ライブリバント点滴静注 350 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。また，本申請に関する品質試験，非臨床試験，及び臨床試験の一覧をそれぞれ表 1.5-2，表 1.5-3，及び表 1.5-4 に示す。

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD 1.5 項の内容	CTD 第 2 部の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果
非小細胞肺癌の臨床的／病態生理学的側面及び治療の現状，並びに本薬開発の科学的根拠	2.5.1.2 開発の科学的根拠
開発の経緯	2.5.1.3 臨床開発経緯
申請効能・効果に対する有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 品質試験の一覧

試験項目		実施時期
規格及び試験方法，分析法バリデーション		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
安定性	原薬	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]
	製剤	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 1.5-3 非臨床試験の一覧

試験項目		実施時期
薬理試験	効力を裏付ける試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	安全性薬理試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
薬物動態試験	吸収試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
毒性試験	反復投与毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	局所刺激性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	その他の毒性試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 1.5-4 臨床試験の一覧

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
3	国際共同	EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者	61186372NSC3001（評価資料）	2020 年 12 月 2 日～継続中
1	国際共同	転移性又は手術不能非小細胞肺癌患者	61186372EDI1001（評価資料）	2016 年 5 月 27 日～継続中

1.6　外国における使用状況等に関する資料

アミバンタマブ（遺伝子組換え）（以下，本剤）は，EGFR エクソン 20 挿入変異を有するプラチナ製剤を含む化学療法実施中または実施後に進行が認められた局所進行又は転移性非小細胞肺癌に対する単剤療法として 2021 年 5 月に米国で，2021 年 12 月に欧州で承認を取得し，約 40 の国と地域で承認されている。EGFR 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に対する一次治療としてのカルボプラチン及びペメトレキセドとの併用療法としては，2024 年 3 月に米国で，2024 年 6 月に欧州で承認を取得した。

米国及び欧州の承認状況を表 1.6-1 及び表 1.6-2 に示す。

また，外国の添付文書として，米国及び欧州の添付文書並びに企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1 米国での承認状況

<table>
<tr><td>販売名</td><td>RYBREVANT (amivantamab-vmjw) injection</td></tr>
<tr><td>承認時期</td><td>2021 年 5 月</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>注射液：350 mg/7 mL（50 mg/mL）
単回投与バイアルに入った無色~微黄色の溶液</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>EGFR エクソン 20 挿入変異を有する NSCLC の一次治療
• RYBREVANT は，カルボプラチン及びペメトレキセドとの併用で、FDA 承認済みの検査で上皮成長因子受容体（EGFR）エクソン 20 挿入変異が確認された局所進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の成人患者の一次治療を適応とする。

EGFR エクソン 20 挿入変異を有する治療歴のある NSCLC
• RYBREVANT は，プラチナ製剤ベースの化学療法による治療中又は治療後に疾患進行が認められ、FDA が承認した検査で検出された EGFR エクソン 20 挿入変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC の成人患者に対する単剤療法を適応とする。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>1　EGFR エクソン 20 挿入変異を有する NSCLC の一次治療における RYBREVANT の推奨用量（RYBREVANT とカルボプラチン及びペメトレキセドの併用）
カルボプラチン及びペメトレキセドと併用投与する RYBREVANT の推奨用量を、ベースライン時の体重に基づいて表 1 に示す。
表 1: RYBREVANT とカルボプラチン及びペメトレキセドの併用の推奨用量
<table>
<tr><th>ベースライン時の体重 [a]</th><th>推奨用量</th><th>投与スケジュール</th></tr>
<tr><td rowspan="2">80 kg 未満</td><td>1400 mg</td><td>1~4 週は週 1 回（計 4 回）
• Week 1-Day 1 及び Day 2 に分割投与
• Week 2~4-Day 1 に投与
• Week 5 及び 6-投与なし</td></tr>
<tr><td>1750 mg</td><td>Week 7 以降は 3 週ごと</td></tr>
<tr><td rowspan="2">80 kg 以上</td><td>1750 mg</td><td>1~4 週は週 1 回（計 4 回）
• Week 1-Day 1 及び Day 2 に分割投与
• Week 2~4-Day 1 に投与
• Week 5 及び 6-投与なし</td></tr>
<tr><td>2100 mg</td><td>Week 7 以降は 3 週ごと</td></tr>
</table>
[a]その後の体重変化による用量調節は不要である。

2　EGFR エクソン 20 挿入変異を有する治療歴のある NSCLC における推奨用量（RYBREVANT 単剤）
単剤としての RYBREVANT の推奨用量を、ベースライン時の体重に基づいて表 2 に</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>示す。
表 2:　　単剤投与時の推奨投与スケジュール
<table>
<tr><th>ベースライン時の体重 [a]</th><th>推奨用量</th><th>投与スケジュール</th></tr>
<tr><td rowspan="2">80 kg 未満</td><td rowspan="2">1050 mg</td><td>1~5 週は週 1 回（計 5 回）
● Week 1-Day 1 及び Day 2 に分割投与
● Week 2~Week 5-Day 1 に投与
● 6 週目-投与なし</td></tr>
<tr><td>Week 7 以降は 2 週ごと</td></tr>
<tr><td rowspan="2">80 kg 以上</td><td rowspan="2">1400 mg</td><td>1~5 週は週 1 回（計 5 回）
● Week 1-Day 1 及び Day 2 に分割投与
● Week 2~Week 5-Day 1 に投与
● 6 週目-投与なし</td></tr>
<tr><td>Week 7 以降は 2 週ごと</td></tr>
</table>
[a]その後の体重変化による用量調節は不要である。
疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与する。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>該当なし</td></tr>
<tr><td>警告及び使用上の注意</td><td>•インフュージョン・リアクション（IRR）
IRR の徴候が最初に認められた時点で投与を中断すること。重症度に応じて投与速度を減速するか、RYBREVANT を永続的に中止する。
•間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎
ILD を示唆する症状の新規発現又は悪化についてモニタリングすること。ILD/肺臓炎が疑われる患者では直ちに本剤の投与を中断し、ILD/肺臓炎が確認された場合は投与を中止すること。
•皮膚の副作用
ざ瘡様皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症等の発疹があらわれることがある。重症度に基づき、RYBREVANT の中断、減量又は永続的な中止を行う。
•眼毒性
眼症状の悪化が認められた場合には、速やかに眼科医に紹介すること。重症度に基づき、RYBREVANT の中断、減量又は永続的な中止を行う。
•胚・胎児毒性
胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性には、胎児に対する潜在的リスクを説明し、有効な避妊法を使用するよう指導すること。</td></tr>
</table>

表 1.6-2 欧州での承認状況

<table>
<tr><td>販売名</td><td>Rybrevant 350 mg concentrate for solution for infusion</td></tr>
<tr><td>承認時期</td><td>2021 年 12 月</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>点滴用濃縮液 7 mL バイアル中，アミバンタマブ 350 mg 含有（アミバンタマブ 50 mg/mL）</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>• カルボプラチン及びペメトレキセドとの併用で，上皮成長因子受容体（EGFR）エクソン 20 挿入変異が確認された成人進行非小細胞肺癌（NSCLC）の一次治療を適応とする。

• 単独療法として，プラチナ製剤を用いた治療が奏効しなかった活性化上皮成長因子受容体（EGFR）エクソン 20 挿入変異を有する成人進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者の治療を適応とする。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>1　EGFR エクソン 20 挿入変異を有する NSCLC の一次治療における RYBREVANT の推奨用量（RYBREVANT とカルボプラチン及びペメトレキセドの併用）
カルボプラチン及びペメトレキセドと併用投与する RYBREVANT の推奨用量を，ベースライン時の体重に基づいて表 1 に示す。
表 1: RYBREVANT とカルボプラチン及びペメトレキセドの併用の推奨用量
<table>
<tr><th>ベースライン時の体重 [a]</th><th>推奨用量</th><th>投与スケジュール</th></tr>
<tr><td rowspan="2">80 kg 未満</td><td>1400 mg</td><td>1~4 週は週 1 回（計 4 回）
• Week 1-Day 1 及び Day 2 に分割投与
• Week 2~4-Day 1 に投与</td></tr>
<tr><td>1750 mg</td><td>Week 7 以降は 3 週ごと</td></tr>
<tr><td rowspan="2">80 kg 以上</td><td>1750 mg</td><td>1~4 週は週 1 回（計 4 回）
• Week 1-Day 1 及び Day 2 に分割投与
• Week 2~4-Day 1 に投与</td></tr>
<tr><td>2100 mg</td><td>Week 7 以降は 3 週ごと</td></tr>
</table>
[a]その後の体重変化による用量調節は不要である。

2　EGFR エクソン 20 挿入変異を有する治療歴のある NSCLC における推奨用量（RYBREVANT 単剤）
単剤としての RYBREVANT の推奨用量を，ベースライン時の体重に基づいて表 2 に示す。
表 2: 単剤投与時の推奨投与スケジュール
<table>
<tr><th>ベースライン時の体重 [a]</th><th>推奨用量</th><th>投与スケジュール</th></tr>
<tr><td rowspan="2">80 kg 未満</td><td rowspan="2">1050 mg</td><td>1~4 週は週 1 回（計 4 回）
• Week 1-Day 1 及び Day 2 に分割投与
• Week 2~Week 4-Day 1 に投与</td></tr>
<tr><td>Week 5 以降は 2 週ごと</td></tr>
<tr><td rowspan="2">80 kg 以上</td><td rowspan="2">1400 mg</td><td>1~4 週は週 1 回（計 4 回）
• Week 1-Day 1 及び Day 2 に分割投与
• Week 2~Week 4-Day 1 に投与</td></tr>
<tr><td>Week 5 以降は 2 週ごと</td></tr>
</table>
[a]その後の体重変化による用量調節は不要である。

投与期間
患者には，疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで，本剤を投与することが推奨される。</td></tr>
</table>

投与忘れ
予定された投与を忘れた場合は，可能な限り速やかに投与し，投与間隔を維持しながら投与スケジュールを適宜調節する。

用量調節
グレード 3 又は 4 の副作用が発現した場合，グレード 1 以下又はベースラインに回復するまで投与を中断する。中断が 7 日以内の場合，現在の用量で再開する。7 日間を超えて投与を中断した場合は，表 3 に示すとおり，用量を減量して投与を再開することが推奨される。特定の副作用に関する具体的な用量調節については，表 3 以下を参照のこと。
表 3: 副作用に対する推奨される用量調節

初回投与	1 回目の用量調節	2 回目の用量調節	3 回目の用量調節
1,050 mg	700 mg	350 mg	本剤の投与を中止する。
1,400 mg	1,050 mg	700 mg	
1,750 mg	1,400 mg	1,050 mg	
2,100 mg	1,750 mg	1,400 mg	

Infusion Related Reaction
IRR の徴候が最初に認められた時点で投与を中断する。臨床上の必要性に応じて，補助的な医薬品（例：追加のグルココルチコイド，抗ヒスタミン薬，解熱薬及び制吐薬）を追加投与すること。
- グレード 1～3（軽度～重度）：症状が回復した場合，中断前の速度の 50%の速度で投与を再開する。追加の症状がなければ，推奨される投与速度で投与速度を上げることができる。併用薬は次回の投与時に投与すること。
- グレード 3 の再発又はグレード 4（生命を脅かすもの）：本剤の投与を中止すること。

皮膚及び爪の反応
グレード 1～2 の皮膚反応又は爪反応が発現した場合，支持療法を開始すること。グレード 2 の発疹が持続し，2 週間後に改善が認められない場合，減量を考慮すること。グレード 3 の皮膚又は爪反応が発現した場合は，支持療法を開始し，副作用が改善するまで本剤の投与中断を検討すること。皮膚又は爪の反応がグレード 2 以下に回復したら，減量した用量で投与を再開する。患者がグレード 4 の皮膚反応を発現した場合，本剤の投与を中止する。

間質性肺疾患
間質性肺疾患（ILD）又は ILD 様副作用（例：肺臓炎）が疑われる場合は，本剤の投与を中断する。ILD 又は ILD 様副作用が確定した場合，本剤の投与を中止する。

推奨される併用薬
IRR のリスクを低減するため，投与前（1 週目の 1 日目及び 2 日目）に抗ヒスタミン薬，解熱薬及びグルココルチコイドを投与すること。その後の投与には抗ヒスタミン薬及び解熱薬の投与が必要である。必要に応じて制吐薬を投与すること。

表 4：前投薬の投与スケジュール

前投薬	用量	投与経路	推奨される本剤投与前の投与期間
抗ヒスタミン薬*	ジフェンヒドラミン（25 ~50 mg）又は同等品	静脈内	15~30 分
		経口	30~60 分
解熱薬*	パラセタモール/アセトアミノフェン（650 ~1,000 mg）	静脈内	15~30 分
		経口	30~60 分
グルココルチコイド‡	デキサメタゾン（20 mg）又は同等品	静脈内	45~60 分
グルココルチコイド+	デキサメタゾン（10 mg）又は同等品	静脈内	45~60 分

*すべての用量で必要。
‡初回投与時（1 週目の 1 日目）又は IRR 発現時の次の投与に必要。
⁺2 回目投与時（1 週目の 2 日目）に必要;以降の投与は任意とする。

特別な患者集団

小児集団
非小細胞肺癌の治療において，本剤の小児集団への使用は適切ではない。

高齢者
用量調節の必要はない。

腎機能障害
腎機能障害患者を対象とした本剤の正式な試験は実施されていない。母集団 PK 解析に基づき，軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。重度の腎機能障害を有する患者集団を対象とした本剤の試験は実施されていないため，このような患者では注意が必要である。投与を開始する場合は，上記の推奨事項に従って用量を調節し，副作用について患者をモニタリングすること。

肝機能障害
肝機能障害患者を対象とした本剤の正式な試験は実施されていない。母集団 PK 解析に基づき，軽度肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。本剤は中等度又は重度の肝機能障害を有する患者集団を対象とした本剤の試験は実施されていないため，このような患者では注意が必要である。投与を開始する場合は，上記の推奨事項に従って用量を調節し，副作用について患者をモニタリングすること。

投与方法
本剤は静脈内投与用である。無菌 5%ブドウ糖溶液又は塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）注射液で希釈してから点滴静注する。本剤はインラインフィルターを通して投与すること。

投与速度
希釈後，表 5 又は表 6 に示す投与速度で静脈内投与する。初回投与時の IRR の発現頻度を踏まえ，本剤は 1 週目及び 2 週目に末梢静脈から投与すること。IRR のリスクが低い場合，以降の週は中心静脈ラインを介した投与を行ってもよい。IRR が発現した場合に投与が完了する可能性を最大限に高めるため，初回投与の準備は投与にできるだけ近い時点で行うことが推奨される。

表 5：本剤 3 週間隔投与時の投与速度

体重 80 kg 未満			
週	用量 （250 mL バッグ当たり）	初回投与速度	その後の投与速度‡
1 週目（分割投与）			
1 週目 1 日目	350 mg	50 mL/時	75 mL/時
1 週目 2 日目	1,050 mg	33 mL/時	50 mL/時
2 週目	1,400 mg	65 mL/時	
3 週目	1,400 mg	85 mL/時	
4 週目	1,400 mg	125 mL/時	
その後の週*	1,750 mg	125 mL/時	
体重 80 kg 以上			
週	用量 （250 mL バッグ当たり）	初回投与速度	その後の投与速度‡
1 週目（分割投与）			
1 週目 1 日目	350 mg	50 mL/時	75 mL/時
1 週目 2 日目	1,400 mg	25 mL/時	50 mL/時
2 週目	1,750 mg	65 mL/時	
3 週目	1,750 mg	85 mL/時	

