 (n=213) |
| 発現例数 | 289例 (68.6%) | 81例 (38.0%) |
| 初回発現までの期間中央値 (範囲) | 196.0 (1~925) 日 | 121.0 (1~758) 日 |

1) 社内資料: アミパンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3003試験) (承認時評価資料)

8. 注意すべき副作用とその対策

6) 発現時の対処法

ライブリバント®とラズクルース®の用量調節と対処法

ライブリバント®・ラズクルース®投与により肝機能障害が発現した場合には、以下の表を参考に用量調節を行ってください。また、対処法もあわせて行ってください。

| Grade※1 | ライブリバント® | ラズクルース® | 対処法 ¹⁾ |
|---------|--|---------------------|--|
| Grade 1 | 投与継続 | | 副腎皮質ステロイドの投与： プレドニオン換算で 0.5-1mg/Kg/日 急性肝不全と診断された場合は 500-1,000mg/日の大量静脈内投与 (パルス療法) 治療を適切に行うために 肝臓専門医との連携強化が必要です。 重症化の恐れがある場合には速やかに肝臓専門医に紹介してください。 |
| Grade 2 | 休薬又は減量を検討 | | |
| | 休薬した場合 28日以内に改善 → 同量もしくは減量して再開 28日より後に改善 → 再開時の減量を検討 | | |
| Grade 3 | Grade 1以下又はベースラインに回復するまで両剤休薬 | | |
| | 1週間以内に回復 → 同量で再開 1週間より後に回復 → 減量して再開 | 4週間以内に回復 → 減量して再開※2 | |
| | 4週間経過後も回復せず → 両剤の中止を検討 | | |
| Grade 4 | 原則として投与中止 | | |
| | 原則として投与中止 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 → 減量して再開※2 4週間以内に回復しない場合 → 投与中止 | | |

ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルース®電子添文 2025年3月作成(第1版)及び資料¹⁾より作成

減量については本冊子「6.3.1 副作用発現時のライブリバント®とラズクルース®の減量について」の項(22ページ)参照。

※1: GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※2: ラズクルース®との因果関係が強く疑われない場合、ラズクルース®を再開した後にライブリバント®を減量して投与を再開する。

注意すべき副作用とその対策

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患)平成20年4月(令和元年9月改定)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240117.pdf> [2024年9月13日閲覧]

(参考) 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験、MAIPOSA試験)における対処法¹⁾

本試験における肝毒性が発現した場合の対処法は、以下のように設定されていました。

被験者の安全性を確保し肝関連事象の原因をより適切に評価するために、肝機能検査値に基づく中止基準が設定されている。肝機能検査は、治験実施スケジュールに従ってモニタリングする。

また、重症度がグレード3以上の肝機能検査値異常が認められた場合は治験薬の投与を中断する。さらに、以下の基準に該当する場合は、重篤な有害事象として24時間以内に治験依頼者に報告する。

- A) ALT又はASTが3×ULN以上及びビリルビンが2×ULN以上(直接ビリルビンが35%を超える)(又はALTが3×ULN以上及びINRを測定した場合はINRが1.5を超える)。
- ・被験者がジルベール症候群であり、間接ビリルビン優位のビリルビン上昇を認める場合は、ビリルビン上昇の例外とする。
- B) 疲労、悪心、嘔吐、右上腹部痛又は圧痛、発熱、発疹、及び/又は新規発症の好酸球増加症(>5%)などの薬剤性肝損傷を示唆するような症状の悪化を伴い、かつ、ALT又はASTが3×ULN以上(ベースライン値が正常範囲の被験者)。

肝機能検査値異常のため治験薬の投与を中断する必要がある場合、肝機能検査を、1～3日以内に再度行い、異常値が回復/ベースラインに復帰するまで繰り返し行う。肝機能検査値異常の原因について、以下の「肝関連事象後の追跡調査及び投与再開/再投与基準」に示したとおり評価を行う。肝毒性の他の原因が特定されない場合は、治験薬を永続的に中止する。

● 肝関連事象後の追跡調査及び投与再開/再投与基準**肝関連事象後の追跡調査の要件**

肝生化学検査の中止基準を満たした被験者には全て、以下の追跡調査評価を実施する

- ・肝機能検査値[ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ビリルビン(ビリルビン分画含む)、及びINR]、クレアチニンホスホキナーゼ、及び乳酸脱水素酵素を、週に1～2回、消失、安定、又は被験者のベースライン値に回復するまでモニターする
- ・臨床的状态を注意深くモニターする
- ・Ami+Laz群の被験者に対して肝生化学検査値を評価する時点で、規定外のPK解析用の血液を採取する
- ・併用薬、アセトアミノフェン、漢方薬、その他の市販薬、又は既知の肝毒性物質の使用を記録する
- ・eCRFにアルコール摂取量を記録する
- ・適宜、以下のウイルス性肝炎の血清学的検査項目を確認する：
 - A型肝炎IgM抗体
 - B型肝炎表面抗原及びB型肝炎コア抗体(IgM)
 - C型肝炎RNA
 - E型肝炎IgM抗体
 - サイトメガロウイルスIgM抗体
 - エプスタイン・バーウイルスカプシド抗原IgM抗体(又は同等の検査)
- ・抗核抗体、抗平滑筋抗体、及び肝腎臓ミクロソーム1型抗体を評価する
- ・肝疾患を評価するために肝臓の画像検査(超音波、MRI、又はCT)を実施する
- ・適宜、専門医に紹介する

投与再開/再投与基準

以下の基準の全てに該当する場合、治験薬の投与再開/再投与を検討できる

- ・Hy's Lawが除外された場合
- ・治験薬に関連のない可逆的な根本要因(例：飲酒又は併用薬投与)が明確に特定され、メディカルモニターとの協議で意見が一致した場合
- ・肝機能検査値異常が消失したか、ベースライン値に回復した場合

1) 社内資料：アミバンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

8. 注意すべき副作用とその対策

(参考)CTCAEにおけるGrading

ライブリバント[®]及びラズクルーズ[®]の電子添文はNCI-CTCAE v5.0に準じています。

肝毒性はCTCAEに設定がないため、参考として肝不全、ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加についてのGradeを示します。

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版 (CTCAE v5.0-JCOG)¹⁾

| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|---|--|--|--|--|---------|
| 肝不全 | — | — | 羽ばたき振戦； 軽度の脳症； 薬物性肝障害； 身の回りの日常生活動作の制限 | 生命を脅かす； 中等度から高度の脳症；昏睡 | 死亡 |
| [定義] 肝臓における体内物質の代謝不全。血液検査でアンモニア、ビリルビン、LDH、ALP、AST、ALT、プロトロンビン時間 (INR) が異常値を示す。Hy's Lawに該当する薬物性肝障害 | | | | | |
| ALT増加 | ベースラインが基準範囲内の場合 >ULN-3.0×ULN； ベースラインが異常値の場合 1.5-3.0×ベースライン | ベースラインが基準範囲内の場合 >3.0-5.0×ULN； ベースラインが異常値の場合 >3.0-5.0×ベースライン | ベースラインが基準範囲内の場合 >5.0-20.0×ULN； ベースラインが異常値の場合 >5.0-20.0×ベースライン | ベースラインが基準範囲内の場合 >20.0×ULN； ベースラインが異常値の場合 >20.0×ベースライン | — |
| [定義] 臨床検査にて血中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALTまたはsGPT) レベルが上昇 注) 肝不全 [肝胆道系障害] も参照してgradingする | | | | | |
| AST増加 | ベースラインが基準範囲内の場合 >ULN-3.0×ULN； ベースラインが異常値の場合 1.5-3.0×ベースライン | ベースラインが基準範囲内の場合 >3.0-5.0×ULN； ベースラインが異常値の場合 >3.0-5.0×ベースライン | ベースラインが基準範囲内の場合 >5.0-20.0×ULN； ベースラインが異常値の場合 >5.0-20.0×ベースライン | ベースラインが基準範囲内の場合 >20.0×ULN； ベースラインが異常値の場合 >20.0×ベースライン | — |
| [定義] 臨床検査にて血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASTまたはsGOT) レベルが上昇 注) 肝不全 [肝胆道系障害] も参照してgradingする | | | | | |
| 血中ビリルビン増加 | ベースラインが基準範囲内の場合 >ULN-1.5×ULN； ベースラインが異常値の場合 >1.0-1.5×ベースライン | ベースラインが基準範囲内の場合 >1.5-3.0×ULN； ベースラインが異常値の場合 >1.5-3.0×ベースライン | ベースラインが基準範囲内の場合 >3.0-10.0×ULN； ベースラインが異常値の場合 >3.0-10.0×ベースライン | ベースラインが基準範囲内の場合 >10.0×ULN； ベースラインが異常値の場合 >10.0×ベースライン | — |
| [定義] 臨床検査にて血中ビリルビンレベルが上昇。ビリルビン過剰は黄疸と関連 注) 肝不全 [肝胆道系障害] も参照してgradingする | | | | | |

セミコロン(;) : 「または」を意味する

| | ライブリバント® | ラズクルース® | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|--|---|-------|---------|--|---------|--|---------|---------------|--|---------|-------|---------|---|---------|--|---------|--|--|------|-------|-------|-------|-----|---------|--------|----|
| 7. 用法及び用量 に関連する注意 (抜粋) | 7.4 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、中断、休薬又は中止すること。 | 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 | 副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用発現時の投与量</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> <th>3段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,050mg</td> <td>700mg</td> <td>350mg</td> <td rowspan="4" style="text-align: center;">中止</td> </tr> <tr> <td>1,400mg</td> <td>1,050mg</td> <td>700mg</td> </tr> <tr> <td>1,750mg</td> <td>1,400mg</td> <td>1,050mg</td> </tr> <tr> <td>2,100mg</td> <td>1,750mg</td> <td>1,400mg</td> </tr> </tbody> </table> | 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 | 1,400mg | 1,050mg | 700mg | 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | <table border="1"> <thead> <tr> <th>減量段階</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> <th>3段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与量</td> <td>160mg/日</td> <td>80mg/日</td> <td>中止</td> </tr> </tbody> </table> | 減量段階 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | 投与量 | 160mg/日 | 80mg/日 | 中止 |
| | 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,400mg | 1,050mg | 700mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 減量段階 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与量 | 160mg/日 | 80mg/日 | 中止 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用発現時の本剤の処置 | 副作用発現時の本剤の処置 | 副作用発現時の本剤の処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他の副作用 | その他の副作用 | その他の副作用 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>重症度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 休薬を検討する。1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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。 </td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 </td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td>原則として投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> | 重症度 | 処置 | Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> 休薬を検討する。1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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 | <ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 | Grade 4 | 原則として投与を中止する。 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>重症度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 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。 </td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 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*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。 </td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 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*し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 </td> </tr> </tbody> </table> <p>※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</p> | 重症度 | 処置 | Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> 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 | <ul style="list-style-type: none"> 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*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 | <ul style="list-style-type: none"> 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*し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 | | | | | | | | | |
| 重症度 | 処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> 休薬を検討する。1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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 | <ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 4 | 原則として投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重症度 | 処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> 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 | <ul style="list-style-type: none"> 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*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 | <ul style="list-style-type: none"> 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*し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ラズクルース®電子添文 2025年3月作成(第1版)

8. 注意すべき副作用とその対策

7) 患者指導のポイント

薬物性肝障害の予後は原因薬物を中止するかどうか大きく左右されるため、早期発見、早期対応が極めて重要です。そのため、ライブリバント[®]・ラズグルース[®]投与開始の際、患者又はその家族に以下の点を十分に説明してください¹⁾。

<薬物性肝障害の患者指導のポイント¹⁾>

● 薬物性肝障害についての注意喚起

- 薬物性肝障害が生じる可能性があることを説明する。
- 早期発見・早期対応が重要なことを説明する。

● 初期症状と医療者への報告の重要性について

- 薬物性肝障害の初期症状を説明し、理解してもらうことで早期発見につなげる。
- 該当する症状に気づいたら、すぐに医療機関に連絡するよう指導する。

薬物性肝障害の注意喚起¹⁾

薬物性肝障害は原因薬物を中止するかどうか大きく左右されるため、診断と処置を急ぐ必要があります。早期発見・早期対応につながるよう、ライブリバント[®]・ラズグルース[®]投与開始時に以下の内容について患者又はその家族にしっかり説明してください。

- 薬によって肝臓の障害が起こる可能性があること
- 肝障害が生じた場合、気づかずに長期使用すると重症化する場合があるため、注意が必要なこと
- 症状に気づいた場合でも、勝手に薬剤を中止せず、医師に相談すること

薬物性肝障害の初期症状¹⁾

以下のような初期症状に気づいたら、すぐに医療機関に連絡するよう指導してください。

● 主な症状と具体的な身体的所見

以下の症状の他に、血液検査で薬物性肝障害が認められることがあります。

- 全身症状：倦怠感、発熱、黄疸など
- 消化器症状：食欲不振、吐き気、嘔吐、腹痛など
- 皮膚症状：発疹、蕁麻疹、かゆみなど

1) 厚生労働：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患) 平成20年4月(令和元年9月改定)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240117.pdf> [2024年9月13日閲覧]

8 体液貯留 ライブリバント®

1) 概要

低アルブミン血症

- ・アルブミンは血漿の浸透圧(膠質浸透圧)を維持する役割があるため、アルブミンの減少により血液の水分が血管から間質へと漏出し、体の中の水分が貯留します^{1,2)}。
- ・低アルブミン血症は血液中のアルブミンが減少することで、浮腫や腹水、胸水を引き起こすことがあります。進行すると血圧低下や呼吸困難を引き起こすこともあるため、定期的な血液検査が必要です。

末梢性浮腫

- ・浮腫(むくみ)とは、何らかの原因により体の水分量のバランスが崩れて、組織間液が細胞や組織の間隙に貯留している状態です³⁾。
- ・末梢性浮腫は、四肢などの体の末端に起こる浮腫です。低アルブミン血症などの全身性の原因や深部静脈血栓症などの局所性の原因で起こる可能性があります⁴⁾。
- ・深部静脈血栓症の場合は血栓が肺に移動して肺塞栓症を引き起こすリスクがあるので注意が必要です。深部静脈血栓症や肺塞栓症などを含めて静脈血栓塞栓症といいます。

発症機序

- ・ライブリバント®のMET阻害に起因して発現する事象であり、薬剤性浮腫の一つと考えられます。
- ・一般的には、浮腫は毛細血管内圧の上昇、血漿膠質浸透圧の低下(低アルブミン血症などによる)、毛細血管透過性の亢進、リンパ系の閉塞・運搬経路の異常で起こります³⁾。
- ・発症機序の違いから、心不全、腎不全、肝疾患、薬剤性などの全身性浮腫と、深部静脈血栓症、リンパ浮腫などの局所性浮腫に分類することができます(下表)⁵⁾。深部静脈血栓症の鑑別をしっかりと行う必要があります。

