

適正使用ガイド

リプロファズ®・カルボプラチニ・ペメトレキセドナトリウムの併用療法

リプロファズ®・ラズクルーズ®併用療法

発売準備中



抗悪性腫瘍剤 抗ヒトEGFR及び抗ヒトMET

薬価基準未収載

ヒト二重特異性モノクローナル抗体／ヒアルロン酸分解酵素配合剤

リプロファズ® 配合皮下注

RYBROFAZ® Combination Subcutaneous Injection

アミバンタマブ(遺伝子組換え)・ポルヒアルロニダーゼアルファ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品 効能 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

抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

チロシンキナーゼ阻害剤

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

効能 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

リプロファズ®・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(リプロファズ®)] [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。[7.2、8.3、9.1.2、11.1.4参照(リプロファズ®)] [7.1、8.2、9.1.2、11.1.2参照(ラズクルーズ®)]

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

ヤンセンファーマ株式会社

Johnson&Johnson

「リブロファズ[®]配合皮下注」と「ライブリバント[®]点滴静注350mg」

「リブロファズ[®]配合皮下注」は、2024年11月より発売されている「ライブリバント[®]点滴静注350mg」と同一の有効成分を含む皮下投与製剤として、2025年12月に製造販売承認を取得しましたが、薬剤選択時の取り違え（誤処方・誤調剤）が発生する可能性があるため、ご注意いただきますようお願いいたします。

標記薬剤を処方又は調剤いただく際には、今一度販売名、投与経路、用法及び用量等をご確認いただきますようお願いいたします。

標記薬剤の取り違え防止の対策につきまして、貴施設内にて周知及びご配慮いただきますようお願いいたします。

販売名	リブロファズ [®] 配合皮下注	ライブリバント [®] 点滴静注350mg
包装		

の取り違え注意のお願い

取り違え注意のお願い

販売名	リブロファズ [®] 配合皮下注	ライブリバント [®] 点滴静注350mg																																																																																																																										
有効成分	(1バイアル10mL中) アミバンタマブ(遺伝子組換え)1,600mg ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え) 20,000単位	(1バイアル7mL中) アミバンタマブ(遺伝子組換え)350mg																																																																																																																										
薬効分類名	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／ ヒアルロン酸分解酵素配合剤	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																																																																																																																										
投与経路	皮下投与	点滴静注																																																																																																																										
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	○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																																																																																																																										
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：カルボプラチニ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)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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>サイクル</th> <th>投与日</th> <th>用量(アミバンタマブ(遺伝子組換え))</th> <th>用量(ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">80kg未満</td> <td rowspan="2">1サイクル目</td> <td>1日目</td> <td>1,600mg</td> <td>20,000単位</td> </tr> <tr> <td>8日目、15日目</td> <td>2,400mg</td> <td>30,000単位</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">80kg以上</td> <td rowspan="2">2サイクル目以降</td> <td>1日目</td> <td>2,400mg</td> <td>30,000単位</td> </tr> <tr> <td>1日目</td> <td>2,240mg</td> <td>28,000単位</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">80kg未満</td> <td rowspan="2">1サイクル目</td> <td>8日目、15日目</td> <td>3,360mg</td> <td>42,000単位</td> </tr> <tr> <td>1日目</td> <td>3,360mg</td> <td>42,000単位</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">80kg以上</td> <td rowspan="2">2サイクル目以降</td> <td>1日目</td> <td>3,360mg</td> <td>42,000単位</td> </tr> <tr> <td>1日目</td> <td>3,240mg</td> <td>40,800単位</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>サイクル</th> <th>投与日</th> <th>用量(アミバンタマブ(遺伝子組換え))</th> <th>用量(ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">80kg未満</td> <td rowspan="2">1サイクル目</td> <td>1日目、8日目、15日目、22日目</td> <td>1,600mg</td> <td>20,000単位</td> </tr> <tr> <td>1日目、15日目</td> <td>1,600mg</td> <td>20,000単位</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">80kg以上</td> <td rowspan="2">1サイクル目</td> <td>1日目、8日目、15日目、22日目</td> <td>2,240mg</td> <td>28,000単位</td> </tr> <tr> <td>1日目、15日目</td> <td>2,240mg</td> <td>28,000単位</td> </tr> </tbody> </table>	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))	80kg未満	1サイクル目	1日目	1,600mg	20,000単位	8日目、15日目	2,400mg	30,000単位	80kg以上	2サイクル目以降	1日目	2,400mg	30,000単位	1日目	2,240mg	28,000単位	80kg未満	1サイクル目	8日目、15日目	3,360mg	42,000単位	1日目	3,360mg	42,000単位	80kg以上	2サイクル目以降	1日目	3,360mg	42,000単位	1日目	3,240mg	40,800単位	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))	80kg未満	1サイクル目	1日目、8日目、15日目、22日目	1,600mg	20,000単位	1日目、15日目	1,600mg	20,000単位	80kg以上	1サイクル目	1日目、8日目、15日目、22日目	2,240mg	28,000単位	1日目、15日目	2,240mg	28,000単位	<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：カルボプラチニン及びペメトレキセドナトリウムとの併用において、3週間を1サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ(遺伝子組換え)として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>サイクル</th> <th>投与日</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">80kg未満</td> <td rowspan="3">1サイクル目</td> <td>1日目</td> <td>350mg</td> </tr> <tr> <td>2日目</td> <td>1,050mg</td> </tr> <tr> <td>8日目、15日目</td> <td>1,400mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">80kg以上</td> <td rowspan="3">1サイクル目</td> <td>1日目</td> <td>1,400mg</td> </tr> <tr> <td>2日目</td> <td>1,750mg</td> </tr> <tr> <td>8日目、15日目</td> <td>1,750mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">80kg未満</td> <td rowspan="3">2サイクル目以降</td> <td>1日目</td> <td>350mg</td> </tr> <tr> <td>2日目</td> <td>1,400mg</td> </tr> <tr> <td>8日目、15日目</td> <td>1,750mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">80kg以上</td> <td rowspan="3">2サイクル目以降</td> <td>1日目</td> <td>1,750mg</td> </tr> <tr> <td>2日目</td> <td>2,100mg</td> </tr> <tr> <td>8日目、15日目</td> <td>2,100mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>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)として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>サイクル</th> <th>投与日</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">80kg未満</td> <td rowspan="3">1サイクル目</td> <td>1日目</td> <td>350mg</td> </tr> <tr> <td>2日目</td> <td>700mg</td> </tr> <tr> <td>8日目、15日目、22日目</td> <td>1,050mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">80kg以上</td> <td rowspan="3">2サイクル目以降</td> <td>1日目、15日目</td> <td>1,050mg</td> </tr> <tr> <td>1日目</td> <td>350mg</td> </tr> <tr> <td>2日目</td> <td>1,050mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">80kg未満</td> <td rowspan="3">1サイクル目</td> <td>8日目、15日目、22日目</td> <td>1,400mg</td> </tr> <tr> <td>1日目、15日目</td> <td>1,400mg</td> </tr> <tr> <td>2日目</td> <td>1,400mg</td> </tr> </tbody> </table>	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	80kg以上	1サイクル目	1日目	1,400mg	2日目	1,750mg	8日目、15日目	1,750mg	80kg未満	2サイクル目以降	1日目	350mg	2日目	1,400mg	8日目、15日目	1,750mg	80kg以上	2サイクル目以降	1日目	1,750mg	2日目	2,100mg	8日目、15日目	2,100mg	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	80kg以上	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未満	1サイクル目	8日目、15日目、22日目	1,400mg	1日目、15日目	1,400mg	2日目	1,400mg
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))																																																																																																																								
80kg未満	1サイクル目	1日目	1,600mg	20,000単位																																																																																																																								
		8日目、15日目	2,400mg	30,000単位																																																																																																																								
80kg以上	2サイクル目以降	1日目	2,400mg	30,000単位																																																																																																																								
		1日目	2,240mg	28,000単位																																																																																																																								
80kg未満	1サイクル目	8日目、15日目	3,360mg	42,000単位																																																																																																																								
		1日目	3,360mg	42,000単位																																																																																																																								
80kg以上	2サイクル目以降	1日目	3,360mg	42,000単位																																																																																																																								
		1日目	3,240mg	40,800単位																																																																																																																								
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))																																																																																																																								
80kg未満	1サイクル目	1日目、8日目、15日目、22日目	1,600mg	20,000単位																																																																																																																								
		1日目、15日目	1,600mg	20,000単位																																																																																																																								
80kg以上	1サイクル目	1日目、8日目、15日目、22日目	2,240mg	28,000単位																																																																																																																								
		1日目、15日目	2,240mg	28,000単位																																																																																																																								
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																																																																																																																									
80kg以上	1サイクル目	1日目	1,400mg																																																																																																																									
		2日目	1,750mg																																																																																																																									
		8日目、15日目	1,750mg																																																																																																																									
80kg未満	2サイクル目以降	1日目	350mg																																																																																																																									
		2日目	1,400mg																																																																																																																									
		8日目、15日目	1,750mg																																																																																																																									
80kg以上	2サイクル目以降	1日目	1,750mg																																																																																																																									
		2日目	2,100mg																																																																																																																									
		8日目、15日目	2,100mg																																																																																																																									
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																																																																																																																									
80kg以上	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未満	1サイクル目	8日目、15日目、22日目	1,400mg																																																																																																																									
		1日目、15日目	1,400mg																																																																																																																									
		2日目	1,400mg																																																																																																																									

本比較表は、処方又は調剤を行う際の参考としてご活用ください。
なお、詳細につきましては、各製品の電子添文をご参照ください。

目次

適正使用に関するお願い	7
注意すべき副作用とその対策	8
治療の流れと注意事項	9
リブロファズ [®] ・カルボプラチナ・ペメトレキセドナトリウムの併用療法	10
投与開始前の確認事項	10
(1) 医療体制	10
(2) 投与に関連する注意	10
(3) 患者の選択	11
(4) 投与前 適正使用チェックリスト	13
患者・家族への事前説明	16
(1) 同意取得	16
(2) 患者向け資料	17
投与前の準備	18
(1) 用法及び用量	19
(2) 投与スケジュール	20
投与中・投与開始後の確認事項	21
(1) 間質性肺疾患に対する定期的な検査項目	21
(2) 副作用発現時の対処法	22
臨床試験の検査スケジュールと検査項目(参考)	26
(1) 検査スケジュール	26
(2) 検査項目	28
注意すべき副作用とその対策	29
① Infusion reaction	31
② 間質性肺疾患	38
③ 重度の皮膚障害	44
④ 静脈血栓塞栓症	56
⑤ 重度の下痢	65
⑥ 体液貯留	71
⑦ 胚・胎児毒性	80
(その他の副作用)注射部位反応	81

リブロファズ®・ラズクルーズ®併用療法	82
投与開始前の確認事項	82
(1) 医療体制	82
(2) 患者の選択	83
(3) 投与前 適正使用チェックリスト	85
患者・家族への事前説明	87
(1) 同意取得	87
(2) 患者向け資材	88
投与前の準備	89
(1) 用法及び用量	90
(2) 投与スケジュール	91
投与中・投与開始後の確認事項	92
(1) 間質性肺疾患に対する定期的な検査項目	92
(2) 静脈血栓塞栓症に対する定期的な検査項目	93
(3) 副作用発現時の対処法	95
臨床試験の検査スケジュールと検査項目(参考)	101
(1) 検査スケジュール	101
(2) 検査項目	102
注意すべき副作用とその対策	103
① Infusion reaction リブロファズ®	105
② 間質性肺疾患 リブロファズ® ラズクルーズ®	112
③ 静脈血栓塞栓症 リブロファズ® ラズクルーズ®	116
④ 動脈血栓塞栓症 リブロファズ® ラズクルーズ®	123
⑤ 重度の皮膚障害 リブロファズ® ラズクルーズ®	127
⑥ 重度の下痢 リブロファズ® ラズクルーズ®	132
⑦ 肝機能障害 ラズクルーズ®	135
⑧ 体液貯留 リブロファズ®	141
⑨ 心不全 ラズクルーズ®	144
⑩ 角膜障害 ラズクルーズ®	150
⑪ 重度の肝機能障害者への使用 ラズクルーズ®	153
⑫ 胚・胎児毒性 リブロファズ® ラズクルーズ®	154
(その他の副作用) 注射部位反応 リブロファズ®	155
副作用一覧	156

包装

リブロファズ[®]

10mL[1バイアル]



ラズクルーズ[®]

〈ラズクルーズ[®]錠80mg
14錠[7錠(PTP)×2]



〈ラズクルーズ[®]錠240mg
14錠[7錠(PTP)×2]



適正使用に関するお願い

リブロファズ[®]配合皮下注[一般名：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)製剤]（以下、リブロファズ[®]）は、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あるアミバンタマブ1,600mgに、皮下における薬剤の浸透及び分散の促進を目的としたボルヒアルロニダーゼ アルファを配合した皮下注製剤です。

リブロファズ[®]は、野生型、活性型及び耐性遺伝子変異を有するヒト上皮成長因子受容体(EGFR)及び/又は野生型、変異型及び過剰発現したヒト肝細胞増殖因子受容体(MET)の細胞外領域(ECD)に結合することが可能であり、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、シグナル伝達阻害、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。

ラズクルーズ[®]錠80mg/240mg[一般名：ラゼルチニブメシリ酸塩水和物錠]（以下、ラズクルーズ[®]）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、一次活性型変異(エクソン19欠失変異及びエクソン21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。

本冊子では、リブロファズ[®]及びラズクルーズ[®]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等を解説しています。

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。

注意すべき副作用とその対策

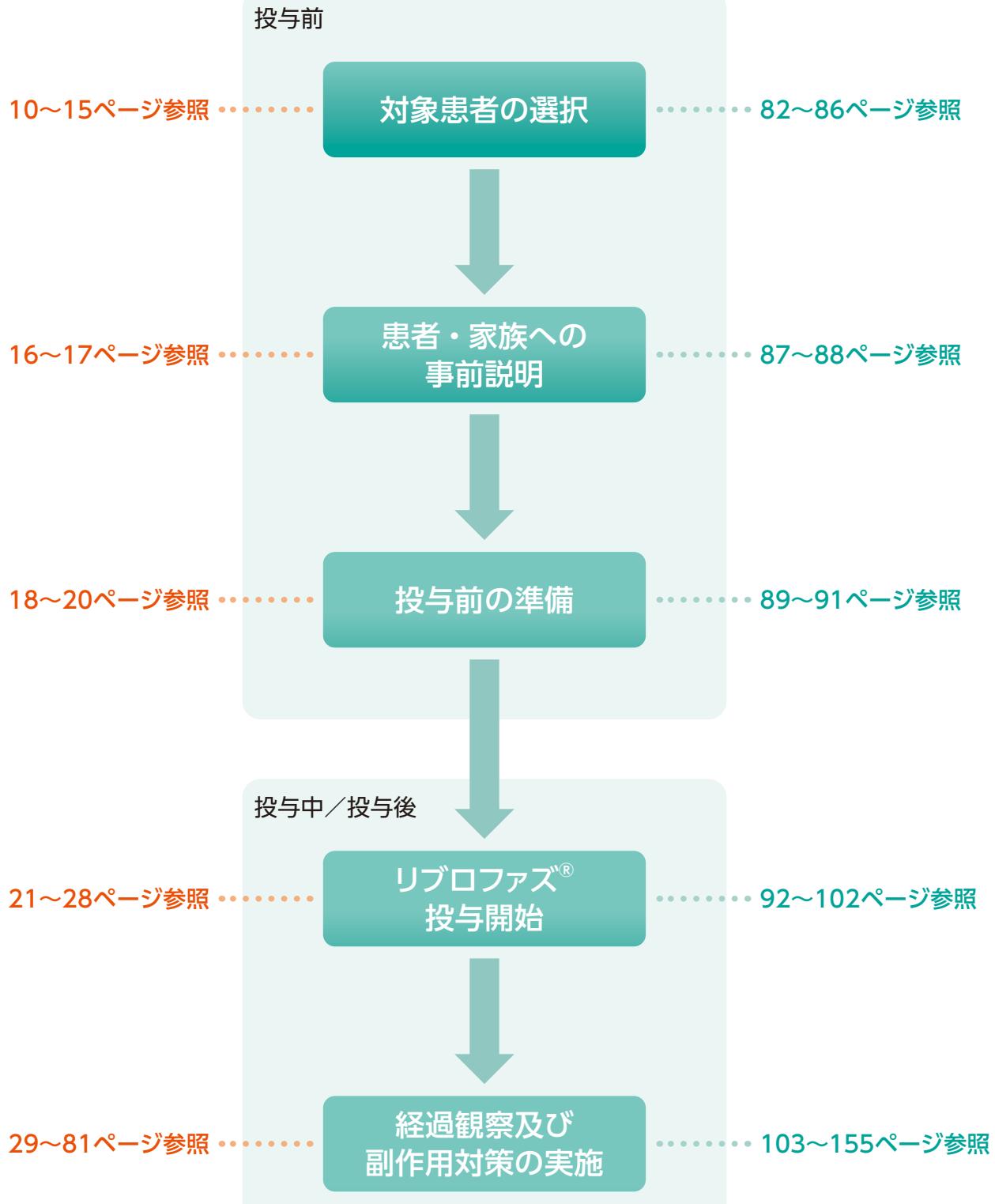
リブロファズ[®]及びラズクルーズ[®]の医薬品リスク管理計画書における「重要な特定されたリスク」、及び「重要な潜在的リスク」は以下のとおりです。

	リブロファズ [®] 安全性検討事項	ラズクルーズ [®] 安全性検討事項
Infusion reaction	重要な特定されたリスク	—
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
静脈血栓塞栓症	重要な特定されたリスク (ラズクルーズ [®] 併用時)	重要な特定されたリスク (リブロファズ [®] 併用時)
	重要な潜在的リスク (ラズクルーズ [®] 併用時を除く)	重要な潜在的リスク (リブロファズ [®] 併用時を除く)
動脈血栓塞栓症	重要な潜在的リスク (ラズクルーズ [®] 併用時)	重要な潜在的リスク (リブロファズ [®] 併用時)
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
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
肝機能障害	—	重要な特定されたリスク
体液貯留	重要な特定されたリスク	—
心不全	—	重要な特定されたリスク
角膜障害	—	重要な潜在的リスク
重度の肝機能障害患者への使用	—	重要な潜在的リスク
胚・胎児毒性	重要な潜在的リスク	重要な潜在的リスク

治療の流れと注意事項

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

リブロファズ[®]・ラズクルーズ[®]
併用療法



投与開始前の確認事項

1. 医療体制

リブロファズ[®]の投与に際しては、間質性肺疾患への緊急的対処ができる体制が必要です。間質性肺疾患については、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。以下の条件がリブロファズ[®]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

- 処方医師はがん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。

リブロファズ[®]

1. 警告(抜粋)

- 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]
- 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]

リブロファズ[®]電子添文

2. 投与に関連する注意

確認事項

リブロファズ[®]

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

- 7.4 EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のない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対するA法の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.5 本剤、ラゼルチニブ、カルボプラチナ及びペメトレキセドナトリウムの併用投与は行わないこと。

リブロファズ[®]電子添文

3. 患者の選択

投与禁忌の患者

禁忌(次の患者には投与しないこと)

リプロファズ[®]の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

リプロファズ[®]電子添文

投与対象患者

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

リプロファズ[®]電子添文

患者選択に際して

リプロファズ[®]

5. 効能又は効果に関する注意

<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>

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^{注)}を用いること。

5.2 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。[17.1.2、17.1.5参照]

5.3 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>

5.4 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^{注)}を用いること。

5.5 EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療後に増悪した患者に対してカルボプラチナ及びペメトレキセドナトリウムと併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4、17.1.7参照]

5.6 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>

リプロファズ[®]電子添文

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

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

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

	リプロファズ [®]
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] 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、7.2、8.3、11.1.4参照]
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カ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]
9.5 妊婦	妊娠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]
9.6 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。
9.7 小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

リプロファズ[®]電子添文

1) 社内資料:アミバンタマブの胚・胎児発生に関する評価(CTD2.6.6.2)

4. 投与前 適正使用チェックリスト

リブロファズ®・カルボプラチナ・ペメトレキセドナトリウム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
以下のいずれかに該当する、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 ・EGFR遺伝子エクソン20挿入変異陽性 ・EGFR遺伝子変異(エクソン20挿入変異を除く)陽性 (EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療後に増悪した患者)	<input type="checkbox"/>

→チェックなしの場合:

他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又は1	<input type="checkbox"/>

→チェックなしの場合:

承認時の治験では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、リブロファズ®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		
	リブロファズ®	カルボプラチナ	ペメトレキセドナトリウム
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/>	—	—
ペメトレキセドナトリウムの成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者	—	—	<input type="checkbox"/>
重篤(高度)な骨髓抑制のある患者	—	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
カルボプラチナ又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者	—	<input type="checkbox"/>	—
妊娠又は妊娠している可能性のある女性	—	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

→1つでもチェックがある場合:

他の治療法を検討してください。

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

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

特定の背景を有する患者に関する注意

チェック内容	チェック			適正使用ガイド 参照先
	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	
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"/>	—	—	12ページ 「投与に際し注意を 要する患者」
間質性肺炎、肺線維症、又はこれらの疾患の既往歴のある患者	—	—	<input type="checkbox"/>	
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"/>	—	—	12ページ 「投与に際し注意を 要する患者」
骨髄抑制のある患者	—	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
感染症を合併している患者	—	<input type="checkbox"/>	—	
水痘患者	—	<input type="checkbox"/>	—	
胸水又は腹水が認められる患者	—	—	<input type="checkbox"/>	
腎機能障害患者	—	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
重度の腎機能障害患者	—	—	<input type="checkbox"/>	
前治療、特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者	—	<input type="checkbox"/>	—	
小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、腎機能が低下している患者	—	<input type="checkbox"/>	—	
肝機能障害患者	—	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
生殖能を有する者	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	12ページ 「投与に際し注意を 要する患者」
妊婦	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/> *	12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"/>	<input type="checkbox"/>	12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"/>	<input type="checkbox"/>	12ページ 「投与に際し注意を 要する患者」

➡1つでもチェックがある場合:

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等、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。

➡「※」に該当した場合:

他の治療法を検討してください。

用法及び用量に関する注意

チェック内容	確認チェック
EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のない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対するリブロファズ®・カルボプラチニン・ペメトレキセドナトリウムの併用療法の有効性及び安全性は確立していない。	<input type="checkbox"/>
本剤、ラゼルチニブ、カルボプラチニン及びペメトレキセドナトリウムの併用投与は行わないこと。	<input type="checkbox"/>

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
検査スケジュールと
検査項目注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

患者・家族への事前説明

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。

リブロファズ[®]（以下本剤）の説明

- 本剤の治療方法や効果を説明すること。
- 本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、セルフケアの方法等）。

副作用についての注意喚起

- 本剤による治療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には、本剤投与中及び最終投与後3カ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。

授乳婦への注意喚起

- 本剤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。

2. 患者向け資料

患者又はそのご家族向けに、以下のサポート資料をご用意しています。

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る患者のための薬剤説明冊子です。以下の2種をご用意していますので、対象となる患者ごとにご利用ください。リブロファズ®及び併用療法のはたらきや投与方法、起こりうる副作用等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役立つだけです。

リブロファズ®の治療を受けられる方へ EGFR遺伝子エクソン20挿入変異陽性の非小細胞肺がん



リブロファズ®の治療を受けられる方へ EGFR遺伝子変異(エクソン20挿入変異を除く)の非小細胞肺がん



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

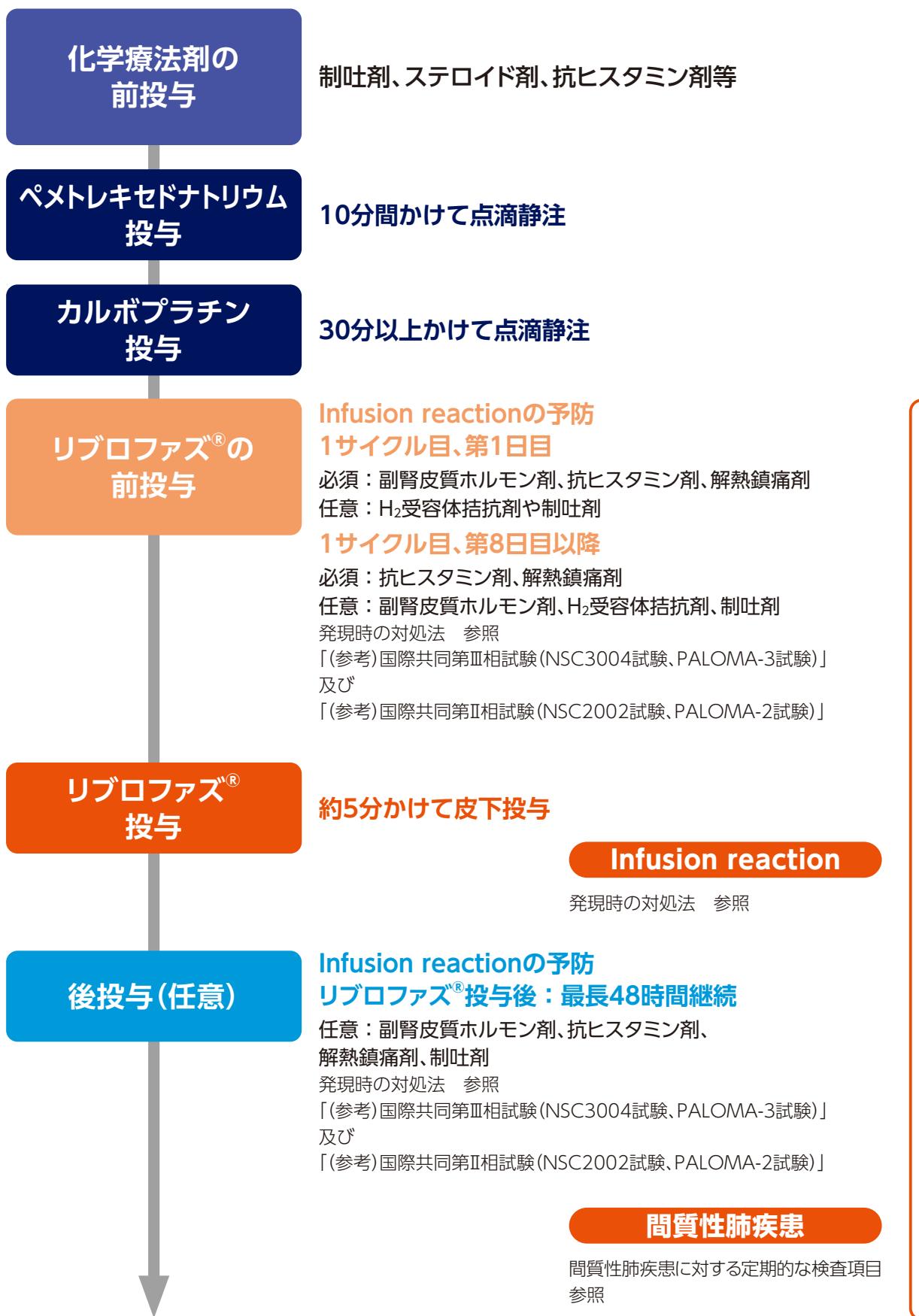
投与中・投与開始後
の確認事項

臨床試験の
検査スケジュールと
検査項目

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

投与前の準備



1. 用法及び用量

① リブロファズ®

6. 用法及び用量(抜粋)

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。

A法：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。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))
80kg未満	1サイクル目	1日目	1,600mg	20,000単位
		8日目、15日目	2,400mg	30,000単位
	2サイクル目以降	1日目	2,400mg	30,000単位
80kg以上	1サイクル目	1日目	2,240mg	28,000単位
		8日目、15日目	3,360mg	42,000単位
	2サイクル目以降	1日目	3,360mg	42,000単位

B法：リブロファズ®・ラズクルーズ®併用療法のページを参照ください。

リブロファズ®電子添文

7. 用法及び用量に関する注意(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]

リブロファズ®電子添文

【ご注意】

カルボプラチナ、ペメトレキセドナトリウムの用法及び用量、前投薬については各製剤の電子添文をご確認いただき、施設の基準等に従ってご対応ください。

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

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

2. 投与スケジュール

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における投与スケジュールは以下のとおりです。

◆ 体重80kg未満の場合

1サイクル [3週間(21日間)]			2サイクル	3サイクル	4サイクル	5サイクル以降
1日目	8日目	15日目	1日目	1日目	1日目	1日目
 500mg/m ² ペメトレキセドナトリウム			 500mg/m ² ペメトレキセドナトリウム	 AUC 5mg·min/mL相当量 カルボプラチニ	 2,400mg リブロファズ [®]	 500mg/m ² ペメトレキセドナトリウム
			 AUC 5mg·min/mL相当量 カルボプラチニ	 2,400mg リブロファズ [®]	 AUC 5mg·min/mL相当量 カルボプラチニ	 2,400mg リブロファズ [®]
			 2,400mg リブロファズ [®]	 2,400mg リブロファズ [®]	 2,400mg リブロファズ [®]	 2,400mg リブロファズ [®]

◆ 体重80kg以上の場合

1サイクル [3週間(21日間)]			2サイクル	3サイクル	4サイクル	5サイクル以降
1日目	8日目	15日目	1日目	1日目	1日目	1日目
 500mg/m ² ペメトレキセドナトリウム			 500mg/m ² ペメトレキセドナトリウム	 AUC 5mg·min/mL相当量 カルボプラチニ	 2,240mg リブロファズ [®]	 500mg/m ² ペメトレキセドナトリウム
			 AUC 5mg·min/mL相当量 カルボプラチニ	 3,360mg リブロファズ [®]	 3,360mg リブロファズ [®]	 AUC 5mg·min/mL相当量 カルボプラチニ
			 3,360mg リブロファズ [®]	 3,360mg リブロファズ [®]	 3,360mg リブロファズ [®]	 3,360mg リブロファズ [®]

なお、リブロファズ[®]投与によるinfusion reactionを軽減させるために、リブロファズ[®]投与前に、1サイクル目の第1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(18ページ参照)。

投与中・投与開始後の確認事項

1. 間質性肺疾患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(PaO_2)、動脈血酸素飽和度(SpO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO_2)、肺拡散能力(DLco)、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) 肺胞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)

リブロファズ®	
1. 警告 (抜粋)	<p>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]</p> <p>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]</p>

リブロファズ®電子添文

リブロファズ®							
7. 用法及び用量 に関する注意 (抜粋)	<p>副作用発現時の本剤の処置 間質性肺疾患</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>診断</th><th>処置</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>疑い</td><td>休薬する。</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)	<p>8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。必要に応じて、動脈血酸素分圧(PaO_2)、動脈血酸素飽和度(SpO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO_2)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、9.1.1、11.1.2参照]</p>						
9. 特定の背景を 有する患者に關 する注意(抜粋)	<p>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]</p>						
11. 副作用(抜粋)	<p>11.1 重大な副作用 11.1.2 間質性肺疾患 肺臓炎(2.1%)、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]</p>						