	4 週目 | 1,750 mg | 125 mL/時 その後の週* | 2,100 mg | 125 mL/時 *7 週目以降は 3 週間ごとに投与する。 ‡IRR が発現していない場合，初回投与速度を 2 時間後以降の投与速度に上げる。 表 6：本剤 2 週間隔投与時の投与速度 体重 80 kg 未満 週 | 用量（250 mL バッグ当たり） | 初回投与速度 | その後の投与速度‡ 1 週目（分割投与） 1 週目 1 日目 | 350 mg | 50 mL/時 | 75 mL/時 1 週目 2 日目 | 700 mg | 50 mL/時 | 75 mL/時 2 週目 | 1,050 mg | 85 mL/時 その後の週* | 1,050 mg | 125 mL/時 体重 80 kg 以上 週 | 用量（250 mL バッグ当たり） | 初回投与速度 | その後の投与速度‡ 1 週目（分割投与） 1 週目 1 日目 | 350 mg | 50 mL/時 | 75 mL/時 1 週目 2 日目 | 1,050 mg | 35 mL/時 | 50 mL/時 2 週目 | 1,400 mg | 65 mL/時 3 週目 | 1,400 mg | 85 mL/時 その後の週* | 1,400 mg | 125 mL/時 *5 週目以降は 2 週間ごとに投与する。 ‡IRR が発現していない場合，初回投与速度を 2 時間後以降の投与速度に上げる。
禁忌	有効成分又は本剤に含まれる添加剤のいずれかに対する過敏症のある患者
警告及び使用上の注意	<u>トレーサビリティ</u> 生物学的製剤のトレーサビリティを向上させるために，投与した薬剤の商品名及びロット番号を明確に記録すること。 **<u>Infusion Related Reaction</u>** Infusion Related Reaction（IRR）は，本剤の投与を受けた患者で多く認められた。IRR のリスクを低減するため，初回投与（1 週目）前に抗ヒスタミン薬，解熱薬及びグルココルチコイドを投与すること。その後の投与時には抗ヒスタミン薬及び解熱薬を投与すること。初回投与は，1 週目の 1 日目及び 2 日目に分割して投与する。IRR の治療のために適切な医学的サポートを受けられる環境で患者を治療すること。重症度を問わず IRR の徴候が最初に認められた時点で投与を中断し，臨床症状に応じて投与後の処置薬の投与を行う。症状が回復したら，前回の速度の 50%の速度で投与を再開する。Grade 3 の再発又は Grade 4 の IRR の場合，本剤の投与を中止すること。 <u>間質性肺疾患</u> 本剤の投与を受けた患者で，間質性肺疾患（ILD）や ILD 様の副作用（例:肺臓炎）が報告されている。ILD/肺臓炎を示唆する症状（例:呼吸困難，咳嗽，発熱）について観察すること。症状が発現した場合，これらの症状の検査が行われるまで，本剤の投与を中断すること。ILD あるいは ILD 様の副作用が疑われる場合は評価し，必要に応じて適切な治療を開始すること。ILD あるいは ILD 様の副作用が確認された患者では，本剤の投与を中止すること。 <u>皮膚及び爪の反応</u> 本剤の投与を受けた患者において，ざ瘡様皮膚炎を含む発疹，そう痒症，及び皮膚乾燥が認められた。患者には，本剤の投与中及び投与後 2 カ月間は日光への曝露を控えるよう指導すること。防護服及び広域 UVA/UVB 日焼け止めの使用が推奨される。乾燥した部位には，アルコールを含まない保湿クリームが推奨される。皮膚反応が発現した場合，外用コルチコステロイド，外用及び/又は経口抗生物質を投与すること。グレード 3 又は忍容性不良のグレード 2 の事象については，抗生物質の全

	身投与及び経口ステロイドも投与すること。重度の発疹を呈し，非典型的な外観もしくは分布を示すか，又は 2 週間以内に改善がみられない患者は，速やかに皮膚科医に紹介すべきである。重症度に応じて用量を減量，休薬又は投与を中止すること。 中毒性表皮壊死融解症（TEN）が報告されている。TEN が確認された場合は本剤の投与を中止すること。 **眼障害** 本剤の投与を受けた患者に，角膜炎を含む眼障害が認められた。眼症状が悪化した患者は直ちに眼科医に紹介し，症状が評価されるまでコンタクトレンズの使用を中止すべきである。グレード 3 又は 4 の眼障害に対する用量調節については，用法・用量の項を参照のこと。 **ナトリウム含量** 本剤のナトリウム含有量は 1 回あたり 1 mmol（23 mg）未満であり，本質的に 「ナトリウムフリー」 である。本剤は塩化ナトリウム 9 mg/mL（0.9%）点滴静注液で希釈することができる。ナトリウム制限食を実施している患者では，この点を考慮すること。

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

Amivantamab

[redacted]

以下、非公表のため1～32頁を省略

Confidentiality Statement

The information in this document contains trade secrets and commercial information that are privileged or confidential and may not be disclosed unless such disclosure is required by applicable law or regulations. In any event, persons to whom the information is disclosed must be informed that the information is *privileged* or *confidential* and may not be further disclosed by them. These restrictions on disclosure will apply equally to *all* future information supplied to you which is indicated as *privileged* or *confidential*.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use RYBREVANT safely and effectively. See full prescribing information for RYBREVANT.

RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2021

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Dosage and Administration (2.1)	11/2022
Dosage and Administration (2.2)	12/2021

----------INDICATIONS AND USAGE----------

RYBREVANT is a bispecific EGF receptor-directed and MET receptor-directed antibody indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations, as detected by an FDA-approved test, whose disease has progressed on or after platinum-based chemotherapy. (1, 2.1)

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- The recommended dosage of RYBREVANT is based on baseline body weight and administered as an intravenous infusion after dilution. (2.2, 2.5, 2.6)
- Administer premedications as recommended. (2.3)
- Administer via a peripheral line on Week 1 and Week 2. (2.6)
- Administer RYBREVANT weekly for 4 weeks, with the initial dose as a split infusion in Week 1 on Day 1 and Day 2, then administer every 2 weeks starting at Week 5. (2.2)
- Administer diluted RYBREVANT intravenously according to the infusion rates in Table 6. (2.5, 2.6)

Body Weight (at Baseline)	Recommended Dose
Less than 80 kg	1050 mg (3 vials)
Greater than or equal to 80 kg	1400 mg (4 vials)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Injection: 350 mg/7 mL (50 mg/mL) solution in a single-dose vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Infusion-Related Reactions (IRR): Interrupt infusion at the first sign of IRRs. Reduce infusion rate or permanently discontinue RYBREVANT based on severity. (2.4, 5.1)
- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis: Monitor for new or worsening symptoms indicative of ILD. Immediately withhold RYBREVANT in patients with suspected ILD/pneumonitis and permanently discontinue if ILD/pneumonitis is confirmed. (2.4, 5.2)
- Dermatologic Adverse Reactions: May cause rash including acneiform dermatitis and toxic epidermal necrolysis. Withhold, dose reduce or permanently discontinue RYBREVANT based on severity. (2.4, 5.3)
- Ocular Toxicity: Promptly refer patients with worsening eye symptoms to an ophthalmologist. Withhold, dose reduce or permanently discontinue RYBREVANT based on severity. (5.4)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to the fetus and to use effective contraception. (5.5, 8.1, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

- The most common adverse reactions (≥ 20%) were rash, IRR, paronychia, musculoskeletal pain, dyspnea, nausea, fatigue, edema, stomatitis, cough, constipation, and vomiting. (6.1)
- The most common Grade 3 or 4 laboratory abnormalities (≥ 2%) were decreased lymphocytes, decreased albumin, decreased phosphate, decreased potassium, increased alkaline phosphatase, increased glucose, increased gamma-glutamyl transferase, and decreased sodium. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Biotech, Inc. at 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage
2.3 Recommended Premedications
2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.5 Preparation
2.6 Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Infusion-Related Reactions
5.2 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis
5.3 Dermatologic Adverse Reactions
5.4 Ocular Toxicity
5.5 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

RYBREVANT is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations, as detected by an FDA-approved test *[see Dosage and Administration (2.1)]*, whose disease has progressed on or after platinum-based chemotherapy.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response *[see Clinical Studies (14)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for treatment with RYBREVANT based on the presence of EGFR exon 20 insertion mutations in tumor or plasma specimens *[see Clinical Studies (14)]*. If no mutation is detected in a plasma specimen, test tumor tissue. Information on FDA-approved tests is available at: *http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics*.

2.2 Recommended Dosage

The recommended doses of RYBREVANT, based on baseline body weight, are provided in Table 1, and the dosing schedule is provided in Table 2.

Table 1: Recommended Dose of RYBREVANT Based on Baseline Body Weight

Body Weight at Baseline*	Recommended Dose	Number of 350 mg/7 mL RYBREVANT Vials
Less than 80 kg	1050 mg	3
Greater than or equal to 80 kg	1400 mg	4

* Dose adjustments not required for subsequent body weight changes.

Table 2: Dosing schedule for RYBREVANT

Weeks	Schedule
Weeks 1 to 4	Weekly (total of 4 doses)
	Week 1 - split infusion on Day 1 and Day 2
	Weeks 2 to 4 - infusion on Day 1
Week 5 onwards	Every 2 weeks starting at Week 5

Administer premedications before each RYBREVANT infusion as recommended *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Administer diluted RYBREVANT intravenously according to the infusion rates in Table 6, with the initial dose as a split infusion on Week 1 on Day 1 and Day 2 *[see Dosage and Administration (2.5), (2.6)]*. Administer RYBREVANT until disease progression or unacceptable toxicity.

2.3 Recommended Premedications

Prior to initial infusion of RYBREVANT (Week 1, Days 1 and 2), administer premedication as described in Table 3 to reduce the risk of infusion-related reactions: *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

Table 3: Premedications

Medication	Dose	Route of Administration	Dosing Window Prior to RYBREVANT Administration
Antihistamine*	Diphenhydramine (25 to 50 mg) or equivalent	Intravenous	15 to 30 minutes
		Oral	30 to 60 minutes
Antipyretic*	Acetaminophen (650 to 1,000 mg)	Intravenous	15 to 30 minutes
		Oral	30 to 60 minutes
Glucocorticoid‡	Dexamethasone (10 mg) or Methylprednisolone (40 mg) or equivalent	Intravenous	45 to 60 minutes

* Required at all doses.

‡ Required at initial dose (Week 1, Days 1 and 2); optional for subsequent doses.

Administer both antihistamine and antipyretic prior to all infusions. Glucocorticoid administration required for Week 1, Days 1 and 2 doses only and as necessary for subsequent infusions.

2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions

The recommended RYBREVANT dose reductions for adverse reactions (see Table 5) are listed in Table 4.

Table 4: RYBREVANT Dose Reductions for Adverse Reactions

Body Weight at Baseline	Initial Dose	1st Dose Reduction	2nd Dose Reduction	3rd Dose Reduction
Less than 80 kg	1050 mg	700 mg	350 mg	Discontinue RYBREVANT
Greater than or equal to 80 kg	1400 mg	1050 mg	700 mg	

The recommended RYBREVANT dosage modifications for adverse reactions are provided in Table 5.

Table 5: Recommended RYBREVANT Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity	Dosage Modifications
Infusion-related reactions (IRR) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Grade 1 to 2	• Interrupt RYBREVANT infusion if IRR is suspected and monitor patient until reaction symptoms resolve. • Resume the infusion at 50% of the infusion rate at which the reaction occurred. • If there are no additional symptoms after 30 minutes, the infusion rate may be escalated (see Table 6). • Include corticosteroid with-premedications for subsequent dose (see Table 3).
	Grade 3	• Interrupt RYBREVANT infusion and administer supportive care medications. Monitor patient until reaction symptoms resolve.

		• Resume the infusion at 50% of the infusion rate at which the reaction occurred. • If there are no additional symptoms after 30 minutes, the infusion rate may be escalated (see Table 6). • Include corticosteroid with premedications for subsequent dose (see Table 3). For recurrent Grade 3, permanently discontinue RYBREVANT.
	Grade 4	• Permanently discontinue RYBREVANT.
Interstitial Lung Disease (ILD)/pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Any Grade	• Withhold RYBREVANT if ILD/pneumonitis is suspected. • Permanently discontinue RYBREVANT if ILD/pneumonitis is confirmed.
Dermatologic Adverse Reactions (including dermatitis acneiform, pruritus, dry skin) *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	Grade 2	• Initiate supportive care management. • Reassess after 2 weeks; if rash does not improve, consider dose reduction.
	Grade 3	• Withhold RYBREVANT and initiate supportive care management. • Upon recovery to ≤ Grade 2, resume RYBREVANT at reduced dose. • If no improvement within 2 weeks, permanently discontinue treatment.
	Grade 4	• Permanently discontinue RYBREVANT.
	Severe bullous, blistering or exfoliating skin conditions (including toxic epidermal necrolysis (TEN)	• Permanently discontinue RYBREVANT.
Other Adverse Reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 3	• Withhold RYBREVANT until recovery to ≤ Grade 1 or baseline. • Resume at the same dose if recovery occurs within 1 week. • Resume at reduced dose if recovery occurs after 1 week but within 4 weeks. • Permanently discontinue if recovery does not occur within 4 weeks.
	Grade 4	• Withhold RYBREVANT until recovery to ≤Grade 1 or baseline. • Resume at reduced dose if recovery occurs within 4 weeks. • Permanently discontinue if recovery does not occur within 4 weeks. • Permanently discontinue for recurrent Grade 4 reactions.

2.5 Preparation

Dilute and prepare RYBREVANT for intravenous infusion before administration.

- Check that the RYBREVANT solution is colorless to pale yellow. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration,

whenever solution and container permit. Do not use if discoloration or visible particles are present.

- Determine the dose required (either 1050 mg or 1400 mg) and number of RYBREVANT vials needed based on patient's baseline weight *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Each vial of RYBREVANT contains 350 mg of amivantamab-vmjw.
- Withdraw and then discard a volume of either 5% dextrose solution or 0.9% sodium chloride solution from the 250 mL infusion bag equal to the volume of RYBREVANT to be added (i.e., discard 7 mL diluent from the infusion bag for each RYBREVANT vial). Only use infusion bags made of polyvinylchloride (PVC), polypropylene (PP), polyethylene (PE), or polyolefin blend (PP+PE).
- Withdraw 7 mL of RYBREVANT from each vial and add it to the infusion bag. The final volume in the infusion bag should be 250 mL. Discard any unused portion left in the vial.
- Gently invert the bag to mix the solution. Do not shake.
- Diluted solutions should be administered within 10 hours (including infusion time) at room temperature 59°F to 77°F (15°C to 25°C).

2.6 Administration

Administer the diluted solution *[see Dosage and Administration (2.5)]* by intravenous infusion using an infusion set fitted with a flow regulator and with an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein-binding polyethersulfone (PES) filter (pore size 0.2 micrometer) primed with diluent only. Administration sets must be made of either polyurethane (PU), polybutadiene (PBD), PVC, PP, or PE.

Do not infuse RYBREVANT concomitantly in the same intravenous line with other agents.

Administer RYBREVANT via a peripheral line on Week 1 and Week 2 given the high incidence of infusion-related reactions during initial treatment *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. RYBREVANT may be administered via central line for subsequent weeks. For the initial infusion, prepare RYBREVANT as close to administration time as possible to allow for the possibility of extended infusion time in the event of an infusion-related reaction.

Administer RYBREVANT infusion intravenously according to the infusion rates in Table 6.

Table 6: Infusion Rates for RYBREVANT Administration

1050 mg Dose			
Week	**Dose (per 250 mL bag)**	**Initial Infusion Rate**	**Subsequent Infusion Rate†**
Week 1 (split dose infusion)			
Week 1 *Day 1*	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Week 1 *Day 2*	700 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Week 2	1050 mg	85 mL/hr	
Week 3	1050 mg	125 mL/hr	
Week 4	1050 mg	125 mL/hr	
Subsequent weeks*	1050 mg	125 mL/hr	
1400 mg Dose			
Week	**Dose (per 250 mL bag)**	**Initial Infusion Rate**	**Subsequent Infusion Rate†**
Week 1 (split dose infusion)			
Week 1 *Day 1*	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Week 1 *Day 2*	1050 mg	35 mL/hr	50 mL/hr
Week 2	1400 mg	65 mL/hr	
Week 3	1400 mg	85 mL/hr	
Week 4	1400 mg	125 mL/hr	
Subsequent weeks*	1400 mg	125 mL/hr	

* Starting at Week 5, patients are dosed every 2 weeks.

† Increase the initial infusion rate to the subsequent infusion rate after 2 hours in the absence of infusion-related reactions.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 350 mg/7 mL (50 mg/mL) colorless to pale yellow solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Infusion-Related Reactions

RYBREVANT can cause infusion-related reactions (IRR); signs and symptoms of IRR include dyspnea, flushing, fever, chills, nausea, chest discomfort, hypotension and vomiting.

Based on the safety population *[see Adverse Reactions (6.1)],* IRR occurred in 66% of patients treated with RYBREVANT. Among patients receiving treatment on Week 1 Day 1, 65% experienced an IRR, while the incidence of IRR was 3.4%with the Day 2 infusion, 0.4% with the Week 2 infusion, and cumulatively 1.1% with subsequent infusions. Of the reported IRRs, 97% were Grade 1-2, 2.2% were Grade 3, and 0.4% were Grade 4. The median time to onset was 1 hour (range 0.1 to 18 hours) after start of infusion. The incidence of infusion modifications due to IRR was 62%, and 1.3% of patients permanently discontinued RYBREVANT due to IRR.