● 発症機序の違いによる浮腫の分類⁵⁾

| | 浮腫の種類 | 病名 |
|-------|---------------------------|----------------------------------|
| 全身性浮腫 | 心性浮腫：心臓の病気による浮腫 | 心筋梗塞、心臓弁膜症、心筋症、心不全 |
| | 肝性浮腫：肝臓の病気による浮腫 | 肝硬変、急性肝炎 |
| | 腎性浮腫：腎臓の病気による浮腫 | 腎不全、腎炎、ネフローゼ症候群 |
| | 内分泌性浮腫：甲状腺の異常などによる浮腫 | 甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、クッシング症候群 |
| | 栄養障害性浮腫：栄養の障害による浮腫 | タンパク漏出性胃腸症 |
| | 薬剤性浮腫：薬の副作用による浮腫 | 抗がん剤、避妊薬など |
| | その他 | 特発性浮腫 |
| 局所性浮腫 | 静脈性浮腫：静脈の異常による浮腫 | 静脈瘤、深部静脈血栓症 |
| | リンパ浮腫：リンパ管の異常による浮腫 | 原発性(一次性)リンパ浮腫、続発性(二次性)リンパ浮腫 |
| | 炎症性浮腫：血管炎、アレルギー、炎症などによる浮腫 | 蜂窩織炎など |
| | その他 | がんの進行、リウマチ、膠原病、妊娠性浮腫、脂肪性浮腫、廃用症候群 |

1) 中井洋. 透析ケア, 2021; 27: 377-380. 2) 中井洋. 透析ケア, 2021; 27: 468-472.
 3) 坪井正博 監ほか. ナースのためのやさしくわかる がん化学療法の手技とケア 第2版, ナツメ社, 2018
 4) 廣田彰男 監. 看護師・理学療法士のためのリンパ浮腫の手技とケア, Gakken, 2014
 5) 日本がんサポーターケア学会 編. Q&Aで学ぶ リンパ浮腫の診療 第1版, 医歯薬出版, 2019

8. 注意すべき副作用とその対策

2) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

本試験の全体集団及び日本人集団における体液貯留に関連する有害事象の発現割合は、以下のとおりでした。また、全体集団のAmi+Laz群421例において、低アルブミン血症で重篤な例は5例(1.2%)が認められ、そのうち4例(1.0%)が治験薬と関連ありと判断されました。投与中止に至った例は6例(1.4%)、投与中断に至った例は25例(5.9%)、減量に至った例は11例(2.6%)でした。死亡に至った例は認められませんでした。末梢性浮腫で重篤な例は2例(0.5%)が認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断されました。投与中止に至った例は5例(1.2%)、投与中断に至った例は20例(4.8%)が認められました。減量及び死亡に至った例は認められませんでした。

● 体液貯留に関連する有害事象の発現割合¹⁾

全体集団 (Ami+Laz群で20%以上に発現した事象)

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=421) | | Osi群 (n=428) | |
|---------------|------------------|-----------|--------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 体液貯留に関連する有害事象 | 292 (69.4%) | 37 (8.8%) | 78 (18.2%) | 17 (4.0%) |
| 低アルブミン血症 | 204 (48.5%) | 22 (5.2%) | 26 (6.1%) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 150 (35.6%) | 8 (1.9%) | 24 (5.6%) | 0 |

日本人集団 (Ami+Laz群で20%以上に発現した事象)

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=29) | | Osi群 (n=32) | |
|---------------|-----------------|-----------|-------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 体液貯留に関連する有害事象 | 25 (86.2%) | 5 (17.2%) | 3 (9.4%) | 0 |
| 低アルブミン血症 | 20 (69.0%) | 5 (17.2%) | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 12 (41.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.1%) | 0 |

例数(%)を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

- ・実際に各イベントを発症した回数に関わらず、1回のみカウントされた
- ・被験者において最も重度のイベントがカウントされた
- ・Grade 5のイベントを含む

Ami+Laz: ライプリバント[®]+ラズフルーズ[®]
Osi: オシメルチニブ

3) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

体液貯留

| | 全体集団 |
|------------------|------------------|
| | Ami+Laz群 (n=421) |
| 発現例数 | 292例 (69.4%) |
| 初回発現までの期間中央値(範囲) | 181.0(2~925)日 |

Ami+Laz: ライプリバント[®]+ラズフルーズ[®]

1) 社内資料: アミバンタマブ及びラゼメルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3003試験) (承認時評価資料)

4) 発現時の対処法

ライブリバント®とラズクルース®の用量調節と対処法

投与により体液貯留(低アルブミン血症・末梢性浮腫)が発現時の場合には、以下の表を参考に両剤の用量調節を行ってください。また、対処法もあわせて行ってください。

| Grade※1 | ライブリバント® | ラズクルース® | 対処法 ¹⁾ |
|---------|--|---------------------|--|
| Grade 1 | 投与継続 | | |
| Grade 2 | 休薬又は減量を検討 | | 薬物療法 利尿薬を用いて体内の余分な水分を排出します。その他の薬が使われることもあります。 |
| | 休薬した場合 28日以内に改善 → 同量もしくは減量して再開 28日より後に改善 → 再開時の減量を検討 | | |
| Grade 3 | Grade 1以下又はベースラインに回復するまで両剤休薬 | | 運動療法* 適度な運動で血液循環を促します。 圧迫療法* 弾性着衣や弾性包帯を使用して、組織間液やリンパ液が過剰にたまるのを防ぎます。 スキンケア 浮腫によって皮膚の状態が悪化することがあるため、スキンケア(保清・保湿・保護)を行い皮膚のバリア機能を守ります。 |
| | 1週間以内に回復 → 同量で再開 | 4週間以内に回復 → 減量して再開※2 | |
| | 1週間より後に回復 → 減量して再開 | | |
| | 4週間経過後も回復せず → 両剤の中止を検討 | | |
| Grade 4 | 原則として投与中止 | | 原則として投与中止 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 → 減量して再開※2 4週間以内に回復しない場合 → 投与中止 |
| | | | |

*:実施前に静脈血栓塞栓症等の除外診断を行う必要があります(120ページ参照)。

ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルース®電子添文 2025年3月作成(第1版)及び資料¹⁾より作成

減量については本冊子「6.3.1 副作用発現時のライブリバント®とラズクルース®の減量について」の項(22ページ)参照。

※1: GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※2: ラズクルース®との因果関係が強く疑われない場合、ラズクルース®を再開した後にライブリバント®を減量して投与を再開する。

注意すべき副作用とその対策

1) 日本がんサポーターブケア学会 編. Q&Aで学ぶ リンパ浮腫の診療 第1版, 医歯薬出版, 2019

8. 注意すべき副作用とその対策

(参考)CTCAEにおけるGrading

ライブリバント[®]及びラズクルース[®]の電子添文はNCI-CTCAE v5.0に準じています。

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版(CTCAE v5.0-JCOG)¹⁾

| 有害事象 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|--------------------|---|---|---|---------------------|---------|
| 四肢浮腫 ^{※1} | 四肢間の差が最も大きく見える部分で、体積または周長の差が5-10%； 腫脹または四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる | 四肢間の差が最も大きく見える部分で、体積または周長の差が>10-30%； 腫脹または四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが診察で容易にわかる； 皮膚の皺の消失； 解剖学的な輪郭の異常が容易にわかる； 身の回り以外の日常生活動作の制限 | 四肢間の体積の差が>30%； 解剖学的な輪郭の異常が著明である； 身の回りの日常生活動作の制限 | — | — |
| | [定義] 上肢または下肢への過剰な水分貯留による腫脹 | | | | |
| 低アルブミン血症 | <LLN-3g/dL； <LLN-30g/L | <3-2g/dL； <30-20g/L | <2g/dL； <20g/L | 生命を脅かす； 緊急処置を要する | 死亡 |
| | [定義] 臨床検査にて血中アルブミン濃度が低下 | | | | |

※1：末梢性浮腫はCTCAEに設定がないため参考として四肢浮腫を紹介しています。
セミコロン(;)：「または」を意味する

| | ライブリバント® | ラズクルース® | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|---|---|-------|-------|-------|---------|-------|-------|----|---------|---------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--|------|-------|-------|-------|-----|---------|--------|----|
| 7. 用法及び用量 に関連する注意 (抜粋) | 7.4 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、中断、休薬又は中止すること。 | 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 | 副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用発現時の投与量</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> <th>3段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,050mg</td> <td>700mg</td> <td>350mg</td> <td rowspan="4" style="text-align: center;">中止</td> </tr> <tr> <td>1,400mg</td> <td>1,050mg</td> <td>700mg</td> </tr> <tr> <td>1,750mg</td> <td>1,400mg</td> <td>1,050mg</td> </tr> <tr> <td>2,100mg</td> <td>1,750mg</td> <td>1,400mg</td> </tr> </tbody> </table> | 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 | 1,400mg | 1,050mg | 700mg | 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | <table border="1"> <thead> <tr> <th>減量段階</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> <th>3段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与量</td> <td>160mg/日</td> <td>80mg/日</td> <td>中止</td> </tr> </tbody> </table> | 減量段階 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | 投与量 | 160mg/日 | 80mg/日 | 中止 |
| | 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,400mg | 1,050mg | 700mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 減量段階 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与量 | 160mg/日 | 80mg/日 | 中止 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副作用発現時の本剤の処置 | 副作用発現時の本剤の処置 | 副作用発現時の本剤の処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他の副作用 | その他の副作用 | その他の副作用 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ラズクルース®電子添文 2025年3月作成(第1版)

※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

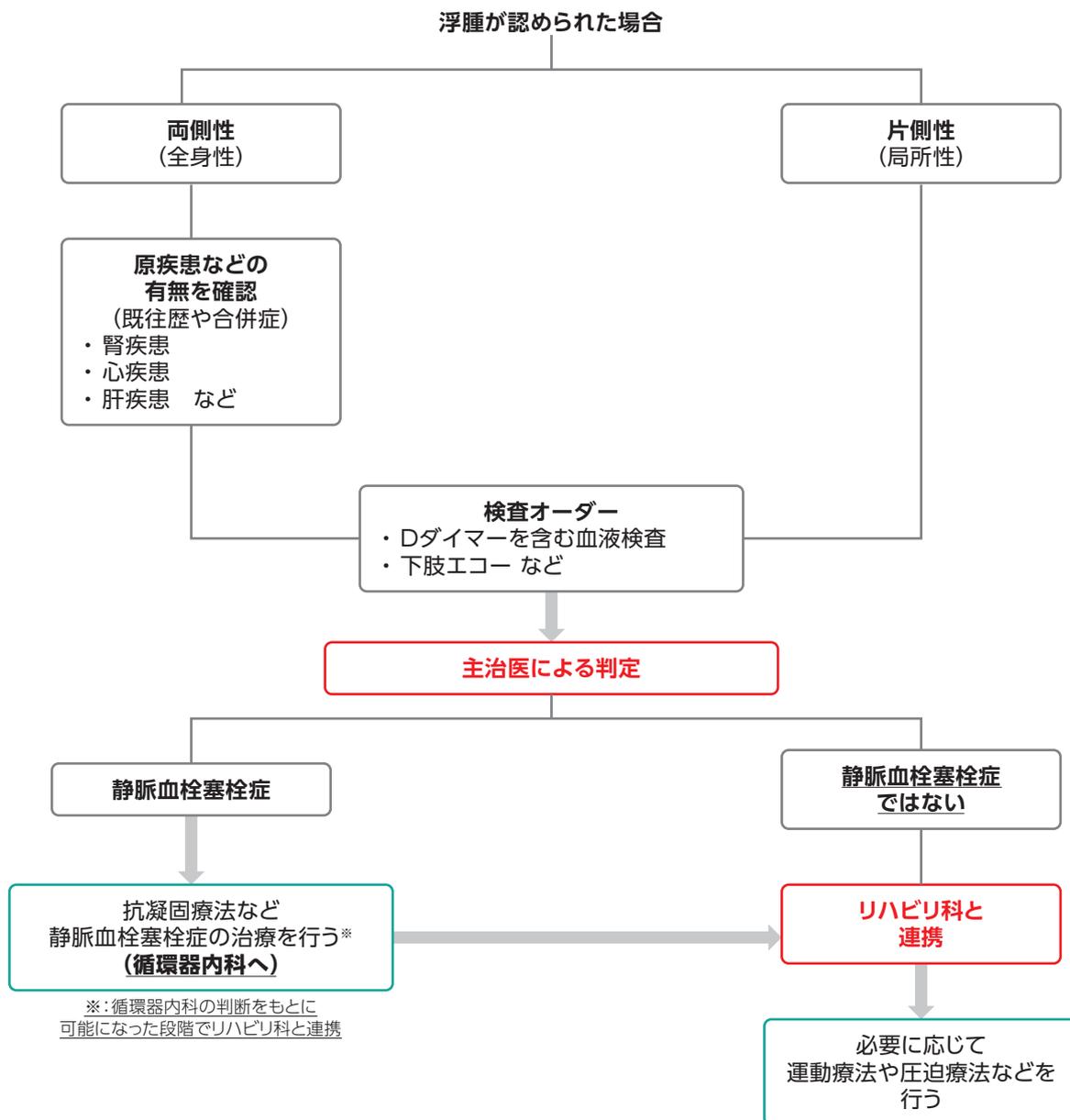
8. 注意すべき副作用とその対策

5) 早期発見のための工夫

参考：大阪国際がんセンターにおける取組み

浮腫があらわれた場合、静脈血栓塞栓症の鑑別をすることが非常に重要です。そのため、浮腫の兆候が少しでも認められたときに大阪国際がんセンターでは以下のようなフローで対応を行っています。

● 大阪国際がんセンターにおける浮腫への対応フロー



注意すべき副作用と
その対策

【監修】大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター 呼吸器内科 主任部長 西野 和美 先生

6) 患者指導の目的

浮腫の治療は、主治医や循環器専門医の判断のもとで、専門家の意見を踏まえて適切に行う必要があります。患者自身が行うセルフケアについては、医師の診断と適切な対処が判断されてから開始するように説明し、自己判断での実施は避けるように指導してください。

<患者指導の目的>

① 自己判断で浮腫の対処をさせない

浮腫の原因によってはセルフケアが悪化を招くことがあります。セルフケアを行う際は必ず医師の指導を受けるよう説明してください。

② 患者のセルフケアをサポートする

浮腫のセルフケアは運動療法や圧迫療法など患者自身が行うものが多く、継続が難しいことがあります。そのため、セルフケアの方法だけでなく、その必要性についても理解を促し継続をサポートしてください。

8. 注意すべき副作用とその対策

7) セルフケア指導のポイント

浮腫のセルフケアは、正しい方法で継続することが非常に重要です。正しい方法で実践できているか定期的に確認し、患者のモチベーションが下がらないように継続的にサポートしてください。

<浮腫のセルフケア指導のポイント>

● 浮腫の症状について

- 早期発見のために、浮腫の症状を丁寧に説明し、少しでも気になる症状に気づいたらすぐに(当日中に)医療機関に連絡するよう指導する。

● 自己判断でセルフケアの実施をさせない指導

- 浮腫の原因によってはセルフケアで悪化を招く場合もあるため、自己判断で行わないようにしっかり指導する。

● リハビリ科や理学療法士等との適切な連携

- 個々の患者に必要な複合療法(スキンケア、用手的リンパドレナージ、弾性着衣、圧迫療法、運動療法、患者自身によるセルフケア)について、リンパ浮腫に準じてどのように取り入れるのか専門家の判断のもと決定する。

