

本資料は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資料です
(その他適正使用情報を含む)

適正使用ガイド

監修：和歌山県立医科大学 呼吸器内科・腫瘍内科(内科学第三講座) 教授 山本 信之 先生
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
国立がん研究センター 中央病院 皮膚腫瘍科 科長 山崎 直也 先生



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

薬価基準未収載

ライブリバント[®] 点滴静注 350mg

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

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品*

※注意—医師等の処方箋により使用すること

発売
準備中

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]

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

目次

1. 適正使用に関するお願い RMP	3
2. ライブリバント®による 治療の流れと注意事項 RMP	4
3. 投与開始前の確認事項 RMP	5
(1) 医療体制	5
(2) 患者の選択	6
(3) ライブリバント®投与前 適正使用チェックリスト	9
4. 患者・家族への事前説明	11
(1) 同意取得 RMP	11
(2) 患者向け資材	12
5. 投与前の準備 RMP	13
(1) 用法及び用量	13
(2) 投与スケジュール	15
(3) 投与前の準備と調製	16
6. 投与中・投与開始後の確認事項 RMP	18
(1) 間質性肺疾患に対する 定期的な検査項目	18
(2) 副作用発現時の対処法	20
7. 臨床試験の検査項目一覧(参考) RMP	22
8. 安全性検討事項	24
(1) 重要な特定されたリスク	24
1) Infusion reaction	24
① 概要 RMP	24
② 発現割合 RMP	26
③ 発現時期 RMP	28
④ 回復までの期間 RMP	30
⑤ 発現時の対処法 RMP	31
⑥ 患者指導のポイント (初回投与直前の指導)	39
2) 間質性肺疾患	40
① 概要 RMP	40
② 発現割合 RMP	42
③ 発現時期 RMP	44
④ 症例経過(参考) RMP	45
⑤ 早期発見のための注意事項 RMP	48
⑥ ライブリバント®投与時の注意 RMP	48
⑦ 発現時の対処法 RMP	51
⑧ 患者指導のポイント	52
3) 重度の皮膚障害	53
① 概要 RMP	53
② 発現割合 RMP	59
③ 発現時期 RMP	64
④ 回復までの期間 RMP	65
⑤ 症例経過(参考) RMP	66
⑥ 発現時の対処法(皮膚障害) RMP	67
⑦ 患者負担と指導目的(皮膚障害)	74
⑧ セルフケア指導のポイント (皮膚障害)	76
⑨ 発現時の対処法(爪囲炎) RMP	88
⑩ 患者負担と指導目的(爪囲炎)	90
⑪ セルフケア指導のポイント (爪囲炎)	92
(2) 重要な潜在的リスク	100
1) 静脈血栓塞栓症	100
① 概要 RMP	100
② 早期発見のための注意事項 RMP	102
③ 発現割合 RMP	104
④ 発現時期 RMP	107
⑤ 発現時の対処法 RMP	108
⑥ 患者指導のポイント	111
2) 体液貯留	113
① 概要 RMP	113
② 発現割合 RMP	115
③ 発現時期 RMP	118
④ 発現時の対処法 RMP	119
⑤ 早期発見のための工夫 (参考:大阪国際がんセンター における取組み) RMP	121
⑥ 患者指導の目的	122
⑦ セルフケア指導のポイント	123
3) 重度の下痢	128
① 概要 RMP	128
② 発現割合 RMP	129
③ 発現時期 RMP	132
④ 発現時の対処法 RMP	133
⑤ 患者指導の目的	135
⑥ セルフケアと日常の工夫	135
4) 生殖毒性及び発達毒性 RMP	137
9. 副作用一覧	138

本資材は、医薬品リスク管理計画に基づく内容を含む資材であり、追加のリスク最小化活動に基づく内容に該当する箇所にマークを付与しています。

1. 適正使用に関するお願い

ライブリバント®点滴静注350mg[一般名:アミバンタマブ(遺伝子組換え)注射液](以下、本剤)は、ヒトEGFR及びMETに対する抗原結合部位を有するヒト型免疫グロブリン(Ig)G1二重特異性モノクローナル抗体です。野生型、活性型及び耐性遺伝子変異を有する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)に結合します。

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

本剤は、「EGFR遺伝子エクソン20挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能又は効果として、2024年9月に製造販売承認を取得しました。

本冊子では、本剤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、本剤の副作用のうち、特に注意すべき副作用を中心に、本剤を使用される際の注意事項や副作用発現時の対処法などを解説しています。

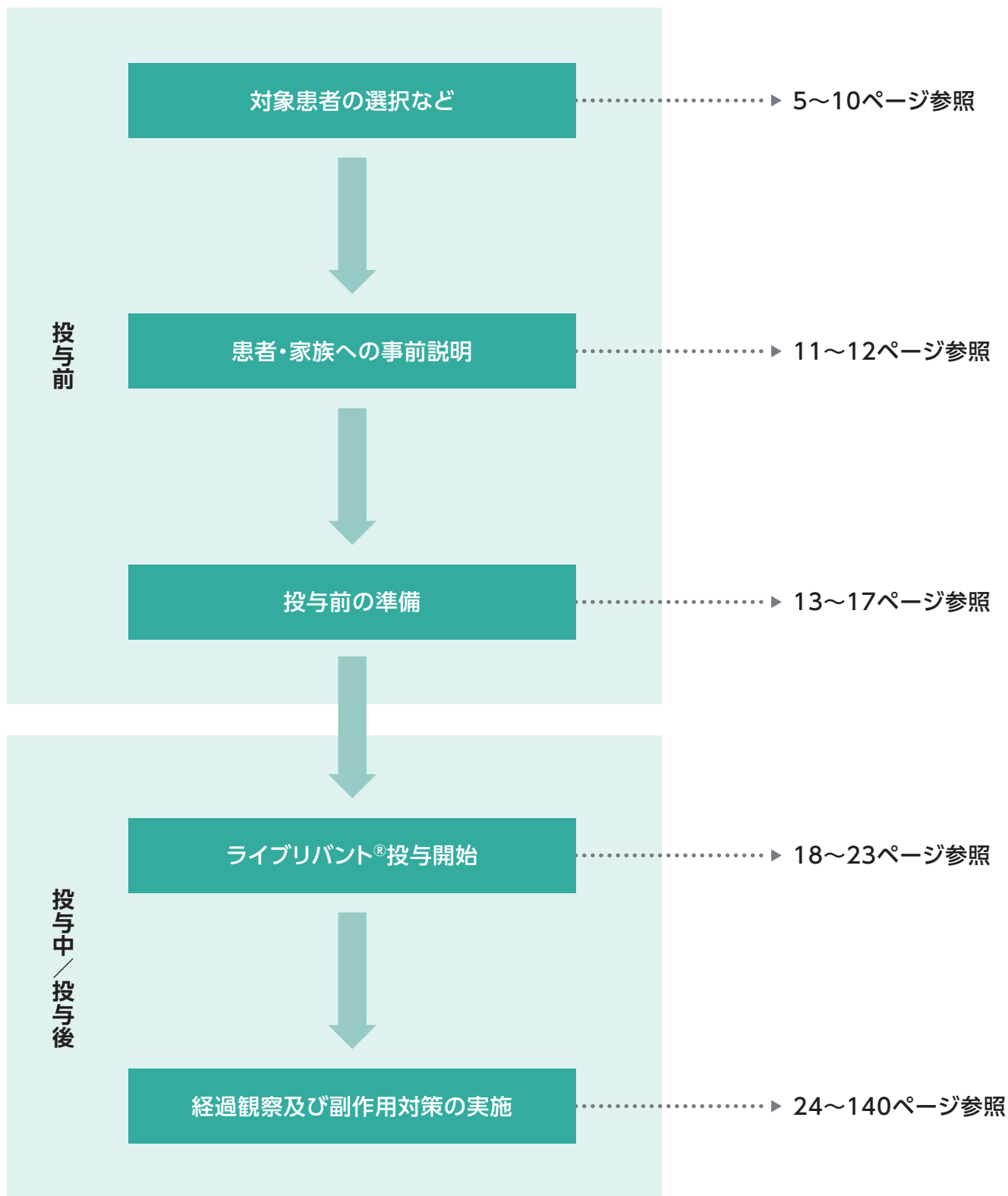
本剤のご使用に際しては、最新の電子添文及び本「適正使用ガイド」を熟読の上、本剤の適正使用をお願いいたします。また、他剤との併用に際しては、他剤の電子添文等を熟読いただきますようお願いいたします。

当社は、本剤が薬価収載されるまでの間、本剤を無償で提供する倫理的無償供給プログラム(以下、本プログラム)を開始します。

EGFR遺伝子エクソン20挿入変異を有するNSCLCは、重篤かつ生命を脅かす疾患ですが、本邦における標準治療はいまだ確立されておらず、新たな治療選択肢が望まれています。当社は、EGFR遺伝子エクソン20挿入変異を有するNSCLC患者さんの緊急の要望にお応えするために、厚生労働省の定める「保険外併用療養費制度」のもと、本プログラムを実施します。本プログラムは、適正使用の観点より、本剤の開発治験参加医療機関等に限定して、承認された効能又は効果、用法及び用量に従ってのみ使用すること、また、本プログラム実施期間中に有害事象等の安全性情報の報告にご協力いただけることを条件に実施します。

本プログラムは製造販売承認取得日以降、速やかに開始し、薬価収載前日に終了いたします。

2. ライブリバント[®]による治療の流れと注意事項



3. 投与開始前の確認事項

(1) 医療体制

本剤投与に際しては、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。
以下の条件が本剤投与に際して必要となりますので、ご確認ください。

確認事項

- 処方医師は肺癌化学療法に十分な知識、経験を有している。(電子添文「1. 警告」に記載)
- 間質性肺疾患の画像診断と治療(呼吸器科・放射線科専門医と連携)が可能である。

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]

ライブリバント®電子添文 2024年9月作成(第1版)

3. 投与開始前の確認事項

(2) 患者の選択

投与禁忌の患者

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

ライブリバント®電子添文 2024年9月作成(第1版)

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

ライブリバント®電子添文 2024年9月作成(第1版)

患者選択に際して

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。

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 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

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。

ライブリバント®電子添文 2024年9月作成(第1版)

EGFR遺伝子エクソン20挿入変異は、分子レベルでは不均一であるものの、EGFR遺伝子エクソン20のD761～C775間に1～7個のアミノ酸が不均一に挿入又は重複している変異です¹⁾。EGFR遺伝子エクソン20のD761～C775間の位置において、C-helix又はLoop following C-helixの領域にEGFR遺伝子エクソン20挿入変異が生じると、疎水結合の破壊又はC-helix in構造の安定化などの立体構造の変化が起こり、その結果としてEGFRを活性化することが報告されています^{2,3)}。

なお、国際共同第Ⅲ相試験(NSC3001試験、PAPILLON試験)⁴⁾において組み入れられた患者の遺伝子バリエーションは表のとおりでした。

1) Vyse S, et al. Signal Transduct Target Ther. 2019; 4: 5.

2) Yasuda H, et al. Sci Transl Med. 2013; 5: 216ra177.

3) 安田浩之. 肺癌. 2021; 61: 911-918.

4) 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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

●表:「オンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDxシステム」及び「Guardant360® CDxがん遺伝子パネル」において検出されたEGFR遺伝子エクソン20挿入変異の種類¹⁾

変異の種類	例数	
	オンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDxシステム	Guardant360® CDx がん遺伝子パネル
A763_Y764insFQEA	2	3
A767_V769dup	47	50
S768_V769delinsLL	1	—
S768_V769insVGT	1	—
S768_D770dup	22	31
V769_D770insCV	1	1
V769_D770insGG	—	1
D770delinsANPP	1	1
D770delinsGP	1	1
D770delinsGY	1	1
D770dup	—	1
D770_N771insG	4	10
D770_N771insGF	1	1
D770_N771insGN	1	1
D770_N771insNPG	1	—
D770_P772dup	1	1
D770_V774dup	—	1
N771delinsGF	2	1
N771delinsGY	3	2
N771_P772insH	1	3
N771_P772insPHH	1	—
N771_H773dup	13	18
P772delinsRHNR	—	1
P772_H773dup	4	5
P772_H773insQ	1	1
H773delinsPNPY	2	—
H773delinsYNPY	2	2
H773dup	8	6
H773_V774insAH	1	2
H773_V774insGHPH	—	1
H773_V774insTH	—	2
H773_V774insY	1	1
H773_V774dup	3	2
V774_C775insHV	1	4

—:該当なし

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

3. 投与開始前の確認事項

投与に際し注意を要する患者

以下の背景を有する患者に投与する際には、十分に注意してください。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が悪化又は再発するおそれがある。[1.2、1.3、8.1、11.1.2参照]

ライプリバント®電子添文 2024年9月作成(第1版)

本剤において間質性肺疾患等が報告されています。

9.4 生殖能を有する者

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

ライプリバント®電子添文 2024年9月作成(第1版)

本剤の作用機序及び類薬の動物試験結果から、本剤を妊娠可能な女性に投与すると胚・胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性が示されたことから、女性の避妊期間は、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて(令和5年2月16日付 薬生薬審発0216 第1号、薬生安発0216 第1号)」に基づき、消失半減期の5倍とし、約3ヵ月としました。男性の避妊期間については、抗体医薬品が精液移行を介して胚・胎児に影響を及ぼす可能性が極めて低いことが報告されていること、及び米国並びに欧州添付文書で設定されていないことより不要としました。

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]

ライプリバント®電子添文 2024年9月作成(第1版)

本剤の作用機序及び類薬の動物試験結果から、本剤を妊婦に投与すると胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性が示されています。

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。

ライプリバント®電子添文 2024年9月作成(第1版)

本剤の乳汁中への移行、乳汁産生への影響はわかりませんが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られています。

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。

ライプリバント®電子添文 2024年9月作成(第1版)

18歳未満の小児等に対する臨床試験は実施しておらず、安全性及び有効性のデータは得られていません。

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)

(3) ライブリバント® 投与前適正使用チェックリスト

本剤の投与に関しては、以下の点に留意し、適切な患者の選択をしてください。

本剤と化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)の併用療法では、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もとに、適切な患者の選択をしてください。

効能又は効果

チェック内容	該当する
EGFR遺伝子エクソン20挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者	<input type="checkbox"/>

→該当しない場合:

ほかの治療法を検討してください。

全身状態

チェック内容	該当する
Performance Status (PS) : 0又は1	<input type="checkbox"/>

→該当しない場合:

承認時の治験¹⁾では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、本剤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	該当する		
	本剤	カルボプラチン	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)な骨髄抑制のある患者	—	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
カルボプラチン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"/>	—
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	—	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

→1つでも該当する場合:

ほかの治療法を検討してください。

1) 社内資料: アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

3. 投与開始前の確認事項

特定の背景を有する患者に関する注意

チェック内容	該当する		
	本剤	カルボプラチン	ペム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"/>	—	—
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"/>
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"/>
妊婦	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/> *
授乳婦	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
小児等	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
高齢者	—	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

➡1つでも該当する場合:

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

➡「※」に該当した場合:

ほかの治療法を検討してください。

4. 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。

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 など)。

副作用についての注意喚起

- 本剤の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患者には、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

- 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。

4. 患者・家族への事前説明

(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。

ライブリバント®の治療を受けられる方へ

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



ライブリバント®副作用セルフケアガイド

本剤の投与中に患者自身でケアが必要な副作用(皮膚障害、爪囲炎)の概要とそのセルフケアの方法をまとめた冊子です。セルフケアについて理解を深め、患者が副作用による負担を減らして治療生活をつづけるためにお役立ていただけます。



ライブリバント®治療日誌

本剤の治療中に、その日の体調や気になる症状などが記入できる治療日誌です。診察時にこの冊子を見せていただくことで、医療者が患者の状態を適切に判断するためにお役立ていただけます。



5. 投与前の準備

(1) 用法及び用量

6. 用法及び用量

カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムとの併用において、3週間を1サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量
80kg未満	1サイクル目	1日目	350mg
		2日目	1,050mg
		8日目、15日目	1,400mg
	2サイクル目	1日目	1,400mg
	3サイクル目以降	1日目	1,750mg
80kg以上	1サイクル目	1日目	350mg
		2日目	1,400mg
		8日目、15日目	1,750mg
	2サイクル目	1日目	1,750mg
	3サイクル目以降	1日目	2,100mg

ライブリバント®電子添文 2024年9月作成 (第1版)

【ご注意】

カルボプラチン、ペメトレキセドナトリウムの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。

5. 投与前の準備

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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

7.2 調製後の希釈液を以下の速度で投与すること。

本剤の投与量及び投与速度

サイクル	投与日	投与量 (/250mL)	投与速度	
			投与開始時	投与開始 2時間後 ^{注)}
体重80kg未満				
1サイクル目	1日目	350mg	50mL/時	75mL/時
	2日目	1,050mg	33mL/時	50mL/時
	8日目	1,400mg	65mL/時	
	15日目	1,400mg	85mL/時	
2サイクル目	1日目	1,400mg	125mL/時	
3サイクル目以降	1日目	1,750mg	125mL/時	
体重80kg以上				
1サイクル目	1日目	350mg	50mL/時	75mL/時
	2日目	1,400mg	25mL/時	50mL/時
	8日目	1,750mg	65mL/時	
	15日目	1,750mg	85mL/時	
2サイクル目	1日目	1,750mg	125mL/時	
3サイクル目以降	1日目	2,100mg	125mL/時	

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

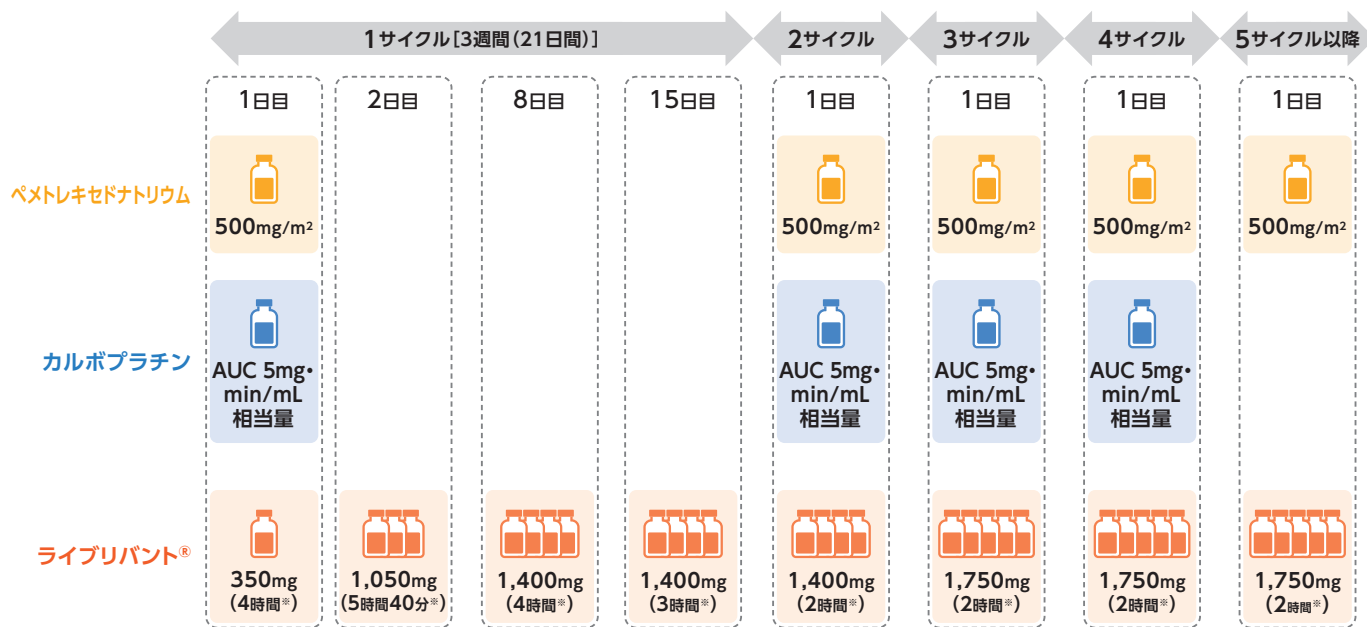
ライブリバント®電子添文 2024年9月作成(第1版)

【ご注意】1サイクル目(2日目)の投与開始時の投与速度は、体重80kg未満では「33mL/時」、体重80kg以上では「25mL/時」と異なります。

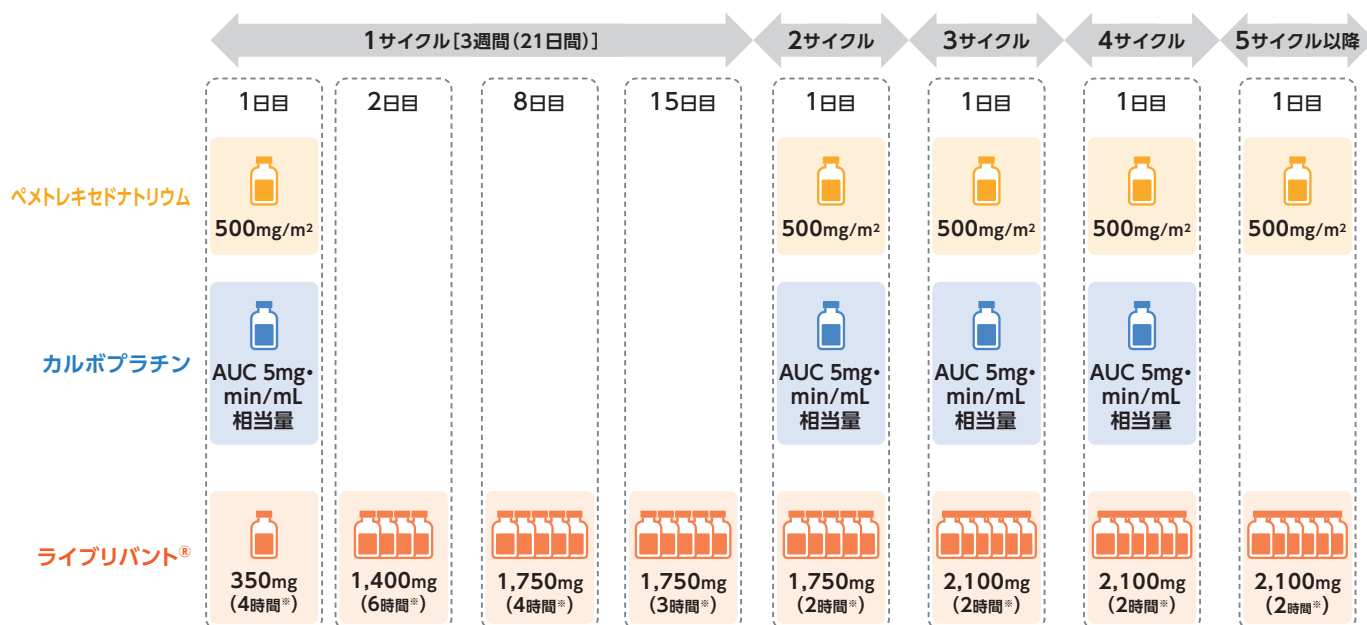
(2) 投与スケジュール

本剤とカルボプラチン及びペムトレキセドナトリウムとの併用における投与スケジュールは以下のとおりです。

● ライブリバント®の投与スケジュール(体重80kg未満の場合)



● ライブリバント®の投与スケジュール(体重80kg以上の場合)



※:ライブリバント®の投与にかかる時間は目安です。

なお、本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤の投与前に、1サイクル目の1日目及び2日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じてH₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与してください。1サイクル目の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(14ページ参照)。

5. 投与前の準備

(3) 投与前の準備と調製

調製前の確認

調製前には必要なバイアル数の準備と、以下の確認をしてください。

必要バイアル数の準備

- 体重に基づいて決定された本数を用意する

バイアル中の液体色の確認

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

輸液バッグの確認

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

調製時に用意するもの

希釈液をご準備ください。

希釈液

- 250mLの5%ブドウ糖注射液又は0.9%生理食塩液の輸液バッグ

点滴投与セット

点滴投与セットをご準備ください。

- 輸液ポンプ

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

調製方法

以下の手順で本剤を調製してください。

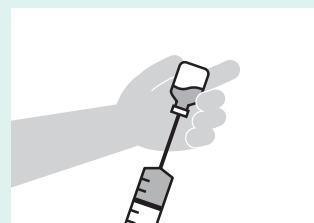
1

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



2

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



3

2 で抜き取った本剤を輸液バッグに混和し、**最終容量を250mL**にします。



【注意】

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

6. 投与中・投与開始後の確認事項

(1) 間質性肺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(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)、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	胸部画像
肺機能検査 (必要に応じて)	動脈血酸素分圧(PaO ₂) 動脈血酸素飽和度(SpO ₂) 肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO ₂) 肺拡散能力(DLco)
生化学的検査 (必要に応じて)	KL-6

1. 警告(抜粋)

- 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.2参照]
- 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]

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

- 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。

副作用発現時の本剤の処置

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。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

- 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。必要に応じて、動脈血酸素分圧(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、9.1.1、11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が悪化又は再発するおそれがある。[1.2、1.3、8.1、11.1.2参照]

11. 副作用(抜粋)

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(抜粋)

11.1.2 間質性肺疾患

間質性肺疾患(頻度不明)、肺臓炎(2.6%)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]

6. 投与中・投与開始後の確認事項

(2) 副作用発現時の対処法

① 副作用発現時のライブリバント®の減量について

本剤投与により副作用が発現時には、以下の表を参考に本剤を減量してください。

● 副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量

副作用発現時の投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
1,050mg	700mg	350mg	中止
1,400mg	1,050mg	700mg	
1,750mg	1,400mg	1,050mg	
2,100mg	1,750mg	1,400mg	

② 副作用発現時のライブリバント®の用量調節と対処法

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

詳細は31～38ページ参照

● 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51ページ参照

※:GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

● 皮膚障害又は爪障害の発現時

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	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2以下に回復するまで休薬する。 減量して投与を再開する。
Grade 4	投与を中止する。
重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害	

詳細は67～73、88、89ページ参照

● その他の副作用の発現時

重症度※	処置
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> 休薬を検討する。 1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。
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 v4.03に準じる。

7. 臨床試験の検査項目一覧(参考)

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験)における検査スケジュールと検査項目

● 国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験)における検査スケジュール¹⁾

試験のフェーズ	スクリーニング	投与期(21日間/サイクル)								投与終了時 最終投与後 30日 ^{*1}	追跡調査 (来院/電話) 12週ごと
		サイクル 1				サイクル 2	サイクル 3	サイクル 4	サイクル 5以降		
		1	2	8	15	1	1	1	1		
来院許容期間(日)	-28 ~ -1	-	-	±1	±1	±1	±3	±3	±3	+7	±14
スクリーニング評価											
ECOG PS	●	●				●	●	●	●	●	
血清検査	●										
凝固検査	●										
尿検査	●										
妊娠検査(血清又は尿) ^{*2}	●	●	臨床的に必要な場合に実施								
血液学的検査/血液生化学検査(投与前72時間前まで)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
安全性評価(記載がない限り、投与前)											
12誘導心電図 ^{*3}	●	●					●				
超音波検査又はMUGAスキャン ^{*4}	●										
バイタルサイン ^{*5}	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
身体所見 ^{*6}	●	●				●	●	●	●	●	
有害事象 ^{*7}							●				
治験薬投与前及び投与中の併用薬 ^{*8}							●				
有効性評価											
CT/MRIによる腫瘍の画像検査 ^{*9, 10}	●	無作為化後6週間(+1週間)、及び最初の18カ月は6週間(±1週間)ごと、以後は12週間(±1週間)ごと。									
脳MRI	●	臨床的に必要な場合									
症候性の疾患進行イベント ^{*11}								●			
生存/疾患状態											●
後続の抗がん治療 ^{*12}											●

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

● 国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験)における検査項目¹⁾

血清検査	抗HIV抗体、B型肝炎表面抗原 (HBsAg)、B型肝炎表面抗体 (HBsAb)、B型肝炎コア抗体 (HBcAb)、抗HCV抗体 ・ HBV感染歴のある患者、HCV感染歴のある患者の場合 それぞれのウイルス量の定量検査
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)
尿検査	比重、pH、グルコース、尿タンパク、血中ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、白血球エステラーゼ (検査可能な場合) ・ 上記項目に異常がある場合 沈殿物検査 (赤血球、白血球、上皮細胞、結晶、CAST、細菌)
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、白血球分画
血液生化学的検査	・ 各評価時 (スクリーニング時を含む) アルカリホスファターゼ、クレアチニン、AST、ALT、クレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gault式)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、ビリルビン (総ビリルビン、直接ビリルビン、間接ビリルビン)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルブミン、マグネシウム、リン、ナトリウム、カリウム、カルシウム ・ スクリーニング時の追加検査のみ 総タンパク、血中尿素窒素 (BUN)、血糖
バイタルサイン	心拍数、血圧、呼吸数、体温、酸素飽和度
身体検査	身長、体重、全身の外観、皮膚、耳、鼻、喉、肺、心臓、腹部、四肢、筋骨格系、リンパ系、神経系の各検査を最低限含む

- ※1: 投与終了時来院は、治験薬最終投与30日後又は次の抗がん剤治療の開始のいずれか早い方までに実施する。追跡調査期間には、患者の死亡、追跡不能又は同意撤回を除き、試験終了時までデータを収集する。
- ※2: 妊娠の可能性がある女性のみ。スクリーニング時と治験薬初回投与前72時間以内に必要。国・地域の規制により治験薬投与前の検査が義務づけられている場合は、各サイクルのDay 1前72時間以内又は月1回のいずれか頻度が高い方で検査を完了する。
- ※3: スクリーニング時にECGの単回測定1サイクル目の1日目 (治験薬投与前) 及び3サイクル目の1日目 (ACP群ではアミバンタマブ、CP群ではカルボプラチン投与後30分以内) に3回のECG測定。治験薬初回投与前72時間以内に行った場合は1サイクル目の1日目に再度測定を行う必要はない。
- ※4: スクリーニング時及び以後は臨床的に必要な場合。
- ※5: 各サイクルの1日目の化学療法投与前に心拍数、血圧、呼吸数、体温、酸素飽和度を測定。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) 間隔、及び投与終了時 (+5分) にも測定。化学療法薬及びアミバンタマブを異なる日に投与する場合は、それぞれの治験薬投与前にバイタルサインを測定する。1サイクル目の1日目のアミバンタマブ投与が延期された場合は、1サイクル目の1日目に予定されていたバイタルサインを1サイクル目の2日目に収集し、1サイクル目の2日目に予定されていたバイタルサインは1サイクル目の3日目に収集する。CP群では1サイクル目の2日目の来院は不要であるため1サイクル目の2日目のバイタルサインは不要である。
- ※6: スクリーニング時には少なくとも身長、体重、全身外観及び皮膚、耳、鼻、咽喉、肺、心臓、腹部、四肢、筋骨格系、リンパ系、神経系の検査を含める。各サイクルの1日目で必要に応じて関連する器官及びほかの身体系の身体所見を評価し、臨床的に意義のある異常所見は有害事象として報告する。化学療法薬及びアミバンタマブを異なる日に投与する場合は、それぞれの治験薬投与前に症状に基づく身体所見を評価する。
- ※7: 同意説明文書に署名を得てから治験薬最終投与30日後まで (又は治験薬と「関連あり」と判断された場合は30日超) 継続的に収集する。
- ※8: ランダム化の28日前から治験薬最終投与30日後 (又は後続の抗癌剤療法の開始のいずれか早い方) までに投与されたすべての処方薬及び一般用医薬品を記録する。治験薬と「関連あり」と判断されたGrade 3又は4の有害事象がみられた患者については、当該有害事象の追跡調査終了まで併用薬を記録する。
- ※9: 本試験への組入れ対象について、間質性肺疾患 (薬剤性間質性肺疾患を含む) 又は放射線肺臓炎の既往又は合併症がある患者は除外された。
- ※10: 治験期間を通して同じ方法を使用する。BICRによる疾患進行まで継続する。患者が疾患進行が確認された後も治験治療を受ける場合は予定通り疾患評価を継続し、各疾患評価後にメディカルモニターとともに臨床上のベネフィットをレビューする。同意説明文書に署名前であっても、無作為化28日以内に標準診療として得られた画像検査は、スクリーニング評価に使用してもよい。
- ※11: 無作為化から継続的に収集する (追跡調査期を含む)。
- ※12: 治療の種類、治療開始日、治療終了日、客観的な疾患奏効及び疾患進行に関する情報を収集する。

ACP: 本剤+化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

CP: 化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)

8. 安全性検討事項

(1) 重要な特定されたリスク

1) Infusion reaction

① 概要

症状

- Infusion reactionは、本剤の投与中や投与後にみられるアレルギー反応のような症状です。
- 初めて本剤の点滴注射を受ける患者に多くみられ、点滴開始初日にあらわれることが多いとされています。
- 本剤の2回目以降の投与では発現頻度(28、29ページ参照)は低下しますが、引きつづき注意が必要です。

● 初期症状と主な症状

Infusion reactionの初期症状

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

顔面

潮紅 など

気管・肺

咳嗽
 呼吸困難 など

心臓

胸部不快感
 動悸 など

胃腸

悪心
 下痢 など

皮膚

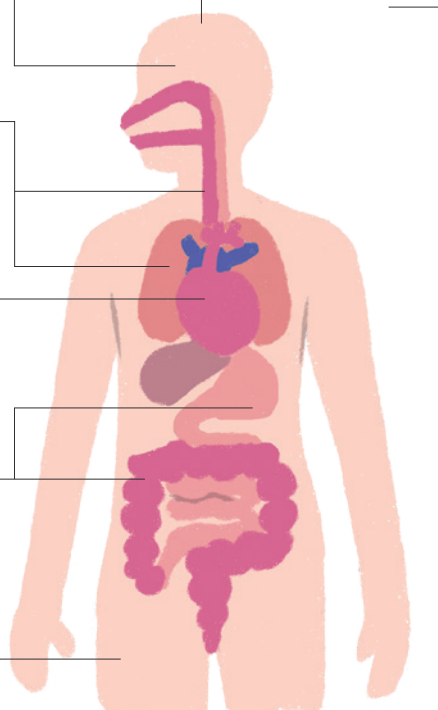
そう痒 発疹
 蕁麻疹 など

頭部

頭痛
 めまい など

全身症状

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



発症機序

本剤投与によるinfusion reactionが発現する詳細な機序は明らかになっていません。

一般的に、infusion reactionはモノクローナル抗体治療に関連した注入反応とされ、抗原抗体反応の結果生じるサイトカインの関与が示唆されています¹⁾。

(参考) 国際共同第I相試験 (EDI1001試験、CHRYSALIS試験) のトランスレーショナル研究における本剤による各種マーカーへの影響

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

<各種マーカー>

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

<血清検体>

本剤を投与された患者における1サイクル目の1日目 (本剤の投与開始時、投与開始2時間後、投与完了時) 及び2日目 (本剤の投与開始時、投与完了時)、infusion reaction発現時の血清検体を用いた。