リブロファズ®電子添文

2. 副作用発現時の対処法

① 副作用発現時のリブロファズ[®]の減量について

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により副作用が発現した場合には、以下の表を参考にリブロファズ[®]を減量してください。

◆ 副作用発現時にリブロファズ[®]を減量する場合の投与量

リブロファズ[®]

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
1,600mg	1,050mg	700mg	
2,240mg	1,600mg	1,050mg	
2,400mg	1,600mg	1,050mg	
3,360mg	2,240mg	1,600mg	中止

リブロファズ[®]電子添文

② 副作用発現時のリブロファズ®の用量調節と対処法

リブロファズ®・カルボプラチナ・ペメトレキセドナトリウムの併用療法により副作用が発現した場合には、それぞれの有害事象に対応した用量調節を行い、対処してください。

◆ Infusion reactionの発現時

重症度*	処置
Grade 1及び2	<ul style="list-style-type: none"> 投与を中断する。 症状が改善した場合、投与を再開する。
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> 投与を中断する。 症状が改善した場合、投与を再開する。 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33ページ参照

リブロファズ®電子添文

◆ 間質性肺疾患の発現時

診断	処置
疑い	休薬する。
確定	投与を中止する。

詳細は41ページ参照

リブロファズ®電子添文

◆ 皮膚障害又は爪障害(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の場合)

重症度*	処置
Grade 1及び2	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。
Grade 4	
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。
詳細は46~48ページ参照

リブロファズ®電子添文

◆ その他の副作用(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の場合)

重症度*	処置
Grade 2	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。
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。

※GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。
詳細は61、66、72ページ参照

リブロファズ®電子添文

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

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

参考

国際共同第II相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)における対処法¹⁾

本試験における用量変更ガイダンス (infusion reaction、発疹に関連した有害事象、間質性肺疾患、心有害事象、肝機能検査値異常、爪団炎、下痢、静脈血栓塞栓症イベント等、特定のガイダンスがある場合を除く) は、以下のように設定されていました。

アミバンタマブ・ボルヒアルロニダーゼ アルファ(Ami-SC)の用量変更

Ami-SCの用量変更に関する決定は、観察された毒性、各薬剤の安全性プロファイル、各薬剤との因果関係の可能性、及び観察された臨床的ベネフィットに対する各薬剤の潜在的な寄与度に基づいて下されるべきである。

被験者に、検討中の疾患又は疾患に関連したプロセスに起因しない臨床的に重要なCTCAE Grade 3以上及び/又は許容できない毒性(Gradeを問わない)が認められた場合、及び治験責任(分担)医師が特に治験薬投与との関連が懸念される有害事象であると判断した場合、投与を休薬し、地域の診療/ガイドラインに従い、必要に応じて支持療法を行う。臨床的に重大な毒性では、以下の表1に記載するガイダンスに従って休薬及び用量変更を行うべきであり、その際には以下の点にも留意する必要がある。

- 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、又は爪団炎は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。

併用投与の毒性管理のガイダンスとして表1に推奨事項を示しているが、治験責任(分担)医師は、毒性の性質、各薬剤が毒性へ寄与する可能性、並びに認められたあらゆる臨床上のベネフィットに対する各薬剤の寄与の可能性を考慮して、臨床的判断を行うこと。

表1：毒性のGradeに基づく休薬のガイダンス

Grade ^{※1}	措置 ^{※2}	毒性から回復後の用量変更 ^{※3}
1	なし	休薬時の用量レベルで薬剤を継続する。 国・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Ami-SCの休薬あるいは減量を検討する。	休薬が28日未満の場合は、休薬時の用量レベルで治験薬を再開するか又は減量を検討する。
3又は4	Ami-SCを休薬する。	メディカルモニターと協議後に、休薬時の用量レベルで治験薬を再開するか又は減量を検討する。

※1: NCI-CTCAE v5.0に基づく。

※2: 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。

※3: 回復は以下のとおり定義する: 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、又は爪団炎は、Grade 2以下又はベースラインまで戻すこと)。

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
検査スケジュールと
検査項目

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

臨床試験の検査スケジュールと検査項目(参考)

1. 検査スケジュール

国際共同第II相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)

コホート2及び3b

試験のフェーズ	スクリーニング期	投与期(21日/サイクル)								投与終了時 ^{※15}	追跡調査期 (来院/電話 ^{※1})	
		サイクル1		サイクル2		サイクル3		サイクル4以降				
サイクル	1	3 ^{※12}	8	15	1	3 ^{※12}	1	1	最終投与30日後	最終投与後又はPD後12週ごと		
サイクル内日数 ^{※14}	1	3 ^{※12}	8	15	1	3 ^{※12}	1	1	最終投与30日後	最終投与後又はPD後12週ごと		
来院許容範囲(日)	-28~-1	-	-	±1	±1	±1	-	±3	±3	+7	±14	
スクリーニング評価												
ECOG PS	●	●										
血清検査(HIV、HBV、HCV) ^{※2}	●	臨床的に必要な場合										
凝固検査	●	臨床的に必要な場合										
尿検査	●	臨床的に必要な場合										
妊娠検査(血清又は尿:妊娠可能な被験者のみ) ^{※3}	●	●				●		●	●	●	(最終投与後6カ月まで月1回)	
安全性評価(記載がない限り、投与前に実施)												
12誘導心電図 ^{※4}	●	●	臨床的に必要な場合									
心エコー図(ECHO)又はマルチゲート収集法(MUGA)	●	臨床的に必要な場合										
バイタルサイン ^{※5}	●	●	●	●	●		●	●	●			
身体所見 ^{※6,13}	●	臨床的に必要な場合										
体重 ^{※6}	●	●				●		●	●			
前治療及び併用薬												
前治療薬及び併用薬 ^{※8}	●											
臨床検査(投与前72時間以内)												
血液学的検査/血液生化学検査	●	●	●	●	●		●	●	●			
有効性評価												
CT又はMRIによる腫瘍の画像検査 ^{※9}	●	疾患評価は、1サイクル目の1日目から6週間(+1週間)、その後最初の18カ月間は6週ごと(±1週間)、それ以降は放射線学的疾患進行が確認されるまで12週ごと(±1週間)に行う。										
脳MRI ^{※16}	●	ベースライン時に脳に病変が認められた被験者については、各疾患評価時にMRIを再度実施する。										
生存状態											●	
次の抗癌剤治療 ^{※10}											●	
臨床薬理学 ^{※11}												
PK及び免疫原性解析用の採血 ^{※14}		●	●	●	●	●	●	●	●	●		

試験のフェーズ	スクリーニング期	投与期(21日/サイクル)								投与終了時 ^{※15}	追跡調査期 (来院/電話 ^{※1})
		サイクル1			サイクル2		サイクル3	サイクル4以降			
サイクル		1	3 ^{※12}	8	15	1	3 ^{※12}	1	1	最終投与 30日後	最終投与後又は PD後12週ごと
サイクル内日数 ^{※14}		1	3 ^{※12}	8	15	1	3 ^{※12}	1	1		
来院許容範囲(日)	-28～-1	-	-	±1	±1	±1	-	±3	±3	+7	±14
治験実施中の被験者に対する調査											
有害事象 ^{※7}		●									

CT=コンピュータ断層撮影、ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group、HIV=ヒト免疫不全ウイルス、HBV=B型肝炎ウイルス、HCV=C型肝炎ウイルス、MRI=磁気共鳴画像法、PD=疾患進行、PK=薬物動態、VTE=静脈血栓塞栓症

※1: 安全性の懸念がない被験者については、遠隔医療での来院(電話又はビデオ会議で行われる)を可とする。国・地域の方針及び規制で許容される場合、同意は電話、又はビデオ会議によりリモートで取得することも可能である。追跡調査期では、被験者が死亡、追跡不能、又は同意撤回していない限り、治験終了までデータを収集する。国家災害時又はパンデミック中は、治験実施医療機関での来院の代わりに遠隔的/バーチャル来院を実施してもよいが、その後可能な限り速やかに治験実施医療機関での来院を再開する。

※2: HIV、HBV、及びHCV(全被験者)。HIV陽性が確認されている被験者のみHIVウイルス量及びCD4カウント。

※3: スクリーニング時及び治験薬の初回投与前72時間以内には血清検査が必要。それ以外の全ての時点では血清又は尿検査を使用してもよい。各サイクルの1日目前72時間以内又は月1回のいずれか頻度の高い方で検査する。

※4: 心電図はスクリーニング時に1回測定。結果に異常が認められた場合、心電図を3回測定して確認する。

※5: 脈拍数/心拍数、血圧、体温、酸素飽和度。

※6: 臨床的に必要な場合、罹患器官及び他の身体系の症状に関する身体所見を行い、臨床的に重大な異常を有害事象として報告する。各サイクルの1日目に体重を記録する。

※7: 同意説明文書への署名から治験薬最終投与30日後まで(又は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日を超えて)継続する。

※8: 1サイクル目1日目の最大28日前から治験薬最終投与30日後まで、また治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象がある場合は、治験薬の最終投与後30日を超えて、事象の回復、又は次の抗癌剤治療の開始まで、投与した全ての処方箋薬(抗癌治療を含む)及び市販薬を記録する。Grade 3又は4の治験薬に関連すると判断された有害事象が発現した被験者では、当該有害事象の追跡調査の終了まで、併用療法を記録する。

※9: 胸部、腹部、骨盤、及びその他の全ての病変部位の疾患評価。PDまで継続する。PD前に投与を中止した被験者は、PDが確認されるまで又は次の抗癌剤治療の開始まで、臨床的に実行可能である場合、腫瘍の画像検査を継続する。被験者がPD前に新しい抗癌剤治療を開始する場合、新しい治療の開始前に腫瘍の画像検査を実施する。PDが確認され記録された後にも被験者が治験薬の投与を受ける場合、予定どおり疾患評価を継続する。

※10: 治療の種類、開始日、及び中止日に関する情報を収集する。

※11: 各国/地域の該当する法規において、試料の分析及び保管はその国/地域で実施することが規定されている場合はこれに従う。

※12: この来院のPK採血は、国・地域の規制が許す場合、在宅医療の委託先が病院外で行ってもよい。

※13: VTEイベントの初期徴候と症状を評価する。四肢の重点的な理学的診察・検査及び呼吸状態の検査(パレスオキシメトリ等)を実施する。

※14: 5(コホート2のみ)、7、9及び11サイクル目の1日目については、追加のPK解析用試料採取スケジュールも参照する。

※15: 各コホートのデータ収集期が終了し、被験者がデータ収集終了時来院を完了した後は、重篤な有害事象のデータのみを収集する。

※16: MRIが医学的禁忌である場合、CT(単純及び造影)を使用してもよい。ベースライン時及び全治験期間を通じて、疾患の評価には同一の方法を使用する必要がある。

適正使用に関する
お願い

治療の流れと
注意事項

確認事項
投与開始前の

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
検査スケジュールと
検査項目

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

2. 検査項目

国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)及び国際共同第Ⅲ相試験
(NSC3004試験、PALOMA-3試験)

臨床検査	NSC2002試験(PALOMA-2試験)	NSC3004試験(PALOMA-3試験)
血液学的検査	ヘモグロビン、血小板数、平均赤血球容積(MCV)、好中球絶対数、白血球数及び白血球分画	
血液生化学検査	各評価時(スクリーニングを含む) 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、総ビリルビン、乳酸脱水素酵素(LDH)、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 ^{※1} 、アルブミン スクリーニング時の追加検査 総タンパク、血中尿素窒素(BUN)又は尿素 ^{※2} 、血糖	
血清学的検査	・抗HIV抗体。HIV陽性が既知である被験者については、HIVウイルス量及びCD4数 ・B型肝炎表面抗原(HBsAg)、B型肝炎表面抗体(HBsAb)、及びB型肝炎コア抗体(HBcAb)。感染から回復している被験者には、RT-PCRによるHBV DNA値測定法を用いたスクリーニング検査を実施 ・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)	
尿検査	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、白血球エヌテラーゼ	
凝固検査	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)、国際標準化比(INR)	
バイタルサイン	脈拍数 ^{※3} /心拍数、血圧、体温、酸素飽和度	
身体検査	スクリーニング時及び1サイクル目1日目以降 臨床的に必要な場合、症状に応じた理学的診察・検査を実施	スクリーニング時は詳細な理学的診察(聴診を含む)・検査、以降は症状に応じた理学的診察(聴診を含む場合がある)・検査を実施
	全ての来院時：皮膚及び眼の症状 投与開始後4ヶ月間：VTEイベントの徴候及び症状について質問、四肢の集中的な身体診察及び呼吸状態の評価(パルスオキシメトリ等)を実施 ベースラインからの変動があった場合：予定外のCT検査又は下肢ドップラー検査等、更なる診断評価を積極的に検討 各サイクル1日目：罹患器官及び他の身体系の症状に関する理学的診察・検査(必要な場合)、体重測定	

※1: MDRD式を用いて算出したクレアチニクリアランス

注：尿検査により細菌及び白血球(亜硝酸塩、白血球エラスター陽性)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、1サイクル目1日目での投与開始前(NSC2002試験[PALOMA-2試験])又はランダム化前(NSC3004試験[PALOMA-3試験])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

※2: NSC3004試験(PALOMA-3試験)のみ実施、BUNの算出が不可能な治験実施医療機関が対象

※3: NSC2002試験(PALOMA-2試験)のみ実施

注意すべき副作用とその対策

リブロファズ[®]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。

リブロファズ [®] 安全性検討事項 ^{※1}	
Infusion reaction	重要な特定されたリスク
間質性肺疾患	重要な特定されたリスク
重度の皮膚障害	重要な特定されたリスク
静脈血栓塞栓症	重要な潜在的リスク(ラズクルーズ [®] 併用時を除く)
重度の下痢	重要な潜在的リスク
体液貯留	重要な特定されたリスク
胚・胎児毒性	重要な潜在的リスク

※1: 本表は、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併用時の安全性検討事項です。ラズクルーズ[®]併用時の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについては、103ページの「リブロファズ[®]・ラズクルーズ[®]併用療法 注意すべき副作用とその対策」をご参照ください。

本邦で承認されたレジメンを検討したPALOMA-2試験のコホートは以下のとおりです。
本適正使用ガイドで紹介しているコホートは、日本人が参加したコホート2及び3bのみです。

試験名	コホート	投与群	治験治療薬・用量	試験対象集団
PALOMA-2	1、6	Ami-SC+Laz Q2W	Ami-SC : 1,600mg(体重80kg未満)又は2,240mg(体重80kg以上)を、1サイクル目のみQW、2サイクル目以降Q2Wで腹部皮下投与 Laz : 240mgを1日1回経口投与	• EGFR遺伝子エクソン19欠失変異又はエクソン21L858R変異陽性 • 未治療(1次治療)
	2	Ami-SC+CP Q3W	Ami-SC : 1,600mg(体重80kg未満)又は2,240mg(体重80kg以上)を、1サイクル目の1日目に、2,400mg(体重80kg未満)又は3,360mg(体重80kg以上)を、1サイクル目の8日目及び15日目に、並びに2サイクル目以降Q3Wで皮下投与 C : AUC 5(最大750mg)を、4サイクル目まで各サイクル1日目に静注 P : 500mg/m ² (葉酸及びビタミンB ₁₂ 補給を伴う)を、4サイクル目まではCと併用投与し、その後はPDまで維持療法として、各サイクルの1日目に静注	• EGFR遺伝子エクソン20挿入変異陽性 • 未治療(1次治療)
	3b	Ami-SC+CP Q3W		• EGFR遺伝子エクソン19欠失変異又はエクソン21L858R変異陽性 • オシメルチニブ投与後(2次治療)

Ami-SC+Laz : リブロファズ[®]・ラズクルーズ[®]併用療法、Ami-IV+Laz : ライブリバント[®]・ラズクルーズ[®]併用療法、Ami-SC+CP : 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、C : カルボプラチニ、P : ペメトレキセドナトリウム、Q2(3)W : 2(3)週ごと

① Infusion reaction

(1) 発現状況

国際共同第II相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)¹⁾

◆ Infusion reactionの発現割合¹⁾

全体集団(コホート2、3b)

有害事象	Ami-SC+CP投与 コホート2(n=65)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Infusion reaction	5(7.7%)	1(1.5%)	4(6.2%)	0	0	0
有害事象	Ami-SC+CP投与 コホート3b(n=31)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Infusion reaction	3(9.7%)	1(3.2%)	2(6.5%)	0	0	0

例数(%)を示す

・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

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日：2024年3月6日)

日本人集団

日本人集団において、いずれのコホートでもinfusion reactionは認められませんでした。

(2) 発現時期

国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)¹⁾

◆ Infusion reactionの発現時期¹⁾

全体集団(コホート2、3b)

有害事象	Ami-SC+CP投与			
	コホート2(n=65)		コホート3b(n=31)	
	初回投与における infusion reaction 発現例数 ^{※1}	発現までの時間、分 中央値(範囲)	初回投与における infusion reaction 発現例数 ^{※1}	発現までの時間、分 中央値(範囲)
Infusion reaction	4	97.5(44~143)	3	185.0(169~380)

※1: 初回投与から1サイクル目8日目の投与前までにinfusion reactionが認められた被験者

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日: 2024年3月6日)

(3) 回復までの期間

国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)¹⁾

◆ Infusion reactionの持続時間¹⁾

全体集団(コホート2、3b)

有害事象	Ami-SC+CP投与			
	コホート2(n=65)		コホート3b(n=31)	
	例数	持続時間、分 中央値(範囲)	例数	持続時間、分 中央値(範囲)
Infusion reaction	3	48.0(20~277)	1	5.0(5~5)

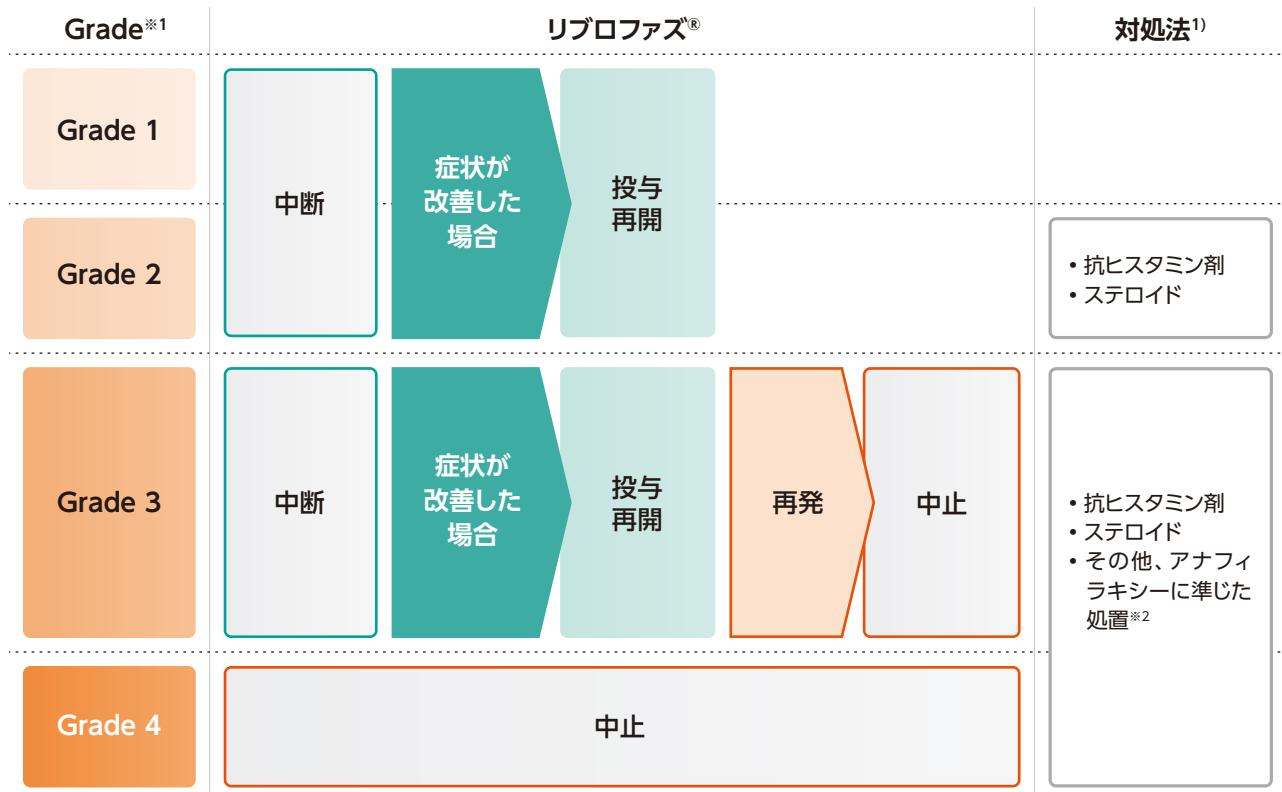
・日付や時刻の欠測値は期間の要約から除外した

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日: 2024年3月6日)

(4) 発現時の対処法

リブロファズ®の用量調節と対処法

投与によりinfusion reactionが発現した場合には、以下の表を参考にリブロファズ®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。



リブロファズ®電子添文及び資料¹⁾より作成

※1: GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※2: 国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2)²⁾及び国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3)³⁾では次の薬剤と蘇生装置を準備してくださいことが規定されました。

【薬剤】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剤、静脈内投与のコルチコステロイド等

【蘇生装置】酸素、吸引装置を含む気道確保器具、除細動器 等

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
スケジュールと

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

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

2) 社内資料:アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(61186372NSC2002試験) (承認時評価資料)

3) 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(61186372NSC3004試験) (承認時評価資料)

参考

CTCAEにおけるGrading

リブロファズ[®]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
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止が必要。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：症状に対する治療および/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、金銭の管理等をさす。

※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さす。

参考

国際共同第II相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)における対処法²⁾

本試験において、投与関連反応(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。

Infusion reactionは、アミバンタマブSC(Ami-SC)投与中、主に1サイクル目1日目の初回曝露時(初回投与後4時間まで)に認められることが多い。ほとんどのinfusion reactionはGrade 1又は2であった。

Ami-SC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。1サイクル目1日目に限り、被験者は観察のため、アミバンタマブ投与後少なくとも4時間は治験実施医療機関に留まる。

被験者に対して、

- 1) Infusion reactionが認められる可能性があること
- 2) 予測される症状(悪寒、呼吸困難、胸部不快感、発熱、潮紅等)
- 3) このような症状がみられた場合は看護スタッフに知らせること
- 4) Infusion reactionが発現しても以降のAmi-SC投与はおおむね可能であること

を指導する。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。

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剤、静脈内投与のコルチコステロイド等の薬剤、酸素、吸引装置を含む気道確保器具、除細動器等の医療機器)をすぐ利用できるようにしておく必要がある。複数の被験者に同時に投与する場合は、職員の配置に配慮すべきである。

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.jcg.jp/> [2025年8月閲覧]

2) 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(61186372NSC2002試験) (承認時評価資料)

◆ Infusion reactionの治療¹⁾

表1：投与関連反応の管理

Grade ^{※1}	治療	以降の投与時の前投与
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(1サイクル目1日目)で生じた場合は、より重度の症状を防ぐため、早期の投与中断を考慮する。	抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、及び副腎皮質ホルモン剤
Grade 2 中等度の反応：対症療法に速やかな反応が認められる。	持続している場合、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、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。	抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、及び副腎皮質ホルモン剤 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 Grade 3：重度の反応の遷延(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。	持続している場合、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ロン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)。 Grade 3のinfusion reaction(喉頭浮腫及び気管支痙攣以外)の場合、Ami-SCの投与を中止し、有害事象が回復する、又は事象の重症度がGrade 1まで低下するまで、被験者を注意深く観察する。有害事象が回復する、又は事象の重症度がGrade 1まで低下した時点で、治験責任(分担)医師の判断でAmi-SCの投与を再開できる。Ami-SC投与再開後に有害事象の重症度がGrade 3まで戻った場合、Ami-SCの投与を完全に中止する。 Grade 4のinfusion reactionの場合、Ami-SC投与を中断し、被験者に対するAmi-SC投与は完全に中止する。	Grade 3：症状の重症度に応じて、治験薬の完全な中止を考慮する。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の場合、Ami-SC投与を中断し、被験者に対するAmi-SC投与は完全に中止する。
Infusion reactionの再発	次投与後24時間以内にGrade 3のinfusion reaction(又はGrade 2以上の喉頭浮腫、又はGrade 2以上の気管支痙攣)が再発した場合、被験者に対するAmi-SC投与は完全に中止する。	

※1：GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※2：本邦未承認

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、それが持続した場合はAmi-SC投与を中断し、表1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。Ami-SCの初回投与中(1サイクル目1日目)にinfusion reactionが発現した場合、たとえ軽度であっても、より重度のinfusion reactionを予防するために休薬を検討する。全てのGrade 3又は4のinfusion reactionは24時間以内にメディカルモニターに報告する。

Ami-SC：リブロファズ[®]

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

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

参考

国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)及び国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)における前投与薬に関する規定^{1,2)}

上記試験において、infusion reactionのために必須及び任意のアミバンタマブSC投与前投薬は下表のとおりでした。

◆ アミバンタマブSCの前投与薬

必須の投与前投薬^{※1,2)}

薬剤 (各カテゴリーから1つ選択)	用量	投与経路	治験薬投与前のおおよその許容投与期間	サイクル/日
副腎皮質ホルモン剤	デキサメタゾン(10mg)又はメチルプレドニゾロン(40mg)又は同等薬	IV又は経口	IVでは45~60分 経口では少なくとも60分	1サイクル目/1日目
抗ヒスタミン剤	ジフェンヒドラミン(25~50mg)又はクロルフェニラミン(10mg)又は同等薬	IV	15~30分	全て
	ジフェンヒドラミン(25~50mg)又は同等薬	経口	30~60分	
解熱鎮痛剤	パラセタモール(アセトアミノフェン650~1,000mg)又は同等薬	IV	15~30分	全て
		経口	30~60分	

任意の投与前投薬^{※1,2)}

薬剤	用量	投与経路	治験薬投与前のおおよその許容投与期間	サイクル/日
副腎皮質ホルモン剤 ^{※3}	デキサメタゾン(10mg)又はメチルプレドニゾロン(40mg)	IV	45~60分	1サイクル目/ 8日目以降
		経口	60~90分	
H ₂ 受容体拮抗剤	ラニチジン ^{※4} (50mg)又は同等薬	IV	15~30分	いずれも
制吐剤	オンダンセトロン(16mg)又は同等薬	IV	15~30分	いずれも
	オンダンセトロン(8mg)又は同等薬	経口	15~30分	

IV=静脈内

※1: 本表に示した薬剤が現地で入手できない場合は、国・地域のガイドラインに従って同様な薬剤及び用量を代わりに投与してよい。

※2: 推奨される薬剤が禁忌の被験者は、治験担当医とともに代わりの薬剤を検討する。代替薬が前述の意図に合わない場合、被験者は対応する薬剤を使用する必要はない。

※3: 1サイクル目8日目以降は、1サイクル目1日目にinfusion reactionを発現した被験者に対して臨床的に必要な場合、Ami-SCの投与前に任意のステロイドの前投与を行ってもよい。

※4: 本邦販売中止品

参考

国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)における任意の前投与薬の投与状況²⁾

本試験において、Ami-SC+CPを投与したコホート2及びコホート3bで、それぞれ任意追加する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。

任意の前投与薬	投与した患者の割合	
	コホート2	コホート3b
H ₂ 受容体拮抗剤	32.3%	25.8%
制吐剤	38.5%	32.3%

1) 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(61186372NSC3004試験) (承認時評価資料)

2) 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(61186372NSC2002試験) (承認時評価資料)

(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、リブロファズ®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、低血圧又は高血圧等

- 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。

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
検査スケジュールと
検査項目

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

② 間質性肺疾患

(1) 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	<ul style="list-style-type: none"> 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、低栄養等があるが薬剤によって異なる。
薬剤側の因子	<ul style="list-style-type: none"> 抗悪性腫瘍薬、関節リウマチ治療薬、漢方薬、抗不整脈薬等がある。 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。

(2) リブロファズ[®]投与時の注意

リブロファズ[®]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。

◆ リブロファズ[®]投与開始前の確認

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 等
- 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

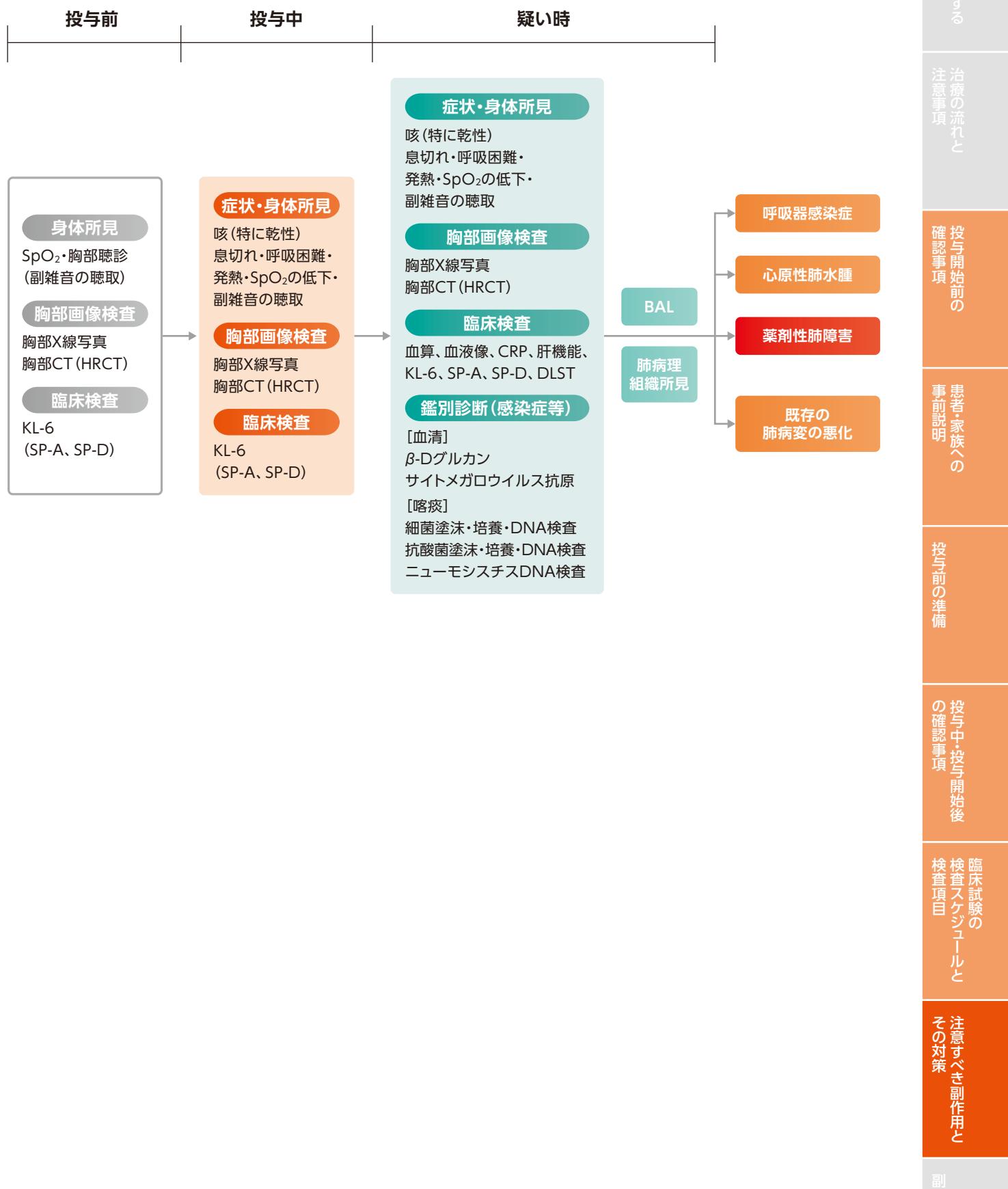
検査カテゴリー	検査項目
画像検査	胸部単純X線写真、胸部CT
肺機能検査(必要に応じて)	動脈血酸素分圧(PaO ₂) 動脈血酸素飽和度(SpO ₂) 肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO ₂) 肺拡散能力(DLco)
生化学的検査(必要に応じて)	シアル化糖鎖抗原KL-6(KL-6)