● セルフケアの重要性

- セルフケアが浮腫の改善や悪化防止に非常に重要であることを説明する。

● 具体的なセルフケア方法

- 日頃のスキンケアが重要であることを説明する。
- 適度な運動を日常生活に取り入れるよう説明する。
- 圧迫療法の概要、注意点、手技について説明する。

● セルフケアの継続サポート

- セルフケアが正しい方法で継続できているか定期的に確認する。
- 患者が困っていたら継続できない理由を聞き取り、無理せず継続できる方法を一緒に見つける。

浮腫の症状

浮腫の早期発見のためむくみの症状を患者に説明し、気になる症状があればすぐに(当日中に)医療機関に連絡するよう指導してください。

● むくみの症状¹⁾

患者さんに対する説明内容

- 急激な体重増加やむくみ
- まぶたが腫れぼったい
- 指輪がとれない
- ふうつき
- 手足がだるい
- ものが握りにくい
- くつが履きにくい

など



自己判断でセルフケアを行わないよう指導する

浮腫の原因によってはセルフケアにより悪化を招く可能性があります。特に、深部静脈血栓症が原因で浮腫が起きていた場合、足のマッサージや運動、圧迫療法などによって血栓が移動し肺塞栓症を引き起こす可能性があります。セルフケアは自己判断で行う前に必ず医師や医療スタッフに相談するよう指導してください。

患者さんに対する説明内容

- むくみが起きたら自己判断で対処せず、まずは医師や医療スタッフに相談してください。
- 医師や専門家の指導を受けてからセルフケアを行いましょう。

セルフケア実践前の専門家による介入の必要性

患者自身がセルフケアを実践する前に、専門家がきちんと介入し、患者の浮腫の状態を理解したうえで適切なセルフケアを選択することが必要です。

医療者側が注意すること

- 患者がセルフケアを実践する前に、専門家による介入を受けたことを必ず確認してください。

1) 坪井正博 監ほか. ナースのためのやさしくわかる がん化学療法のケア 第2版, ナツメ社, 2018

8. 注意すべき副作用とその対策

セルフケアの重要性

浮腫の悪化を抑え改善を目指すためには、患者がセルフケアを継続することがとても重要です。毎日のセルフケアが必要な理由をしっかりと伝えて、患者がセルフケアに対するモチベーションを維持できるようサポートしてください。

● セルフケアが必要な理由

患者さんに対する説明内容

- 浮腫の悪化を抑え改善を目指すためには、スキンケア、運動療法、圧迫療法など日常生活でのセルフケアが必要です。
- 一回だけの対処ではなく、セルフケアを毎日継続することが重要です。

浮腫のセルフケア①：スキンケア

浮腫が起きると皮膚の血行不良や乾燥などが起こるため、皮膚が傷つきやすくなります。日頃のスキンケアで皮膚を守るよう指導してください。（「重度の皮膚障害」の「セルフケア」の項(95ページ)をご確認ください。）

浮腫のセルフケア②：運動療法

適度な運動で血液やリンパ管の流れを良くし、浮腫の改善及び悪化を防止します。

● 運動の例¹⁾

患者さんに対する説明内容

- 軽い散歩など、疲れない程度の運動がよいでしょう。
- 指先や関節を動かすことも運動になります。



1) 坪井正博 監ほか. ナースのためのやさしくわかる がん化学療法のケア 第2版, ナツメ社, 2018

浮腫のセルフケア③：圧迫療法

弾性着衣や弾性包帯を使用して、組織間液やリンパ液が過剰にたまることを防ぎます¹⁾。実施する前に患者自身が圧迫療法の適応や目的、禁忌などを理解して、医師の指導を受ける必要があります²⁾。

● 圧迫療法とは³⁾

圧迫療法はゆるい圧迫を継続する方法であり、強く圧迫するものではないことを伝えましょう。

患者さんに対する説明内容

- 圧迫療法は、ゆるい圧迫を継続することで組織間液の過剰な増加を防ぎ、むくみを悪化させない方法です。



● 圧迫療法の注意点¹⁾

不用意に圧迫療法をすると危険な場合があります。自己判断で実施せず、必ず医師や専門家の指導を受けてから実施するように指導してください。

医療者側が注意すること

自己判断での圧迫療法を行わないよう指導してください。

患者さんに対する説明内容

- 血栓による浮腫(深部静脈血栓症)の可能性がある場合は、圧迫療法を行うと危険な場合があります。血栓がないことを必ず医師に確認してもらってください。
- 浮腫の状態によっては、不用意に圧迫することで悪化する可能性があります。自己判断で圧迫せず、医師に相談してから行ってください。
- 弾性着衣や弾性包帯を正しく使用しないと浮腫が悪化することがあります。実施する前に必ず専門家の指導を受けてください。

1) 日本がんサポーターケア学会 編. Q&Aで学ぶ リンパ浮腫の診療 第1版, 医歯薬出版, pp58-59, 2019

2) 坪井正博 監ほか. ナースのためのやさしくわかる がん化学療法のケア 第2版, ナツメ社, 2018

3) 小川佳宏. むくみの病態から考える失敗しない圧迫療法 第1版, 日本医事新報社, pp15, 26-27, 2023

8. 注意すべき副作用とその対策

弾性着衣と弾性包帯の使い分け^{1,2)}

圧迫療法には弾性着衣や弾性包帯が使用されます。理学療法士など専門家の指導を受けて、個々の患者に適したものを選択し、圧迫療法を正しく実践することが必要です。

弾性着衣や弾性包帯にはそれぞれにメリット、デメリットがあるため、患者が日々のセルフケアを継続できるようサポートしてください。

患者さんに対する説明内容

- 圧迫療法には以下のような圧迫用品が使用されます。

| | 弾性着衣 | 弾性包帯 |
|-------|---|------------------------------------|
| 目的 | ・主に浮腫の悪化予防 | ・主に浮腫の改善 |
| メリット | ・外出や日常生活に向いている ・着脱がしやすい ・腕用や足用などさまざまなタイプがあり使い分けができる | ・腕や足の形に合わせて圧迫できる ・重症例でも使用できる |
| デメリット | ・重症例に向かない ・食い込んで浮腫が悪化することがある ・着脱にコツが必要な場合がある | ・外出や日中の活動時には不向き ・巻き方が難しいので練習が必要 |



これらの他にもさまざまなタイプの着衣があります。

- あなたに適した圧迫用品を選び、セルフケアを正しく実践するために、専門家の指導を受けることがとても大切です。

1) 日本がんサポーターケア学会 編. Q&Aで学ぶ リンパ浮腫の診療 第1版, 医歯薬出版, pp58-59, 2019
2) 小川佳宏. むくみの病態から考える失敗しない圧迫療法 第1版, 日本医事新報社, pp15,26-27, 2023

9 心不全 ラズクルーズ®

1) 概要

症状

心不全とは、なんらかの心臓機能障害、すなわち心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群のことです¹⁾。

主な症状²⁾

| | 症状の分類 | 自覚症状 | 他覚症状 |
|------|-------------------|---|---|
| 左心不全 | 左房圧上昇による肺うっ血の症状 | 初期：安静時には無症状だが、労作時の息切れや動悸、易疲労感を呈する。 重症：安静時でも動悸や息苦しさを伴い、発作性夜間呼吸困難や起坐呼吸を生じる | 心臓聴診でⅢ音やⅣ音を聴取する。肺の聴診では、軽症では坐位にて吸気時に下肺野の水泡音 (coarse crackles) を聴取し、心不全の進展に伴い肺野全体で聴取される。急性肺水腫では、ピンク色泡沫状痰を認める。 |
| | 低心拍出量に基づく症状 | 易疲労感、脱力感、腎血流低下に伴う乏尿・夜間多尿、チアノーゼ、四肢冷感、記憶力低下、集中力低下、睡眠障害、意識障害など | 低心拍出量を反映して末梢循環不全が著明な患者ほど四肢は冷たく湿潤し、蒼白で、口唇や爪床にチアノーゼを認める。心原性ショックでは収縮期血圧90mmHg未満、もしくは通常血圧より30mmHg以上の低下がみられ、意識障害、腎血流低下に伴う乏尿なども見られる。 |
| 右心不全 | 右房圧上昇による体静脈うっ血の症状 | 食欲不振、便秘、悪心・嘔吐、腹部膨満感、下腿・大腿浮腫、体重増加など | 体静脈のうっ血により頸静脈怒張、下腿の浮腫、肝腫大、肝頸静脈逆流を認める。浮腫に伴う体重増加は数kgに達することがある。 |
| その他 | 頻脈性・徐脈性の不整脈等 | 不整脈による動悸 | 脈拍は微弱で頻脈となり、しばしば交互脈や上室および心室不整脈、頻脈性および徐脈性不整脈による脈拍異常を認める。脈拍を触れず、失神や痙攣、あるいは意識消失を伴っていれば心停止 (心室細動、無脈性心室頻拍、心静止、無脈性電気活動) であり、緊急対応が求められる。 |

上記の症状はいずれの患者でも等しく認められるものではなく、また本人が自覚していないことも多いため、医療者側が症状を予期して問診で聞き出す、場合によっては、生活を共にする家族などから情報を得ることも必要です。

発症機序

ラズクルーズ®の投与により心不全が発現する詳細な機序は明らかになっていませんが、一般的に、薬剤には、心筋障害を引き起こしたり、心臓に対して陰性変力作用や陰性変時作用を持つものがあります。肺循環から体循環へのポンプ機能を担う左心機能が低下した場合は左心不全、体循環から肺循環へのポンプ機能を担う右心機能が低下した場合は右心不全を起こします。さらに、頻脈性・徐脈性の不整脈や、ナトリウム貯留や腎機能障害による静脈還流量の増加により、心不全が誘発されることもあります²⁾。

1) 日本循環器学会/日本心不全学会 2021年JCS/JHFSガイドラインフォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療 (2021年3月26日発行、2024年1月15日更新)

2) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアルうっ血性心不全 平成21年5月(令和元年9月改定) https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1k05_r01.pdf [2025年1月9日閲覧]

8. 注意すべき副作用とその対策

2) 早期発見のための注意事項

薬剤投与による心不全では早期診断・早期治療が重要です。咳嗽や息切れなどを主訴として来院されることが多く、感冒や気管支喘息と診断されることがあるため、心不全の診断までに時間を要し、病態が進展する危険性があります。特に、心不全発症の危険因子を有している患者においては、十分な管理下にて投薬することが必要です¹⁾。

● リスク因子¹⁾

| | |
|--------|---|
| 患者側の因子 | <ul style="list-style-type: none">・心不全の既往<ul style="list-style-type: none">— 薬剤による心不全症状が出現しやすい。そのため、明らかに心毒性作用を有する薬剤では、心筋障害を発症するとして知られている通常の生涯累積閾値以下でも心不全をきたすことがあるので注意を要する・冠動脈疾患・併存心疾患：弁膜症、心筋症、高血圧性心疾患、不整脈、無症候性の心機能低下など・心血管危険因子：高血圧や糖尿病、脂質異常症など・生活習慣：喫煙や肥満など・薬剤性心筋炎を発症する患者背景は不明であるが、自己免疫疾患やアレルギー有病者に好発することが知られている |
| 薬剤側の因子 | <ol style="list-style-type: none">① 薬理作用として心不全を生じる薬剤：心抑制作用を有するβ遮断薬、徐脈化作用や催不整脈作用を有する抗不整脈薬など② 心筋障害をきたす薬剤<ul style="list-style-type: none">・心毒性作用を有する抗がん剤：アントラサイクリン系薬剤、HER2阻害薬、プロテアソーム阻害薬、アルキル化薬、代謝拮抗薬、微小管阻害薬など・心筋炎の引き金となるアレルギー機序を有する薬剤(必ずしも、特定の薬剤に起因するとは限らない)など③ 血管障害をきたす薬剤：血管毒性を有する抗がん剤として、血管新生阻害薬やチロシンキナーゼ阻害薬など④ 免疫チェックポイント阻害薬⑤ 循環血液量を増大する(前負荷増大)薬剤：副腎皮質ステロイド薬、ピオグリタゾン、非ステロイド性抗炎症薬(解熱消炎鎮痛薬：NSAIDs)など |

3) 投与時の注意

予防、早期発見や早期治療等について最新のガイドライン等を参考にし、徴候及び症状の確認、検査を行ってください。患者に対して、徴候及び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してください。

● ライブリバント[®]・ラズグルース[®]投与開始前の確認

心不全などの合併または既往歴の有無、および高血圧・糖尿病・弁膜症・心筋症などのリスク因子を確認してください。

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアルうっ血性心不全 平成21年5月(令和元年9月改定)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1k05_r01.pdf [2025年1月9日閲覧]

● 定期的な症状の観察¹⁾

以下の症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急に入院設備を有した循環器科のある専門病院に紹介してください。

● 早期に認められる症状

- 肺うっ血症状：労作時の息切れ、易疲労感、発作性の夜間呼吸困難^{注)}、咳嗽(せき)、血痰(泡沫状・ピンク色の痰)といった息苦しさ
- 全身うっ血症状：下腿浮腫、腹部膨満、食欲不振、陰嚢水腫、急激な体重増加

● 重症例では、尿量低下(夜間多尿)、手足の冷感、倦怠感、意識混濁といった低心拍出性循環不全症状が出現

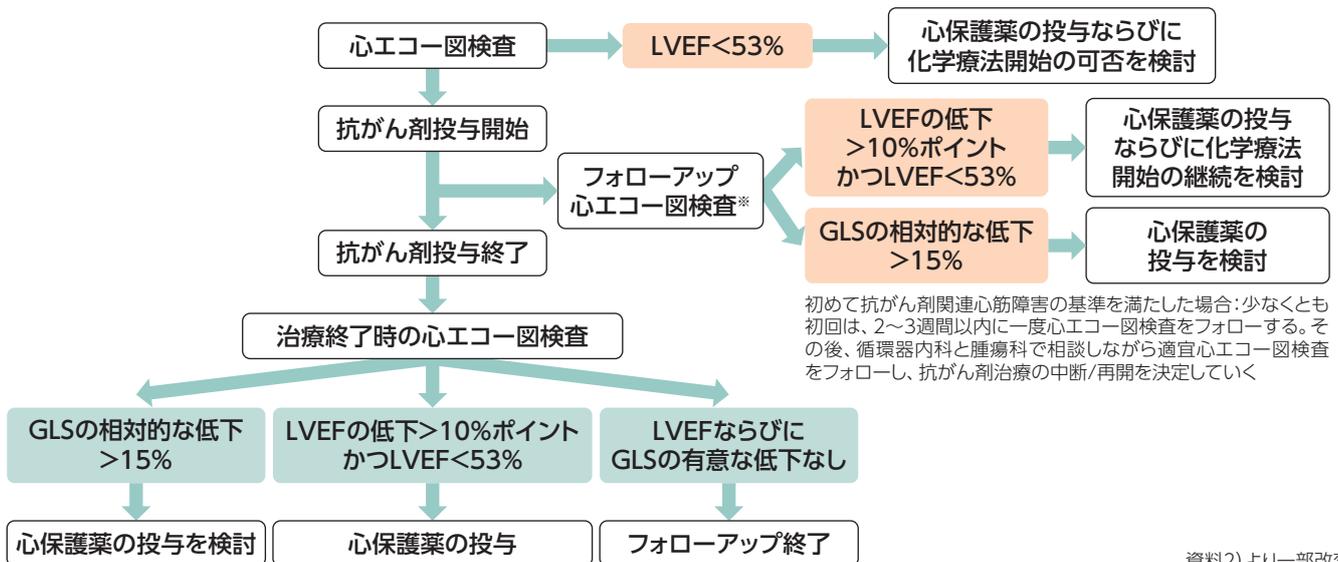
● 感冒症状に似た喘息様のせきには注意を要する

注) 就寝1~2時間後になると呼吸困難感が出現し、起床して新鮮な空気を求めてしばらく歩き回ると楽になる、あるいは半身を起こし坐位に変換すると軽減する(起坐呼吸)。しかし、就寝しても1~2時間後には呼吸困難を再び生じる。