Premedicate with antihistamines, antipyretics, and glucocorticoids and infuse RYBREVANT as recommended *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Administer RYBREVANT via a peripheral line on Week 1 and Week 2 *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

Monitor patients for any signs and symptoms of infusion reactions during RYBREVANT infusion in a setting where cardiopulmonary resuscitation medication and equipment are available. Interrupt infusion if IRR is suspected. Reduce the infusion rate or permanently discontinue RYBREVANT based on severity *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.2 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis

RYBREVANT can cause interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis. Based on the safety population *[see Adverse Reactions (6.1)]*, ILD/pneumonitis occurred in 3.3% of patients treated with RYBREVANT, with 0.7% of patients experiencing Grade 3 ILD/pneumonitis. Three patients (1%) discontinued RYBREVANT due to ILD/pneumonitis.

Monitor patients for new or worsening symptoms indicative of ILD/pneumonitis (e.g., dyspnea, cough, fever). Immediately withhold RYBREVANT in patients with suspected ILD/pneumonitis and permanently discontinue if ILD/pneumonitis is confirmed *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.3 Dermatologic Adverse Reactions

RYBREVANT can cause rash (including dermatitis acneiform), pruritus and dry skin. Based on the safety population *[see Adverse Reactions (6.1)]*, rash occurred in 74% of patients treated with RYBREVANT, including Grade 3 rash in 3.3% of patients. The median time to onset of rash was 14 days (range: 1 to 276 days). Rash leading to dose reduction occurred in 5% of patients, and RYBREVANT was permanently discontinued due to rash in 0.7% of patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Toxic epidermal necrolysis (TEN) occurred in one patient (0.3%) treated with RYBREVANT.

Instruct patients to limit sun exposure during and for 2 months after treatment with RYBREVANT. Advise patients to wear protective clothing and use broad-spectrum UVA/UVB sunscreen. Alcohol-free emollient cream is recommended for dry skin.

If skin reactions develop, start topical corticosteroids and topical and/or oral antibiotics. For Grade 3 reactions, add oral steroids and consider dermatologic consultation. Promptly refer patients presenting with severe rash, atypical appearance or distribution, or lack of improvement within 2 weeks to a dermatologist. Withhold, dose reduce or permanently discontinue RYBREVANT based on severity *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.4 Ocular Toxicity

RYBREVANT can cause ocular toxicity including keratitis, dry eye symptoms, conjunctival redness, blurred vision, visual impairment, ocular itching, and uveitis. Based on the safety population *[see Adverse Reactions (6.1)],* keratitis occurred in 0.7% and uveitis occurred in 0.3% of patients treated with RYBREVANT. All events were Grade 1-2. Promptly refer patients presenting with eye symptoms to an ophthalmologist. Withhold, dose reduce or permanently discontinue RYBREVANT based on severity *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.5 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action and findings from animal models, RYBREVANT can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of other EGFR inhibitor molecules to pregnant animals has resulted in an increased incidence of impairment of embryo-fetal development, embryo lethality, and abortion. Advise females of reproductive potential of the potential risk to the fetus. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 3 months after the final dose of RYBREVANT. *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Infusion-Related Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Interstitial Lung Disease/Pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Dermatologic Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Ocular Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety population described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS reflect exposure to RYBREVANT as a single agent in the CHRYSALIS study in 302 patients with locally advanced or metastatic NSCLC who received a dose of 1050 mg (for patients <80 kg) or 1400 mg (for patients ≥80 kg) once weekly for 4 weeks, then every 2 weeks thereafter. Among 302 patients who received RYBREVANT, 36% were exposed for 6 months or longer and 12% were exposed for greater than one year. In the safety population, the most common (≥ 20%) adverse reactions were rash, infusion-related reaction, paronychia, musculoskeletal pain, dyspnea, nausea, edema, cough, fatigue, stomatitis, constipation, vomiting, and pruritus. The most common Grade 3 to 4 laboratory abnormalities (≥ 2%) were decreased lymphocytes, decreased phosphate, decreased albumin, increased glucose, increased gamma glutamyl transferase, decreased sodium, decreased potassium, and increased alkaline phosphatase.

The data described below reflect exposure to RYBREVANT at the recommended dosage in 129 patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations whose disease had progressed on or after platinum-based chemotherapy. Among patients who received RYBREVANT, 44% were exposed for 6 months or longer and 12% were exposed for greater than one year.

The median age was 62 years (range: 36 to 84 years); 61% were female; 55% were Asian, 35% were White, and 2.3% were Black; and 82% had baseline body weight <80 kg.

Serious adverse reactions occurred in 30% of patients who received RYBREVANT. Serious adverse reactions in ≥ 2% of patients included pulmonary embolism, pneumonitis/ILD, dyspnea, musculoskeletal pain, pneumonia, and muscular weakness. Fatal adverse reactions occurred in 2 patients (1.5%) due to pneumonia and 1 patient (0.8%) due to sudden death.

Permanent discontinuation of RYBREVANT due to an adverse reaction occurred in 11% of patients. Adverse reactions resulting in permanent discontinuation of RYBREVANT in ≥1% of patients were pneumonia, IRR, pneumonitis/ILD, dyspnea, pleural effusion, and rash.

Dose interruptions of RYBREVANT due to an adverse reaction occurred in 78% of patients. Infusion-related reactions (IRR) requiring infusion interruptions occurred in 59% of patients. Adverse reactions requiring dose interruption in ≥5% of patients included dyspnea, nausea, rash, vomiting, fatigue, and diarrhea.

Dose reductions of RYBREVANT due to an adverse reaction occurred in 15% of patients. Adverse reactions requiring dose reductions in ≥ 2% of patients included rash and paronychia.

The most common adverse reactions (≥ 20%) were rash, IRR, paronychia, musculoskeletal pain, dyspnea, nausea, fatigue, edema, stomatitis, cough, constipation, and vomiting. The most common Grade 3 to 4 laboratory abnormalities (≥ 2%) were decreased lymphocytes, decreased albumin, decreased phosphate, decreased potassium, increased glucose, increased alkaline phosphatase, increased gamma-glutamyl transferase, and decreased sodium.

Table 7 summarizes the adverse reactions in CHRYSALIS.

Table 7: Adverse Reactions (≥ 10%) in Patients with NSCLC with Exon 20 Insertion Mutations Whose Disease Has Progressed on or after Platinum-based Chemotherapy and Received RYBREVANT in CHRYSALIS

Adverse Reactions	RYBREVANT (N=129)	
	All Grades (%)	Grades 3 or 4 (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash[a]	84	3.9
Pruritus	18	0
Dry skin	14	0
General disorders and administration site conditions		
Infusion related reaction	64	3.1
Fatigue[b]	33	2.3
Edema[c]	27	0.8
Pyrexia	13	0
Infections and infestations		
Paronychia	50	3.1
Pneumonia[d]	10	0.8
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain[e]	47	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Dyspnea[f]	37	2.3
Cough[g]	25	0
Gastrointestinal disorders		
Nausea	36	0

Stomatitis[h]	26	0.8
Constipation	23	0
Vomiting	22	0
Diarrhea	16	3.1
Abdominal Pain[i]	11	0.8
Vascular disorders		
Hemorrhage[j]	19	0
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	15	0
Nervous system disorders		
Peripheral neuropathy[k]	13	0
Dizziness	12	0.8
Headache[l]	10	0.8

[a] Rash: acne, dermatitis, dermatitis acneiform, eczema, eczema asteatotic, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, perineal rash, rash, rash erythematous, rash maculo-papular, rash papular, rash vesicular, skin exfoliation, toxic epidermal necrolysis

[b] Fatigue: asthenia, fatigue

[c] Edema: eyelid edema, face edema, generalized edema, lip edema, edema, edema peripheral, periorbital edema, peripheral swelling

[d] Pneumonia: atypical pneumonia, lower respiratory tract infection, pneumonia, pneumonia aspiration, and pulmonary sepsis

[e] Musculoskeletal pain: arthralgia, arthritis, back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, musculoskeletal pain, myalgia, neck pain, non-cardiac chest pain, pain in extremity, spinal pain

[f] Dyspnea: dyspnea, dyspnea exertional

[g] Cough: cough, productive cough, upper airway cough syndrome

[h] Stomatitis: aphthous ulcer, cheilitis, glossitis, mouth ulceration, mucosal inflammation, pharyngeal inflammation, stomatitis

[i] Abdominal pain: abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, and epigastric discomfort

[j] Hemorrhage: epistaxis, gingival bleeding, hematuria, hemoptysis, hemorrhage, mouth hemorrhage, mucosal hemorrhage

[k] Peripheral neuropathy: hypoesthesia, neuralgia, paresthesia, peripheral sensory neuropathy

[l] Headache: headache, migraine

Clinically relevant adverse reactions in <10% of patients who received RYBREVANT included ocular toxicity, ILD/pneumonitis, and toxic epidermal necrolysis (TEN).

Table 8 summarizes the laboratory abnormalities in CHRYSALIS.

Table 8: Select Laboratory Abnormalities (≥ 20%) That Worsened from Baseline in Patients With Metastatic NSCLC with EGFR Exon 20 Insertion Mutations Whose Disease Has Progressed on or After Platinum-based Chemotherapy and Who Received RYBREVANT in CHRYSALIS

Laboratory Abnormality	RYBREVANT+ (N=129)	
	All Grades (%)	Grades 3 or 4 (%)
Chemistry		
Decreased albumin	79	8
Increased glucose	56	4
Increased alkaline phosphatase	53	4.8
Increased creatinine	46	0
Increased alanine aminotransferase	38	1.6
Decreased phosphate	33	8
Increased aspartate aminotransferase	33	0
Decreased magnesium	27	0
Increased gamma-glutamyl transferase	27	4
Decreased sodium	27	4
Decreased potassium	26	6

Hematology		
Decreased lymphocytes	36	8

+ The denominator used to calculate the rate was 126 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is the potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other amivantamab products may be misleading.

In CHRYSALIS, 3 of the 286 (1%) patients who were treated with RYBREVANT and evaluable for the presence of anti-drug antibodies (ADA), tested positive for treatment-emergent anti-amivantamab-vmjw antibodies (one at 27 days, one at 59 days and one at 168 days after the first dose) with titers of 1:40 or less. There are insufficient data to evaluate the effect of ADA on the pharmacokinetics, safety, or efficacy of RYBREVANT.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on the mechanism of action and findings in animal models, RYBREVANT can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of RYBREVANT in pregnant women or animal data to assess the risk of RYBREVANT in pregnancy. Disruption or depletion of EGFR in animal models resulted in impairment of embryo-fetal development including effects on placental, lung, cardiac, skin, and neural development. The absence of EGFR or MET signaling has resulted in embryo lethality, malformations, and post-natal death in animals (*see Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

No animal studies have been conducted to evaluate the effects of amivantamab-vmjw on reproduction and fetal development; however, based on its mechanism of action, RYBREVANT can cause fetal harm or developmental anomalies. In mice, EGFR is critically important in reproductive and developmental processes including blastocyst implantation, placental development, and embryo-fetal/postnatal survival and development. Reduction or elimination of embryo-fetal or maternal EGFR signaling can prevent implantation, can cause embryo-fetal loss

during various stages of gestation (through effects on placental development) and can cause developmental anomalies and early death in surviving fetuses. Adverse developmental outcomes were observed in multiple organs in embryos/neonates of mice with disrupted EGFR signaling. Similarly, knock out of MET or its ligand HGF was embryonic lethal due to severe defects in placental development, and fetuses displayed defects in muscle development in multiple organs. Human IgG1 is known to cross the placenta; therefore, amivantamab-vmjw has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of amivantamab-vmjw in human milk on milk production, or its effects on the breastfed child. Because of the potential for serious adverse reactions from RYBREVANT in breast-fed infants, advise women not to breast-feed during treatment with RYBREVANT and for 3 months after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

RYBREVANT can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating RYBREVANT.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 3 months after the final dose of RYBREVANT.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of RYBREVANT have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 129 patients treated with RYBREVANT, 41% were 65 years of age or older, and 9% were 75 years of age or older. No clinically important differences in safety or efficacy were observed between patients who were ≥65 years of age and younger patients.

11 DESCRIPTION

Amivantamab-vmjw is a low-fucose human immunoglobulin G1-based bispecific antibody directed against the EGF and MET receptors, produced by mammalian cell line (Chinese Hamster Ovary [CHO]) using recombinant DNA technology that has a molecular weight of approximately 148 kDa. RYBREVANT (amivantamab-vmjw) injection for intravenous infusion is a sterile, preservative-free, colorless to pale yellow solution in single-dose vials. The pH is 5.7.

Each RYBREVANT vial contains 350 mg (50 mg/mL) amivantamab-vmjw, EDTA disodium salt dihydrate (0.14 mg), L-histidine (2.3 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (8.6 mg), L-methionine (7 mg), polysorbate 80 (4.2 mg), sucrose (595 mg), and water for injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Amivantamab-vmjw is a bispecific antibody that binds to the extracellular domains of EGFR and MET.

In *in vitro* and *in vivo* studies amivantamab-vmjw was able to disrupt EGFR and MET signaling functions through blocking ligand binding and, in exon 20 insertion mutation models, degradation of EGFR and MET. The presence of EGFR and MET on the surface of tumor cells also allows for targeting of these cells for destruction by immune effector cells, such as natural killer cells and macrophages, through antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and trogocytosis mechanisms, respectively.

12.2 Pharmacodynamics

The exposure-response relationship and time-course of pharmacodynamic response of amivantamab-vmjw have not been fully characterized in patients with NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations.

12.3 Pharmacokinetics

Amivantamab-vmjw exposures increased proportionally over a dosage range from 350 to 1750 mg (0.25 to 1.25 times the maximum approved recommended dosage). Steady state of amivantamab-vmjw concentrations was achieved by the 9th infusion. The accumulation ratio at steady state was 2.4.

Distribution

The amivantamab-vmjw mean (± SD) volume of distribution is 5.13 (± 1.78) L.

Elimination

The mean (± SD) clearance of amivantamab-vmjw is 360 (± 144) mL/day and the terminal half-life is 11.3 (± 4.53) days.

Specific Populations

No clinically meaningful differences in the pharmacokinetics of amivantamab-vmjw were observed based on age (range: 32-87 years), sex, race, creatinine clearance (CLcr 29 to 276 mL/min), or mild hepatic impairment [(total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN) or (ULN < total bilirubin ≤ 1.5 times ULN)]. The pharmacokinetics of amivantamab-vmjw have not been studied in patients with severe renal impairment (CLcr 15 to 29 mL/min) or patients with moderate (total bilirubin 1.5 to 3 times ULN) to severe (total bilirubin > 3 times ULN) hepatic impairment.

Body Weight

Increases in body weight increased the volume of distribution and clearance of amivantamab-vmjw. Amivantamab-vmjw exposures are 30-40% lower in patients who weighed ≥ 80 kg compared to patients with body weight < 80 kg at the same dose. Exposures of amivantamab-vmjw were comparable between patients who weighed < 80 kg and received 1050 mg dose and patients who weighed ≥ 80 kg and received 1400 mg dose.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies have been performed to assess the potential of amivantamab-vmjw for carcinogenicity or genotoxicity. Fertility studies have not been performed to evaluate the potential effects of amivantamab-vmjw. In 6-week and 3-month repeat-dose toxicology studies in monkeys, there were no notable effects in the male and female reproductive organs.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of RYBREVANT was evaluated in patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations in a multicenter, open-label, multi-cohort clinical trial (CHRYSALIS, NCT02609776). The study included patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations whose disease had progressed on or after platinum-based chemotherapy. Patients with untreated brain metastases and patients with a history of ILD requiring treatment with prolonged steroids or other immunosuppressive agents within the last 2 years were not eligible for the study.

In the efficacy population, EGFR exon 20 insertion mutation status was determined by prospective local testing using tissue (94%) and/or plasma (6%) samples. Of the 81 patients with EGFR exon 20 insertion mutations identified by local testing, plasma samples from 78/81 (96%) patients were tested retrospectively using Guardant360® CDx, identifying 62/78 (79%) samples with an EGFR exon 20 insertion mutation; 16/78 (21%) samples did not have an EGFR exon 20 insertion mutation identified.

Patients received RYBREVANT at 1050 mg (for patient baseline body weight < 80 kg) or 1400 mg (for patient baseline body weight ≥80 kg) once weekly for 4 weeks, then every 2 weeks thereafter until disease progression or unacceptable toxicity. The major efficacy outcome measure was overall response rate (ORR) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) as evaluated by Blinded Independent Central Review (BICR). An additional efficacy outcome measure was duration of response (DOR) by BICR.