◆ 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。

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(肺間質炎、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 [2025年8月閲覧]

参考

薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート¹⁾

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

(3) 発現状況

国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)¹⁾

◆ 肺臓炎/間質性肺疾患に関する有害事象の発現割合¹⁾

全体集団(コホート2、3b)

有害事象	Ami-SC+CP投与 コホート2(n=65)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺臓炎/ 間質性肺疾患	1(1.5%)	0	0	0	1(1.5%)	0

有害事象	Ami-SC+CP投与 コホート3b(n=31)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺臓炎/ 間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0

例数(%)を示す

・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

MedDRA Version 25.1

(データカットオフ日：2024年3月6日)

日本人集団

有害事象	Ami-SC+CP投与 コホート2(n=7)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺臓炎/ 間質性肺疾患	1(14.3%)	0	0	0	1(14.3%)	0

有害事象	Ami-SC+CP投与 コホート3b(n=3)					
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺臓炎/ 間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0

例数(%)を示す

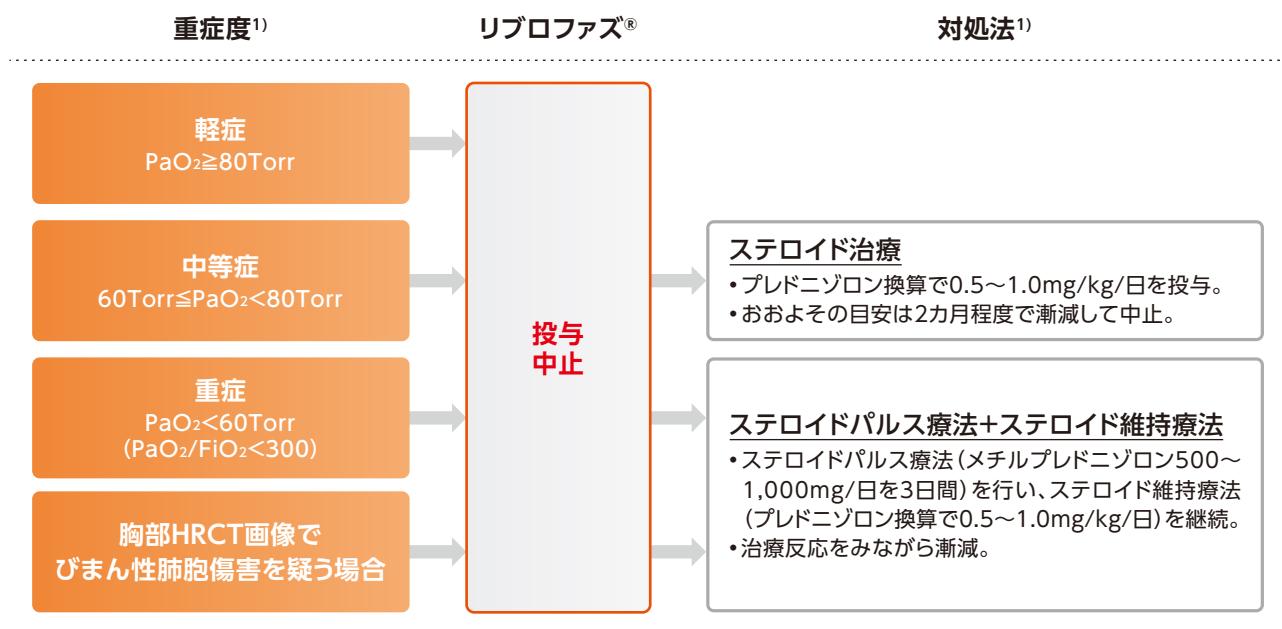
MedDRA Version 25.1

(データカットオフ日：2024年3月6日)

(4) 発現時の対処法

リブロファズ®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、以下の表を参考にリブロファズ®の投与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。



リブロファズ®電子添文及び資料¹⁾より作成

参考

CTCAEにおけるGrading

リブロファズ®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	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
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

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

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

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

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/> [2025年8月閲覧]

参考

国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)における対処法¹⁾

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。

NSCLCを有する被験者には、疾患の進行、肺塞栓症、感染性肺炎、及びまれであるが治験薬に関連した間質性肺疾患/肺臓炎等の、肺機能に影響を与える複数の有害事象のリスクがある。被験者の呼吸状態を各来院時に評価する。肺の放射線画像の変化を含め、呼吸状態に臨床的に重要な何らかの変化が生じた場合は、適切な治療を開始し早期間質性肺疾患/肺臓炎を除外するため、国・地域の診療/ガイドラインに従って病因を検討する。間質性肺疾患/肺臓炎を含む、新たな肺症状又は呼吸器症状の増悪(例:呼吸困難)又は画像検査で肺の有害事象を示唆する異常が認められた場合は、カルボプラチナ及びペメトレキセドナトリウムを含む治験薬を休薬し、適切な治療管理を速やかに開始する。

癌性リンパ管症、肺塞栓症、感染症、アレルギー、心原性浮腫等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を評価する焦点を絞った詳細な病歴聴取
- バイタルサインの十分な評価を含む集中的な身体診察(パルスオキシメーターを使用)
- 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、SARS-CoV-2検査及びより広範なウイルスパネル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

呼吸器症状の他の原因が除外された場合は、間質性肺疾患/肺臓炎の診断を検討し、治験薬を完全に中止する。症候性肺臓炎(Grade 2以上)を認めた場合は、治験薬を休薬するとともに、国・地域のガイドラインに従ってステロイドの投与を開始する。

間質性肺疾患又は肺臓炎(Gradeを問わない)が確認された場合は、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/肺臓炎と診断されなかった場合は、メディカルモニターと協議した上で、治験薬を再開してもよい。

1) 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(61186372NSC2002試験) (承認時評価資料)

(5) 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、リブロファズ®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。

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
検査スケジュールと
検査項目注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

＜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、リブロファズ®治療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



からせき



発熱

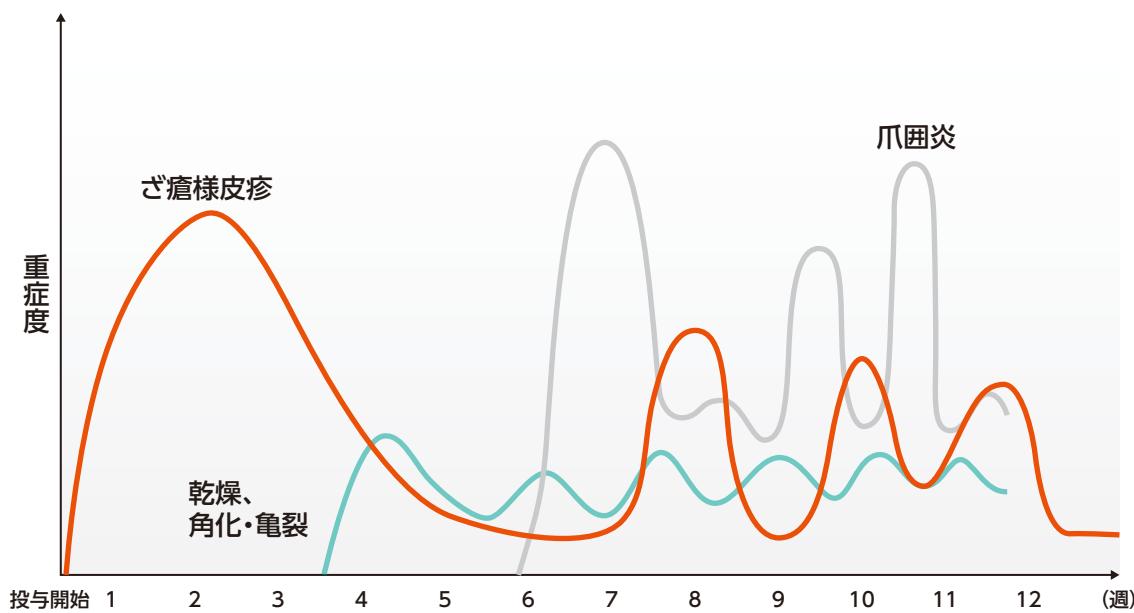
1) 厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)平成18年11月(令和元年9月改定)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf[2025年8月閲覧]

③ 重度の皮膚障害

(1) 発症機序と発現時期(爪団炎を含む皮膚障害)

- 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、脂腺等)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、皮膚障害や爪団炎等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とされています(図)^{1,3)}。
- 爪団炎は、治療開始から数週間後に発症し、ざ瘡様皮疹や乾燥等の皮膚障害と比べて遅れてあらわれます(図)¹⁾。

◆ 爪団炎を含む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) 日本がんサポート・ペイケア学会 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 がん患者のアビアランスケア 改訂2版, 南山堂, 2024

(2) 発現状況

国際共同第II相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)¹⁾(爪団炎を含む皮膚障害)

◆ 皮膚障害(爪団炎を含む)に関する有害事象の発現割合(いずれかのコホートで5%以上に発現した事象)

全体集団(コホート2、3b)

有害事象	Ami-SC+CP投与 コホート2(n=65)		Ami-SC+CP投与 コホート3b(n=31)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
皮膚障害(爪団炎を含む)	55(84.6%)	6(9.2%)	11(35.5%)	1(3.2%)
爪団炎	30(46.2%)	0	0	0
発疹	26(40.0%)	4(6.2%)	4(12.9%)	0
ざ瘡様皮膚炎	23(35.4%)	2(3.1%)	2(6.5%)	0
そう痒症	7(10.8%)	0	2(6.5%)	0
斑状丘疹状皮疹	6(9.2%)	0	1(3.2%)	0

例数(%)を示す

・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

MedDRA Version 25.1

(データカットオフ日：2024年3月6日)

日本人集団

有害事象	Ami-SC+CP投与 コホート2(n=7)		Ami-SC+CP投与 コホート3b(n=3)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
皮膚障害(爪団炎を含む)	6(85.7%)	1(14.3%)	0	0
爪団炎	5(71.4%)	0	0	0
発疹	3(42.9%)	1(14.3%)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2(28.6%)	0	0	0
そう痒症	2(28.6%)	0	0	0
皮膚炎	1(14.3%)	0	0	0
丘疹	1(14.3%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1(14.3%)	0	0	0
皮膚びらん	1(14.3%)	0	0	0
皮膚剥脱	1(14.3%)	0	0	0
皮膚亀裂	1(14.3%)	0	0	0
尋麻疹	1(14.3%)	0	0	0

例数(%)を示す

・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

MedDRA Version 25.1

(データカットオフ日：2024年3月6日)

適正使用に関する
お願い

治療の流れと
注意事項

確認事項
投与開始前の

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

注意すべき副作用と
その対策

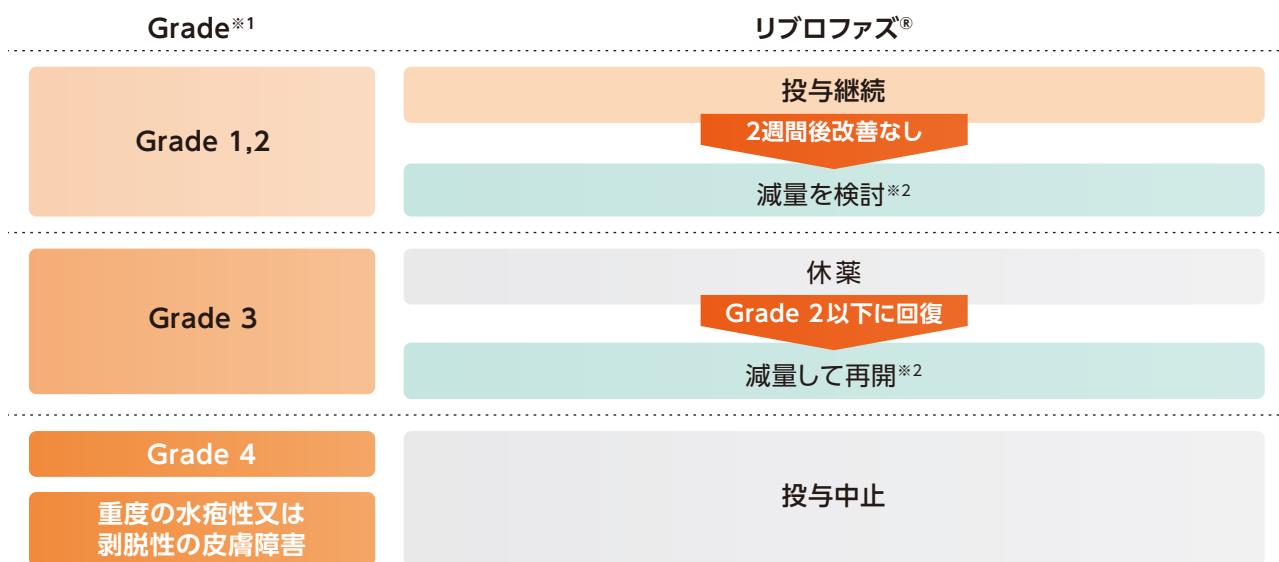
副作用一覧

(3) 発現時の対処法(爪因炎を含む皮膚障害)

リブロファズ®の用量調節と対処法

リブロファズ®投与により皮膚障害が発現した場合には、以下の表を参考にリブロファズ®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。

◆ 爪因炎を含む皮膚障害



*1: GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

*2: リブロファズ®の減量は本冊子「投与中・投与開始後の確認事項(2)①副作用発現時のリブロファズ®の減量について」の項参照。

対処法と患者ケア

◆ 爪因炎

重症度評価 重症度 ^{*1}	Grade ^{*2}	リブロファズ®	対処法 ¹⁾	患者ケア ¹⁾
軽症	Grade 1	投与継続 2週間後改善なし 減量を検討 ^{*3}	ステロイド外用 (very strong)	・スキンケア (保清・保湿・保護) ・テーピング
中等症	Grade 2	投与継続 2週間後改善なし 減量を検討 ^{*3}	・ステロイド外用 (Strongest) ・抗菌薬内服 ^{*4} 改善なし ^{*5} 皮膚科専門医 紹介	
重症	Grade 3	休薬 Grade 2以下に回復 減量 ^{*3} して再開	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 等	・スキンケア (保清・保湿・保護)

リブロファズ®電子添文及び資料¹⁾より作成

*1: 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⁾」における重症度評価に基づく(49ページ参照)。

*2: GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

*3: リブロファズ®の減量は本冊子「投与中・投与開始後の確認事項(2)①副作用発現時のリブロファズ®の減量について」の項参照。

*4: ミノマイシン100~200mg/日、もしくはセフム系抗菌薬

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。

*5: 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)。

◆ ざ瘡様皮膚炎

重症度評価

重症度 ^{※1}	Grade ^{※2}	リプロファズ [®]	対処法 ¹⁾	患者ケア ¹⁾
軽症	Grade 1	投与継続 2週間後改善なし 減量を検討 ^{※4}	ステロイド外用 頭部:strongのローション剤 顔面・頸部:mild～strong ^{※3} 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	
中等症	Grade 2	投与継続 2週間後改善なし 減量を検討 ^{※4}	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 ^{※8} スキンケア(保清・保湿・保護)
重症	Grade 3 Grade 4 重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害	休薬 Grade 2以下に回復 減量 ^{※4} して再開 投与中止	皮膚科専門医 紹介 短期ステロイド内服 ^{※7}	

リプロファズ[®]電子添文及び資料¹⁾より作成※1: 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(49ページ参照)。

※2: GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※3: 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。

※4: リプロファズ[®]の減量は本冊子「投与中・投与開始後の確認事項(2)①副作用発現時のリプロファズ[®]の減量について」の項参照。

※5: 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)。

※6: ざ瘡様皮膚炎にステロイドを使用して1カ月以上軽快しない場合は細菌性毛包炎を疑う。

※7: 目安は10mg/日、2週間

※8: 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等。なお、ミノサイクリンは100mg/日、3カ月を目途に休薬もしくは間欠投与が望ましい。間質性肺疾患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、アジスロマイシン等。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。

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
検査項目注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

◆ 皮膚乾燥

重症度評価

重症度 ^{※1}	Grade ^{※2}	リプロファズ [®]	対処法 ¹⁾	患者ケア ¹⁾
軽症	Grade 1	投与継続 2週間後改善なし 減量を検討 ^{※3}	保湿剤 ・ヘパリン類似物質 ・ワセリン ・尿素製剤	
中等症	Grade 2	投与継続 2週間後改善なし 減量を検討 ^{※3}	・頻回に保湿剤外用 ・ステロイド外用 ^{※4} 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	スキンケア (保清・保湿・保護)
重症	Grade 3	休薬 Grade 2以下に回復 減量 ^{※3} して再開	改善なし ^{※5} 皮膚科専門医紹介	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 ^{※4} ・抗ヒスタミン剤

リプロファズ[®]電子添文及び資料¹⁾より作成

※1: 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(49ページ参照)。

※2: GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※3: リプロファズ[®]の減量は本冊子「投与中・投与開始後の確認事項(2)①副作用発現時のリプロファズ[®]の減量について」の項参照。

※4: かゆい部位

※5: 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)。

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
爪周炎	軽度の発赤、腫脹がある。疼痛はなく、日常生活に差支えない	発赤、腫脹がみられ、疼痛を感じ、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
ざ瘡様皮疹	顔面を中心に全体で20個前後の丘疹、膿胞を認める。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、膿胞を認める。疼痛、そう痒を感じる。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、膿胞を認める。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

※：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

リブロファズ®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
爪周炎	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					
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					

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.jcg.jp/> [2025年8月閲覧]

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

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
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

セミコロン(;)：「または」を意味する

参考

国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)及び国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)における対処法^{1,2)}

上記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。

◆ 発疹^{1,2)}

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*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。
- 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、酸化亜鉛クリーム、又はシアノアクリレート系皮膚用接着剤の使用を推奨する。
- 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、抗生物質の漸減を検討する。

推奨される段階的な発疹管理のアルゴリズムを表1に示す。

*：本邦未承認

1) 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(61186372NSC2002試験) (承認時評価資料)

2) 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(61186372NSC3004試験) (承認時評価資料)

推奨される段階的な発疹管理のアルゴリズムを表1に示す。

表1：発疹管理に関して推奨されるアルゴリズム^{1,2)}

Grade ^{*1}	管理	用量調節 ^{*5}
1	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	現在の用量のアミバンタマブ及びラゼルチニブを継続する。
2	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	現在の用量のアミバンタマブ及びラゼルチニブを継続する。 更なる指示は用量変更ガイドを参照。
3	<ul style="list-style-type: none"> 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^{*2}及び全身抗生物質に加えて全身prednisone^{*3}(0.5mg/kg)を7日間投与する。 低用量のacitretin^{*3}又はisotretinoin^{*3}(20～30mg/日)を考慮する。 2週間後に再評価する。 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。 	<p>発疹がGrade 2以下に回復するまでラゼルチニブの投与を一時的に休薬する(次回の規定用量のアミバンタマブ投与でも発疹が改善しない場合は、発疹がGrade 2以下に回復するまで同様にアミバンタマブを休薬する)^{*4}。</p> <p>更なる指示は用量変更ガイドを参照。</p>
4	<ul style="list-style-type: none"> 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^{*2}及び全身抗生物質に加えて全身prednisone^{*3}(0.5mg/kg)を7日間投与する。 低用量のacitretin^{*3}又はisotretinoin^{*3}(20～30mg/日)投与を考慮する。 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。 	<p>アミバンタマブを永続的に中止し、ラゼルチニブを休薬する。</p> <p>症状が回復した場合、治験責任(分担)医師による因果関係の評価に従い、ラゼルチニブの再開を検討する。</p>
中毒性表皮壊死融解症(TEN)を含む重症の水疱、水疱形成、又は剥脱性の皮膚状態	<p>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。</p>	<p>アミバンタマブを永続的に中止し、ラゼルチニブを休薬する。</p> <p>症状が回復した場合、治験責任(分担)医師による因果関係の評価に従い、ラゼルチニブの再開を検討する。</p>

※1: NCI-CTCAE v5.0に従った評価

※2: 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ニ酸エステル0.5%クリーム

※3: 本邦未承認

※4: 毒性により21日間以上アミバンタマブを休薬しなければならない場合、治験薬はメディカルモニターとの協議なく再開できない。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。

※5: 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)の内容を含むため、一部ラゼルチニブに関する記載がある。

◆ そう痒症^{1,2)}

Grade	管理
1	<ul style="list-style-type: none"> 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、プラモキシン)及びメントールを含む局所鎮痒薬を塗布する。
2	<ul style="list-style-type: none"> 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、プラモキシン)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、フェキソソフェナジン、ルパタジン、ビラスチン)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回服用に增量してもよい。
3	<ul style="list-style-type: none"> 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。

※: 本邦未承認

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

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

◆ 爪団炎^{1,2)}

Grade	管理
1	<ul style="list-style-type: none"> 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+5mLの漂白剤(次亜塩素酸ナトリウム)又は酢(両方一緒に使用してはならない)に、5分間浸してすぎ、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	<ul style="list-style-type: none"> 上述のGrade 1の爪団炎のガイダンスに加えて以下を行う： <ul style="list-style-type: none"> 局所抗生物質／抗真菌薬(例、ムピロシン、フシジン酸、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日以上の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。

◆ 口腔粘膜炎^{1,2)}

- 無症状又は軽度の症状：局所ステロイド(デキサメタゾン0.5/mLエリキシル剤)及びリドカインゼリー2～5%又は溶液(口をすすいで吐き出す)を1日4回。
- 二次カンジダ感染の予防にはCo-trimoxazole*トローチ剤を使用できる。
- 中等度～重度の疼痛の場合：
 - 国・地域の診療及びガイドラインに従った、抗真菌薬、ステロイド、抗ヒスタミン剤、及び/又は制酸薬/粘膜保護薬を含む複合マウスウォッシュ
 - デキサメタゾン溶液3.3mg/5mLで1日4回及びリドカインゼリー2～5%又は溶液を1日4回、口をすすいで吐き出す。

*：二次カンジダ感染の予防に対して本邦未承認

1) 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(61186372NSC2002試験) (承認時評価資料)
2) 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(61186372NSC3004試験) (承認時評価資料)

参考

予防に関する推奨事項

国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)¹⁾及び国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)²⁾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。

● 発疹に関する推奨事項

国・地域の診療及びガイドラインに従って予防レジメンを管理できるが、以下を含めるべきである。

- ・日光への曝露は避ける。
- ・保護衣(帽子、サングラス等)を着用する。
- ・SPF30以上の広スペクトラ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1日目から、日常的に必要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、手指消毒剤等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。
- ・抗EGFR活性の増加が予想されることを考慮して、積極的アプローチが推奨される^{※1}。
 - 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。
 - 1サイクル目1日目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、又はセファレキシン500mg 1日1回等)のいずれかを使用する。
 - 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^{※2} 0.05%クリーム等)の使用も考慮できる。

● 爪巣炎

- ・皮膚刺激薬を避ける。
- ・罹患領域を保護する。
- ・手袋及び履き心地の良い靴を着用する。
- ・爪に保湿剤を塗布する。

※1: ラズクルーズ[®]併用の国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)のみ該当

※2: 本邦未承認

適正使用に関する
お願い治療の流れと
注意事項確認事項
投与開始前の患者家族への
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
検査スケジュールと注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

1) 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(61186372NSC2002試験)(承認時評価資料)

2) 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(61186372NSC3004試験)(承認時評価資料)

(4) 患者負担と指導目的

爪因炎を含む皮膚障害に対する患者負担

爪因炎を含む、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

爪因炎や皮膚障害が患者のQOLに与える影響は大きいため、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、爪因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理解しておくことが重要です。

(5) 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。リブロファズ[®]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説明してください。

＜爪因炎を含む皮膚障害のセルフケア指導のポイント＞

● セルフケアの目的

セルフケアを行う目的を説明する。

● 爪因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

本剤による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。

(爪因炎) 爪の切り方について説明する。

(爪因炎) テーピングについて説明する。

● 本剤初回投与の退院時

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) 日本がんサポートケア学会 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ふため、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、爪団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、爪団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。

保湿剤の選び方やぬ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

抗がん剤による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等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 爪団炎の対策^{1,2)}

爪団炎の対策として、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、爪団炎の悪化を防ぐためにテープニングは重要な手技です。必要に応じて、患者向け冊子「リブロファズ®又はライブリバント®で治療を受ける患者さんへ 副作用セルフケアガイド～爪団炎～」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。

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
検査スケジュールと

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

リブロファズ®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。皮膚乾燥やざ瘡等皮膚症状や、爪の周りが赤くなっている等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) 日本がんサポートティブケア学会 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.

④ 静脈血栓塞栓症

(1) 早期発見のための注意事項

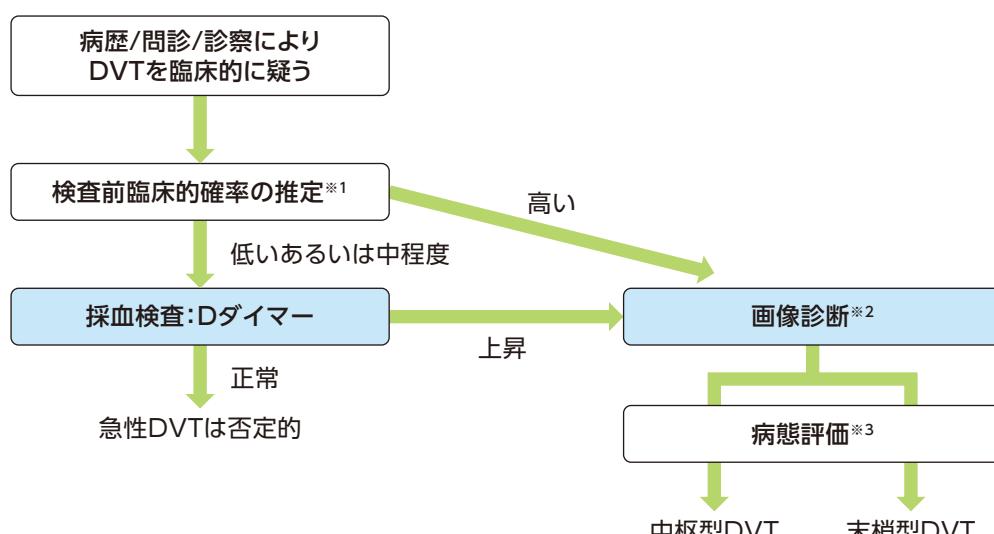
◆ リスク因子

静脈血栓塞栓症は、がん患者でのリスクが高い¹⁾他、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、静脈血栓症の既往等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、疑診例の全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DVTの診断フローチャート³⁾



*1: 詳細は57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PTE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8月閲覧]

DVT:深部静脈血栓症、PTE:肺血栓塞栓症

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.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1157.pdf> [2025年8月閲覧]

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8月閲覧]

表1：PTE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)	
PTEあるいはDVTの既往	1.5	PTEあるいはDVTの既往	1	PTEあるいはDVTの既往	3	PTEあるいはDVT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
DVTの臨床的徵候	3	DVTの臨床的徵候	1	活動性のがん	2	活動性のがん	2
PTE以外の可能性が低い	3	PTE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(DVT用)

A

Wells スコア(DVT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
DVTの既往		1
DVT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.

DVT：深部静脈血栓症、PTE：肺血栓塞栓症

B

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8月閲覧]

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

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

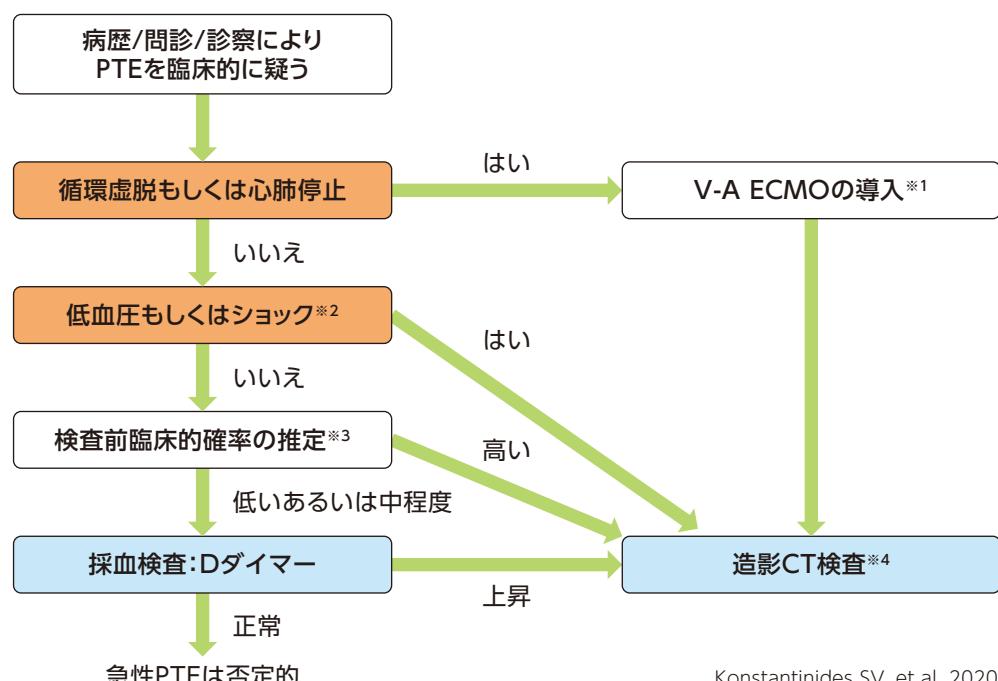
- 1) Gibson NS., et al. Thromb Haemost. 2008; 99(1): 229-234.
- 2) Klok FA., et al. Arch Intern Med. 2008; 168(19): 2131-2136.
- 3) Wells PS., et al. Thromb Haemost. 2000; 83(3): 416-420.
- 4) Le Gal G., et al. Ann Intern Med. 2006; 144(3): 165-171.
- 5) Wells PS., et al. JAMA. 2006; 295(2): 199-207.
- 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ます。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場合が50～60%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等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等があり、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PTEの診断フローチャート¹⁾



Konstantinides SV, et al. 2020²⁾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57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8月閲覧]

PTE:肺血栓塞栓症

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74ページをご参照ください。

1) 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8月閲覧]

2) Konstantinides SV., et al. Eur Heart J. 2020; 41: 543-603.