● 心不全に対する早期発見に必要な検査項目

| 検査カテゴリ | 検査項目 |
|------------|--|
| 聴診、視診および触診 | 奔馬調律(ギャロップリズム)と肺う音の聴取、内頸静脈の怒張、肝臓の腫大、腹水貯留、下腿浮腫など |
| バイオマーカー | NT-proBNP(N末端プロ脳性Na利尿ペプチド)あるいはBNP(脳性Na利尿ペプチド)値、心筋トロポニンT値など |
| 画像検査など | 胸部X線写真、心電図、心エコー図検査 |

(参考) 抗がん剤治療における心エコー図検査によるフォローアップの頻度と指標²⁾



※国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験、MARIPOSA試験)³⁾の治験実施試験スケジュールにおいて、ECHO又はMUGAの実施を、投与前(スクリーニング)、サイクル4初日、サイクル4以降は3サイクルごと(約3カ月ごと)、終了時に行っている(27ページ参照)。

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアルうっ血性心不全 平成21年5月(令和元年9月改定)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1k05_r01.pdf [2025年1月9日閲覧]
 2)一般社団法人 日本心エコー図学会 抗がん剤治療関連心筋障害の診療における心エコー図検査の手引第2版(2020年10月)
 3)社内資料：アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

その対策
注意すべき副作用と

8. 注意すべき副作用とその対策

4) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

本試験の全体集団及び日本人集団における心不全に関連する有害事象の発現割合は、以下のとおりでした。

また、全体集団のAmi+Laz群421例において、重篤な有害事象は3例(0.7%)、心不全、心肺不全、肺水腫、各1例(0.2%)が認められ、そのうち心不全1例(0.2%)が治験薬と関連ありと判断されました。投与中止に至った有害事象は5例(1.2%)、駆出率低下2例(0.5%)、心不全、心肺不全、肺水腫、各1例(0.2%)が認められました。投与中断に至った割合は10例(2.4%)、駆出率低下8例(1.9%)、心不全1例(0.2%)、急性心不全1例(0.2%)が認められました。減量に至った有害事象は駆出率低下1例(0.2%)が認められました。死亡に至った有害事象は心肺不全1例(0.2%)が認められました。

● 心不全に関連する有害事象の発現割合¹⁾

全体集団 (Ami+Laz群又はLaz群で1%以上発現した事象)

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=421) | | Laz群 (n=213) | | Osi群 (n=428) | |
|--------------|------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 心不全に関連する有害事象 | 28 (6.7%) | 9 (2.1%) | 9 (4.2%) | 4 (1.9%) | 26 (6.1%) | 9 (2.1%) |
| 駆出率低下 | 18 (4.3%) | 2 (0.5%) | 8 (3.8%) | 3 (1.4%) | 20 (4.7%) | 4 (0.9%) |
| 心不全 | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 3 (1.4%) | 1 (0.5%) | 7 (1.6%) | 6 (1.4%) |

日本人集団 (Ami+Laz群又はLaz群で1%以上発現した事象)

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=29) | | Laz群 (n=16) | | Osi群 (n=32) | |
|--------------|-----------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 心不全に関連する有害事象 | 1 (3.4%) | 0 | 1 (6.3%) | 0 | 5 (15.6%) | 1 (3.1%) |
| 駆出率低下 | 1 (3.4%) | 0 | 1 (6.3%) | 0 | 4 (12.5%) | 0 |

例数 (%) を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

- ・実際に各イベントを発症した回数に関わらず、1回のみカウントされた
- ・被験者において最も重度のイベントがカウントされた
- ・Grade 5のイベントを含む

5) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

心不全

| | 全体集団 | |
|-------------------|------------------|------------------|
| | Ami+Laz群 (n=421) | Laz群 (n=213) |
| 発現例数 | 28例 (6.7%) | 9例 (4.2%) |
| 初回発現までの期間中央値 (範囲) | 254.0 (25~728) 日 | 253.0 (84~738) 日 |

Ami+Laz: ライブリバント[®]+ラズクルーズ[®]
Laz: ラズクルーズ[®]
Osi: オシメルチニブ

1) 社内資料: アミバンタマブ及びラザセルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3003試験) (承認時評価資料)

6) 発現時の対処法

ライブリバント®とラズクルーズ®の用量調節と対処法

投与により心不全が発現した場合には、以下の表を参考に両剤の用量調節を行ってください。また、対処法もあわせて行ってください。

| Grade※1 | ライブリバント® | ラズクルーズ® | 対処法 ¹⁾ |
|---------|--|--|--|
| Grade 1 | 投与継続 | | 心不全急性期 ・酸素投与/陽圧換気 ・利尿薬、血管拡張薬(硝酸薬やヒト心房性Na利尿ペプチド(hANP)) ・必要に応じて強心薬(カテコラミン、ホスホジエステラーゼ(PDE)Ⅲ阻害薬など) 心機能低下が持続する場合 ・慢性心不全治療薬(アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、β遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、ジギタリスなど)の継続 ※虚血性心疾患、高血圧、弁膜症、心筋症などの心血管疾患を基礎に有する患者では心不全が重症化しやすいため、心不全の加療に加えてこれらの基礎疾患に対する加療も併せて行う 重症心不全 薬物療法+補助循環装置(大動脈内バルーンポンピング、経皮的心肺補助装置など) 心機能回復が見込めない場合 ・補助人工心臓や心臓移植の適応を考慮 治療を適切に行うため循環器内科医等の専門医との連携強化が必要です |
| Grade 2 | 休薬又は減量を検討 | | |
| | 休薬した場合 28日以内に改善 → 同量もしくは減量して再開 28日より後に改善 → 再開時の減量を検討 | | |
| Grade 3 | Grade 1以下又はベースラインに回復するまで両剤休薬 | | |
| | 1週間以内に回復 → 同量で再開 | 4週間以内に回復 → 減量して再開※2 | |
| | 1週間より後に回復 → 減量して再開 | | |
| | 4週間経過後も回復せず → 両剤の中止を検討 | | |
| Grade 4 | 原則として投与中止 | | |
| | | 原則として投与中止 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 → 減量して再開※2 4週間以内に回復しない場合 → 投与中止 | |

ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルーズ®電子添文 2025年3月作成(第1版)及び資料¹⁾より作成

減量については本冊子「6.3.1 副作用発現時のライブリバント®とラズクルーズ®の減量について」の項(22ページ)参照。

※1: GradelはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※2: ラズクルーズ®との因果関係が強く疑われない場合、ラズクルーズ®を再開した後にライブリバント®を減量して投与を再開する。

注意すべき副作用とその対策

8. 注意すべき副作用とその対策

(参考) 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験、MARIPOSA試験)における対処法¹⁾

本試験における心有害事象が発現した場合の対処法は、以下のように設定されていました。

用量変更及び有害事象の管理

QTcF延長又はLVEFの変化を含む、心臓の状態の変化が新たに診断された又は疑われた場合は、地域の診療又はガイドラインに従い、心臓病専門医への紹介を含めた追加の検査を行う。

LVEFの変化¹⁾

- ・ 10%を超えるLVEFの低下及びLLN未満のLVEF：
 - － ベースラインから10%を超えるLVEFの低下及びLLN未満のLVEFが認められた被験者では、同じ心臓病専門医が、2回の測定値を評価してはじめて、心機能低下と確認される。
 - － LVEFの低下が確認されたら、治験薬を中断し、心臓病専門医に紹介して更に評価を行い、メディカルモニターと協議する。状況をモニタリングするため、2週間以内にLVEFを再度評価する。
- ・ 症候性うっ血性心不全
 - － 治験薬を永続的に中止する。

(参考) CTCAEにおけるGrading

ライブリバント[®]及びラズクルース[®]の電子添文はNCI-CTCAE v5.0に準じています。

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版(CTCAE v5.0-JCOG)²⁾

| 有害事象 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|----------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---|---------|
| 心不全 | 症状はないが、検査値(例：BNP [脳性ナトリウム利尿ペプチド])や画像検査にて心臓の異常がある | 中等度の活動や労作で症状がある | 安静時またはわずかな活動や労作でも症状がある；入院を要する；症状の新規発症 | 生命を脅かす；緊急処置を要する(例：持続的静注療法や機械的な循環動態の補助) | 死亡 |
| | [定義] 組織代謝に必要な量の血液を心臓が駆出できない状態。充満圧の上昇のみにより十分な血液を駆出できない場合も含む(注) 左心不全の場合、左室収縮機能障害 [心臓障害] を用いる；拘束性心筋症 [心臓障害]、駆出率減少 [臨床検査] も参照してgradingする | | | | |
| 左室収縮機能障害 | — | — | 心拍出量の低下により症状があるが治療に反応する | 心拍出量の低下による心不全が治療に反応しないまたはコントロール不良；心室補助装置や静脈内昇圧剤のサポートまたは心臓移植を要する | 死亡 |
| | [定義] 十分な心拍出量を左室が拍出できない状態(注) 駆出率減少 [臨床検査] も参照してgradingする | | | | |
| 拘束性心筋症 | 画像所見のみ | 症状があるが心不全はない | 症状のある心不全または他の心臓症状があるが、治療に反応する；症状の新規発症 | 治療に反応しない心不全または他のコントロール不良の心臓症状 | 死亡 |
| | [定義] 心筋 (心臓の筋肉) が固縮し柔軟性を失うために心室に血液を充満することができない病態 | | | | |
| 駆出率減少 | — | 安静時駆出率 (EF) が50-40%；ベースラインから10-<20%低下 | 安静時駆出率 (EF) が<40-20%；ベースラインから≥20%低下 | 安静時駆出率 (EF) <20% | — |
| | [定義] 収縮前に心室内にあった血液が心室収縮により駆出されるパーセンテージ(注) 左室収縮機能障害 [心臓障害] も参照してgradingする。同じGradeであれば、左室収縮機能障害 [心臓障害] を記録/報告する | | | | |

セミコロン(;) : 「または」を意味する

1) 社内資料：アミバンタマブ及びラゼリチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験) (承認時評価資料)

2) 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用 JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)

| | ライブリバント® | ラズクルース® | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------|---------|-------|-------|---------|-------|-------|----|---------|---------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----|----|---------|--|---------|--|---------|---------------|--|------|-------|-------|-------|-----|---------|--------|----|-----|----|---------|---|---------|--|---------|--|
| <p>7. 用法及び用量 に関連する注意 (抜粋)</p> | <p>7.4 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、中断、休薬又は中止すること。</p> <p>副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #f4a460;"> <th>副作用発現時の投与量</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> <th>3段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,050mg</td> <td>700mg</td> <td>350mg</td> <td rowspan="4">中止</td> </tr> <tr> <td>1,400mg</td> <td>1,050mg</td> <td>700mg</td> </tr> <tr> <td>1,750mg</td> <td>1,400mg</td> <td>1,050mg</td> </tr> <tr> <td>2,100mg</td> <td>1,750mg</td> <td>1,400mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用発現時の本剤の処置</p> <p>その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #f4a460;"> <th>重症度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;">Grade 2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・休薬を検討する。1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ・ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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。 </td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Grade 3</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 ・1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 ・4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 </td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Grade 4</td> <td>原則として投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> | 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 | 1,400mg | 1,050mg | 700mg | 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | 重症度 | 処置 | Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・休薬を検討する。1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ・ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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 | <ul style="list-style-type: none"> ・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 ・1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 ・4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 | Grade 4 | 原則として投与を中止する。 | <p>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。</p> <p>副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #00a68d; color: white;"> <th>減量段階</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> <th>3段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与量</td> <td>160mg/日</td> <td>80mg/日</td> <td>中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用発現時の本剤の処置</p> <p>その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #00a68d; color: white;"> <th>重症度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;">Grade 2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・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。 </td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Grade 3</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・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*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。 </td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Grade 4</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・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*し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 </td> </tr> </tbody> </table> <p><small>※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</small></p> | 減量段階 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | 投与量 | 160mg/日 | 80mg/日 | 中止 | 重症度 | 処置 | Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・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 | <ul style="list-style-type: none"> ・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*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 | <ul style="list-style-type: none"> ・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*し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 |
| | 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1,400mg | 1,050mg | 700mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重症度 | 処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・休薬を検討する。1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ・ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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 | <ul style="list-style-type: none"> ・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 ・1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 ・4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 4 | 原則として投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 減量段階 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与量 | 160mg/日 | 80mg/日 | 中止 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重症度 | 処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> ・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 | <ul style="list-style-type: none"> ・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*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 | <ul style="list-style-type: none"> ・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*し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ラズクルース®電子添文 2025年3月作成(第1版)

注意すべき副作用と
その対策

8. 注意すべき副作用とその対策

7) 患者指導のポイント

薬剤投与による心不全は、早期診断・早期治療が重要です。

そのため、ライブリバント®・ラズクルーズ®投与開始の際、患者又はその家族に以下の点を十分に説明してください¹⁾。

<心不全の患者指導の目的>¹⁾

心不全の早期診断・早期治療につなげる

咳嗽や息切れなどを主訴として来院されることが多く、感冒や気管支喘息と診断されることがあります。そのため、心不全の診断までに時間を要し、病態が進展する危険性があります。突然発症することが多いため、早期発見は難しいのですが、急激な病状の変化がみられた場合には、放置せずに、ただちに医師、薬剤師に連絡してもらい、早期対応につなげるのが重要です。

<心不全の患者指導のポイント>¹⁾

● 心不全の症状について

- 早期発見のために、心不全の症状を丁寧に説明し、少しでも気になる症状に気づいたらすぐに医療機関に連絡するよう指導する。
- 感冒症状に似た喘息様のせきにも注意する。

心不全の症状¹⁾

以下のような症状に気づいたら、すぐに医療機関に連絡するよう指導してください。

患者さんに対する説明内容

- 動くと息が苦しい
- 咳とピンク色の痰
- 足のむくみ、急激な体重増加

10 角膜障害 ラズクルーズ®

1) 概要

ラズクルーズ®の投与により角膜障害があらわれることがあります。

症状^{1,2)}

角膜炎や角膜びらん、角膜混濁などの角膜障害による、目の痛みや充血、視力低下などの症状がみられます。

発症機序³⁾

ラズクルーズ®の投与により角膜障害が発現する詳細な機序は明らかになっていませんが、抗がん剤による角膜障害の発症機序には以下の要因が考えられます。

- ・代謝とターンオーバーの速度が速い細胞で構成される多層上皮(多層粘膜上皮)である眼表面は、薬物の毒性に対して敏感である
- ・細胞型特異的サイトケラチンの発現を変化させる
- ・炎症が角膜上皮細胞の接合タンパクの発現に影響を及ぼす

2) 早期発見のための注意事項²⁾

本治療中に「目のかすみ」、「充血」、「異物感」、「まぶしさ」などの症状があらわれた場合は、放置せずにただちに医師・薬剤師に連絡するよう指導して下さい。

(参考) 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験、MARIPOSA試験)における対処法⁴⁾

本試験における眼科的評価は、以下のように設定されていました。

眼科的評価

細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、視力検査を含む眼科的評価をスクリーニング時に行い、患者に何らかの視覚の症状(霧視を含む)がみられた場合は再検査を行い、臨床的に必要であれば、追加検査を行う。眼科医が確認したものを含む全ての臨床的に重要な所見は、有害事象として報告しなければならない。臨床的に重要な所見を記録するため、特に前眼部の写真撮影を行う。これらの写真は必要に応じてメディカルモニターが確認できるようにしておく。眼科検査の結果はデータベースの手順ページに記録する。

1) 消化器癌治療の広場 GICANCER-NET, 副作用対策講座, 眼症状 https://www.gi-cancer.net/gi/fukusayo/fukusayo_12_1.html

2) 重篤副作用疾患別対応マニュアル, 角膜混濁 2019年改訂, https://www.nichigan.or.jp/Portals/0/resources/news/m_484_3.pdf (25/01/09閲覧)

3) T Chikama, et al. Mol Vis. 2009; 26(15), 2896-904.

