

リブロファズ配合皮下注に係る 医薬品リスク管理計画書

ヤンセンファーマ株式会社

リブロファズ配合皮下注に係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	リブロファズ配合皮下注	有効成分	アミバンタマブ（遺伝子組換え）／ボルヒア ルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日	令和7年12月24日		

1.1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<u>infusion reaction</u>	<u>静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時を除く）</u>	<u>該当なし</u>
<u>静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）</u>	<u>動脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）</u>	
<u>間質性肺疾患</u>	<u>重度の下痢</u>	
<u>重度の皮膚障害</u>	<u>胚・胎児毒性</u>	
<u>体液貯留</u>		

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<u>通常の医薬品安全性監視活動</u>
<u>追加の医薬品安全性監視活動</u>
<u>市販直後調査</u>
<u>EGFR遺伝子エクソン20挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後データベース調査（静脈血栓塞栓症）</u>
<u>EGFR遺伝子変異陽性でEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の投与歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後データベース調査（静脈血栓塞栓症）</u>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<u>該当なし</u>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<u>通常のリスク最小化活動</u>
<u>追加のリスク最小化活動</u>
<u>市販直後調査による情報提供</u>
<u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布</u>
<u>患者向け資材（リブロファズの治療を受けられる方へ、リブロファズ・カルボプラチニ・ペメトレキセドナトリウムの併用療法を受けられる方へ（EGFR遺伝子変異陽性でEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の投与歴を有する患者）、リブロファズとラズクルーズの併用療法を受けられる方へ）の作成及び配布</u>

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：ヤンセンファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2025年12月22日	薬効分類	874291
再審査期間	2025年12月22日～ 2032年9月23日 (残余期間)	承認番号	30700AMX00255000
国際誕生日	2021年5月21日		
販売名	リブロファズ [®] 配合皮下注		
有効成分	アミバンタマブ（遺伝子組換え）／ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1バイアル（10mL）中にアミバンタマブ（遺伝子組換え）として1,600mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）20,000単位を含有する注射剤		
用法及び用量	<p>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にはA法、EGFR 遺伝子変異（エクソン 20挿入変異を除く）陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌にはA法又はB法を使用する。</p> <p>A法：</p> <p>カルボプラチナ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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。</p> <p>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 [アミバンタマブ (遺伝子組換え)]	用量 [ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)]
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	1,600 mg	20,000 単位
		8 日目、 15 日目	2,400 mg	30,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目	2,400 mg	30,000 単位
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	2,240 mg	28,000 単位
		8 日目、 15 日目	3,360 mg	42,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目	3,360 mg	42,000 単位

B 法：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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。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 [アミバンタマブ (遺伝子組換え)]	用量 [ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)]
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目、 8 日目、 15 日目、 22 日目	1,600 mg	20,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目、 15 日目	1,600 mg	20,000 単位
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目、 8 日目、 15 日目、 22 日目	2,240 mg	28,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目、 15 日目	2,240 mg	28,000 単位

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
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	

変更の履歴

前回提出日：

該当なし

変更内容の概要 :

該当なし

変更理由 :

該当なし

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
infusion reaction	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">新規タンパク製剤輸注の導入時に、重度の反応を含む望ましくない全身性の infusion reaction が高頻度に認められるが、反応を誘発する機序は様々であり¹⁾²⁾、本配合剤による infusion reaction の正確な病態生理は未だ不明である。ヒト上皮成長因子受容体 : Epidermal Growth Factor Receptor (以下、EGFR) 遺伝子変異陽性局所進行又は転移性非小細胞肺癌を有し、オシメルチニブ (又は承認された別の第三世代チロシンキナーゼ阻害剤 : EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (以下、EGFR-TKI)) 及びプラチナベースの化学療法中又は化学療法後に進行した患者を対象として、ラゼルチニブ併用投与時の本配合剤投与とアミバンタマブ静脈内投与とを比較する、第Ⅲ相、非盲検、ランダム化試験である 61186372NSC3004 試験 (以下、NSC3004 試験) の本配合剤群における infusion reaction の有害事象発現割合は 13.1% (27/206 例) であり、Grade 3 以上の発現状況は 0.5% (1/206 例) であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 15.4% (4/26 例) であり、Grade 3 以上の発現は無かった。EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌を有する患者を対象として、過去にアミバンタマブ静脈内投与で検討されてきた複数のレジメンを本配合剤において検討する第Ⅱ相、非盲検、並行コホート試験である 61186372NSC2002 試験 (以下、NSC2002 試験) のコホート 2 (EGFR エクソン 20 挿入変異を有する未治療の局所進行又は転移性非小細胞肺癌 [投与内容：本配合剤 (Q3W) + カルボプラチナ、ペメトレキセド]，本配合剤群 65 例)、及びコホート 3b (EGFR エクソン 19 欠失変異又はエクソン 21 の L858R 変異を有し、第三世代の EGFR-TKI (オシメルチニブ) による治療中又は治療後に疾患進行が認められた、局所進行又は転移性非小細胞肺癌 [投与内容：本配合剤 (Q3W) + カルボプラチナ、ペメトレキセド]，本配合剤群 31 例) の本配合剤群における infusion reaction の有害事象発現割合は、それぞれ 7.7% (5/65 例)、及び 9.7% (3/31 例) であり、Grade 3 以上の発現は無かった。そのうち、日本人症例での発現は無かった。なお、コホート 2、及びコホート 3b における日本人症例数は、それぞれ 7 例、及び 3 例であった。 <p>以上より、infusion reaction は本配合剤投与群において一定の発現割合で認められていること、また Grade 3 以上の症例も認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>