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

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

8. 安全性検討事項

② 発現割合

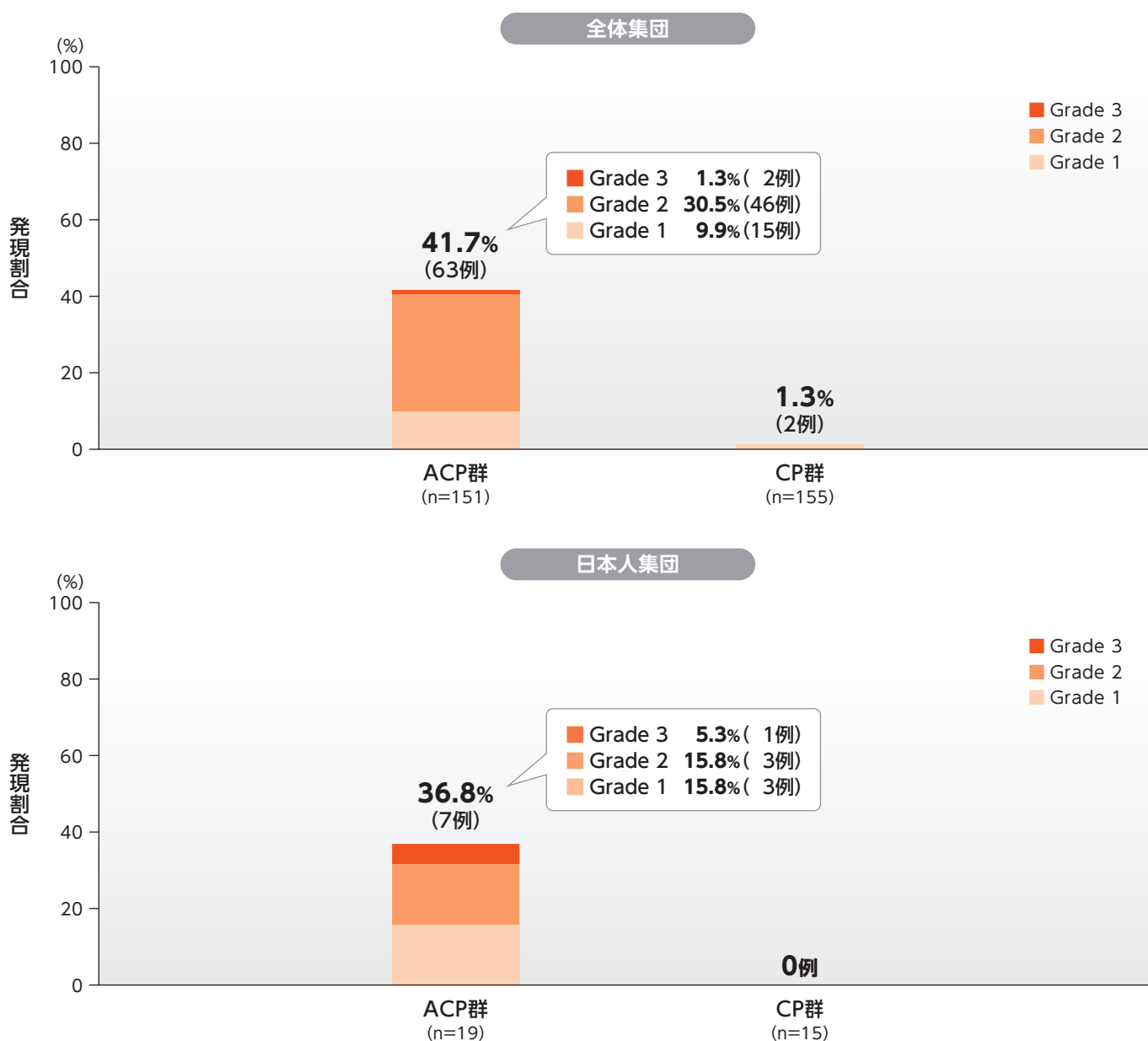
国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験)¹⁾

本試験におけるinfusion reaction*の発現割合は全体集団でACP群41.7% (63/151例)、CP群1.3% (2/155例) でした。また、CP群において蕁麻疹が0.6% (1/155例)に認められました。

日本人集団ではACP群36.8% (7/19例)、CP群0% (0/15例) でした。

ACP群におけるGrade 3以上のinfusion reactionは、全体集団でGrade 3が1.3% (2/151例) であり、日本人集団ではGrade 3が5.3% (1/19例) でした。

● Infusion reactionの発現割合¹⁾



MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日: 2023年5月3日)

*: 注入に伴う個別の症状は、infusion reaction (注入に伴う反応) として有害事象の集計に含めた。

ACP: 本剤+化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

CP: 化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)

ライブリバント®は、国際共同第I相試験及び国際共同第III相試験の成績をもとに承認されました。
本項に掲載している国際共同第I相試験の一部には、国内での承認内容とは異なる症例が含まれています。

(1)重要な特定されたリスク 1)Infusion reaction

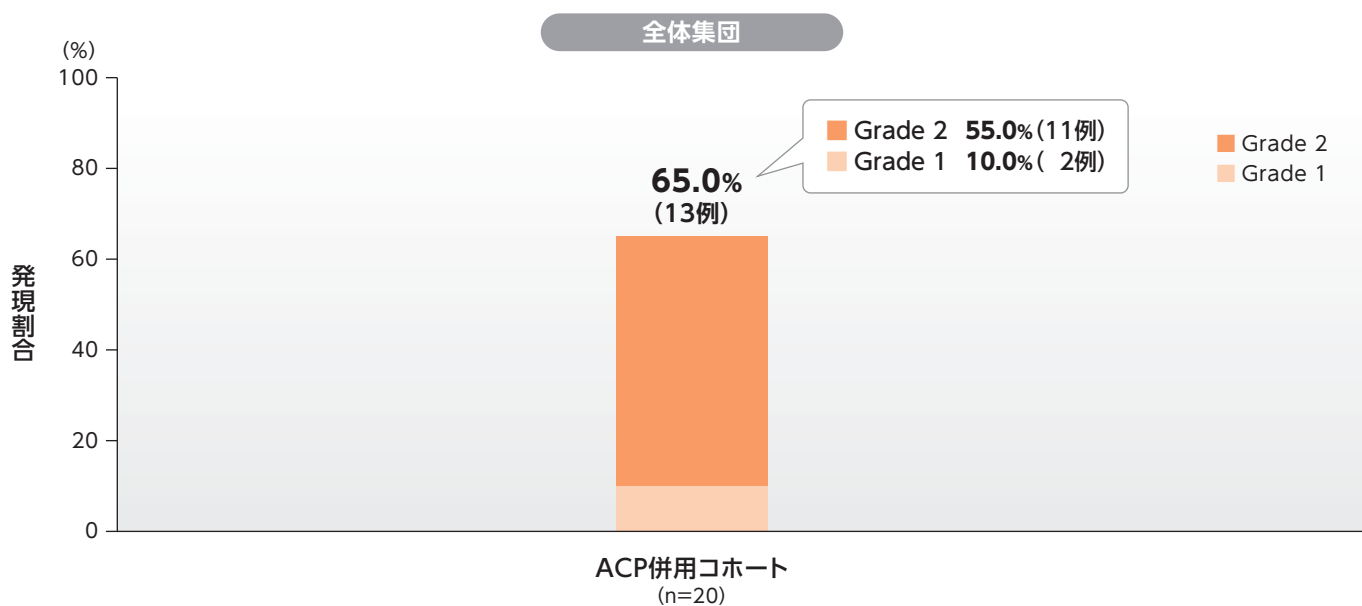
●その他の発現状況¹⁾

全体集団のACP群におけるinfusion reactionの発現状況について、投与中止に至った割合は0.7% (1/151例)、休薬又は投与中断に至った割合は37.1% (56/151例)、減量に至った割合は0.7% (1/151例)でした。

国際共同第I相試験 (EDI1001試験、CHRYSALIS試験)²⁾

本試験のACP併用コホート*において、infusion reactionの発現割合は全体集団で65.0% (13/20例)、日本人集団で1/4例に認められました。

●Infusion reactionの発現割合²⁾



日本人集団

有害事象	ACP併用コホート (n=4)
infusion reaction (Grade 2)	1例

MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日: 2022年11月15日)

※: 本試験のACP併用コホートの対象患者は「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者20例 (日本人4例を含む)」であった。

ACP: 本剤+化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (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 (61186372EDI1001試験) (CTD2.7.6.2) (承認時評価資料)

ライブリバント®の承認された効能又は効果

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

8. 安全性検討事項

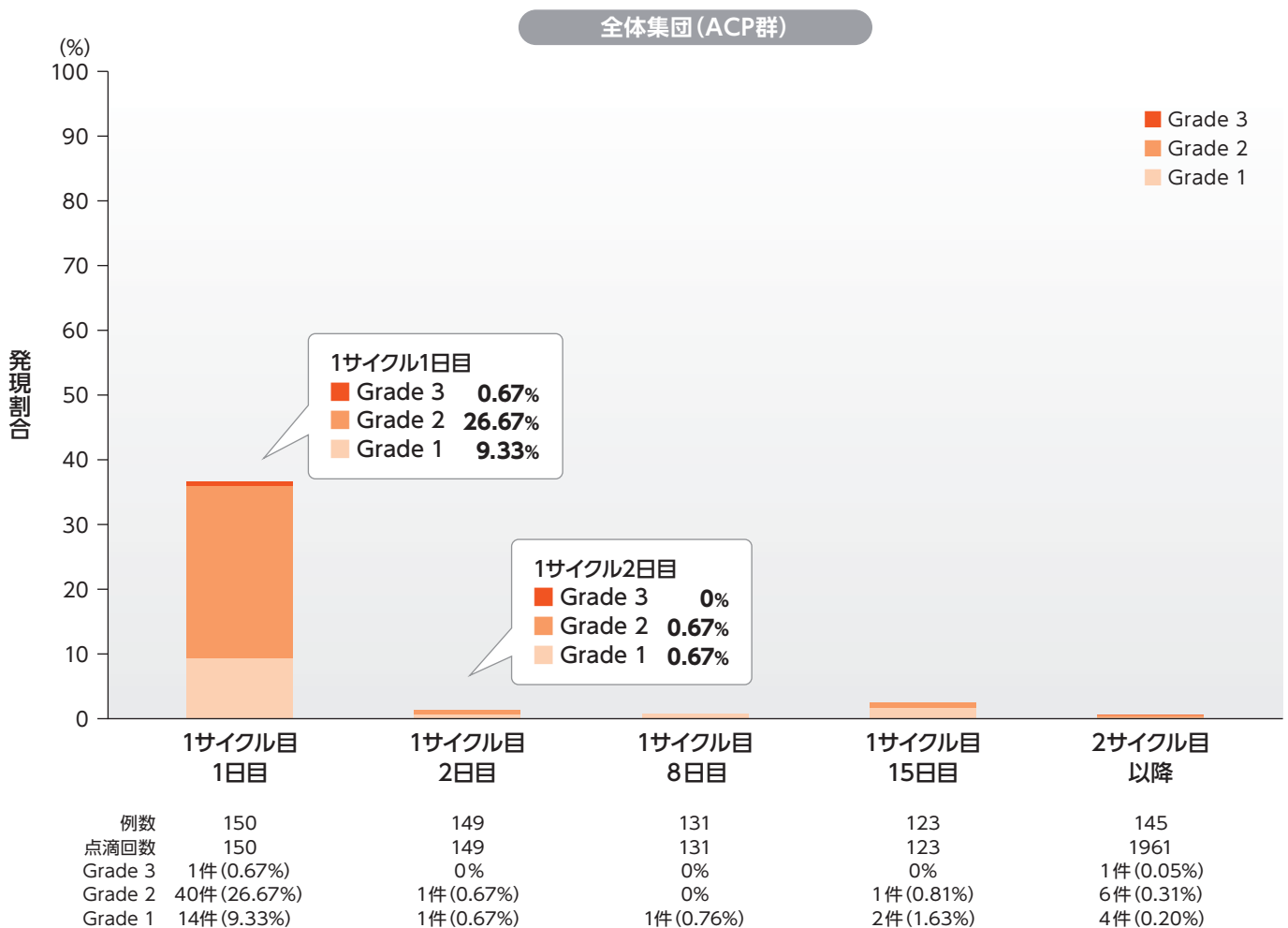
③ 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験)¹⁾

本試験におけるinfusion reactionの初回発現までの期間の中央値はACP群で0.98時間、CP群で5,041.05時間でした。

本剤投与によるinfusion reactionは初回投与時(1サイクルの1日目)に多く認められており、初回投与時のGrade別ではGrade 1が9.33%(14件/150例)、Grade 2が26.67%(40件/150例)、Grade 3が0.67%(1件/150例)でした。

● Infusion reaction^{*}の発現時期¹⁾



MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日:2023年5月3日)

^{*}: Infusion reactionの発現件数にかかわらず、来院ごとに1件のみ(最も重症度が高い事象)をカウントした。Infusion reactionの発現割合は、infusion reaction発現件数を投与回数で割った値として計算した。

ACP: 本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

CP: 化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

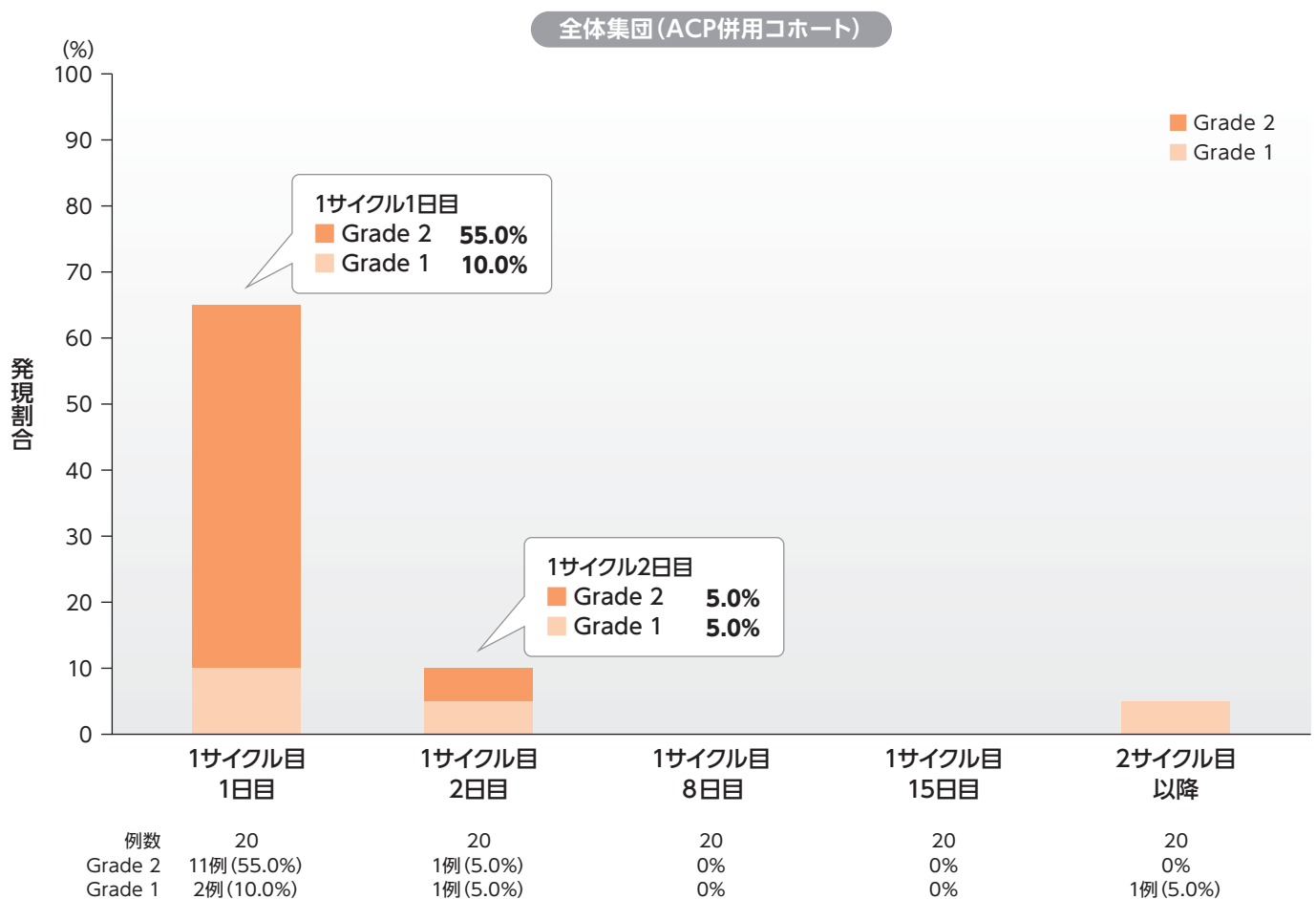
(1)重要な特定されたリスク 1)Infusion reaction

国際共同第I相試験(EDI1001試験、CHRYSALIS試験)¹⁾

本試験のACP併用コホート*におけるinfusion reactionの初回発現までの期間の中央値(範囲)は、2.43(1.6～3.3)時間でした。

本剤投与によるinfusion reactionは、初回投与時(1サイクルの1日目)に多く認められており、初回投与時のGrade別ではGrade 1が10.0%(2/20例)、Grade 2が55.0%(11/20例)でした。

● Infusion reactionの発現時期¹⁾



MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日:2022年11月15日)

*:本試験のACP併用コホートの対象患者は「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者20例(日本人4例を含む)」であった。

ACP:本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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(61186372EDI1001試験)(CTD2.7.6.2)(承認時評価資料)

ライブリバント®の承認された効能又は効果

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

8. 安全性検討事項

④ 回復までの期間

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験)¹⁾

本試験における本剤によるinfusion reactionが回復するまでの期間の中央値(範囲)は、ACP群で0.8(0~35)時間でした。

● Infusion reaction回復までの時間¹⁾

全体集団

	ACP群 (n=151)
Infusion reaction発現症例	63例
回復までの時間、中央値(範囲)	0.8(0~35)時間

ACP:本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

(1) 重要な特定されたリスク 1) Infusion reaction

⑤ 発現時の対処法

ライブリバント®の用量調節と対処法

本剤投与によりinfusion reactionが発現時場合には、以下の表を参考に本剤の用量調節を行ってください。また、対処法もあわせて行ってください。

Grade※1	ライブリバント®	対処法 ¹⁾
Grade 1	<p>中断</p> <p>回復</p> <p>発現時の50%の投与速度で再開</p> <ul style="list-style-type: none"> 再開後の30分間にinfusion reactionの症状が認められない場合、中断時の投与速度まで上げることができる。 その後の2時間にinfusion reactionの症状が認められない場合、同日に予定されていた最高速度まで上げることができる。 	
Grade 2	<p>中断</p> <p>回復</p> <p>発現時の50%の投与速度で再開</p> <ul style="list-style-type: none"> 再開後の30分間にinfusion reactionの症状が認められない場合、中断時の投与速度まで上げることができる。 その後の2時間にinfusion reactionの症状が認められない場合、同日に予定されていた最高速度まで上げることができる。 	<ul style="list-style-type: none"> 抗ヒスタミン薬 ステロイド
Grade 2の再発	同日の投与中止を検討	<ul style="list-style-type: none"> 抗ヒスタミン薬 ステロイド その他、アナフィラキシーに準じた処置※2
Grade 3	同日の投与中止	
Grade 3の再発	中止	
Grade 4	中止	

ライブリバント®電子添文及び資料¹⁾より作成

※1: GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる(下表参照)

※2: 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3001試験、PAPILLON試験)²⁾では次の薬剤と蘇生装置を準備しておくことが規定されていました。

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

【蘇生装置】酸素吸入器、気道確保器具、除細動器等(詳細は36ページ参照)

(参考) CTCAEにおけるGrading³⁾

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

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

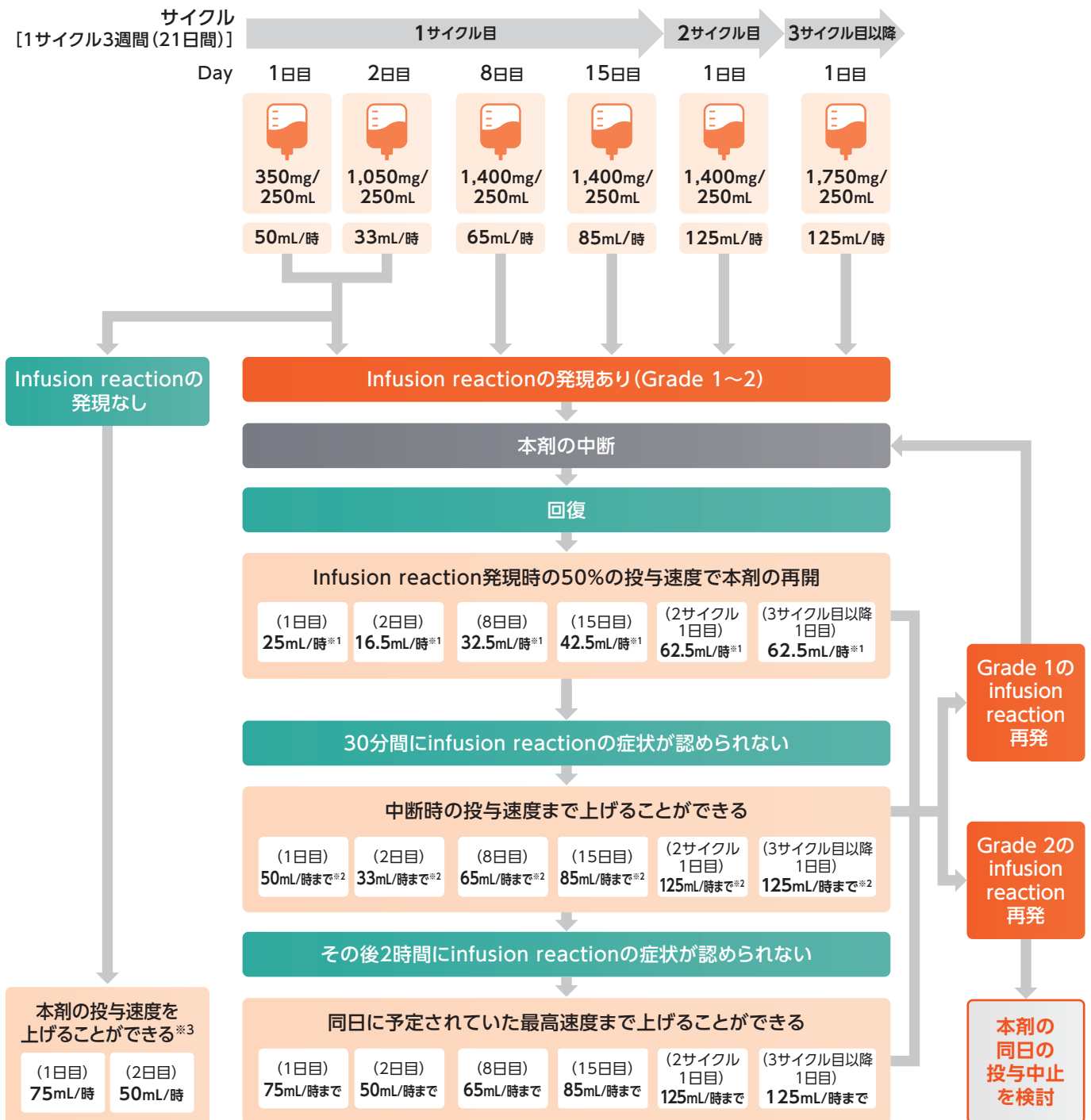
3) 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版より引用 JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)

8. 安全性検討事項

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

本剤投与によりinfusion reactionが発現した場合には、以下の図を参考に本剤の投与速度を変更してください。

● 体重80kg未満の場合



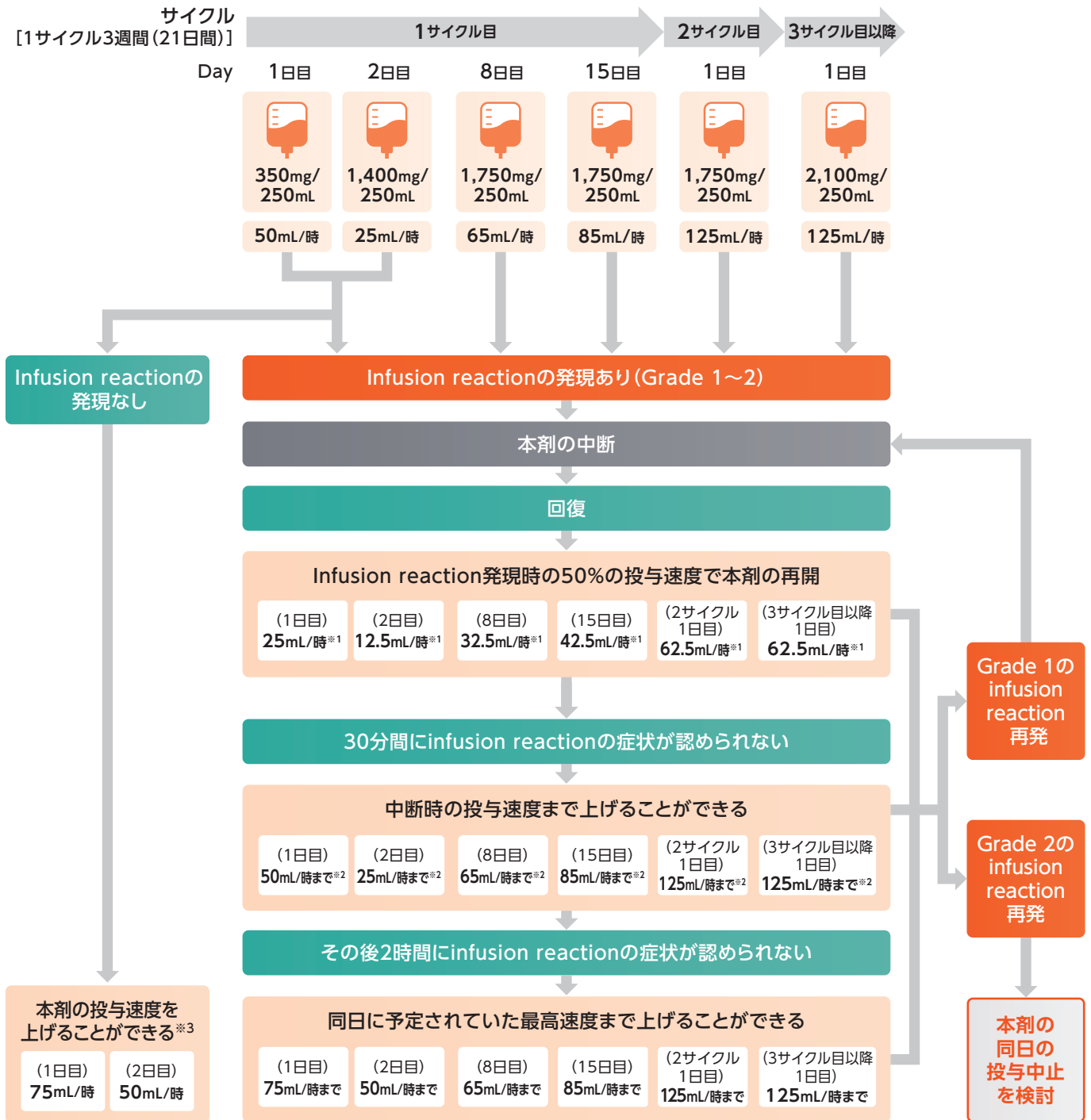
※1: Grade 1のinfusion reactionが2回目に発現し回復した場合は、投与速度をさらに50%に落として再開してください。

※2: Grade 1のinfusion reactionが2回目に発現し回復した場合は、投与速度は再発時に中断した際の速度まで上げることができます。

※3: 投与速度を上げた後も定期的に観察し、infusion reactionが発現したら上記フローで対応してください。

(1) 重要な特定されたリスク 1) Infusion reaction

● 体重80kg以上の場合



※1: Grade 1のinfusion reactionが2回目に発現し回復した場合は、投与速度をさらに50%に落として再開してください。

※2: Grade 1のinfusion reactionが2回目に発現し回復した場合は、投与速度は再発時に中断した際の速度まで上げることができます。

※3: 投与速度を上げた後も定期的に観察し、infusion reactionが発現したら上記フローで対応してください。

詳細な投与スケジュールは別資料『ライブリバント®の投与スケジュールとチェック項目』をご覧ください。

電子添文の「6. 用法及び用量」「7. 用法及び用量に関連する注意」は37ページ参照

8. 安全性検討事項

(参考) ライブリバント®の投与にかかった時間

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験) において、本剤の投与にかかった時間は以下のとおりでした。

	1サイクル			
	1日目	2日目	8日目	15日目
例数	150	149	131	123
点滴にかかる時間、 中央値(範囲) (時間)	4.43 (0.8-24.4)	6.18 (4.0-7.3)	4.33 (3.5-7.0)	3.30 (3.0-5.3)

	2サイクル	3サイクル	4サイクル	5サイクル	6サイクル
例数	142	138	130	132	128
点滴にかかる時間、 中央値(範囲) (時間)	2.25 (2.0-4.0)	2.25 (1.9-4.1)	2.23 (0.9-4.8)	2.22 (1.1-5.6)	2.22 (1.9-5.2)

	7サイクル	8サイクル	9サイクル	10サイクル
例数	127	118	113	103
点滴にかかる時間、 中央値(範囲) (時間)	2.23 (1.9-4.2)	2.22 (1.2-8.5)	2.23 (0.5-4.7)	2.23 (2.0-5.3)

社内資料：アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)

(1)重要な特定されたリスク 1)Infusion reaction

(参考)国際共同第Ⅲ相試験(NSC3001試験、PAPILLON試験)における前投与薬に関する規定

本試験において、本剤に対する必須の投与前投薬及び任意の投与前投薬は表のとおりでした。

●本剤の前投与薬

Cycle/Day	薬剤	用量	投与経路	ライブリバント®投与前の推奨投与時間
必須の投与前投薬*1,2				
Cycle 1 Day 1	グルココルチコイド	デキサメタゾン20mg	IV	45～60分
Cycle 1 Day 2	グルココルチコイド	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
すべて	抗ヒスタミン剤	ジフェンヒドラミン25～50mg (又は同等の薬剤)	IV	15～30分
			経口	30～60分
すべて	解熱剤	パラセタモール(アセトアミノフェン) 650～1,000mg又は同等の薬剤	IV	15～30分
			経口	30～60分
任意の投与前投薬*1				
Cycle 1 Day 8以降	グルココルチコイド*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
			経口	60～90分
任意	ヒスタミンH ₂ - 遮断薬	ラニチジン50mg(又は同等の薬剤)	IV	15～30分
任意	制吐剤	オンダンセトロン8～16mg (又は同等の薬剤)	経口 又はIV	15～30分

IV=静脈内

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

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

※3:Cycle 1 Day 1又はCycle 1 Day 2にインフュージョン・リアクションが認められた患者には、臨床的に必要な場合、本剤投与前に、任意の投与前投薬のステロイドをCycle 1 Day 8から開始して投与してもよい。

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

(参考)国際共同第Ⅲ相試験(NSC3001試験、PAPILLON試験)における前投与薬の投与状況

本試験において、本剤投与によるinfusion reactionの軽減を目的として下表に示すとおりの前投与が行われました。

ACP群でinfusion reactionの大部分が発現した1サイクルの1日目及び2日目の前投与が行われた患者の割合は下表のとおりでした。

本剤の投与時期	必須で前投与		必要に応じて前投与	
	前投与薬	前投与の患者の割合	前投与薬	前投与の患者の割合
1サイクルの 1日目	副腎皮質ホルモン剤 抗ヒスタミン剤 解熱鎮痛剤	94.0% 98.7% 87.4%	H ₂ 受容体拮抗剤 制吐剤	27.8% 98.0%
1サイクルの 2日目	副腎皮質ホルモン剤 抗ヒスタミン剤 解熱鎮痛剤	97.4% 97.4% 88.1%	H ₂ 受容体拮抗剤 制吐剤	18.5% 9.9%

ACP:本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

8. 安全性検討事項

(参考) 国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験) における対処法

- 本試験ではinfusion reactionが認められた際に迅速な対応ができるよう、infusion reactionを治療するための薬剤や蘇生装置を準備しておくことが規定されていました。

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

【蘇生装置】 酸素吸入器、気道確保器具、除細動器等

- Infusion reactionが認められた場合の推奨事項は、以下の表のとおりでした。

● 国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験) におけるinfusion reactionの管理

重症度 ^{*1}	治療/治験薬	以降の投与における前投薬
Grade 1 • 軽度の反応	臨床的に必要と判断される場合、症状が回復するまで患者をモニタリングする。初回投与(1サイクル目の1日目及び2日目)で発現した場合、より重度となることを防ぐために早期の投与中断を考慮する。	抗ヒスタミン剤、解熱剤及びグルココルチコイド。
Grade 2 • 軽度から中等度の反応 • 治療又は点滴の中断 • ただし症状に対する治療には速やかに反応する	点滴の中断 臨床症状に応じ静脈内輸液を開始する。ジフェンヒドラミン 50mg(又は同等量)の静脈内投与、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又は気管支拡張剤の投与を検討する。症状が回復するまで患者を注意深くモニタリングする。 Infusion reactionに対する1回目の中断: 中断時の投与速度の50%で点滴静注を再開する: 30分経過後、infusion reactionが確認されない場合、中断時の投与速度の100%に設定することができる。患者を注意深くモニタリングする。 Infusion reactionに対する2回目の中断: 当該来院における治療薬の投与を中止し、以降の治験薬投与の中止を検討する; ジフェンヒドラミン 50mg又は同等の薬剤を静脈内投与し、症状が回復するまで患者をモニターする。治験薬の投与量を症例報告書に記録する。2回目の中断後も投与を継続する場合、2回目の中断時の投与速度の50%で点滴を再開する。30分経過後、infusion reactionが確認されない場合、中断時の投与速度の100%に設定することができる。患者を注意深くモニタリングする。	抗ヒスタミン剤、解熱剤及びグルココルチコイド。 患者が悪寒及び硬直を発現した場合、meperidine ^{*2} の投与を検討する。
Grade 3又は4 • 重度の反応 Grade 3 • 遷延(症状に対する治療及び/又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(例: 腎機能障害、肺浸潤) Grade 4 • 生命を脅かす・昇圧薬又は人工呼吸器による呼吸補助を必要とする	点滴を中止する。 生理食塩水の点滴を開始する。気管支拡張剤を推奨する。1/1,000に希釈したエピネフリン0.2~1mgを皮下投与、又は1/1,000の0.1~0.25mgを時間をかけて静脈内投与、及び/又は必要に応じて、ジフェンヒドラミン 50mgとメチルプレドニゾン 100mg(又は同等薬)を静脈内投与(必要に応じてほかの薬剤)。 治験責任(分担)医師が症状が再発しないと判断するまで、患者をモニタリングする。治験責任(分担)医師はアナフィラキシーの治療に関する施設のガイドラインに従うこと。遅発性の過敏症症状(例: 投与後1週間以内の局所又は全身のそう痒症)が発現した場合、必要に応じて、対症療法(例: 経口投与の抗ヒスタミン剤又はコルチコステロイド)を行う。	Grade 3: 症状の重症度に応じて、本剤の永続的な中止を考慮する。以降の投与を継続する前にメディカルモニターと協議する必要がある。 Grade 4: 本剤の以後の投与を中止する。
全般	予防投与(事象の初回発現後)を行う場合がある。治験薬の投与中、点滴室内又は点滴室の近くで適切な施設担当者が適切な蘇生装置を使用する準備ができており、医師は直ちに治療を行える状態である。	