(2) 発現状況

国際共同第II相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)¹⁾

◆ 静脈血栓塞栓症に関連する有害事象の発現割合(いずれかのコホートで5%以上に発現した事象)¹⁾

全体集団(コホート2、3b)

有害事象	Ami-SC+CP投与 コホート2(n=65)		Ami-SC+CP投与 コホート3b(n=31)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
静脈血栓塞栓症に 関連する有害事象	10(15.4%)	3(4.6%)	0	0
深部静脈血栓症	5(7.7%)	1(1.5%)	0	0

例数(%)を示す

・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

MedDRA Version 25.1

(データカットオフ日：2024年3月6日)

日本人集団

有害事象	Ami-SC+CP投与 コホート2(n=7)		Ami-SC+CP投与 コホート3b(n=3)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
静脈血栓塞栓症に 関連する有害事象	2(28.6%)	0	0	0
塞栓症	1(14.3%)	0	0	0
静脈塞栓症	1(14.3%)	0	0	0

例数(%)を示す

・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

MedDRA Version 25.1

(データカットオフ日：2024年3月6日)

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

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

1) 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(61186372NSC2002試験) (承認時評価資料)

参考

国際共同第II相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)における静脈血栓塞栓症の管理¹⁾

本試験ではラズクルーズ[®]併用コホートのみで抗凝固薬の予防投与等が規定されていたため、コホート2及び3bは対象外でしたが、各コホート共通で以下の規定がありました。

NSCLC患者はVTEイベントを含む合併症を発現するリスクがある。治験責任(分担)医師は、特に肺塞栓症及び深部静脈血栓症のようなVTEイベントの徴候及び症状について、治験期間中を通して、全被験者を注意深くモニタリングすべきである。理学的診察・検査(以下参照)では、上肢又は下肢の腫脹及び変色等を含めてVTEイベントの症状に重点を置く。予定する疾患評価以外にVTEイベントの診断検査(CT血管造影又は下肢の超音波検査等)も、躊躇なく実施すべきである。VTEが発現し、症状の持続又はVTE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、適切な処置によるVTEイベントの消失を評価する。

VTE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。ビタミンK拮抗薬は多数の薬剤と相互作用を示すため、推奨されない。

理学的診察・検査

スクリーニング時及び1サイクル目1日目以降臨床的に必要な場合、症状に応じた理学的診察・検査を実施する。ベースライン後の臨床的に重要な異常は有害事象として記録する。

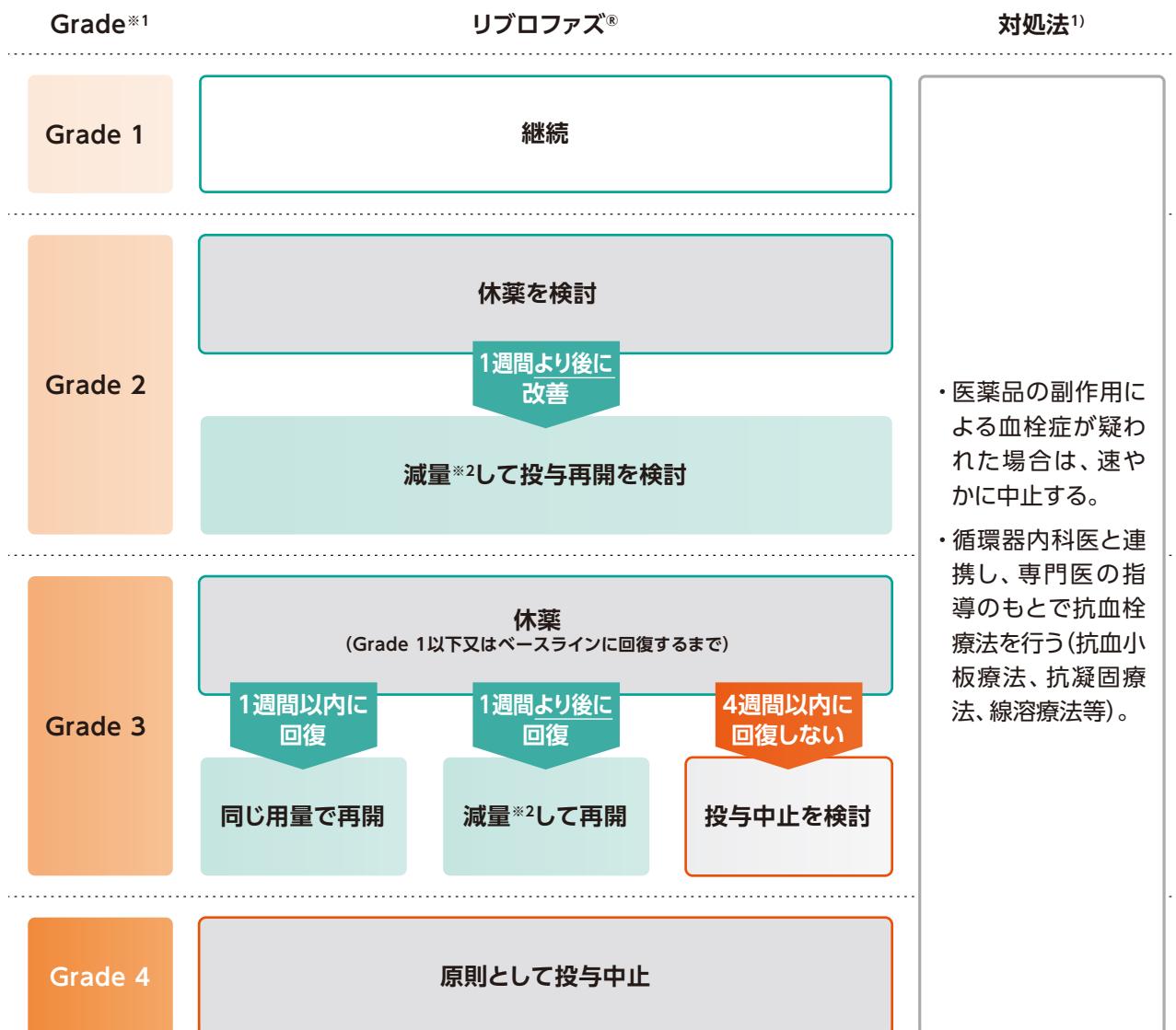
被験者には全ての来院時に皮膚及び眼の症状について尋ね、適宜、症状に関する理学的診察・検査を行い、必要な場合は専門医への紹介を行う。各サイクルの1日目に、必要な場合は、罹患器官及び他の身体系の症状に関する理学的診察・検査を行い、被験者の体重を測定する。

また、被験者には特に、割り付けられた療法の最初の4ヶ月間の期間に、VTEイベントの徴候及び症状についても同様に尋ね、四肢の重点的な理学的診察・検査及び呼吸状態の検査(パルスオキシメトリ等)を実施する。ベースラインから変化がある場合には、予定外のCT検査又は下肢ドップラー検査等、詳細な診断的評価実施の検討を迅速に行う。

(3) 発現時の対処法

リプロファズ®の用量調節と対処法

投与により静脈血栓塞栓症が発現した場合には、以下の表を参考にリプロファズ®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。



リプロファズ®電子添文及び資料¹⁾より作成

※1: Grade1はNCI-CTCAE v5.0に準じる。

※2: リプロファズ®の減量は本冊子「投与中・投与開始後の確認事項(2)①副作用発現時のリプロファズ®の減量について」の項参照。

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
スケジュールと

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

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.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f57.pdf>[2025年8月閲覧]

参考

CTCAEにおけるGrading

リブロファズ®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	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
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)閉塞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。

(4) 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。

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
検査項目注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

<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。

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、圧迫療法等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。

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.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f57.pdf>[2025年8月閲覧]

⑤ 重度の下痢

(1) 発現状況

国際共同第II相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)¹⁾

◆ 下痢の発現割合¹⁾

全体集団(コホート2、3b)

有害事象	Ami-SC+CP投与 コホート2(n=65)		Ami-SC+CP投与 コホート3b(n=31)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
下痢	8(12.3%)	1(1.5%)	2(6.5%)	1(3.2%)

例数(%)を示す

・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

MedDRA Version 25.1

(データカットオフ日：2024年3月6日)

日本人集団

日本人集団において、いずれのコホートでも下痢は認められませんでした。

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
検査スケジュールと
検査項目

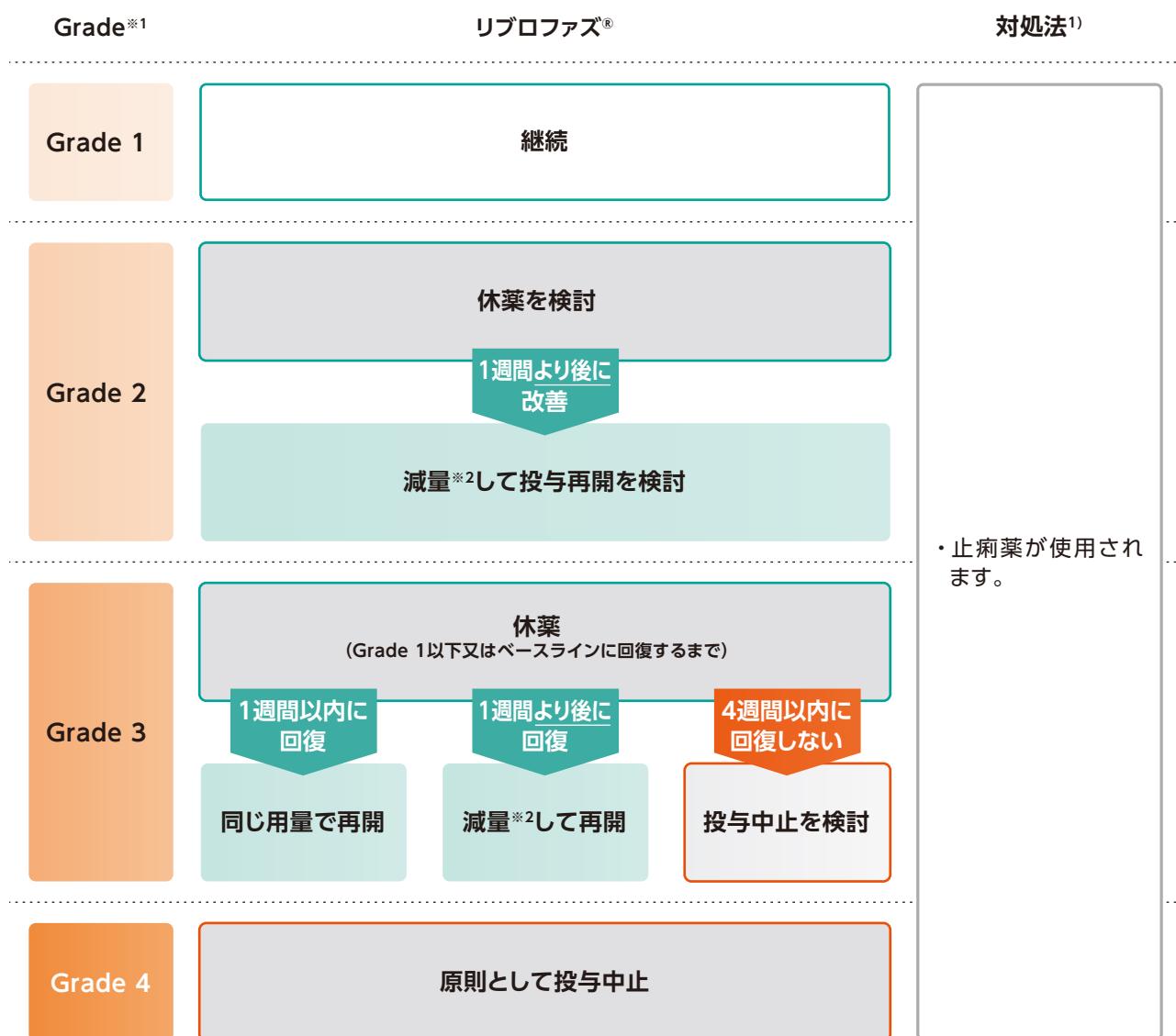
注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

(2) 発現時の対処法

リプロファズ[®]の用量調節と対処法

投与により下痢が発現した場合には、以下の表を参考にリプロファズ[®]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。



*1: GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

*2: リプロファズ[®]の減量は本冊子「投与中・投与開始後の確認事項(2)①副作用発現時のリプロファズ[®]の減量について」の項参照。

リプロファズ[®]電子添文及び資料¹⁾より作成

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

参考

CTCAEにおけるGrading

リブロファズ®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	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
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度増加;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

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
検査スケジュールと

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

参考

国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)及び国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)における対処法^{1,2)}

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)の水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。感染性を原因とする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CYP3A4/5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、トースト等を取り入れた低脂肪食メニューを検討する。

下痢の管理に関して推奨されるアルゴリズムを表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}
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^{※2}及びアトロピシン製剤を考慮する。 ・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休薬する。 ・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^{※2}及びアトロピシン製剤、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まで增量する。 ・24時間以内にGrade 2以下に改善しない場合、又は発熱や腹痛等がある場合は入院を考慮する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・治験薬を休薬する。Grade 1以下に回復した場合は、1段階の減量を考慮して治験薬を再開する(「副作用発現時のリブロファズ[®]とラズクルーズ[®]の減量について」の項参照)。
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、白血球增多症、顕著な脱水等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休薬する。1段階用量を減量しなければならない(「副作用発現時のリブロファズ[®]とラズクルーズ[®]の減量について」の項参照)。

※1：国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)の内容を含むため、一部ラズクルーズ[®]に関する記載がある。

※2：本邦未承認

1) 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(61186372NSC2002試験) (承認時評価資料)

2) 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(61186372NSC3004試験) (承認時評価資料)

(3) 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。

適正使用に関する
お願い

<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。

治療の流れと
注意事項

(4) 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。

投与開始前の
確認事項

<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。

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
検査スケジュールと

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

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、スープ等温かく消化吸收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、コーヒー等は避けましょう。

◆ 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

- 腹巻き等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。

⑥ 体液貯留

(1) 発現状況

国際共同第II相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)¹⁾

◆ 体液貯留の発現割合(いずれかのコホートで5%以上に発現した事象)¹⁾

全体集団(コホート2、3b)

有害事象	Ami-SC+CP投与 コホート2(n=65)		Ami-SC+CP投与 コホート3b(n=31)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
体液貯留(浮腫及び低アルブミン血症を含む)	29(44.6%)	4(6.2%)	2(6.5%)	0
低アルブミン血症	20(30.8%)	4(6.2%)	0	0
末梢性浮腫	12(18.5%)	0	2(6.5%)	0

例数(%)を示す

・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

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日：2024年3月6日)

日本人集団

有害事象	Ami-SC+CP投与 コホート2(n=7)		Ami-SC+CP投与 コホート3b(n=3)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
体液貯留(浮腫及び低アルブミン血症を含む)	4(57.1%)	2(28.6%)	0	0
低アルブミン血症	4(57.1%)	2(28.6%)	0	0
末梢性浮腫	1(14.3%)	0	0	0

例数(%)を示す

・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

MedDRA Version 25.1

(データカットオフ日：2024年3月6日)

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

注意すべき副作用と
その対策

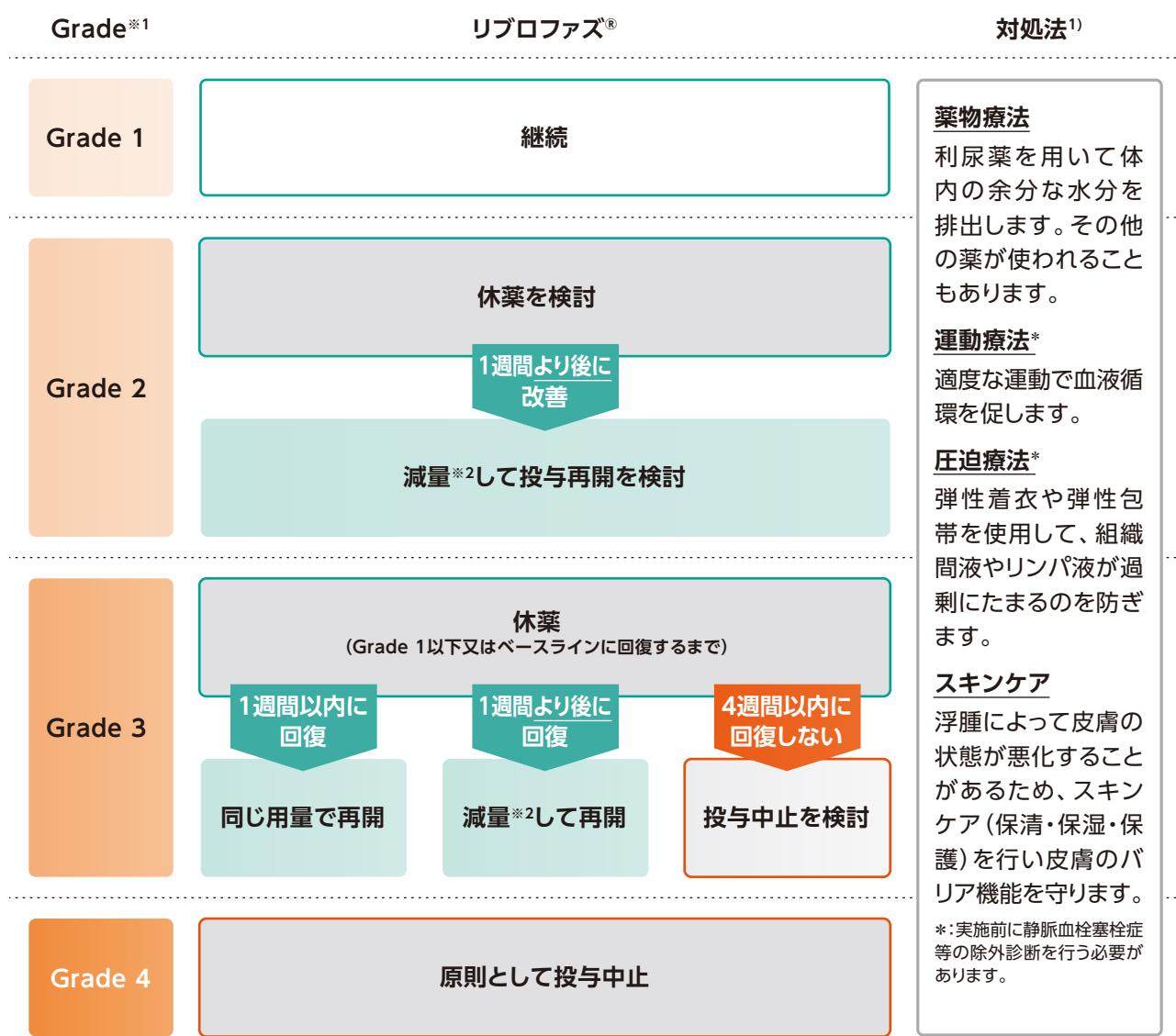
副作用一覧

1) 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(61186372NSC2002試験) (承認時評価資料)

(2) 発現時の対処法

リブロファズ®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)が発現した場合には、以下の表を参考にリブロファズ®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。



リブロファズ®電子添文及び資料¹⁾より作成

*1: GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

*2: リブロファズ®の減量は本冊子「投与中・投与開始後の確認事項(2)①副作用発現時のリブロファズ®の減量について」の項参照。

参考

CTCAEにおけるGrading

リブロファズ®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
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

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
検査スケジュールと
検査項目

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

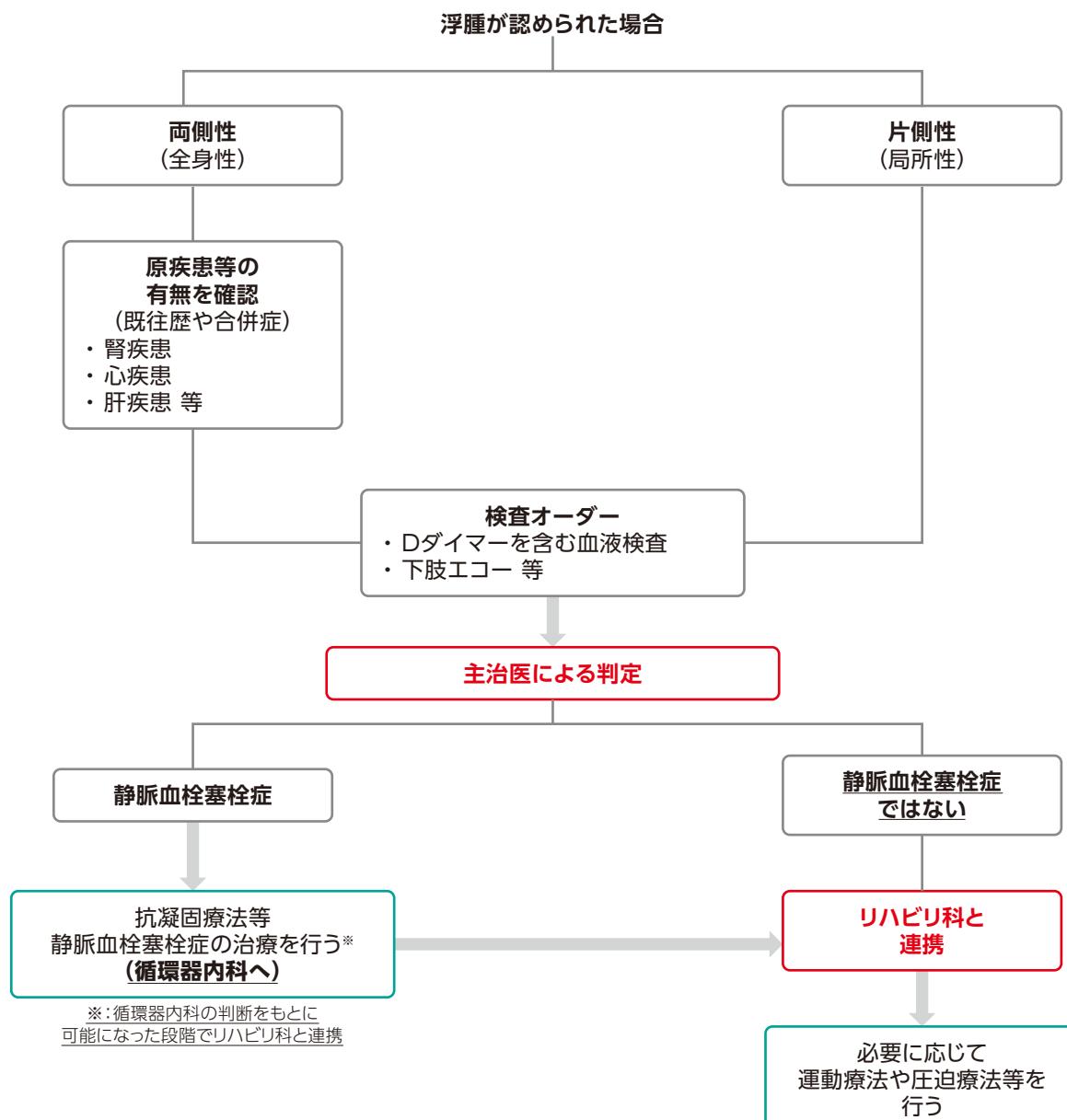
(3) 早期発見のための工夫

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、VTE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



【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

(4) 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。

＜浮腫の患者指導の目的＞

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等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。

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
検査スケジュールと
検査項目注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

(5) 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を実施させない指導

- 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と一緒に見つける。

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。

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、圧迫療法等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。

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。

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、圧迫療法等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等が起こるため、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

- 軽い散歩等、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。



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

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

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、禁忌等を理解して、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) 日本がんサポーティブケア学会 編. Q&Aで学ぶ リンパ浮腫の診療 第1版. 医歯薬出版, 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

弹性着衣と弹性包帯の使い分け^{1,2)}

圧迫療法には弹性着衣や弹性包帯が使用されます。理学療法士等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。

弹性着衣や弹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。

	弹性着衣	弹性包帯
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 ・腕用や足用等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

弹性着衣

グローブタイプ



ストッキングタイプ



弹性包帯



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。

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

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

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

⑦ 胚・胎児毒性

リブロファズ[®]の臨床試験において女性被験者は妊娠の可能性がない、又は治験期間中及び治験薬の最終投与後6カ月まで、少なくとも1種類の極めて有効な避妊法を実践していること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リブロファズ[®]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。

リブロファズ[®]

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、妊婦にリブロファズ[®]を投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。

(その他の副作用) 注射部位反応

(1) 発現状況

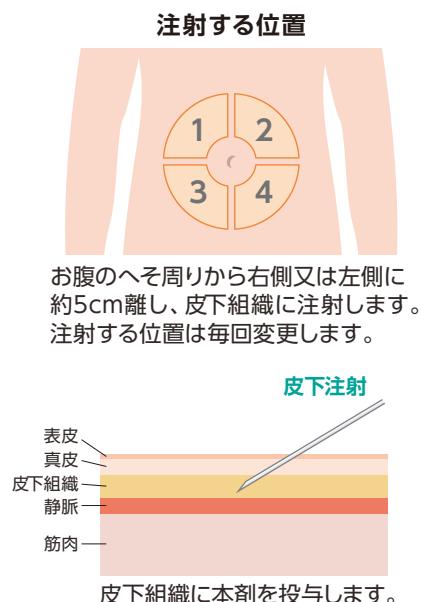
国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)¹⁾において、発現割合及び発現時期の解析は行われていません。

リブロファズ®・ラズクルーズ®併用療法である国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)の結果は155ページをご参照ください。

(2) 発現時の対処法

◆ 注射部位に関する注意事項

- 腹部皮下に、本剤を約5分かけて投与してください。複数のシリンジで投与する場合は、右図のように、へその周り5cmを外した異なる腹部四分円に連続して投与します。
- 他の部位への投与はデータが得られていないため、行わないでください。
- 皮膚の発赤、挫傷、圧痛、硬結又は瘢痕がある部位には注射しないでください。
- 患者が痛みを感じた場合は、注射速度を減速又は注射を中断してください。減速又は中断をしても痛みが軽減しない場合は、残りを左右逆側の腹部に投与することができます。



参考

CTCAEにおけるGrading

リブロファズ®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	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
注射部位反応	関連症状(例:熱感、紅斑、そう痒)を伴う/伴わない圧痛	疼痛;脂肪変性;浮腫;静脈炎	潰瘍または壊死;高度の組織損傷;外科的処置を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡
[定義] 注射部位に生じる(通常は免疫学的な)強い有害反応					

セミコロン(;) : 「または」を意味する

参考

国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)における対処法¹⁾

本試験において、注射部位反応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。

◆ 注射部位反応の管理

注射部位反応は皮下投与の潜在的リスクと考えられる。PALOMA試験ではAmi-SCの腹部皮下組織への皮下投与に伴い、低頻度ながら軽度の一過性反応等注射部位反応が発現したが、医学的介入は行われなかった。これによってAmi-SCの再投与が妨げられることはなかった。注射部位反応が認められた場合、治験実施医療機関の標準治療に従って管理する。注射部位反応に対する予防及び症状に対応した管理の推奨事項は、注入に伴う反応のものと同じである。

1) 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(61186372NSC2002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.jcg.jp/> [2025年8月閲覧]

投与開始前の確認事項

1. 医療体制

リブロファズ[®]・ラズクルーズ[®]の投与に際しては、間質性肺疾患及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。

間質性肺疾患及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。以下の条件がリブロファズ[®]・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

- 処方医師はがん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(パルスオキシメトリ等)が可能である。

リブロファズ[®]・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(リブロファズ[®])] [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。[7.2、8.3、9.1.2、11.1.4参照(リブロファズ[®])] [7.1、8.2、9.1.2、11.1.2参照(ラズクルーズ[®])]

リブロファズ[®]電子添文及びラズクルーズ[®]電子添文

2. 患者の選択

投与禁忌の患者

リブロファズ[®]・ラズクルーズ[®]共通

禁忌(次の患者には投与しないこと)

リブロファズ[®]又はラズクルーズ[®]の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

リブロファズ[®]電子添文及びラズクルーズ[®]電子添文

投与対象患者

リブロファズ[®]・ラズクルーズ[®]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

リブロファズ[®]電子添文及びラズクルーズ[®]電子添文

患者選択に際して

リブロファズ [®]	ラズクルーズ [®]
<p>5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)</p> <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></p> <p>5.4 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^{注)}を用いること。</p> <p>5.6 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。</p> <p>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</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いること。</p> <p>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</p> <p>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。</p>

リブロファズ[®]電子添文及びラズクルーズ[®]電子添文

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
検査スケジュールと

その対策
注意すべき副作用と

副作用一覧

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

	リブロファズ [®]	ラズクルーズ [®]
9.1 合併症・既往歴等のある患者	<p>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(リブロファズ[®])][1.2、1.3、8.1、11.1.1参照(ラズクルーズ[®])]</p> <p>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、7.2、8.3、11.1.4参照(リブロファズ[®])][1.4、7.1、8.2、11.1.2参照(ラズクルーズ[®])]</p>	
9.3 肝機能障害患者	—	<p>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]</p> <p>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]</p>
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カ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	妊娠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]	妊娠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。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。	

リブロファズ[®]電子添文及びラズクルーズ[®]電子添文

1) 社内資料：アミバンタマブの胚・胎児発生に関する評価(CTD2.6.6.6.2)

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(CTD2.6.6.6.1.1)

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(CTD2.6.6.6.2.1)

3. 投与前 適正使用チェックリスト

リブロファズ[®]・ラズクルーズ[®]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
EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者	<input type="checkbox"/>

→チェックなしの場合：

他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又は1	<input type="checkbox"/>

→チェックなしの場合：

承認時の治験では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、リブロファズ[®]・ラズクルーズ[®]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	
	リブロファズ [®]	ラズクルーズ [®]
リブロファズ [®] 又はラズクルーズ [®] 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：