1) Cáceres MC, Guerrero-Martín J, Pérez-Civantos D, Palomo-López P, Delgado-Mingorance JI, Durán-Gómez N. The importance of early identification of infusion-related reactions to monoclonal

	<p>antibodies. Ther Clin Risk Manag. 2019;15:965-977.</p> <p>2) Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Maggi E, Vultaggio A. An overview on safety of monoclonal antibodies. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016;16(6):576-581</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、 「11.1 重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>infusion reaction について、医療従事者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。</p>

静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由 :</p> <ul style="list-style-type: none"> EGFR 阻害剤と静脈血栓塞栓症 : Venous Thromboembolic (以下、VTE) イベントとの間の明確な関連は確立されていない。一方で、抗 EGFR 療法を受けた患者における VTE イベントのリスク増加を示唆する臨床文献の報告や、関連の機序を示唆する前臨床研究は報告されており³⁾⁴⁾、作用機序としては腫瘍細胞による血管新生増殖因子（塩基性線維芽細胞増殖因子、血管内皮増殖因子、インターロイキン 8 など）の産生を有意に減少させることによる血管新生抑制作用による可能性が示唆されている³⁾。 NSC3004 試験の本配合剤群における VTE の有害事象発現割合は 11.7% (24/206 例) であり、Grade 3 以上の発現状況は 1.5% (3/206 例) であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 11.5% (3/26 例) であり、Grade 3 以上の発現は無かった。

以上より、VTE は本配合剤とラゼルチニブの併用投与群において高い発現割合で認められていること、また Grade 3 以上の症例も認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。

3) Miroddi M, Sterrantino C, Simmonds M, et al. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab). *Int J Cancer*. 2016;139(10):2370-2380.

4) Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1672-1679.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1. 警告」、「7. 用法及び用量に関する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」の項、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布
 2. 患者向け資材の作成及び配布

【選択理由】

VTE について、医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。

間質性肺疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

- EGFR-TKI の投与に伴う間質性肺疾患、及び間質性肺疾患様副作用が認められており、その発現機序は明らかではないが、EGFR 阻害により肺胞毛細血管内皮及び II 型肺胞上皮細胞が傷害され、その結果、炎症性細胞が動員されることにより肺が損傷すると考えられている⁵⁾⁶⁾。
- NSC3004 試験の本配合剤群における間質性肺疾患の有害事象発現割合は 7.3% (15/206 例) であり、Grade 3 以上の発現状況は 3.9% (8/206 例) であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 11.5% (3/26 例) であり、Grade 3 以上の発現状況は 7.7% (2/26 例) であった。
- NSC2002 試験（コホート 2、及びコホート 3b）の本配合剤群における間質性肺疾患の有害事象発現割合はコホート 2 において 1.5% (1/65 例) であり、コホート 3b での発現は無かった。コホート 2 において発現した 1 例は日本人症例であり、日本人症例における発現割合は 14.3% (1/7 例)、重症度は Grade 4 であった。

以上より、本配合剤投与により間質性肺疾患が発現する可能性が否定できず、且つ間質性肺疾患はその重篤度等から本邦においては特に注目される安全性上の懸念の一つであるため、重要な特定されたリスクに設定した。

5) He Y, Zhou C. Tyrosine kinase inhibitors interstitial pneumonitis: diagnosis and management. Transl Lung Cancer Res. 2019;8(Suppl 3):S318-S320.