4) 社内資料: アミバンタマブ及びラゼセルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

8. 注意すべき副作用とその対策

3) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

本試験の全体集団及び日本人集団における角膜障害に関連する有害事象の発現割合は、以下のとおりでした。

また、全体集団のAmi+Laz群421例において、角膜障害を含む眼障害に関連する重篤な有害事象は2例(0.5%)、巨大乳頭結膜炎、角膜炎、乳頭浮腫、各1例(0.2%)が認められ、そのうち巨大乳頭結膜炎、角膜炎、各1例(0.2%)が治験薬と関連ありと判断されました。投与中止に至った有害事象は眼瞼炎1例(0.2%)が認められました。投与中断に至った有害事象は9例(2.1%)、眼充血3例(0.7%)、眼瞼炎2例(0.5%)、白内障、ドライアイ、巨大乳頭結膜炎、各1例(0.2%)等が認められました。減量に至った有害事象は3例(0.7%)、眼瞼炎1例(0.2%)、乳頭浮腫1例(0.2%)、視界のぼやけ1例(0.2%)が認められました。死亡に至った有害事象は認められませんでした。

全体集団のLaz群213例において、角膜障害を含む眼障害に関連する重篤な有害事象は1例(0.5%)、視神経萎縮1例(0.5%)、視神経虚血性神経障害1例(0.5%)が認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断されました。投与中止に至った有害事象は1例(0.5%)、視神経萎縮1例(0.5%)、視神経虚血性神経障害1例(0.5%)が認められました。投与中断、減量、及び死亡に至った有害事象は認められませんでした。

● 角膜障害に関連する有害事象の発現割合¹⁾

全体集団 (Ami+Laz群又はLaz群で1%以上発現した事象)

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=421) | | Laz群 (n=213) | | Osi群 (n=428) | |
|---------------|------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 角膜障害に関連する有害事象 | 59(14.0%) | 3(0.7%) | 16(7.5%) | 0 | 23(5.4%) | 0 |
| ドライアイ | 37(8.8%) | 1(0.2%) | 7(3.3%) | 0 | 18(4.2%) | 0 |
| 角膜炎 | 11(2.6%) | 2(0.5%) | 1(0.5%) | 0 | 2(0.5%) | 0 |
| 眼球乾燥症 | 5(1.2%) | 0 | 1(0.5%) | 0 | 0 | 0 |

日本人集団 (Ami+Laz群で1例以上発現した事象)

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=29) | | Laz群 (n=16) | | Osi群 (n=32) | |
|---------------|-----------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 角膜障害に関連する有害事象 | 3(10.3%) | 0 | 0 | 0 | 1(3.1%) | 0 |
| ドライアイ | 2(6.9%) | 0 | 0 | 0 | 1(3.1%) | 0 |
| 角膜びらん | 1(3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 羞明 | 1(3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数(%)を示す

MedDRA Version 25.0
(データカットオフ日: 2023年8月11日)

- ・実際に各イベントを発症した回数に関わらず、1回のみカウントされた
- ・被験者において最も重度のイベントがカウントされた

Ami+Laz: ライプリバント[®]+ラズクルーズ[®]

Laz: ラズクルーズ[®]

Osi: オシメルチニブ

1) 社内資料: アミバンタマブ及びラザセルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

4) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)¹⁾

角膜障害

| | 全体集団 | |
|------------------|------------------|---------------|
| | Ami+Laz群 (n=421) | Laz群 (n=213) |
| 発現例数 | 59例 (14.0%) | 16例 (7.5%) |
| 初回発現までの期間中央値(範囲) | 126.0(1~729)日 | 128.0(1~537)日 |

Ami+Laz: ライブリバント®+ラズクルーズ®
Laz: ラズクルーズ®

1) 社内資料: アミパンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3003試験) (承認時評価資料)

8. 注意すべき副作用とその対策

5) 発現時の対処法

ライブリバント®とラズクルーズ®の用量調節と対処法

投与により角膜障害が発現時には、以下の表を参考に両剤の用量調節を行ってください。また、対処法もあわせて行ってください。

| Grade※1 | ライブリバント® | ラズクルーズ® | 対処法 ^{1,2)} |
|---------|--|--|-------------------------------------|
| Grade 1 | 投与継続 | | 人工涙液の点眼を推奨 ※ヒアルロン酸や防腐剤が含まれていないもの |
| Grade 2 | 休薬又は減量を検討 | | |
| | 休薬した場合 | 28日以内に改善 → 同量もしくは減量して再開 28日より後に改善 → 再開時の減量を検討 | |
| Grade 3 | Grade 1以下又はベースラインに回復するまで両剤休薬 | | |
| | 1週間以内に回復 → 同量で再開 1週間より後に回復 → 減量して再開 | 4週間以内に回復 → 減量して再開※2 | |
| | 4週間経過後も回復せず → 両剤の中止を検討 | | |
| Grade 4 | 原則として投与中止 | | |
| | 原則として投与中止 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 → 減量して再開※2 4週間以内に回復しない場合 → 投与中止 | | |

ライブリバント®電子添文 2025年3月作成(第2版)及びラズクルーズ®電子添文 2025年3月作成(第1版)及び資料^{1,2)}より作成

減量については本冊子「6.3.1 副作用発現時のライブリバント®とラズクルーズ®の減量について」の項(22ページ)参照。

※1: GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※2: ラズクルーズ®との因果関係が強く疑われない場合、ラズクルーズ®を再開した後にライブリバント®を減量して投与を再開する

注意すべき副作用とその対策

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル角膜混濁 平成23年3月(令和元年9月改定)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1o09_r01.pdf [2025年1月14日閲覧]
 2) 静岡県立静岡がんセンター：学びの広場シリーズから編4 抗がん剤治療と眼の症状

(参考) 国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)における対処法¹⁾

本試験における眼毒性が発現した場合の対処法は、以下のように設定されていました。

用量変更及び有害事象の管理

眼毒性

抗EGFR療法では眼科的な合併症がまれに認められる。視覚の変化(視力の変化又は視覚の歪みを含む)、眼の炎症、流涙、光線過敏、又は眼の疼痛などを含む眼毒性に関連した徴候又は症状がみられた場合は、被験者を眼科に紹介する。被験者には、抗EGFR治療薬及びコンタクトレンズの使用に伴う眼毒性のリスク増加について説明する。

(参考) CTCAEにおけるGrading

ライブリバント®及びラズクルーズ®の電子添文はNCI-CTCAE v5.0に準じています。

角膜障害はCTCAEに設定がないため、参考として角膜炎、角膜潰瘍、眼障害(その他)についてのGradeを示します。

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版 (CTCAE v5.0-JCOG)²⁾

| 有害事象 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|---------------------|---|---|---|--|---------|
| 角膜炎 | 症状がない； 臨床所見または検査所見のみ； 治療を要さない | 症状があり，中等度の視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5以上または既知のベースラインから3段階以下の視力低下) | 症状があり，顕著な視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5未満,0.1を超える，または既知のベースラインから3段階を超える視力低下)； 角膜潰瘍； 身の回りの日常生活動作の制限 | 罹患眼の穿孔； 最高矯正視力0.1以下 | — |
| | [定義]眼の角膜の炎症 注)角膜潰瘍[眼障害]も参照してgradingする | | | | |
| 角膜潰瘍 | — | — | 罹患眼の穿孔を伴わない 角膜潰瘍 | 罹患眼の穿孔 | — |
| | [定義]角膜表面の表皮組織の欠失。角膜や前房への炎症性細胞浸潤を伴う | | | | |
| 眼障害、その他 (具体的に記載) | 症状がない，または軽度の症状； 臨床所見または検査所見のみ； 治療を要さない； 視力に変化がない | 中等症； 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する； 身の回り以外の日常生活動作の制限； 最高矯正視力0.5以上または既知のベースラインから3段階以下の視力低下 | 重症または医学的に重大であるが，ただちに視覚喪失をきたす可能性は高くない； 身の回りの日常生活動作の制限； 視力低下(最高矯正視力0.5未満,0.1を超える，または既知のベースラインから3段階を超える視力低下) | 視覚喪失の可能性が高い状態； 緊急処置を要する； 罹患眼の最高矯正視力0.1以下 | — |

セミコロン(;) : 「または」を意味する

1) 社内資料：アミバンタマブ及びラゼルチニブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)
2) 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用 JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)

8. 注意すべき副作用とその対策

| | ライブリバント [®] | ラズクルース [®] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|---|---------------------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|----|---------|---------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----|----|---------|--|---------|--|---------|---------------|--|------|-------|-------|-------|-----|---------|--------|----|-----|----|---------|---|---------|--|---------|--|
| 7. 用法及び用量 に関連する注意 (抜粋) | <p>7.4 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、中断、休薬又は中止すること。</p> <p>副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用発現時の投与量</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> <th>3段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,050mg</td> <td>700mg</td> <td>350mg</td> <td rowspan="4">中止</td> </tr> <tr> <td>1,400mg</td> <td>1,050mg</td> <td>700mg</td> </tr> <tr> <td>1,750mg</td> <td>1,400mg</td> <td>1,050mg</td> </tr> <tr> <td>2,100mg</td> <td>1,750mg</td> <td>1,400mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用発現時の本剤の処置</p> <p>その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>重症度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 休薬を検討する。1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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。 </td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 </td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td>原則として投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> | 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 | 1,400mg | 1,050mg | 700mg | 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | 重症度 | 処置 | Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> 休薬を検討する。1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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 | <ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 | Grade 4 | 原則として投与を中止する。 | <p>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。</p> <p>副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>減量段階</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> <th>3段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与量</td> <td>160mg/日</td> <td>80mg/日</td> <td>中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用発現時の本剤の処置</p> <p>その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>重症度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 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。 </td> </tr> <tr> <td>Grade 3</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 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*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。 </td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 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*し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 </td> </tr> </tbody> </table> <p>※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</p> | 減量段階 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | 投与量 | 160mg/日 | 80mg/日 | 中止 | 重症度 | 処置 | Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> 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 | <ul style="list-style-type: none"> 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*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 | <ul style="list-style-type: none"> 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*し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 |
| | 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,400mg | 1,050mg | 700mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重症度 | 処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> 休薬を検討する。1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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 | <ul style="list-style-type: none"> Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 4 | 原則として投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 減量段階 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与量 | 160mg/日 | 80mg/日 | 中止 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重症度 | 処置 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grade 2 | <ul style="list-style-type: none"> 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 | <ul style="list-style-type: none"> 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*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 | <ul style="list-style-type: none"> 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*し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)

GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる
ラズクルース[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

6) 患者指導のポイント

ライブリバント[®]・ラズクルース[®]による治療中に、目の痛みや充血、視力低下などの眼症状がみられた場合は、ただちに医療機関に連絡するか受診するように指導してください。

11 重度の肝機能障害患者への使用 ラズクルーズ®

● 海外第I相試験 (NSC1007試験)における肝機能障害患者のPK

肝機能障害がLazのPKに及ぼす影響を検討することを目的に、健康成人8例及び中等度 (Child-Pugh分類B)の肝機能障害を有する患者8例 (PK解析対象はいずれも8例)を対象に、Laz160mgを食後に単回経口投与した際の血漿中Laz濃度を検討しました (非盲検試験)。

その結果、健康成人に対する中等度の肝機能障害を有する患者における C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ0.796 [0.608, 1.04]及び1.03 [0.827, 1.29]でした。また、投与前から投与6時間後におけるLazの血漿タンパク非結合率は、健康成人及び中等度の肝機能障害を有する患者でそれぞれ0.57~1.08及び0.58~1.07%でした。

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されていません。

| | ラズクルーズ® |
|---------------------------|---|
| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋) | <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類C)のある患者</p> <p>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]</p> |

ラズクルーズ®電子添文 2025年3月作成 (第1版)

注意すべき副作用とその対策

ラズクルーズ®の効能又は効果、用法及び用量

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

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240mg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。

8. 注意すべき副作用とその対策

12 胚・胎児毒性 **ライブリバント[®]** **ラズクルーズ[®]**

ライブリバント[®]及びラズクルーズ[®]の臨床試験において女性被験者は妊娠の可能性がないこと(閉経後又は不妊手術を施術済み)が組み入れ条件とされました。また、臨床試験期間を通してライブリバント[®]・ラズクルーズ[®]投与中に妊娠した症例はありませんでしたが、以下の点に注意してください。

ライブリバント[®]

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ました。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、妊婦にライブリバント[®]を投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。

ラズクルーズ[®]

動物実験で生殖発生毒性を引き起こすことが示されています。ラズクルーズ[®]を予測されるヒト曝露量の約4.3倍の曝露量でラットに投与したときに、母動物毒性(体重及び摂餌量の減少)及び胎児体重の減少が認められました。作用機序及び動物実験の結果から、ラズクルーズ[®]は妊婦に投与すると胎児毒性を引き起こす可能性があります。

| | ライブリバント[®] | ラズクルーズ[®] |
|--------------------------|--|---|
| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋) | 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ヵ月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 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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。類薬のEGFR又はMET阻害剤を投与した動物試験では、胚・胎児発生の障害、胚致死及び流産の発現率の上昇が認められた。 ¹⁾ [9.4 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。 ^{2,3)} [9.4、9.6 参照] |
| | 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。 | 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] |

ライブリバント[®]電子添文 2025年3月作成(第2版)

ラズクルーズ[®]電子添文 2025年3月作成(第1版)

1) 社内資料：アミバンタマブの胚・胎児発生に関する評価(2024年9月24日承認)(承認時評価資料)

2) 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(2025年3月27日承認)(承認時評価資料)

3) 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(2025年3月27日承認)(承認時評価資料)

9. 臨床試験結果

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)

化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者(目標症例数:約1,000例)を対象に、Ami/LazとOsiの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化部分盲検比較試験が、本邦を含む27の国又は地域、262施設で実施されました。

本試験に登録され、無作為化された1,074例(Ami/Laz群429例、Osi群429例、Laz群216例)全例が最大の解析対象集団(FAS)とされ、有効性の解析対象とされました。そのうち、日本人患者はAmi/Laz群29例、Osi群32例、Laz群17例でした。また、無作為化されたが治験薬が投与されなかった12例(Ami/Laz群8例、Osi群1例、Laz群3例)を除く1,062例(Ami/Laz群421例、Osi群428例、Laz群213例)が安全性の解析対象とされました。そのうち、日本人患者はAmi/Laz群29例、Osi群32例、Laz群16例でした。