他の治療法を検討してください。

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
検査スケジュールと
検査項目

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

特定の背景を有する患者に関する注意

チェック内容	チェック		適正使用ガイド参照先
	リブロファズ [®]	ラズクルーズ [®]	
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"/>	84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"/>	84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"/>	84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"/>	84ページ 「投与に際し注意を要する患者」
生殖能を有する者	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	84ページ 「投与に際し注意を要する患者」
妊婦	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	84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"/>	84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"/>	84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"/>	84ページ 「投与に際し注意を要する患者」

→1つでもチェックがある場合：

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等、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
リブロファズ [®] とラズクルーズ [®] を併用投与する際は、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	<input type="checkbox"/>

詳細は、静脈血栓塞栓症の「抗凝固薬の予防投与について」を参照ください。

患者・家族への事前説明

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。

リブロファズ[®]・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、セルフケアの方法等）。

副作用についての注意喚起

- リブロファズ[®]・ラズクルーズ[®]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には、リブロファズ[®]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

- リブロファズ[®]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。

2. 患者向け資料

患者又はそのご家族向けに、以下のサポート資料をご用意しています。

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

リブロファズ[®]とラズクルーズ[®]の併用療法を受ける患者のための薬剤説明冊子です。対象となる患者にご利用ください。本併用療法のはたらきや投与方法、起こりうる副作用等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役立ていただけます。



投与前の準備

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
検査スケジュールと

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

前投与

Infusion reactionの予防

1サイクル目、第1日目

必須：副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤

任意：H₂受容体拮抗剤や制吐剤

1サイクル目、第8日目以降

必須：抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤

任意：副腎皮質ホルモン剤、H₂受容体拮抗剤、制吐剤

発現時の対処法 参照

「(参考)国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)」

及び

「(参考)国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)」

リブロファズ[®] 投与

約5分かけて 皮下投与

ラズクルーズ[®] 投与^{*}

経口投与

Infusion reaction

発現時の対処法 参照

後投与(任意)

Infusion reactionの予防

リブロファズ[®]投与後：最長48時間継続

任意：副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、制吐剤

発現時の対処法 参照

「(参考)国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)」

及び

「(参考)国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)」

静脈血栓塞栓症の予防

投与開始後4ヶ月間

投与推奨：抗凝固薬(アピキサバン)経口投与

抗凝固薬の予防投与について 参照

間質性肺疾患、VTE

間質性肺疾患に対する定期的な検査項目 参照

静脈血栓塞栓症に対する定期的な検査項目 参照

各副作用への注意と対策

* 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)では、リブロファズ[®]の前にラズクルーズ[®]を投与することが規定されていましたが、投与順は必須ではありません。

1. 用法及び用量

① リプロファズ[®]

6. 用法及び用量(抜粋)

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。

A法：リプロファズ[®]・カルボプラチニン・ペメトレキセドナトリウムの併用療法のページを参照ください。

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))
80kg未満	1サイクル目	1日目、8日目、15日目、22日目	1,600mg	20,000単位
	2サイクル目以降	1日目、15日目	1,600mg	20,000単位
80kg以上	1サイクル目	1日目、8日目、15日目、22日目	2,240mg	28,000単位
	2サイクル目以降	1日目、15日目	2,240mg	28,000単位

リプロファズ[®]電子添文

7. 用法及び用量に関する注意(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]

リプロファズ[®]電子添文

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。

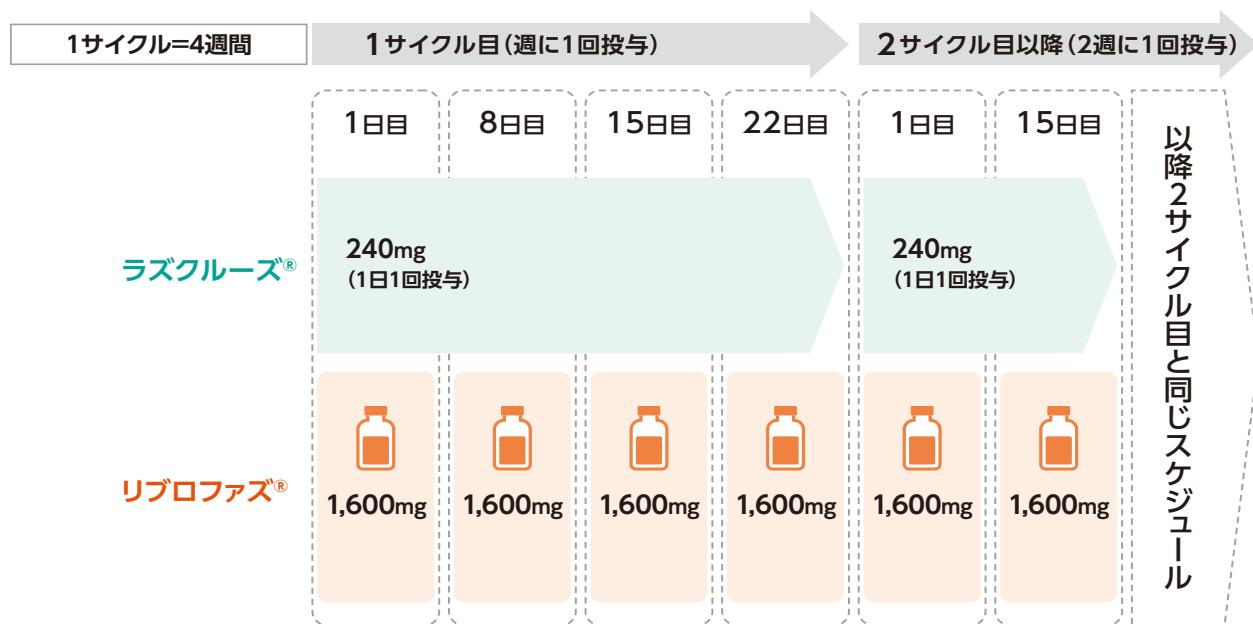
ラズクルーズ[®]電子添文

2. 投与スケジュール

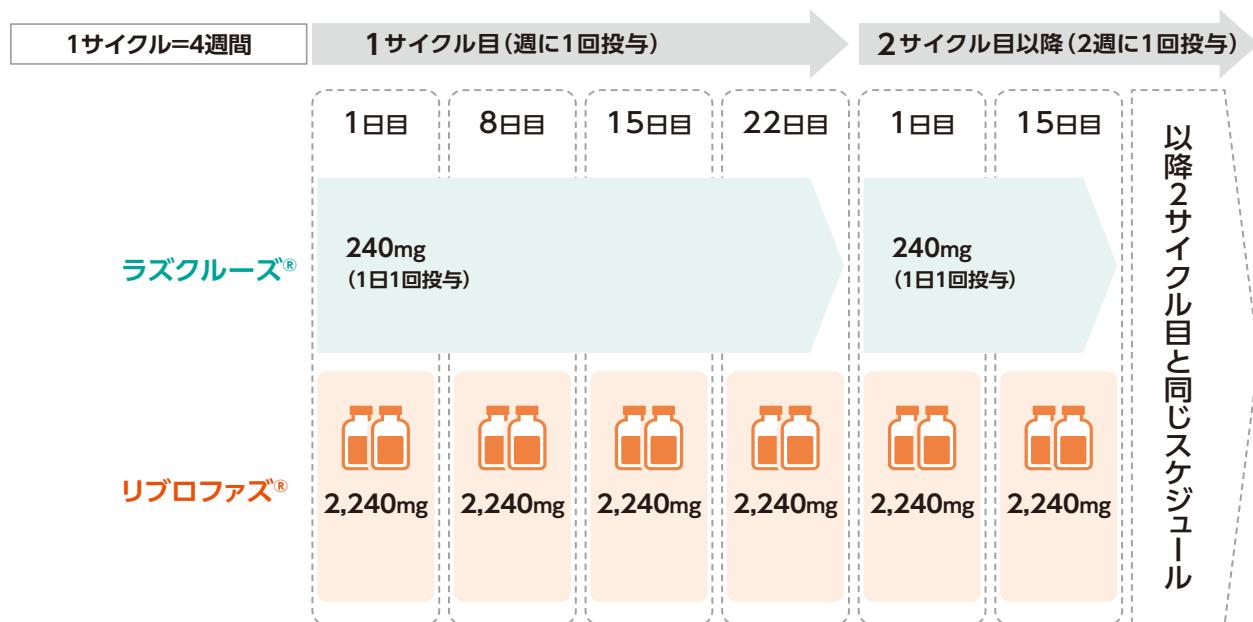
リブロファズ[®]及びラズクルーズ[®]の併用時の投与スケジュールは以下のとおりです。

(参考)国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)では、1サイクル目1日目はアミバンタマブ投与開始前15分以内にラゼルチニブを投与しています。

◆ 体重80kg未満の場合



◆ 体重80kg以上の場合



なお、リブロファズ[®]投与によるinfusion reactionを軽減させるために、リブロファズ[®]投与前に、1サイクル目の第1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(89ページ参照)。

また、リブロファズ[®]・ラズクルーズ[®]併用投与により、静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、投与開始後4カ月間はアピキサバン1回2.5mgを1日2回経口投与してください(119ページ参照)。

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
検査スケジュールと
検査項目

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

投与中・投与開始後の確認事項

1. 間質性肺疾患に対する定期的な検査項目

21ページをご参照ください

	リブロファズ [®] ・ラズクルーズ [®] 共通
1. 警告 (抜粋)	<p>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(リブロファズ[®])] [8.1、9.1.1、11.1.1参照(ラズクルーズ[®])]</p> <p>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]</p>

リブロファズ[®]電子添文及びラズクルーズ[®]電子添文

	リブロファズ [®]	ラズクルーズ [®]												
7. 用法及び用量 に関する注意 (抜粋)	<p>副作用発現時の本剤の処置</p> <p>間質性肺疾患</p> <table border="1"><thead><tr><th>診断</th><th>処置</th></tr></thead><tbody><tr><td>疑い</td><td>休薬する。</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	休薬する。	確定	投与を中止する。	<p>副作用発現時の本剤の処置</p> <p>間質性肺疾患</p> <table border="1"><thead><tr><th>診断</th><th>処置</th></tr></thead><tbody><tr><td>疑い</td><td>休薬する。</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)	<p>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)、肺胞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(リブロファズ[®])] [1.2、9.1.1、11.1.1参照(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</p> <p>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</p> <p>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(リブロファズ[®])] [1.2、1.3、8.1、11.1.1参照(ラズクルーズ[®])]</p>													
11. 副作用 (抜粋)	<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.2 間質性肺疾患</p> <p>肺臓炎(2.1%)、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]</p>	<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 間質性肺疾患</p> <p>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]</p>												

リブロファズ[®]電子添文及びラズクルーズ[®]電子添文

2. 静脈血栓塞栓症に対する定期的な検査項目

リブロファズ®とラズクルーズ®を併用する際は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(パルスオキシメトリ等)を行ってください。

また、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。

◆ 深部静脈血栓症が疑われた場合の検査¹⁾

検査カテゴリー	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、診断率が変わ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。

◆ 肺塞栓が疑われた場合の検査¹⁾

上記に加え、以下検査の実施を検討する。

検査カテゴリー	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	

	リブロファズ®・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。[7.2、8.3、9.1.2、11.1.4参照(リブロファズ®)] [7.1、8.2、9.1.2、11.1.2参照(ラズクルーズ®)]

リブロファズ®電子添文及びラズクルーズ®電子添文

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.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f57.pdf> [2025年8月閲覧]

適正使用に関する
お願い

治療の流れと
注意事項

確認事項
投与開始前の

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
検査スケジュールと

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

	リブロファズ [®]	ラズクルーズ [®]												
7. 用法及び用量 に関する注意 (抜粋)	<p>7.2 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</p> <p>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</p> <p>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)	8.3 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、7.2、9.1.2、11.1.4参照]	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]												
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</p> <p>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</p> <p>静脈血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。[1.4、7.2、8.3、11.1.4参照(リブロファズ[®])] [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</p> <p>11.1.4 静脈血栓塞栓症</p> <p>深部静脈血栓症(3.1%、3.6%)^{注1)}、肺塞栓症(頻度不明、2.4%)^{注1)}等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[1.4、7.2、8.3、9.1.2参照]</p> <p>注1)本剤を化学療法と併用投与した臨床試験(NSC2002試験コホート2及び3b)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(NSC3004試験、NSC2002試験コホート1及び6)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</p> <p>11.1.2 静脈血栓塞栓症</p> <p>肺塞栓症(6.2%、1.4%)^{注2)}、深部静脈血栓症(4.5%、1.4%)^{注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>注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。</p> <p>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>												

リブロファズ[®]電子添文及びラズクルーズ[®]電子添文

3. 副作用発現時の対処法

① 副作用発現時のリブロファズ[®]とラズクルーズ[®]の減量について

リブロファズ[®]・ラズクルーズ[®]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。

◆ 副作用発現時にリブロファズ[®]とラズクルーズ[®]を減量する場合の投与量

リブロファズ[®]

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
1,600mg	1,050mg	700mg	中止
2,240mg	1,600mg	1,050mg	
2,400mg	1,600mg	1,050mg	
3,360mg	2,240mg	1,600mg	

ラズクルーズ[®]

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

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

投与中の確認事項
の確認事項

臨床試験の
検査スケジュールと
検査項目

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

② 副作用発現時のリブロファズ[®]とラズクルーズ[®]の用量調節と対処法

リブロファズ[®]・ラズクルーズ[®]併用療法により副作用が発現した場合には、それぞれの有害事象に対応した用量調節を行い、対処してください。

◆ Infusion reactionの発現時 リブロファズ[®]

重症度*	処置
Grade 1及び2	・投与を中断する。 ・症状が改善した場合、投与を再開する。
Grade 3	・投与を中断する。 ・症状が改善した場合、投与を再開する。 ・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33ページ参照

リブロファズ[®]電子添文

◆ 間質性肺疾患の発現時 リブロファズ[®] ラズクルーズ[®]

診断	処置
疑い	休薬する。
確定	投与を中止する。

詳細は114ページ参照

リブロファズ[®]電子添文及びラズクルーズ[®]電子添文

◆ 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)

リブロファズ[®] ラズクルーズ[®]

状況	処置	
	リブロファズ [®]	ラズクルーズ [®]
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。	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。	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。

詳細は122ページ参照

リブロファズ[®]電子添文及びラズクルーズ[®]電子添文

◆ 皮膚障害又は爪障害 リブロファズ[®] ラズクルース[®]

重症度 ^{**}	処置	
	リブロファズ [®]	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^{注)}を検討する。 ・2週間後に観察を行う。
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> ・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。	<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。

※Grade1はNCI-CTCAE v5.0に準じる

注)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

リブロファズ[®]電子添文及びラズクルース[®]電子添文

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
検査スケジュールと
検査項目

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

◆ その他の副作用 **リプロファズ[®]** **ラズクルーズ[®]**

重症度 [*]	処置	
	リプロファズ [®]	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^{注)}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^{注)}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

注)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

リプロファズ[®]電子添文及びラズクルーズ[®]電子添文

参考

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)における対処法¹⁾

本試験における用量変更ガイダンス(infusion reaction、発疹に関連した有害事象、間質性肺疾患、心有害事象、肝機能検査値異常、爪巣炎、下痢、静脈血栓塞栓症イベント等、特定のガイダンスがある場合を除く)は、以下のように設定されていました。

アミバンタマブ及びラゼルチニブの用量変更

アミバンタマブ及びラゼルチニブの用量変更に関する決定は、観察された毒性、各薬剤の安全性プロファイル、各薬剤との因果関係の可能性、及び観察された臨床的ベネフィットに対する各薬剤の潜在的な寄与度に基づいて下されるべきである。

EGFR阻害に関連する毒性のうち、治療の変更を必要とし、いずれかの薬剤に起因する可能性があるものについては、アミバンタマブの投与を変更する前に、ラゼルチニブの投与の変更を開始するべきである。

被験者にCTCAE Grade 3以上及び/又は許容できない毒性(Gradeを問わない)が発現し、治験責任(分担)医師がEGFR阻害と特に関連があると判断した場合は、ラゼルチニブを直ちに休薬し、国・地域の診療基準/ガイドラインに従って必要に応じて支持療法を実施する。症状の消失及びアミバンタマブの用量調節(投与の延期又は用量変更)の必要性について、次回の予定されたアミバンタマブ投与(次のサイクルの1日目)時に被験者の再評価を行う。臨床的に重大な毒性の大半では、以下の表1に記載するガイダンスに従って休薬及び用量変更を行うべきであり、その際には以下の点にも留意する必要がある。

- 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、又は爪巣炎は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。
- 何らかの理由でアミバンタマブを2回連続して休薬する場合は、投与量計画について話し合うため、アミバンタマブ再開前にメディカルモニターと協議する。

併用投与の毒性管理のガイダンスとして表1に推奨事項を示しているが、治験責任(分担)医師は、毒性の性質、各薬剤が毒性へ寄与する可能性、並びに認められたあらゆる臨床上のベネフィットに対する各薬剤の寄与の可能性を考慮して、臨床的判断を行うこと。

表1: 毒性のGradeに基づく休薬のガイダンス

Grade ^a	措置 ^{b,c}	毒性から回復後の用量変更 ^d
Grade 1	なし	休薬時の用量レベルで両方の薬剤を継続する。 国・地域の基準に従い必要に応じて支持療法を考慮する。
Grade 2	なし、又はラゼルチニブの休薬を検討する(発現した毒性がアミバンタマブのみに関連することが強く疑われる場合を除く。その場合はアミバンタマブを休薬する)。	アミバンタマブの休薬が21日未満の場合は、休薬時の用量レベルで治験薬を再開する。ラゼルチニブを休薬する場合、次のサイクルの1日目に減量した用量で投与を再開する。
Grade 3 又は4	ラゼルチニブを休薬し、次回予定される投与までに回復しない場合、アミバンタマブを休薬する。	Grade 3: Grade 3の有害事象が治験薬の最長3週間の休薬後にGrade 0~2に改善した場合、回復時に： 次のサイクルの1日目に減量した用量でラゼルチニブを再開する。現在のサイクルの8日目、15日目又は22日目、あるいは次のサイクルの1日目に休薬時の用量レベルでアミバンタマブを再開するか、用量の減量を検討する。 Grade 3の副作用が治験薬の最長3週間の休薬後にGrade 0~2に改善しなかった場合、ラゼルチニブ、アミバンタマブ、又は両方の薬剤を永続的に中止する。

1) 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(61186372NSC3004試験)(承認時評価資料)

適正使用に関する
お願い治療の流れと
注意事項確認事項
投与開始前の患者・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
検査スケジュールと注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

Grade ^a	措置 ^{b,c}	毒性から回復後の用量変更 ^d
Grade 3 又は4		Grade 4 : Grade 4の副作用が治験薬の最長3週間の休薬後にGrade 0～2に改善した場合、回復時に： 次のサイクルの1日目に減量した用量でラゼルチニブを再開する。現在のサイクルの8日目、15日目又は22日目、あるいは次のサイクルの1日目に減量した用量でアミバンタマブを再開する。 Grade 4の副作用が治験薬の最長3週間の休薬後にGrade 0～2に改善しなかった場合、ラゼルチニブ、アミバンタマブ、又は両方の薬剤を永続的に中止する。

a. GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

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. EGFR阻害に関連する毒性では、ラゼルチニブを最初に休薬する。

d. 回復は以下のとおり定義する：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、又は爪巣炎は、Grade 2以下又はベースラインまで戻すこと）。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に臨床的に不安定な状態（例：呼吸不全又は心機能障害）を伴うVTEイベントが発現した場合は、VTEイベントが回復するまで治験薬投与を中断する。回復後は、治験責任（分担）医師の判断で投与を再開できる。

アミバンタマブ及びラゼルチニブの減量

被験者に、治験薬休薬・回復の後に減量を必要とするEGFR-TKI関連毒性が認められた場合は、表2に概要を示したとおり、認められた毒性がアミバンタマブのみに関係すると強く疑われる場合を除いて、ラゼルチニブの用量を優先して減量する。認められた毒性がアミバンタマブのみに関係すると強く疑われる場合には、表3に従いアミバンタマブを減量する。

本治験では抗EGFR活性が増加する可能性があるため、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、次のサイクルの1日目には、減量した用量を增量してもよい。

表2：ラゼルチニブの段階的減量のガイド

用量レベル	ラゼルチニブ（サイクルを問わず）
0（開始用量）	240mg
-1	160mg
-2	80mg
-3	中止する

表3：アミバンタマブ段階的減量のガイド

用量レベル	アミバンタマブ-IV		アミバンタマブ-SC	
	被験者<80kg	被験者≥80kg	被験者<80kg	被験者≥80kg
0（開始用量）	1,050mg	1,400mg	1,600mg	2,240mg
-1	700mg	1,050mg	1,050mg	1,600mg
-2	350mg	700mg	700mg	1,050mg
-3	中止する		中止する	

1) 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(61186372NSC3004試験)（承認時評価資料）

臨床試験の検査スケジュールと検査項目(参考)

1. 検査スケジュール

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)

試験のフェーズ	スクリーニング期	投与期(28日/サイクル)								投与終了時 ^b	追跡調査期(来院/電話 ^{*1})		
		サイクル1				サイクル2		サイクル3以降					
サイクル内日数		1	2 ^{*2}	8	15	22	1	15	1	15	最終投与30日後	最終投与後又はPD後12週ごと	
来院許容範囲(日)	-28~-1	0	0	±1	±1	±1	±1	±1	±3	±3	±7	±14	
スクリーニング評価													
ECOG PS	●	●											
血清検査(HIV、HBV、HCV) ^{*3}	●	臨床的に必要な場合											
凝固検査	●	臨床的に必要な場合											
尿検査	●	臨床的に必要な場合											
妊娠検査(血清又は尿検査:妊娠可能な女性のみ) ^{*4}	●	●					●		●		●	(最終投与後7カ月までは月1回)	
眼科検査 ^{*5}	●	臨床的に必要な場合											
臨床検査(投与前<72時間)													
血液学的検査/血液生化学検査	●	●	● ^{*2}	●	●	●	●	●	●	●	●		
安全性評価													
身体所見 ^{*6}	●	臨床的に必要な場合											
バイタルサイン ^{*7}	●	●	● ^{*2}	●	●	●	●	●	●	●	●		
12誘導心電図 ^{*8}	●	臨床的に必要な場合											
心エコー図(ECHO)又はマルチゲート収集法(MUGA)	●	臨床的に必要な場合											
抗凝固薬の予防投与 ^{*9}		ラゼルチニブ併用患者に対して、投与開始後4カ月間											
有効性評価													
CT又はMRIによる腫瘍の画像検査 ^{*10}	●	ランダム化から6週間(+1週間)後、最初の18カ月間は6週(±1週)ごと、その後は12週(±1週)ごと、胸部、腹部、骨盤部、及びその他の疾患部位の疾患評価。同意説明文書署名前かつランダム化前28日以内に標準治療の一環として取得した画像は、パラメータが画像検査マニュアルの要件を満たす場合、スクリーニング評価に使用してもよい。											
脳MRI	●	ベースライン時に脳転移が認められ、非標的病変として追跡中の場合は6週ごとに実施し、ベースライン時に脳転移が認められない場合は臨床的に必要な場合のみ実施する。											
生存/疾患状態											●		
次の抗癌剤治療 ^{*11}											●		

注意事項
治療の流れと確認事項
投与開始前の患者・家族への
事前説明

投与前の準備

の確認事項
投与中・投与開始後検査項目
臨床試験の
スケジュールとその対策
注意すべき副作用と

副作用一覧

試験のフェーズ	スクリーニング期	投与期(28日/サイクル)								投与終了時 ^b	追跡調査期 (来院/電話 ^{*1})	
		サイクル1				サイクル2		サイクル3 以降				
サイクル内日数		1	2 ^{*2}	8	15	22	1	15	1	15	最終投与 30日後	最終投与後 又はPD後12週ごと
治験実施中の被験者に対する調査												
前治療/併用療法							● ^{*12}					
有害事象 ^{*13}							●					

各国／地域の該当する法規において、試料の分析及び保管はその国／地域で実施することが規定されている場合はこれに従う。

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、PD=疾患進行

※1: 安全性の懸念がない被験者については、遠隔医療での来院(電話又はビデオ会議で行われる)を可とする。

※2: 1サイクル目2日目の来院及び1サイクル目2日目で規定された全手順は1サイクル目1及び2日目に分割でアミバンタマブの静脈内投与を受ける被験者のみが該当する。

※3: HIV、HBV及びHCV(全被験者)。HIV陽性が確認されている被験者のみHIVウイルス量及びCD4カウント。

※4: スクリーニング時には血清検査が必要；それ以外の全ての時点では尿検査を使用してもよい。各サイクルの1日目の前72時間以内又は月1回のいずれか頻度の高い方で検査する。

※5: 細隙灯検査、眼底検査、及び視力検査を含む。

※6: 臨床的に必要な場合、罹患器官及び他の身体系の症状に関する身体所見を行い、臨床的に重大な異常を有害事象として報告する。各サイクルの1日目に体重を記録する。静脈血栓塞栓症の初期症状及び徵候を評価する。四肢の集中的な身体診察及び呼吸状態の評価(パルスオキシメトリ等)を実施する。

※7: 心拍数、血圧、体温、酸素飽和度。アミバンタマブの静脈内投与を受ける被験者については、アミバンタマブ投与前30分以内、アミバンタマブ投与中30分(±5分)ごと、投与終了時(±5分)にバイタルサインを測定する。

※8: 心電図はスクリーニング時に1回測定。結果に異常が認められた場合、心電図を3回測定して確認する。

※9: 治療開始後4カ月間の抗凝固薬の予防投与を推奨する。NCCN guidelines Version 1.2022 Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Section VTE-B for examples of prophylactic-dose anticoagulants in ambulatory cancer patientsを参照。

※10: PDまで継続する。PD前に投与を中止した被験者は、PDが確認されるまで腫瘍の画像検査を継続する。被験者がPD前に新しい抗癌剤治療を開始する場合、新しい治療の開始前に腫瘍の画像検査を実施する。PDが確認され記録された後にも被験者が治験薬の投与を受ける場合、予定どおり疾患評価を継続する。

※11: 治療の種類、開始日、及び中止日に関する情報を収集する。

※12: ランダム化の最大28日前から治験薬最終投与30日後(又は以後の全身抗癌治療の開始、いずれか早い方)まで、また治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象がある場合は、治験薬の最終投与後30日を超えて、事象の回復、又は次の抗癌剤治療の開始まで、投与した全ての処方箋薬及び市販薬を記録する。Grade 3又は4の治験薬に関連すると判断された有害事象が発現した被験者では、当該有害事象の追跡調査の終了まで、併用療法を記録する。

※13: 同意説明文書への署名から治験薬最終投与30日後まで(又は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日を超えて)継続する。

2. 検査項目

28ページをご参照ください

注意すべき副作用とその対策

リブロファズ[®]及びラズクルーズ[®]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。

	リブロファズ [®] 安全性検討事項	ラズクルーズ [®] 安全性検討事項
Infusion reaction	重要な特定されたリスク	—
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
静脈血栓塞栓症	重要な特定されたリスク (ラズクルーズ [®] 併用時)	重要な特定されたリスク (リブロファズ [®] 併用時)
	重要な潜在的リスク (ラズクルーズ [®] 併用時を除く)	重要な潜在的リスク (リブロファズ [®] 併用時を除く)
動脈血栓塞栓症	重要な潜在的リスク (ラズクルーズ [®] 併用時)	重要な潜在的リスク (リブロファズ [®] 併用時)
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
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
肝機能障害	—	重要な特定されたリスク
体液貯留	重要な特定されたリスク	—
心不全	—	重要な特定されたリスク
角膜障害	—	重要な潜在的リスク
重度の肝機能障害患者への使用	—	重要な潜在的リスク
胚・胎児毒性	重要な潜在的リスク	重要な潜在的リスク

本適正使用ガイド内で紹介しているPALOMA-3試験の概要は以下のとおりです。

試験名	投与群	治験治療薬・用量	試験対象集団
PALOMA-3	Ami-SC+Laz Q2W	Ami-SC : 1,600mg(体重80kg未満) 又は2,240mg(体重80kg以上)を、 サイクル1のみQW、サイクル2以降 Q2Wで腹部皮下投与 Laz : 240mgを1日1回経口投与	<ul style="list-style-type: none"> EGFR遺伝子エクソン19欠失変異又 はエクソン21 L858R変異陽性 オシメルチニブ(又は承認されたその 他の第3世代EGFR-TKI)及び化学療 法後(3次治療)
	Ami-IV+Laz Q2W (対照群)	Ami-IV : 1,050mg(体重80kg未満)又 は1,400mg(体重80kg以上)を、サイク ル1のみQW、サイクル2以降Q2Wで 点滴静注 Laz : 240mgを1日1回経口投与	

Ami-SC+Laz : リプロファズ[®]・ラズクルーズ[®]併用療法、Ami-IV+Laz : ライブリバント[®]・ラズクルーズ[®]併用療法、QW : 1週ごと、Q2W : 2週ごと

① Infusion reaction

リブロファズ®

(1) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)¹⁾◆ Infusion reactionの発現割合¹⁾

全体集団

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=206)		Ami-IV+Laz群(n=210)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
Infusion reaction ^{※1}	27(13.1%)	1(0.5%)	139(66.2%)	8(3.8%)
注入に伴う反応	27(13.1%)	1(0.5%)	139(66.2%)	8(3.8%)
蕁麻疹	1(0.5%)	0	2(1.0%)	0

例数(%)を示す

・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

※1: Ami-SC+Laz群で報告されたinfusion reactionは皮下投与に関連する全身反応とみなした。MedDRA PTの「注入に伴う反応」、「蕁麻疹」、「注入部位蕁麻疹」、「免疫グロブリン療法アレルギー」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「交差感受性反応」、「薬物過敏症」、「過敏症」、「血清病」、「血清病様反応」、「全身免疫活性化」、「1型過敏症」、「2型過敏症」、「4型過敏症」、「3型免疫複合体型反応」、「薬疹」及び「輸注関連過敏反応」を集計した。

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日: 2024年4月16日)

日本人集団

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=26)		Ami-IV+Laz群(n=30)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
Infusion reaction ^{※1}	4(15.4%)	0	18(60.0%)	1(3.3%)
注入に伴う反応	4(15.4%)	0	18(60.0%)	1(3.3%)

例数(%)を示す

・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

※1: Ami-SC+Laz群で報告されたinfusion reactionは皮下投与に関連する全身反応とみなした

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日: 2024年4月16日)

(2) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)¹⁾

◆ Infusion reactionの発現時期¹⁾

全体集団

	Ami-SC+Laz群(n=206)	Ami-IV+Laz群(n=210)
発現例数	27	139
初回発現までの期間中央値(範囲)、日	1.0(1~305)	1.0(1~469)

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日: 2024年4月16日)