6) Min JH, Lee HY, Lim H, et al. Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: a review on current insight. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;68(5):1099-1109.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1. 警告」，「7. 用法及び用量に関する注意」，「8. 重要な基本的注意」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11.1 重大な副作用」の項、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布
 - 患者向け資材の作成及び配布

【選択理由】

間質性肺疾患について、医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。

重度の皮膚障害

重要な特定されたリスクとした理由：

- EGFR は皮脂腺、エクリン腺及び表皮の毛包に発現し⁷⁾⁸⁾、EGFR の阻害は表皮の統合性を破壊し、関連するサイトカイン反応を誘導して白血球の走化性及びこれらの EGFR 豊富領域への浸潤をもたらすと報告されている⁹⁾。このように、EGFR 阻害剤では発疹やその他の皮膚の副作用が頻繁に報告されており¹⁰⁾¹¹⁾、本配合剤も EGFR 阻害剤であることから同様の機序による皮膚障害の発現が想定される。
- NSC3004 試験の本配合剤群における皮膚障害の有害事象発現割合は 85.4% (176/206 例) であり、Grade 3 以上の発現状況は 19.9% (41/206 例) であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 100.0% (26/26 例) であり、Grade 3 以上の発現状況は 30.8% (8/26 例) であった。
- NSC2002 試験（コホート 2、及びコホート 3b）の本配合剤群における皮膚障害の有害事象発現割合は、コホート 2 において 84.6% (55/65 例)、コホート 3b において 35.5% (11/31 例) であり、Grade 3 以上の発現状況は 9.2% (6/65 例) 及び 3.2% (1/31 例) であった。そのうち、日本人症例での発現割合はコホート 2 において 85.7% (6/7 例) であり、コホート 3b における発現は無かった。コホート 2 における Grade 3 以上の発現状況は 14.3% (1/7 例) であった。

以上より、Grade 3 以上の重度な症例も認められていることから、重度の皮膚障害を重要な特定されたリスクに設定した。

- 7) Lacouture ME, Anadkat M, Jatoi A, Garawin T, Bohac C, Mitchell E. Dermatologic Toxicity Occurring During Anti- Egfr Monoclonal Inhibitor Therapy In Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(2):85–96.
- 8) Melosky B, Burkes R, Rayson D, et al. Management Of Skin Rash During Egfr-Targeted Monoclonal Antibody Treatment For Gastrointestinal Malignancies: Canadian Recommendations. *Curr Oncol*. 2009; 16:6-28.
- 9) Gravalos C, Sanmartín O, Gúrpide A, et al; Clinical Management Of Cutaneous Adverse Events In Patients On Targeted Anticancer Therapies And Immunotherapies: A National Consensus Statement By The Spanish Academy Of Dermatology And Venereology And The Spanish Society Of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2019;21:556-571.
- 10) Beech J, Germetaki T, Judge M, et al. Management And Grading of Egfr Inhibitor-Induced Cutaneous Toxicity. *Future Oncol*. 2018;14(24):2531-2541.
- 11) Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, Garey J, West DP, Lacouture ME. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-Associated Cutaneous Toxicities: An Evolving Paradigm In Clinical Management. *Oncologist*. 2007; 12:610-621.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関する注意」，「8. 重要な基本的注意」，「11.1 重大な副作用」の項、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布
 2. 患者向け資材の作成及び配布

【選択理由】

重度の皮膚障害について、医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。

体液貯留

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ 体液貯留は間葉上皮転換因子：Mesenchymal Epithelial Transition（以下、MET）阻害剤で認められる事象である。
- ・ NSC3004 試験の本配合剤群における体液貯留の有害事象発現割合は 64.1%（132/206 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 9.2%（19/206 例）であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 73.1%（19/26 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 26.9%（7/26 例）であった。
- ・ NSC2002 試験（コホート 2、及びコホート 3b）の本配合剤群における体液貯留の有害事象発現割合は、コホート 2 において 44.6%（29/65 例）, コホート 3b において 6.5%（2/31 例）であり、Grade 3 以上の発現状況はコホート 2 で 6.2%（4/65 例）、コホート 3b での発現は無かった。そのうち、日本人症例での発現割合はコホート 2 において 57.1%（4/7 例）であり、コホート 3b での発現は無かった。Grade 3 以上の発現状況はコホート 2 において 28.6%（2/7 例）であった。