*1: GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる

*2: 本邦未承認

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

(1)重要な特定されたリスク 1)Infusion reaction

6. 用法及び用量

カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムとの併用において、3週間を1サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量
80kg未満	1サイクル目	1日目	350mg
		2日目	1,050mg
		8日目、15日目	1,400mg
	2サイクル目	1日目	1,400mg
	3サイクル目以降	1日目	1,750mg
80kg以上	1サイクル目	1日目	350mg
		2日目	1,400mg
		8日目、15日目	1,750mg
	2サイクル目	1日目	1,750mg
	3サイクル目以降	1日目	2,100mg

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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

7.2 調製後の希釈液を以下の速度で投与すること。

本剤の投与量及び投与速度

サイクル	投与日	投与量 (/250mL)	投与速度	
			投与開始時	投与開始2時間後 ^{注)}
体重80kg未満				
1サイクル目	1日目	350mg	50mL/時	75mL/時
	2日目	1,050mg	33mL/時	50mL/時
	8日目	1,400mg	65mL/時	
	15日目	1,400mg	85mL/時	
2サイクル目	1日目	1,400mg	125mL/時	
3サイクル目以降	1日目	1,750mg	125mL/時	
体重80kg以上				
1サイクル目	1日目	350mg	50mL/時	75mL/時
	2日目	1,400mg	25mL/時	50mL/時
	8日目	1,750mg	65mL/時	
	15日目	1,750mg	85mL/時	
2サイクル目	1日目	1,750mg	125mL/時	
3サイクル目以降	1日目	2,100mg	125mL/時	

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

8. 安全性検討事項

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
1,050mg	700mg	350mg	中止
1,400mg	1,050mg	700mg	
1,750mg	1,400mg	1,050mg	
2,100mg	1,750mg	1,400mg	

副作用発現時の本剤の処置

Infusion reaction

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

*GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

11. 副作用 (抜粋)

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 (抜粋)

11.1.1 Infusion reaction (41.1%)

悪寒、悪心、呼吸困難、潮紅、胸部不快感、嘔吐等のinfusion reactionがあらわれることがある。多くの場合は、初回投与時に認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。[7.1参照]

ライブリバント®電子添文 2024年9月作成 (第1版)

⑥ 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、本剤の初回投与の直前に以下の内容についてしっかり患者指導してください。

Infusion reactionの患者指導のポイント

- 以下のようなinfusion reactionの初期症状について説明してください。
初期症状:発熱、悪寒、硬直、気管支痙攣、頭痛、発疹、そう痒、関節痛、低血圧又は高血圧など
- Infusion reactionの重症化を防ぐために、気になる症状等があらわれた場合は速やかに医師や看護師に申し出るよう指導してください。
- 説明の際には、別資材『**ライブリバント®の投与を受ける患者さんのための副作用説明シート インフュージョン・リアクション** (下記)』を患者に手渡してください。

『**ライブリバント®の投与を受ける患者さんのための副作用説明シート インフュージョン・リアクション**』

Infusion reactionについて患者に理解していただき、本剤投与中に体調変化を感じた時にすぐに医療スタッフに申し出ていただくための説明シートです。

Infusion reactionで見られる可能性のある症状一覧リストがついており、患者がチェックできる仕様になっています。

8. 安全性検討事項

(1) 重要な特定されたリスク

2) 間質性肺疾患

① 概要

症状



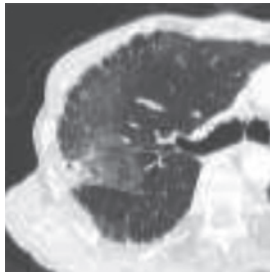
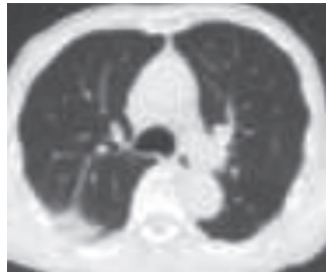
間質性肺疾患は、肺胞壁に炎症や線維化を生じ、酸素が取り込みにくくなり、低酸素血症をきたした状態です。症状が一時的で改善する場合もありますが、肺線維症に進行する場合があります。

● 主な症状¹⁾

- 呼吸困難、咳嗽（特に乾性咳嗽）、発熱 など
- 発疹を伴うこともある。

● 主な薬剤性間質性肺疾患の病型¹⁾

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

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

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

発症機序¹⁾

本剤投与により間質性肺疾患が発現する詳細な機序は明らかになっていません。

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

直接的細胞障害作用

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

間接的細胞障害作用

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

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

8. 安全性検討事項

② 発現割合

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験) ¹⁾

本試験における「肺臓炎/間質性肺疾患」に分類された有害事象の発現割合は、全体集団ではACP群2.6% (4/151例)、CP群では0% (0/155例) であり、日本人集団ではACP群5.3% (1/19例)、CP群0% (0/15例) でした。

ACP群でGrade 3以上の「肺臓炎/間質性肺疾患」の発現割合は、全体集団でGrade 3が2.6% (4/151例) であり、日本人集団ではGrade 3が5.3% (1/19例) でした。いずれの症例においても、いずれかの治験薬の投与中止に至りました。

● 肺臓炎/間質性肺疾患の発現割合 ¹⁾



MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日: 2023年5月3日)

● その他の発現状況 ¹⁾

全体集団のACP群における間質性肺疾患の発現状況について、投与中止に至った割合は2.6% (4/151例) でした。休薬又は投与中断に至った例と減量に至った例は認められませんでした。

ACP: 本剤+化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)
CP: カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム

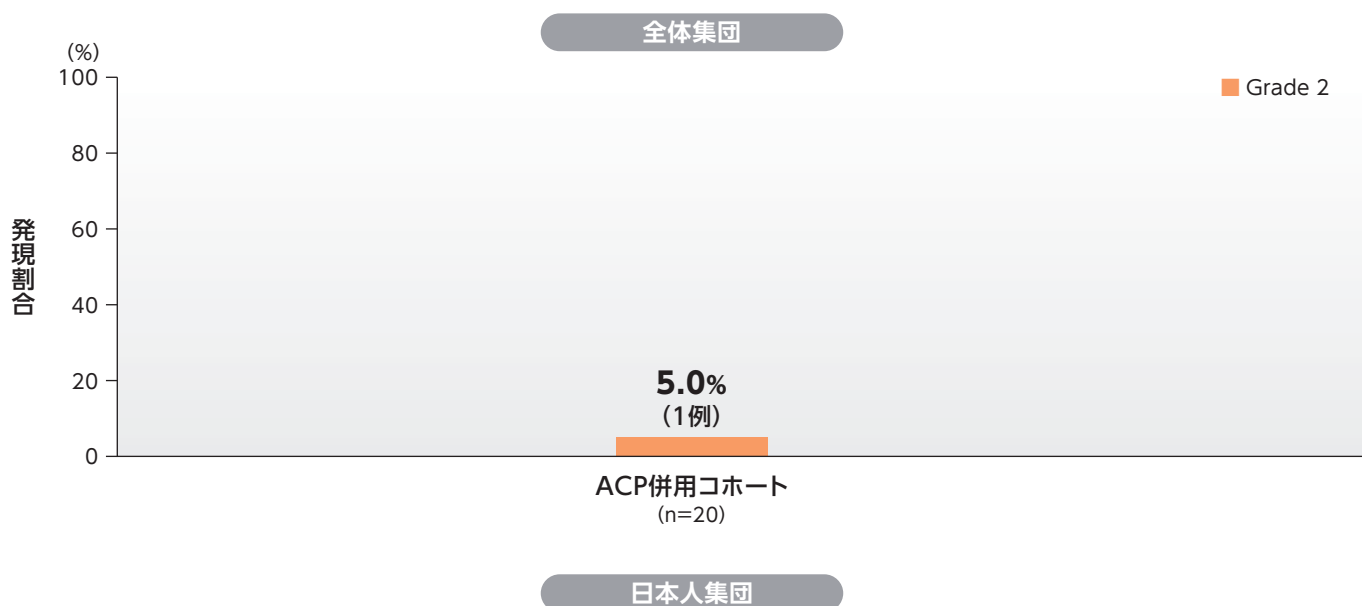
¹⁾ 社内資料: アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)

(1)重要な特定されたリスク 2)間質性肺疾患

国際共同第I相試験(EDI1001試験、CHRYSALIS試験)¹⁾

本試験のACP併用コホート^{*}では、「肺臓炎/間質性肺疾患」に分類された有害事象の発現割合は全体集団で5.0% (1/20例)でした。認められた1例は、Grade 2の肺臓炎であり、すべての治験薬の投与を中止しました。日本人集団では、「肺臓炎/間質性肺疾患」に分類された有害事象の発現は認められませんでした。

●肺臓炎/間質性肺疾患の発現割合¹⁾



有害事象	ACP併用コホート (n=4)
肺臓炎/間質性肺疾患 (全Grade)	0例

MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日:2022年11月15日)

^{*}:本試験のACP併用コホートの対象患者は「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者20例(日本人4例を含む)」であった。

ACP:本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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(61186372EDI1001試験)(CTD2.7.6.2)(承認時評価資料)

ライブリバント[®]の承認された効能又は効果

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

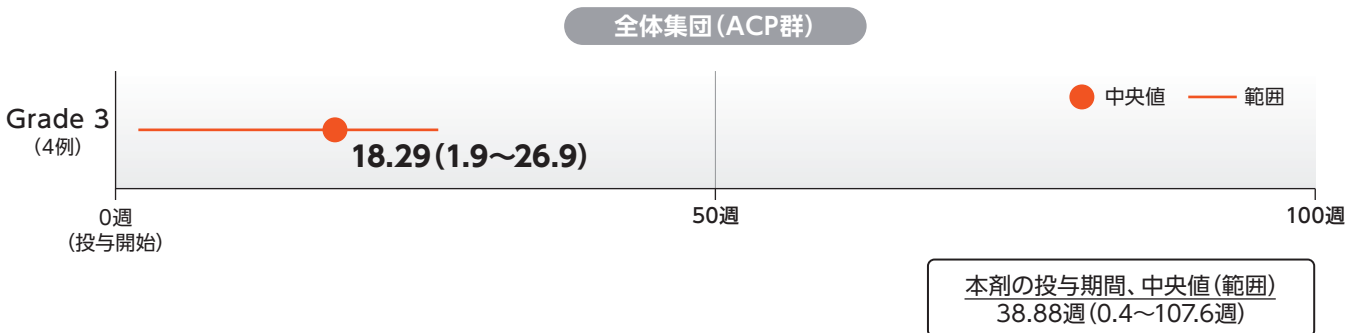
8. 安全性検討事項

③ 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験) ¹⁾

本試験における「肺臓炎/間質性肺疾患」の初回発現までの期間の中央値(範囲)は、18.29(1.9~26.9)週でした。「肺臓炎/間質性肺疾患」を発現した4例の初回発現までの期間は、それぞれ投与開始後2週、14週、22.9週、27週であり、いずれもGrade 3でした。

● 肺臓炎/間質性肺疾患の初回発現までの期間¹⁾



国際共同第I相試験 (EDI1001試験、CHRYSALIS試験) ²⁾

本試験のACP併用コホート*における「肺臓炎/間質性肺疾患」は1例に発現し、発現までの期間は、409.00日(58.4週)でした。

*: 本試験のACP併用コホートの対象患者は「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者20例(日本人4例を含む)」であった。

ACP: 本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(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(61186372EDI1001試験)(CTD2.7.6.2)(承認時評価資料)

ライブリバント®の承認された効能又は効果

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

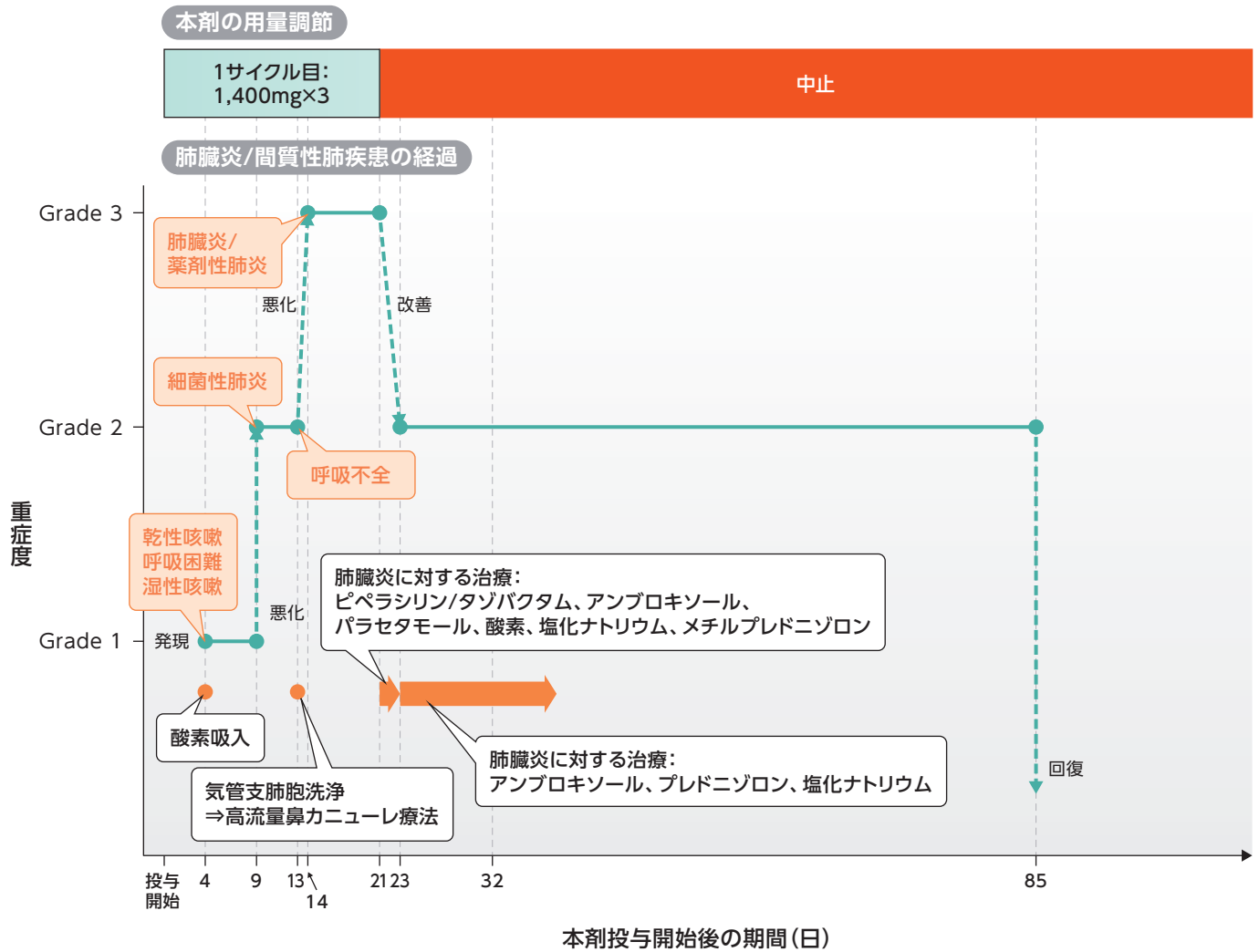
(1)重要な特定されたリスク 2)間質性肺疾患

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

④ 症例経過 (参考)

個別の症例経過とライブリバント®の対処

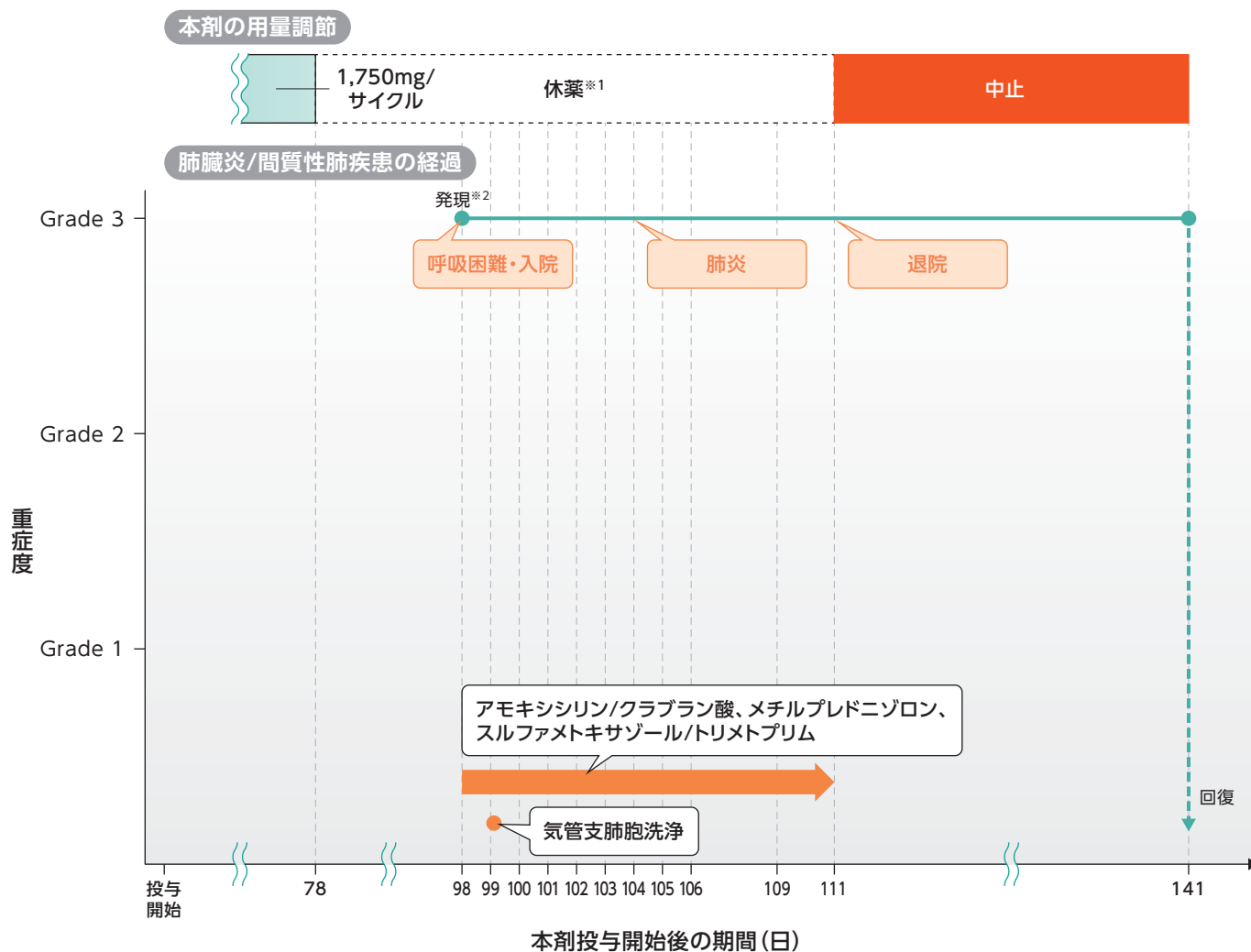
● [症例1] Grade 3の間質性肺疾患:ライブリバント®投与中止した症例(80歳代、男性)¹⁾



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 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)

8. 安全性検討事項

● [症例2] Grade 3の間質性肺疾患: ライブリバント® 休薬、投与中止した症例 (70歳代、女性)¹⁾



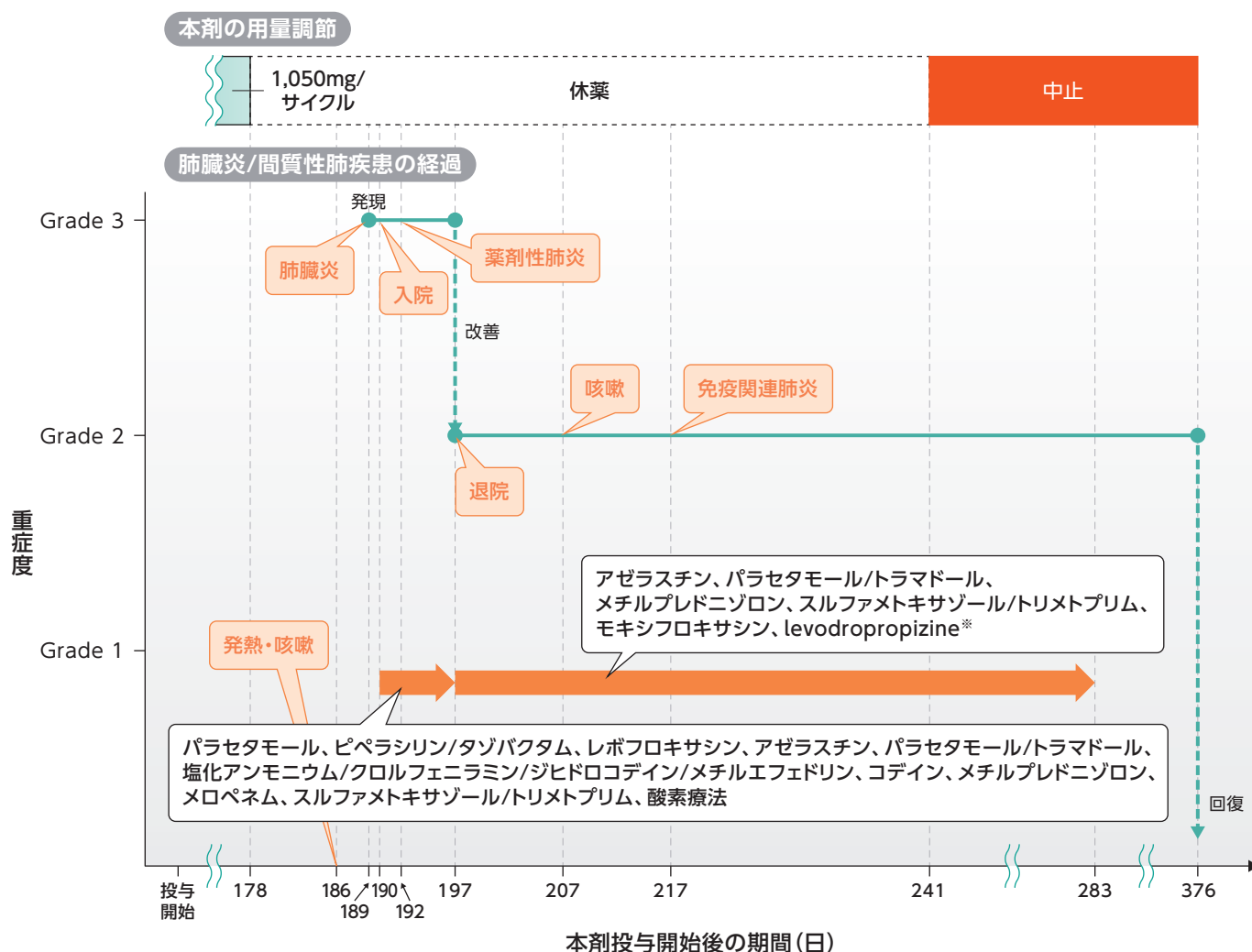
※1: Grade 3の貧血発現により投与開始後78日目の点滴を最後に休薬

※2: 投与開始時にGrade 2の呼吸困難をもつ

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 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)

(1)重要な特定されたリスク 2)間質性肺疾患

● [症例3] Grade 3の間質性肺疾患:ライブリバント®休薬、投与中止した症例(50歳代、男性)¹⁾



※:本邦未承認薬

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

8. 安全性検討事項

⑤ 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、低栄養など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、抗不整脈薬などがある。・ 特に、EGFR阻害薬は致死的な間質性肺疾患を起こす可能性がある。

⑥ ライブリバント[®]投与時の注意

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。

● 本剤投与開始前の確認

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 など
- 発疹を伴うこともある。

● 間質性肺疾患に対する定期的な検査項目

検査カテゴリー	検査項目
画像検査	胸部画像
肺機能検査 (必要に応じて)	動脈血酸素分圧 (PaO ₂) 動脈血酸素飽和度 (SpO ₂) 肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO ₂) 肺拡散能力 (DLco)
生化学的検査 (必要に応じて)	KL-6

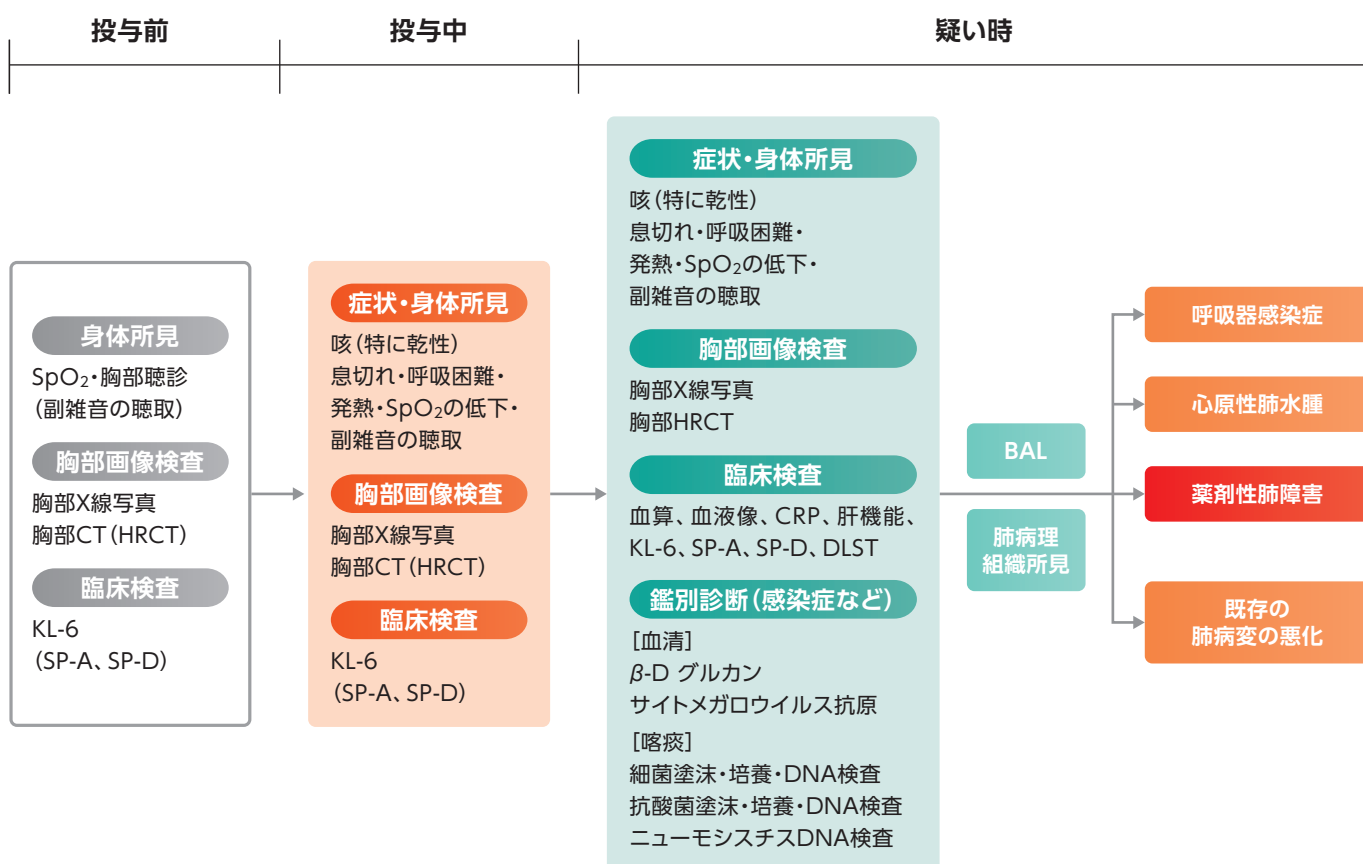
● 患者への注意喚起

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(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)平成18年11月(令和元年9月改定)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf [2024年6月7日閲覧]

(1)重要な特定されたリスク 2)間質性肺疾患

● (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

8. 安全性検討事項

1. 警告(抜粋)

- 1.2** 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.2参照]
- 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]

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

- 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。

副作用発現時の本剤の処置

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。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

- 8.1** 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。必要に応じて、動脈血酸素分圧(PaO₂)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、9.1.1、11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が悪化又は再発するおそれがある。[1.2、1.3、8.1、11.1.2参照]

11. 副作用(抜粋)

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(抜粋)

11.1.2 間質性肺疾患

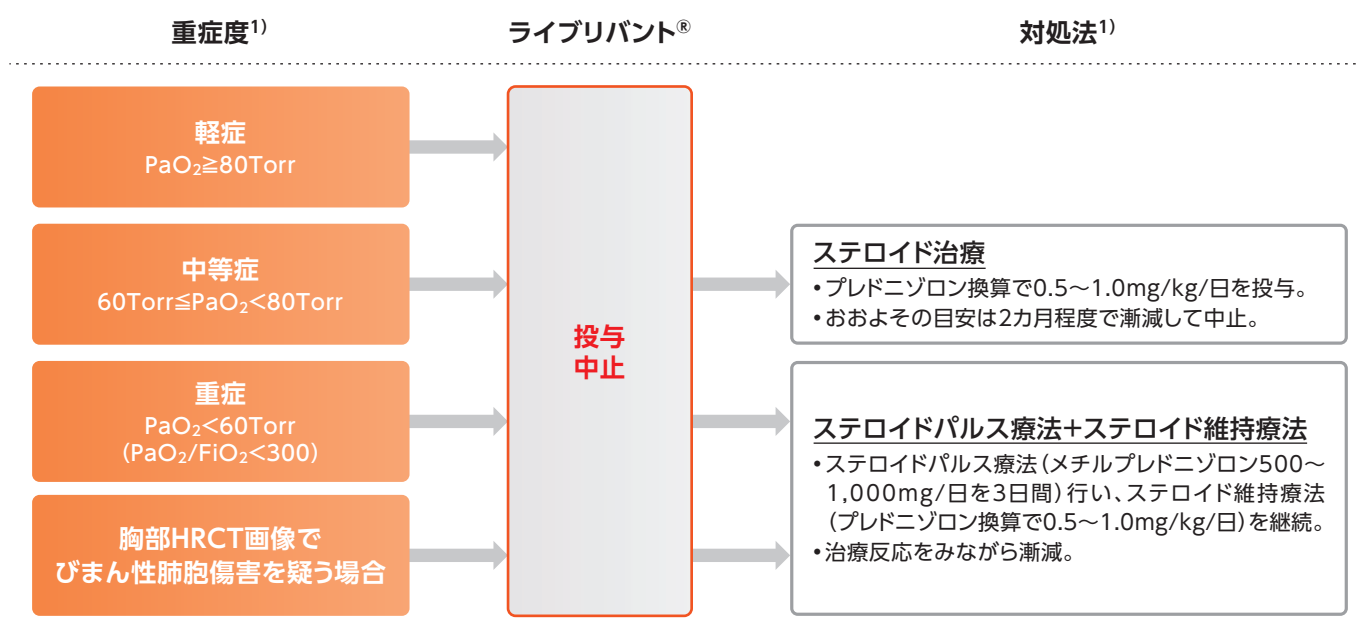
間質性肺疾患(頻度不明)、肺臓炎(2.6%)があらわれることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1参照]

(1)重要な特定されたリスク 2)間質性肺疾患

⑦ 発現時の対処法

ライブリバント®の用量調節と対処法

本剤投与により間質性肺疾患が発現時には、以下の表を参考に本剤を中止してください。また、対処法もあわせて行ってください。



ライブリバント®電子添文及び資料¹⁾より作成

(参考)CTCAEにおけるGrading²⁾

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺臓炎	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；酸素を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する(例：気管切開/挿管)	死亡

(参考)国際共同第Ⅲ相試験(NSC3001試験、PAPILLON試験)における対処法

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

- グレードを問わず間質性肺疾患又は肺臓炎が確認された場合は直ちに両方の薬剤を投与中断し、治験依頼者のメディカルモニターに連絡する。
- 症候性肺臓炎(Grade 2以上)では、治験薬の投与中断に加えてステロイド投与を開始する。
- 間質性肺疾患又は肺臓炎と診断された場合は、すべ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。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。

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

1)日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 作成委員会(編)：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版。メディカルレビュー社。2018、p47、48より作成
2)有害事象共通用語規程 v4.0 日本語訳JCOG版より引用 JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.3 本剤投与により副作用が発現時には、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。

副作用発現時の本剤の処置

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。

8. 安全性検討事項

⑧ 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、本剤による治療開始の際、患者又はその家族に以下の点を十分に説明してください。

<間質性肺疾患の患者指導のポイント>

● 間質性肺疾患についての注意喚起

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

● 初期症状と医療者への報告の重要性について

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

間質性肺疾患の注意喚起¹⁾

間質性肺疾患は急速に進行して重症化する可能性があるため、診断と処置を急ぐ必要があります。早期発見・早期対応につながるよう、本剤による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



からげき



発熱

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

8. 安全性検討事項

(1) 重要な特定されたリスク

3) 重度の皮膚障害

① 概要

症状(皮膚障害)

EGFR阻害作用に関連する皮膚障害として、ざ瘡様皮膚炎、発疹及び乾燥が挙げられます。本剤の投与により、重度の皮膚障害が報告されています(57、59～63ページ参照)。