The efficacy population included 81 patients with NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutation with measurable disease who were previously treated with platinum-based chemotherapy. The median age was 62 (range: 42 to 84) years, 59% were female; 49% were Asian, 37% were White, 2.5% were Black; 74% had baseline body weight <80 kg; 95% had adenocarcinoma; and 46% had received prior immunotherapy. The median number of prior therapies was 2 (range: 1 to 7). At baseline, 67% had Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 1; 53% never smoked; all patients had metastatic disease; and 22% had previously treated brain metastases.

Efficacy results are summarized in Table 9.

Table 9: Efficacy Results for CHRYSALIS

	Prior Platinum-based Chemotherapy Treated (N=81)
Overall Response Rate (95% CI)	40% (29%, 51%)
Complete response (CR)	3.7%
Partial response (PR)	36%
Duration of Response (DOR)	
Median, months (95% CI), months	11.1 (6.9, NE)
Patients with DOR ≥6 months	63%

Based on Kaplan-Meier estimates.
NE=Not Estimable, CI=confidence interval.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) injection is a sterile, preservative-free, colorless to pale yellow solution for intravenous infusion. Each single-dose vial contains 350 mg/7 mL (50 mg/mL) RYBREVANT. Each vial is individually packed in a single carton. (NDC 57894-501-01).

Storage and Handling

Store in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in original carton to protect from light. Do not freeze.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Infusion-Related Reactions

Advise patients that RYBREVANT can cause infusion-related reactions, the majority of which may occur with the first infusion. Advise patients to alert their healthcare provider immediately for any signs or symptoms of infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Interstitial Lung Disease/Pneumonitis

Advise patients of the risks of interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis. Advise patients to immediately contact their healthcare provider for new or worsening respiratory symptoms *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Dermatologic Adverse Reactions

Advise patients of the risk of dermatologic adverse reactions. Advise patients to limit direct sun exposure, to use broad spectrum UVA/UVB sunscreen, and to wear protective clothing during treatment with RYBREVANT *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Advise patients to apply alcohol free emollient cream to dry skin.

Ocular Toxicity

Advise patients of the risk of ocular toxicity. Advise patients to contact their ophthalmologist if they develop eye symptoms and advise discontinuation of contact lenses until symptoms are evaluated *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Paronychia

Advise patients of the risk of paronychia. Advise patients to contact their healthcare provider for signs or symptoms of paronychia *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus, to use effective contraception during treatment with RYBREVANT and for 3 months after the final dose, and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy. *[see Warnings and Precautions (5.5), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with RYBREVANT and for 3 months after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Product of Ireland

Manufactured by:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044
U.S. License Number 1864

© 2022 Janssen Pharmaceutical Companies

PATIENT INFORMATION
RYBREVANT® (RYE–breh–vant)
(amivantamab-vmjw)
Injection, for intravenous use

What is RYBREVANT?

RYBREVANT is a prescription medicine used to treat adults with non-small cell lung cancer (NSCLC) that:

- has spread to other parts of the body (metastatic) or cannot be removed by surgery, **and**
- has a certain abnormal epidermal growth factor receptor "EGFR" gene(s) **and**
- whose disease has worsened while on or after chemotherapy that contains platinum.

Your healthcare provider will perform a test to make sure that RYBREVANT is right for you.

It is not known if RYBREVANT is safe and effective in children.

Before you receive RYBREVANT, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have a history of lung or breathing problems
- are pregnant or plan to become pregnant. RYBREVANT can harm your unborn baby.

  Females who are able to become pregnant:
  - Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with RYBREVANT.
  - You should use effective birth control (contraception) during treatment and for 3 months after your final dose of RYBREVANT.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you might be pregnant during treatment with RYBREVANT.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if RYBREVANT passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 3 months after your final dose of RYBREVANT.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive RYBREVANT?

- RYBREVANT will be given to you by your healthcare provider by intravenous infusion into your vein.
- Your healthcare provider will decide the time between doses as well as how many treatments you will receive.
- Your healthcare provider will give you medicines before each dose of RYBREVANT to help reduce the risk of infusion-related reactions.
- If you miss any appointments, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment.

What should I avoid while receiving RYBREVANT?

RYBREVANT can cause skin reactions. You should limit your time in the sun during and for 2 months after your treatment with RYBREVANT. Wear protective clothing and use sunscreen during treatment with RYBREVANT.

What are the possible side effects of RYBREVANT?

RYBREVANT may cause serious side effects, including:

- **infusion-related reactions.** Infusion-related reactions are common with RYBREVANT and can be severe or serious. Tell your healthcare provider right away if you get any of the following symptoms during your infusion of RYBREVANT:
  - shortness of breath
  - fever
  - chills
  - nausea
  - flushing
  - chest discomfort
  - lightheadedness
  - vomiting

- **lung problems.** RYBREVANT may cause lung problems that may lead to death. Symptoms may be similar to those symptoms from lung cancer. Tell your healthcare provider right away if you get any new or worsening lung symptoms, including shortness of breath, cough, or fever.
- **skin problems.** RYBREVANT may cause rash, itching, and dry skin. You may use alcohol-free moisturizing cream for dry skin. Tell your healthcare provider right away if you get any skin reactions. Your healthcare provider may treat you with a medicine(s) or send you to see a skin specialist (dermatologist) if you get skin reactions during treatment with RYBREVANT. See "What should I avoid while receiving RYBREVANT?"
- **eye problems.** RYBREVANT may cause eye problems. Tell your healthcare provider right away if you get symptoms of eye problems which may include:
  - eye pain
  - dry eyes
  - eye redness
  - blurred vision
  - changes in vision
  - itchy eyes
  - excessive tearing
  - sensitivity to light

  Your healthcare provider may send you to see an eye specialist (ophthalmologist) if you get eye problems during treatment with RYBREVANT. You should not use contact lenses until your eye symptoms are checked by a healthcare provider.

The most common side effects of RYBREVANT include:

- rash
- infusion-related reactions
- infected skin around the nail
- muscle and joint pain
- shortness of breath
- nausea
- feeling very tired
- swelling of hands, ankles, feet, face, or all of your body
- sores in the mouth
- cough
- constipation
- vomiting
- changes in certain blood tests

Your healthcare provider may temporarily stop, decrease your dose or completely stop your treatment with RYBREVANT if you have serious side effects.
These are not all of the possible side effects of RYBREVANT.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about safe and effective use of RYBREVANT

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about RYBREVANT that is written for health professionals.

What are the ingredients of RYBREVANT?

Active ingredient: amivantamab-vmjw

Inactive ingredients: EDTA disodium salt dihydrate, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 80, sucrose, and water for injection.

Product of Ireland
Manufactured by: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044. U.S. License Number 1864
© 2022 Janssen Pharmaceutical Companies

For more information, call 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) or go to www.RYBREVANT.com.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 05/2021

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rybrevant 350 mg concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One mL of concentrate for solution for infusion contains 50 mg amivantamab.
One 7 mL vial contains 350 mg of amivantamab.

Amivantamab is a fully-human Immunoglobulin G1 (IgG1)-based bispecific antibody directed against the epidermal growth factor (EGF) and mesenchymal-epidermal transition (MET) receptors, produced by a mammalian cell line (Chinese Hamster Ovary [CHO]) using recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion.

The solution is colourless to pale yellow, with a pH of 5.7 and an osmolality of approximately 310 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rybrevant is indicated:
- in combination with carboplatin and pemetrexed for the first-line treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR Exon 20 insertion mutations.
- as monotherapy for treatment of adult patients with advanced NSCLC with activating EGFR Exon 20 insertion mutations, after failure of platinum-based therapy.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Rybrevant should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

Rybrevant should be administered by a healthcare professional with access to appropriate medical support to manage infusion-related reactions (IRRs) if they occur.

Before initiation of Rybrevant therapy, EGFR Exon 20 insertion mutation-positive status in tumour tissue or plasma specimens must be established using a validated test method. If no mutation is detected in a plasma specimen, tumour tissue should be tested if available in sufficient amount and quality due to the potential for false negative results using a plasma-test (see section 5.1).

Posology
Premedications should be administered to reduce the risk of IRRs with Rybrevant (see below “Dose modifications” and “Recommended concomitant medicinal products”).

Every 3 weeks
The recommended dosages of Rybrevant, when used in combination with carboplatin and pemetrexed, is provided in Table 1 (see below "Infusion rates" and Table 5).

Table 1: Recommended dosage of Rybrevant every 3 weeks

Body weight at baseline[a]	Rybrevant dose	Schedule	Number of vials
Less than 80 kg	1400 mg	Weekly (total of 4 doses) from Weeks 1 to 4 • Week 1 - split infusion on Day 1 and Day 2 • Weeks 2 to 4 - infusion on Day 1	4
	1750 mg	Every 3 weeks starting at Week 7 onwards	5
Greater than or equal to 80 kg	1750 mg	Weekly (total of 4 doses) from Weeks 1 to 4 • Week 1 - split infusion on Day 1 and Day 2 • Weeks 2 to 4 - infusion on Day 1	5
	2100 mg	Every 3 weeks starting at Week 7 onwards	6

[a] Dose adjustments not required for subsequent body weight changes.

When used in combination with carboplatin and pemetrexed, Rybrevant should be administered after carboplatin and pemetrexed in the following order: pemetrexed, carboplatin and then Rybrevant. See section 5.1 and the manufacturer's prescribing information for dosing instructions for carboplatin and pemetrexed.

Every 2 weeks
The recommended dosages of Rybrevant monotherapy is provided in Table 2 (see below "Infusion rates" and Table 6).

Table 2: Recommended dosage of Rybrevant every 2 weeks

Body weight at baseline[a]	Rybrevant dose	Schedule	Number of vials
Less than 80 kg	1050 mg	Weekly (total of 4 doses) from weeks 1 to 4 • Week 1 - split infusion on Day 1 and Day 2 • Weeks 2 to 4 - infusion on Day 1	3
		Every 2 weeks starting at Week 5 onwards	
Greater than or equal to 80 kg	1400 mg	Weekly (total of 4 doses) from Weeks 1 to 4 • Week 1 - split infusion on Day 1 and Day 2 • Weeks 2 to 4 - infusion on Day 1	4
		Every 2 weeks starting at Week 5 onwards	

[a] Dose adjustments not required for subsequent body weight changes.

Duration of treatment
It is recommended that patients are treated with Rybrevant until disease progression or unacceptable toxicity.

Missed dose
If a planned dose is missed, the dose should be administered as soon as possible and the dosing schedule should be adjusted accordingly, maintaining the treatment interval.

Dose modifications
Dosing should be interrupted for Grade 3 or 4 adverse reactions until the adverse reaction resolves to ≤ Grade 1 or baseline. If an interruption is 7 days or less, restart at the current dose. If an interruption is longer than 7 days, it is recommended restarting at a reduced dose as presented in Table 3. See also specific dose modifications for specific adverse reactions below Table 3.

Table 3: Recommended dose modifications for adverse reactions

Dose*	Dose after 1st interruption for adverse reaction	Dose after 2nd interruption for adverse reaction	Dose after 3rd interruption for adverse reaction
1050 mg	700 mg	350 mg	Discontinue Rybrevant
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100 mg	1750 mg	1400 mg	

* Dose at which the adverse reaction occurred

Infusion-related reactions
Infusion should be interrupted at the first sign of IRRs. Additional supportive medicinal products (e.g., additional glucocorticoids, antihistamine, antipyretics and antiemetics) should be administered as clinically indicated (see section 4.4).

- Grade 1-3 (mild-severe): Upon recovery of symptoms, resume infusion at 50% of the previous rate. If there are no additional symptoms, the rate may be increased per the recommended infusion rate (see Tables 5 and 6). Concomitant medicinal products should be administered at the next dose (including dexamethasone (20 mg) or equivalent (see Table 4).
- Recurrent Grade 3 or Grade 4 (life-threatening): Permanently discontinue Rybrevant.

Skin and nail reactions
If the patient develops a Grade 1-2 skin or nail reaction, supportive care should be initiated; if there is no improvement after 2 weeks, dose reduction should be considered for persistent Grade 2 rash (see Table 3). If the patient develops a Grade 3 skin or nail reaction, supportive care should be initiated, and interruption of Rybrevant should be considered until the adverse reaction improves. Upon recovery of the skin or nail reaction to ≤ Grade 2, Rybrevant should be resumed at a reduced dose. If the patient develops Grade 4 skin reactions, permanently discontinue Rybrevant (see section 4.4).

Interstitial lung disease
Rybrevant should be withheld if interstitial lung disease (ILD) or ILD-like adverse reactions (pneumonitis) is suspected. If the patient is confirmed to have ILD or ILD-like adverse reactions (e.g., pneumonitis), permanently discontinue Rybrevant (see section 4.4).

Recommended concomitant medicinal products
Prior to infusion (Week 1, Days 1 and 2), antihistamines, antipyretics, and glucocorticoids should be administered to reduce the risk of IRRs (see Table 4). For subsequent doses, antihistamines and antipyretics are required to be administered. Glucocorticoids should also be re-initiated after prolonged dose interruptions. Antiemetics should be administered as needed.

Table 4: Dosing schedule of premedications

Premedication	Dose	Route of administration	Recommended dosing window prior to Rybrevant administration
Antihistamine*	Diphenhydramine (25 to 50 mg) or equivalent	Intravenous	15 to 30 minutes
		Oral	30 to 60 minutes
Antipyretic*	Paracetamol/Acetaminophen (650 to 1000 mg)	Intravenous	15 to 30 minutes
		Oral	30 to 60 minutes
Glucocorticoid‡	Dexamethasone (20 mg) or equivalent	Intravenous	45 to 60 minutes
Glucocorticoid+	Dexamethasone (10 mg) or equivalent	Intravenous	45 to 60 minutes

* Required at all doses.
‡ Required at initial dose (Week 1, Day 1) or at the next subsequent dose in the event of an IRR.
+ Required at second dose (Week 1, Day 2); optional for subsequent doses.

Special populations

Paediatric population
There is no relevant use of amivantamab in the paediatric population in the treatment of non-small cell lung cancer.

Elderly
No dose adjustments are necessary (see section 4.8, section 5.1, and section 5.2).

Renal impairment
No formal studies of amivantamab in patients with renal impairment have been conducted. Based on population pharmacokinetic (PK) analyses, no dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment. Caution is required in patients with severe renal impairment as amivantamab has not been studied in this patient population (see section 5.2). If treatment is started, patients should be monitored for adverse reactions with dose modifications per the recommendations above.

Hepatic impairment
No formal studies of amivantamab in patients with hepatic impairment have been conducted. Based on population PK analyses, no dose adjustment is necessary for patients with mild hepatic impairment. Caution is required in patients with moderate or severe hepatic impairment as amivantamab has not been studied in this patient population (see section 5.2). If treatment is started, patients should be monitored for adverse reactions with dose modifications per the recommendations above.

Method of administration
Rybrevant is for intravenous use. It is administered as an intravenous infusion following dilution with sterile 5% glucose solution or sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection. Rybrevant must be administered with in-line filtration.

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

Infusion rates
Following dilution, the infusion should be administered intravenously at the infusion rates presented in Table 5 or 6 below. Due to the frequency of IRRs at the first dose, amivantamab should be infused via a peripheral vein at Week 1 and Week 2; infusion via a central line may be administered for subsequent weeks when the risk of IRR is lower (see section 6.6). It is recommended for the first dose to be prepared as close to administration as possible to maximise the likelihood of completing the infusion in the event of an IRR.

Table 5: Infusion rates for Rybrevant every 3 weeks

Body weight less than 80 kg			
Week	**Dose (per 250 mL bag)**	**Initial infusion rate**	**Subsequent infusion rate†**
Week 1 (split dose infusion)			
Week 1 *Day 1*	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Week 1 *Day 2*	1050 mg	33 mL/hr	50 mL/hr
Week 2	1400 mg	65 mL/hr	
Week 3	1400 mg	85 mL/hr	
Week 4	1400 mg	125 mL/hr	
Subsequent weeks*	1750 mg	125 mL/hr	

Body weight greater than or equal to 80 kg			
Week	**Dose (per 250 mL bag)**	**Initial infusion rate**	**Subsequent infusion rate†**
Week 1 (split dose infusion)			
Week 1 *Day 1*	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Week 1 *Day 2*	1400 mg	25 mL/hr	50 mL/hr
Week 2	1750 mg	65 mL/hr	
Week 3	1750 mg	85 mL/hr	
Week 4	1750 mg	125 mL/hr	
Subsequent weeks*	2100 mg	125 mL/hr	

* Starting at Week 7, patients are dosed every 3 weeks.
† Increase the initial infusion rate to the subsequent infusion rate after 2 hours in the absence of infusion-related reactions.