以上より、本配合剤の臨床試験において Grade 3 以上の体液貯留が認められ、また、MET 阻害作用により認められる事象であることから、重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項、及び患者向 医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布
 2. 患者向け資材の作成及び配布

【選択理由】

体液貯留について、医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。

重要な潜在的リスク

静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時を除く）

重要な潜在的リスクとした理由：

- EGFR 阻害剤と VTE イベントの間の明確な関連は確立されていない。一方で、抗 EGFR 療法を受けた患者における VTE イベントのリスク増加を示唆する臨床文献の報告や、関連の機序を示唆する前臨床研究は報告されており³⁾⁴⁾、作用機序としては腫瘍細胞による血管新生増殖因子（塩基性線維芽細胞増殖因子、血管内皮増殖因子、インターロイキン 8 など）の産生を有意に減少させることによる血管新生抑制作用による可能性が示唆されている³⁾。
- NSC2002 試験（コホート 2、及びコホート 3b）の本配合剤群における VTE の有害事象発現割合は、コホート 2 において 15.4%（10/65 例）であり、コホート 3b での発現は無かった。コホート 2 における Grade3 以上の発現状況は 4.6%（3/65 例）であり、1 例は死亡例であった。そのうち、日本人症例での発現割合は、28.6%（2/7 例）であり、Grade 3 以上の発現は無かった。

以上より、本配合剤と VTE の関連は明確ではないが、Grade 3 以上の症例も認められており、本配合剤投与により VTE が発現する可能性が否定できないことから、重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後データベース調査（静脈血栓塞栓症）
 2. EGFR 遺伝子変異陽性で EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の投与歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後データベース調査（静脈血栓塞栓症）

【選択理由】

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

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。

- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布
 - 患者向け資材の作成及び配布

【選択理由】

静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時を除く）について、医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。

動脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）

重要な潜在的リスクとした理由：

- EGFR 標的療法が動脈血栓塞栓症を引き起こす機序は確認されておらず、本配合剤又はラゼルチニブと動脈血栓塞栓症との間に生物学的な関連性は確認されていない。動脈血栓塞栓症のリスク因子には、高齢、転移性疾患、血小板増加症、敗血症、血清アルブミン減少、術後及びうつ血性心不全があり¹²⁾、これらのリスク因子は肺癌患者でよく認められる。また、既存の EGFR を標的とする薬剤において動脈血栓塞栓症の発現が報告されている。
- NSC3004 試験の本配合剤群における動脈血栓塞栓症の有害事象発現割合は 1.0%（2/206 例）であり、Grade 3 以上の発現状況は 1.0%（2/206 例）であった。そのうち、日本人症例での発現は無かった。

以上より、本配合剤とラゼルチニブの併用投与と動脈血栓塞栓症の関連は明確ではないが、本配合剤とラゼルチニブとの併用時に発現が認められており、既存の EGFR を標的とする薬剤においても動脈血栓塞栓症の発現が報告されていることから、重要な潜在的リスクに設定した。

12) Wu MD, Moslehi JJ, Lindner JR. Arterial Thrombotic Complications of Tyrosine Kinase Inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(1):3-10.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布
 2. 患者向け資材の作成及び配布

【選択理由】

動脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）について、医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。

重度の下痢

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ 粘膜及び腸の完全性は、消化管の内壁に発現する豊富な EGFR 受容体を介したシグナル伝達により維持される¹³⁾。また、大腸炎ラットに上皮増殖因子を投与すると、粘膜の損傷及び炎症が軽減することが示されている¹⁴⁾。MET は正常な細胞の増殖と生存に不可欠である¹⁵⁾¹⁶⁾。したがって、EGFR 及び MET 経路の阻害は、様々な消化管の副作用を引き起こす可能性がある。
- ・ NSC3004 試験の本配合剤群における下痢の有害事象発現割合は 21.8% (45/206 例) であり、Grade 3 以上の発現状況は 1.5% (3/206 例) であった。そのうち、日本人症例での発現割合は 34.6% (9/26 例) であり、Grade 3 以上の発現状況は 7.7% (2/26 例) であった。
- ・ NSC2002 試験（コホート 2、及びコホート 3b）の本配合剤群における下痢の有害事象発現割合は、コホート 2 において 12.3% (8/65 例)、コホート 3b において 6.5% (2/31 例) であり、Grade 3 以上の発現状況は 1.5% (1/65 例) 及び 3.2% (1/31 例) であった。そのうち、日本人症例での発現は無かった。

以上より、本配合剤投与により重度の下痢が発現する可能性が否定できないことから、重要な潜在的リスクに設定した。

13) Goodlad RA, Wright NA. Epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha actions on the gut. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995;7(10):928-932.