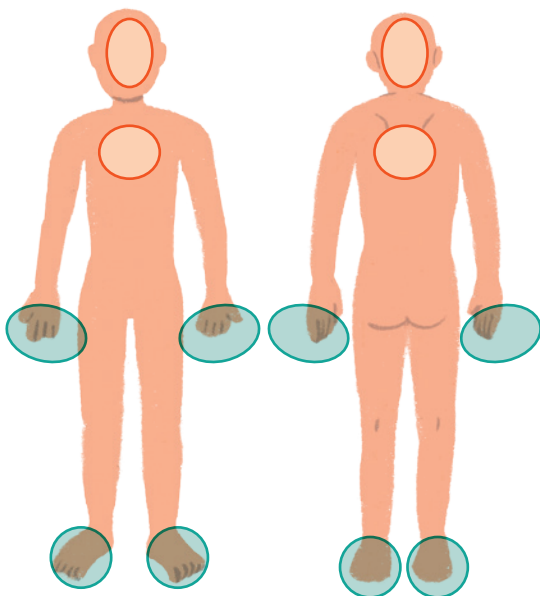
ざ瘡様皮膚炎・発疹^{1,2)}

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

乾燥^{1,2)}

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

● 好発部位^{1,2,6)}



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

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

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

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

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

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

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

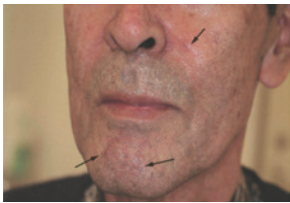


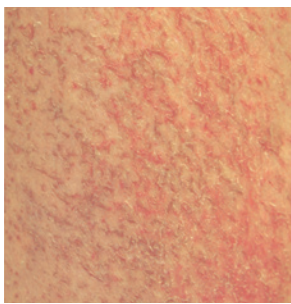
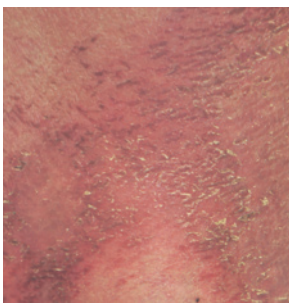
5) Zhou JJ, et al. Current Problems in Cancer: Case Reports 13, 100273, 2024

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

6) 野澤桂子, 藤間勝子 編. 臨床で活かす がん患者のアピアランスケア 改訂2版, 南山堂, 2024

8. 安全性検討事項

● 重症度別の症状^{1,2)}

重症度 [*]		軽症	中等症	重症
ざ瘡様皮膚炎	重症度評価	<ul style="list-style-type: none"> ・顔面を中心に全体で20個前後の丘疹、膿疱を認める ・疼痛、そう痒はない ・日常は気にならない 	<ul style="list-style-type: none"> ・顔面、躯幹に全体で50個前後の丘疹、膿疱を認める ・疼痛、そう痒を時に感じる ・症状について他人から指摘される 	<ul style="list-style-type: none"> ・顔面、躯幹、四肢に全体で100個前後の丘疹、膿疱を認める ・疼痛、そう痒を常に感じる ・他人との面会が億劫である
	顔面			
皮膚乾燥	重症度評価	<ul style="list-style-type: none"> ・わずかな乾燥と鱗屑がみられる ・そう痒はないか、軽症 	<ul style="list-style-type: none"> ・乾燥と鱗屑が明らかにみられる ・そう痒は軽症か、中等症 	<ul style="list-style-type: none"> ・乾燥が著明で鱗屑が多量にみられる ・そう痒は中等症か、重症
	体幹部			

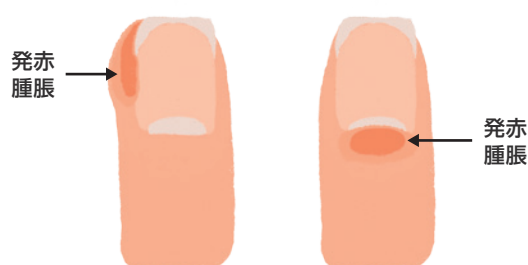
※：重症度は「EGFR阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き（2020年改訂版）¹⁾」に基づく

1) 山本有紀ほか, EGFR阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き(2020年改訂版), Prog Med 2020; 40: 1315-1329.
2) 日本がんサポーターブケア学会 編. がん薬物療法に伴う皮膚障害アトラス&マネジメント, 金原出版株式会社, 2018

症状(爪囲炎)

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

● 爪囲炎の発現部位



● 爪囲炎の重症度別の症状

重症度※1	軽症	中等症	重症
重症度評価	<ul style="list-style-type: none"> •軽度の発赤、腫脹 •疼痛はなく、日常生活に差し支えない 	<ul style="list-style-type: none"> •発赤、腫脹 •疼痛を感じ、日常生活に差し支えることがある 	<ul style="list-style-type: none"> •著明な発赤、腫脹 •常に強い疼痛を感じ、時に肉芽腫を生じる •日常生活や歩行がしづらい
手背部 ^{1,2)}			
足背部 ³⁾			

※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)⁴⁾」に基づく

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

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

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

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

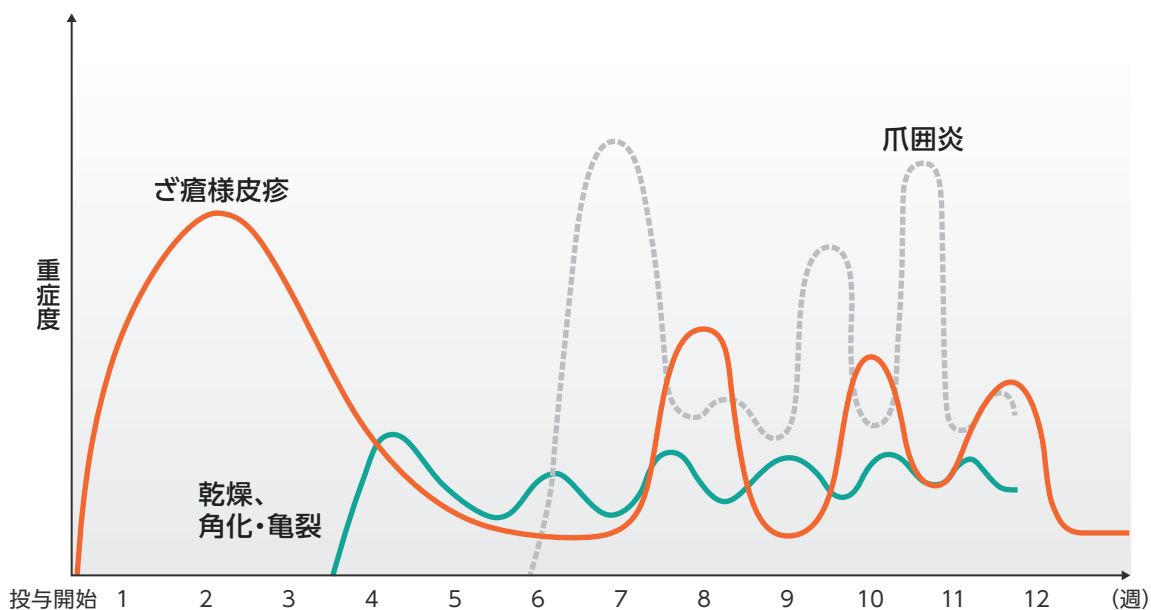
4)山本有紀ほか, EGFR阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き(2020年改訂版), Prog Med 2020; 40: 1315-1329.

8. 安全性検討事項

発症機序と発現時期(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、脂腺など)にも発現しています。そのため、EGFR阻害作用によりこれらの細胞が影響を受けると、皮膚障害や爪囲炎などがあらわれることがあります¹⁾。
- ざ瘡様皮疹(ざ瘡様皮膚炎)は、治療開始から1~4週間後という早期にあらわれ、急速に悪化し、2~3週間後にピークを迎えると徐々に減少していきます(図)^{1,2)}。乾燥は、治療開始後1~2カ月後にあらわれ、長期にわたって続くと考えられています(図)^{1,3)}。

● 皮膚障害の発現時期¹⁾



(参考) 皮膚障害の予防に関する推奨事項

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3001試験、PAPILLON試験)において、皮膚障害の予防について以下のように規定されました。

予防に関する推奨事項

予防的レジメンは国・地域の診療及びガイドラインに従って管理できるが、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、サングラスなど)を着用する。
- SPF30以上の広域スペクトルの日焼け止めを使用し、必要に応じて塗り直す。UVA光はガラスを透過するため、直接日光に曝される場合は、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。外用剤はDay 1から連日、及び必要に応じてより頻回に使用することができる。理想的な塗布時間は入浴後である。ゲルやローション、オイルよりもクリームと軟膏の方が好ましい。

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

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

(1)重要な特定されたリスク 3)重度の皮膚障害

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

(参考)頭皮に重篤な皮膚障害があらわれた症例

本剤の投与によって頭皮に重篤な皮膚障害があらわれた症例が報告されています。



症例1¹⁾

国際共同第I相試験 (EDI1001試験、CHRYSALIS試験)²⁾で本剤の投与を受けた患者。

頭皮にGrade 3のざ瘡様皮膚炎が発現した。



症例2 (50歳代、男性)³⁾

本剤の投与を受けた患者。

頭皮のびらん及び膿性痂皮が発現した。

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

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

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 (61186372EDI1001試験) (CTD2.7.6.2) (承認時評価資料)

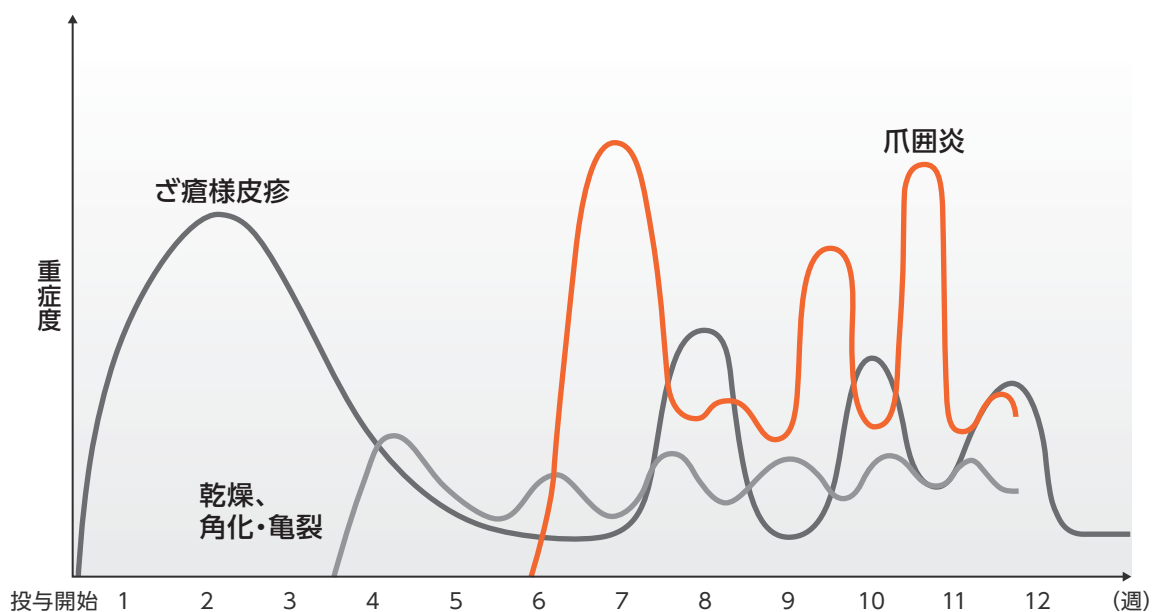
3) Cheng JR, et al. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 90: 108-110, 2023

8. 安全性検討事項

発症機序と発現時期(爪囲炎)

- EGFRは正常な皮膚のバリア機能を担う表皮(ケラチノサイト、毛包、脂腺など)にも発現しています。そのため、EGFR阻害作用によりこれらの細胞が影響を受けると、皮膚障害や爪囲炎などがあらわれることがあります。
- 爪囲炎は、治療開始から数週間後に発症し、ざ瘡様皮疹や乾燥などの皮膚障害と比べて遅れてあらわれます(図)。

● 爪囲炎の発現時期¹⁾



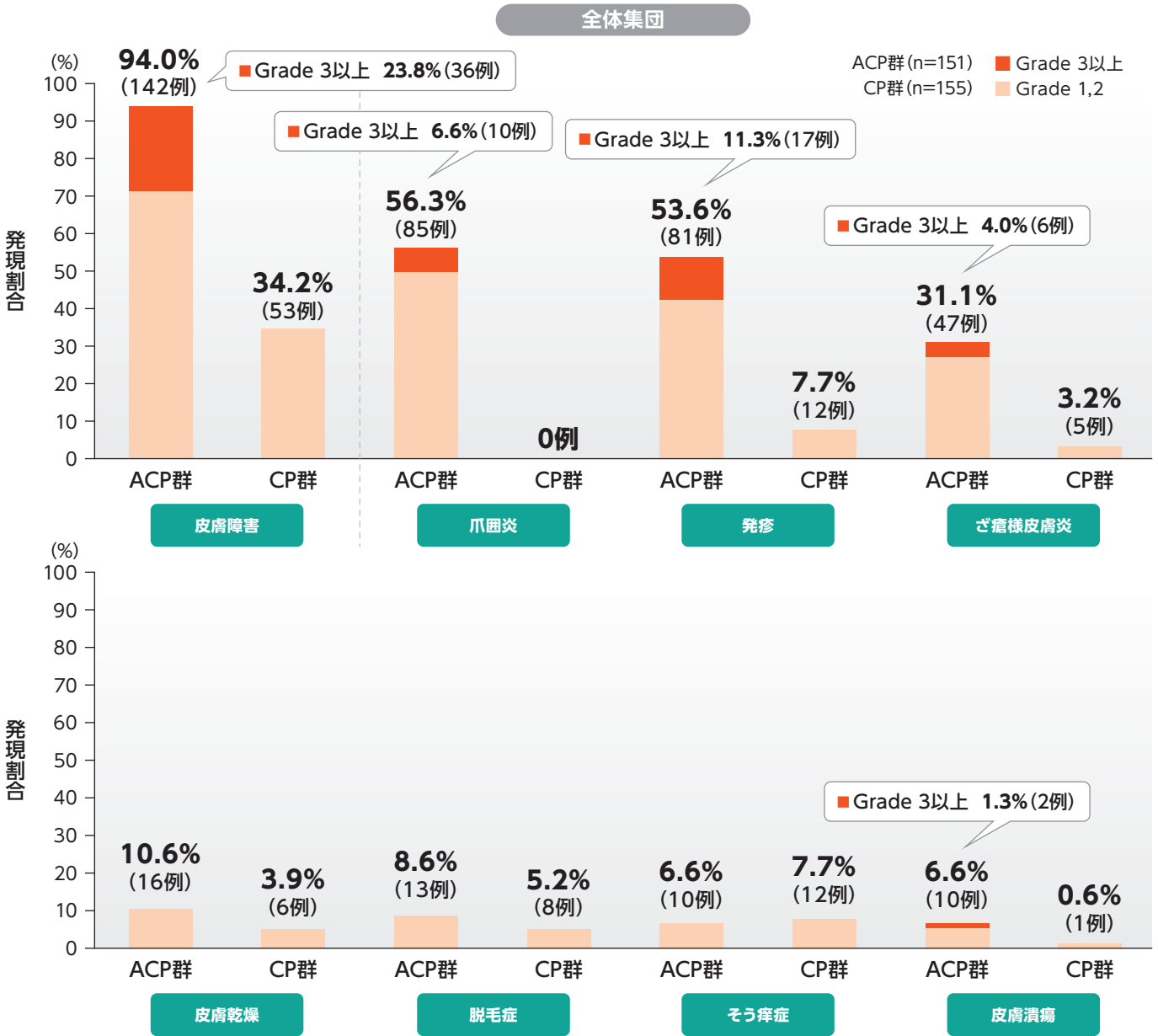
1) 山本有紀ほか, EGFR阻害薬・マルチキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き(2020年改訂版), Prog Med 2020; 40: 1315-1329.

② 発現割合

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験)¹⁾ (爪囲炎を含む皮膚障害)

本試験における皮膚障害(爪囲炎を含む)の発現割合は、全体集団でACP群94.0%(142/151例)、CP群で34.2%(53/155例)(以下、同順)でした。そのうち主なものは爪囲炎が56.3%(85/151例)、0%(0/155例)、発疹が53.6%(81/151例)、7.7%(12/155例)、ざ瘡様皮膚炎が31.1%(47/151例)、3.2%(5/155例)でした。ACP群におけるGrade 3以上の重度の皮膚障害の発現割合は23.8%(36/151例)であり、そのうち主なものはGrade 3の発疹11.3%(17/151例)、Grade 3の爪囲炎6.6%(10/151例)、Grade 3のざ瘡痒皮膚炎4.0%(6/151例)でした。

● 皮膚障害の発現割合 (ACP群で5%以上に発現した事象)¹⁾



MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日:2023年5月3日)

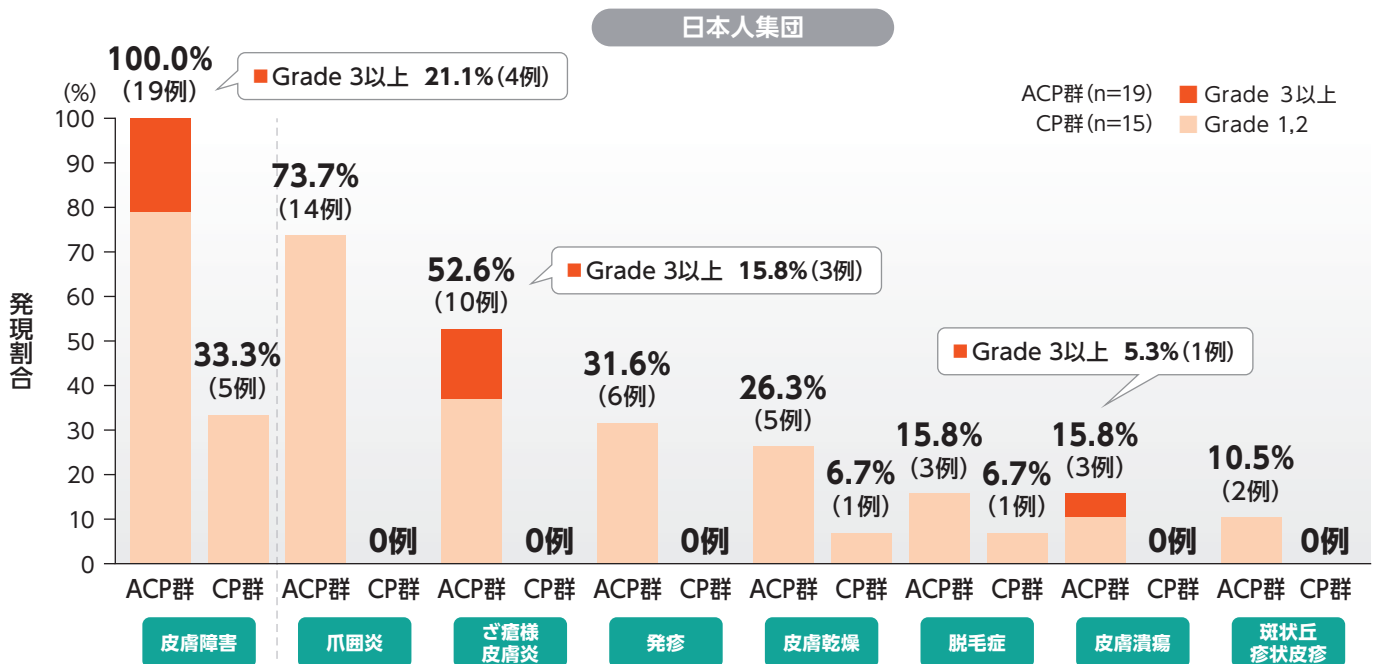
ACP:本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)
CP:化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

8. 安全性検討事項

本試験における皮膚障害(爪囲炎を含む)の発現割合は、日本人集団ではACP群100.0%(19/19例)、CP群33.3%(5/15例)でした。そのうち主なものは、爪囲炎がACP群73.7%(14/19例)、CP群0%(0/15例)(以下同順)、ざ瘡様皮膚炎が52.6%(10/19例)、0%(0/15例)、発疹が31.6%(6/19例)、0%(0/15例)でした。ACP群におけるGrade 3以上の重度の皮膚障害は21.1%(4/19例)で、その内訳はざ瘡様皮膚炎15.8%(3/19例)、皮膚潰瘍5.3%(1/19例)でした。

● 皮膚障害の発現割合 (ACP群で10%以上に発現した事象)¹⁾



MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日: 2023年5月3日)

● その他の発現状況¹⁾

全体集団のACP群における皮膚障害(爪囲炎を含む)の発現状況について、投与中止に至った割合は4.0%(6/151例)であり、その内訳は、ざ瘡様皮膚炎、発疹、皮膚潰瘍が各1.3%(2/151例)でした。休薬又は投与中断に至った割合は30.5%(46/151例)であり、そのうち主なものは発疹11.9%(18/151例)、爪囲炎8.6%(13/151例)、ざ瘡様皮膚炎5.3%(8/151例)でした。減量に至った割合は21.9%(33/151例)であり、そのうち主なものは発疹9.3%(14/151例)、爪囲炎7.9%(12/151例)、ざ瘡様皮膚炎4.6%(7/151例)でした。

ACP: 本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)
CP: 化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

(1)重要な特定されたリスク 3)重度の皮膚障害

●皮膚障害の影響と考えられる重篤な感染症の発現状況¹⁾

本試験において、本剤投与による重篤な感染症のうち、皮膚障害の影響と考えられる事象は以下のとおりでした。

有害事象、例 (%)	ACP群 (n=151)		CP群 (n=155)	
	有害事象	副作用 [※]	有害事象	副作用 [※]
蜂巣炎	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
術後創感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)	0
膿胞性皮疹	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0
皮膚感染	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0

MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日:2023年5月3日)

※: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。

●皮膚障害の影響と考えられる感染症の発現状況¹⁾

本試験において、本剤投与による感染症のうち、皮膚障害の影響と考えられる事象は以下のとおりでした。

有害事象、例 (%)	ACP群 (n=151)		CP群 (n=155)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
爪囲炎	85 (56.3%)	10 (6.6%)	0	0
膿胞性皮疹	6 (4.0%)	4 (2.6%)	0	0
皮膚感染	4 (2.6%)	3 (2.0%)	0	0
蜂巣炎	5 (3.3%)	2 (1.3%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)
毛包炎	5 (3.3%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)	0
術後創感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
体部白癬	1 (0.7%)	0	0	0
せつ	1 (0.7%)	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (0.7%)	0	0	0
爪感染	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)	0
膿疱	2 (1.3%)	0	0	0
膿皮症	1 (0.7%)	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.7%)	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.7%)	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.7%)	0	0	0
白癬感染	1 (0.7%)	0	0	0
足部白癬	4 (2.6%)	0	0	0

MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日:2023年5月3日)

ACP:本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)
CP:化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

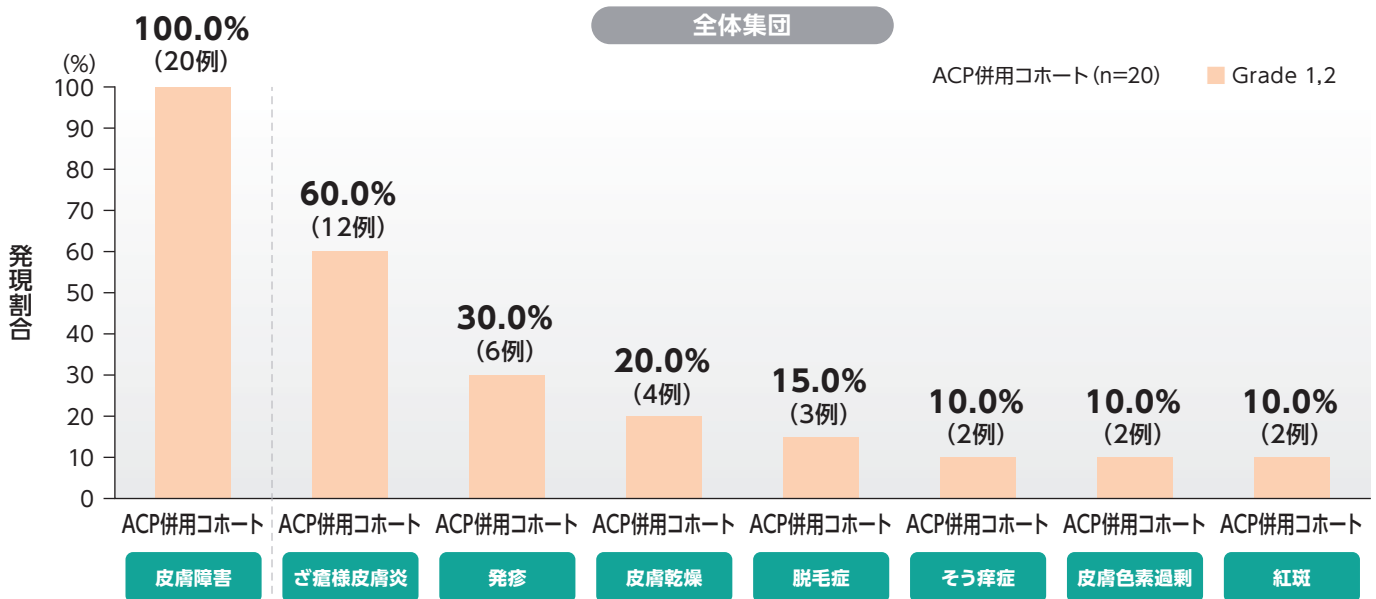
1)社内資料:アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

8. 安全性検討事項

国際共同第I相試験 (EDI1001試験、CHRYSALIS試験)¹⁾ (皮膚障害)

本試験のACP併用コホート*における皮膚障害(爪囲炎/爪障害を除く)の発現割合は、全体集団で100% (20/20例) でした。そのうち、主なものはざ瘡様皮膚炎が60.0% (12/20例)、発疹が30.0% (6/20例)、皮膚乾燥が20.0% (4/20例) でした。

● 皮膚障害の発現割合 (ACP併用コホートで10%以上に発現した事象)¹⁾



MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日:2022年11月15日)

本試験のACP併用コホートにおける皮膚障害(爪囲炎/爪障害を除く)の発現割合は、日本人集団(4例)で3例に認められ、その内訳はざ瘡様皮膚炎が3例、皮膚乾燥が2例、脱毛症及び紅斑が各1例に認められました。

● 皮膚障害の発現割合¹⁾

日本人集団

有害事象、例	ACP併用コホート (n=4)		
	全Grade	Grade 1	Grade 2
皮膚障害	4	2	2
ざ瘡様皮膚炎	3	1	2
皮膚乾燥	2	2	0
脱毛症	1	1	0
紅斑	1	1	0

MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日:2022年11月15日)

※:本試験のACP併用コホートの対象患者は「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者20例(日本人4例を含む)」であった。

ACP:本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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(61186372EDI1001試験)(CTD2.7.6.2)(承認時評価資料)

ライブリバント®の承認された効能又は効果

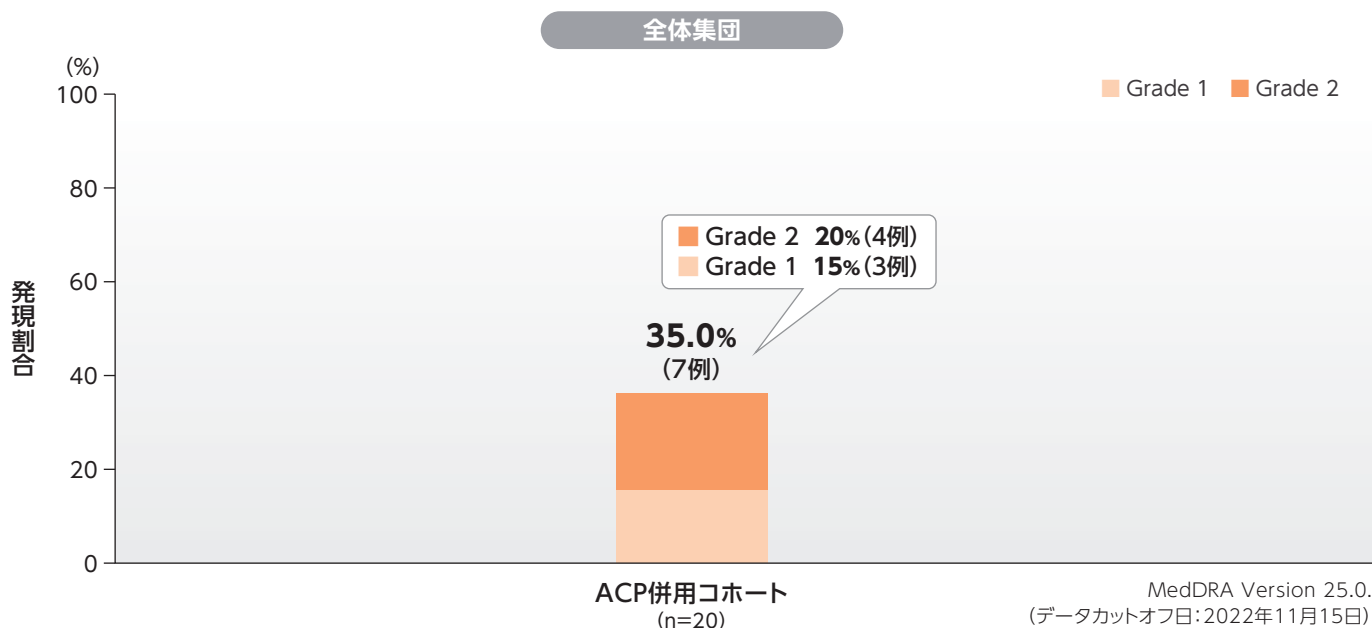
4. 効能又は効果 EGFR遺伝子エクソン20挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

(1)重要な特定されたリスク 3)重度の皮膚障害

国際共同第I相試験(EDI1001試験、CHRYSALIS試験)¹⁾(爪囲炎)

本試験のACP併用コホート※における爪囲炎の発現割合は、全体集団で35.0%(7/20例)、日本人集団で3/4例に認められました。

● 爪囲炎の発現割合¹⁾



日本人集団

有害事象	ACP併用コホート (n=4)		
	全Grade	Grade 1	Grade 2
爪囲炎	3例	2例	1例

MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日:2022年11月15日)

※:本試験のACP併用コホートの対象患者は「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者20例(日本人4例を含む)」であった。

ACP:本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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(61186372EDI1001試験)(CTD2.7.6.2)(承認時評価資料)

ライブリバント®の承認された効能又は効果

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

8. 安全性検討事項

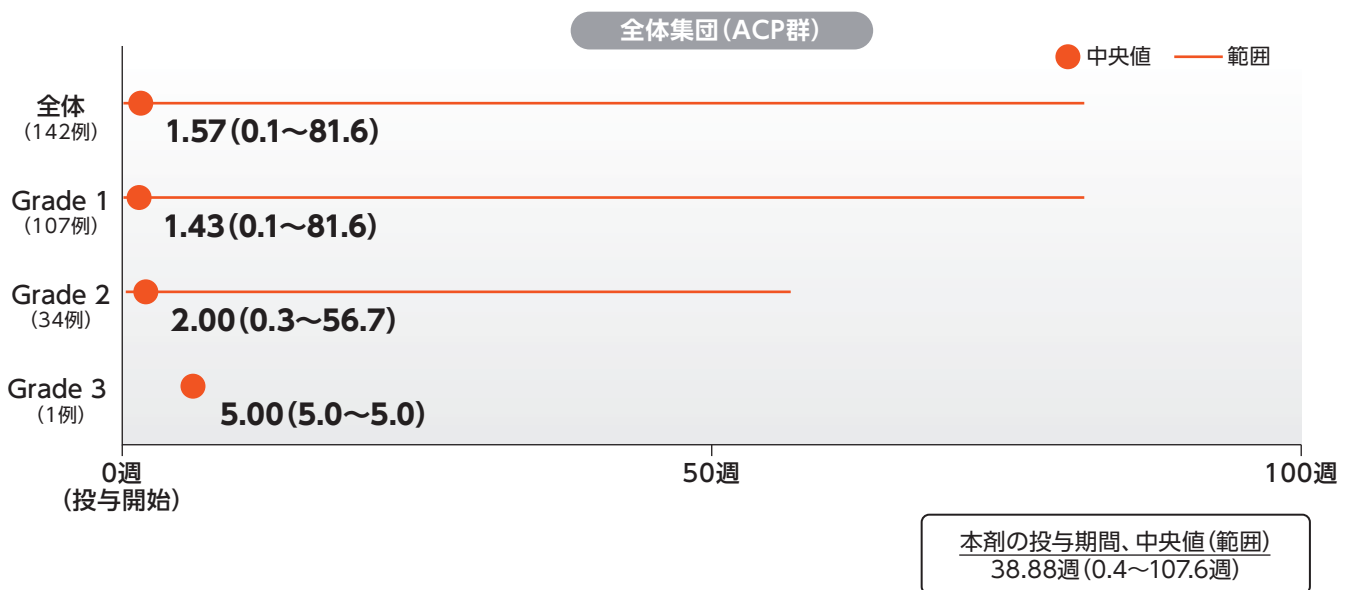
③ 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験) ¹⁾

本試験の安全性解析対象集団における皮膚障害 (爪囲炎を含む) の初回発現までの期間中央値 (範囲) は、全体集団のACP群において1.57 (0.1~81.6) 週でした。

Grade別では、Grade 1で1.43 (0.1~81.6) 週、Grade 2で2.00 (0.3~56.7) 週、Grade 3で5.00 (5.0~5.0) でした。

● 皮膚障害 (爪囲炎を含む) の初回発現までの期間¹⁾



ACP: 本剤+化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

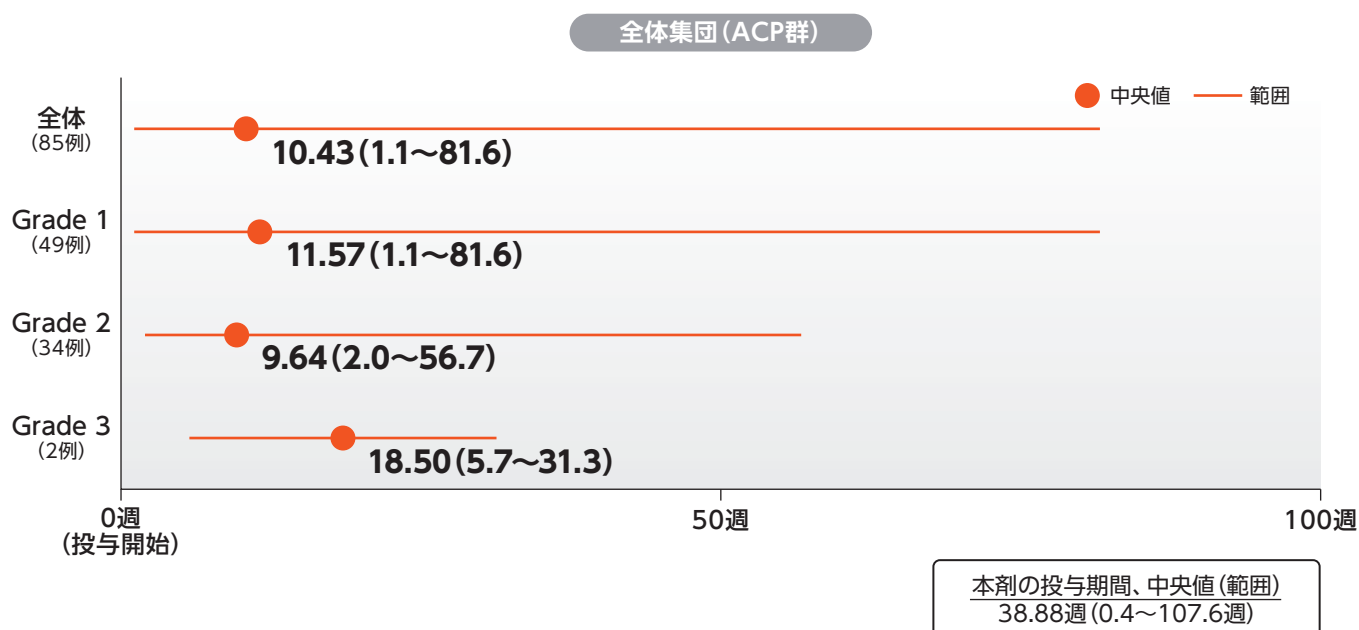
¹⁾ 社内資料: アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)