Table 6: Infusion rates for Rybrevant every 2 weeks

Body weight less than 80 kg			
Week	**Dose (per 250 mL bag)**	**Initial infusion rate**	**Subsequent infusion rate‡**
Week 1 (split dose infusion)			
Week 1 *Day 1*	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Week 1 *Day 2*	700 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Week 2	1050 mg	85 mL/hr	
Subsequent weeks*	1050 mg	125 mL/hr	
Body weight greater than or equal to 80 kg			
Week	**Dose (per 250 mL bag)**	**Initial infusion rate**	**Subsequent infusion rate‡**
Week 1 (split dose infusion)			
Week 1 *Day 1*	350 mg	50 mL/hr	75 mL/hr
Week 1 *Day 2*	1050 mg	35 mL/hr	50 mL/hr
Week 2	1400 mg	65 mL/hr	
Week 3	1400 mg	85 mL/hr	
Subsequent weeks*	1400 mg	125 mL/hr	

* After Week 5, patients are dosed every 2 weeks.
‡ Increase the initial infusion rate to the subsequent infusion rate after 2 hours in the absence of IRRs.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Infusion-related reactions
Infusion-related reactions commonly occurred in patients treated with amivantamab (see section 4.8).

Prior to initial infusion (Week 1), antihistamines, antipyretics, and glucocorticoids should be administered to reduce the risk of IRRs. For subsequent doses, antihistamines and antipyretics should be administered. The initial infusion should be administered in split doses on Week 1, Day 1 and 2.

Patients should be treated in a setting with appropriate medical support to treat IRRs. Infusions should be interrupted at the first sign of IRRs of any severity and post-infusion medicinal products should be administered as clinically indicated. Upon resolution of symptoms, the infusion should be resumed at

50% of the previous rate. For recurrent Grade 3 or Grade 4 IRRs, Rybrevant should be permanently discontinued (see section 4.2).

Interstitial lung disease
Interstitial lung disease (ILD) or ILD-like adverse reactions (e.g., pneumonitis) have been reported in patients treated with amivantamab (see section 4.8). Patients should be monitored for symptoms indicative of ILD/pneumonitis (e.g., dyspnoea, cough, fever). If symptoms develop, treatment with Rybrevant should be interrupted pending investigation of these symptoms. Suspected ILD or ILD-like adverse reactions should be evaluated and appropriate treatment should be initiated as necessary. Rybrevant should be permanently discontinued in patients with confirmed ILD or ILD-like adverse reactions (see section 4.2).

Skin and nail reactions
Rash (including dermatitis acneiform), pruritus and dry skin occurred in patients treated with amivantamab (see section 4.8). Patients should be instructed to limit sun exposure during and for 2 months after Rybrevant therapy. Protective clothing and use of broad-spectrum UVA/UVB sunscreen are advisable. Alcohol-free emollient cream is recommended for dry areas. If skin reactions develop, topical corticosteroids and topical and/or oral antibiotics should be administered. For Grade 3 or poorly-tolerated Grade 2 events, systemic antibiotics and oral steroids should also be administered. Patients presenting with severe rash that has an atypical appearance or distribution or lack improvement within 2 weeks should be referred promptly to a dermatologist. Rybrevant should be dose reduced, interrupted, or permanently discontinued based on severity (see section 4.2).

Toxic epidermal necrolysis (TEN) has been reported. Treatment with this medicinal product should be discontinued if TEN is confirmed.

Eye disorders
Eye disorders, including keratitis, occurred in patients treated with amivantamab (see section 4.8). Patients presenting with worsening eye symptoms should promptly be referred to an ophthalmologist and should discontinue use of contact lenses until symptoms are evaluated. For dose modifications for Grade 3 or 4 eye disorders, see section 4.2.

Sodium content
This medicinal product contains less than 1 mmol (23 mg) sodium per dose, that is to say essentially "sodium-free". This medicinal product may be diluted in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for infusion. This should be taken into consideration for patients on a controlled sodium diet (see section 6.6).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No drug interaction studies have been performed. As an IgG1 monoclonal antibody, renal excretion and hepatic enzyme-mediated metabolism of intact amivantamab are unlikely to be major elimination routes. As such, variations in drug-metabolising enzymes are not expected to affect the elimination of amivantamab. Due to the high affinity to a unique epitope on EGFR and MET, amivantamab is not anticipated to alter drug-metabolising enzymes.

Vaccines
No clinical data are available on the efficacy and safety of vaccinations in patients taking amivantamab. Avoid the use of live or live-attenuated vaccines while patients are taking amivantamab.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of child-bearing potential/Contraception
Women of child-bearing potential should use effective contraception during and for 3 months after cessation of amivantamab treatment.

Pregnancy
There are no human data to assess the risk of amivantamab use during pregnancy. No animal reproductive studies were conducted to inform a drug-associated risk. Administration of EGFR and MET inhibitor molecules in pregnant animals resulted in an increased incidence of impairment of embryo-foetal development, embryo lethality, and abortion. Therefore, based on its mechanism of action and findings in animal models, amivantamab could cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Amivantamab should not be given during pregnancy unless the benefit of treatment of the woman is considered to outweigh potential risks to the foetus. If the patient becomes pregnant while taking this medicinal product the patient should be informed of the potential risk to the foetus (see section 5.3).

Breast-feeding
It is unknown whether amivantamab is excreted in human milk. Human IgGs are known to be excreted in breast milk during the first few days after birth, which is decreasing to low concentrations soon afterwards. A risk to the breast-fed child cannot be excluded during this short period just after birth, although IgGs are likely to be degraded in the gastrointestinal tract of the breast-fed child and not absorbed. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from amivantamab therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility
There are no data on the effect of amivantamab on human fertility. Effects on male and female fertility have not been evaluated in animal studies.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Rybrevant may have moderate influence on the ability to drive and use machines. Please see section 4.8 (e.g., dizziness, fatigue, visual impairment). If patients experience treatment-related symptoms, including vision-related adverse reactions, affecting their ability to concentrate and react, it is recommended that they do not drive or use machines until the effect subsides.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
In the dataset of amivantamab as monotherapy (N=380), the most frequent adverse reactions in all grades were rash (76%), infusion-related reactions (67%), nail toxicity (47%), hypoalbuminaemia (31%), oedema (26%), fatigue (26%), stomatitis (24%), nausea (23%), and constipation (23%). Serious adverse reactions included ILD (1.3%), IRR (1.1%), and rash (1.1%). Three percent of patients discontinued Rybrevant due to adverse reactions. The most frequent adverse reactions leading to treatment discontinuation were IRR (1.1%), ILD (0.5%), and nail toxicity (0.5%).

Tabulated list of adverse reactions
Table 7 summarises the adverse drug reactions that occurred in patients receiving amivantamab as monotherapy.

The data reflects exposure to amivantamab in 380 patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of platinum-based chemotherapy. Patients received amivantamab 1050 mg (for patients < 80 kg) or 1400 mg (for patients ≥ 80 kg). The median exposure to amivantamab was 4.1 months (range: 0.0 to 39.7 months).

Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100); rare (≥ 1/10000 to < 1/1000); very rare (< 1/10000); and not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 7: Adverse reactions in patients receiving amivantamab as monotherapy

System organ class Adverse reaction	Frequency category	Any Grade (%)	Grade 3-4 (%)
Metabolism and nutrition disorders			
Hypoalbuminaemia* (see section 5.1)	Very common	31	2†
Decreased appetite		16	0.5†
Hypocalcaemia		10	0.3†
Hypokalaemia	Common	9	2
Hypomagnesaemia		8	0
Nervous system disorders			
Dizziness*	Very common	13	0.3†
Eye disorders			
Visual impairment*	Common	3	0
Growth of eyelashes*		1	0
Other eye disorders*		6	0
Keratitis	Uncommon	0.5	0
Uveitis		0.3	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Interstitial lung disease*	Common	3	0.5†
Gastrointestinal disorders			
Diarrhoea	Very common	11	2†
Stomatitis*		24	0.5†
Nausea		23	0.5†
Constipation		23	0
Vomiting		12	0.5†
Abdominal pain*	Common	9	0.8†
Haemorrhoids		3.7	0
Hepatobiliary disorders			
Alanine aminotransferase increased	Very common	15	2
Aspartate aminotransferase increased		13	1
Blood alkaline phosphatase increased		12	0.5†
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash*	Very common	76	3†
Nail toxicity*		47	2†
Dry skin*		19	0
Pruritus		18	0
Toxic epidermal necrolysis	Uncommon	0.3	0.3†
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Myalgia	Very common	11	0.3†
General disorders and administration site conditions			
Oedema*	Very common	26	0.8†
Fatigue*		26	0.8†
Pyrexia		11	0
Injury, poisoning and procedural complications			
Infusion related reaction	Very common	67	2

* Grouped terms
† Grade 3 events only

Summary of the safety profile
In the dataset of amivantamab in combination with carboplatin and pemetrexed (N=151), the most frequent adverse reactions in all grades were rash (90%), nail toxicity (62%), stomatitis (43%), infusion related reactions (42%), hypoalbuminaemia (41%), oedema (40%), constipation (40%), nausea (36%), decreased appetite (36%), fatigue (34%), alanine aminotransferase increased (33%), aspartate aminotransferase increased (31%), diarrhoea (21%), vomiting (21%), and hypokalaemia (21%). Serious adverse reactions included rash (4.6%), ILD (2.6%), hypokalaemia (2.0%) and vomiting (2.0%). Five percent of patients discontinued Rybrevant due to adverse reactions. The most

frequent adverse reactions leading to treatment discontinuation were ILD (2.6%), rash (2.0%), nail toxicity (2.0%) and IRR (0.7%).

Table 8 summarises the adverse drug reactions that occurred in patients receiving amivantamab in combination with chemotherapy.

The data reflects exposure to amivantamab in combination with carboplatin and pemetrexed in 151 patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Patients received amivantamab 1400 mg (for patients < 80 kg) or 1750 mg (for patients ≥ 80 kg) weekly for 4 weeks. Starting at Week 7, patients received amivantamab 1750 mg (for patients < 80 kg) or 2100 mg (for patients ≥ 80 kg) every 3 weeks. The median exposure to amivantamab in combination with carboplatin and pemetrexed was 9.7 months (range: 0.0 to 26.9 months).

Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100); rare (≥ 1/10000 to < 1/1000); very rare (< 1/10000); and not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 8: Adverse reactions in patients receiving amivantamab in combination with carboplatin and pemetrexed

System organ class Adverse reaction	**Frequency category**	**Any Grade (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Metabolism and nutrition disorders			
Hypoalbuminaemia*	Very common	41	4.0
Decreased appetite		36	2.6
Hypokalaemia		21	8.6
Hypomagnesaemia		15	2.0
Hypocalcaemia		13	1.3
Nervous system disorders			
Dizziness*	Common	9.9	0
Vascular disorders			
Venous thromboembolism*	Very common	16	3.3
Eye disorders			
Other eye disorders*	Common	7.3	0
Visual impairment*		1.3	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Interstitial lung disease*	Common	2.6	2.6
Gastrointestinal disorders			
Stomatitis*	Very common	43	4.0
Constipation		40	0
Nausea		36	0.7
Vomiting		21	3.3
Diarrhoea		21	3.3
Haemorrhoids		12	1.3
Abdominal pain*		11	0.7
Hepatobiliary disorders			
Alanine aminotransferase increased	Very common	33	4.0
Aspartate aminotransferase increased		31	0.7
Blood alkaline phosphatase increased		13	0.7
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash*	Very common	90	19
Nail toxicity*		62	6.6
Dry skin*		17	0

Pruritus	Common	6.6	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Myalgia	Common	5.3	1.3
General disorders and administration site conditions			
Oedema*	Very common	40	1.3
Fatigue*		34	6.0
Pyrexia		16	0
Injury, poisoning and procedural complications			
Infusion related reaction	Very common	42	1.3

* Grouped terms

Description of selected adverse reactions

Infusion-related reactions
In patients treated with amivantamab monotherapy, infusion-related reactions occurred in 67% of patients. Ninety-eight percent of IRRs were Grade 1-2. Ninety-nine percent of IRRs occurred at the first infusion with a median time to onset of 60 minutes, and the majority occurring within 2 hours of infusion start. The most frequent signs and symptoms include chills, dyspnoea, nausea, flushing, chest discomfort, and vomiting (see section 4.4).

In patients treated with amivantamab in combination with carboplatin and pemetrexed, infusion-related reactions occurred in 42% of patients. Greater than 98% of IRRs were Grade 1-2. A majority of IRRs occurred at the first infusion with a median time to onset of 60 minutes (range 0-7 hours), and the majority occurring within 2 hours of infusion start.
Occasionally an IRR can occur at re-initiation of amivantamab after prolonged dose interruptions of more than 6 weeks.

Interstitial lung disease
Interstitial lung disease or ILD-like adverse reactions have been reported with the use of amivantamab as well as with other EGFR inhibitors. Interstitial lung disease or pneumonitis was reported in 2.6% of patients treated with amivantamab monotherapy and 2.6% of patients treated with amivantamab in combination with carboplatin and pemetrexed. Patients with a medical history of ILD, drug-induced ILD, radiation pneumonitis that required steroid treatment, or any evidence of clinically active ILD were excluded from the clinical study (see section 4.4).

Skin and nail reactions
Rash (including dermatitis acneiform), pruritus, and dry skin occurred in 86% of patients treated with amivantamab alone or in combination with carboplatin and pemetrexed. Most cases were Grade 1 or 2, with Grade 3 rash events occurring in 8% of patients. Rash leading to amivantamab discontinuation occurred in 0.9% of patients. Rash usually developed within the first 4 weeks of therapy, with a median time to onset of 14 days. Nail toxicity occurred in patients treated with amivantamab. Most events were Grade 1 or 2, with Grade 3 nail toxicity occurring in 3.2% of patients (see section 4.4).

Eye disorders
Eye disorders, including keratitis (0.4%), occurred in 9% of patients treated with amivantamab alone or in combination with carboplatin and pemetrexed. Other reported adverse reactions included growth of eyelashes, visual impairment, and other eye disorders. All events were Grade 1-2 (see section 4.4).

Other special populations

Elderly
There are limited clinical data with amivantamab in patients 75 years of age or over (see section 5.1). No overall differences in safety were observed between patients ≥ 65 years of age and patients < 65 years of age.

Immunogenicity
As with all therapeutic proteins, there is the potential for immunogenicity. In clinical studies of patients with locally advanced or metastatic NSCLC treated with amivantamab, 3 of the 663 (0.5%) participants who were treated with Rybrevant and evaluable for the presence of anti-drug antibodies (ADA), tested positive for treatment-emergent anti-amivantamab antibodies. There was no evidence of an altered pharmacokinetic, efficacy, or safety profile due to anti-amivantamab antibodies.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No maximum tolerated dose has been determined in a clinical study in which patients received up to 2100 mg administered intravenously. There is no known specific antidote for amivantamab overdose. In the event of an overdose, treatment with Rybrevant should be stopped, the patient should be monitored for any signs or symptoms of adverse events and appropriate general supportive measures should be instituted immediately until clinical toxicity has diminished or resolved.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Monoclonal antibodies and antibody drug conjugates, ATC code: L01FX18.

Mechanism of action
Amivantamab is a low-fucose, fully-human IgG1-based EGFR-MET bispecific antibody with immune cell-directing activity that targets tumours with activating EGFR Exon 20 insertion mutations. Amivantamab binds to the extracellular domains of EGFR and MET.

Amivantamab disrupts EGFR and MET signalling functions through blocking ligand binding and enhancing degradation of EGFR and MET, thereby preventing tumour growth and progression. The presence of EGFR and MET on the surface of tumour cells also allows for targeting of these cells for destruction by immune effector cells, such as natural killer cells and macrophages, through antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and trogocytosis mechanisms, respectively.

Pharmacodynamic effects

Albumin
Amivantamab decreased serum albumin concentration, a pharmacodynamic effect of MET inhibition, typically during the first 8 weeks (see section 4.8); thereafter, albumin concentration stabilised for the remainder of amivantamab treatment.