14) Procaccino F, Reinshagen M, Hoffmann P, et al. Protective effect of epidermal growth factor in an experimental model of colitis in rats. Gastroenterology. 1994;107(1):12-17.

15) Parikh RA, Wang P, Beumer JH, Chu E, Appleman LJ. The potential roles of hepatocyte growth factor (HGF)-MET pathway inhibitors in cancer treatment. Onco Targets Ther. 2014;7:969-983.

16) Organ SL, Tsao MS. An overview of the c-MET signaling pathway. Ther Adv Med Oncol. 2011;3(Suppl 1):S7-S19.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に注意事項を記載し、注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布
 - 患者向け資材の作成及び配布

【選択理由】

重度の下痢について、医療従事者及び患者に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。

胚・胎児毒性

重要な潜在的リスクとした理由：

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

- ・ 本配合剤の臨床試験において妊婦は除外され、また臨床試験中に本配合剤投与中に妊娠した症例は無かった。

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

- 17) Adamson ED. Developmental activities of the epidermal growth factor receptor. *Curr Top Dev Biol.* 1990;24:1-29.
- 18) Birchmeier C, Gherardi E. Developmental roles of HGF/SF and its receptor, the c-Met tyrosine kinase. *Trends Cell Biol.* 1998;8(10):404-410.
- 19) Bladt F, Riethmacher D, Isenmann S, Aguzzi A, Birchmeier C. Essential role for the c-met receptor in the migration of myogenic precursor cells into the limb bud. *Nature.* 1995;376(6543):768-771.
- 20) Leo C, Sala V, Morello M, et al. Activated Met signalling in the developing mouse heart leads to cardiac disease. *PLoS One.* 2011;6(2):e14675.
- 21) Partanen AM. Epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha in the development of epithelial-mesenchymal organs of the mouse. *Curr Top Dev Biol.* 1990;24:31-55.
- 22) Schmidt C, Bladt F, Goedecke S, et al. Scatter factor/hepatocyte growth factor is essential for liver development. *Nature.* 1995;373(6516):699-702.
- 23) Sibilia M, Steinbach JP, Stingl L, Aguzzi A, Wagner EF. A strain-independent postnatal neurodegeneration in mice lacking the EGF receptor. *EMBO J.* 1998;17(3):719-731.
- 24) Uehara Y, Minowa O, Mori C, et al. Placental defect and embryonic lethality in mice lacking hepatocyte growth factor/scatter factor. *Nature.* 1995;373(6516):702-705.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動により国内外の安全性情報を広く収集し、可能な限り当該事象の発現状況を詳細に把握する。これらの情報を基に必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起する。

【選択理由】

胚・胎児毒性について、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行うため。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要 :	
自発報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象の評価、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 カ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 カ月以内
EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後データベース調査（静脈血栓塞栓症）	
	<p>【安全性検討事項】 静脈血栓塞栓症</p> <p>【目的】 EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、本配合剤及びライブリバント点滴静注処方患者（カルボプラチントペメトレキセドナトリウム併用）と、カルボプラチントペメトレキセドナトリウム併用処方患者での VTE 発現リスクを比較することで、本配合剤及びライブリバント点滴静注と VTE 発現の因果関係を検討する。</p> <p>【実施計画】（以下、検討中） データベース：メディカル・データ・ビジョン（MDV）データベース 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 曝露群：本配合剤及びライブリバント点滴静注処方患者（カルボプラチントペメトレキセドナトリウム併用） 対照群：カルボプラチントペメトレキセドナトリウム併用処方患者 想定症例数：計画中 アウトカム定義に用いるデータ項目：傷病名、診療行為、薬剤情報等</p> <p>【実施計画の根拠】 調査の方法：本配合剤、ライブリバント点滴静注、対照薬の処方情報と VTE を評価する上で必要な情報の取得が可能なデータベースとして MDV データベースが存在するため、MDV データベースを用いた製造販売後データベース調査を実施する。</p>