(1)重要な特定されたリスク 3)重度の皮膚障害

本試験の安全性解析対象集団における爪囲炎の初回発現までの期間の中央値(範囲)は、全体集団のACP群において10.43(1.1~81.6)週でした。

Grade別ではGrade 1が11.57(1.1~81.6)週、Grade 2が9.64(2.0~56.7)週、Grade 3が18.50(5.7~31.3)週でした。

● 爪囲炎の初回発現までの期間¹⁾



④ 回復までの期間

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験)¹⁾

本試験における本剤によるGrade 3(29例)の発疹が回復するまでの期間の中央値(範囲)は、ACP群で20.0(5~66)日でした。

● Grade 3の発疹の回復時期¹⁾

全体集団

	ACP群(n=151)
Grade 3発疹発現数	29例
回復までの日数、中央値(範囲)	20.0(5~66)

(データカットオフ日:2023年5月3日)

ACP:本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

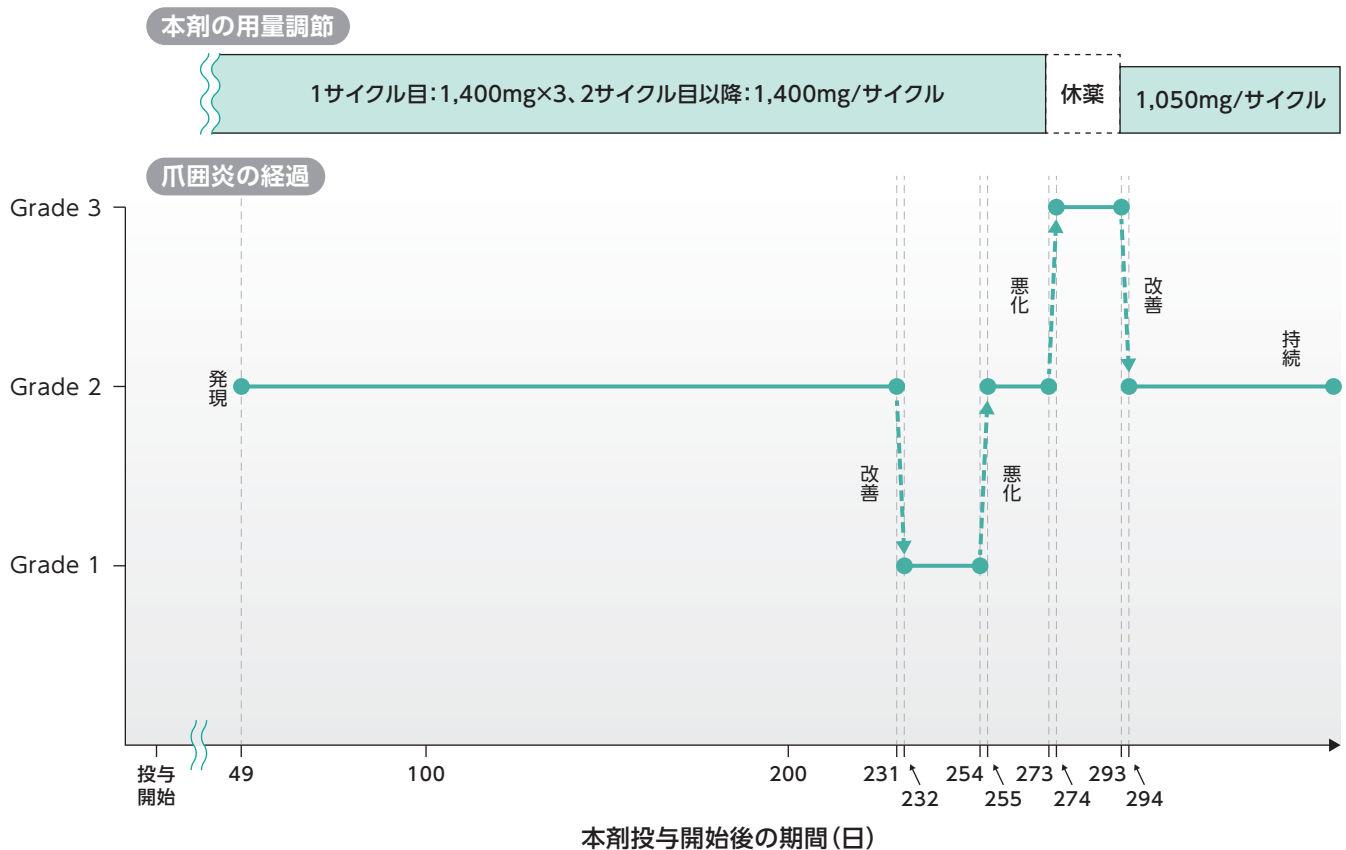
8. 安全性検討事項

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

⑤ 症例経過 (参考)

(参考) 個別の症例経過とライブリバント®の対処

● Grade 3の爪囲炎: 休薬・減量して再開した症例 (50歳代、女性)¹⁾



爪囲炎治療薬

サイクル	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
外用ステロイド	Very strong	Very strong	Very strong		Very strong	Very strong					Very strong	Very strong	Very strong
抗菌薬											○		
抗真菌薬											○	○	

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 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)

(1)重要な特定されたリスク 3)重度の皮膚障害

⑥ 発現時の対処法 (皮膚障害)

ライブリバント®の用量調節と対処法

本剤投与により皮膚障害が発現時には、以下の表を参考に本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。

● ざ瘡様皮膚炎

重症度評価

重症度 ^{*1}	Grade ^{*2}	ライブリバント®	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	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)
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 改善なし ^{*5,6} 皮膚科専門医 紹介	
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 中止	皮膚科専門医 紹介 短期ステロイド内服 ^{*7}	

ライブリバント®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(72ページ参照)。

※2:GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる(72ページ参照)。

※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:本剤の減量は本冊子「6.(2)①副作用発現時のライブリバント®の減量について」の項(20ページ)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ヵ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など。なお、ミノサイクリンは100mg/日、3ヵ月を目途に休薬もしくは間欠投与が望ましい。間質性肺炎や肝障害の発現に注意する)

マクロライド系抗菌薬:クラリスロマイシン、ロキシロマイシン、アジスロマイシンなど。なお、クラリスロマイシンはCYP3A4の高度な阻害作用があり、一部のTKI製剤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。

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.

8. 安全性検討事項

(参考) 国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験) における対処法

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

対症療法に関する推奨事項

発疹/皮膚毒性が発現した患者に、評価と適切な管理を行うことを強く推奨する。特に、発疹がGrade 3で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、皮膚科医の診察を考慮する。

- 1日2回の外用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、抗生物質の全身投与(例:ドキシサイクリン100mgを1日2回、ミノサイクリン100mgを1日2回、又はセファレキシシン500mgを1日2回)を開始するか、既に投与している用量を増量する。
- 関連する皮膚感染が疑われる場合は、細菌及び真菌培養を行った後、培養と感受性評価に基づき、抗生物質又は抗真菌療法を調整する。
- そう痒性の発疹の対症療法としては、冷湿布及び経口抗ヒスタミン剤が有用な場合がある。
- 皮膚亀裂に対しては、モンセル溶液(塩基性硫酸鉄溶液)、硝酸銀又は亜鉛華軟膏の使用を推奨する。
- 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。
- 落屑に対しては、保湿剤及び低刺激性の石鹸を推奨する。
- 爪囲炎は、経口投与の抗生物質に加えて、消毒液及び強力な外用コルチコステロイドの使用が推奨され、改善がみられない場合、皮膚科専門医又は外科医の診察を受けることを推奨する(表1を参照)。
- 発疹がコントロールされたら、抗生物質を徐々に減量することを考慮する。
- Grade 4の発疹、中毒性表皮壊死症(TEN)などの重度の水疱、水疱形成、又は剥脱性の皮膚状態が発生した場合、治験薬を永続的に中止する。

本剤に関連した発疹及び爪囲炎について推奨される段階的な管理アルゴリズムを表2に示す。推奨される用量調節のため、109ページの表1及び表2を参照すること。

● 表1: 爪囲炎の対症療法推奨事項

Grade 1の 爪囲炎	<ul style="list-style-type: none"> • 次の手順で1日1回又は1日2回消毒薬への浸漬を行う。最初に、水+漂白剤(次亜塩素酸ナトリウム)又は酢5mL(両方を同時に使用してはならない)の入ったボウルを温める。次に、5分間浸漬し、洗い流した後、軽くたたくように水気を取る。その後、皮膚軟化剤又は以下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。 • 外用ステロイド軟膏(例:吉草酸ベタメタゾン0.1%又はクロベタゾール)又は外用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。外用ステロイドを使用して回復した場合は、外用カルシニューリン阻害薬の連日投与に切り替えるか、投与頻度を週2回に減らして維持する。
Grade 2又は3の 爪囲炎	<p>Grade 1の爪囲炎に対する上記のガイダンスに加えて、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 外用抗生物質/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。 • 抗生物質の経口投与を開始し、14日以上投与する(例:ドキシサイクリン100mgを1日2回、ミノサイクリン100mgを1日2回、又はセファレキシシン500mgを1日2回)。 • 皮膚科医又は足の専門外来を受診する。

※:本邦未承認

(1)重要な特定されたリスク 3)重度の皮膚障害

●表2:発疹及び爪囲炎管理に推奨されるアルゴリズム

ステップ	Grade ^{*1}	管理	ライブリバント [®] 用量変更 ^{*2,3}
1	1	<ul style="list-style-type: none"> 左記の対症療法を開始する。 2週間後に再評価する。 	<ul style="list-style-type: none"> 現在の用量の治験薬を継続する。
2	2	<ul style="list-style-type: none"> 左記の対症療法を開始する。 2週間後に再評価する。 	<ul style="list-style-type: none"> 現在の用量の治験薬を継続する。
3	3	<ul style="list-style-type: none"> 左記の対症療法を開始する。 上記の中程度の外用コルチコステロイド^{*4}及び抗生物質の全身投与を開始し、加えてprednisone^{*5} (0.5mg/kg)を7日間全身投与する。 低用量のacitretin^{*5}又はisotretinoin^{*5} (20~30mg/日)を考慮する。 2週間後に再評価する。 皮膚科受診を検討し、助言に従い発疹を管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> 発疹がGrade 2以下に改善するまで投与を一時的に中断する。 治験薬の中断及び用量減量に関するガイダンスについては、109ページの表1及び表2を参照する。
3	4	<ul style="list-style-type: none"> 左記の対症療法を開始する。 左記の中程度の外用コルチコステロイド^{*4}及び抗生物質の全身投与を開始し、加えてprednisone^{*5} (0.5mg/kg)を7日間全身投与する。 低用量のacitretin^{*5}又はisotretinoin^{*5} (20~30mg/日)を考慮する。 2週間後に再評価する。 皮膚科受診を検討し、助言に従い発疹を管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> Grade 4の場合、本剤を永続的に中止する。
	中毒性表皮壊死症 (TEN) などの重度の水疱、水疱形成、又は剥脱性の皮膚状態	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚科を受診し、助言に従い発疹を管理する。 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤を永続的に中止する。

●頭部皮疹

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

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

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

*1: NCI-CTCAE v5.0に従った評価

*2: 毒性により本剤の投与を2回連続で中断する必要がある場合、メディカルモニターとの協議なく治験薬の投与を再開してはならない。患者は治療によるベネフィットを得ていると治験責任 (分担) 医師及び治験依頼者が判断する場合、毒性が十分に回復次第、場合により低用量での投与を継続することができる。

*3: 回復の定義: Grade 1以下の非血液毒性又はベースラインへ戻ること。

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

*5: 本邦未承認

8. 安全性検討事項

● 皮膚乾燥

重症度評価			対処法 ¹⁾	患者ケア ¹⁾
重症度 ^{*1}	Grade ^{*2}	ライブリバント [®]		
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	スキンケア (保清・保湿・保護)
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	
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 ・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	

ライブリバント[®]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 (72ページ参照)。

※2: GradelはNCI-CTCAE v4.03に準じる (72ページ参照)。

※3: 本剤の減量は本冊子「6. (2) ①副作用発現時のライブリバント[®]の減量について」の項 (20ページ) 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)。

(1)重要な特定されたリスク 3)重度の皮膚障害

● その他の皮膚障害

Grade*1	ライブリバント®
Grade 1,2	投与継続 2週間後 改善なし 減量を検討*2
Grade 3	休薬 Grade 2以下に回復 減量して再開*2
Grade 4	中止

ライブリバント®電子添文より作成

※1:GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる(72ページ「(参考)CTCAEにおけるGradingの定義の原則」を参照)。

※2:本剤の減量は本冊子「6.(2)①副作用発現時のライブリバント®の減量について」の項(20ページ)参照。

8. 安全性検討事項

(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、1)

有害事象	軽症	中等症	重症
ざ瘡様皮疹	顔面を中心に全体で20個前後の丘疹、膿疱を認める。疼痛、そう痒はない。日常は気にならない	顔面、軀幹に全体で50個前後の丘疹、膿疱を認める。疼痛、そう痒を時に感じる。症状について、他人から指摘される	顔面、軀幹、四肢に全体で100個前後の丘疹、膿疱を認める。疼痛、そう痒を常に感じる。他人との面会が億劫である
皮膚乾燥	わずかな乾燥と鱗屑がみられる。そう痒はないか、軽症	乾燥と鱗屑が明らかにみられる。そう痒は軽症か、中等症	乾燥が著明で鱗屑が多量にみられる。そう痒は中等症か、重症

※1: 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Grading²⁾

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ざ瘡様皮疹	体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10-30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない; 社会心理学的な影響を伴う; 身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない; 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	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、静注抗菌薬を要する広範囲の局所の二次感染を伴う; 生命を脅かす	死亡
皮膚乾燥	体表面積の<10%を占めるが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	—	—

(参考) CTCAEにおけるGradingの定義の原則²⁾

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; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限※2	生命を脅かす; 緊急処置を要する	AEによる死亡

セミコロン(;):「または」を意味する

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

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

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 v4.0 日本語訳JCOG版より引用、改変 JCOGホームページ (<http://www.jcog.jp/>)

(1)重要な特定されたリスク 3)重度の皮膚障害

8. 重要な基本的注意(抜粋)

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]

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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
1,050mg	700mg	350mg	中止
1,400mg	1,050mg	700mg	
1,750mg	1,400mg	1,050mg	
2,100mg	1,750mg	1,400mg	

副作用発現時の本剤の処置

皮膚障害又は爪障害

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する。 • 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 v4.03に準じる。

ライブリバント®電子添文 2024年9月作成(第1版)

8. 安全性検討事項

⑦ 患者負担と指導目的(皮膚障害)

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。

皮膚障害に対する患者負担

皮膚障害は、以下のような理由から患者の日常生活に影響を与え、QOL低下をまねきやすい事象です。

● 皮膚障害による患者の負担感¹⁾

見た目の問題

- ・ 顔をはじめ頭部や体幹にも皮疹がみられ、重症化するとかさぶたになる
- ・ 頭部に皮疹ができた場合、脱毛がみられることもある
- ・ 全身に白い粉様の鱗屑とちりめん状のしわがみられる

痛みの問題

- ・ 悪化すると、かゆみやヒリヒリするような痛みを伴うことがある
- ・ 頭部の皮疹では、膿瘍やびらんとなって強い痛みを生じることがある
- ・ 手のひらや足裏では乾燥による亀裂が入り、疼痛を伴う

心理的な問題

- ・ 症状について他人から指摘をされる
- ・ 人と会うことをためらう

➡ 身体的な苦痛だけでなく、外見の変化に伴い心理的な苦痛が生じQOL低下につながる²⁾。

1) 日本がんサポーターケア学会 Oncodermatology部会 編. がんサバイバーのための皮膚障害セルフケアブック, 株式会社小学館クリエイティブ, 2022
2) 根上リサ. がん看護. 24(8): 728-732, 2019

セルフケアと患者指導の目的

皮膚障害が患者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、皮膚障害における患者のセルフケア指導にあたり、セルフケアの目的と患者指導の目的をしっかりと理解しておくことが重要です。

<セルフケアの目的¹⁻⁵⁾>

① 発現する皮膚障害の症状を、できる限り抑えることを目指す

治療が始まると同時にセルフケアもはじめることで、皮膚障害の症状をなるべく軽くすることを目指します。

② 皮膚障害が起きた後、早い回復を目指す

正しいセルフケアをきちんと続けることで、かゆみや痛みがそれ以上悪化しないように抑え、早い回復につなげることを目指します。

<患者指導の目的^{1,2)}>

① 適切な副作用マネジメントにより、治療の中断を必要最小限に留める

治療の継続は患者の希望をつなぐこととなります。医療スタッフの指導により副作用に対する不安やセルフケアのモチベーション低下をできる限り防ぎ、治療継続を目指します。

② 患者がセルフケアの重要性を理解し、正しく実践できるようにする

保清・保湿・保護が大切な理由や、手技における注意点など、患者の「なぜ？」を解消し、きちんと納得した上でセルフケアを行えることを目指します。

1) 根上リサ. がん看護. 24(8): 728-732, 2019

2) 畠山明子. 15 皮膚障害. YORI-SOU がんナーシング. 14(2): 194-199, 2024

3) 日本がんサポーターケア学会 編. がん治療におけるアピアランスケアガイドライン 2021年版. 金原出版株式会社, 2021

4) 野澤桂子ほか 編. 臨床で活かす がん患者のアピアランスケア 改訂2版. 株式会社南山堂, 2024

5) 長崎礼子, 根上リサ, 市川智里ほか. 月刊ナーシング. 42(5): 54-77; 2022

8. 安全性検討事項

⑧ セルフケア指導のポイント(皮膚障害)

皮膚障害のセルフケア指導のポイントは以下のとおりです。皮膚障害では最初の動機づけが非常に重要です。本剤による治療開始と同時にスキンケアを開始し、継続するモチベーションを保てるように、セルフケアの目的をしっかりと説明してください。

<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

- 皮膚障害のセルフケアの目的を説明する。

● 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皮膚の状態やスキン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。
- 頭皮のケアについて説明する。
- 保湿について説明する。
- 保護について説明する。

● 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。
- 皮膚の状態を記録することの重要性を伝える。

セルフケアの目的¹⁻⁴⁾

日ごろからセルフケアを行い、皮膚障害の症状をなるべく軽くすることで、生活や治療への影響を小さくすることが可能です。患者がセルフケアを継続するモチベーションを保てるように、セルフケアを行う2つの目的をしっかりと説明してください。

患者さんに対する説明内容

1. 発現する皮膚障害の症状を、できる限り抑えることを目指す

治療がはじまると同時にセルフケアもはじめることで、皮膚障害の症状をなるべく軽くすることを目指します。

2. 皮膚障害が起きた後、早い回復を目指す

正しいセルフケアをきちんと続けることで、かゆみや痛みがそれ以上悪化しないように抑え、早い回復につなげることを目指します。

皮膚障害の症状と起こりやすい時期

皮膚障害の症状と起こりやすい時期を説明してください。症状が進行すると日常生活に影響する可能性があることや、皮膚障害が早期から生じやすいことをしっかり伝えることで、セルフケアに対するモチベーションアップにもつながります。

患者さんに対する説明内容

- 本剤によるがん治療では、皮膚障害が起こった人のうち、約半数の人が治療開始約1～2週[※]までに起こっていました。
- そのため、治療開始と同時にセルフケアを実践することが大切です。

皮膚障害の例

発疹・ざ瘡様皮膚炎



皮膚の赤み・
ニキビのような
吹き出物など

乾燥



皮膚の表面に
うろこ状の白色片、
かゆみなど

※:本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)群における皮膚障害(爪囲炎含む)の初回発現までの期間の中央値は1.57(範囲0.1~81.6)週でした。
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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

1) 日本がんサポーターシップケア学会 編. がん治療におけるアピアランスケアガイドライン 2021年版, 金原出版株式会社, 2021

2) 根上リサ. がん看護. 24(8): 728-732; 2019

3) 野澤桂子ほか 編. 臨床で活かす がん患者のアピアランスケア 改訂2版, 株式会社南山堂, 2024

4) 長崎礼子, 根上リサ, 市川智里ほか. 月刊ナーシング. 42(5): 54-77; 2022

8. 安全性検討事項

治療開始前のチェック

本剤による治療開始前の患者の皮膚の状態や日頃のスキンケアの習慣を確認しておくことが大切です。患者の皮膚の状態やスキンケアの習慣に応じて、セルフケア指導を丁寧に行ってください。

医療者側が注意すること

- 現在の皮膚の状態はどうか? (皮膚炎や治療中の疾患はあるか など)
- 現在のスキンケアの習慣はあるか? (入浴や洗髪の頻度、保湿剤などの使用の有無 など)

セルフケア①:保清

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

● 洗剤の選び方

患者さんに対する説明内容

- 皮膚への刺激ができるだけ少ないものを選びましょう。
- アルコールを含むものは、皮膚を乾燥させる可能性があるため避けましょう。
- 強くこすったりしないためにも、泡で出てくるタイプをなるべく選ぶとよいでしょう。



● 洗い方のポイント

患者さんに対する説明内容

- 入浴やシャワー、洗顔は、刺激の少ないぬるま湯で行いましょう。
- 「こすらないこと」と「汚れをしっかりと落とすこと」が大切です。
- 時間が経った保湿剤などによる汚れも、やさしく、しっかりとしましょう。

● 洗い方の手順¹⁾

患者さんに対する説明内容

1 軽くぬるま湯で流す

お湯が熱いと皮膚の乾燥につながるため、ぬるめのお湯を使いましょう。



2 こすらずに、泡でなでるように洗う

泡タイプの洗浄剤を使うか、泡立てネットなどを使うと便利です。



なるべくタオルを使わず、手でやさしく洗いましょう。



3 よく洗い流す

洗い残しや、すすぎ残しに注意しましょう。

残りやすい場所

目頭

髪の生え際

耳から首の後ろ



4 ワセリンなど軟膏をぬっている場合は、2、3を繰り返す

洗浄力が弱い洗浄剤では落とすきれないことがあります。



5 やわらかいタオルで、こすらず、おさえるようにふきとる

8. 安全性検討事項

セルフケア①:保清(頭皮のケア)

本剤の治療中に頭皮の皮膚障害が報告されていますので(57ページ参照)、セルフケアも丁寧に行う必要があります。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セルフケアが必要であることを説明してください。

● シャンプーの選び方

患者さんに対する説明内容

- できるだけ刺激の少ないものを選びましょう。

● 洗髪の手順¹⁾

患者さんに対する説明内容



ぬるま湯で髪をすすぎ、シャンプーをつける前に汚れを取り除きます。



シャンプーをよく泡立ててから、指の腹でやさしく洗います。



頭皮にシャンプーが残らないように、よくすすぎます。リンスなどを使う場合は、毛先のみにつけます。

● 洗髪後のケア¹⁾

患者さんに対する説明内容



頭皮をこすらず、タオルでおさえるようにして頭皮と髪の水分を吸収させます。



熱による刺激を少なくするため、弱めの温風又は冷風で乾かします。

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

●かさぶたができた時の対応¹⁾

患者さんに対する説明内容

- ① 温タオルまたはぬるま湯で頭皮を湿らせます。
- ② 頭皮にワセリンやオリーブ油などをぬり(図上)、ラップやシャワーキャップなどをかぶせ、さらに温タオルで頭を覆います。このようにして蒸らすことでかさぶたをふやかします(図下)。
- ③ かさぶたがやわらかくなったら、指で少しずつはがしましょう。はがれない場合は無理せず、力を入れすぎないようにしましょう。かさぶたの程度に合わせて、2と3を数回繰り返します。
- ④ かさぶたがはがれたら、「洗髪の手順」に沿って、洗髪しましょう。
- ⑤ 指示された塗り薬をぬります。



●就寝時の注意点

患者さんに対する説明内容

就寝時にも皮脂や汗が頭皮からは分泌されます。パジャマを毎日着替えるように、まくらをタオルでカバーして毎日洗濯するなど衛生的な状態を維持しましょう。

●頭皮の症状の注意点

患者さんに対する説明内容

早めの対処が大切なため、頭皮の症状に気づいたら、すぐに医療スタッフに伝えてください。症状が重い場合は、皮膚科の受診が必要となることがあります。

8. 安全性検討事項

セルフケア②:保湿する

抗がん剤で治療中は皮膚が乾燥しやすくなっているため、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、医療スタッフに見せてチェックしてもらうよう指導してください。

● 保湿剤の選び方¹⁾

患者さんに対する説明内容

保湿剤は、今の皮膚の状態やご自身の使用感(好み)にあわせて選びます。

タイプ	保湿力	使い心地	メリット	デメリット
スプレー (液状)	低	サラサラ	<ul style="list-style-type: none"> のばしやすい: 広い範囲、手の届きにくい所など 	<ul style="list-style-type: none"> 使用量がわかりづらい こまめなぬり直しが必要
ローション (液状)			<ul style="list-style-type: none"> のばしやすい: 広い範囲、体毛がある部分など 	<ul style="list-style-type: none"> こまめなぬり直しが必要
泡			<ul style="list-style-type: none"> たれにくい 	<ul style="list-style-type: none"> 水で流されやすい
クリーム (水分をベースとして、油分を混ぜたもの)			<ul style="list-style-type: none"> 軟膏よりも皮膚になじみやすい 	<ul style="list-style-type: none"> 広い範囲にぬるのに時間がかかる
軟膏 (油分をベースとして、水分を混ぜたもの)	高	ベタベタ	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚に密着する ぬり直しが少なくてすむ 	<ul style="list-style-type: none"> 洗い流しにくい

Maybe, JN. et al. J Cutan Med Surg 22: 207: 2018より改変

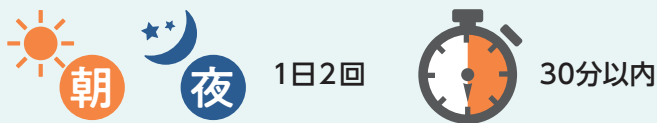
1) 日本がんサポーターケア学会 Oncodermatology部会 編. がんサバイバーのための皮膚障害セルフケアブック, 株式会社小学館クリエイティブ, 2022

●ぬり方の手順¹⁾

患者さんに対する説明内容

保湿剤はたっぷりとぬることが大切です。
1日2回(朝・入浴後など)、保湿剤と塗り薬をぬります。

1 洗顔後や入浴後にできるだけすぐぬる(30分以内が望ましい)



忘れた場合は
気づいた時点で
ぬりましょう。

2 保湿剤を手にとる



ぬる量は
84ページを参考
にしましょう。

3 何ヵ所かに分けて置く

腕に保湿剤を点々とつけましょう。



4 こすらないようにやさしくぬり広げる(皮膚にすりこまない)

保湿剤の量が少ないと
こすってしまうことにつながるため、
足りない場合は追加でぬりましょう。



5 塗り薬がある場合は、その上にぬる

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

8. 安全性検討事項


● 保湿剤の使用量の目安^{1,2)}

患者さんに対する説明内容

保湿剤をぬる量は、フィンガーチップユニット (FTU) という単位が、目安としてよく使われます。


1FTU =

軟膏・クリーム
人差し指の先から
第1関節までの長さ




.....

ローション
1円玉大

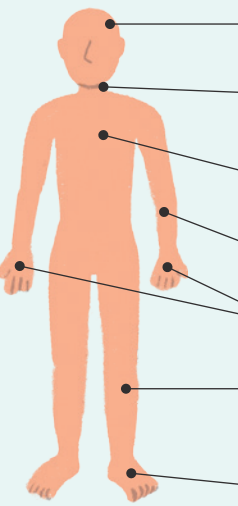


1円玉
実物大

→



両方の手のひらに
ぬる目安量



頭	:	適量
顔・首	:	2.5FTU
胸・お腹 背中	:	各7FTU
片腕	:	3FTU
両手	:	2FTU
片脚 (太もも・ふくらはぎ)	:	6FTU
片足	:	2FTU

1) 日本がんサポーターケア学会 Oncodermatology部会 編. がんサバイバーのための皮膚障害セルフケアブック, 株式会社小学館クリエイティブ, 2022
2) Kiyohara Y, Yamazaki N, et al. J Am Acad Dermatol. 69(3): 463-472; 2013

セルフケア③:保護する

抗がん剤で治療中は皮膚が刺激に弱くなるため、皮膚を保護するために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。

●日常生活上の注意点¹⁾

患者さんに対する説明内容

●衣類やタオルの選び方

衣類

- ✓しめつけのないゆったりとしたデザイン
- ✓通気性や吸湿性の良い素材

タオル・枕 などの寝具

- ✓肌触りがよく、吸湿性の高いもの



●ひげそり

T字タイプのカミソリは皮膚を傷つけてしまうことがあるため、電気シェーバーを使いましょう。シェーバーは上から軽く押し当てる程度で、横にスライドさせず、深剃りしないようにしましょう。

ひげそり後は皮膚をよく洗って、保湿剤などで保護しましょう。

●クレンジング

お化粧品をしたときや耐水性のある日焼け止めを使用したときなど、洗浄剤だけでは落ちにくい場合は、クレンジング剤を使って洗浄しましょう。

洗浄剤と同様に、皮膚をこすらないように気をつけましょう。

8. 安全性検討事項

● 日焼け・虫刺されの予防¹⁾

患者さんに対する説明内容

特に日焼けと、虫刺されには気をつけましょう。

● 日焼け予防

太陽光に含まれる紫外線は皮膚にダメージを与えます。
日傘や日焼け止めなどを活用しましょう。

外出時、直接皮膚に直射日光が当たらないように
しましょう。
保護が難しい部位は日焼け止め (SPF30以上/PA2+
以上、子ども向けのものなど) をぬりましょう。

ぬる順番:

保湿剤 ▶ 日焼け止め ▶ 処方された塗り薬 (ステロイドなど)
の順にぬりましょう。

● 虫刺され予防

長袖の衣類や虫よけスプレーなどで虫刺されを防ぐことも、皮膚を保護することになります。
虫よけスプレーは、一般的に低刺激性であると考えられる子ども向けのものを選ぶとよいでしょう。
虫に刺された場合は、かいてしまうことでさらに皮膚を傷つけてしまうため、かゆみ止めを使い
ましょう。



初回投与の退院時の指導

本剤による初回投与の退院時に、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。

医療者側が注意すること

- 保清で気をつけること
- 保湿で気をつけること
- 頭皮のケアで気をつけること
- 保護で気をつけること など

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

(1)重要な特定されたリスク 3)重度の皮膚障害

症状チェックの必要性和連絡方法

以下のような症状に気づいたら、医療スタッフに伝えるよう指導してください。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。

患者さんに対する説明内容

下記についてあてはまったら、医療スタッフに相談しましょう。

- 皮膚がポツポツと赤くなっている
- 頭皮に痛み、かゆみがある
- 顔や頭に、ニキビのような吹き出物がある
- 手先や足先にひび割れがある
- 皮膚の表面が粉をふいたようになっている
- 手先や足先を動かすと痛みがある

[ポイント] 皮膚の状態を記録しておくとお変化に気づきやすくなります。

関連資料のご紹介

医療関係者向け『副作用マネジメントガイド』

医療関係者向けに、皮膚障害と爪囲炎に対する患者アセスメントや指導のポイントをまとめた冊子です。皮膚障害セルフケアの患者指導にお役立てください。

患者向け『副作用セルフケアガイド～皮膚障害～』

患者向けに皮膚障害のセルフケアをまとめた冊子です。セルフケア指導の際、本冊子を患者と一緒に見ながら説明するなどしてご活用いただけます。



8. 安全性検討事項

⑨ 発現時の対処法 (爪囲炎)

ライブリバント®の用量調節と対処法

本剤投与により爪囲炎が発現時には、以下の表を参考に本剤の用量調節を行ってください。また、対処法と患者ケアもあわせて行ってください。

重症度評価		ライブリバント®	対処法 ¹⁾	患者ケア ¹⁾
重症度 ^{*1}	Grade ^{*2}			
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	・スキンケア (保清・保湿・保護) ・テーピング
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 など	・スキンケア (保清・保湿・保護)

ライブリバント®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年改定版)¹⁾」における重症度評価に基づく(89ページ参照)。

※2:GradeはNCI-CTCAE v4.03 に準じる(89ページ参照)。

※3:本剤の減量は本冊子「6.(2)①副作用発現時のライブリバント®の減量について」の項(20ページ)参照。

※4: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。

※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)。

(1)重要な特定されたリスク 3)重度の皮膚障害

8. 重要な基本的注意(抜粋)

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]

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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
1,050mg	700mg	350mg	中止
1,400mg	1,050mg	700mg	
1,750mg	1,400mg	1,050mg	
2,100mg	1,750mg	1,400mg	

副作用発現時の本剤の処置

皮膚障害又は爪障害

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	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2以下に回復するまで休薬する。 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 v4.03に準じる。

ライブリバント®電子添文 2024年9月作成(第1版)

(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、1)

有害事象	軽症	中等症	重症
爪囲炎	軽度の発赤、腫脹がある。疼痛はなく、日常生活に差支えない	発赤、腫脹がみられ、疼痛を時に感じ、日常生活の作業に差し支えることがある	発赤、腫脹が著明で、疼痛が常に強く、時に血管拡張性肉芽腫を生じ、日常生活の作業が行いづらく、歩行しづらい

※1:Grade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Grading²⁾

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
爪囲炎	爪襞の浮腫や紅斑;角質の剥脱	局所的処置を要する;内服治療を要する(例:抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬);疼痛を伴う爪襞の浮腫や紅斑;滲出液や爪の分離を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	外科的処置や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	—	—

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 v4.0 日本語訳JCOG版より引用 JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)

8. 安全性検討事項

⑩ 患者負担と指導目的(爪囲炎)