Clinical efficacy and safety

Previously-untreated non-small cell lung cancer (NSCLC) with Exon 20 insertion mutations (PAPILLON)
PAPILLON is a randomised, open-label, multicentre Phase 3 study comparing treatment with Rybrevant in combination with carboplatin and pemetrexed to chemotherapy alone (carboplatin and pemetrexed) in patients with treatment-naïve, locally advanced or metastatic NSCLC with activating EGFR Exon 20 insertion mutations. Tumour tissue (92.2%) and/or plasma (7.8%) samples for all 308 patients were tested locally to determine EGFR Exon 20 insertion mutation status using next generation sequencing (NGS) in 55.5% of patients and/or polymerase chain reaction (PCR) in 44.5%

of patients. Central testing was also performed using the AmoyDx® LC10 tissue test, Thermo Fisher Oncomine Dx Target Test, and the Guardant 360® CDx plasma test.

Patients with brain metastases at screening were eligible for participation once they were definitively treated, clinically stable, asymptomatic, and off corticosteroid treatment for at least 2 weeks prior to randomisation.

Rybrevant was administered intravenously at 1400 mg (for patients < 80 kg) or 1750 mg (for patients ≥ 80 kg) once weekly through 4 weeks, then every 3 weeks with a dose of 1750 mg (for patients < 80 kg) or 2100 mg (for patients ≥ 80 kg) starting at Week 7 until disease progression or unacceptable toxicity. Carboplatin was administered intravenously at area under the concentration-time curve 5 mg/mL per minute (AUC 5) once every 3 weeks, for up to 12 weeks. Pemetrexed was administered intravenously at 500 mg/m^2 on once every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Randomisation was stratified by ECOG performance status (0 or 1), and prior brain metastases (yes or no). Patients randomised to the carboplatin and pemetrexed arm who had confirmed disease progression were permitted to cross over to receive Rybrevant monotherapy.
A total of 308 subjects were randomised (1:1) to Rybrevant in combination with carboplatin and pemetrexed (N=153) or carboplatin and pemetrexed (N=155). The median age was 62 (range: 27 to 92) years, with 39% of the subjects ≥ 65 years of age; 58% were female; and 61% were Asian and 36% were White. Baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status was 0 (35%) or 1 (64%); 58% never smoked; 23% had history of brain metastasis and 84% had Stage IV cancer at initial diagnosis.

The primary endpoint for PAPILLON was PFS, as assessed by BICR. The median follow-up was14.9 months (range: 0.3 to 27.0).

Efficacy results are summarised in Table 9.

Table 9: Efficacy results in PAPILLON

	Rybrevant + carboplatin+ pemetrexed (N=153)	**carboplatin+ pemetrexed (N=155)**
Progression-free survival (PFS) [a]		
Number of events	84 (55%)	132 (85%)
Median, months (95% CI)	11.4 (9.8, 13.7)	6.7 (5.6, 7.3)
HR (95% CI); p-value	0.395 (0.29, 0.52); p<0.0001	
Objective response rate[a, b]		
ORR, % (95% CI)	73% (65%, 80%)	47% (39%, 56%)
Odds ratio (95% CI); p-value	3.0 (1.8, 4.8); p<0.0001	
Complete response	3.9%	0.7%
Partial response	69%	47%
Overall survival (OS)[c]		
Number of events	40	52
Median OS, months (95% CI)	NE (28.3, NE)	28.6 (24.4, NE)
HR (95% CI); p-value	0.756 (0.50, 1.14); p=0.1825	

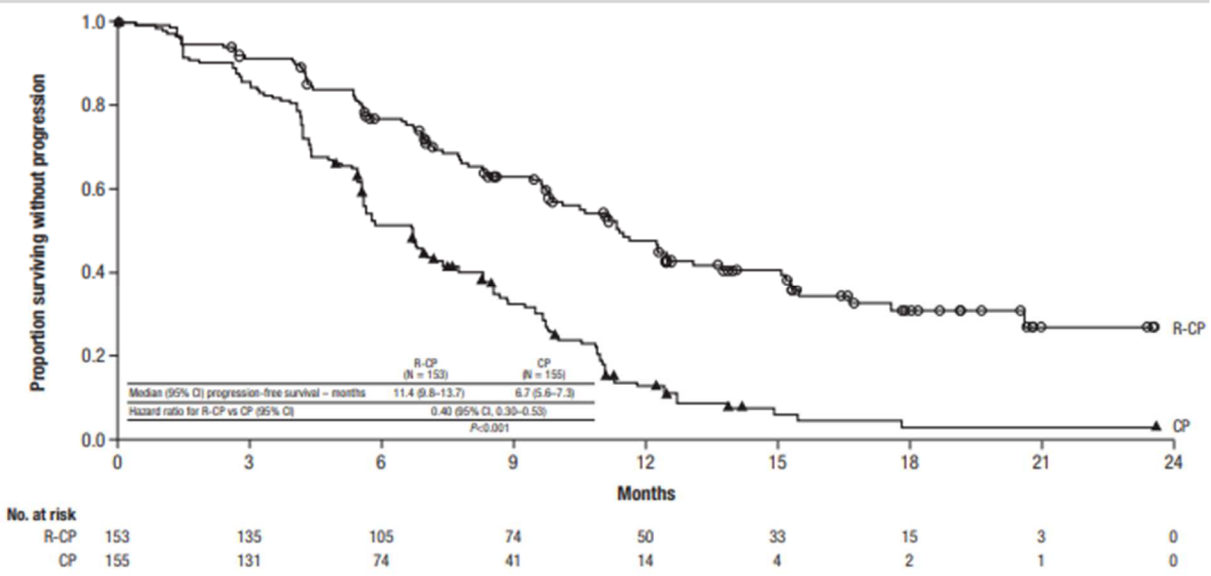
CI = confidence interval
NE = not estimable

[a] Blinded Independent Central Review by RECIST v1.1

[b] Based on Kaplan-Meier estimate.

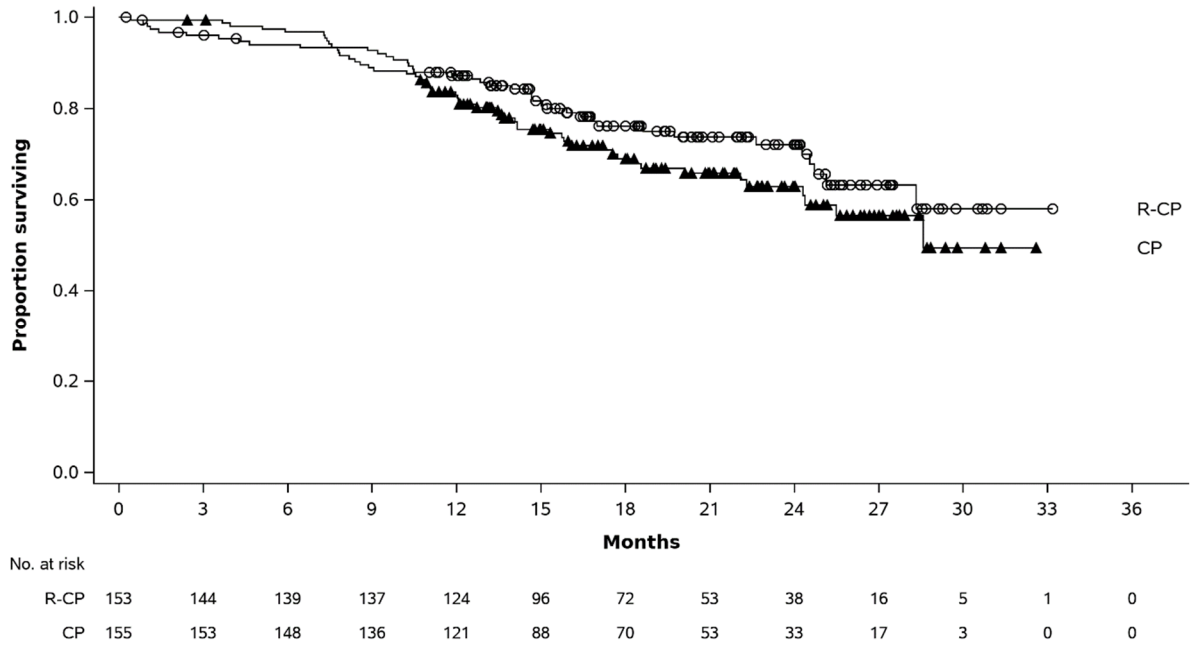
[c] Based on the results of an updated OS with median follow-up of 20.9 months. The OS analysis was not adjusted for the potentially confounding effects of crossover (78 [50.3%] patients on the carboplatin + pemetrexed arm who received subsequent Rybrevant monotherapy treatment).

Figure 1: Kaplan-Meier curve of PFS in previously untreated NSCLC patients by BICR assessment



The PFS benefit of Rybrevant in combination with carboplatin and pemetrexed compared to carboplatin and pemetrexed was consistent across all the predefined subgroups of brain metastases at study entry (yes or no), age (< 65 or ≥ 65), sex (male or female), race (Asian or non-Asian), weight (< 80 kg or ≥ 80 kg), ECOG performance status (0 or 1), and smoking history (yes or no).

Figure 2: Kaplan-Meier curve of OS in previously untreated NSCLC patients by BICR assessment



Previously-treated non-small cell lung cancer(NSCLC) with Exon 20 insertion mutations (CHRYSALIS)

CHRYSALIS is a multicentre, open-label, multi-cohort study conducted to assess the safety and efficacy of Rybrevant in patients with locally advanced or metastatic NSCLC. Efficacy was evaluated in 114 patients with locally advanced or metastatic NSCLC who had EGFR Exon 20 insertion mutations, whose disease had progressed on or after platinum-based chemotherapy, and who had a median follow-up of 12.5 months. Tumour tissue (93%) and/or plasma (10%) samples for all patients were tested locally to determine EGFR Exon 20 insertion mutation status using next generation

sequencing (NGS) in 46% of patients and/or polymerase chain reaction (PCR) in 41% of patients; for 4% of patients, the testing methods were not specified. Patients with untreated brain metastases or a history of ILD requiring treatment with prolonged steroids or other immunosuppressive agents within the last 2 years were not eligible for the study. Rybrevant was administered intravenously at 1050 mg for patients < 80 kg or 1400 mg for patients ≥ 80 kg once weekly for 4 weeks, then every 2 weeks starting at Week 5 until loss of clinical benefit or unacceptable toxicity. The primary efficacy endpoint was investigator-assessed overall response rate (ORR), defined as confirmed complete response (CR) or partial response (PR) based on RECIST v1.1. In addition, the primary endpoint was assessed by a blinded independent central review (BICR). Secondary efficacy endpoints included duration of response (DOR).

The median age was 62 (range: 36–84) years, with 41% of the patients ≥ 65 years of age; 61% were female; and 52% were Asian and 37% were White. The median number of prior therapies was 2 (range: 1 to 7 therapies). At baseline, 29% had Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 and 70% had ECOG performance status of 1; 57% never smoked; 100% had Stage IV cancer; and 25% had previous treatment for brain metastases. Insertions in Exon 20 were observed at 8 different residues; the most common residues were A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%), and N771 (11%).

Efficacy results are summarised in Table 10.

Table 10: Efficacy results in CHRYSALIS

	Investigator assessment (N=114)
Overall response rate[a, b] (95% CI)	37% (28%, 46%)
Complete response	0%
Partial response	37%
Duration of response	
Median[c] (95% CI), months	12.5 (6.5, 16.1)
Patients with DOR ≥ 6 months	64%

CI = Confidence Interval

[a] Confirmed response

[b] ORR and DOR results by investigator assessment were consistent with those reported by BICR assessment; ORR by BICR assessment was 43% (34%, 53%), with a 3% CR rate and a 40% PR rate, median DOR by BICR assessment was 10.8 months (95% CI: 6.9, 15.0), and patients with DOR ≥ 6 months by BICR assessment was 55%.

[c] Based on Kaplan-Meier estimate.

Anti-tumour activity was observed across studied mutation subtypes.

Elderly

No overall differences in effectiveness were observed between patients ≥ 65 years of age and patients < 65 years of age.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Rybrevant in all subsets of the paediatric population in non-small cell lung cancer (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Based on Rybrevant monotherapy data, amivantamab area under the concentration-time curve ($AUC_{1\ week}$) increases proportionally over a dose range from 350 to 1750 mg.

Based on simulations from the population pharmacokinetic model, $AUC_{1\ week}$ was approximately 2.8-fold higher after the fifth dose for the 2-week dosing regimen and 2.6-fold higher after the fourth

dose for the 3-week dosing regimen. Steady-state concentrations of amivantamab were reached by Week 13 for both the 3-week and 2-week dosing regimen and the systemic accumulation was 1.9-fold.

Distribution

Based on the individual amivantamab PK parameter estimates in population PK analysis, the geometric mean (CV%) total volume of distribution, is 5.12 (27.8%) L, following administration of the recommended dose of Rybrevant.

Elimination

Based on the individual amivantamab PK parameter estimates in population PK analysis, the geometric mean (CV%) linear clearance (CL) and terminal half-life associated with linear clearance is 0.266 (30.4%) L/day and 13.7 (31.9%) days respectively.

Special populations

Elderly
No clinically meaningful differences in the pharmacokinetics of amivantamab were observed based on age (27-87 years).

Renal impairment
No clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of amivantamab was observed in patients with mild (60 ≤ creatinine clearance [CrCl] < 90 mL/min) and moderate (29 ≤ CrCl < 60 mL/min) renal impairment. The effect of severe renal impairment (15 ≤ CrCl < 29 mL/min) on amivantamab pharmacokinetics is unknown.

Hepatic impairment
Changes in hepatic function are unlikely to have any effect on the elimination of amivantamab since IgG1-based molecules such as amivantamab are not metabolised through hepatic pathways.

No clinically meaningful effect in the pharmacokinetics of amivantamab was observed based on mild hepatic impairment [(total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN) or (ULN < total bilirubin ≤ 1.5 x ULN)]. The effect of moderate (total bilirubin 1.5 to 3 times ULN) and severe (total bilirubin > 3 times ULN) hepatic impairment on amivantamab pharmacokinetics is unknown.

Paediatric population
The pharmacokinetics of Rybrevant in paediatric patients have not been investigated.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity.

Carcinogenicity and mutagenicity
No animal studies have been performed to establish the carcinogenic potential of amivantamab. Routine genotoxicity and carcinogenicity studies are generally not applicable to biologic pharmaceuticals as large proteins cannot diffuse into cells and cannot interact with DNA or chromosomal material.

Reproductive toxicology
No animal studies have been conducted to evaluate the effects on reproduction and foetal development; however, based on its mechanism of action, amivantamab can cause foetal harm or developmental anomalies. As reported in the literature, reduction, elimination, or disruption of embryo foetal or maternal EGFR signaling can prevent implantation, cause embryo foetal loss during various stages of gestation (through effects on placental development), cause developmental anomalies in multiple organs or early death in surviving foetuses. Similarly, knock out of MET or its ligand

hepatocyte growth factor (HGF) was embryonic lethal due to severe defects in placental development, and foetuses displayed defects in muscle development in multiple organs. Human IgG1 is known to cross the placenta; therefore, amivantamab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) disodium salt dihydrate
L-Histidine
L-Histidine hydrochloride monohydrate
L-Methionine
Polysorbate 80 (E433)
Sucrose
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial
3 years

After dilution
Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 10 hours at 15°C to 25°C in room light. From a microbiological point of view, unless the method of dilution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

7 mL concentrate in a Type 1 glass vial with an elastomeric closure and aluminium seal with a flip-off cap containing 350 mg amivantamab. Pack size of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Prepare the solution for intravenous infusion using aseptic technique as follows:

Preparation
- Determine the dose required and the number of Rybrevant vials needed based on patient's baseline weight (see section 4.2). Each vial contains 350 mg of amivantamab.
- For every 2-week dosing, patients < 80 kg receive 1050 mg and for patients ≥ 80 kg, 1400 mg once weekly for a total of 4 doses, then every 2 weeks starting at Week 5.

- For every 3-week dosing, patients < 80 kg receive 1400 mg once weekly for a total of 4 doses, then 1750 mg every 3 weeks starting at Week 7, and for patients ≥ 80 kg, 1750 mg once weekly for a total of 4 doses, then 2100 mg every 3 weeks starting at Week 7.
- Check that the Rybrevant solution is colourless to pale yellow. Do not use if discolouration or visible particles are present.
- Withdraw and then discard a volume of either 5% glucose solution or sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection from the 250 mL infusion bag that is equal to the required volume of Rybrevant solution to be added (discard 7 mL diluent from the infusion bag for each vial). Infusion bags must be made of polyvinylchloride (PVC), polypropylene (PP), polyethylene (PE), or polyolefin blend (PP+PE).
- Withdraw 7 mL of Rybrevant from each vial needed then add it to the infusion bag. Each vial contains a 0.5 mL overfill to ensure sufficient extractable volume. The final volume in the infusion bag should be 250 mL. Discard any unused portion left in the vial.
- Gently invert the bag to mix the solution. Do not shake.
- Visually inspect for particulate matter and discolouration prior to administration. Do not use if discolouration or visible particles are observed.