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

【節目となる予定の時期及びその根拠】

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

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

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

EGFR 遺伝子変異陽性で EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の投与歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後データベース調査（静脈血栓塞栓症）

【安全性検討事項】

静脈血栓塞栓症

【目的】

EGFR 遺伝子変異陽性で EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の投与歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、本配合剤及びライブリバント点滴静注処方患者（カルボプラチントとペメトレキセドナトリウム併用）と、カルボプラチントとペメトレキセドナトリウム併用処方患者でのVTE発現リスクを比較することで、本配合剤及びライブリバント点滴静注とVTE発現の因果関係を検討する。

【実施計画】（以下、検討中）

データベース：メディカル・データ・ビジョン（MDV）データベース

調査デザイン：コホートデザイン

対象集団：EGFR 遺伝子変異陽性で EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の投与歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者

曝露群：本配合剤及びライブリバント点滴静注処方患者（カルボプラチントとペメトレキセドナトリウム併用）

対照群：カルボプラチントとペメトレキセドナトリウム併用処方患者

想定症例数：計画中

アウトカム定義に用いるデータ項目：傷病名、診療行為、薬剤情報等

【実施計画の根拠】

調査の方法：本配合剤、ライブリバント点滴静注、対照薬の処方情報とVTEを評価する上で必要な情報の取得が可能なデータベースとしてMDVデータベースが存在するため、MDVデータベースを用いた製造販売後データベース調査を実施する。

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

【節目となる予定の時期及びその根拠】

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

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

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

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要 :	
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から 6 カ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 カ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>infusion reaction, 間質性肺疾患, 重度の皮膚障害, 体液貯留, 静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時を除く）, 静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）, 動脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）, 重度の下痢</p> <p>【目的】</p> <p>医療従事者に対して、本配合剤の安全性の包括的な情報及び本配合剤投与前、投与中に注意すべき事項について情報提供を行い、本配合剤の適正使用を促し安全性を確保することを目的とする。</p> <p>【具体的な内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。・企業ホームページに掲載する。・医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>市販直後調査終了時、安全性定期報告書提出時及び再審査申請時において、副作用の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：市販直後調査終了時、安全性定期報告時及び再審査申請時に見直しを行う。</p> <p>患者向け資材（リブロファズの治療を受けられる方へ、リブロファズ・カルボプラチン・ペメトレキセドナトリウムの併用療法を受けられる方へ（EGFR 遺伝子変異陽性で EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の投与歴を有する患者）, リブロファズとラズクルーズの併用療法を受けられる方へ）の作成及び配布</p>

【安全性検討事項】

間質性肺疾患、重度の皮膚障害、体液貯留、静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時を除く）、静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）、動脈血栓塞栓症（ラゼルチニブ併用時）、重度の下痢

【目的】

本配合剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。

【具体的な内容】

- ・納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対して提供、説明し、資材の活用を依頼する。
- ・企業ホームページに掲載する。
- ・医薬品医療機器総合機構ウェブサイトに掲載する。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

市販直後調査終了時、安全性定期報告書提出時及び再審査申請時において、副作用の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

報告の予定時期：市販直後調査終了時、安全性定期報告時及び再審査申請時に見直しを行う。

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

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象の評価、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始より6カ月後	販売開始後より実施予定	調査終了より2カ月後
EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後データベース調査（静脈血栓塞栓症）	検討中	検討中	計画中	検討中
EGFR 遺伝子変異陽性でEGFR チロシンキナーゼ阻害剤の投与歴を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後データベース調査（静脈血栓塞栓症）	検討中	検討中	計画中	検討中

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

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

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始より 6 カ月後	販売開始後より実施予定
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布	市販直後調査終了時、安全性定期報告時及び再審査申請時	販売開始後より実施予定
患者向け資材（リブロファズの治療を受けられる方へ、リブロファズ・カルボプラチシ・ペメトレキセドナトリウムの併用療法を受けられる方へ（EGFR 遺伝子変異陽性で EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の投与歴を有する患者）、リブロファズとラズクルーズの併用療法を受けられる方へ）の作成及び配布	市販直後調査終了時、安全性定期報告時及び再審査申請時	販売開始後より実施予定