爪囲炎は、見た目の変化や疼痛から、患者のQOL低下をまねきやすい事象です。
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。

爪囲炎に対する患者負担

爪囲炎が起こると、以下のようなさまざまな理由から患者の日常生活に大きな影響を与え、QOLの低下をまねきます。

● 爪囲炎による患者の負担感¹⁾

見た目の問題

- 発赤や腫脹があるので人目が気になる
- 肉芽からの浸出液(ときに出血)で衣類などを汚すことがある

痛みの問題

- 手の指が痛むと、指先がうまく使えない(ペンや箸が使えない、ボタンの着脱が不自由など)
- 足の指が痛むと、歩行が困難、靴が履けない

その他の問題

- 二次感染を起こすリスクがある

➔ QOLの低下をまねきやすい。

1)NOP法人JASMIN(<https://npo-jasmin.org/movie/index.html>) (2024年6月10日閲覧)を参考に作成

セルフケアと患者指導の目的

爪囲炎が患者の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。そこで、爪囲炎における患者のセルフケア指導にあたり、セルフケアの目的と患者指導の目的をしっかりと理解しておくことが重要です。

<セルフケアの目的>¹⁻⁵⁾

① 発現する爪囲炎の症状を、できる限り抑えることを目指す

治療がはじまると同時にセルフケアもはじめることで、爪囲炎の症状をなるべく軽くすることを目指します。

② 爪囲炎が起きた後、早い回復を目指す

正しいセルフケアをきちんと続けることで、爪囲炎がそれ以上悪化しないように抑え、早い回復につなげることを目指します。

<患者指導の目的>^{1, 2)}

① 適切な副作用マネジメントにより、治療中断を必要最小限に留める

治療の継続は患者の希望をつなぐこととなります。医療スタッフの指導により副作用に対する不安やセルフケアのモチベーション低下をできる限り防ぎ、治療継続を目指します。

② 患者がセルフケアの重要性を理解し、正しく実践できるようにする

保清・保湿・保護が大切な理由や手技における注意点など、患者の『なぜ?』を解消し、きちんと納得した上でセルフケアを行えることを目指します。

1) 根上リサ. がん看護. 24(8): 728-732, 2019

2) 畠山明子. 15 皮膚障害. YORI-SOU がんナーシング. 14(2): 194-199, 2024

3) 日本がんサポーターケア学会 編. がん治療におけるアピアランスケアガイドライン 2021年版. 金原出版株式会社, 2021

4) 野澤桂子ほか 編. 臨床で活かす がん患者のアピアランスケア 改訂2版. 株式会社南山堂, 2024

5) 長崎礼子, 根上リサ, 市川智里ほか. 月刊ナーシング. 42(5): 54-77; 2022

8. 安全性検討事項

⑪ セルフケア指導のポイント(爪囲炎)

爪囲炎のセルフケア指導のポイントは以下のとおりです。爪囲炎では最初の動機づけが非常に重要です。本剤による治療開始と同時にセルフケアを開始し、継続するモチベーションを保てるように、セルフケアの目的をしっかりと説明してください。

<爪囲炎のセルフケア指導のポイント>

● セルフケアの目的

- 爪囲炎のセルフケアを行う2つの目的を説明する。

● 爪囲炎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。
- 爪の切り方について説明する。
- 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。
- 爪の状態を記録することの重要性を伝える。

セルフケアの目的¹⁻⁴⁾

日ごろからセルフケアを行い、爪囲炎の症状をなるべく軽くすることで、生活や治療への影響を小さくすることが可能です。患者がセルフケアを継続するモチベーションを保てるように、セルフケアを行う2つの目的をしっかりと説明してください。

患者さんに対する説明内容

1. 発現する爪囲炎の症状を、できる限り抑えることを目指す

治療が始まると同時にセルフケアもはじめることで、爪囲炎の症状をなるべく軽くすることを目指します。

2. 爪囲炎が起きた後、早い回復を目指す

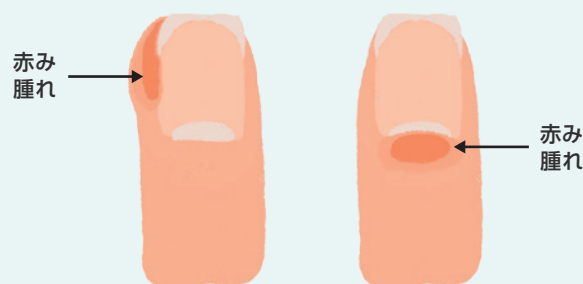
正しいセルフケアをきちんと続けることで、腫れや痛みがそれ以上悪化しないように抑え、早い回復につなげることを目指します。

爪囲炎の症状と起こりやすい時期

爪囲炎の症状と起こりやすい時期を説明してください。症状が進行すると日常生活に影響する可能性があることや、爪囲炎が生じやすい時期をしっかりと伝えることで、セルフケアに対するモチベーションアップにもつながります。

患者さんに対する説明内容

- 本剤によるがん治療では、爪囲炎が起こった人のうち、約半数の人が治療開始約10週[※]までに起こっていました。
- 早期から起こることもあるため、早いうちからセルフケアをすることが大切です。



※:本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)群における爪囲炎の初回発現までの期間の中央値は10.43(範囲1.1~81.6)週でした。
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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

1) 日本がんサポーターケア学会 編. がん治療におけるアピアランスケアガイドライン 2021年版. 金原出版株式会社, 2021
2) 根上リサ. がん看護. 24(8): 728-732; 2019
3) 野澤桂子ほか 編. 臨床で活かす がん患者のアピアランスケア 改訂2版, 株式会社南山堂, 2024
4) 長崎礼子, 根上リサ, 市川智里ほか. 月刊ナーシング. 42(5): 54-77; 2022

8. 安全性検討事項

治療開始前のチェック

本剤による治療開始前の患者の爪の状態やケアの習慣を確認しておくことが大切です。爪の状態やケアの習慣に応じて、セルフケア指導を丁寧に行ってください。

医療者側が注意すること

- 現在の爪の状態はどうか？（深爪になっていないか、爪が痛んでいないか など）
- 現在のケアの習慣はあるか？（爪切りの方法や、マニキュアや保湿剤は使用するか など）

セルフケア①:保清¹⁾

日頃から指先を清潔に保つよう指導してください。

患者さんに対する説明内容

- 洗剤をよく泡立て、指先をやさしく洗いましょう。
- 指先に泡をのせ、そのまましばらくおくことで、こすらずに泡の力で汚れを落とすことができます。
- 指と指の間、爪と皮膚の間も洗いましょう。
- 足指はおろそかになりがちなので、入浴時などに足指の1本1本を丁寧に洗うように気をつけましょう。



注意 足白癬(水虫)があると爪囲炎になりやすくなります。かゆみ、赤み、ひびわれ、水ぶくれ、においなどがいないかチェックするようにしましょう。

セルフケア②:保湿・保護¹⁾

日頃から指先を保湿・保護しておくことが、爪囲炎の対策になることを説明してください。

患者さんに対する説明内容

<保湿>

ささくれから爪囲炎になることもあります。ささくれは乾燥すると起こりやすくなるため、日頃から保湿するよう心がけましょう。

テーピングを行う部位には、テーピングの後に保湿剤をぬりましょう。

- 手洗い、入浴後に軟膏や保湿剤をぬりましょう。
- 指先まで丁寧にぬりこみましょう。
- 手指・足指へは、保湿力が高く、水で洗い流されにくい軟膏やクリームが適しています。
- ローション等を使用する場合には手を洗う都度ぬりなおすなどこまめに塗布しましょう。

患者さんに対する説明内容

<指先の保護>

指先を保護することで、爪への刺激や痛みをやわらげることができます。

① 手指の保護

- 日頃から木綿の手袋をはめておきましょう。
- 指サックで指先のみを保護することもできます。
- 水仕事をする際は、素手で行わないために、保湿剤をぬった手に木綿の手袋をはめ、その上からゴム手袋をしましょう。



② 足指の保護

- 締めつけ感のない厚手の靴下をはきましょう。
- 足に合ったやわらかい靴(ウォーキング用の靴など)をはきましょう。
- 自宅ではスリッパをはいて足を保護しましょう。



- サンドルは指先が露出しており、踏まれたりケガをするリスクがあるため避けましょう。ただし、爪囲炎による痛みがある場合にはうまく活用する必要もあります。
- 革靴はかたくて足先に負担がかかることがあるため、なるべく避けましょう。

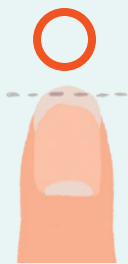
8. 安全性検討事項

セルフケア③:爪の切り方¹⁾

爪囲炎の対策として、爪の切り方は非常に重要です。深爪を防ぐ爪の切り方をするように指導してください。

●スクエアカットの方法(手と足)

患者さんに対する説明内容



白い部分を残して
まっすぐに切る

⚠️ 短くしすぎない



角をやすりで軽く整える
(引っかかりがない程度に)

⚠️ ・必ず「角」を残す
・まるくしない

爪の白い部分が少し残る程度にまっすぐ四角くカット(スクエアカット)することで、爪が伸びるときに皮膚にくい込みにくくなります。

●してはいけない切り方

患者さんに対する説明内容



短く切りすぎる(深爪)

深爪すると爪がまっすぐ伸びず、皮膚にくい込む可能性があります。



爪の両端をななめに切る

爪の両端をななめに切ってしまうと、爪が伸びるときに皮膚にくい込む可能性があります。

爪が伸びる際に皮膚にくい込む状態になると爪囲炎の発生や悪化につながる恐れがあるため、上記のような切り方は避けましょう。

●爪が薄くなったり、割れたりした場合の対処

患者さんに対する説明内容

治療中に爪が薄くもろくなったり、先端から割れることがあります。その場合は以下のように対処してください。

- ・爪が薄くなった場合: トップコート(透明なマニキュア)などで爪を補強しましょう。
- ・先端から割れた場合: 絆創膏を指に巻き付けるのではなく、縦に貼り、爪と皮膚の間隔が維持されるよう心がけましょう。

セルフケア④:テーピング^{1,2)}

爪囲炎の悪化を防ぐためにテーピングは重要な手技です。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。

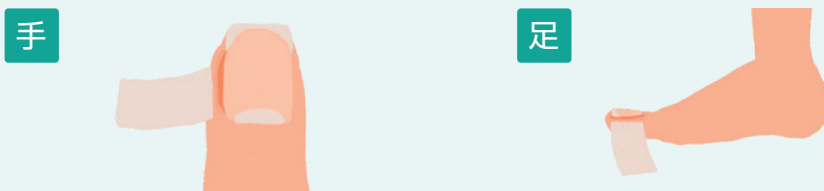
● スパイラルテーピング法 (症状があるとき)

患者さんに対する説明内容

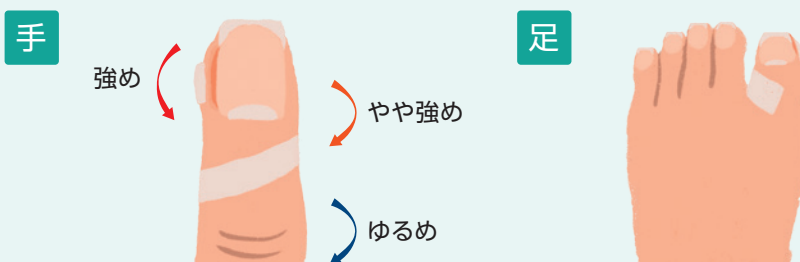
テーピングで皮膚をひっぱることで、爪と皮膚の間に隙間をつくる方法です。

【事前準備】 石鹸やハンドソープをよく泡立てて手指を洗う。
幅1cm前後で伸縮性のないテープを、長さ5~6cm程度にカットする。

① 爪にあたらぬギリギリのところにテープを貼る



② 最初はテープを下にひっぱるようにして貼り、その後はゆるくらせん状に巻いていく



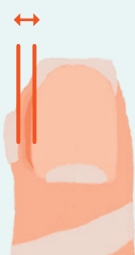
- 注意**
- 保湿剤やステロイド外用薬はテープを貼った後その隙間にぬります。
 - テープは1日1回交換しましょう。
 - きつく巻きすぎると痛くなります。最初だけ強めに引っ張り、テープが固定できたら後はゆるめに巻き付けると上手に巻けます。

● よい例と悪い例

患者さんに対する説明内容

○ よい例

- 爪とテープの間に隙間がある
- 爪の周りの皮膚が適度にひっぱられる



✕ 悪い例

- 爪とテープの間に隙間がない
- 爪の周りの皮膚が全くひっぱられない



8. 安全性検討事項

● ハイドロコロイド法(症状があるとき)¹⁾

患者さんに対する説明内容

テープをらせん状に巻くのが難しい場合は、ハイドロコロイド素材のテープを患部に貼ることで、刺激をやわらげることができます。

テープは患部である爪と皮膚の間にしっかり挟み込んで貼るようにしましょう。テープは1日1回交換しましょう。



初回投与の退院時の指導

本剤による初回投与の退院時に、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。

医療者側が注意すること

- 保清で気をつけること
- 保湿で気をつけること
- 保護で気をつけること
- 爪の切り方やテーピングで気をつけること など

症状チェックの必要性和連絡方法

以下のような症状に気づいたら、医療スタッフに伝えるよう指導してください。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。

患者さんに対する説明内容

下記についてあてはまったら、医療スタッフに相談しましょう。

- 爪の周りが赤くなっている
- 指先が腫れている感じがする
- 指先の腫れや痛みが常にあり、動かしづらい
- 爪の周りから黄色っぽい透明な液が出ている
- 爪が皮膚にくい込んできている
- 手仕事をするときや、歩くときに痛みを感じることもある

[ポイント] 爪の状態を記録しておくとお変化に気づきやすくなります。

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

(1)重要な特定されたリスク 3)重度の皮膚障害

関連資料のご紹介

医療関係者向け『副作用マネジメントガイド』

医療関係者向けに、皮膚障害と爪囲炎に対する患者アセスメントや指導のポイントをまとめた冊子です。
爪囲炎セルフケアの患者指導にお役立てください。

患者向け『副作用セルフケアガイド～爪囲炎～』

患者向けに爪囲炎のセルフケアをまとめた冊子です。
セルフケア指導の際、本冊子を患者と一緒に見ながら説明するなどしてご活用いただけます。



8. 安全性検討事項

(2) 重要な潜在的リスク

1) 静脈血栓塞栓症

① 概要

症状

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

深部静脈血栓症 (DVT)

- 下肢などの深部静脈に生じた血栓症を「深部静脈血栓症 (DVT)」といいます²⁾。
- 主な症状として、片側の下肢 (まれに上肢) の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感がみられます¹⁾。

肺血栓塞栓症 (PTE)^{2,3)}

- 肺動脈が血栓により閉塞する疾患で、血栓が形成される場所により二つに分けられます。一つは肺動脈内で血栓が形成される「肺血栓症」、もう一つは下肢などの静脈内で形成された血栓が肺動脈に移動しておこる「肺塞栓症 (PE)」といい、PTEの多くがPEです。

肺塞栓症 (PE)

- 主に下肢や骨盤内の静脈で形成された血栓により肺動脈が閉塞する疾患です。大きな血栓が生じた場合、突然のショックや死亡のリスクがありますが、小さな血栓では症状が少ない場合もあります²⁾。
- 主な症状として、胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・喀血、ショック、意識消失がみられます¹⁾。

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

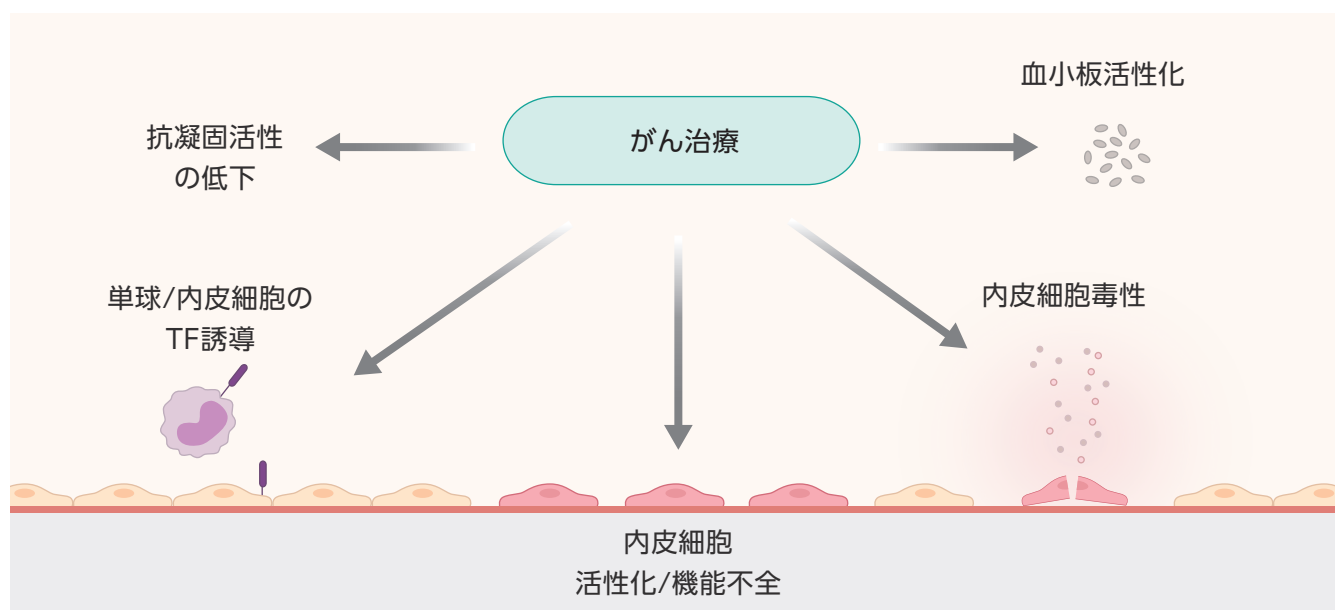
2) 日本循環器学会. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017年改訂版)

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

発症機序¹⁾

本剤も含めて、がん治療に関連した血栓症を引き起こすメカニズムは完全には解明されていませんが、以下の機序が推定されています。

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



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

8. 安全性検討事項

② 早期発見のための注意事項

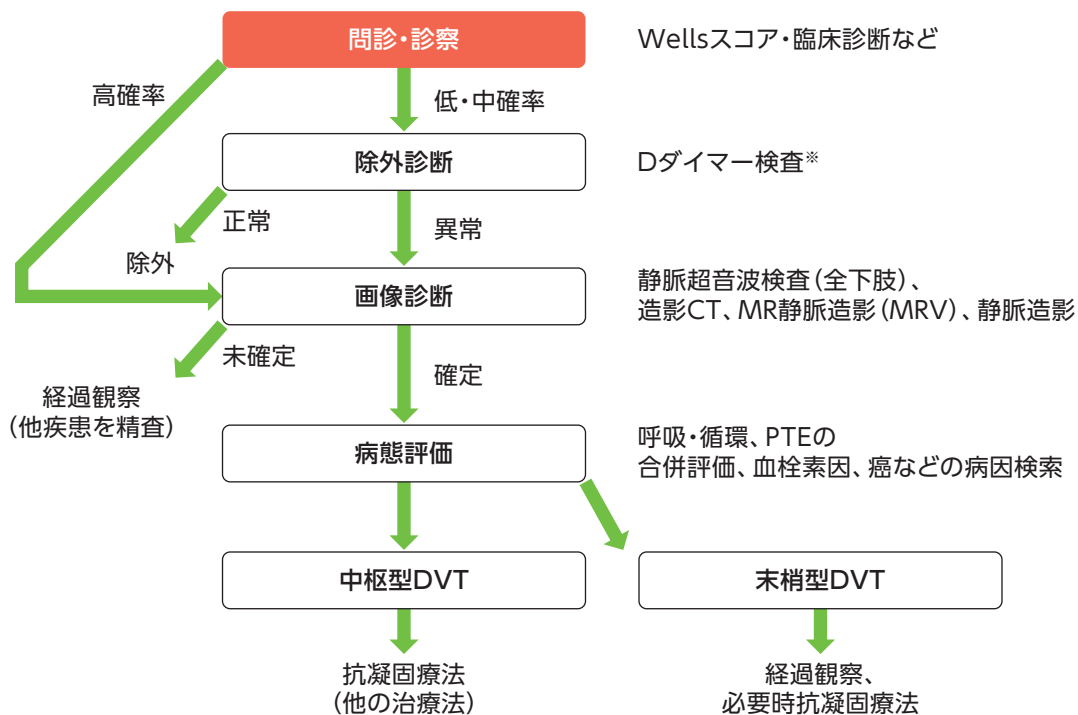
リスク因子

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

DVTの診断手順

- DVTは早期の治療により、重篤な病型であるPEへの進展の予防とDVT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⁾。
- DVTは個々の病歴、症状や臨床所見のみから確定診断するのは困難であり、出血リスクを伴う抗凝固療法の使用を決定するには、下肢超音波検査や造影CT検査などの画像による確定診断が必要です³⁾。
- 下肢の腫脹や痛みなどを訴えるDVT疑診例のすべてに対し画像診断を施行するのではなく、臨床的なDVTの確率に基づいて診断を進めることが効率的とされます(図)³⁾。

● DVTの診断手順と治療法選択



※:Dダイマーが使用できない場合は画像診断を行う

日本循環器学会. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2017年改訂版)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/09/JCS2017_ito_h.pdf. [2024年8月閲覧]

1) 山下侑吾. 血栓止血誌2023; 34(5): 572-578

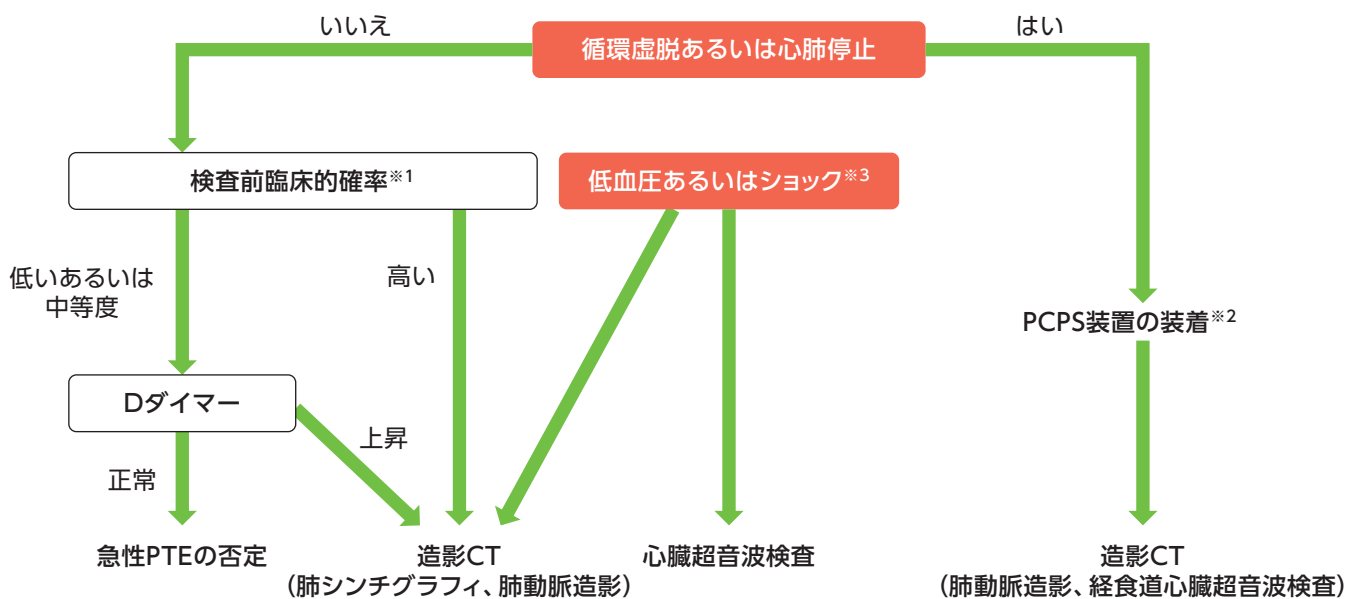
2) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞) 平成19年6月(令和3年4月改定)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240127.pdf> [2024年7月9日閲覧]

3) 日本循環器学会. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2017年改訂版)

急性PTEの診断手順¹⁾

- PTEには、特異的な症状や身体所見、一般検査がなく、これらの非特異的所見から本症を疑う必要があります。他の疾患で説明できない呼吸困難については、本症を鑑別することが必要です。
- 肺疾患、心疾患を有する患者はPTEのリスクが高く、心肺予備能が低い場合重症化しやすくなり、診断も難しくなる傾向があります。
- 呼吸困難が増悪した際、原疾患に対する治療への反応が不良の場合や原疾患の進行が否定された場合にもPEを疑います。
- 診断は、図²⁾のフローチャートに従って進めます。

● 急性PTEの診断手順²⁾



PTEを疑った時点でヘパリンを投与する。DVTも同時に探索する。

※1:スクリーニング検査として胸部X線、心電図、動脈血ガス分析、経胸壁心臓超音波検査、血液生化学検査を行う。

※2:PCPS装置が利用できない場合には胸骨圧迫、昇圧薬により循環管理を行う。

※3:低血圧あるいはショックでは、造影CTが可能なら施行するが、施行が難しい場合には心臓超音波検査の結果のみで血栓溶解療法などを考慮してよい。

浮腫があらわれた場合のVTEと他疾患との鑑別フローは121ページをご参照ください。

8. 安全性検討事項

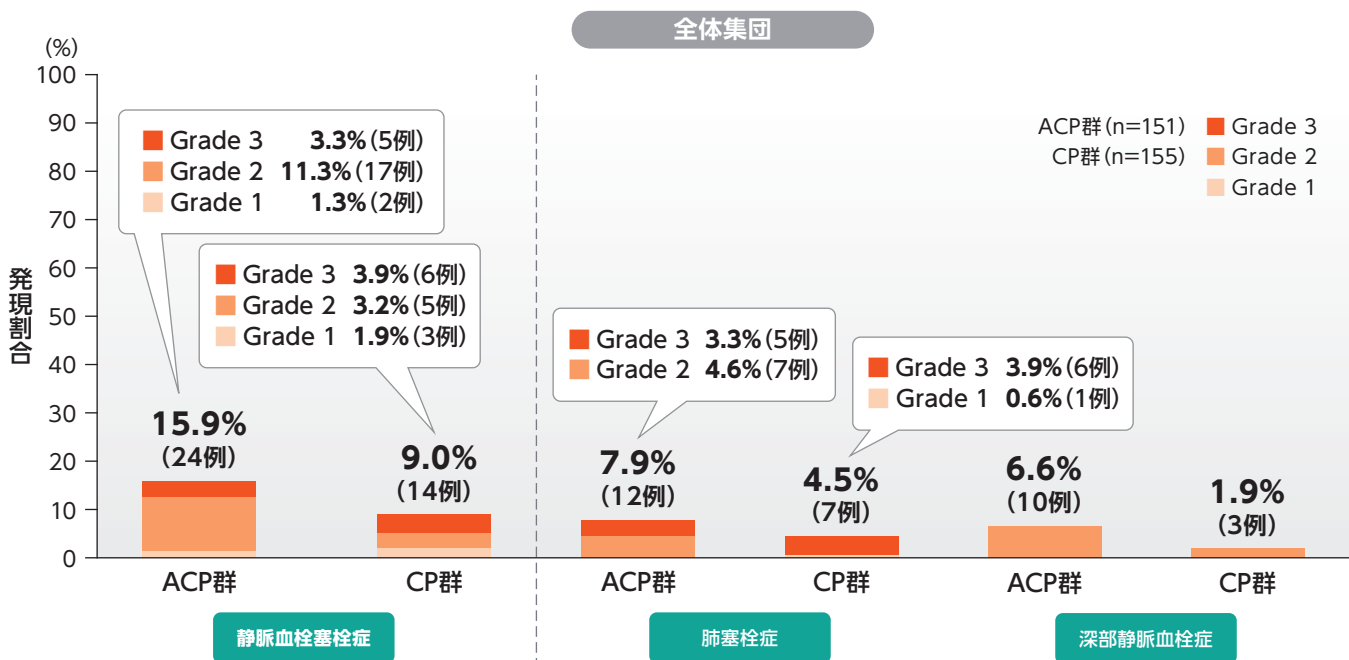
③ 発現割合

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験)¹⁾

本試験における静脈血栓塞栓症の発現割合は、全体集団でACP群15.9% (24/151例)、CP群9.0% (14/155例) でした。そのうち主なものは、肺塞栓症がACP群7.9% (12/151例)、CP群4.5% (7/155例) (以下同順)、深部静脈血栓症が6.6% (10/151例)、1.9% (3/155例) でした。

ACP群におけるGrade 3以上の事象は、肺塞栓症が3.3% (5/151例) でした。

● 静脈血栓塞栓症に関する事象の発現割合 (ACP群で5%以上に発現した事象)¹⁾



MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日: 2023年5月3日)

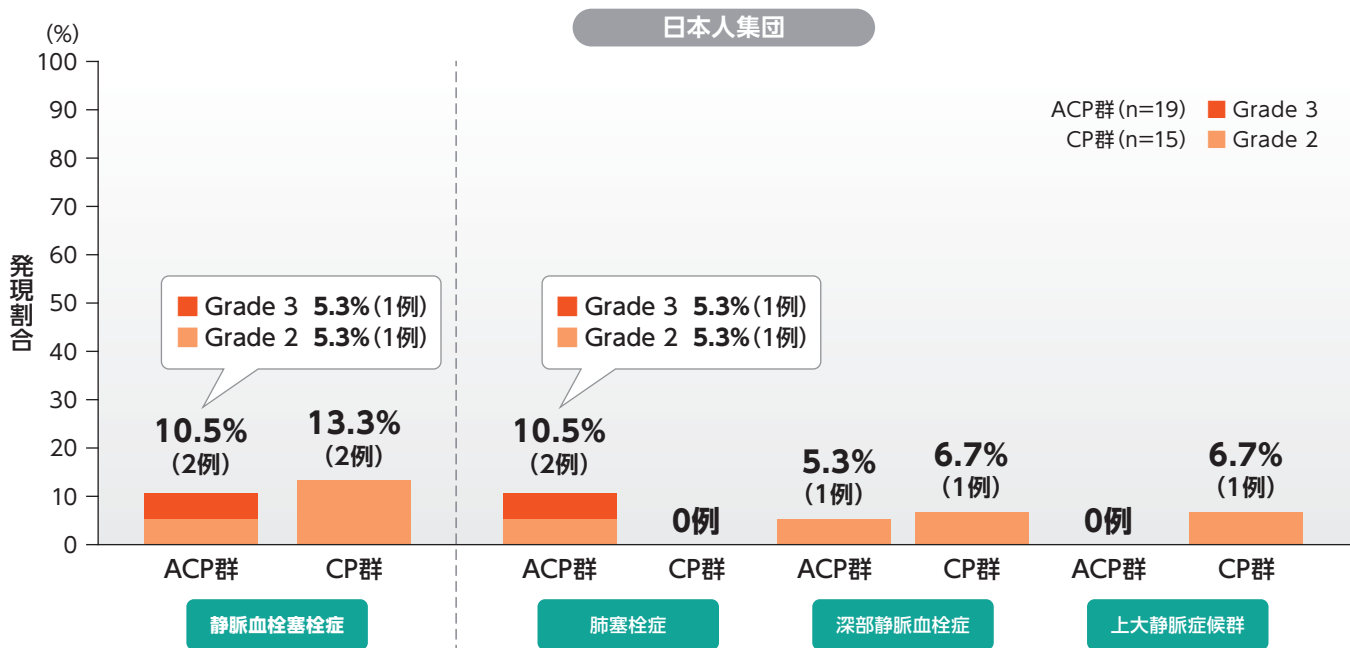
ACP: 本剤+化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)
CP: 化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)

(2) 重要な潜在的リスク 1) 静脈血栓塞栓症

本試験の日本人集団における静脈血栓塞栓症の発現割合は、ACP群10.5% (2/19例)、CP群13.3% (2/15例) でした。その内訳は、肺塞栓症がACP群10.5% (2/19例)、CP群0% (0/15例) (以下同順)、深部静脈血栓症が5.3% (1/19例)、6.7% (1/15例)、上大静脈症候群が0% (0/19例)、6.7% (1/15例) でした。ACP群におけるGrade 3以上の事象は、Grade 3の肺塞栓症が5.3% (1/19例) でした。

● 静脈血栓塞栓症に関する事象の発現割合¹⁾



MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日: 2023年5月3日)

● その他の発現状況¹⁾

全体集団のACP群における静脈血栓塞栓症の発現状況について、休薬又は投与中断に至った割合は3.3% (5/151例) であり、その内訳は肺塞栓症2.6% (4/151例)、深部静脈血栓症0.7% (1/151例) でした。減量に至った割合は0.7% (1/151例) で肺塞栓症でした。投与中止に至った事象は認められませんでした。

ACP: 本剤+化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)
CP: 化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)

8. 安全性検討事項

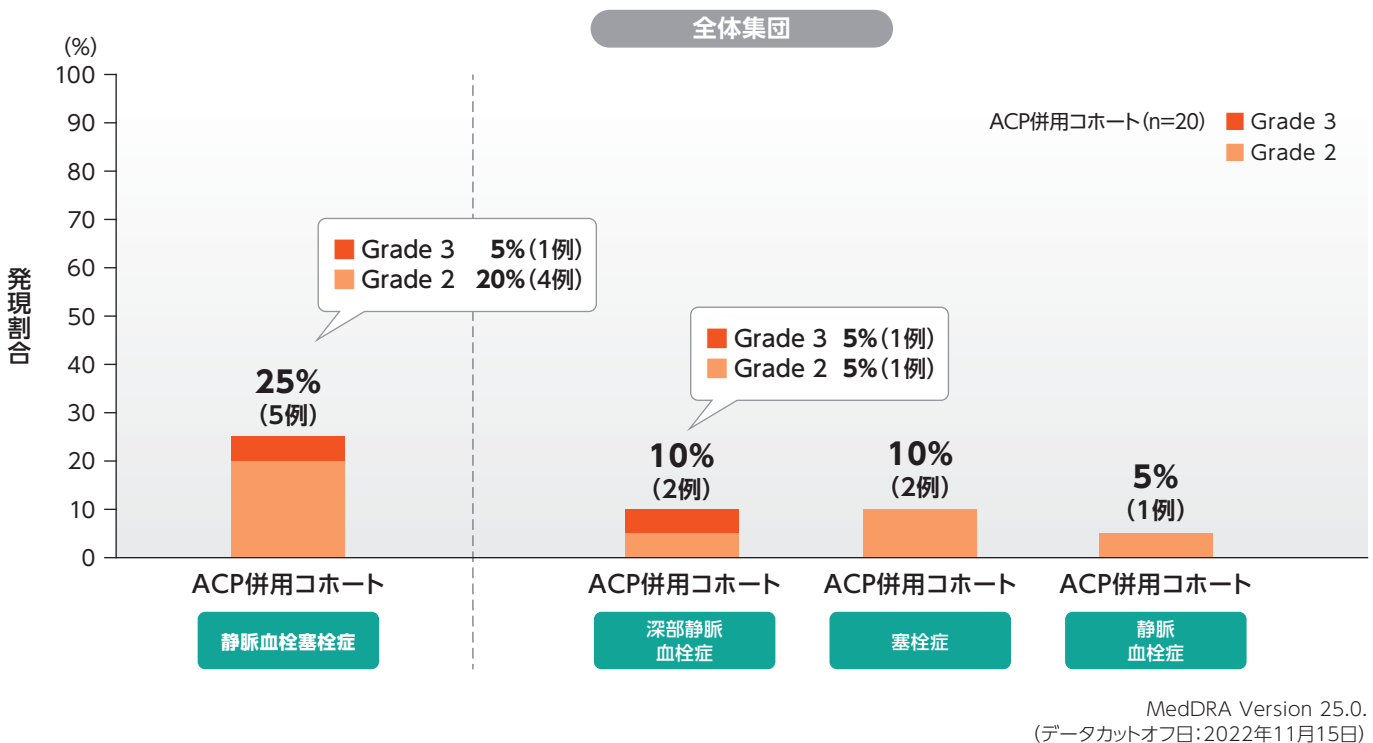
国際共同第I相試験 (ED11001試験、CHRYSALIS試験)¹⁾

本試験のACP併用コホート*における静脈血栓塞栓症の発現割合は、全体集団で25% (5/20例) でした。その内訳は、深部静脈血栓症が10% (2/20例)、塞栓症が10% (2/20例)、静脈血栓症が5% (1/20例) でした。