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)における無増悪生存期間(PFS)の最終解析結果 (2023年8月11日データカットオフ)

本試験の主要評価項目は、Ami/Laz群及びOsi群における、固形がんの治療効果判定のための新ガイドラインRECIST ver.1.1に基づく盲検下独立中央判定(BICR)によるPFSとされ、Ami/Laz群とOsi群の合計で①約120件、②約280件及び③約450件のPFSイベントが観察された時点で、それぞれ①無益性評価を目的とした中間解析、②有効性評価を目的とした中間解析及び③最終解析を実施することとされました。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされました。

有効性について、主要評価項目とされたBICRによるPFSの最終解析(2023年8月11日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表及び図のとおりであり、Osi群に対するAmi/Laz群の優越性が検証されました。

表 PFSの最終解析結果 (BICR、FAS、2023年8月11日データカットオフ)

| | Ami+Laz群 | Osi群 |
|----------------|--------------------|--------------------|
| 例数 | 429 | 429 |
| イベント数(%) | 192(44.8) | 252(58.7) |
| 中央値[95%CI](カ月) | 23.72(19.12-27.66) | 16.59(14.78-18.46) |
| ハザード比[95%CI]*1 | 0.70(0.58-0.85) | |
| p値(両側)*2 | 0.0002 | |

※1:EGFR遺伝子変異型(Ex19del、L858R)、人種(アジア人、非アジア人)及び脳転移の既往の有無(あり、なし)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

※2:層別log-rank検定(層別Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準(両側)0.05

Ami+Laz: ライブリバント®+ラズクルーズ®

Osi: オシメルチニブ

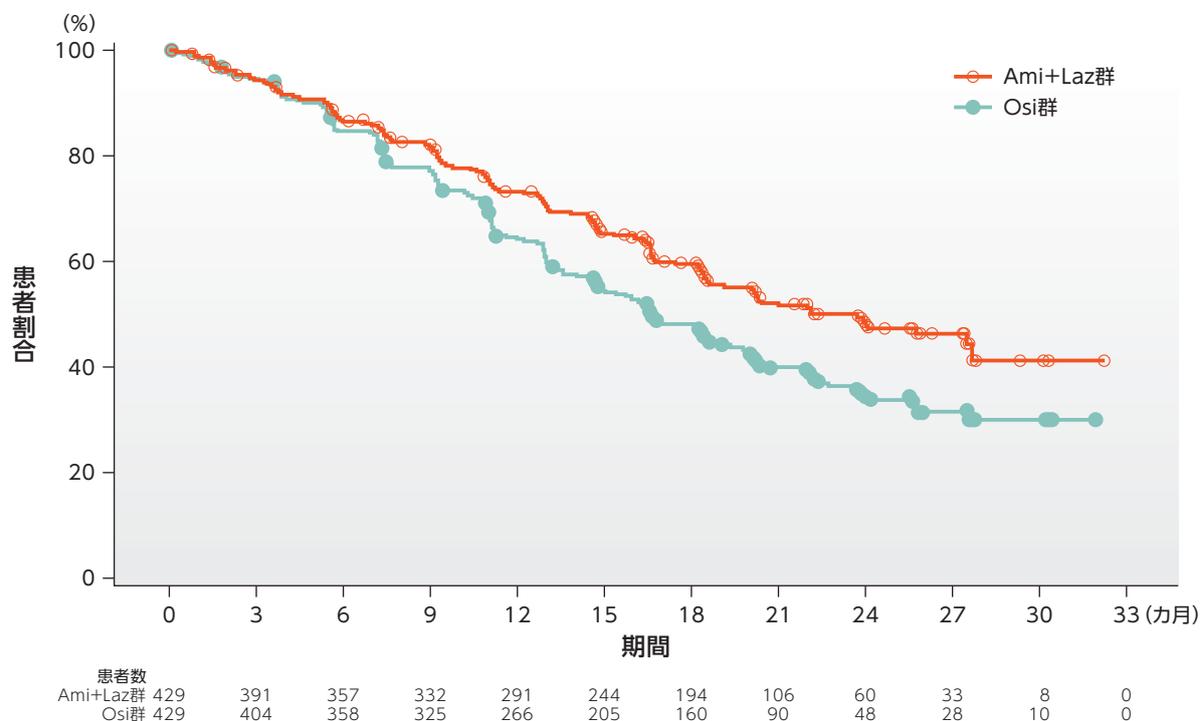
社内資料: アミバンタマブ/ラゼメルチニブ併用療法の非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験)(承認時評価資料)

Cho, B.C., et al. N Engl J Med. 2024; 391: 1486-1498.

[利益相反: 本研究はJanssen Research & Developmentの支援のもと実施された。著者にJanssen Research & Developmentの社員が含まれる。]

9. 臨床試験結果

● PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (BICR、FAS、2023年8月11日データカットオフ)



Ami+Laz: ライブリバント[®]+ラズグルーズ[®]

Osi: オシメルチニブ

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)における全生存期間(OS)の最終解析結果 (2024年12月4日カットオフ)[※]

※本OSの最終解析時点(2024年12月4日カットオフ)の結果については、承認審査において提出した主要な試験成績ではない。

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験、MARIPOSA試験)では、PFSについて、Osi群に対するAmi/Laz群の優越性が検証された場合に、重要副次評価項目の一つとされたOSについて検定を実施することとされました。OSの最終解析はAmi/Laz群とOsi群の合計で約390件のOSイベントが観察された時点で実施することとされました。

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験、MARIPOSA試験)におけるOSの最終解析(2024年12月4日カットオフ)の結果は表及び図の通りでした。追跡期間の中央値は約37.8カ月でした。

OSの最終解析では、Ami/Laz群でOsi群と比較して統計的に有意なOSの改善を示しました。[HR=0.75 (95% CI: 0.61, 0.92)、p=0.0048、Lan-Demets法によるO'Brien-Flemingの中止限界に基づく両側有意水準0.0484未満]。OSの中央値はOsi群では36.7カ月であったのに対し、Ami+Laz群では未到達でした。

表 OSの最終解析結果 (FAS、2024年12月4日データカットオフ)

| | Ami+Laz群 | Osi群 |
|----------------------------|-------------------|----------------------|
| 例数 | 429 | 429 |
| イベント数(%) | 173 (40.3) | 217 (50.6) |
| 中央値[95%CI] (カ月) | —(42.94, —) | 36.73 (33.41, 41.03) |
| ハザード比[95%CI] ^{*1} | 0.75 (0.61, 0.92) | |
| p値(両側) ^{*2} | 0.0048 | |

—: 推定不能

*1: EGFR遺伝子変異型(Ex19del, L858R)、人種(アジア人、非アジア人)及び脳転移の既往の有無(あり、なし)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

*2: 層別log-rank検定(層別Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準(両側)0.0484

Ami+Laz: ライブリバント[®]+ラズグルーズ[®]

Osi: オシメルチニブ

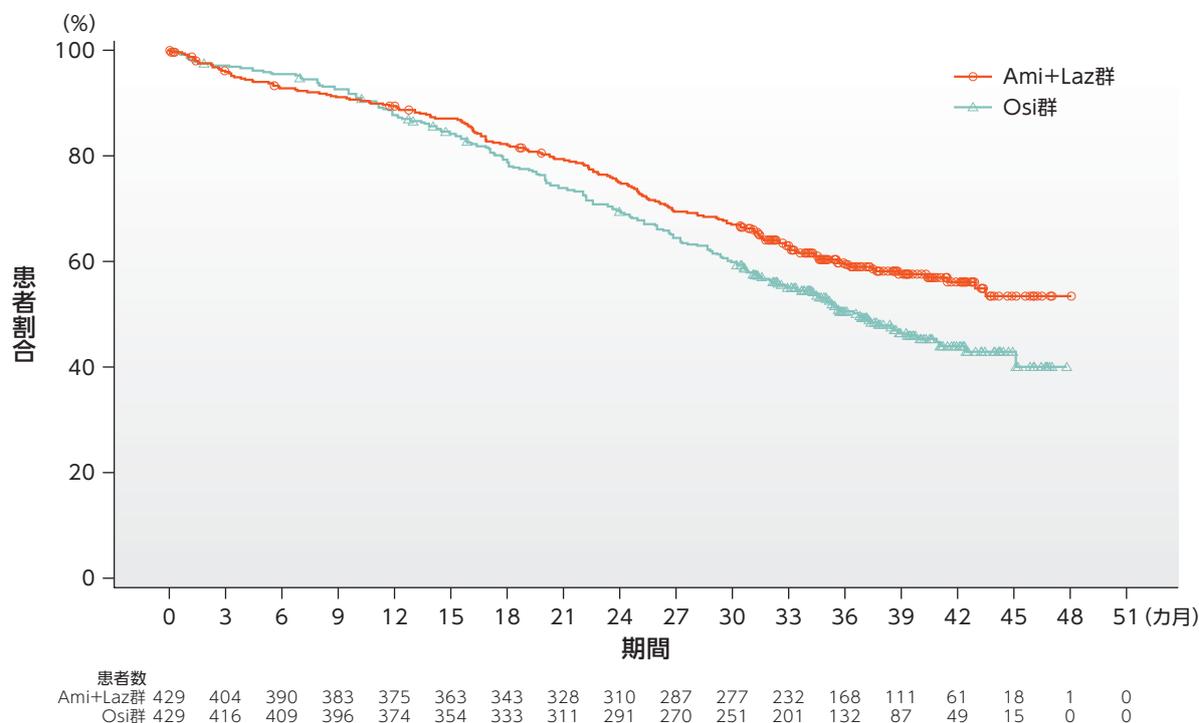
社内資料: アミバンタマブ/ラゼルチニブ併用療法の非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (73841937NSC3003試験) (承認時評価資料)
Cho, B.C., et al. N Engl J Med. 2024; 391: 1486-1498.

[利益相反: 本研究はJanssen Research & Developmentの支援のもと実施された。著者にJanssen Research & Developmentの社員が含まれる。]

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)
(審査の過程で照会事項に対する回答として提出された承された資料)

9. 臨床試験結果

● OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (FAS、2024年12月4日データカットオフ)

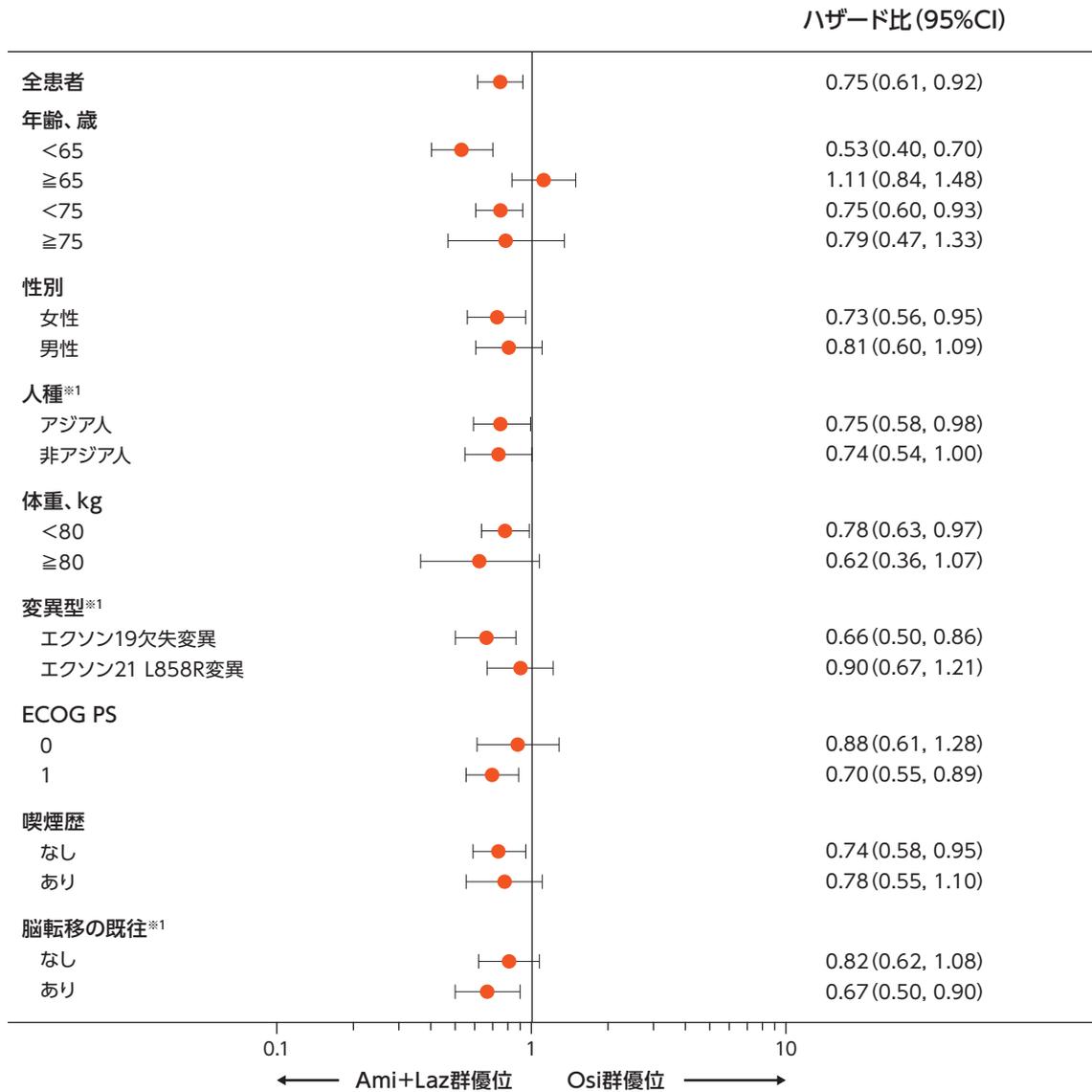


Ami+Laz: ライブリバント®+ラズグルーズ®

Osi: オシメルチニブ

OSの最終部分集団解析の結果

OSの最終解析時点(2024年12月4日カットオフ)での、事前に規定した部分集団解析の結果は以下のとおりでした。



※1: eCRFに記録された試験責任医師の報告データに基づく。

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) (承認時評価資料)
Cho, B.C., et al. N Engl J Med. 2024; 391: 1486-1498.