Administration
- Administer the diluted solution by intravenous infusion using an infusion set fitted with a flow regulator and with an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein-binding polyethersulfone (PES) filter (pore size 0.22 or 0.2 micrometer). Administration sets must be made of either polyurethane (PU), polybutadiene (PBD), PVC, PP, or PE.
- The administration set with filter must be primed with either 5% glucose solution or 0.9% sodium chloride solution prior to the initiation of each Rybrevant infusion.
- Do not infuse Rybrevant concomitantly in the same intravenous line with other agents.
- The diluted solution should be administered within 10 hours (including infusion time) at room temperature (15°C to 25°C) and in room light.
- Due to the frequency of IRRs at the first dose, amivantamab should be infused via a peripheral vein at Week 1 and Week 2; infusion via a central line may be administered for subsequent weeks when the risk of IRR is lower. See infusion rates in section 4.2.

Disposal
This medicinal product is for single use only and any unused medicinal product that is not administered within 10 hours should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1594/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 09 December 2021
Date of latest renewal: 11 September 2023

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Ireland

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in Article 9 of Regulation (EC) No 507/2006 and, accordingly, the marketing authorisation holder (MAH) shall submit PSURs every 6 months.

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rybrevant 350 mg concentrate for solution for infusion
amivantamab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial of 7 mL contains 350 mg of amivantamab (50 mg/mL).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 80, sucrose, and water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution.
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not shake.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1594/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE OF ADMINISTRATION

Rybrevant 350 mg sterile concentrate
amivantamab
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

7 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Rybrevant 350 mg concentrate for solution for infusion
amivantamab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Rybrevant is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Rybrevant
3. How Rybrevant is given
4. Possible side effects
5. How to store Rybrevant
6. Contents of the pack and other information

1. What Rybrevant is and what it is used for

What Rybrevant is
Rybrevant is a cancer medicine. It contains the active substance 'amivantamab', which is an antibody (type of protein) designed to recognise and attach to specific targets in the body.

What Rybrevant is used for
Rybrevant is used in adults with a type of lung cancer called 'non-small cell lung cancer'. It is used when the cancer has spread to other parts of your body and has gone through certain changes (Exon 20 insertion mutations) in a gene called 'EGFR'.
Rybrevant can be prescribed for you:
- as the first medicine you receive for your cancer in combination with chemotherapy, or
- after chemotherapy stops working against your cancer.

How Rybrevant works
The active substance in Rybrevant, amivantamab, targets two proteins found on cancer cells:
- epidermal growth factor receptor (EGFR), and
- mesenchymal-epithelial transition factor (MET).

This medicine works by attaching to these proteins. This may help to slow or stop your lung cancer from growing. It may also help to reduce the size of the tumour.

Rybrevant may be given in combination with other anti-cancer medicines. It is important that you also read the package leaflets for these other medicines. If you have any questions about these medicines, ask your doctor.

2. What you need to know before you are given Rybrevant

Do not use Rybrevant if
- you are allergic to amivantamab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Do not use this medicine if the above applies to you. If you are not sure, talk to your doctor or nurse before you are given this medicine.

Warnings and precautions
Tell your doctor or nurse before you are given Rybrevant if:
- you have suffered from inflammation of your lungs (a condition called 'interstitial lung disease' or 'pneumonitis').

Tell your doctor or nurse straight away while taking this medicine if you get any of the following side effects (see section 4 for more information):
- Any side effect while the medicine is being given into your vein.
- Sudden difficulty in breathing, cough, or fever that may suggest inflammation of the lungs.
- Skin problems. To reduce the risk of skin problems, keep out of the sun, wear protective clothing, apply sunscreen, and use moisturisers regularly on your skin and nails while taking this medicine. You will need to continue doing this for 2 months after you stop treatment.
- Eye problems. If you have vision problems or eye pain contact your doctor or nurse straight away. If you use contact lenses and have any new eye symptoms, stop using contact lenses and tell your doctor straight away.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children or young people below 18 years of age. This is because it is not known whether the medicine is safe and effective in this age group.

Other medicines and Rybrevant
Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Contraception
- If you could become pregnant, you must use effective contraception during Rybrevant treatment and for 3 months after stopping treatment.

Pregnancy
- Tell your doctor or nurse before you are given this medicine if you are pregnant, think you might be pregnant, or are planning to have a baby.
- It is possible that this medicine may harm an unborn baby. If you become pregnant while being treated with this medicine, tell your doctor or nurse straight away. You and your doctor will decide if the benefit of having the medicine is greater than the risk to your unborn baby.

Breast-feeding
It is not known if Rybrevant passes into breast milk. Ask your doctor for advice before being given this medicine. You and your doctor will decide if the benefit of breast-feeding is greater than the risk to your baby.

Driving and using machines
If you feel tired, feel dizzy, or if your eyes are irritated or vision is affected after taking Rybrevant, do not drive or use machinery.

Rybrevant contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'. However, before Rybrevant is given to you, it may be mixed with a solution that contains sodium. Talk to your doctor if you are on a low salt diet.

3. How Rybrevant is given

How much is given
Your doctor will work out the correct dose of Rybrevant for you. The dose of this medicine will depend on your body weight at the start of your therapy. You will be treated with Rybrevant once every 2 or 3 weeks according to the treatment your doctor decides for you.

The recommended dose of Rybrevant every 2 weeks is:
- 1050 mg if you weigh less than 80 kg.
- 1400 mg if you weigh more than or equal to 80 kg.

The recommended dose of Rybrevant every 3 weeks is:
- 1400 mg for the first 4 doses and 1750 mg for subsequent doses if you weigh less than 80 kg.
- 1750 mg for the first 4 doses and 2100 mg for subsequent doses if you weigh more than or equal to 80 kg.

How the medicine is given
This medicine will be given to you by a doctor or nurse. It is given as a drip into a vein ('intravenous infusion') over several hours.

Rybrevant is given as follows:
- once a week for the first 4 weeks
- then once every 2 weeks starting at week 5 or once every 3 weeks starting at week 7, for as long as you keep getting benefit from the treatment.

In the first week, your doctor will give you the Rybrevant dose split over two days.

Medicines given during treatment with Rybrevant
Before each infusion of Rybrevant, you will be given medicines which help lower the chance of infusion-related reactions. These may include:
- medicines for an allergic reaction (antihistamines)
- medicines for inflammation (corticosteroids)
- medicines for fever (such as paracetamol).

You may also be given additional medicines based on any symptoms you may experience.

If you are given more Rybrevant than you should
This medicine will be given by your doctor or nurse. In the unlikely event that you are given too much (an overdose), your doctor will check you for side effects.

If you forget your appointment to have Rybrevant
It is very important to go to all your appointments. If you miss an appointment, make another one as soon as possible.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Tell your doctor or nurse straight away if you notice the following serious side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- Signs of a reaction to the infusion - such as chills, feeling short of breath, feeling sick (nausea), flushing, chest discomfort, and vomiting while the medicine is being given. This can happen especially with the first dose. Your doctor may give you other medicines, or the infusion may need to be slowed down or stopped.
- Skin problems - such as rash (including acne), infected skin around the nails, dry skin, itching, pain, and redness. Tell your doctor if your skin or nail problems get worse.

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- Eye problems - such as dry eye, swollen eyelid, itchy eyes, problems with vision, growth of eyelashes.
- Signs of an inflammation in the lungs - such as sudden difficulty in breathing, cough, or fever. This could lead to permanent damage ('interstitial lung disease'). Your doctor may wish to stop Rybrevant if you get this side effect.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
- inflamed cornea (front part of the eye)
- inflammation inside the eye that may affect vision
- life-threatening rash with blisters and peeling skin over much of the body (toxic epidermal necrolysis).

Other side effects
Tell your doctor if you notice any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- low level of the protein 'albumin' in the blood
- swelling caused by fluid build up in the body
- feeling very tired
- sores in the mouth
- constipation or diarrhoea
- decreased appetite
- increased level of the liver enzyme 'alanine aminotransferase' in the blood, a possible sign of liver problems
- increased level of the enzyme 'aspartate aminotransferase' in the blood, a possible sign of liver problems
- feeling dizzy
- increased level of the enzyme 'alkaline phosphatase' in the blood
- muscle aches
- low level of calcium in the blood
- stomach pain
- fever
- low level of potassium in the blood
- low level of magnesium in the blood
- blood clot in the veins
- haemorrhoids.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Rybrevant

Rybrevant will be stored at the hospital or clinic.

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the vial label after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 10 hours at 15°C to 25°C in room light. From a microbiological point of view, unless the method of dilution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C). Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Your healthcare professional will throw away any medicines that are no longer being used. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Rybrevant contains
- The active substance is amivantamab. One mL of concentrate for solution for infusion contains 50 mg of amivantamab. One vial of 7 mL concentrate contains 350 mg of amivantamab.
- The other ingredients are ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 80, sucrose, and water for injections (see section 2).

What Rybrevant looks like and contents of the pack
Rybrevant is a concentrate for solution for infusion and is a colourless to pale yellow liquid. This medicine is available in a carton pack containing 1 glass vial of 7 mL of concentrate.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Manufacturer
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

This leaflet was last revised in.

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned below.

Prepare the solution for intravenous infusion using aseptic technique as follows:

Preparation

- Determine the dose required and the number of Rybrevant vials needed based on patient's baseline weight. Each vial of Rybrevant contains 350 mg of amivantamab.
- For every 2-week dosing, patients < 80 kg receive 1050 mg and for patients ≥ 80 kg, 1400 mg once weekly for a total of 4 doses, then every 2 weeks starting at Week 5.
- For every 3-week dosing, patients < 80 kg receive 1400 mg once weekly for a total of 4 doses, then 1750 mg every 3 weeks starting at Week 7, and for patients ≥ 80 kg, 1750 mg once weekly for a total of 4 doses, then 2100 mg every 3 weeks starting at Week 7.
- Check that the Rybrevant solution is colourless to pale yellow. Do not use if discolouration or visible particles are present.
- Withdraw and then discard a volume of either 5% glucose solution or sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection from the 250 mL infusion bag that is equal to the required volume of Rybrevant solution to be added (discard 7 mL diluent from the infusion bag for each vial). Infusion bags must be made of polyvinylchloride (PVC), polypropylene (PP), polyethylene (PE), or polyolefin blend (PP+PE).
- Withdraw 7 mL of Rybrevant from each vial needed then add it to the infusion bag. Each vial contains a 0.5 mL overfill to ensure sufficient extractable volume. The final volume in the infusion bag should be 250 mL. Discard any unused portion left in the vial.
- Gently invert the bag to mix the solution. Do not shake.
- Visually inspect for particulate matter and discolouration prior to administration. Do not use if discolouration or visible particles are observed.

Administration

- Administer the diluted solution by intravenous infusion using an infusion set fitted with a flow regulator and with an in-line, sterile, non-pyrogenic, low protein-binding polyethersulfone (PES) filter (pore size 0.22 or 0.2 micrometer). Administration sets must be made of either polyurethane (PU), polybutadiene (PBD), PVC, PP, or PE.
- The administration set with filter **must** be primed with either 5% glucose solution or 0.9% sodium chloride solution prior to the initiation of each Rybrevant infusion.
- Do not infuse Rybrevant concomitantly in the same intravenous line with other agents.
- The diluted solution should be administered within 10 hours (including infusion time) at room temperature (15°C to 25°C) and in room light.
- Due to the frequency of IRRs at the first dose, amivantamab should be infused via a peripheral vein at Week 1 and Week 2; infusion via a central line may be administered for subsequent weeks when the risk of IRR is lower.

Disposal

This medicinal product is for single use only and any unused medicinal product that is not administered within 10 hours should be disposed of in accordance with local requirements.

ANNEX IV

CONCLUSIONS ON THE REQUEST FOR ONE-YEAR MARKETING PROTECTION PRESENTED BY THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Conclusions presented by the European Medicines Agency on:

- **one-year marketing protection**

The CHMP reviewed the data submitted by the marketing authorisation holder, taking into account the provisions of Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004, and considers that the new therapeutic indication brings significant clinical benefit in comparison with existing therapies as further explained in the European Public Assessment Report.

1.7　同種同効品一覧表

販売名	ライブリバント点滴静注 350 mg	カルボプラチン点滴静注液 50 mg「サンド」 同点滴静注液 150 mg「サンド」 同点滴静注液 450 mg「サンド」	アリムタ注射用 100 mg、同注射用 500 mg	ジオトリフ錠 20 mg、同錠 30 mg、同錠 40 mg、同錠 50 mg
一般名	アミバンタマブ（遺伝子組換え）	カルボプラチン	ペメトレキセドナトリウム水和物	アファチニブマレイン酸塩
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	サンド株式会社	日本イーライリリー株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
効能又は効果	EGFR エクソン 20 挿入変異を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌	**頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌** **以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法** **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）**	**○悪性胸膜中皮腫** **○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌**	***EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌**
添付文書改訂日	—	2020 年 3 月改訂	2022 年 6 月改訂	2020 年 3 月改訂

最新の添付文書を参照すること

販売名	タグリッソ錠 40 mg、同錠 80 mg	イレッサ錠 250	ビジンプロ錠 15 mg、同錠 45 mg	タルセバ錠 25 mg、同錠 100 mg
一般名	オシメルチニブメシル酸塩	ゲフィチニブ	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩
会社名	アストラゼネカ株式会社	アストラゼネカ株式会社	ファイザー株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	○*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 ○*EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法	*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌	*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌	○切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 ○*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌 ○治癒切除不能な肺癌
添付文書改訂日	2022 年 8 月改訂	2022 年 4 月改訂	2023 年 2 月改訂	2022 年 1 月改訂

＊＊2020年３月改訂（第15版）
＊2018年１月改訂

日本標準商品分類番号	８７４２９１

承認番号		
	50mg	21800AMX10352000
	150mg	21800AMX10359000
	450mg	21800AMX10360000
薬価収載		2006年７月
販売開始		2006年７月 ※2005年７月
効能追加		2012年３月

※旧販売名による

貯　　法：遮光、室温保存
使用期限：２年（包装に表示）

毒薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

抗悪性腫瘍剤

カルボプラチン点滴静注液50mg「サンド」
カルボプラチン点滴静注液150mg「サンド」
カルボプラチン点滴静注液450mg「サンド」

Carboplatin Intravenous Infusion 50mg・150mg・450mg [SANDOZ]

日本薬局方　カルボプラチン注射液

【警告】

⑴本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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。

⑵本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

⑴重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。］

⑵本剤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

＊⑶妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販　売　名	カルボプラチン点滴静注液50mg「サンド」	カルボプラチン点滴静注液150mg「サンド」	カルボプラチン点滴静注液450mg「サンド」
有効成分	日局　カルボプラチン		
含　量（1バイアル中）	50mg	150mg	450mg
色・剤形（又は性状）	無色～微黄色澄明の液		
容　量	5 mL	15mL	45mL
pH	5.0～7.0		
浸透圧比（日局生理食塩液に対する比）	約0.1		

【効能又は効果】

頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

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）

【用法及び用量】

1. 頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合

通常、成人にはカルボプラチンとして、１日１回300～400mg/m^2（体表面積）を投与し、少なくとも４週間休薬する。これを１クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

2. 乳癌の場合

トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、１日１回300～400mg/m^2（体表面積）を投与し、少なくとも３週間休薬する。これを１クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

3. 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の場合

⑴神経芽腫・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の場合

イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして635mg/m^2（体表面積）を１日間点滴静注又は400mg/m^2（体表面積）を２日間点滴静注し、少なくとも３～４週間休薬する。これを１クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。また、１歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。

⑵網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして560mg/m^2（体表面積）を１日間点滴静注し、少なくとも３～４週間休薬する。これを１クールとし、投与を繰り返す。

ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6mg/kgとする。

なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

4. 本剤投与時、投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
⑴乳癌患者に本剤を投与する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
⑵小児悪性固形腫瘍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では、骨髄抑制、聴器障害、腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、腎機能の指標としてGFR（Glomerular filtration rate：糸球体ろ過値）等を考慮して、投与量を選択することが望ましい。
⑶小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献（「抗がん剤報告書：カルボプラチン（小児）」等）及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴骨髄抑制のある患者［骨髄抑制を増悪させることがある。］
⑵腎障害のある患者［腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。］
⑶肝障害のある患者［代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。］
⑷感染症を合併している患者［骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。］
⑸水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある。］
⑹高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
⑺小児（「7. 小児等への投与」の項参照）
⑻長期間使用している患者［骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。］