Grade 3以上の静脈血栓塞栓症は、Grade 3の深部静脈血栓症が5% (1/20例) でした。

日本人集団 (4例) では、静脈血栓塞栓症の発現は認められませんでした。

● 静脈血栓塞栓症に関する事象の発現割合¹⁾



日本人集団

有害事象	ACP併用コホート (n=4)
静脈血栓塞栓症 (全Grade)	0例

MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日: 2022年11月15日)

*: 本試験のACP併用コホートの対象患者は「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者20例 (日本人4例を含む)」であった。

ACP: 本剤+化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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 (61186372ED11001試験) (CTD2.7.6.2) (承認時評価資料)

ライブリバント®の承認された効能又は効果

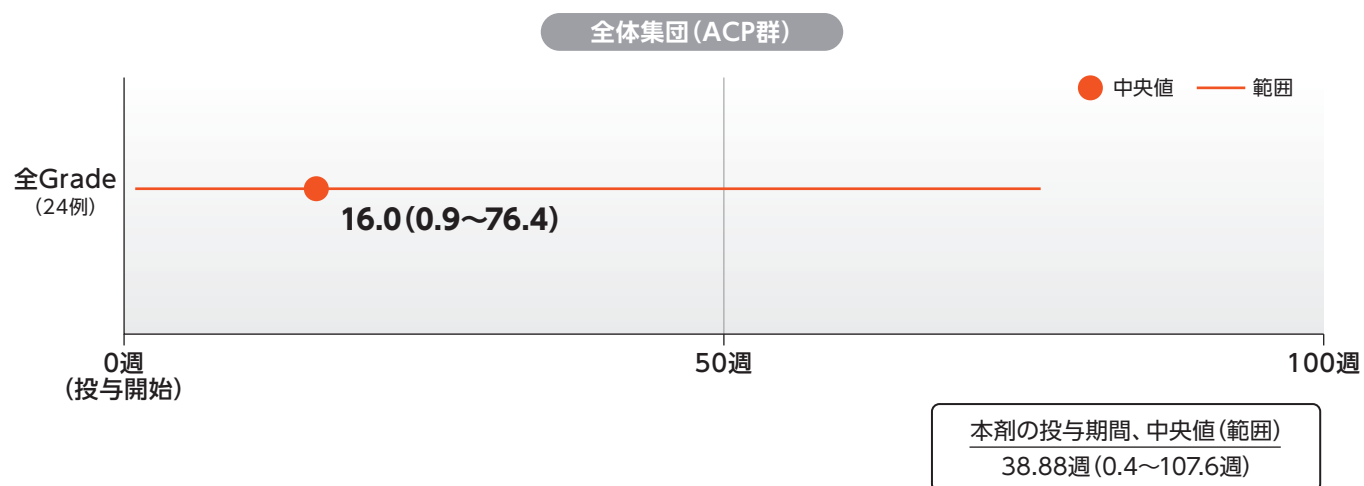
4. 効能又は効果 EGFR遺伝子エクソン20挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

④ 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験) ¹⁾

本試験の安全性解析対象集団における静脈血栓塞栓症の初回発現までの期間中央値(範囲)は、全体集団のACP群において16.0(0.9~76.4)週でした。

● 静脈血栓塞栓症の初回発現までの期間¹⁾



ACP:本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

8. 安全性検討事項

⑤ 発現時の対処法

ライブリバント®の用量調節と対処法

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

Grade※1	ライブリバント®	対処法 ¹⁾
Grade 1	継続	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品の副作用による血栓症が疑われた場合は、速やかに中止する。 ・循環器内科医と連携し、専門医の指導のもとで抗血栓療法を行う（抗血小板療法、抗凝固療法、線溶療法など）。
Grade 2	休薬を検討 1週間より後に回復 減量※2して投与再開を検討	
Grade 3	休薬 （Grade 1以下又はベースラインに回復するまで） 1週間以内に回復 → 同じ用量で再開 1週間より後に回復 → 減量※2して再開 4週間以内に回復しない → 中止を検討	
Grade 4	原則として中止	

※1：Grade はNCI-CTCAE v4.03に準じる（110ページの表参照）。

※2：本剤の減量は本冊子「6.(2)①副作用発現時のライブリバント®の減量について」の項（20ページ）参照。

ライブリバント®電子添文及び資料¹⁾より作成

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

(2) 重要な潜在的リスク 1) 静脈血栓塞栓症

(参考) 国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験) における対処法

本試験における静脈血栓塞栓症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。

有害事象における毒性グレードに基づく本剤の投与延期及び用量変更のガイダンスは、表1を参照する。可能な場合、用量変更を行う前にメディカルモニターに通知する。

● 表1: ライブリバント®の投与と関連性があると判断された毒性 (発疹、爪囲炎、infusion reaction 又は肺毒性以外) に対する投与延期及び用量変更ガイダンス

毒性グレード※1	措置※2	投与中断の期間※3	有害事象回復後のライブリバント®の用量変更※4
1	なし	該当なし	現在の用量レベルを継続する。各国の標準治療に従い、必要に応じて支持療法を検討する。
2	なし又は投与中断を検討する	7日間以下	投与を中断した場合、現在の用量レベルで再開する。
		7日間超	投与を中断した場合、1段階下の用量レベルでの再開を検討する。
3	本剤を中断する	7日間以下	現在の用量レベルで再開する。
		7日間超	1段階下の用量レベルで再開する。
4	本剤を中断する	7日間以下	1段階下の用量レベルで再開する。
		7日間超	本剤投与の完全な中止を検討する。患者は治療によるベネフィットを得ていると治験責任 (分担) 医師及び治験依頼者が判断する場合、毒性が十分に回復次第、低用量での投与を継続することができる。

※1: NCI-CTCAE v5.0に従う。

※2: すべての毒性について、必要に応じて、治験実施計画書又は各国の標準治療 (治験実施計画書で指針が示されていない場合) に従い、支持療法を検討する。

※3: 回復の定義: Grade 1以下又はベースラインへ戻ること。低アルブミン血症については、Grade 1以下又はベースラインに回復しない場合でも、治験責任 (分担) 医師の臨床的判断に基づき、投与を再開することができる。投与の中断を要する肝酵素異常については、本剤の投与を再開する前にメディカルモニターと協議する。

※4: 2サイクル以上中断した場合は、メディカルモニターに連絡し、投与再開について協議する。

本剤の段階的な用量変更のガイダンスの概要を表2に示す。

● 表2: ライブリバント®の用量変更のガイダンス

用量レベル	ライブリバント® (2サイクルの1日目まで)	ライブリバント® (3サイクル目以降)
0 (開始用量)	1,400mg (体重80kg以上の場合は1,750mg)	1,750mg (体重80kg以上の場合は2,100mg)
-1	1,050mg (体重80kg以上の場合は1,400mg)	1,400mg (体重80kg以上の場合は1,750mg)
-2	700mg (体重80kg以上の場合は1,050mg)	1,050mg (体重80kg以上の場合は1,400mg)
-3	中止	中止

本剤の安全性プロファイルは、化学療法薬の安全性プロファイルとは大きく異なる。

しかし、すべての有害事象の評価においては、重複する毒性を考慮すべきである。詳細については、国・地域のカルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムの添付文書を参照する。

化学療法との併用投与時に本剤の減量が必要になった場合、維持投与 (ペメトレキセドナトリウムと併用又は単独投与) において、本剤の予定用量までの再増量を考慮できる。本剤の用量は、5サイクル目の1日目以降、忍容性に基づいて、ペメトレキセドナトリウムと併用してサイクルあたり350mgずつ、目標用量1,750mg (体重80kg以上の患者では2,100mg) まで再増量できる。

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 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)

8. 安全性検討事項

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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
1,050mg	700mg	350mg	中止
1,400mg	1,050mg	700mg	
1,750mg	1,400mg	1,050mg	
2,100mg	1,750mg	1,400mg	

副作用発現時の本剤の処置

その他の副作用

重症度*	処置
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> 休薬を検討する。 1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。
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 v4.03に準じる。

ライブラント®電子添文 2024年9月作成(第1版)

(参考)CTCAEにおけるGrading¹⁾

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
血栓塞栓症 ^{※1}	静脈血栓症(例: 表在性血栓症)	静脈血栓症(例: 合併症のない深部静脈血栓症); 内科的治療を要する	血栓症[例: 合併症のない肺塞栓症(静脈), 心内塞栓(動脈)のない血栓症]; 内科的治療を要する	生命を脅かす(例: 肺塞栓症, 脳血管イベント, 動脈系循環不全); 循環動態が不安定または神経学的に不安定; 緊急処置を要する	死亡

※1: VTE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。

⑥ 患者指導のポイント

VTEでは早期発見・早期対処が非常に重要であるため、VTE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。

<VTEの患者指導の目的>

① VTE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VTE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PE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。

<VTEの患者指導のポイント>

● VTEの症状について

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

● むくみの対処について

- 自己判断で対処せず、必ず医師の診断を受けるよう指導する。
- 自己判断による対処の危険性(血栓があった場合に肺塞栓症を引き起こす可能性)を伝える。

8. 安全性検討事項

VTE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

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

患者さんに対する説明内容

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

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

8. 安全性検討事項

(2) 重要な潜在的リスク

2) 体液貯留

① 概要

症状

低アルブミン血症

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

末梢性浮腫

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

1) 中井洋. 透析ケア, 2021; 27: 377-380.

2) 中井洋. 透析ケア, 2021; 27: 468-472.

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

4) 廣田彰男 監. 看護師・理学療法士のためのリンパ浮腫の手法とケア, Gakken, 2014

8. 安全性検討事項

発症機序

- 本剤のMET阻害に起因して発現する事象であり、薬剤性浮腫の一つと考えられます。
- 一般的には、浮腫は毛細血管内圧の上昇、血漿膠質浸透圧の低下(低アルブミン血症などによる)、毛細血管透過性の亢進、リンパ系の閉塞・運搬経路の異常で起こります¹⁾。
- 発症機序の違いから、心不全、腎不全、肝疾患、薬剤性などの全身性浮腫と、DVT、リンパ浮腫などの局所性浮腫に分類することができます(下表)²⁾。
- DVTの鑑別をしっかりと行う必要があります。

● 発症機序の違いによる浮腫の分類²⁾

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

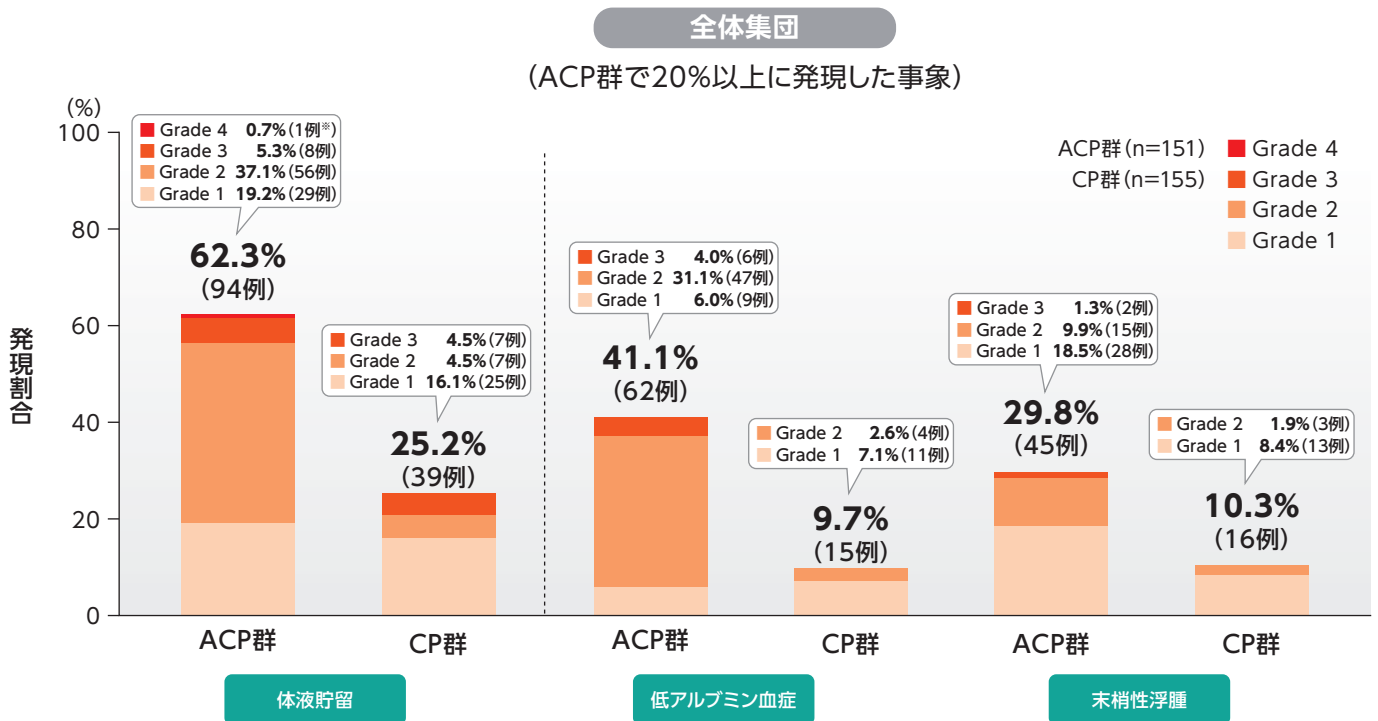
1) 坪井正博 監ほか、ナースのためのやさしくわかる がん化学療法のケア 第2版、ナツメ社、2018
2) 日本がんサポーターケア学会 編、Q&Aで学ぶ リンパ浮腫の診療 第1版、医師薬出版、2019

② 発現割合

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験) ¹⁾

本試験の全体集団における体液貯留の発現割合は、ACP群62.3% (94/151例)、CP群25.2% (39/155例) (以下同順) であり、ACP群で20%以上に発現した事象は、低アルブミン血症41.1% (62/151例)、9.7% (15/155例)、末梢性浮腫29.8% (45/151例)、10.3% (16/155例) でした。ACP群におけるGrade 3以上の事象は、Grade 3の低アルブミン血症が4.0% (6/151例)、Grade 3の末梢性浮腫が1.3% (2/151例)、Grade 4の胸水が0.7% (1/151例) でした。

● 体液貯留の発現割合¹⁾



※: 胸水 (Grade 4)

MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日: 2023年5月3日)

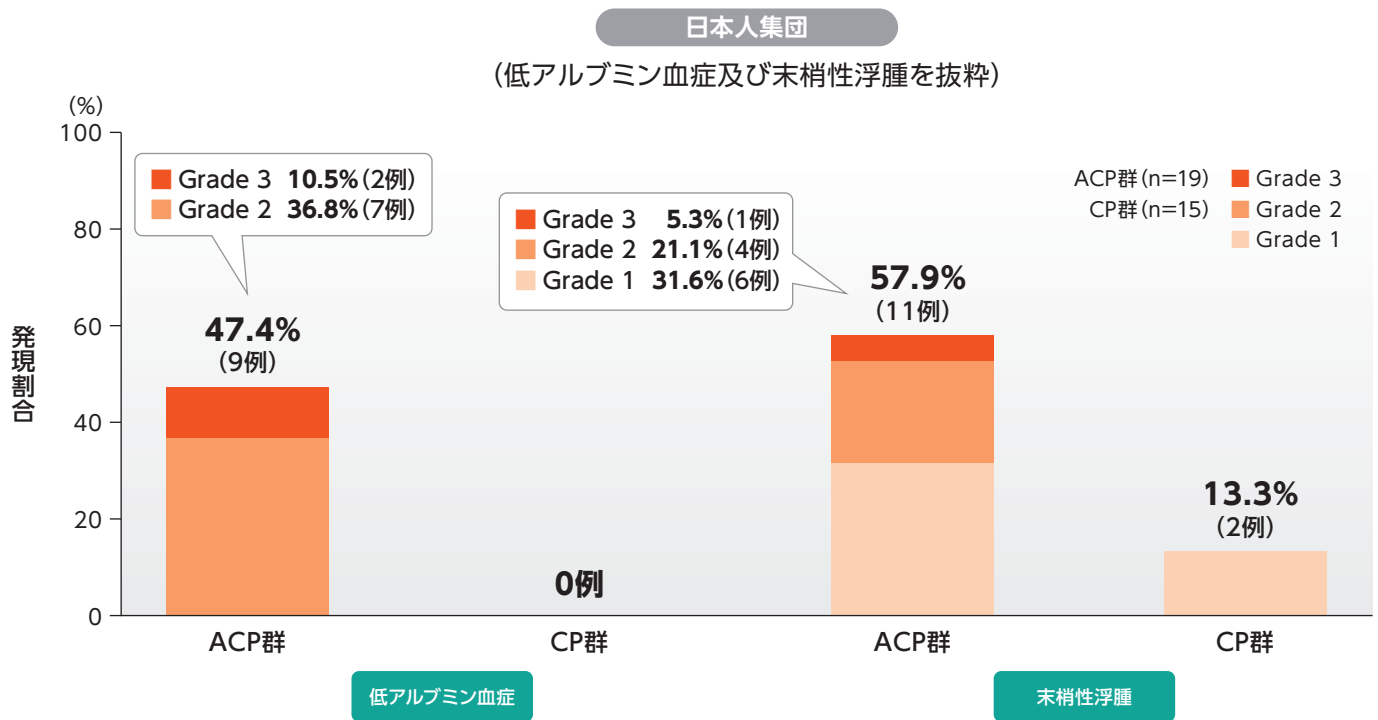
ACP: 本剤+化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)
CP: 化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)

8. 安全性検討事項

本試験の日本人集団における低アルブミン血症の発現割合は、ACP群47.4% (9/19例)、CP群0% (0/15例) (以下同順) であり、末梢性浮腫が57.9% (11/19例)、13.3% (2/15例) でした。ACP群におけるGrade 3以上の事象は、Grade 3の低アルブミン血症が10.5% (2/19例)、Grade 3の末梢性浮腫が5.3% (1/19例) でした。

● 低アルブミン血症及び末梢性浮腫の発現割合¹⁾



MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日: 2023年5月3日)

● その他の発現状況¹⁾

全体集団のACP群における体液貯留の発現状況について、休薬又は投与中断に至った割合は7.9% (12/151例) であり、その内訳は、末梢性浮腫4.0% (6/151例)、低アルブミン血症3.3% (5/151例)、胸水1.3% (2/151例) でした。減量に至った割合は3.3% (5/151例) であり、その内訳は、末梢性浮腫2.0% (3/151例)、低アルブミン血症1.3% (2/151例) でした。投与中止に至った症例は認められませんでした。

ACP: 本剤+化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)
CP: 化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

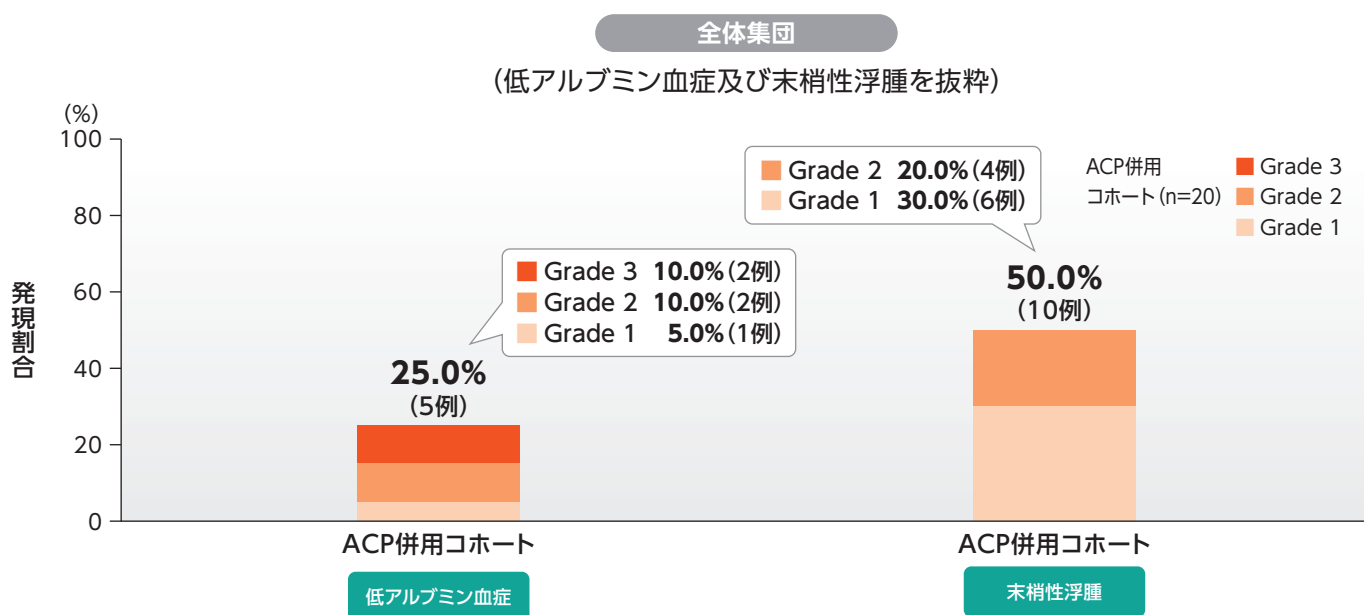
1) 社内資料: アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)

国際共同第I相試験 (ED11001試験、CHRYSALIS試験)¹⁾

本試験のACP併用コホート*における低アルブミン血症及び末梢性浮腫の発現割合は、全体集団でそれぞれ25.0% (5/20例)、50.0% (10/20例) でした。Grade 3以上の事象は、Grade 3の低アルブミン血症が10.0% (2/20例) に認められました。

日本人集団では、末梢性浮腫及び低アルブミン血症が各1例に認められました。Grade 3以上の事象は、Grade 3の末梢性浮腫が1例に認められました。

● 低アルブミン血症及び末梢性浮腫の発現割合¹⁾



MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日: 2022年11月15日)

日本人集団
(低アルブミン血症及び末梢性浮腫を抜粋)

有害事象	ACP併用コホート (n=4)			
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3
低アルブミン血症	1例	0例	1例	0例
末梢性浮腫	1例	0例	0例	1例

MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日: 2022年11月15日)

*: 本試験のACP併用コホートの対象患者は「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者20例 (日本人4例を含む)」であった。

ACP: 本剤+化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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 (61186372ED11001試験) (CTD2.7.6.2) (承認時評価資料)

ライブリバント®の承認された効能又は効果

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

8. 安全性検討事項

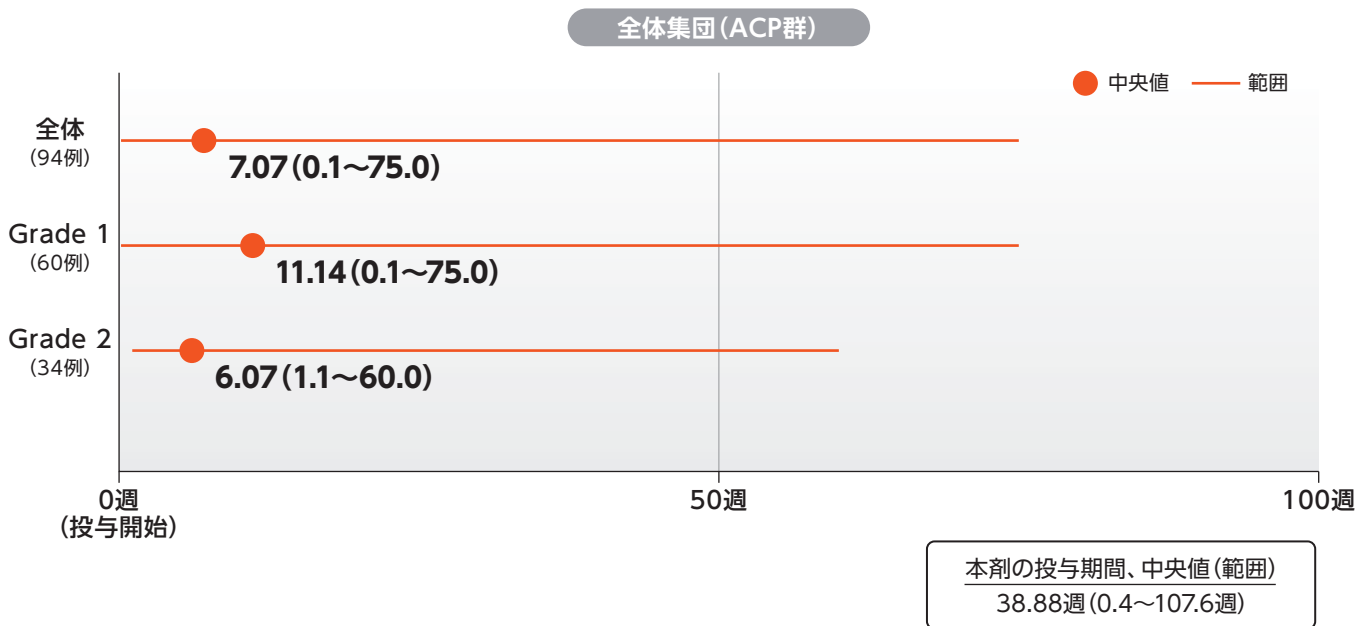
③ 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験)¹⁾

本試験の安全性解析対象集団における体液貯留の初回発現までの期間中央値(範囲)は、全体集団のACP群において7.07(0.1~75.0)週でした。

Grade別では、Grade 1で11.14(0.1~75.0)週、Grade 2で6.07(1.1~60.0)週でした。

● 体液貯留の初回発現までの期間¹⁾



ACP:本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

④ 発現時の対処法

ライブリバント®の用量調節と対処法

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

Grade※1	ライブリバント®	対処法 ¹⁾
Grade 1	継続	<p>薬物療法 利尿薬を用いて体内の余分な水分を排出します。その他の薬が使われることもあります。</p> <p>運動療法* 適度な運動で血液循環を促します。</p> <p>圧迫療法* 弾性着衣や弾性包帯を使用して、組織間液やリンパ液が過剰にたまるのを防ぎます。</p> <p>スキンケア 浮腫によって皮膚の状態が悪化することがあるため、スキンケア(保清・保湿・保護)を行い皮膚のバリア機能を守ります。</p> <p>*:実施前にVTE等の除外診断を行う必要があります(121ページ参照)。</p>
Grade 2	<p>休薬を検討</p> <p>1週間より後に回復</p> <p>減量※2して投与再開を検討</p>	
Grade 3	<p>休薬 (Grade 1以下又はベースラインに回復するまで)</p> <p>1週間以内に回復</p> <p>1週間より後に回復</p> <p>4週間以内に回復しない</p> <p>同じ用量で再開</p> <p>減量※2して再開</p> <p>中止を検討</p>	
Grade 4	原則として中止	

※1:GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる(120ページの表参照)。

※2:本剤の減量は本冊子「6.(2)①副作用発現時のライブリバント®の減量について」の項(20ページ)参照。

ライブリバント®電子添文及び資料¹⁾より作成

8. 安全性検討事項

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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
1,050mg	700mg	350mg	中止
1,400mg	1,050mg	700mg	
1,750mg	1,400mg	1,050mg	
2,100mg	1,750mg	1,400mg	

副作用発現時の本剤の処置

その他の副作用

重症度*	処置
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> 休薬を検討する。 1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。
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 v4.03に準じる。

ライブリバント®電子添文 2024年9月作成(第1版)

(参考)CTCAEにおけるGrading¹⁾

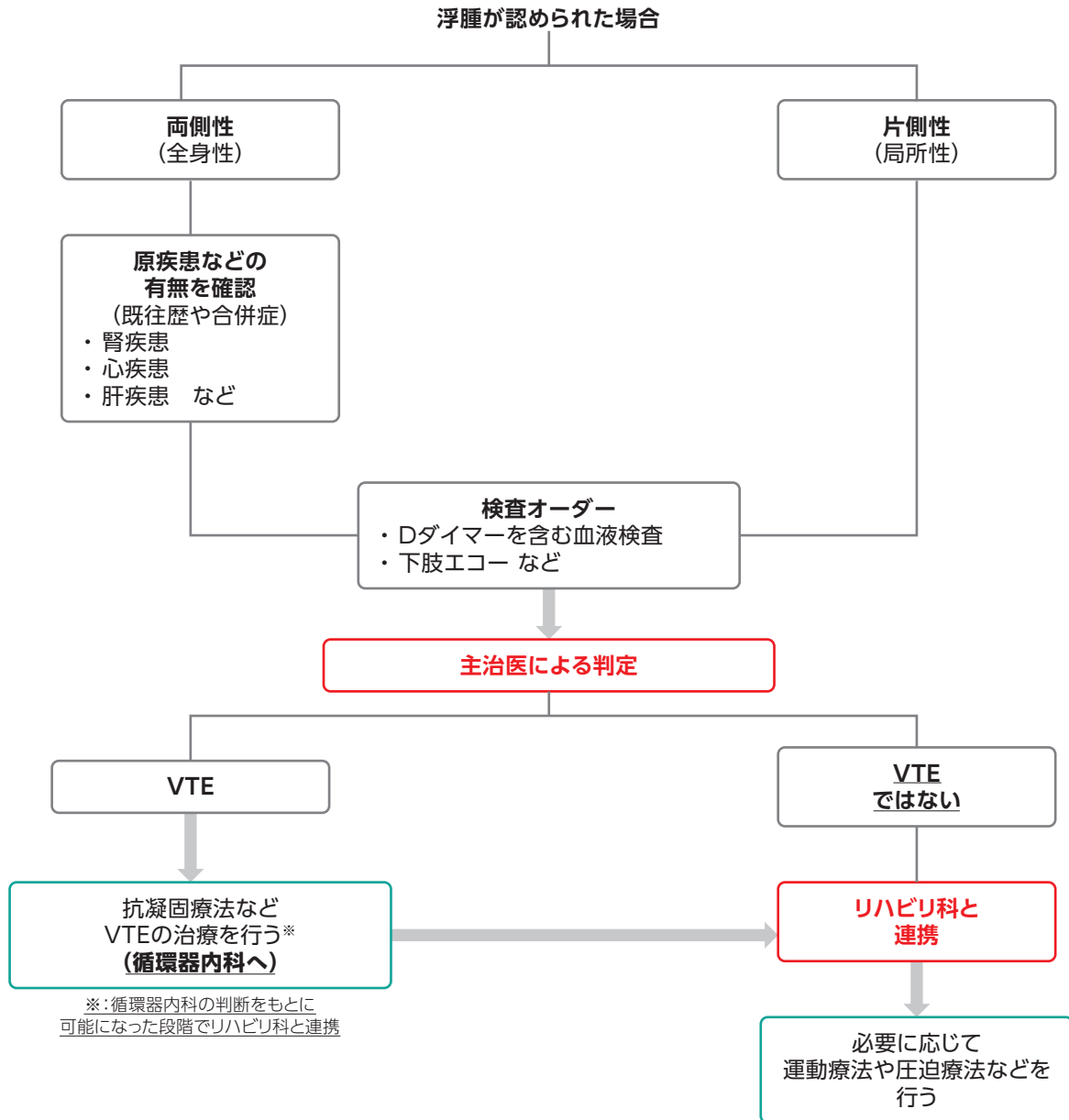
有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
四肢浮腫 ^{※1}	四肢間の差が最も大きく見える部分で、体積または周長の差が5-10%; 腫脹または四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる	四肢間の差が最も大きく見える部分で、体積または周長の差が>10-30%; 腫脹または四肢の解剖学的構造が不明瞭になっていることが診察で容易にわかる; 皮膚の皺の消失; 解剖学的な輪郭の異常が容易にわかる; 身の回り以外の日常生活動作の制限	体積の差が>30%; リンパ漏; 解剖学的な輪郭の異常が著明である; 身の回りの日常生活動作の制限	-	-
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

※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。

⑤ 早期発見のための工夫(参考:大阪国際がんセンターにおける取組み)

浮腫があらわれた場合、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

8. 安全性検討事項

⑥ 患者指導の目的

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

<患者指導の目的>

① 自己判断で浮腫の対処をさせない

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

② 患者のセルフケアをサポートする

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

⑦ セルフケア指導のポイント

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

<浮腫のセルフケア指導のポイント>

● 浮腫の症状について

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

● 自己判断でセルフケアの実施をさせない指導

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

● リハビリ科や理学療法士等との適切な連携

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

● セルフケアの重要性

- セルフケアが浮腫の改善や悪化防止に非常に重要であることを説明する。

● 具体的なセルフケア方法

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

● セルフケアの継続サポート

- セルフケアが正しい方法で継続できているか定期的に確認する。
- 患者が困っていたら継続できない理由を聞き取り、無理せず継続できる方法と一緒に見つける。

8. 安全性検討事項

浮腫の症状

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

● むくみの症状¹⁾

患者さんに対する説明内容

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

など



自己判断でセルフケアを行わないよう指導する

浮腫の原因によってはセルフケアにより悪化を招く可能性があります。特に、DVTが原因で浮腫が起きていた場合、足のマッサージや運動、圧迫療法などによって血栓が移動し肺塞栓症を引き起こす可能性があります。