[利益相反: 本研究はJanssen Research & Developmentの支援のもと実施された。著者にJanssen Research & Developmentの社員が含まれる。]
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)
(審査の過程で照会事項に対する回答として提出された承された資料)

9. 臨床試験結果

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)における安全性の概要 (2023年8月11日データカットオフ)

本試験における有害事象の発現状況は以下の通りでした。

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=421) | Osi群 (n=428) | Laz群 (n=213) |
|-------------------------------------|------------------|--------------|--------------|
| Grade 3以上 | 316 (75.1%) | 183 (42.8%) | 97 (45.5%) |
| 死亡に至った有害事象 ^{※1} | 34 (8.1%) | 31 (7.2%) | 12 (5.6%) |
| いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象 ^{※2} | 147 (34.9%) | 58 (13.6%) | 28 (13.1%) |
| いずれかの治験薬の減量に至った有害事象 | 249 (59.1%) | 23 (5.4%) | 27 (12.7%) |
| いずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象 ^{※3} | 350 (83.1%) | 165 (38.6%) | 92 (43.2%) |

※1: 有害事象の転帰が死亡であるに基づく

※2: Ami+Laz群において20.4% (86/421例)が有害事象により全ての治験薬の投与を中止した。

※3: 注入に伴う反応を除く

● MARIPOSA試験で一定以上の発現割合で認められた有害事象

Ami+Laz群又はLaz群で発現割合が5%以上の有害事象 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=421) | | Laz群 (n=213) | |
|----------------|------------------|-------------|--------------|-----------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 383 (91.0%) | 121 (28.7%) | 163 (76.5%) | 6 (2.8%) |
| 発疹 | 260 (61.8%) | 65 (15.4%) | 95 (44.6%) | 4 (1.9%) |
| 痤瘡様皮膚炎 | 122 (29.0%) | 35 (8.3%) | 45 (21.1%) | 0 |
| そう痒症 | 99 (23.5%) | 2 (0.5%) | 36 (16.9%) | 0 |
| 乾燥肌 | 67 (15.9%) | 1 (0.2%) | 38 (17.8%) | 0 |
| 皮膚亀裂 | 40 (9.5%) | 3 (0.7%) | 5 (2.3%) | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 27 (6.4%) | 4 (1.0%) | 8 (3.8%) | 0 |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 24 (5.7%) | 1 (0.2%) | 13 (6.1%) | 2 (0.9%) |
| 皮膚潰瘍 | 22 (5.2%) | 3 (0.7%) | 4 (1.9%) | 0 |
| 脱毛症 | 15 (3.6%) | 0 | 27 (12.7%) | 0 |
| 感染および寄生虫感染 | 366 (86.9%) | 106 (25.2%) | 136 (63.8%) | 21 (9.9%) |
| 爪囲炎 | 288 (68.4%) | 46 (10.9%) | 61 (28.6%) | 2 (0.9%) |
| 新型コロナウイルス感染症 | 111 (26.4%) | 8 (1.9%) | 42 (19.7%) | 3 (1.4%) |
| 結膜炎 | 46 (10.9%) | 1 (0.2%) | 7 (3.3%) | 0 |
| 上気道感染症 | 37 (8.8%) | 1 (0.2%) | 13 (6.1%) | 0 |
| 肺炎 | 33 (7.8%) | 16 (3.8%) | 15 (7.0%) | 6 (2.8%) |

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) (承認時評価資料)

Cho, B.C., et al. N Engl J Med. 2024; 391: 1486-1498.

[利益相反: 本研究はJanssen Research & Developmentの支援のもと実施された。著者にJanssen Research & Developmentの社員が含まれる。]

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=421) | | Laz群 (n=213) | |
|-----------------------|---------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 尿路感染症 | 31 (7.4%) | 4 (1.0%) | 11 (5.2%) | 1 (0.5%) |
| 毛包炎 | 27 (6.4%) | 4 (1.0%) | 9 (4.2%) | 0 |
| 胃腸障害 | 326 (77.4%) | 35 (8.3%) | 142 (66.7%) | 8 (3.8%) |
| 便秘 | 123 (29.2%) | 0 | 37 (17.4%) | 1 (0.5%) |
| 下痢 | 123 (29.2%) | 9 (2.1%) | 68 (31.9%) | 4 (1.9%) |
| 口内炎 | 122 (29.0%) | 5 (1.2%) | 38 (17.8%) | 1 (0.5%) |
| 吐き気 | 90 (21.4%) | 5 (1.2%) | 38 (17.8%) | 1 (0.5%) |
| 嘔吐 | 52 (12.4%) | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 痔 | 41 (9.7%) | 1 (0.2%) | 8 (3.8%) | 0 |
| 消化不良 | 32 (7.6%) | 0 | 9 (4.2%) | 0 |
| 上腹部痛 | 26 (6.2%) | 0 | 9 (4.2%) | 0 |
| 全身障害および投与部位の状態 | 307 (72.9%) | 37 (8.8%) | 100 (46.9%) | 10 (4.7%) |
| 末梢浮腫 | 150 (35.6%) | 8 (1.9%) | 24 (11.3%) | 0 |
| 無力症 | 78 (18.5%) | 12 (2.9%) | 31 (14.6%) | 4 (1.9%) |
| 疲労 | 70 (16.6%) | 6 (1.4%) | 23 (10.8%) | 2 (0.9%) |
| 発熱 | 51 (12.1%) | 0 | 20 (9.4%) | 0 |
| 粘膜炎症 | 44 (10.5%) | 4 (1.0%) | 8 (3.8%) | 0 |
| 末梢腫脹 | 23 (5.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) | 0 |
| 胸痛 | 18 (4.3%) | 0 | 11 (5.2%) | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 13 (3.1%) | 0 | 11 (5.2%) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 303 (72.0%) | 58 (13.8%) | 87 (40.8%) | 14 (6.6%) |
| 低アルブミン血症 | 204 (48.5%) | 22 (5.2%) | 17 (8.0%) | 0 |
| 食欲減退 | 103 (24.5%) | 4 (1.0%) | 31 (14.6%) | 1 (0.5%) |
| 低カルシウム血症 | 88 (20.9%) | 9 (2.1%) | 15 (7.0%) | 3 (1.4%) |
| 低カリウム血症 | 60 (14.3%) | 13 (3.1%) | 12 (5.6%) | 5 (2.3%) |
| 低ナトリウム血症 | 40 (9.5%) | 9 (2.1%) | 22 (10.3%) | 4 (1.9%) |
| 高血糖 | 26 (6.2%) | 2 (0.5%) | 5 (2.3%) | 0 |
| 外傷、中毒、処置合併症 | 297 (70.5%) | 45 (10.7%) | 24 (11.3%) | 1 (0.5%) |
| 注入に伴う反応 | 265 (62.9%) | 27 (6.4%) | 0 | 0 |

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) (承認時評価資料)
Cho, B.C., et al. N Engl J Med. 2024; 391: 1486-1498.

[利益相反：本研究はJanssen Research & Developmentの支援のもと実施された。著者にJanssen Research & Developmentの社員が含まれる。]

9. 臨床試験結果

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=421) | | Laz群 (n=213) | |
|-----------------------|---------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 臨床検査 | 256 (60.8%) | 50 (11.9%) | 112 (52.6%) | 18 (8.5%) |
| アラニンアミノ基転移酵素増加 | 152 (36.1%) | 21 (5.0%) | 50 (23.5%) | 6 (2.8%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 121 (28.7%) | 14 (3.3%) | 45 (21.1%) | 3 (1.4%) |
| ガンマグルタミルトランスフェラーゼ増加 | 61 (14.5%) | 12 (2.9%) | 20 (9.4%) | 2 (0.9%) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 52 (12.4%) | 5 (1.2%) | 16 (7.5%) | 1 (0.5%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 49 (11.6%) | 0 | 21 (9.9%) | 0 |
| 体重減少 | 37 (8.8%) | 1 (0.2%) | 5 (2.3%) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 31 (7.4%) | 2 (0.5%) | 27 (12.7%) | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 14 (3.3%) | 0 | 16 (7.5%) | 4 (1.9%) |
| 体重増加 | 12 (2.9%) | 0 | 12 (5.6%) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 239 (56.8%) | 63 (15.0%) | 100 (46.9%) | 15 (7.0%) |
| 肺塞栓症 | 73 (17.3%) | 35 (8.3%) | 15 (7.0%) | 8 (3.8%) |
| 咳 | 65 (15.4%) | 0 | 37 (17.4%) | 1 (0.5%) |
| 呼吸困難 | 51 (12.1%) | 6 (1.4%) | 26 (12.2%) | 1 (0.5%) |
| 鼻出血 | 33 (7.8%) | 0 | 5 (2.3%) | 0 |
| 胸水 | 24 (5.7%) | 6 (1.4%) | 8 (3.8%) | 2 (0.9%) |
| 湿性咳 | 22 (5.2%) | 0 | 14 (6.6%) | 0 |
| 神経系障害 | 230 (54.6%) | 24 (5.7%) | 133 (62.4%) | 12 (5.6%) |
| 感覚異常 | 58 (13.8%) | 1 (0.2%) | 33 (15.5%) | 1 (0.5%) |
| 頭痛 | 55 (13.1%) | 1 (0.2%) | 39 (18.3%) | 1 (0.5%) |
| めまい | 49 (11.6%) | 0 | 14 (6.6%) | 0 |
| 末梢神経障害 | 41 (9.7%) | 4 (1.0%) | 23 (10.8%) | 1 (0.5%) |
| 感覚低下 | 28 (6.7%) | 1 (0.2%) | 18 (8.5%) | 0 |
| 末梢感覚神経障害 | 23 (5.5%) | 1 (0.2%) | 19 (8.9%) | 2 (0.9%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 223 (53.0%) | 13 (3.1%) | 101 (47.4%) | 5 (2.3%) |
| 筋肉のけいれん | 70 (16.6%) | 2 (0.5%) | 50 (23.5%) | 1 (0.5%) |
| 四肢の痛み | 64 (15.2%) | 1 (0.2%) | 21 (9.9%) | 0 |
| 筋痛 | 53 (12.6%) | 3 (0.7%) | 11 (5.2%) | 0 |
| 背部痛 | 48 (11.4%) | 1 (0.2%) | 22 (10.3%) | 3 (1.4%) |

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) (承認時評価資料)
Cho, B.C., et al. N Engl J Med. 2024; 391: 1486-1498.

[利益相反：本研究はJanssen Research & Developmentの支援のもと実施された。著者にJanssen Research & Developmentの社員が含まれる。]

| 有害事象 | Ami+Laz群 (n=421) | | Laz群 (n=213) | |
|--------------------|---------------------|-----------------|------------------|----------------|
| | 全Grade | Grade 3以上 | 全Grade | Grade 3以上 |
| 関節痛 | 38(9.0%) | 1(0.2%) | 25(11.7%) | 1(0.5%) |
| 血液およびリンパ系疾患 | 164(39.0%) | 29(6.9%) | 65(30.5%) | 9(4.2%) |
| 貧血 | 96(22.8%) | 16(3.8%) | 43(20.2%) | 3(1.4%) |
| 血小板減少症 | 66(15.7%) | 1(0.2%) | 20(9.4%) | 1(0.5%) |
| 白血球減少症 | 26(6.2%) | 1(0.2%) | 15(7.0%) | 0 |
| リンパ球減少症 | 22(5.2%) | 5(1.2%) | 15(7.0%) | 5(2.3%) |
| 血管障害 | 152(36.1%) | 27(6.4%) | 41(19.2%) | 9(4.2%) |
| 深部静脈血栓症 | 61(14.5%) | 12(2.9%) | 7(3.3%) | 2(0.9%) |
| 低血圧 | 29(6.9%) | 0 | 2(0.9%) | 1(0.5%) |
| 高血圧 | 21(5.0%) | 9(2.1%) | 12(5.6%) | 3(1.4%) |
| 眼の疾患 | 133(31.6%) | 6(1.4%) | 32(15.0%) | 1(0.5%) |
| ドライアイ | 37(8.8%) | 1(0.2%) | 0 | 0 |
| 精神障害 | 72(17.1%) | 3(0.7%) | 35(16.4%) | 4(1.9%) |
| 不眠症 | 41(9.7%) | 0 | 13(6.1%) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 54(12.8%) | 4(1.0%) | 23(10.8%) | 3(1.4%) |
| 高ビリルビン血症 | 28(6.7%) | 1(0.2%) | 18(8.5%) | 1(0.5%) |

MedDRA Version 25.0
2023年8月11日データカットオフ

- ・実際に有害事象を経験した回数に関わらず、各事象につき1回のみカウントされる。
- ・被験者に発現した最も高いGradeの事象を記載している。
- ・Grade 5のイベントを含む。

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)(承認時評価資料)
Cho, B.C., et al. N Engl J Med. 2024; 391: 1486-1498.

[利益相反：本研究はJanssen Research & Developmentの支援のもと実施された。著者にJanssen Research & Developmentの社員が含まれる。]

9. 臨床試験結果

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3003試験、MARIPOSA試験)における年齢別の安全性の概要 (2023年8月11日データカットオフ)

本試験におけるAm+Laz群及びOsi群の年齢の部分集団別(65歳未満、65歳以上75歳未満、及び75歳以上)の有害事象の発現状況は以下の通りでした。

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ます。

| 有害事象 | Ami+Laz群 | | | |
|-------------------------------------|----------------|------------------|---------------------------|-----------------|
| | 全年齢 (n=421) | 65歳未満 (n=233) | 65歳以上 75歳未満 (n=139) | 75歳以上 (n=49) |
| Grade 3以上 | 316(75.1%) | 163(70.0%) | 109(78.4%) | 44(89.8%) |
| 死亡に至った有害事象 ^{※1} | 34(8.1%) | 8(3.4%) | 15(10.8%) | 11(22.4%) |
| いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象 | 147(34.9%) | 59(25.3%) | 59(42.4%) | 29(59.2%) |
| いずれかの治験薬の減量に至った有害事象 | 249(59.1%) | 147(63.1%) | 76(54.7%) | 26(53.1%) |
| いずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象 ^{※2} | 350(83.1%) | 200(85.8%) | 107(77.0%) | 43(87.8%) |

| 有害事象 | Osi群 | | | |
|-------------------------------------|----------------|------------------|---------------------------|-----------------|
| | 全年齢 (n=428) | 65歳未満 (n=237) | 65歳以上 75歳未満 (n=139) | 75歳以上 (n=52) |
| Grade 3以上 | 183(42.8%) | 91(38.4%) | 68(48.9%) | 24(46.2%) |
| 死亡に至った有害事象 ^{※1} | 31(7.2%) | 16(6.8%) | 5(3.6%) | 10(19.2%) |
| いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象 | 58(13.6%) | 30(12.7%) | 13(9.4%) | 15(28.8%) |
| いずれかの治験薬の減量に至った有害事象 | 23(5.4%) | 13(5.5%) | 5(3.6%) | 5(9.6%) |
| いずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象 ^{※2} | 165(38.6%) | 82(34.6%) | 58(41.7%) | 25(48.1%) |

※1: 有害事象の転帰が死亡であることに基づく

※2: 注入に伴う反応を除く



抗悪性腫瘍剤 抗ヒトEGFR及び抗ヒトMET
ヒト二重特異性モノクローナル抗体

薬価基準収載

ライブリバント® 点滴静注350mg

RYBREVANT® Intravenous Infusion アミバンタマブ(遺伝子組換え)注射液

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品*

*注意一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 |
| 承認番号 | 30600AMX00257000 |
| 販売開始年月 | 2024年11月 |

貯法：2～8℃保存 有効期間：36ヵ月

1. 警告

- 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。
- 本剤の投与により間質性肺炎患があらわれ、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、観察を十分にを行うこと。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、間質性肺炎患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分にを行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.2参照]
- 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺炎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]
- ラゼルチニブ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。[7.3、8.3、9.1.2、11.1.4参照]

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 | ライブリバント点滴静注350mg |
| 有効成分 | (1バイアル7mL中) アミバンタマブ(遺伝子組換え) 350mg |
| 添加剤 | 精製白糖 595mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 8.6mg、L-メチオニン 7.0mg、ポリソルベート80 4.2mg、L-ヒスチジン 2.3mg、エドテ酸ナトリウム水和物 0.14mg |