日本人集団

	Ami-SC+Laz群(n=26)	Ami-IV+Laz群(n=30)
発現例数	4	18
初回発現までの期間中央値(範囲)、日	57.0(1~267)	1.0(1~191)

MedDRA Version 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／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(61186372NSC3004試験) (承認時評価資料)

(3)回復までの期間

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)¹⁾

◆ Infusion reactionの持続時間¹⁾

全体集団

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=206)		Ami-IV+Laz群(n=210)	
	例数	持続時間、分 中央値(範囲)	例数	持続時間、分 中央値(範囲)
Infusion reaction	27	124.0(15~600)	139	68.0(0~3,013)

・日付や時刻の推定値は期間の要約から除外した

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日:2024年4月16日)

日本人集団

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=26)		Ami-IV+Laz群(n=30)	
	例数	持続時間、分 中央値(範囲)	例数	持続時間、分 中央値(範囲)
Infusion reaction	4	139.0(18~381)	18	63.5(4~3,013)

・日付や時刻の推定値は期間の要約から除外した

・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

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日:2024年4月16日)

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
検査スケジュールと

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

1) 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(61186372NSC3004試験)(承認時評価資料)

(4) 発現時の対処法

◆ リブロファズ[®]の用量調節と対処法

33ページをご参照ください

参考

CTCAEにおけるGrading

リブロファズ[®]の電子添文はNCI-CTCAE v5.0に準じています。

34ページをご参照ください

参考

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)における対処法¹⁾

本試験において、注入に伴う反応(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ました。

注入に伴う反応は、アミバンタマブ投与中、主に1サイクル目1日目の初回曝露時に、概して投与後最初の90分以内に認められることが多い。infusion reactionの多くはGrade 1又は2である。ここに示したガイダンスは、初回投与時におけるアミバンタマブ(Ami-IV及びAmi-SC)の安全な投与に関するものである。

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、及び酸素飽和度の測定を含める。1サイクル目1日目のみ、Ami-SC投与群の被験者は観察のためアミバンタマブ投与後少なくとも4時間は施設内に残る。Ami-IV投与群被験者については、4時間の注入時間は観察に十分であるとみなすため、追加の観察時間は不要である。特に初回投与時(1サイクル目1日目及び分割投与の場合は2日目)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、潮紅等)、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が発現しても以降のアミバンタマブ投与は可能であることを指導する。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Gradeのinfusion reactionが起きないようにするために、以下の表に示すとおり実施中の治験薬投与を全て直ちに中断する。

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剤、静脈内投与のコルチコステロイド等の薬剤、酸素、吸引装置を含む気道確保器具、除細動器等の医療機器)をすぐ利用できるようにしておかねばならない。

◆ Infusion reactionの予防：前投与薬

36ページをご参照ください

1) 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(61186372NSC3004試験) (承認時評価資料)

◆ Infusion reactionの予防：後投与薬

臨床的に必要な場合は、治験責任(分担)医師の判断で、任意のアミバンタマブ後に投与する薬剤を処方し、投与後最長48時間継続してもよい(表1)。

表1：アミバンタマブの後投与薬(全群)

薬剤	用量	投与経路	投与の指示	サイクル/日
任意の後投与薬 ^{※1}				
副腎皮質ホルモン剤	デキサメタゾン10mg 又は同等なコルチコステロイド	IV又は経口	臨床的に必要な場合	いずれも
抗ヒスタミン剤	ジフェンヒドラミン25～50mg 又は同等薬	IV又は経口	臨床的に必要な場合	いずれも
解熱剤	パラセタモール(アセトアミノフェン) 650～1,000mg	IV又は経口	臨床的に必要な場合	いずれも
鎮痛剤	メペリジン(ペチジン)25～100mg	IV又は経口	臨床的に必要な場合	いずれも
制吐剤	オンダンセトロン8～16mg 又は同等薬	IV	臨床的に必要な場合	いずれも
	オンダンセトロン8mg 又は同等薬	経口		

※1：任意の薬剤は、臨床的に必要な場合は、予防的に使用できる。本表に示した薬剤が現地で入手できない場合は、国・地域のガイドラインに従って同様な薬剤及び用量を代わりに投与してよい。

◆ Infusion reactionの治療

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、35ページの表1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(Ami-SC投与群では1サイクル目1日目並びにAmi-IV投与群では1サイクル目1日目及び2日目)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止を考慮する。全てのGrade 3又は4のinfusion reactionは24時間以内にメディカルモニターに報告する。

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
検査スケジュールと

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

参考

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3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-SC+Laz群及びAmi-IV+Laz群で、それぞれ任意追加する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。

任意の前投与薬	投与した患者の割合	
	Ami-SC+Laz群	Ami-IV+Laz群
H ₂ 受容体拮抗剤	22.3%	31.0%
制吐剤	32.0%	42.4%

(5)患者指導のポイント(初回投与直前の指導)

37ページをご参照ください

1) 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(61186372NSC3004試験) (承認時評価資料)

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
検査スケジュールと
検査項目

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

② 間質性肺疾患

リブロファズ®

ラズクルーズ®

(1) 早期発見のための注意事項

38ページをご参照ください

(2) リブロファズ®とラズクルーズ®投与時の注意

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。

38ページをご参照ください

(3) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)¹⁾

◆ 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-SC+Laz群(n=206)		Ami-IV+Laz群(n=210)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
間質性肺疾患 ^{*1}	15(7.3%)	8(3.9%)	10(4.8%)	3(1.4%)
肺臓炎	9(4.4%)	6(2.9%)	7(3.3%)	3(1.4%)
間質性肺疾患	4(1.9%)	2(1.0%)	1(0.5%)	0
肺陰影	2(1.0%)	0	2(1.0%)	0
放射線肺臓炎	1(0.5%)	0	0	0

例数(%)を示す

・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

*1 MedDRA SMQの「間質性肺疾患(狭域)」に該当する事象を集計した

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日: 2024年4月16日)

日本人集団

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=26)		Ami-IV+Laz群(n=30)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
間質性肺疾患	3(11.5%)	2(7.7%)	1(3.3%)	0
間質性肺疾患	2(7.7%)	1(3.8%)	0	0
肺臓炎	1(3.8%)	1(3.8%)	1(3.3%)	0

例数(%)を示す

・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

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日: 2024年4月16日)

(4) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)¹⁾

◆ 肺臓炎/間質性肺疾患の発現時期

全体集団

	Ami-SC+Laz群(n=206)	Ami-IV+Laz群(n=210)
発現例数	15	10
初回発現までの期間中央値(範囲)、日	85.0(10~253)	105.0(8~454)

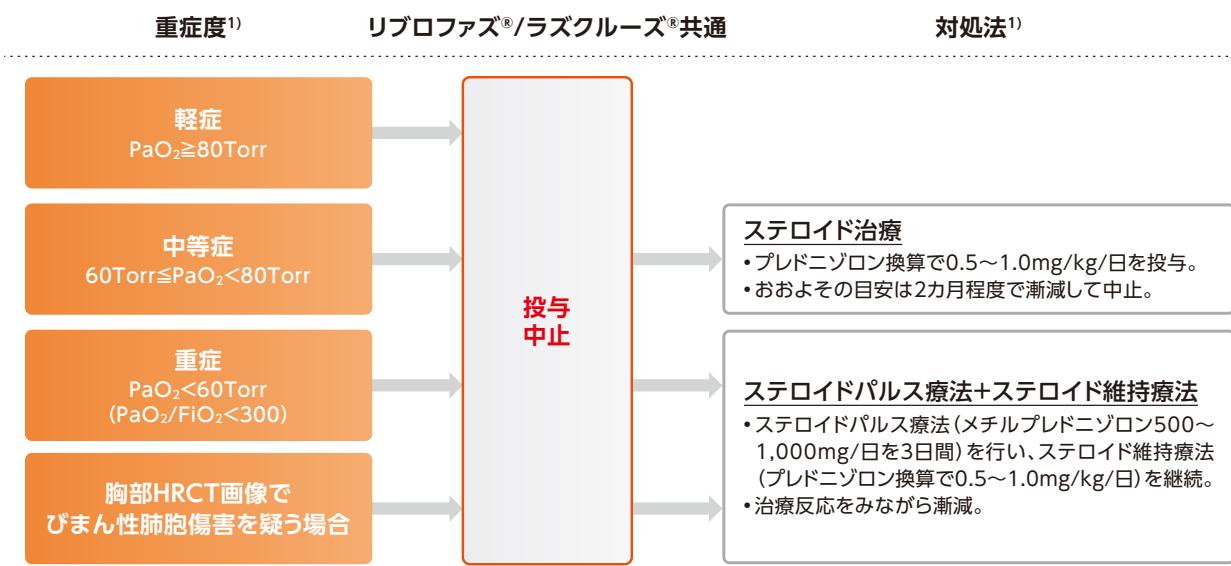
MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日: 2024年4月16日)

1) 社内資料:アミバンタマブ/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(61186372NSC3004試験)(承認時評価資料)

(5) 発現時の対処法

リブロファズ®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。



リブロファズ®電子添文及びラズクルーズ®電子添文及び資料¹⁾より作成

参考

CTCAEにおけるGrading

リブロファズ®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。

41ページをご参考ください

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; 47-48.

参考

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)における対処法¹⁾

本試験において肺毒性の疑いが認められた場合の対処法は、以下のように設定されていました。

NSCLCを有する被験者には、疾患の進行、肺塞栓症、感染性肺炎、及びまれであるが治験薬に関連した間質性肺疾患/肺臓炎等の、肺機能に影響を与える複数の有害事象のリスクがある。被験者の呼吸状態を(聴診を実施する等により)各来院時に評価する。肺の放射線画像の変化を含め、呼吸状態に臨床的に重要な何らかの変化が生じた場合は、適切な治療を開始し早期間質性肺疾患/肺臓炎を除外するため、国・地域の診療/ガイドラインに従って病因を検討する。間質性肺疾患/肺臓炎を含む、新たな肺症状又は呼吸器症状の増悪(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、治験薬を休薬し、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、心原性浮腫等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を評価する焦点を絞った詳細な病歴聴取
- ・聴診、視診、触診、打診を含む集中的な身体診察、及びバイタルサインの十分な評価(パルスオキシメーターを使用)
- ・胸部X線又は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、SARS-CoV-2検査及びより広範なウイルスパネル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

Gradeを問わず間質性肺疾患/肺臓炎が記録された場合、治験薬を休薬し、メディカルモニターに連絡する。関連する放射線画像及び報告書を治験依頼者に提出する。肺臓炎(Grade 2以上)の症状を有する被験者には、治験薬を休薬するとともに、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。間質性肺疾患/肺臓炎と確定された場合、治験薬を中止する。間質性肺疾患/肺臓炎と診断されない場合は、治験薬を再開してもよい。

(6)患者指導のポイント

43ページをご参照ください

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
検査スケジュールと
検査項目注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

1) 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(61186372NSC3004試験)(承認時評価資料)

③ 静脈血栓塞栓症

リブロファズ®

ラズクルース®

(1) 早期発見のための注意事項

リスク因子、深部静脈血栓症の診断手順、急性肺血栓塞栓症の診断手順は、56～58ページをご参照ください。

リブロファズ®・ラズクルース®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(パルスオキシメトリ等)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。

◆ リブロファズ®・ラズクルース®投与開始前の確認

静脈血栓塞栓症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。

(2) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)

◆ 静脈血栓塞栓症に関する有害事象の発現割合¹⁾

全体集団

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=206)		Ami-IV+Laz群(n=210)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
静脈血栓塞栓症に関する有害事象	24(11.7%)	3(1.5%)	37(17.6%)	10(4.8%)
深部静脈血栓症	8(3.9%)	0	13(6.2%)	1(0.5%)
肺塞栓症	8(3.9%)	2(1.0%)	14(6.7%)	7(3.3%)
静脈塞栓症	3(1.5%)	0	3(1.4%)	0
四肢静脈血栓症	3(1.5%)	0	6(2.9%)	1(0.5%)
塞栓症	2(1.0%)	0	3(1.4%)	0
血栓症	2(1.0%)	0	1(0.5%)	0
鎖骨下静脈血栓症	1(0.5%)	0	0	0
表在性静脈血栓症	1(0.5%)	0	0	0
上大静脈症候群	1(0.5%)	0	0	0
静脈血栓症	1(0.5%)	1(0.5%)	3(1.4%)	1(0.5%)
肺梗塞	0	0	1(0.5%)	1(0.5%)

例数(%)を示す

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日: 2024年4月16日)

日本人集団

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=26)		Ami-IV+Laz群(n=30)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
静脈血栓塞栓症に関する有害事象	3(11.5%)	0	5(16.7%)	2(6.7%)
深部静脈血栓症	1(3.8%)	0	1(3.3%)	0
塞栓症	1(3.8%)	0	2(6.7%)	0
肺塞栓症	1(3.8%)	0	2(6.7%)	1(3.3%)
血栓症	1(3.8%)	0	0	0
肺梗塞	0	0	1(3.3%)	1(3.3%)
四肢静脈血栓症	0	0	1(3.3%)	1(3.3%)

例数(%)を示す

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日: 2024年4月16日)

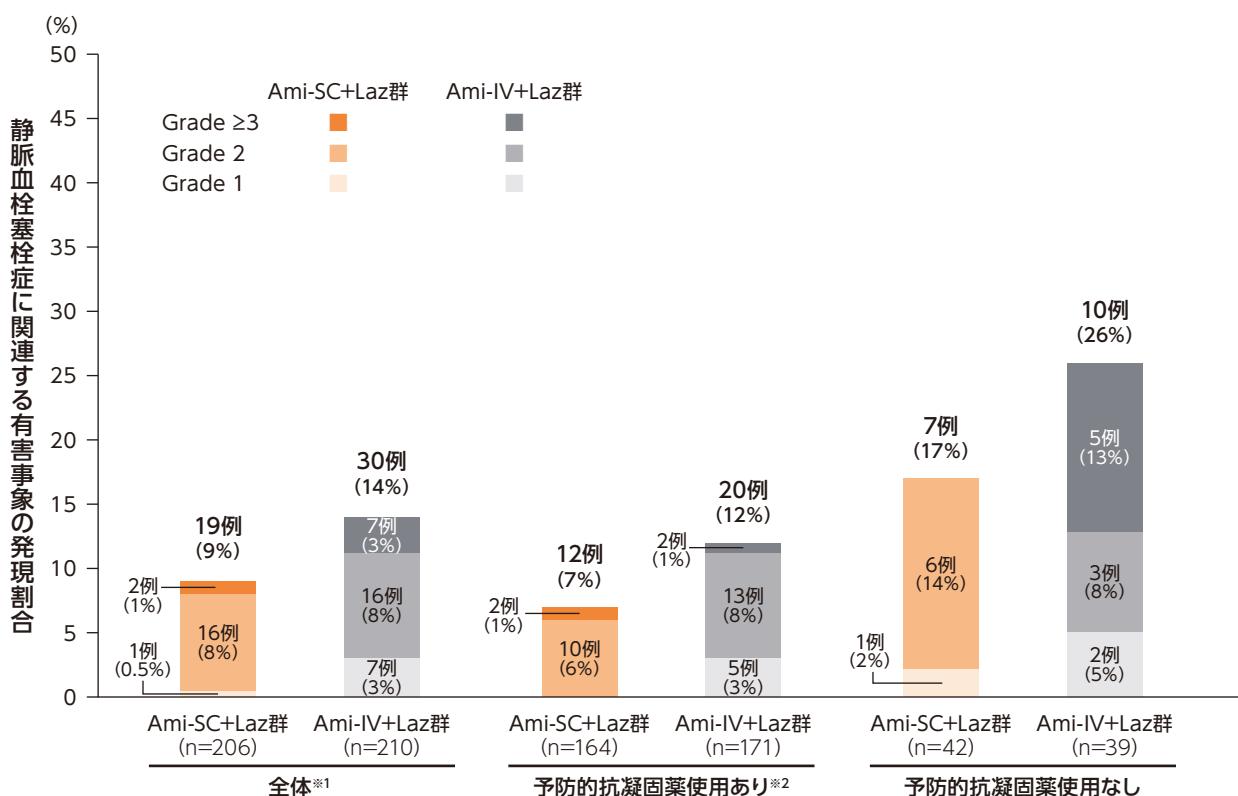
1) 社内資料: アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用療法の非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(61186372NSC3004試験) (承認時評価資料)

◆ 静脈血栓塞栓症に関連する有害事象と予防的抗凝固薬の関係
(データカットオフ日: 2024年1月3日)¹⁾

全体集団

有害事象	Ami-SC+Laz群			Ami-IV+Laz群		
	全体 ^{※1} (n=206)	予防的抗凝固薬 使用あり ^{※2} (n=164)	予防的抗凝固薬 使用なし (n=42)	全体 ^{※1} (n=210)	予防的抗凝固薬 使用あり ^{※2} (n=171)	予防的抗凝固薬 使用なし (n=39)
静脈血栓塞栓症に関連する有害事象	19(9%)	12(7%)	7(17%)	30(14%)	20(12%)	10(26%)
肺塞栓症	6(3%)	4(2%)	2(5%)	9(4%)	6(4%)	3(8%)
深部静脈血栓症	5(2%)	3(2%)	2(5%)	11(5%)	8(5%)	3(8%)
静脈塞栓症	3(1%)	2(1%)	1(2%)	3(1%)	2(1%)	1(3%)
四肢静脈血栓症	3(1%)	3(2%)	0	3(1%)	1(0.6%)	2(5%)
塞栓症	2(1%)	1(0.6%)	1(2%)	3(1%)	2(1%)	1(3%)
血栓症	2(1%)	1(0.6%)	1(2%)	1(0.5%)	1(0.6%)	0
鎖骨下静脈血栓症	1(0.5%)	1(0.6%)	0	0	0	0
表在性静脈血栓症	1(0.5%)	0	1(2%)	0	0	0
肺梗塞	0	0	0	1(0.5%)	0	1(3%)
静脈血栓症	0	0	0	3(1%)	2(1%)	1(3%)

例数(%)を示す

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日: 2024年1月3日)

※1 少なくとも1回は治験薬を投与された患者が含まれる

※2 治療開始(1サイクル目の第1日目)前または当日から3日以内に抗凝固薬を開始し、その後、病勢進行、死亡、試験からの離脱、VTEの発現、又は5サイクル目の第1日目まで中断することなく使用を継続した患者を示す

適正使用に関する
お願い治療の流れと
注意事項確認事項
投与開始前の患者・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
検査スケジュールと注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

(3) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)¹⁾

◆ 静脈血栓塞栓症の発現時期

全体集団

	Ami-SC+Laz群(n=206)	Ami-IV+Laz群(n=210)
発現例数	24	37
初回発現までの期間中央値(範囲)、日	114.0(17~390)	117.0(12~325)

MedDRA Version 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／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(61186372NSC3004 試験) (承認時評価資料)

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
検査項目注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

(4) 抗凝固薬の予防投与について

リブロファズ®とラズクルーズ®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カ月間は、アピキサバン1回2.5mgを1日2回、経口投与してください。

※ 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)では、リブロファズ®及びラズクルーズ®の併用投与を受ける全患者には、併用投与の最初の4カ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「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の管理」及び「国際共同第Ⅲ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2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。

	リブロファズ®	ラズクルーズ®
7. 用法及び用量 に関する注意 (抜粋)	7.2 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]	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]
8. 重要な基本的 注意(抜粋)	リブロファズ®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、7.2、9.1.2、11.1.4参考(リブロファズ®)] [1.4、7.1、9.1.2、11.1.2参考(ラズクルーズ®)]	

リブロファズ®電子添文及びラズクルーズ®電子添文

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) (HR0.41; 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.

参考

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の管理¹⁾

本試験(国際共同第Ⅲ相試験[NSC3004試験、PALOMA-3試験])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等)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^{*1}

【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】

- － 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}
- － 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等)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治験薬投与を中断する。回復後は、治験責任(分担)医師の判断で投与を再開できる
- － 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とおりでした。

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

抗凝固薬の種類	Ami-SC+Laz群(n=206)	Ami-IV+Laz群(n=210)
全ての抗凝固薬	188(91.3%)	198(94.3%)
直接Xa因子阻害薬	137(66.5%)	151(71.9%)
ヘパリン	75(36.4%)	76(36.2%)
ヘパリン以外の血小板凝集阻害薬	3(1.5%)	3(1.4%)
他の抗凝固薬	1(0.5%)	3(1.4%)
酵素薬	0	2(1.0%)
直接トロンビン阻害薬	0	1(0.5%)
ビタミンK拮抗薬	0	1(0.5%)

例数(%)を示す

1) 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(61186372NSC3004試験)(承認時評価資料)

参考

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

予防的抗凝固薬別、出血に関連する有害事象の発現割合(Ami-SC+Laz群)

全体集団

出血関連有害事象 ^{※1}	全体 (n=206)	予防的抗凝固薬使用				予防的抗凝固薬使用なし (n=42)
		リバーコキサバン (n=89)	アピキサバン (n=38)	エドキサバン (n=7)	その他の抗凝固薬 (n=49)	
全Grade	49(23.8%)	24(27.0%)	15(39.5%)	4(57.1%)	6(12.2%)	5(11.9%)
≥Grade 3	4(1.9%)	1(1.1%)	2(5.3%)	0	0	1(2.4%)
Grade 5	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	2(1.0%)	1(1.1%)	1(2.6%)	0	0	0
治療中止に至った有害事象	1(0.5%)	0	1(2.6%)	0	0	0

例数(%)を示す

日本人集団

出血関連有害事象 ^{※1}	全体 (n=26)	予防的抗凝固薬使用				予防的抗凝固薬使用なし (n=19)
		リバーコキサバン (n=1)	アピキサバン (n=1)	エドキサバン (n=5)	その他の抗凝固薬 (n=0)	
全Grade	4(15.4%)	0	1(100.0%)	2(40.0%)	—	1(5.3%)
≥Grade 3	0	0	0	0	—	0
Grade 5	0	0	0	0	—	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	—	0
治療中止に至った有害事象	0	0	0	0	—	0

例数(%)を示す

※1:出血に関連する用語に基づく(検査室に関連する用語は除く)

参考

アピキサバン薬物動態の国内外の差について(AMPLIFY-J試験)²⁾

AMPLIFY-J試験で得られた日本人VTE患者のデータを追加した解析データセットを用い、民族間差について検討したところ、見かけのクリアランス(CL/F)は非アジア人と比較して、日本人で25.8%、その他アジア人では18.2%低下すると推定された。典型的な日本人VTE患者では、典型的な非アジア人VTE患者と比べて、AUC_{ss}及びC_{max}はそれぞれ1.50及び1.42倍になると推定され、アジア人では非アジア人よりもクリアランスが低値を示す傾向にある(下表)。

母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション(AMPLIFY-J試験)

		日本人患者典型例 (66歳、体重64kg、CL _{CR} 80mL/min)	非アジア人患者典型例 (60歳、体重85kg、CL _{CR} 100mL/min)
アピキサバン 10mg・BID投与	AUC _{ss} (ng·h/mL)	6,462	4,305
	C _{max} (ng/mL)	335.8	236.3
アピキサバン 5mg・BID投与	AUC _{ss} (ng·h/mL)	3,409	2,271
	C _{max} (ng/mL)	177.1	124.7

1) 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(61186372NSC3004試験) (承認時評価資料)

2) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構:アピキサバン審査報告書平成27年11月13日

https://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20151210001/670605000_22400AMX01496_A100_1.pdf [2025年8月閲覧]

(5) 発現時の対処法

リブロファズ[®]とラズクルーズ[®]の用量調節と対処法

投与により静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。

状況	リブロファズ [®]	ラズクルーズ [®]	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、線溶療法等)。
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	中止	中止 医師の判断により、同じ用量で継続も可	

リブロファズ[®]電子添文及びラズクルーズ[®]電子添文及び資料¹⁾より作成

参考

CTCAEにおけるGrading

リブロファズ[®]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。
62ページをご参照ください

(6) 患者指導のポイント

63~64ページをご参照ください

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月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f57.pdf> [2025年8月閲覧]

④ 動脈血栓塞栓症

リブロファス[®]ラズクルース[®]

(1) 早期発見のための注意事項

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等の検査(ただしCTでは発症間もな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、血液検査等

● 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、高尿酸血症等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、β2GPI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等)陽性の患者、高リポ蛋白a血症、高ホモシスティン血症の患者では、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、β2GPI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等)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、呼吸器内科等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。

(2) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)³⁾

◆ 動脈血栓塞栓症に関連する事象の発現割合(Ami-SC+Laz群で1例以上発現している事象)³⁾

全体集団

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=206)		Ami-IV+Laz群(n=210)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
動脈血栓塞栓症に関連する事象 ^{*1}	2(1.0%)	2(1.0%)	7(3.3%)	3(1.4%)
急性心筋梗塞	1(0.5%)	1(0.5%)	2(1.0%)	1(0.5%)
虚血性脳卒中	1(0.5%)	1(0.5%)	0	0

例数(%)を示す

・ 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

*1 MedDRA SMQの「動脈の塞栓および血栓(狭域)」に該当する事象を集計した

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日: 2024年4月16日)

日本人集団

日本人集団において、いずれの群でも動脈血栓塞栓症に関連する有害事象は認められませんでした。

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.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f57.pdf>[2025年8月閲覧]

2) 山下侑吾. 血栓止血誌. 2023; 34(5): 572-578.

3) 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(61186372NSC3004試験)(承認時評価資料)

(3) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)¹⁾

◆ 動脈血栓塞栓症の発現時期

全体集團

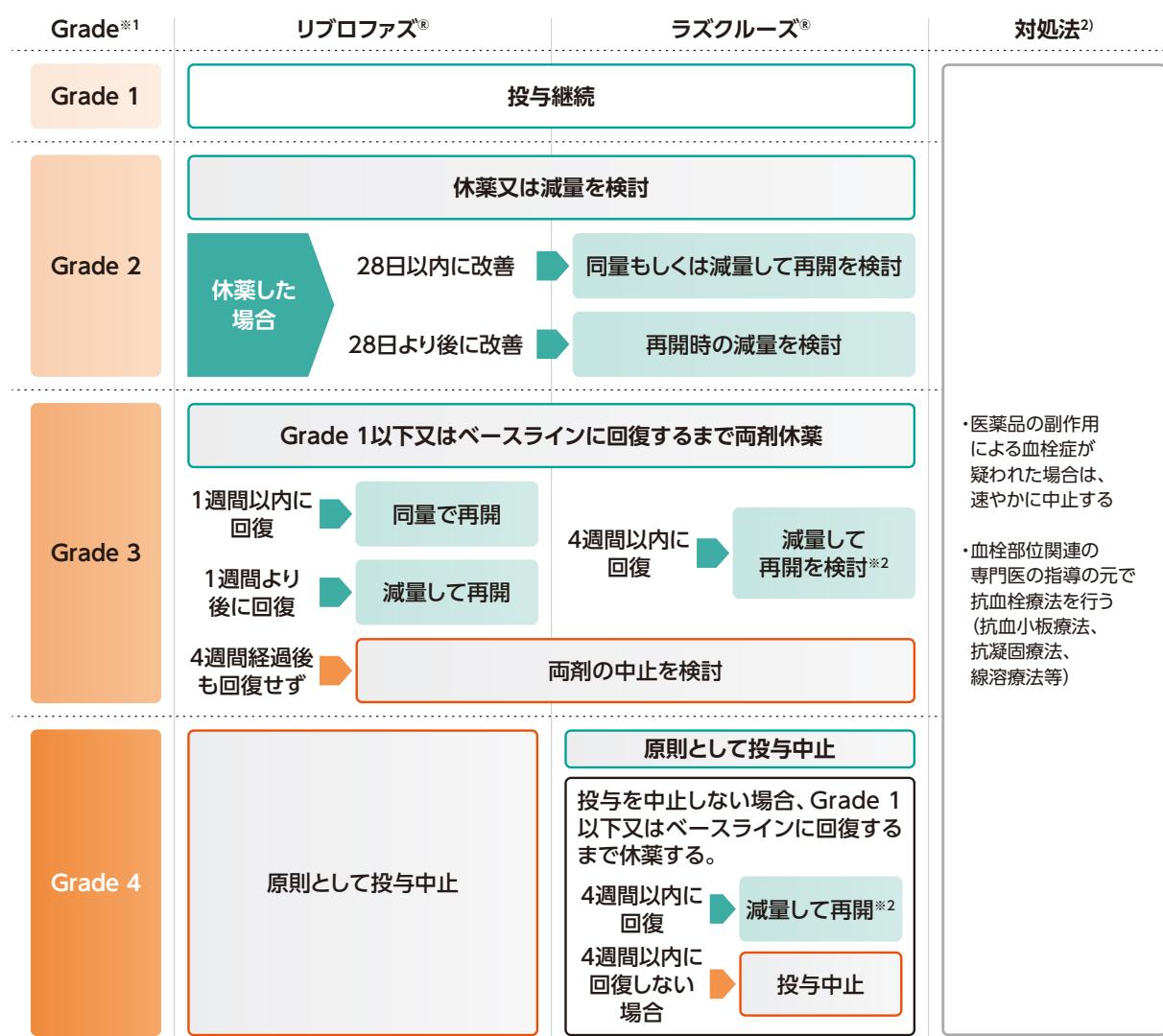
	Ami-SC+Laz群(n=206)	Ami-IV+Laz群(n=210)
発現例数	2	7
初回発現までの期間中央値(範囲)、日	181.0(63~299)	108.0(37~327)

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日: 2024年4月16日)

(4) 発現時の対処法

リブロファズ[®]とラズクルーズ[®]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。



リブロファズ[®]電子添文及びラズクルーズ[®]電子添文及び資料²⁾より作成

減量については本冊子「副作用発現時のリプロファズ[®]とラズクルーズ[®]の減量について」の項参照。

※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[®]を再開した後にリブロファズ[®]を減量して投与を再開する。

1) 社内資料：アミバンタマブ／ラザ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(61186372NSC3004試験)（承認時評価資料）

2) 厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニフェスト、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)

[\[2025年8月閲覧\]](https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f57.pdf)

参考

CTCAEにおけるGrading

リブロファズ®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
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

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
検査スケジュールと

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

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/> [2025年8月閲覧]

(5) 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、リブロファズ[®]・ラズクルーズ[®]併用療法を開始する際、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
- 嘶りにくい
- 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月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f57.pdf> [2025年8月閲覧]

⑤ 重度の皮膚障害

リブロファス[®]ラズクルーズ[®]

(1) 発症機序と発現時期(爪巣炎を含む皮膚障害)

44ページをご参照ください

(2) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)¹⁾(爪巣炎を含む皮膚障害)

◆ 皮膚障害(爪巣炎を含む)に関連する有害事象の発現割合 (Ami-SC+Laz群で10%以上に発現した事象)¹⁾

全体集団

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=206)		Ami-IV+Laz群(n=210)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
皮膚障害に関連する有害事象 ^{※1}	176(85.4%)	41(19.9%)	186(88.6%)	31(14.8%)
爪巣炎	116(56.3%)	8(3.9%)	112(53.3%)	6(2.9%)
発疹	96(46.6%)	10(4.9%)	93(44.3%)	9(4.3%)
ざ瘡様皮膚炎	67(32.5%)	21(10.2%)	71(33.8%)	15(7.1%)
そう痒症	35(17.0%)	0	26(12.4%)	0
皮膚乾燥	24(11.7%)	0	25(11.9%)	0

例数(%)を示す

・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
※1 MedDRA SOCの「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象、及びMedDRA PTの「爪巣炎」に該当する事象を集計した

MedDRA Version 25.1

(データカットオフ日：2024年4月16日)

日本人集団

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=26)		Ami-IV+Laz群(n=30)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
皮膚障害に関連する有害事象	26(100.0%)	8(30.8%)	29(96.7%)	4(13.3%)
ざ瘡様皮膚炎	19(73.1%)	7(26.9%)	13(43.3%)	1(3.3%)
爪巣炎	18(69.2%)	1(3.8%)	17(56.7%)	0
発疹	9(34.6%)	0	12(40.0%)	3(10.0%)
皮膚乾燥	8(30.8%)	0	2(6.7%)	0

例数(%)を示す

・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

MedDRA Version 25.1

(データカットオフ日：2024年4月16日)

(3) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)¹⁾(爪巣炎を含む皮膚障害)

◆ 皮膚障害の発現時期

全体集団

	Ami-SC+Laz群(n=206)	Ami-IV+Laz群(n=210)
発現例数	176	186
初回発現までの期間中央値(範囲)、日	72.5(1~458)	54.0(1~418)

MedDRA Version 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/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(61186372NSC3004試験)(承認時評価資料)

(4) 発現時の対処法(爪因炎を含む皮膚障害)

リブロファズ®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。

◆ 爪因炎を含む皮膚障害

Grade ^{*1}	リブロファズ®	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週間後に観察
Grade 3	<p>週1回の観察</p> <p>休薬</p> <p>2週間以内にGrade 2以下に回復</p> <p>2週間以内にGrade 2以下に回復しない</p>  減量を検討のうえ再開	<p>週1回の観察</p> <p>休薬</p> <p>2週間以内にGrade 2以下に回復</p> <p>2週間以内にGrade 2以下に回復しない</p>  減量を検討のうえ再開
Grade 4	中止	<p>週1回の観察</p> <p>休薬</p> <p>2週間以内にGrade 2以下に回復</p> <p>2週間以内にGrade 2以下に回復しない</p>  減量を検討のうえ再開
重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害		投与中止

リブロファズ®電子添文及びラズクルーズ®電子添文より作成

減量については本冊子「副作用発現時のリブロファズ®とラズクルーズ®の減量について」の項参照。

※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、リブロファズ®を先に減量する。

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⁾	適正使用に関する注意事項
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}		治療の流れと確認事項
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	投与開始前の確認事項
Grade 3			患者・家族への事前説明
Grade 4 (重度の水疱、水疱性又は剥脱性の皮膚障害を含む)	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}	スキンケア(保清・保湿・保護)	投与前の準備

※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等)。なお、ミノサイクリンは100mg/日、3カ月を目途に休薬もしくは間欠投与が望ましい。
間質性肺疾患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、アジスロマイシン等。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

◆ 爪団炎

Grade ^{※1}	対処法 ¹⁾	患者ケア ¹⁾	臨床試験の確認事項
Grade 1	ステロイド外用 (very strong)		検査項目
Grade 2	・ステロイド外用(strongest) ・抗菌薬内服 ^{※2}	改善なし ^{※3} 皮膚科専門医紹介	検査スケジュールと
Grade 3	皮膚科専門医紹介 血管拡張性肉芽腫 ・液体窒素療法 ・外科的処置等	スキンケア(保清・保湿・保護)	その対策

※1: Grade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)。

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.