セルフケアは自己判断で行う前に必ず医師や医療スタッフに相談するよう指導してください。

患者さんに対する説明内容

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

セルフケア実践前の専門家による介入の必要性

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

医療者側が注意すること

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

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

セルフケアの重要性

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

● セルフケアが必要な理由

患者さんに対する説明内容

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

浮腫のセルフケア①: スキンケア

浮腫が起きると皮膚の血行不良や乾燥などが起こるため、皮膚が傷つきやすくなります。日頃のスキンケアで皮膚を守るよう指導してください。

● 3つのスキンケア

患者さんに対する説明内容

- 保清: 皮膚を清潔に保ちます。(詳細は78～81ページ参照)
- 保湿: 皮膚を乾燥から守ります。(詳細は82～84ページ参照)
- 保護: 皮膚を刺激から守ります。(詳細は85、86ページ参照)



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防止をします。

● 運動の例¹⁾

患者さんに対する説明内容

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



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

8. 安全性検討事項

浮腫のセルフケア③: 圧迫療法

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

● 圧迫療法とは³⁾

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

患者さんに対する説明内容

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



● 圧迫療法の注意点¹⁾

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

医療者側が注意すること

自己判断での圧迫療法を行わないよう指導してください。

患者さんに対する説明内容

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

1) 日本がんサポーターティプケア学会 編, Q&Aで学ぶ リンパ浮腫の診療 第1版, 医師薬出版, 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

弾性着衣と弾性包帯の使い分け^{1,2)}

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

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

患者さんに対する説明内容

- 圧迫療法には以下のような圧迫用品が使用されます。

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



これらの他にもさまざまなタイプの着衣があります。

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

1) 日本がんサポーターケア学会 編、Q&Aで学ぶリンパ浮腫の診療 第1版、医師薬出版、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

8. 安全性検討事項

(2) 重要な潜在的リスク

3) 重度の下痢

① 概要

症状

本剤の治療中に、重度の下痢があらわれることがあります。

下痢

- 頻回で水様の排便が認められます¹⁾。

発症機序

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

一般的には、以下のような発症機序が考えられます。

下痢

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

1) 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版 JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)

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

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

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

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

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

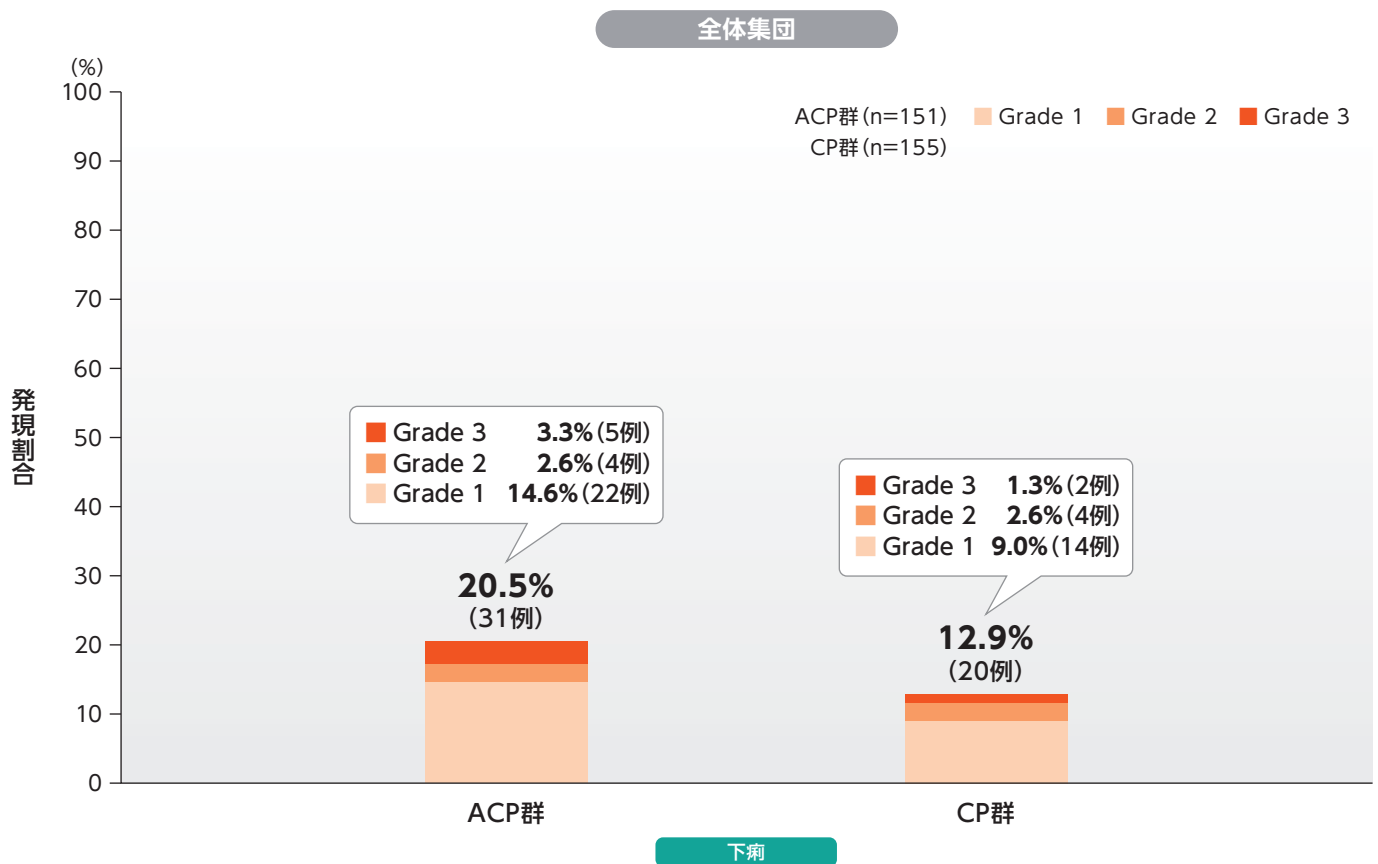
7) 大木 暁, 山口 研成. 臨床外科 67(7): 882-888, 2012

② 発現割合

国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3001試験、PAPILLON試験)¹⁾

本試験の全体集団における下痢の発現割合は、ACP群20.5% (31/151例)、CP群12.9% (20/151例)でした。ACP群におけるGrade別の下痢の発現割合は、Grade 3が3.3% (5/151例)、Grade 2が2.6% (4/151例)、Grade 1が14.6% (22/151例)でした。

● 下痢の発現割合¹⁾



MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日: 2023年5月3日)

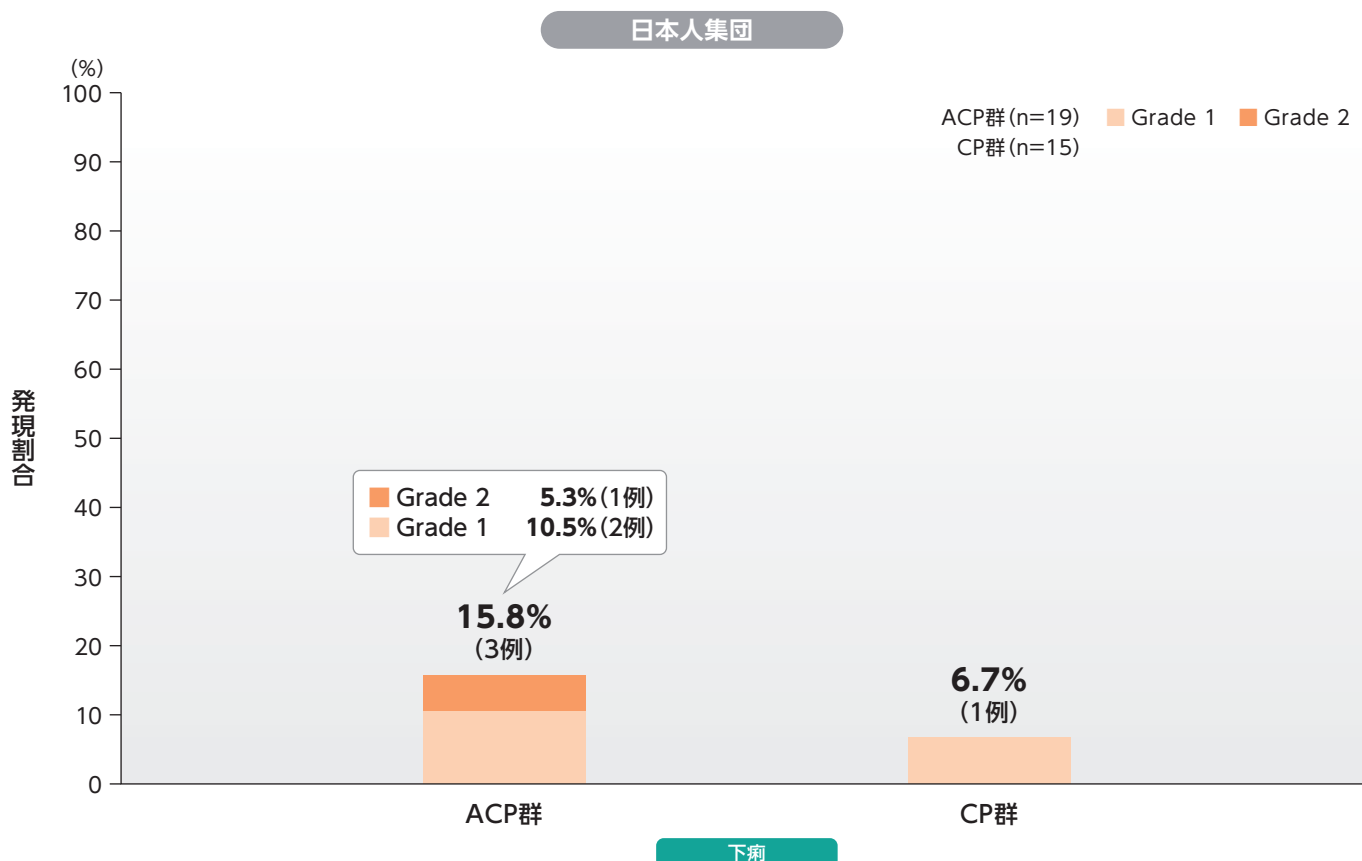
ACP: 本剤+化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)
CP: 化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)

8. 安全性検討事項

本試験の日本人集団における下痢の発現割合は、ACP群15.8% (3/19例)、CP群6.7% (1/15例) でした。

● 下痢の発現割合¹⁾



MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日: 2023年5月3日)

● その他の発現状況¹⁾

全体集団のACP群における下痢の発現状況について、休薬又は投与中断に至った割合は2.0% (3/151例)、減量に至った下痢は0.7% (1/151例) でした。投与中止に至った症例は認められませんでした。

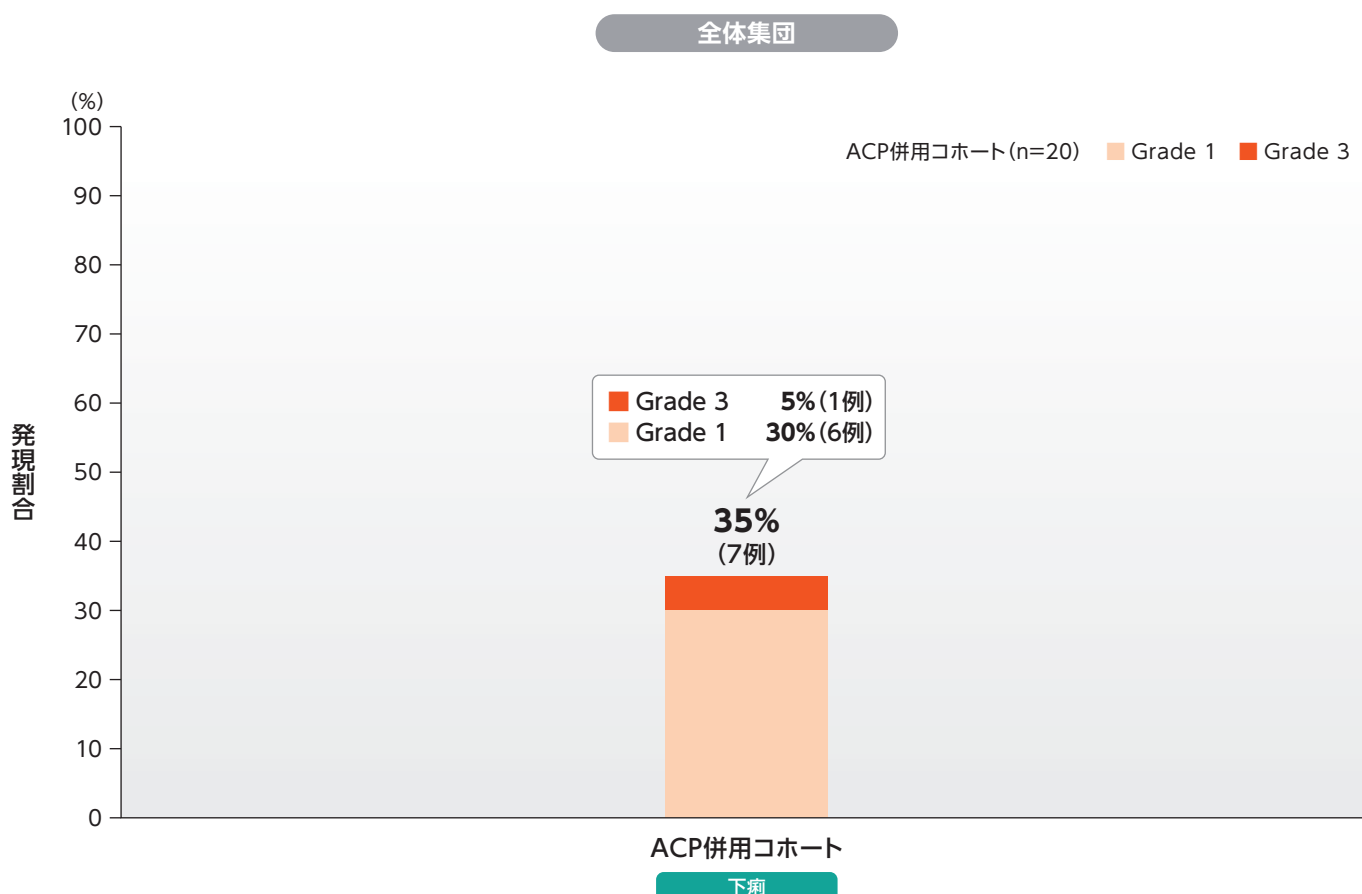
ACP: 本剤+化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)
CP: 化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)

国際共同第I相試験 (EDI1001試験、CHRYSALIS試験)¹⁾

本試験のACP併用コホート^{*}における下痢の発現割合は、全体集団で35% (7/20例) でした。Grade 3以上の下痢は、Grade 3が5% (1/20例) でした。

● 下痢の発現割合¹⁾



MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日: 2022年11月15日)

^{*}: 本試験のACP併用コホートの対象患者は「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者20例 (日本人4例を含む)」であった。
ACP: 本剤+化学療法 (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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 (61186372EDI1001試験) (CTD2.7.6.2) (承認時評価資料)

ライブリバント[®]の承認された効能又は効果

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

8. 安全性検討事項

本試験のACP併用コホート*における日本人集団では、Grade 1の下痢が1例に認められました。

● 下痢の発現割合¹⁾

日本人集団

有害事象	ACP併用コホート(n=4)			
	全Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3
下痢	1例	1例	0例	0例

MedDRA Version 25.0.
(データカットオフ日:2022年11月15日)

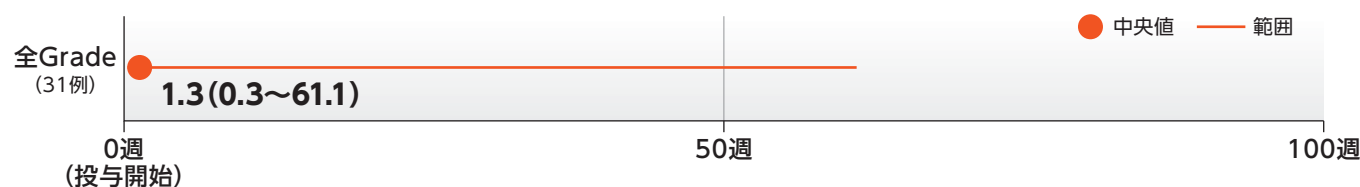
③ 発現時期

国際共同第Ⅲ相試験(NSC3001試験、PAPILLON試験)²⁾

本試験の安全性解析対象集団における下痢の初回発現までの期間中央値(範囲)は1.3(0.3~61.1)週でした。

● 下痢の初回発現までの期間²⁾

全体集団(ACP群)



本剤の投与期間、中央値(範囲)
38.88週(0.4~107.6週)

*:本試験のACP併用コホートの対象患者は「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者20例(日本人4例を含む)」であった。
ACP:本剤+化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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(61186372EDI1001試験)(CTD2.7.6.2)(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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

④ 発現時の対処法

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

Grade ^{※1}	ライブリバント [®]	対処法 ¹⁾
Grade 1	継続	<ul style="list-style-type: none"> ・止痢薬が使用されます。
Grade 2	休薬を検討 1週間より後に回復 減量 ^{※2} して投与再開を検討	
Grade 3	休薬 (Grade 1以下又はベースラインに回復するまで) 1週間以内に回復 → 同じ用量で再開 1週間より後に回復 → 減量 ^{※2} して再開 4週間以内に回復しない → 中止を検討	
Grade 4	原則として中止	

※1: GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる(134ページの表参照)。

※2: 本剤の減量は本冊子「6. (2) ①副作用発現時のライブリバント[®]の減量について」の項(20ページ)参照。

ライブリバント[®]電子添文及び文献¹⁾より作成

8. 安全性検討事項

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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
1,050mg	700mg	350mg	中止
1,400mg	1,050mg	700mg	
1,750mg	1,400mg	1,050mg	
2,100mg	1,750mg	1,400mg	

副作用発現時の本剤の処置

その他の副作用

重症度*	処置
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> 休薬を検討する。 1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。
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 v4.03に準じる。

ライブリバント®電子添文 2024年9月作成(第1版)

(参考)CTCAEにおけるGrading¹⁾

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度に増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中等度増加	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加;便秘;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が高度に増加;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]頻回で水様の排便				

1)有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版より引用 JCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)

⑤ 患者指導の目的

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

<重度の下痢の患者指導の目的>

重度の下痢の早期発見・早期対処につなげる

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

⑥ セルフケアと日常の工夫

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

<重度の下痢のセルフケア指導のポイント>

● 重度の下痢について

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

8. 安全性検討事項

重度の下痢について

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

● 症状

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

患者さんに対する説明内容

- 水のようなゆるい便が、1日に何度も続く



● 水分補給

脱水症状を起こさないよう、しっかり水分補給するよう指導してください。

患者さんに対する説明内容

- 普段よりも意識して水や電解質を含む飲料をこまめに飲みましょう。

● 食事の工夫¹⁾

以下のような食事の工夫を説明してください。

患者さんに対する説明内容

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

● 日常生活の工夫¹⁾

以下のような日常生活の工夫を説明してください。

患者さんに対する説明内容

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

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

8. 安全性検討事項

(2) 重要な潜在的リスク

4) 生殖毒性及び発達毒性

本剤の臨床試験において妊婦は除外され、また臨床試験期間を通して本剤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。

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¹⁾。したがって、作用機序及び動物モデルでの所見に基づく、本剤を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3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。

ライブリバント®電子添文 2024年9月作成 (第1版)

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

9. 副作用一覧

未治療のEGFR遺伝子エクソン20挿入変異を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者308例(日本人34例含む)を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(NSC3001試験、PAPILLON試験)¹⁾において、ACP群の150/151例(99.3%)に副作用(本剤に関連あり)が認められました。

副作用一覧¹⁾

	ACP群 (n=151)		ACP群 (n=151)
皮膚及び皮下組織障害	137 (90.7%)	感染性皮膚嚢腫	1 (0.7%)
発疹	98 (64.9%)	外耳炎	1 (0.7%)
ざ瘡様皮膚炎	52 (34.4%)	耳下腺炎	1 (0.7%)
皮膚乾燥	20 (13.2%)	術後創感染	1 (0.7%)
そう痒症	10 (6.6%)	鼻炎	1 (0.7%)
爪毒性	8 (5.3%)	皮下組織膿瘍	1 (0.7%)
皮膚潰瘍	7 (4.6%)	白癬感染	1 (0.7%)
脱毛症	3 (2.0%)	水痘	1 (0.7%)
皮膚色素過剰	3 (2.0%)	胃腸障害	88 (58.3%)
陰茎潰瘍形成	2 (1.3%)	口内炎	51 (33.8%)
脂漏性皮膚炎	2 (1.3%)	悪心	30 (19.9%)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.7%)	便秘	25 (16.6%)
男性型多毛症	1 (0.7%)	嘔吐	21 (13.9%)
網状皮斑	1 (0.7%)	下痢	20 (13.2%)
光線過敏性反応	1 (0.7%)	腹痛	7 (4.6%)
乾癬	1 (0.7%)	歯肉出血	5 (3.3%)
脂漏	1 (0.7%)	腹部膨満	4 (2.6%)
皮膚分泌物	1 (0.7%)	裂肛	4 (2.6%)
皮膚びらん	1 (0.7%)	口内乾燥	4 (2.6%)
皮膚出血	1 (0.7%)	痔核	4 (2.6%)
乾皮症	1 (0.7%)	十二指腸炎	1 (0.7%)
感染症及び寄生虫症	93 (61.6%)	嚥下障害	1 (0.7%)
爪囲炎	84 (55.6%)	胃潰瘍	1 (0.7%)
結膜炎	4 (2.6%)	溢流性下痢	1 (0.7%)
肺炎	4 (2.6%)	直腸炎	1 (0.7%)
蜂巣炎	3 (2.0%)	歯痛	1 (0.7%)
カンジダ感染	2 (1.3%)	代謝及び栄養障害	87 (57.6%)
帯状疱疹	2 (1.3%)	低アルブミン血症	50 (33.1%)
口腔カンジダ症	2 (1.3%)	食欲減退	30 (19.9%)
中耳炎	2 (1.3%)	低カリウム血症	15 (9.9%)
皮膚感染	2 (1.3%)	低マグネシウム血症	14 (9.3%)
体部白癬	1 (0.7%)	低カルシウム血症	10 (6.6%)
せつ	1 (0.7%)	低蛋白血症	9 (6.0%)
歯肉炎	1 (0.7%)	低ナトリウム血症	7 (4.6%)

MedDRA Version 25.0

注：副作用：治験担当医師が本剤との因果関係に関連あり(Related)と評価した事象。

ACP：本剤＋化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)

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(61186372NSC3001試験)(CTD2.7.6.1)(承認時評価資料)

	ACP群 (n=151)
高血糖	4 (2.6%)
低リン血症	4 (2.6%)
高アマラーゼ血症	2 (1.3%)
高カリウム血症	2 (1.3%)
高マグネシウム血症	2 (1.3%)
糖尿病	1 (0.7%)
高カルシウム血症	1 (0.7%)
高ナトリウム血症	1 (0.7%)
低クロール血症	1 (0.7%)
低血糖	1 (0.7%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	74 (49.0%)
末梢性浮腫	36 (23.8%)
無力症	22 (14.6%)
疲労	13 (8.6%)
倦怠感	11 (7.3%)
発熱	11 (7.3%)
全身性浮腫	9 (6.0%)
末梢腫脹	3 (2.0%)
胸部不快感	1 (0.7%)
胸痛	1 (0.7%)
熱感	1 (0.7%)
肉芽腫	1 (0.7%)
疼痛	1 (0.7%)
傷害、中毒及び処置合併症	63 (41.7%)
Infusion reaction	62 (41.1%)
化学物質性膀胱炎	1 (0.7%)
臨床検査	61 (40.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	38 (25.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36 (23.8%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (9.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	13 (8.6%)
体重減少	11 (7.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (6.0%)
血中クレアチニン増加	5 (3.3%)
アマラーゼ増加	3 (2.0%)
血中ブドウ糖増加	2 (1.3%)
心電図QT延長	2 (1.3%)

	ACP群 (n=151)
リパーゼ増加	2 (1.3%)
体重増加	2 (1.3%)
抱合ビリルビン増加	1 (0.7%)
血中アルカリホスファターゼ	1 (0.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7%)
血中尿素増加	1 (0.7%)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.7%)
総蛋白減少	1 (0.7%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.7%)
血液及びリンパ系障害	59 (39.1%)
貧血	38 (25.2%)
好中球減少症	36 (23.8%)
白血球減少症	24 (15.9%)
血小板減少症	20 (13.2%)
リンパ球減少症	4 (2.6%)
発熱性好中球減少症	2 (1.3%)
白血球増加症	1 (0.7%)
リンパ球増加症	1 (0.7%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	18 (11.9%)
肺塞栓症	7 (4.6%)
鼻出血	4 (2.6%)
肺臓炎	4 (2.6%)
呼吸困難	3 (2.0%)
咳嗽	1 (0.7%)
発声障害	1 (0.7%)
咯血	1 (0.7%)
鼻痂皮	1 (0.7%)
鼻の炎症	1 (0.7%)
鼻粘膜びらん	1 (0.7%)
肺出血	1 (0.7%)
眼障害	17 (11.3%)
ドライアイ	5 (3.3%)
眼球乾燥症	4 (2.6%)
眼瞼炎	2 (1.3%)
流涙増加	2 (1.3%)
白内障	1 (0.7%)
結膜出血	1 (0.7%)

MedDRA Version 25.0

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。

ACP：本剤＋化学療法（カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム）

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 (61186372NSC3001試験) (CTD2.7.6.1) (承認時評価資料)

9. 副作用一覧

副作用一覧(つづき)¹⁾

	ACP群 (n=151)
結膜充血	1 (0.7%)
後天性涙道狭窄	1 (0.7%)
眼刺激	1 (0.7%)
眼痛	1 (0.7%)
眼そう痒症	1 (0.7%)
眼瞼腫脹	1 (0.7%)
霧視	1 (0.7%)
神経系障害	15 (9.9%)
味覚不全	5 (3.3%)
浮動性めまい	3 (2.0%)
末梢性ニューロパチー	3 (2.0%)
頭痛	2 (1.3%)
嗜眠	2 (1.3%)
味覚消失	1 (0.7%)
異常感覚	1 (0.7%)
神経痛	1 (0.7%)
錯感覚	1 (0.7%)
筋骨格系及び結合組織障害	12 (7.9%)
筋肉痛	5 (3.3%)
関節腫脹	2 (1.3%)
関節痛	1 (0.7%)
背部痛	1 (0.7%)
骨痛	1 (0.7%)
筋痙縮	1 (0.7%)
筋力低下	1 (0.7%)
四肢痛	1 (0.7%)
肝胆道系障害	11 (7.3%)
高ビリルビン血症	9 (6.0%)
肝炎	1 (0.7%)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.7%)
血管障害	11 (7.3%)
深部静脈血栓症	6 (4.0%)
塞栓症	1 (0.7%)
潮紅	1 (0.7%)
血腫	1 (0.7%)
低血圧	1 (0.7%)

	ACP群 (n=151)
静脈炎	1 (0.7%)
心臓障害	9 (6.0%)
洞性頻脈	3 (2.0%)
上室性期外収縮	2 (1.3%)
不整脈	1 (0.7%)
心房細動	1 (0.7%)
心房頻脈	1 (0.7%)
心肺停止	1 (0.7%)
慢性左室不全	1 (0.7%)
動悸	1 (0.7%)
洞性徐脈	1 (0.7%)
上室性頻脈	1 (0.7%)
心室性期外収縮	1 (0.7%)
生殖系及び乳房障害	8 (5.3%)
性器潰瘍形成	3 (2.0%)
良性前立腺肥大症	2 (1.3%)
亀頭包皮炎	1 (0.7%)
会陰潰瘍	1 (0.7%)
前立腺石灰化	1 (0.7%)
腔潰瘍	1 (0.7%)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	4 (2.6%)
化膿性肉芽腫	2 (1.3%)
肝転移	1 (0.7%)
脂漏性角化症	1 (0.7%)
腎及び尿路障害	4 (2.6%)
腎機能障害	3 (2.0%)
蛋白尿	2 (1.3%)
血尿	1 (0.7%)
社会環境	1 (0.7%)
QOL障害	1 (0.7%)

MedDRA Version 25.0

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。

ACP：本剤＋化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)



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

薬価基準未収載

ライブリバント® 点滴静注350mg

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

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品*

*注意一医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	874291
承認番号	30600AMX00257000
販売開始年月	

貯法：2～8℃保存 有効期間：36ヵ月

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]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ライブリバント点滴静注350mg
有効成分	(1バイアル7mL中) アミバンタマブ(遺伝子組換え) 350mg
添加剤	精製白糖 595mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 8.6mg、L-メチオニン 7.0mg、ポリソルベート80 4.2mg、L-ヒスチジン 2.3mg、エデト酸ナトリウム水和物 0.14mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～微黄色の液
pH	5.3～6.1
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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 遺伝子エクソン20挿入変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器³⁾を用いること。
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** 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]
- 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。

6. 用法及び用量

カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムとの併用において、3週間を1サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ(遺伝子組換え)として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量
80kg未満	1サイクル目	1日目	350mg
		2日目	1,050mg
		8日目、15日目	1,400mg
	2サイクル目以降	1日目	1,400mg
		1日目	1,750mg
		1日目	2,100mg
80kg以上	1サイクル目	1日目	350mg
		2日目	1,400mg
		8日目、15日目	1,750mg
	2サイクル目以降	1日目	1,750mg
		1日目	1,750mg
		1日目	2,100mg

7. 用法及び用量に関連する注意

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

本剤の投与量及び投与速度

サイクル	投与日	投与量 (/250mL)	投与速度	
			投与開始時	投与開始 2時間後 ²⁾
体重80kg未満				
1サイクル目	1日目	350mg	50mL/時	75mL/時
	2日目	1,050mg	33mL/時	50mL/時
	8日目	1,400mg	65mL/時	
2サイクル目以降	1日目	1,400mg	85mL/時	
	1日目	1,750mg	125mL/時	
体重80kg以上				
1サイクル目	1日目	350mg	50mL/時	75mL/時
	2日目	1,400mg	25mL/時	50mL/時
	8日目	1,750mg	65mL/時	
	15日目	1,750mg	85mL/時	
2サイクル目	1日目	1,750mg	125mL/時	
3サイクル目以降	1日目	2,100mg	125mL/時	

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

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、休業又は中止すること。

副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量

副作用発現時の投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
1,050mg	700mg	350mg	中止
1,400mg	1,050mg	700mg	
1,750mg	1,400mg	1,050mg	
2,100mg	1,750mg	1,400mg	

副作用発現時の本剤の処置

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

間質性肺疾患

診断	処置
疑い	休業する。
確定	投与を中止する。

皮膚障害又は爪障害

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	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2以下に回復するまで休業する。 減量して投与を再開する。
Grade 4	投与を中止する。
重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害	

その他の副作用

重症度*	処置
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> 休業を検討する。 1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。

重症度*	処置
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。

* GradelはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

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)、肺泡気動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、9.1.1、11.1.2参照]

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]

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、11.1.2参照]

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か月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

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。[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。

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 (41.1%)

悪寒、悪心、呼吸困難、潮紅、胸部不快感、嘔吐等のinfusion reactionがあらわれることがある。多くの場合は、初回投与時に認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。[7.1参照]

11.1.2 間質性肺疾患

間質性肺疾患(頻度不明)、肺炎(2.6%)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

発疹(15.2%)^{注)}、ざ瘡様皮膚炎(4.0%)^{注)}等の重度の皮膚障害があらわれることがある。[8.2参照]

注) NCI-CTCAEのGrade 3以上の副作用頻度

11.1.4 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症(4.6%)、深部静脈血栓症(4.0%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満1%以上	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	爪囲炎(55.6%)			
血液及びリンパ系障害	好中球減少症(23.8%)、白血球減少症、血小板減少症			
代謝及び栄養障害	低アルブミン血症(33.1%)、食欲減退	低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症		
神経系障害		浮動性めまい		

	10%以上	10%未満1%以上	1%未満	頻度不明
眼障害		ドライアイ、眼瞼炎	結膜充血、眼そう痒症、霧視	角膜炎、ぶどう膜炎、角膜刺激、上強膜炎、眼の障害、非感染性結膜炎、眼充血、視力低下、視力障害、睫毛の成長
心臓障害		洞性頻脈	動悸	頻脈
胃腸障害	口内炎(33.8%)、悪心、便秘、嘔吐、下痢	腹痛、痔核		
皮膚及び皮下組織障害	発疹(64.9%)、ざ瘡様皮膚炎(34.4%)、皮膚乾燥	そう痒症、爪毒性	乾皮症	皮膚剥脱、湿疹
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛		
一般・全身障害及び投与部位の状態	末梢性浮腫(23.8%)、無力症	疲労、発熱、全身性浮腫、末梢腫脹		
臨床検査	ALT増加(25.2%)、AST増加(23.8%)	血中ALP増加		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤が無色～微黄色であることを確認する。変色又は微粒子が認められた場合は使用しないこと。

14.1.2 輸液バッグは、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン又はポリオレフィン混合物製を用いること。

14.1.3 希釈液には250mLの5%ブドウ糖注射液又は0.9%生理食塩液を用いる。輸液バッグに加える本剤と同量の希釈液(本剤1バイアルにつき7mL)を抜き取り廃棄する。

14.1.4 各バイアルから本剤7mLを抜き取り、輸液バッグに混和する。

14.1.5 添加後は穏やかに混和し、振盪しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 輸液ポンプ及び投与セットを用いて、点滴静注により調製後の本剤を投与する。また、投与セットは、滅菌されたパイロジェンフリー(エンドトキシンフリー)の低蛋白結合性のポリエーテルスルホン製インラインフィルター又はナイロン製インラインフィルター(孔径0.2µm又は0.22µm)を備えたポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン又はポリエチレン製を用いること。

14.2.2 投与前に投与セットを希釈液(5%ブドウ糖溶液又は0.9%生理食塩液)で満たすこと。

14.2.3 投与前に調製後の本剤を目視検査する。変色又は微粒子が認められた場合は使用しないこと。

14.2.4 調製後の本剤は、室温保存する場合、溶液の調製開始後10時間以内に投与を完了すること。

14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.6 本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 凍結させないこと。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

7mL[1バイアル]

● 詳細は電子添文をご参照ください。

● 電子添文の改訂にご留意ください。

2024年9月作成(第1版)

<GS1バーコード>

「添文ナビ®」アプリで本バーコードを読み取ること
で、最新の電子添文情報等を閲覧できます。



(01)04987672558069

製造販売元(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

<https://www.janssen.com/japan/>

<https://www.janssenpro.jp>(医療関係者向けサイト)

製造販売元（文献請求先・製品情報お問い合わせ先）

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

<https://www.janssen.com/japan/>

<https://www.janssenpro.jp>（医療関係者向けサイト）