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

| | |
|------|----------------|
| 色・性状 | 無色～微黄色の液 |
| pH | 5.3～6.1 |
| 浸透圧比 | 約1(生理食塩液に対する比) |

4. 効能又は効果

○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

○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

<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>

- 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遺伝子エクソン20挿入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³⁾を用いること。
- 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。[17.1.1参照]
- 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。
- <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>
- 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(エクソン20挿入変異を除く)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³⁾を用いること。
- 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。
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>

6. 用法及び用量

<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>

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。

| 体重 | サイクル | 投与日 | 用量 |
|--------|----------|----------|---------|
| 80kg未満 | 1サイクル目 | 1日目 | 350mg |
| | | 2日目 | 1,050mg |
| | | 8日目、15日目 | 1,400mg |
| | 2サイクル目以降 | 1日目 | 1,400mg |
| | | 1日目 | 1,750mg |
| | | 1日目 | 2,100mg |
| 80kg以上 | 1サイクル目 | 1日目 | 350mg |
| | | 2日目 | 1,400mg |
| | | 8日目、15日目 | 1,750mg |
| | 2サイクル目 | 1日目 | 1,750mg |
| | | 1日目 | 1,750mg |
| | | 1日目 | 2,100mg |

<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>

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。

| 体重 | サイクル | 投与日 | 用量 |
|--------|----------|---------------|---------|
| 80kg未満 | 1サイクル目 | 1日目 | 350mg |
| | | 2日目 | 700mg |
| | | 8日目、15日目、22日目 | 1,050mg |
| | 2サイクル目以降 | 1日目、15日目 | 1,050mg |
| | | 1日目 | 350mg |
| | | 2日目 | 1,050mg |
| 80kg以上 | 1サイクル目 | 1日目 | 350mg |
| | | 2日目 | 1,400mg |
| | | 8日目、15日目、22日目 | 1,400mg |
| | 2サイクル目以降 | 1日目、15日目 | 1,400mg |
| | | 1日目 | 1,400mg |
| | | 1日目 | 1,400mg |

7. 用法及び用量に関連する注意

- 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるため、本剤投与前に、1サイクル目の第1日目及び第2日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じてH₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。1サイクル目の第8日目以降は、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤、H₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。[11.1.1参照]
- 調製後の希釈液を以下の速度で投与すること。

本剤の投与量及び投与速度(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の場合)

| サイクル | 投与日 | 投与量 (/250mL) | 投与速度 | |
|----------|-----|-----------------|---------|----------------------------|
| | | | 投与開始時 | 投与開始 2時間後 ^{注)} |
| 体重80kg未満 | | | | |
| 1サイクル目 | 1日目 | 350mg | 50mL/時 | 75mL/時 |
| | | 1,050mg | 33mL/時 | 50mL/時 |
| | 8日目 | 1,400mg | 65mL/時 | |
| | | 1,400mg | 85mL/時 | |
| 2サイクル目 | 1日目 | 1,400mg | 125mL/時 | |
| | 1日目 | 1,750mg | 125mL/時 | |
| 体重80kg以上 | | | | |
| 1サイクル目 | 1日目 | 350mg | 50mL/時 | 75mL/時 |
| | | 1,400mg | 25mL/時 | 50mL/時 |
| | 8日目 | 1,750mg | 65mL/時 | |
| | | 1,750mg | 85mL/時 | |
| 2サイクル目 | 1日目 | 1,750mg | 125mL/時 | |
| | 1日目 | 2,100mg | 125mL/時 | |

注) Infusion reactionが認められない場合は、投与開始2時間後に投与速度を上げることができる。

本剤の投与量及び投与速度(ラゼルチニブとの併用の場合)

| サイクル | 投与日 | 投与量 (/250mL) | 投与速度 | |
|----------|----------|-----------------|---------|----------------------------|
| | | | 投与開始時 | 投与開始 2時間後 ^{注)} |
| 体重80kg未満 | | | | |
| 1サイクル目 | 1日目 | 350mg | 50mL/時 | 75mL/時 |
| | | 700mg | 50mL/時 | 75mL/時 |
| | 8日目 | 1,050mg | 85mL/時 | |
| | | 1,050mg | 125mL/時 | |
| 2サイクル目以降 | 1日目、15日目 | 1,050mg | 125mL/時 | |
| | 体重80kg以上 | | | |
| 1サイクル目 | 1日目 | 350mg | 50mL/時 | 75mL/時 |
| | | 1,050mg | 35mL/時 | 50mL/時 |
| | 8日目 | 1,400mg | 65mL/時 | |
| | | 1,400mg | 85mL/時 | |
| | 22日目 | 1,400mg | 125mL/時 | |
| 1日目、15日目 | | 1,400mg | 125mL/時 | |

注) Infusion reactionが認められない場合は、投与開始2時間後に投与速度を上げることができる。

- ラゼルチニブ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ヵ月間は、アピキサン1回2.5mgを1日2回経口投与すること。[1.4、8.3、9.1.2、11.1.4参照]
- 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、中断、休業又は中止すること。

副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量

| 副作用発現時の投与量 | 1段階減量 | 2段階減量 | 3段階減量 |
|------------|---------|---------|-------|
| 1,050mg | 700mg | 350mg | 中止 |
| 1,400mg | 1,050mg | 700mg | |
| 1,750mg | 1,400mg | 1,050mg | |
| 2,100mg | 1,750mg | 1,400mg | |

副作用発現時の本剤の処置

| Infusion reaction | 重程度* | 処置 |
|-------------------|-------------|--|
| Grade 1 及び2 | 重程度* | 処置 |
| | Grade 1 及び2 | <ul style="list-style-type: none"> 投与を中断する。 症状が回復した場合、発現時の50%の投与速度で再開する。 再開後の30分間にinfusion reactionの症状が認められない場合、中断時の投与速度まで上げることができる。その後の2時間以内にinfusion reactionの症状が認められない場合、同日に予定されていた最高速度まで上げることができる。 Grade 2のinfusion reactionによる投与中断・再開後にGrade 2のinfusion reactionが再発した場合、同日における投与は中止を検討する。 |
| Grade 3 | Grade 3 | <ul style="list-style-type: none"> 同日における投与を中止する。 次回以降の投与可否は患者の状態に応じて判断し、投与速度はGrade 2の場合を参考に患者の状態に応じて判断する。 Grade 3のinfusion reactionが再発した場合、投与を中止する。 |
| | Grade 4 | 投与を中止する。 |

間質性肺疾患

| 診断 | 処置 |
|----|----------|
| 疑い | 休業する。 |
| 確定 | 投与を中止する。 |

静脈血栓塞栓症(ラゼルチニブとの併用時)

| 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業する。 |
| 抗凝固剤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。 |

皮膚障害又は爪障害

| 重症度* | 処置 |
|------------------|--|
| Grade 1 | 2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。 |
| Grade 2 | ・ラゼルチニブとの併用時は、減量を検討する。 ・2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。 |
| Grade 3 | ・Grade2以下に回復するまで休業し、減量して投与を再開する。 ・ラゼルチニブとの併用時は休業し、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。 |
| Grade 4 | 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* | 処置 |
|---------|--|
| Grade 2 | ・休業を検討する。1週間より後に改善した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ・ラゼルチニブとの併用時は、休業又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ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業する。 ・1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 ・1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 ・4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。 |
| Grade 4 | 原則として投与を中止する。 |

* GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

- 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(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、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, 11.1.2参照]
- 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。[11.1.3参照]
- ラゼルチニブ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, 7.3, 9.1.2, 11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
 - 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, 11.1.2参照]
 - 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, 7.3, 8.3, 11.1.4参照]
- 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か月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]
- 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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。類薬のEGFR又はMET阻害剤を投与した動物試験では、胚・胎児発生の障害、胚致死及び流産の発現率の上昇が認められた。[9.4参照]
- 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。
- 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 高齢者
ラゼルチニブ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。本剤とラゼルチニブ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。

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 Infusion reaction(57.2%)

悪寒、悪心、呼吸困難、潮紅、胸部不快感、嘔吐等のinfusion reactionがあらわれることがある。多くの場合は、初回投与時に認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。[7.1参照]

11.1.2 間質性肺疾患

肺臓炎(1.7%)、間質性肺疾患(0.9%)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]

11.1.3 重度の皮膚障害^{※1)}

発疹(18.0%)、ざ瘡様皮膚炎(7.2%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.4 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症(4.6, 7.8%)^{※2)}、深部静脈血栓症(4.0, 5.5%)^{※2)}等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[1.4, 7.3, 8.3, 9.1.2参照]

11.1.5 動脈血栓塞栓症

本剤とラゼルチニブとの併用において、心筋梗塞(0.5%)^{※3)}等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。

注1)NCI-CTCAEのGrade 3以上の副作用頻度

注2)本剤を化学療法と併用投与した臨床試験(NSC3001試験)における発現頻度、本剤をラゼルチニブと併用投与した臨床試験(NSC3003試験)における発現頻度の順に記載した。

注3)本剤をラゼルチニブと併用投与した臨床試験(NSC3003試験)における発現頻度

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 |
|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------------|
| 感染症及び寄生虫症 | 爪囲炎(60.5%) | 結膜炎 | | |
| 血液及びリンパ系障害 | 血小板減少症 | 好中球減少症、白血球減少症 | | |
| 代謝及び栄養障害 | 低アルブミン血症(37.1%)、食欲減退、低カルシウム血症 | 低カリウム血症、低マグネシウム血症 | | |
| 神経系障害 | | 浮動性めまい | | |
| 眼障害 | | ドライアイ、眼瞼炎、角膜炎、霧視、結膜充血、眼そう痒症、睫毛の成長 | 眼充血、視力障害、上強膜炎、視力低下 | 眼の障害、ぶどう膜炎、角膜炎、非感染性結膜炎 |
| 心臓障害 | | | 洞性頻脈、動悸、頻脈 | |
| 胃腸障害 | 口内炎(37.9%)、下痢、便秘、悪心 | 嘔吐、腹痛、痔核 | | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 発疹(69.9%)、ざ瘡様皮膚炎(30.9%)、皮膚乾燥、そう痒症 | 爪毒性、湿疹 | 乾皮症、皮膚剥脱 | |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | 筋肉痛 | | |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 末梢性浮腫(26.9%)、無力症、疲労 | 全身性浮腫、末梢腫脹、発熱 | | |
| 臨床検査 | ALT増加(26.4%)、AST増加(21.3%) | 血中ALP増加 | | |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤が無色～微黄色であることを確認する。変色又は微粒子が認められた場合は使用しないこと。

14.1.2 輸液バッグは、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン又はポリオレフィン混合物製を用いること。

14.1.3 希釈液には250mLの5%ブドウ糖注射液又は0.9%生理食塩液を用いる。輸液バッグに加え本剤と同量の希釈液(本剤1バイアルにつき7mL)を抜き取り廃棄する。

14.1.4 各バイアルから本剤7mLを抜き取り、輸液バッグに混和する。

14.1.5 添加後は穏やかに混和し、振盪しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 輸液ポンプ及び投与セットを用いて、点滴静注により調製後の本剤を投与する。また、投与セットは、滅菌されたバイロジェンフリー(エンドトキシンフリー)の低蛋白結合性のポリエーテルスルホン製インラインフィルター又はナイロン製インラインフィルター(孔径0.2µm又は0.22µm)を備えたポリウレタン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン又はポリエチレン製を用いること。

14.2.2 投与前に投与セットを希釈液(5%ブドウ糖溶液又は0.9%生理食塩液)で満たすこと。

14.2.3 投与前に調製後の本剤を目視検査する。変色又は微粒子が認められた場合は使用しないこと。

14.2.4 調製後の本剤は、室温保存する場合、溶液の調製開始後10時間以内に投与を完了すること。

14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.6 本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 凍結させないこと。

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

7mL[1バイアル]

● 詳細は電子添文をご参照ください。

● 電子添文の改訂にご留意ください。

<GS1バーコード>

「添文ナビ®」アプリで本バーコードを読み取ることで、最新の電子添文情報等を閲覧できます。



(01)04987672558069

製造販売元(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

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

<https://innovativemedicine.jnj.com/japan/>

<https://www.janssenpro.jp> (医療関係者向けサイト)

2025年3月改訂(第2版)

抗悪性腫瘍剤
チロシンキナーゼ阻害剤

薬価基準未収載



ラズクルーズ錠 80mg・240mg

LAZCLUZE[®] tablets

ラゼルチニブメシル酸塩水和物錠

劇薬 処方箋医薬品*

* 注意—医師等の処方箋により使用すること

| | | |
|------------|------------------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 | 874291 | |
| 販売名 | ラズクルーズ錠 80mg | ラズクルーズ錠 240mg |
| 承認番号 | 30700AMX00070000 | 30700AMX00071000 |
| 販売開始年月 | | |

貯法：室温保存 有効期間：24 カ月

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）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）、黄色三酸化鉄 ^{※1} 、三酸化鉄 ^{※2} 、黒酸化鉄 ^{※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 | | | |
|-------|--------------------|---------|---------|--------|
| | 表面 | | 裏面 | 側面 |
| 外形 | 80 | | LZ | |
| 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 | | | |
|-------|---------------------|---------|---------|--------|
| | 表面 | | 裏面 | 側面 |
| 外形 | 240 | | LZ | |
| 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[※]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 240mg 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、アピキサパン 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、休業又は中止すること。

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 | 160mg/日 | 80mg/日 | 中止 |

副作用発現時の処置

| 診断 | 処置 |
|----|----------|
| 疑い | 休業する。 |
| 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業する。 |
| 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 ^{※1} | 処置 |
|-------------------|--|
| Grade 2 | ・減量 ^{※2} を検討する。 ・2 週間後に観察を行う。 |
| Grade 3 | ・休業し、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 ^{※2} 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。 |
| Grade 4 | ・休業し、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 ^{※1} | 処置 |
|-------------------|---|
| Grade 2 | ・休業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業する。 ・4 週間以内に回復した場合は減量して投与を再開 ^{※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業する。4 週間以内に回復した場合は減量して投与を再開 ^{※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 間質性肺炎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（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、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 間質性肺炎患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺炎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 週間において避妊の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、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ため、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ため、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ため、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ため、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ため、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分に注意すること。 | 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。 |

- 詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂にご留意ください。

<GS1バーコード>

「添文ナビ」アプリで本バーコードを読み取ること
で、最新の電子添文情報等を閲覧できます。



(01)04987672567290

製造販売元（文献請求先・製品情報お問い合わせ先）

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

<https://innovativemedicine.jnj.com/japan/>

<https://www.janssenpro.jp>（医療関係者向けサイト）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|--|
| 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ため、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分に注意すること。 | 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 間質性肺炎患

肺炎患（1.4%）、間質性肺炎患（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、成人にはラゼリチニブとして 240mg 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、尋麻疹 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 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 | |

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。

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

〈ラズクルーズ 80mg〉 14 錠 [7 錠 (PTP) × 2]

〈ラズクルーズ 240mg〉 14 錠 [7 錠 (PTP) × 2]

2025年3月作成(第1版)

製造販売元（文献請求先・製品情報お問い合わせ先）

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

<https://innovativemedicine.jnj.com/japan/>

<https://www.janssenpro.jp>（医療関係者向けサイト）