◆ 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

Grade 2

・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

改善なし^{※2}

皮膚科専門医紹介

スキンケア
(保清・保湿・保護)

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: Grade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

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.

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
検査スケジュールと注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

参考**CTCAEにおけるGrading**リブロファズ[®]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。

49~50ページをご参照ください

参考**国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)及び国際共同第Ⅲ相試験
(NSC3004試験、PALOMA-3試験)における対処法**

50~52ページをご参照ください

参考**予防に関する推奨事項**

53ページをご参照ください

(5) 患者負担と指導目的

54ページをご参照ください

(6) セルフケア指導のポイント

54~55ページをご参照ください

⑥ 重度の下痢

リブロファズ®

ラズクルーズ®

(1) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)¹⁾

◆ 下痢の発現割合¹⁾

全体集団

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=206)		Ami-IV+Laz群(n=210)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
下痢 ^{※1}	45 (21.8%)	3 (1.5%)	40 (19.0%)	2 (1.0%)

例数(%)を示す

・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

※1 MedDRA PTの「下痢」に該当する事象を集計した

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日：2024年4月16日)

日本人集団

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=26)		Ami-IV+Laz群(n=30)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
下痢	9(34.6%)	2(7.7%)	8(26.7%)	1(3.3%)

例数(%)を示す

・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

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日：2024年4月16日)

(2) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)¹⁾

◆ 重度の下痢の発現時期

全体集団

	Ami-SC+Laz群(n=206)	Ami-IV+Laz群(n=210)
発現例数	45	40
初回発現までの期間中央値(範囲)、日	37.0(1~276)	18.5(1~338)

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日：2024年4月16日)

(3) 発現時の対処法

リブロファズ®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}	リブロファズ®	ラズクルーズ®	対処法 ¹⁾	適正使用に関するお願い
Grade 1	投与継続			治療の流れと確認事項
Grade 2	休薬又は減量を検討	28日以内に改善 ➡ 同量もしくは減量して再開を検討 28日より後に改善 ➡ 再開時の減量を検討		投与開始前の患者・家族への事前説明
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週間経過後も回復せず ➡ 両剤の中止を検討	4週間以内に回復 ➡ 減量して再開を検討 ^{※2}		止痢薬が使用されます。
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		投与前の準備と投与中の確認事項

リブロファズ®電子添文及びラズクルーズ®電子添文及び資料¹⁾より作成

減量については本冊子「副作用発現時のリブロファズ®とラズクルーズ®の減量について」の項参照。

※1: Grade1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®を再開した後にリブロファズ®を減量して投与を再開する。

参考

CTCAEにおけるGrading

リブロファズ®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。

67ページをご参照ください

参考

国際共同第II相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)及び国際共同第III相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)における対処法

68ページをご参照ください

適正使用に関するお願い

治療の流れと確認事項

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

投与中の確認事項

臨床試験の検査項目

注意すべき副作用とその対策

副作用一覧

(4) 患者指導の目的

69ページをご参照ください

(5) セルフケアと日常の工夫

69~70ページをご参照ください

⑦ 肝機能障害

ラズクルーズ[®]

(1) 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、問診等で全身倦怠感等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等)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等が、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、肝疾患有する患者では、薬物性肝障害が起きた場合、重症化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。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。

(2) 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。

◆ リブロファス[®]・ラズクルーズ[®]投与前の確認¹⁾

肝疾患有の有無、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等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、皮膚症状等ですが、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。

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
検査スケジュールと

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

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.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01_r01.pdf [2025年8月閲覧]

(3) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)¹⁾

◆ 肝機能障害に関連する有害事象の発現割合(Ami-SC+Laz群で5%以上に発現した事象)¹⁾

全体集団

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=206)		Ami-IV+Laz群(n=210)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
肝機能障害	119(57.8%)	18(8.7%)	113(53.8%)	20(9.5%)
低アルブミン血症	98(47.6%)	11(5.3%)	81(38.6%)	10(4.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	47(22.8%)	6(2.9%)	58(27.6%)	8(3.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	43(20.9%)	2(1.0%)	46(21.9%)	4(1.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	23(11.2%)	1(0.5%)	21(10.0%)	1(0.5%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	21(10.2%)	3(1.5%)	14(6.7%)	1(0.5%)
高ビリルビン血症	15(7.3%)	0	7(3.3%)	1(0.5%)

例数(%)を示す

・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

MedDRA Version 25.1

(データカットオフ日：2024年4月16日)

日本人集団

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=26)		Ami-IV+Laz群(n=30)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
肝機能障害	20(76.9%)	8(30.8%)	21(70.0%)	4(13.3%)
低アルブミン血症	18(69.2%)	6(23.1%)	19(63.3%)	3(10.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(23.1%)	0	5(16.7%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5(19.2%)	1(3.8%)	5(16.7%)	1(3.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(11.5%)	0	2(6.7%)	0

例数(%)を示す

・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

MedDRA Version 25.1

(データカットオフ日：2024年4月16日)

(4) 発現時の対処法

リブロファズ®とラズクルーズ®の用量調節と対処法

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}	リブロファズ®	ラズクルーズ®	対処法 ¹⁾
Grade 1	投与継続		
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を検討 28日より後に改善 → 再開時の減量を検討	副腎皮質 ステロイドの投与: プレドニン換算で 0.5-1mg/kg/日 急性肝不全 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)
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週間経過後も回復せず → 両剤の中止を検討	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 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	

リブロファズ®電子添文及びラズクルーズ®電子添文及び資料¹⁾より作成

減量については本冊子「副作用発現時のリブロファズ®とラズクルーズ®の減量について」の項参照。

※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®を再開した後にリブロファズ®を減量して投与を再開する。

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
スケジュールと

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

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.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01_r01.pdf [2025年8月閲覧]

参考**国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)及び国際共同第Ⅱ相試験(NSC2002試験、PALOMA-2試験)における対処法^{1,2)}**

上記試験において肝機能検査値異常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Grade 3以上の肝機能検査値異常が認められた場合は治験薬を休薬する。また、以下の基準に該当する場合、治験薬を休薬し、事象は24時間以内に治験依頼者に重篤な有害事象として報告する。

A) ALT又はAST $\geq 3 \times \text{ULN}$ (ベースライン値が正常範囲の被験者;ベースライン値が異常値であった被験者の場合、 $\geq 3 \times \text{ベースライン値}$)かつビリルビン $\geq 2 \times \text{ULN}$ (ベースライン値が正常範囲の被験者;ベースライン値が異常値であった被験者の場合、 $\geq 2 \times \text{ベースライン値}$)(>35%直接ビリルビン)。

・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) ALT又はAST $\geq 3 \times \text{ULN}$ (ベースライン値が正常範囲の被験者;ベースライン値が異常値であった被験者の場合、 $\geq 3 \times \text{ベースライン値}$)かつINRを測定した場合、INR > 1.5 。

C) 疲労、恶心、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%)等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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ (ベースライン値が正常範囲の被験者;ベースライン値が異常値であった被験者の場合、 $\geq 3 \times \text{ベースライン値}$)。

肝機能検査値異常のため治験薬の投与を休薬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「肝関連の安全性：追跡調査及び治験薬再投与に関するガイドライン」に示したとおり評価を行う。肝機能障害の他の原因が特定されない場合は、全ての治験薬を永続的に中止する。

●肝関連の安全性：追跡調査及び治験薬再投与に関するガイドラン**肝関連事象後の追跡調査の要件**

肝機能検査に基づく投与中止基準に該当する被験者に、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LDH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リングする
- ・臨床的状態を注意深くモニタリングする
- ・肝機能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、サプリメント、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
- ・CRF(又は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
 - エピスタイン・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、治験依頼者の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/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(61186372NSC3004試験)(承認時評価資料)

2) 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(61186372NSC2002試験)(承認時評価資料)

参考

CTCAEにおけるGrading

リブロファズ®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。

肝機能障害は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⁾

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肝不全	—	—	羽ばたき振戻； 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

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
検査スケジュールと
検査項目

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

(5) 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、リブロファズ[®]・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⁾。

＜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に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、リブロファズ[®]・ラズクルーズ[®]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、黄疸等
- 消化器症状：食欲不振、吐き気、嘔吐、腹痛等
- 皮膚症状：発疹、蕁麻疹、かゆみ等

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、胆汁うつ滞型薬物性肝障害、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.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01_r01.pdf [2025年8月閲覧]

⑧ 体液貯留

リブロファス[®]

(1) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)¹⁾

◆ 体液貯留(浮腫及び低アルブミン血症を含む)関連事象の発現割合¹⁾

全体集団(Ami-SC+Laz群で5例以上に発現した事象)¹⁾

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=206)		Ami-IV+Laz群(n=210)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
体液貯留(浮腫及び低アルブミン血症を含む) ^{※1}	132(64.1%)	19(9.2%)	125(59.5%)	12(5.7%)
低アルブミン血症	98(47.6%)	11(5.3%)	81(38.6%)	10(4.8%)
末梢性浮腫	60(29.1%)	6(2.9%)	65(31.0%)	1(0.5%)
胸水	8(3.9%)	3(1.5%)	9(4.3%)	0
浮腫	5(2.4%)	0	3(1.4%)	0

例数(%)を示す

・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

MedDRA Version 25.1

(データカットオフ日：2024年4月16日)

※1 体液貯留(浮腫及び低アルブミン血症を含む)として、MedDRA HLTの「全体液量増加」に該当する事象、

並びにMedDRA PTの「低アルブミン血症」、「血中アルブミン減少」、「浮腫」、「胸水」、「心嚢液貯留」及び「腹水」に該当する事象を集計した

日本人集団(Ami-SC+Laz群で1例以上に発現した事象)¹⁾

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=26)		Ami-IV+Laz群(n=30)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
体液貯留(浮腫及び低アルブミン血症を含む)	19(73.1%)	7(26.9%)	22(73.3%)	3(10.0%)
低アルブミン血症	18(69.2%)	6(23.1%)	19(63.3%)	3(10.0%)
末梢性浮腫	12(46.2%)	2(7.7%)	8(26.7%)	0
浮腫	1(3.8%)	0	2(6.7%)	0
胸水	1(3.8%)	0	0	0

例数(%)を示す

・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

MedDRA Version 25.1

(データカットオフ日：2024年4月16日)

(2) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)¹⁾

◆ 体液貯留の発現時期

全体集団

	Ami-SC+Laz群(n=206)	Ami-IV+Laz群(n=210)
発現例数	132	125
初回発現までの期間中央値(範囲)、日	91.0(3~435)	70.5(1~485)

MedDRA Version 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/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(61186372NSC3004試験)(承認時評価資料)

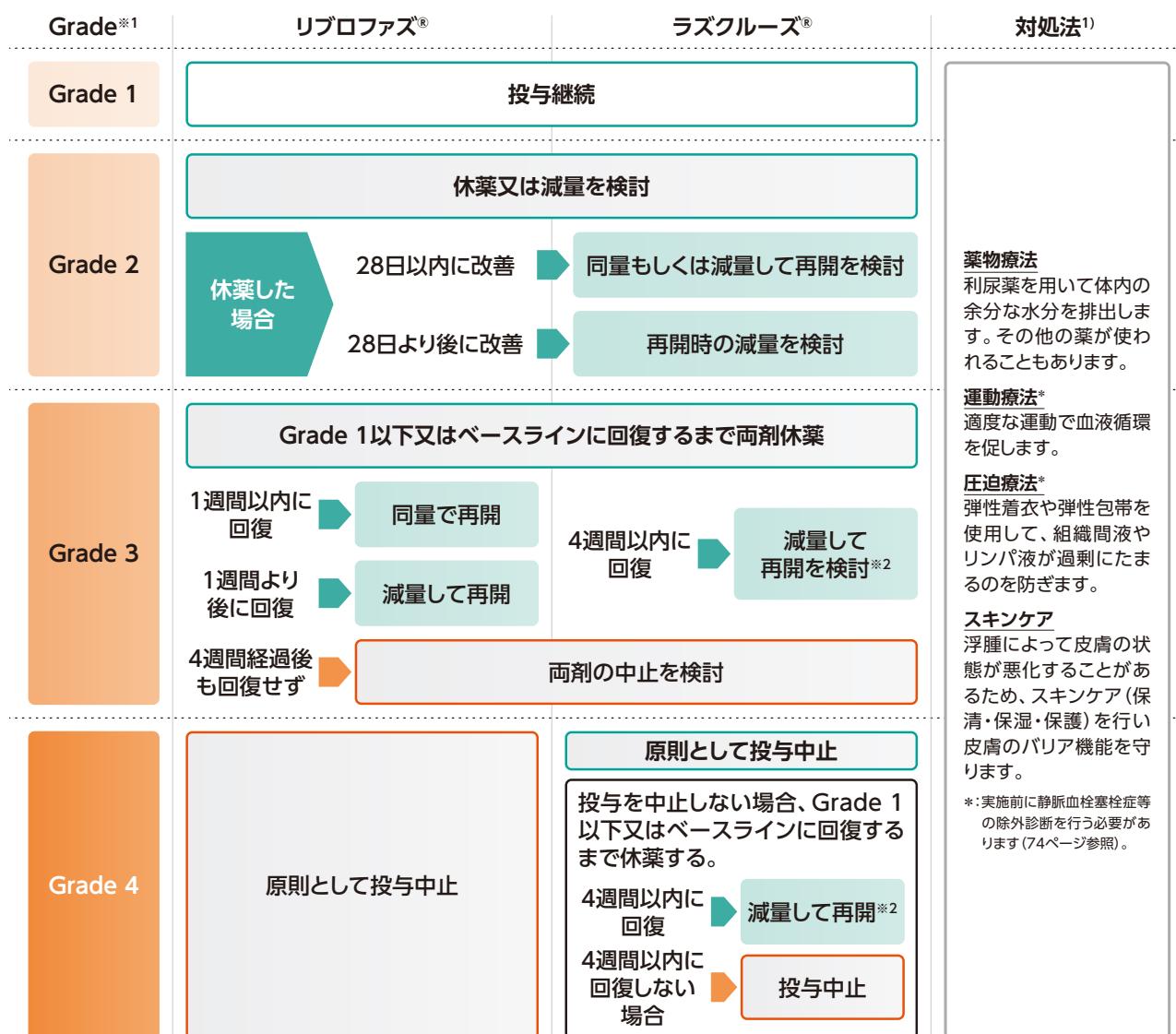
適正使用に関する
お願い治療の流れと
注意事項確認事項
投与開始前の患者・家族への
事前説明投与前の準備
の確認事項投与中・投与開始後
の確認事項臨床試験の
検査項目
検査スケジュールとその対策
注意すべき副作用と

副作用一覧

(3) 発現時の対処法

リブロファズ®とラズクルーズ®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。



リブロファズ®電子添文及びラズクルーズ®電子添文及び資料¹⁾より作成

減量については本冊子「副作用発現時のリブロファズ®とラズクルーズ®の減量について」の項参照。

※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®を再開した後にリブロファズ®を減量して投与を再開する。

参考

CTCAEにおけるGrading

リブロファズ®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。

73ページをご参照ください

(4) 早期発見のための工夫

74ページをご参照ください

(5) 患者指導の目的

75ページをご参照ください

(6) セルフケア指導のポイント

76~79ページをご参照ください

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
検査スケジュールと
検査項目注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

⑨ 心不全

ラズクルーズ®

(1) 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。咳嗽や息切れ等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 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等 心血管危険因子：高血圧や糖尿病、脂質異常症等 生活習慣：喫煙や肥満等 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	<ul 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等 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、微小管阻害薬等 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)等 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等 ④ 免疫チェックポイント阻害薬：免疫チェックポイント分子であるCTLA-4やPD-1、PD-L1に対する抗体製剤 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)等

(2) 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。

◆ リブロファズ®・ラズクルーズ® 投与開始前の確認

心不全等の合併又は既往歴の有無、及び高血圧・糖尿病・弁膜症・心筋症等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 うつ血性心不全 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8月閲覧]

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

- ・肺うつ血症状：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
- ・全身うつ血症状：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

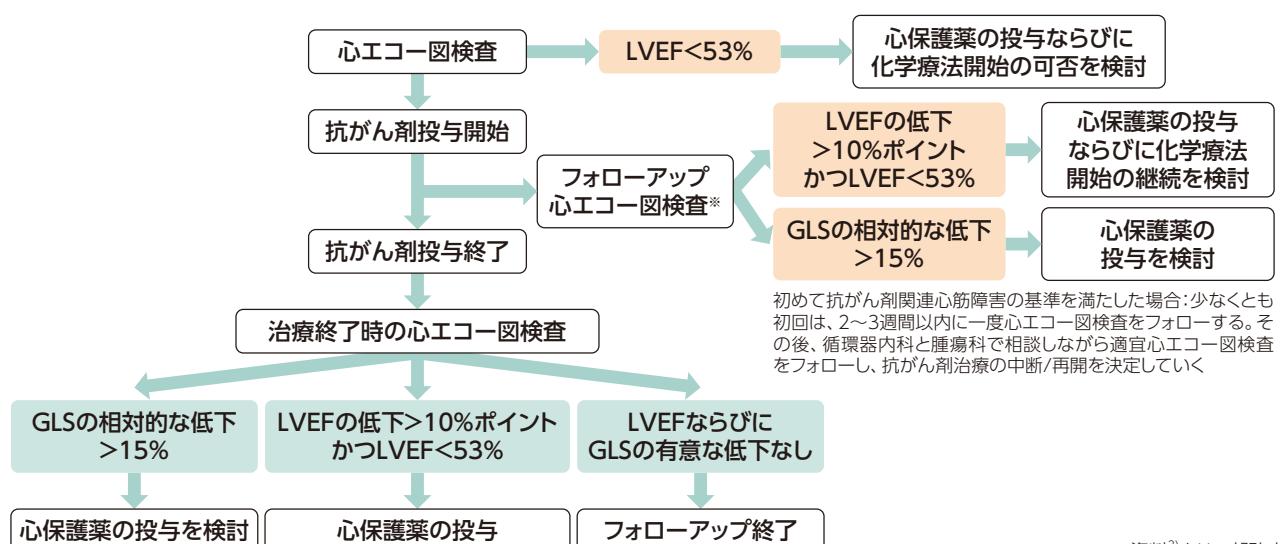
注)就寝1~2時間後になると呼吸困難感が出現し、起床して新鮮な空気を求めてしばらく歩き回ると楽になる、あるいは半身を起こし坐位に変換すると軽減する(起坐呼吸)。しかし、就寝しても1~2時間後には呼吸困難を再び生じる。

心不全に対する早期発見に必要な検査項目

検査カテゴリー	検査項目
聴診、視診及び触診	奔馬調律(ギャロップリズム)と肺ラ音の聴取、内頸静脈の怒張、肝臓の腫大、腹水貯留、下腿浮腫等
バイオマーカー	N末端プロ脳性Na利尿ペプチド(NT-proBNP)あるいは脳性Na利尿ペプチド(BNP)値、心筋トロポニンT値等
画像検査等	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⁾



資料²⁾より一部改変

※国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)³⁾の治験実施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)及び臨床的に必要な場合に行っている(101ページ参照)。

LVEF: 左室駆出率

GLS: Global Longitudinal Strain

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8月閲覧]

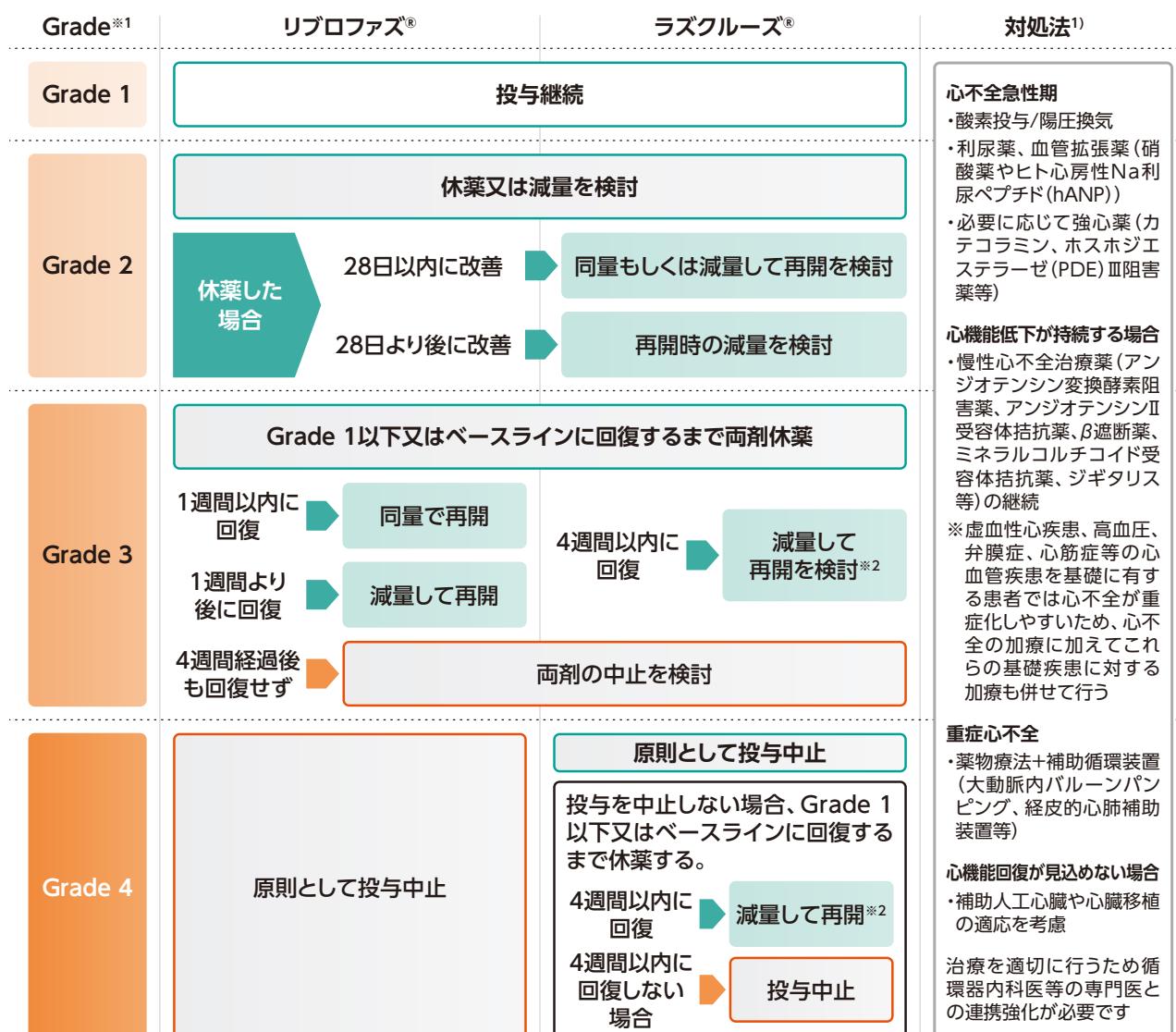
2) 日本心エコー図学会 ガイドライン委員会 編. 抗がん剤治療関連心筋障害の診療における心エコー図検査の手引第2版(2020年10月)

3) 社内資料: アミバンタマブ/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(61186372NSC3004試験) (承認時評価資料)

(3) 発現時の対処法

リブロファズ[®]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。



リブロファズ[®]電子添文及びラズクルーズ[®]電子添文及び資料¹⁾より作成

減量については本冊子「副作用発現時のリブロファズ[®]とラズクルーズ[®]の減量について」の項参照。

※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[®]を再開した後にリブロファズ[®]を減量して投与を再開する。

1) 厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル うつ血性心不全 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8月閲覧]

参考

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)及び国際共同第Ⅱ相試験
(NSC2002試験、PALOMA-2試験)における対処法^{1,2)}

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

Fridericia法で補正したQT間隔(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、国・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。

QTcF延長

- 心電図記録の質を確認する。電解質異常を確認し、必要に応じて補正する(例、カリウム、カルシウム、マグネシウム)。
- ベースラインから60msecを超える、又は絶対値が500msecを超えるQTcF間隔延長
 - ベースラインから60msecを超える、又は絶対値が500msecを超えるQTcF延長(マニュアルでの心電図読影による)では、QT延長の可能性のある新たな又は既存の併用薬を除外するために薬物を確認し、可能であればそのような薬剤は中止して、この措置をeCRFに報告する。
 - 電解質異常を確認し、必要に応じて補正する(例、カリウム、カルシウム、マグネシウム)。
 - QTcF延長が確認され治験薬に起因する可能性がある場合は、全ての治験薬を休薬する。
 - 3回繰り返して実施した心電図により測定したQTc間隔が480msec以下になるか、ベースラインへの回復が実証された場合にのみ、減量した用量で再投与を行う。再投与が指示される場合、ラゼルチニブ及びアミバンタマブは、用量レベルを1段階減量する(「副作用発現時のリブロファズ[®]とラズクルーズ[®]の減量について」の項参照)。
 - 心臓病専門医と協議して国・地域の標準治療に従って治療する。
- 以下を含むが以下に限定しない生命を脅かす不整脈の徴候／症状を伴うQTc間隔延長：心室頻拍の確認されたエピソード、心室細動、完全房室ブロック(Grade Ⅲ房室ブロック)又はモービッツ2型第二度房室ブロック、用量調節実施後の心電図の反復測定における500msecを超えるQTc。
 - 治験薬を永続的に中止する。

LVEFの変化

- 薬剤に関連する、ベースラインから10%を超えるLVEFの低下及び正常下限値(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、治験薬を休薬し、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、初回評価から2週間以上後にLVEFを再度評価する。
- 症候性うつ血性心不全
 - 全ての治験薬を永続的に中止する。

1) 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(61186372NSC3004試験) (承認時評価資料)
2) 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(61186372NSC2002試験) (承認時評価資料)

参考

CTCAEにおけるGrading

リブロファズ[®]及びラズフルーズ[®]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
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) 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/> [2025年8月閲覧]

(4) 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、リブロファズ[®]・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

咳嗽や息切れ等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ことが重要です。

＜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

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
検査スケジュールと

注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

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8月閲覧]

⑩ 角膜障害

ラズクルーズ®

(1) 早期発見のための注意事項¹⁾

本治療中に目のかすみ、充血、異物感、まぶしさ等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ください。

参考

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)における対処法²⁾

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実施し、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。スクリーニング時に認められた臨床的に重要な所見は、病歴に含め有害事象として記載しない。スクリーニング後に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eCRFに記録する。

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8月閲覧]

2) 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(61186372NSC3004試験) (承認時評価資料)

(2) 発現時の対処法

リブロファズ®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}	リブロファズ®	ラズクルーズ®	対処法 ^{1,2)}	適正使用に関するお願い
Grade 1	投与継続			治療の流れと
Grade 2	休薬又は減量を検討	28日以内に改善 ➡ 同量もしくは減量して再開を検討 28日より後に改善 ➡ 再開時の減量を検討		投与開始前の確認事項
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週間経過後も回復せず ➡ 両剤の中止を検討	4週間以内に回復 ➡ 減量して再開を検討 ^{※2}		患者・家族への事前説明
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		投与前の準備と投与中の確認事項

リブロファズ®電子添文及びラズクルーズ®電子添文及び資料^{1,2)}より作成

減量については本冊子「副作用発現時のリブロファズ®とラズクルーズ®の減量について」の項参照。

※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®を再開した後にリブロファズ®を減量して投与を再開する。

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8月閲覧]

2) 静岡県立静岡がんセンター. 学びの広場シリーズからだ編4 抗がん剤治療と眼の症状 第11版, 2024

参考

CTCAEにおけるGrading

リブロファズ®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)¹⁾

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) 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/> [2025年8月閲覧]

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
検査スケジュールと
検査項目注意すべき副作用と
その対策

副作用一覧

⑪ 重度の肝機能障害者への使用

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

肝機能障害がラズクルーズ[®]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、ラズクルーズ[®]160mgを食後に単回経口投与した際の血漿中ラズクルーズ[®]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時間後におけるラズクルーズ[®]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。

PK : 薬物動態

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。

⑫ 胚・胎児毒性

リブロファズ®

ラズクルーズ®

リブロファズ®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、又は治験期間中及び治験薬の最終投与後7カ月まで、少なくとも1種類の極めて有効な避妊法を実践すること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リブロファズ®及びラズクルーズ®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。

リブロファズ®

80ページをご参照ください

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。

	リブロファズ®	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>9.4 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カ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]</p> <p>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]</p> <p>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。</p>	<p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p>

リブロファズ®電子添文及びラズクルーズ®電子添文

1) 社内資料:アミバンタマブの胚・胎児発生に関する評価(CTD2.6.6.6.2)
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(CTD2.6.6.6.1.1)
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(CTD2.6.6.6.2.1)

(その他の副作用) 注射部位反応

リブロファズ®

(1) 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)¹⁾◆ 注射部位反応の発現割合¹⁾

全体集団

有害事象	Ami-SC+Laz群(n=206)		Ami-IV+Laz群(n=210)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
注射部位反応 ^{※1}	23(11.2%)	0	0	0
投与に伴う反応	20(9.7%)	0	0	0
注射部位血腫	2(1.0%)	0	0	0
注射部位出血	1(0.5%)	0	0	0

例数(%)を示す

・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

※1 MedDRA HLTの「注射部位反応」に該当する事象、及びMedDRA PTの「投与に伴う反応」を集計した

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日：2024年4月16日)

(2) 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3004試験、PALOMA-3試験)¹⁾

◆ 注射部位反応の発現時期

全体集団

	Ami-SC+Laz群(n=206)	Ami-IV+Laz群(n=210)
発現例数	23	0
初回発現までの期間中央値 (範囲)、日	14.0(1～210)日	—

MedDRA Version 25.1
(データカットオフ日：2024年4月16日)

(3) 発現時の対処法

81ページをご参照ください

参考

CTCAEにおけるGrading

リブロファズ®の電子添文はNCI-CTCAE v5.0に準じています。

81ページをご参照ください

1) 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(61186372NSC3004試験) (承認時評価資料)

副作用一覧

	NSC3004	NSC2002	
		コホート2	コホート3b
	Ami-SC+Laz	Ami-SC+CP	Ami-SC+CP
安全性解析対象	206	65	31
副作用発現症例数	194 (94.2%)	62 (95.4%)	20 (64.5%)
皮膚及び皮下組織障害	159 (77.2%)	55 (84.6%)	10 (32.3%)
発疹	107 (51.9%)	36 (55.4%)	5 (16.1%)
ざ瘡様皮膚炎	62 (30.1%)	25 (38.5%)	2 (6.5%)
皮膚乾燥	29 (14.1%)	4 (6.2%)	1 (3.2%)
そう痒症	24 (11.7%)	4 (6.2%)	1 (3.2%)
爪毒性	10 (4.9%)	1 (1.5%)	0
脱毛症	4 (1.9%)	1 (1.5%)	0
皮膚潰瘍	4 (1.9%)	1 (1.5%)	0
多毛症	3 (1.5%)	0	0
湿疹	2 (1.0%)	0	0
点状出血	2 (1.0%)	0	0
脂漏性皮膚炎	2 (1.0%)	0	0
皮膚剥脱	2 (1.0%)	0	1 (3.2%)
皮膚毒性	2 (1.0%)	0	0
痘瘡状ざ瘡	1 (0.5%)	0	0
セルライト	1 (0.5%)	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.5%)	0	0
男性型多毛症	1 (0.5%)	0	0
爪床出血	1 (0.5%)	0	0
神経皮膚炎	1 (0.5%)	0	0
寝汗	1 (0.5%)	0	0
皮膚疼痛	1 (0.5%)	0	0
陰茎潰瘍形成	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0
酒さ	1 (0.5%)	0	0
皮膚変色	1 (0.5%)	0	0
皮膚障害	1 (0.5%)	0	0
皮膚びらん	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0
皮膚局面	1 (0.5%)	0	0
乾皮症	1 (0.5%)	0	0
多汗症	0	1 (1.5%)	0
丘疹	0	1 (1.5%)	0
皮膚色素過剰	0	2 (3.1%)	1 (3.2%)
尋麻疹	0	1 (1.5%)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	116 (56.3%)	22 (33.8%)	7 (22.6%)
末梢性浮腫	47 (22.8%)	11 (16.9%)	1 (3.2%)
疲労	29 (14.1%)	4 (6.2%)	2 (6.5%)
無力症	23 (11.2%)	3 (4.6%)	2 (6.5%)
注射部位反応	22 (10.7%)	0	2 (6.5%)
倦怠感	15 (7.3%)	1 (1.5%)	0
発熱	11 (5.3%)	2 (3.1%)	0

	NSC3004	NSC2002	
		コホート2	コホート3b
		Ami-SC+Laz	Ami-SC+CP
疼痛	6 (2.9%)	0	0
全身性浮腫	4 (1.9%)	2 (3.1%)	0
末梢腫脹	4 (1.9%)	1 (1.5%)	0
悪寒	3 (1.5%)	0	1 (3.2%)
胸部不快感	1 (0.5%)	0	0
胸痛	1 (0.5%)	0	0
粘膜障害	1 (0.5%)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.5%)	0	0
突然死	1 (0.5%)	0	0
異常高熱	0	0	1 (3.2%)
感染症及び寄生虫症	110 (53.4%)	27 (41.5%)	0
爪園炎	102 (49.5%)	27 (41.5%)	0
結膜炎	9 (4.4%)	1 (1.5%)	0
皮膚感染	3 (1.5%)	0	0
蜂巣炎	1 (0.5%)	0	0
感染性皮膚炎	1 (0.5%)	0	0
耳感染	1 (0.5%)	0	0
性器毛包炎	1 (0.5%)	0	0
せつ	1 (0.5%)	0	0
帯状疱疹	1 (0.5%)	0	0
麦粒腫	1 (0.5%)	0	0
限局性感染	1 (0.5%)	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.5%)	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.5%)	0	0
口腔感染	1 (0.5%)	0	0
口腔膿疱	1 (0.5%)	0	0
咽頭炎	1 (0.5%)	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.5%)	0	0
外陰部炎	1 (0.5%)	0	0
創傷感染	1 (0.5%)	0	0
単純ヘルペス	0	1 (1.5%)	0
胃腸障害	107 (51.9%)	39 (60.0%)	11 (35.5%)
口内炎	58 (28.2%)	26 (40.0%)	6 (19.4%)
恶心	33 (16.0%)	10 (15.4%)	3 (9.7%)
下痢	24 (11.7%)	4 (6.2%)	1 (3.2%)
嘔吐	21 (10.2%)	4 (6.2%)	2 (6.5%)
便秘	20 (9.7%)	7 (10.8%)	0
歯肉出血	5 (2.4%)	2 (3.1%)	0
腹痛	4 (1.9%)	1 (1.5%)	0
口内乾燥	4 (1.9%)	1 (1.5%)	1 (3.2%)
消化不良	3 (1.5%)	0	1 (3.2%)
胃腸障害	2 (1.0%)	0	0
裂肛	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0
肛門の炎症	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0

	NSC3004	NSC2002	
		コホート2	コホート3b
	Ami-SC+Laz	Ami-SC+CP	Ami-SC+CP
肛門発疹	1 (0.5%)	0	0
肛門直腸不快感	1 (0.5%)	0	0
腸炎	1 (0.5%)	0	0
鼓腸	1 (0.5%)	0	0
胃炎	1 (0.5%)	0	0
痔核	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0
イレウス	1 (0.5%)	0	0
食道潰瘍	1 (0.5%)	0	0
食道炎	1 (0.5%)	0	0
口腔内不快感	1 (0.5%)	0	0
直腸病変	1 (0.5%)	0	0
吐き戻し	1 (0.5%)	0	0
唾液腺腫大	1 (0.5%)	0	0
腹部膨満	0	2 (3.1%)	0
肛門潰瘍	0	1 (1.5%)	0
硬便	0	1 (1.5%)	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.5%)	0
腹腔内血腫	0	1 (1.5%)	0
嚥下痛	0	1 (1.5%)	0
口腔障害	0	1 (1.5%)	0
直腸出血	0	1 (1.5%)	0
代謝及び栄養障害	106 (51.5%)	28 (43.1%)	1 (3.2%)
低アルブミン血症	79 (38.3%)	17 (26.2%)	0
食欲減退	29 (14.1%)	6 (9.2%)	0
低カルシウム血症	23 (11.2%)	4 (6.2%)	0
低カリウム血症	14 (6.8%)	4 (6.2%)	0
低マグネシウム血症	14 (6.8%)	2 (3.1%)	1 (3.2%)
低ナトリウム血症	8 (3.9%)	4 (6.2%)	0
高血糖	6 (2.9%)	1 (1.5%)	0
低蛋白血症	5 (2.4%)	2 (3.1%)	0
低リン血症	4 (1.9%)	2 (3.1%)	0
高トリグリセリド血症	3 (1.5%)	0	0
脱水	2 (1.0%)	1 (1.5%)	0
高アミラーゼ血症	2 (1.0%)	0	0
高コレステロール血症	1 (0.5%)	0	0
高カリウム血症	1 (0.5%)	0	0
高マグネシウム血症	1 (0.5%)	0	0
低クロール血症	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0
体液貯留	0	1 (1.5%)	0
臨床検査	61 (29.6%)	12 (18.5%)	1 (3.2%)
ALT増加	36 (17.5%)	7 (10.8%)	1 (3.2%)
AST増加	31 (15.0%)	7 (10.8%)	1 (3.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (6.3%)	1 (1.5%)	1 (3.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (5.8%)	2 (3.1%)	0

	NSC3004	NSC2002	
		コホート2	コホート3b
		Ami-SC+Laz	Ami-SC+CP
血中LDH増加	9 (4.4%)	0	0
体重減少	9 (4.4%)	2 (3.1%)	0
リパーゼ増加	5 (2.4%)	0	0
血中クレアチニン増加	4 (1.9%)	0	0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	3 (1.5%)	0	0
グルタチオン還元酵素活性上昇	3 (1.5%)	0	0
血中尿素增加	1 (0.5%)	0	0
ECOG PS改善	1 (0.5%)	0	0
フィブリンDダイマー増加	1 (0.5%)	0	0
好中球数増加	1 (0.5%)	0	0
好中球百分率増加	1 (0.5%)	0	0
体重増加	1 (0.5%)	0	0
神経系障害	60 (29.1%)	3 (4.6%)	2 (6.5%)
頭痛	26 (12.6%)	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	11 (5.3%)	1 (1.5%)	0
浮動性めまい	9 (4.4%)	1 (1.5%)	0
感覚鈍麻	7 (3.4%)	0	0
味覚不全	4 (1.9%)	1 (1.5%)	1 (3.2%)
錯感覚	3 (1.5%)	0	0
振戦	3 (1.5%)	0	0
嗜眠	2 (1.0%)	0	0
末梢性ニューロパシー	2 (1.0%)	0	0
末梢性運動ニューロパシー	2 (1.0%)	0	0
無感覚	1 (0.5%)	0	0
異常感覚	1 (0.5%)	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.5%)	0	0
転倒発作	0	0	1 (3.2%)
筋骨格系及び結合組織障害	50 (24.3%)	13 (20.0%)	2 (6.5%)
筋肉痛	23 (11.2%)	5 (7.7%)	0
四肢痛	12 (5.8%)	3 (4.6%)	0
筋痙攣	7 (3.4%)	0	0
筋力低下	6 (2.9%)	0	1 (3.2%)
関節痛	4 (1.9%)	2 (3.1%)	0
背部痛	3 (1.5%)	3 (4.6%)	0
骨痛	2 (1.0%)	0	1 (3.2%)
関節炎	1 (0.5%)	0	0
血液及びリンパ系障害	48 (23.3%)	14 (21.5%)	4 (12.9%)
貧血	24 (11.7%)	7 (10.8%)	0
血小板減少症	21 (10.2%)	6 (9.2%)	1 (3.2%)
白血球減少症	10 (4.9%)	4 (6.2%)	1 (3.2%)
好中球減少症	9 (4.4%)	7 (10.8%)	2 (6.5%)
リンパ球減少症	5 (2.4%)	2 (3.1%)	1 (3.2%)
凝血異常	1 (0.5%)	0	0
白血球増加症	1 (0.5%)	0	0

	NSC3004	NSC2002	
		コホート2	コホート3b
	Ami-SC+Laz	Ami-SC+CP	Ami-SC+CP
傷害、中毒及び処置合併症	30 (14.6%)	5 (7.7%)	4 (12.9%)
投与に伴う反応	27 (13.1%)	5 (7.7%)	3 (9.7%)
挫傷	1 (0.5%)	0	0
四肢損傷	1 (0.5%)	0	0
瘢痕	1 (0.5%)	0	0
皮膚損傷	1 (0.5%)	0	0
転倒	0	0	1 (3.2%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	30 (14.6%)	4 (6.2%)	0
肺膿炎	7 (3.4%)	1 (1.5%)	0
鼻出血	5 (2.4%)	2 (3.1%)	0
肺塞栓症	5 (2.4%)	0	0
間質性肺疾患	3 (1.5%)	0	0
咳嗽	2 (1.0%)	0	0
呼吸困難	2 (1.0%)	0	0
鼻乾燥	2 (1.0%)	0	0
鼻の炎症	1 (0.5%)	0	0
鼻粘膜障害	1 (0.5%)	0	0
鼻粘膜びらん	1 (0.5%)	0	0
鼻粘膜潰瘍	1 (0.5%)	0	0
胸水	1 (0.5%)	0	0
呼吸不全	1 (0.5%)	0	0
喀血	0	1 (1.5%)	0
鼻漏	0	1 (1.5%)	0
眼障害	19 (9.2%)	3 (4.6%)	0
ドライアイ	4 (1.9%)	1 (1.5%)	0
睫毛の成長	2 (1.0%)	0	0
眼充血	2 (1.0%)	0	0
霧視	2 (1.0%)	0	0
眼瞼炎	1 (0.5%)	0	0
結膜出血	1 (0.5%)	0	0
結膜充血	1 (0.5%)	0	0
結膜刺激	1 (0.5%)	0	0
眼瞼紅斑	1 (0.5%)	0	0
睫毛変化	1 (0.5%)	0	0
マイボーム腺機能不全	1 (0.5%)	0	0
眼部不快感	1 (0.5%)	0	0
点状角膜炎	1 (0.5%)	0	0
硝子体浮遊物	1 (0.5%)	0	0
眼球乾燥症	1 (0.5%)	0	0
眼脂	0	1 (1.5%)	0
翼状片	0	1 (1.5%)	0
血管障害	19 (9.2%)	7 (10.8%)	0
深部静脈血栓症	5 (2.4%)	3 (4.6%)	0
静脈塞栓症	3 (1.5%)	1 (1.5%)	0

	NSC3004	NSC2002	
		コホート2	コホート3b
	Ami-SC+Laz	Ami-SC+CP	Ami-SC+CP
四肢静脈血栓症	3 (1.5%)	0	0
塞栓症	2 (1.0%)	0	0
低血圧	2 (1.0%)	1 (1.5%)	0
毛細血管漏出症候群	1 (0.5%)	0	0
ほてり	1 (0.5%)	0	0
高血圧	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0
表在性静脈血栓症	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0
血栓症	1 (0.5%)	0	0
潮紅	0	1 (1.5%)	0
肝胆道系障害	8 (3.9%)	2 (3.1%)	0
高ビリルビン血症	6 (2.9%)	1 (1.5%)	0
胆汁うっ滞	1 (0.5%)	0	0
肝機能異常	1 (0.5%)	0	0
肝障害	0	1 (1.5%)	0
生殖系及び乳房障害	5 (2.4%)	1 (1.5%)	1 (3.2%)
血精液症	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0
不規則月経	1 (0.5%)	0	0
陰茎不快感	1 (0.5%)	0	0
膣出血	1 (0.5%)	0	0
外陰膣乾燥	1 (0.5%)	0	0
骨盤痛	0	0	1 (3.2%)
心臓障害	4 (1.9%)	0	0
洞性頻脈	3 (1.5%)	0	0
上室性頻脈	1 (0.5%)	0	0
腎及び尿路障害	3 (1.5%)	1 (1.5%)	0
緊張性膀胱	1 (0.5%)	0	0
尿道症候群	1 (0.5%)	0	0
尿閉	1 (0.5%)	0	0
腎機能障害	0	1 (1.5%)	0
精神障害	2 (1.0%)	0	0
不眠症	2 (1.0%)	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (囊胞及びポリープを含む)	1 (0.5%)	0	0
乳頭腫	1 (0.5%)	0	0

MedDRA Version 25.1

注:副作用:治験担当医師が本剤との因果関係を関連あり(Related)と評価した事象
リブロファズ[®]群で報告された輸液関連反応は、皮下投与に関連する全身反応と見なされた。
データカットオフ日: NSC3004試験: 2024年1月3日、NSC2002試験コホート2及び3b: 2024年3月6日



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／ヒアルロン酸分解酵素配合剤
リブロファズ® 配合皮下注
RYBROFAZ® Combination Subcutaneous Injection
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)製剤
生物由来製品 効能 薬理・作用 薬理・作用

薬価基準未収載

日本標準商品分類番号	874291
承認番号	30700AMX00255000
販売開始年月	

貯法: 2~8°C保存 有効期間: 18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、11.1.2 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** 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。[7.2、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	リブロファズ配合皮下注
有効成分	(1バイアル 10mL 中) アミバンタマブ(遺伝子組換え) 1.600mg ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え) 20,000 単位
添加剤	精製白糖 710mg、酢酸ナトリウム水和物 36.6mg、L-メチオニン 10.0mg、ポリソルベート80 6.0mg、水酢酸 1.9mg、エドチ酸ナトリウム水和物 0.20mg

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	5.4~6.0
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>

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^注を用いること。

5.2 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。[17.1.2、17.1.5 参照]

5.3 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>

5.4 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^注を用いること。

5.5 EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療後に増悪した患者に対してカルボプラチナ及びペメトレキセドナトリウムと併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4、17.1.7 参照]

5.6 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。

A法: 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。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))
80kg未満	1 サイクル目	1 日目	1,600mg	20,000 単位
		8 日目、15 日目	2,400mg	30,000 単位
80kg以上	2 サイクル目以降	1 日目	2,400mg	30,000 単位
		8 日目、15 日目	3,360mg	42,000 単位
	1 サイクル目	1 日目	2,240mg	28,000 単位
		8 日目、15 日目	3,360mg	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))
80kg未満	1 サイクル目	1 日目、8 日目、15 日目、22 日目	1,600mg	20,000 単位
		1 日目、15 日目	1,600mg	20,000 単位
80kg以上	2 サイクル目以降	1 日目、8 日目、15 日目、22 日目	2,240mg	28,000 単位
		1 日目、15 日目	2,240mg	28,000 単位

7. 用法及び用量に関する注意

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 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 ルート(4 ルート)は、アビキサバジン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]

7.3 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。

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
1,600mg	1,050mg	700mg	中止
	1,600mg	1,050mg	
	2,400mg	1,600mg	
	3,360mg	2,240mg	

副作用発現時の本剤の処置

重症度*	処置
Grade 1 及び2	・投与を中断する。 ・症状が改善した場合、投与を再開する。
Grade 3	・投与を中断する。 ・症状が改善した場合、投与を再開する。 ・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	休薬する。
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。

皮膚障害又は爪障害	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。

その他の副作用	処置
Grade 2	・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。
Grade 3	・Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・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。

7.4 EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のない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対するA法の有効性及び安全性は確立していない。

7.5 本剤、ラゼルチニブ、カルボプラチナ及びペメトレキセドナトリウムの併用投与は行わないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。必要に応じて、動脈血酸素分圧(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺胞気動脈血酸素分圧差(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]

8.2 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]

8.3 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、7.2、9.1.2、11.1.4 参照]

8.4 本剤の使用にあたっては、アミバンタマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤との取り違えに注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴のある患者

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]

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、7.2、8.3、11.1.4 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ヶ月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

妊娠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]

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。

9.7 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

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。アミバンタマブ(遺伝子組換え)点滴静注製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(12.6%)

悪寒、呼吸困難、潮紅、発熱、胸部不快感等の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認められている。[7.1 参照]

11.1.2 間質性肺疾患

肺臓炎(2.1%)、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^(注1)

発疹(7.0%)、ざ瘡様皮膚炎(6.8%)、皮膚潰瘍(0.2%)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

深部静脈血栓症(3.1%、3.6%)^(注2)、肺塞栓症(頻度不明、2.4%)^(注2)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[1.4、7.2、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投与において、虚血性脳卒中(0.3%)^(注3)等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.6 体液貯留

低アルブミン血症(35.1%)、末梢性浮腫(22.2%)、全身性浮腫(2.8%)等の体液貯留があらわれることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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(NSC2002 試験コホート2及び3b)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(NSC3004 試験、NSC2002 試験コホート1及び6)における発現頻度の順に記載した。

● 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)04987672486126

注3) 本剤をラゼルチニブと併用投与した臨床試験(NSC3004 試験、NSC2002 試験コホート1及び6)における発現頻度

11.2 その他の副作用

	20%以上	20%未満5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症 爪固炎(47.5%)			結膜炎	
血液及び リンパ系障害 好中球減少症 ^(注1) 、 血小板減少症 ^(注1)		好中球減少症 ^(注1) 、 血小板減少症 ^(注1)		
代謝及び栄養障害 食欲減退、低カル シウム血症		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 眼障害			浮動性めまい	
			ドライアイ、睫毛の成長、 霧視、眼充血、眼瞼炎、結膜 充血、眼そう痒症、角膜炎、 流涙増加、視力低下	眼の障害、 視力障害
胃腸障害 口内炎		悪心、下痢、便秘、 嘔吐	腹痛、痔核	
皮膚及び 皮下組織障害 発疹(54.8%)、 ざ瘡様皮膚炎		そう痒症、 皮膚乾燥	爪毒性、湿疹、皮膚剥脱、 乾皮症	
筋骨格系及び 結合組織障害 筋肉痛			筋肉痛	
一般・全身障害及び 投与部位の状態 疲労、無力症、 注射部位反応			発熱、倦怠感、末梢腫脹	
臨床検査 ALT増加、AST増加			血中ALP増加	

注1) 本剤を化学療法の併用投与における副作用(本剤を化学療法と併用投与したNSC2002 試験コホート2及び3bにおける発現頻度)

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の投与には、ポリプロピレン又はポリカーボネートのシリングとステンレス鋼製の注射針を用いること。翼状針で投与する場合は、ポリエチレン、ポリウレタン又はポリ塩化ビニル(PVC)のチューブ、コネクター等を用いること。

14.1.2 本剤は無菌環境下において、調製すること。

14.1.3 本剤を冷蔵庫から取り出し、15分以上放置し、15~30℃に戻す。他の方法で温めないこと。

14.1.4 本剤を振盪しないこと。

14.1.5 薬液入りシリングを直ちに使用しない場合は、2~8℃で最長24時間まで、その後15~30℃及び室内光下で最長24時間まで保存できる。2~8℃で24時間を超えて保管した場合、又は15~30℃で24時間を超えて保管した場合は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与前に粒子や変色の有無を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.2.2 投与の際には、21~23ゲージの注射針又は皮下投与セットの使用が推奨される。

14.2.3 各投与量は15mLを超えてはならない。15mLを超える用量を投与する場合は、複数のシリングに均等に分割する。

14.2.4 腹部皮下に、本剤を約5分かけて投与する。複数のシリングで投与する場合は、へその周り5cmを外した異なる腹部四分円に連続して投与すること。他の部位への投与はデータが得られないこと。

14.2.5 皮膚の発赤、挫傷、圧痛、硬結又は瘢痕がある部位には注射しないこと。

14.2.6 患者が痛みを感じた場合は、注射速度を減速又は注射を中断する。減速又は中断をしても痛みが軽減しない場合は、残りを左右逆側の腹部に投与することができる。

14.2.7 必要に応じ、生理食塩液にて皮下投与セットをフラッシュすること。

14.2.8 本剤は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、アミバンタマブ(遺伝子組換え)に対する抗体の産生が認められた患者の割合は0.3%(370例中1例)であった。また、ボルヒアルロニダーゼアルファ(遺伝子組換)に対する抗体の産生が認められた患者の割合は9.5%(389例中37例)であった。

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

10mL [1バイアル]

2025年12月作成(第1版)

抗悪性腫瘍剤
チロシンキナーゼ阻害剤

薬価基準収載

ラズクルーズ[®]錠80mg・240mg

LAZCLUZE[®] tablets

劇薬 処方箋医薬品*

ラゼルチニブメシル酸塩水和物錠

※ 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
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	2025年5月 2025年5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）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徵候や症状の発現に注意すること。[7.1、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ラズクルーズ錠 80mg	ラズクルーズ錠 240mg
有効成分	(1錠中) ラゼルチニブメシル酸塩水和物 96.48mg (ラゼルチニブとして 80mg)	(1錠中) ラゼルチニブメシル酸塩水和物 289.44mg (ラゼルチニブとして 240mg)
添加剤	疎水性コロイド状シリカ、結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、タルク、酸化チタン、グリセリン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、黄色三二酸化鉄 ^{注1)} 、三二酸化鉄 ^{注2)} 、黒酸化鉄 ^{注2)}	

注1) : ラズクルーズ錠 80mgのみに添加

注2) : ラズクルーズ錠 240mgのみに添加

3.2 製剤の性状

ラズクルーズ錠80mg

色・剤形	黄色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形	表面		裏面
	80		LZ
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)
	13.9	7.0	4.6
識別コード	重量 (g)		
	0.3914		
識別コード	LZ80		

ラズクルーズ錠240mg

色・剤形	赤紫色の楕円形のフィルムコーティング錠		
外形	表面		裏面
	240		LZ
大きさ	長径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)
	19.6	9.6	7.5
識別コード	重量 (g)		
	1.1742		
識別コード	LZ240		

4. 効能又は効果

EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注3)}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、アピキサバン1回2.5mg を1日2回経口投与すること。[1.4、8.2、9.1.2、11.1.2 参照]

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の表を参考に本剤を減量、休薬又は中止すること。

副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量

減量段階	1段階減量	2段階減量	3段階減量
投与量	160mg/日	80mg/日	中止

副作用発現時の処置

間質性肺疾患	診断	処置
疑い		休薬する。
確定		投与を中止する。

静脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用時）

状況	処置
臨床的に不安定な事象が発現した場合（例：呼吸不全、心機能障害）	発現した事象が臨床的に安定するまで休薬する。
抗凝固薬による治療中に静脈血栓塞栓症が再発した場合	投与を中止する。 ただし、医師の判断により、同じ用量で投与を継続することもできる。

皮膚障害又は爪障害

重症度 ^{注1)}	処置
Grade 2	・減量 ^{注2)} を検討する。 ・2週間後に観察を行う。
Grade 3	・休薬し、週1回の観察を行う。 ・2週間以内にGrade 2以下に回復した場合は減量 ^{注2)} を検討した上で投与を再開し、2週間以内に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。

その他の副作用

重症度 ^{注1)}	処置
Grade 2	・休薬又は減量を検討する。 ・28日以内に改善した場合は同一の用量又は減量して投与を再開することを検討し、28日より後に改善した場合は減量して投与を再開することを検討する。
Grade 3	・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・4週間以内に回復した場合は減量して投与を再開 ^{注3)} することを検討し、4週間以内に回復しない場合は投与の中止を検討する。
Grade 4	・原則として投与を中止する。 ・投与を中止しない場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。4週間以内に回復した場合は減量して投与を再開 ^{注3)} し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。

注1) GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる、注2) 本剤との因果関係が強く疑われない場合、アミバンタマブ（遺伝子組換え）を先に減量する、注3) 本剤との因果関係が強く疑われない場合、本剤を再開した後にアミバンタマブ（遺伝子組換え）を減量して投与を再開する

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。必要に応じて、動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺胞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、11.1.1参照]
- 8.2 アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用により静脈血栓塞栓症の発現頻度が増加する傾向が認められているので、初期症状（下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等）の確認及び定期的な凝固能検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.4、7.1、9.1.2、11.1.2参照]
- 8.3 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[11.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が悪化又は再発するおそれがある。[1.2、1.3、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者

静脈血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。[1.4、7.1、8.2、11.1.2参照]

9.1.3 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[11.1.7参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊娠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ので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意すること。	これらの薬剤の CYP3A阻害作用により、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
強い又は中程度のCYP3Aの誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等 [16.7.2、16.7.3参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤の CYP3A誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
CYP3Aの基質となる薬剤 タクロリムス、シンバスタチン、ミダゾラム等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の CYP3A阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。

● 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

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ので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の BCRP阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患

肺臓炎（1.4%）、間質性肺疾患（1.2%）があらわれることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症（6.2%、1.4%^{注1)}、深部静脈血栓症（4.5%、1.4%^{注1)} 等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[1.4、7.1、8.2、9.1.2参照]

11.1.3 動脈血栓塞栓症

本剤とアミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与において、心筋梗塞（0.5%）等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.4 肝機能障害（31.8%）

ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.5 重度の下痢（1.9%^{注2)}

11.1.6 重度の皮膚障害

発疹（17.1%^{注2)}、ざ瘡様皮膚炎（8.3%^{注2)} 等の重度の皮膚障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.7 心不全（1.0%）

[9.1.3参照]

注1) 発現頻度は、NSC3003試験におけるアミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与時、本剤単独投与時の順に記載した。なお、本剤の承認された用法・用量は、下記のとおりである。

アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはラゼルチニブとして 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	爪団炎（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]

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2026年5月末日までは、投棄は1回14日分を限度とされている。

2025年5月作成(第1版)

● 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。

製造販売元（輸入）

（文献請求先・製品情報お問合せ先）

Johnson & Johnson Innovative Medicine

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)

製造販売元(輸入)
(文献請求先・製品情報お問合せ先)

Johnson & Johnson Innovative Medicine
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)