2. 重要な基本的注意

⑴**骨髄抑制等**の重篤な副作用が起こることがあるので、適宜**臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、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では骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意すること。使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。
⑵**骨髄抑制等**の副作用が増強することがあるので、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、患者の状態を観察しながら、**減量するなど用量に注意**すること。
⑶本剤の投与にあたってはG-CSF製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。
⑷悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
⑸**感染症、出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。
⑹小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。
⑺本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分注意すること。[1)]
⑻乳癌に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：カルボプラチン（乳癌）」等）を熟読すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
放射線照射	⑴骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
	⑵胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験（マウス）で本剤による放射線感受性増加が認められている。
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤　アミノグリコシド系抗生物質等	腎障害及び聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	ともに腎障害及び聴器障害を有する。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

⑴**重大な副作用**（頻度不明）

1）**汎血球減少等の骨髄抑制：**汎血球減少、貧血（ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少）、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等適切な処置を行うこと。

2）**ショック、アナフィラキシー：**ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下、気管支痙攣等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
なお、本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向もみられる。（「10. その他の注意」の項参照）

3）**間質性肺炎：**発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎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。

＊4）**急性腎障害、ファンコニー症候群：**急性腎障害、ファンコニー症候群等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5）**肝不全、肝機能障害、黄疸：**肝不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6）**消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍：**消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍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し、適切な処置を行うこと。

7)**出血性腸炎、偽膜性大腸炎：**出血性腸炎、偽膜性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8)**麻痺性イレウス：**腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等)をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。

9)**脳梗塞、肺梗塞：**脳梗塞、肺梗塞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し、適切な処置を行うこと。

10)**血栓・塞栓症：**血栓・塞栓症(肺塞栓、脳血栓、その他の動脈又は静脈血栓症等)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し、適切な処置を行うこと。

11)**心筋梗塞、うっ血性心不全：**心筋梗塞、うっ血性心不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12)**溶血性尿毒症症候群：**血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板、赤血球等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13)**急性呼吸窮迫症候群：**急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14)**播種性血管内凝固症候群(DIC)：**播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

15)**急性膵炎：**急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。

16)**難聴：**難聴、耳鳴等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。

17)**白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)：**白質脳症(可逆性後白質脳症症候群を含む)があらわれることがあるので、歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

18)**腫瘍崩壊症候群：**腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

⑵**重大な副作用（類薬）**(頻度不明)

1)**うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲：**シスプラチンで、まれにうっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。

2)**溶血性貧血：**シスプラチンで、クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。

⑶**その他の副作用**

種　類	頻度不明
消　化　器	悪心・嘔吐[注1)]、食欲不振、下痢、口内炎、腹痛、便秘、口渇
腎　　臓	血尿、蛋白尿、乏尿
過　敏　症[注2)]	蕁麻疹、発疹、そう痒感
精神神経系	末梢神経障害(しびれ等)、頭痛、耳鳴、聴力低下、視力障害、めまい、痙攣、異常感覚、味覚異常、神経過敏、不安、不眠
肝　　臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇
循　環　器	心電図異常(期外収縮)、心悸亢進、血圧上昇、血圧低下、不整脈(頻脈、徐脈、心房細動、心房粗動、房室ブロック)
電　解　質	血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常、抗利尿ホルモン分泌異常症候群
皮　　膚	脱毛、色素沈着、爪の変色、皮膚疾患
そ　の　他	全身倦怠感、無力症、尿酸上昇、悪寒、脱水、体重減少、アルブミン低下、呼吸困難、発熱、浮腫、疼痛、潮紅、ほてり、胸部不快感、吃逆、注射部位反応(発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等)、低蛋白血症

注1)処置として制吐剤等の投与を行う。
注2)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能(骨髄機能、肝機能、腎機能等)が低下しているので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

＊⑴妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[動物実験(ラット)において催奇形性作用、胎児致死作用が報告されている。]

＊⑵パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。]

⑶授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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は、骨髄抑制、聴器障害、ファンコニー症候群等の腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、外国で、本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤と併用した場合、臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。

8. 過量投与

本剤を高用量で投与した際に、失明を含む視覚障害があらわれたとの報告がある。

9. 適用上の注意

⑴**調製時**

1)本剤は、イオウを含むアミノ酸(メチオニン及びシスチン)輸液中で分解が起こるため、これらのアミノ酸

輸液との配合を避けること。

2)本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。

3)本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。

4)本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

⑵**投与時**

1)本剤は、生理食塩液等の無機塩類(NaCl、KCl、$CaCl_2$等)を含有する輸液に混和するときは、8時間以内に投与を終了すること。

2)静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

⑶**保存時**

本剤は、光及び熱により分解するので、直射日光や高温を避けること。

10. その他の注意

⑴本剤は、シスプラチン投与で効果が認められなかった症例に対しては、有効性が認められていない。

⑵本剤は、細菌及びヒトリンパ芽球細胞に対し変異原性が認められており、また、ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている。

⑶ラットの慢性毒性試験(静脈内投与)により耳下腺及び乳腺の腺癌、前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。

⑷本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病(前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群(MDS)が発生したとの報告がある。

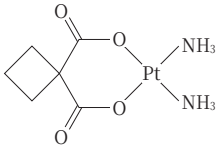
⑸本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向がみられ、特に白金製剤の投与回数が8回を超えるとその傾向は顕著となるとの報告がある。

【薬効薬理】

カルボプラチンはプラチナ系抗がん薬である。DNAと共有結合することによりDNA合成を阻害し、これに続いてアポトーシスが引き起こされることにより抗腫瘍効果を示すと考えられている。[2)]

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：カルボプラチン(Carboplatin)

化学名：(SP-4-2)-Diammine[cyclobutan-1,1-dicarboxylato(2-)-O,O']platinum

分子式：$C_6H_{12}N_2O_4Pt$

分子量：371.25

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

融　点：約200℃(分解)

【取扱い上の注意】

1. 本剤は輸液と混和した後、できるだけ速やかに使用すること。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 冷所保存では、結晶が析出することがある。

4. **安定性試験**[3)〜5)]

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、2年)の結果、カルボプラチン点滴静注液50mg「サンド」、カルボプラチン点滴静注液150mg「サンド」及びカルボプラチン点滴静注液450mg「サンド」は通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。

【包　　装】

カルボプラチン点滴静注液 50mg「サンド」：5バイアル
カルボプラチン点滴静注液150mg「サンド」：1バイアル
カルボプラチン点滴静注液450mg「サンド」：1バイアル

【主要文献】

1)F. Pein et al.：J. Clin. Oncol. 12(5), 931(1994)

2)第十七改正日本薬局方解説書(廣川書店)　C-1333(2016)

3)カルボプラチン点滴静注液50mg「サンド」の安定性試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)

4)カルボプラチン点滴静注液150mg「サンド」の安定性試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)

5)カルボプラチン点滴静注液450mg「サンド」の安定性試験に関する資料(サンド株式会社社内資料)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

サンド株式会社　カスタマーケアグループ
〒105-6333　東京都港区虎ノ門1-23-1
フリーコール 0120-982-001
FAX 03-6257-3633

＊＊製造販売
サンド株式会社
東京都港区虎ノ門1−23−1
URL:http://www.sandoz.jp/

Q00100

2022年6月改訂（第1版）

貯　　法:室温保存
有効期間:3年

日本標準商品分類番号
87 4229

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤
注射用ペメトレキセドナトリウム水和物

アリムタ®注射用 100mg
アリムタ®注射用 500mg

Alimta® Injection

劇薬
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	100mg	500mg
承認番号	22100AMX00807	21900AMX00002
販売開始	2009年9月	2007年1月

1.警告

1.1 本剤を含むがん化学療法に際しては、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。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミンB_{12}の投与のもとに本剤を投与すること。［7.1参照］

1.3 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。［9.2参照］

1.4 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、体腔液の排出を検討すること。他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。［9.1.3参照］

1.5 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.3参照］

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 高度な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。］

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3.組成・性状

3.1 組成

販売名	アリムタ注射用100mg	アリムタ注射用500mg
有効成分	1バイアル中 ペメトレキセドナトリウム水和物151.7mg (ペメトレキセドとして108.5mg)	1バイアル中 ペメトレキセドナトリウム水和物713mg (ペメトレキセドとして510mg)
添加剤	D-マンニトール 106.4mg pH調節剤 適量	D-マンニトール 500mg pH調節剤 適量

3.2 製剤の性状

販売名	アリムタ注射用100mg	アリムタ注射用500mg
性状・剤形	白色～淡黄白色の凍結乾燥塊又は粉末(注射剤)	
pH	6.6～7.8 25mg/mL(生理食塩液)	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1 1mg/mL(生理食塩液)	約1 5mg/mL(生理食塩液)

4.効能又は効果

○悪性胸膜中皮腫
○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

〈効能共通〉

5.1 術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈悪性胸膜中皮腫〉

5.2 がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.3 扁平上皮癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。[17.1.5参照]

6.用法及び用量

〈悪性胸膜中皮腫〉

シスプラチンとの併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回500mg/m^2（体表面積）を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7.用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、以下のように葉酸及びビタミンB_{12}を投与すること。

・葉酸:本剤初回投与の7日以上前から葉酸として1日1回0.5mgを連日経口投与する。なお、本剤の投与を中止又は終了する場合には、本剤最終投与日から22日目まで可能な限り葉酸を投与する。
・ビタミンB_{12}:本剤初回投与の少なくとも7日前に、ビタミンB_{12}として1回1mgを筋肉内投与する。その後、本剤投与期間中及び投与中止後22日目まで9週ごと（3コースごと）に1回投与する。［1.2参照］

7.2 欧米の添付文書中には、次表の減量基準の記載がある。
減量に関する推奨事項-次回のコース開始時の用量調節は、前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基づき決定すること。回復に十分な時間をかけるために投与を延期してもよい。回復時には、表1、2、3のガイドラインに従い再投与を行うこと。これらは本剤を単剤又はシスプラチンとの併用で使用する際いずれにも適用する。

表1）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-血液毒性

	本剤及びシスプラチンの用量 (mg/m^2)
最低好中球数<500/mm^3及び最低血小板数≧50,000/mm^3	前回の用量の75%
最低好中球数に関わらず最低血小板数<50,000/mm^3	前回の用量の75%
最低好中球数に関わらず出血を伴う最低血小板数<50,000/mm^3	前回の用量の50%

患者にグレード3以上の非血液毒性が発現した場合には、投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控えること。投与再開は表2のガイドラインに従うこと。

表2）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-非血液毒性注1）,注2）

	本剤の用量(mg/m^2)	シスプラチンの用量 (mg/m^2)
粘膜炎を除くグレード3又は4の毒性	前回の用量の75%	前回の用量の75%
入院を要する下痢(グレードは問わない)又はグレード3若しくは4の下痢	前回の用量の75%	前回の用量の75%
グレード3又は4の粘膜炎	前回の用量の50%	前回の用量の100%

注1）米国国立癌研究所共通毒性規準（CTC）

注2）神経毒性を除く

神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表3に示す。グレード3又は4の神経毒性が認められた場合には投与を中止すること。

表3）本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-神経毒性

CTCグレード	本剤の用量(mg/m^2)	シスプラチンの用量 (mg/m^2)
0～1	前回の用量の100%	前回の用量の100%
2	前回の用量の100%	前回の用量の50%

2回の減量後にグレード3若しくは4の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合又はグレード3若しくは4の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤の投与を中止すること。

〈悪性胸膜中皮腫〉

7.3 シスプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。なお、シスプラチンは本剤投与30分後に75mg/m^2（体表面積）を投与し、投与に際しては、シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置等を行うこと。

7.4 本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

8.重要な基本的注意

8.1 発疹が高頻度に起こるので、発疹の発現及び重症化を軽減するため、副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること。[17.1.1-17.1.5参照]

8.2 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。[9.1.1、11.1.1参照]

8.3 間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[1.5、9.1.2、11.1.3参照]

8.4 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、本剤投与前に患者の腎機能を確認すること。[9.2.1参照]

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 骨髄抑制のある患者

［8.2参照］

9.1.2 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

［8.3参照］

9.1.3 胸水又は腹水が認められる患者

多量の体腔液が認められる患者では、本剤投与前に体腔液の排出を検討すること。胸水、腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが、他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されている。[1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

本剤は主として腎より排泄される。腎機能障害の程度に応じて本剤の血中濃度の増加が認められている。クレアチニンクリアランスが45mL/min未満の患者は臨床試験では除外されている。[1.3参照]

9.2.1 重度の腎機能障害患者

［8.4参照］

9.3 肝機能障害患者

臨床試験では除外されている。

9.4 生殖能を有する者

生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。動物実験で雄性生殖器に対する影響（マウス:精子形成能の低下あるいは精細管変性、イヌ:精細管上皮の変性あるいは壊死）が報告されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。[2.3参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁中への移行については不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10.相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性抗炎症剤 イブプロフェン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が知られており、本剤においてもクリアランスの低下が認められている。
腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤 プロベネシド、ペニシリン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で腎排泄を競合的に阻害することが知られており、本剤のクリアランスを遅延させるおそれがある。
抗悪性腫瘍剤	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察すること。	ともに骨髄機能抑制作用を有する。

11.副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

白血球減少（71.6%）、好中球減少（64.4%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、リンパ球減少（51.1%）、血小板減少（46.2%）、貧血、発熱性好中球減少、汎血球減少症があらわれることがある。［8.2参照］

11.1.2 感染症

敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.3 間質性肺炎（3.6%）

肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。［8.3参照］

11.1.4 ショック、アナフィラキシー

呼吸困難、喘鳴、血圧低下、発疹、発赤、そう痒感等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 重度の下痢（1.3%）

11.1.6 脱水（1.3%）

異常が認められた場合には、減量、休薬、補液、電解質投与等適切な処置を行うこと。

11.1.7 腎不全

クレアチニン上昇（7.1%）、腎不全、クレアチニンクリアランス低下があらわれることがある。

11.1.8 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

11.2 その他の副作用

副作用分類	20%以上	5～20%	5%未満	頻度不明
内分泌系		血糖値上昇	尿糖陽性	
精神神経系		頭痛、めまい、感覚神経障害	味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、傾眠、運動神経障害	
眼			眼脂、流涙増加、眼球乾燥、結膜炎	
循環器			血圧上昇、心嚢液貯留、動悸、不整脈	
血管障害		ほてり	潮紅	
呼吸器			しゃっくり、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏、呼吸困難、胸水、低酸素症	
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐	便秘、下痢、口内炎・咽頭粘膜炎、消化不良	口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎、食道炎	大腸炎
肝臓	ＡＳＴ上昇、ALT上昇、血中LDH上昇、血中Al-P上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP上昇	尿中ウロビリン陽性	
皮膚	発疹	そう痒症	色素沈着、脱毛症、多形紅斑、蕁麻疹	
腎臓		アルブミン低下、電解質異常、尿潜血陽性、蛋白尿、総蛋白減少、BUN上昇	総蛋白増加	
その他	倦怠感、発熱、CRP上昇	疲労、体重減少、熱感、白血球増多、好中球増多、血小板増多、浮腫	関節痛、感冒様症状、顔面浮腫、眼瞼浮腫、悪寒、鼻出血、肺炎、単球増多、胸痛、アレルギー反応/過敏症	放射線照射リコール反応、溶血性貧血

13. 過量投与

13.1 症状

主な症状は、骨髄抑制（好中球減少、血小板減少、貧血）、粘膜炎及び発疹である。また、感染及び下痢があらわれることがある。

13.2 処置

症状に応じた支持療法を行う他、ホリナートカルシウムによる処置を検討すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.1.2 本剤の溶解及び希釈には日局生理食塩液のみを使用すること。カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので、乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避けること。また、他剤との混注を行わないこと。

14.1.3 本剤1バイアルに日局生理食塩液を、アリムタ注射用100mgの場合4.2mL、アリムタ注射用500mgの場合20mLを注入して十分に溶解する。溶解後のペメトレキセド濃度は25mg/mL（実測値）である。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り、日局生理食塩液に混和して100mLとして用いる。

14.1.4 溶解後は速やかに投与すること。保存する場合は冷蔵（2～8℃）にて保存し、24時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

遺伝毒性試験のうち、マウス小核試験において、陽性の結果が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 血漿中濃度

各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300～1,200mg/m^2[注]の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。血漿中濃度は点滴終了直後が最も高く、その後速やかに消失し、消失半減期は2.74時間（範囲:2.28～3.62時間）であった。このときの血漿クリアランスは61.4～109mL/min、定常状態分布容積は10.6～14.8Lであった。第1コース及び第2コース間で血漿中濃度に差は認められなかった[1]。

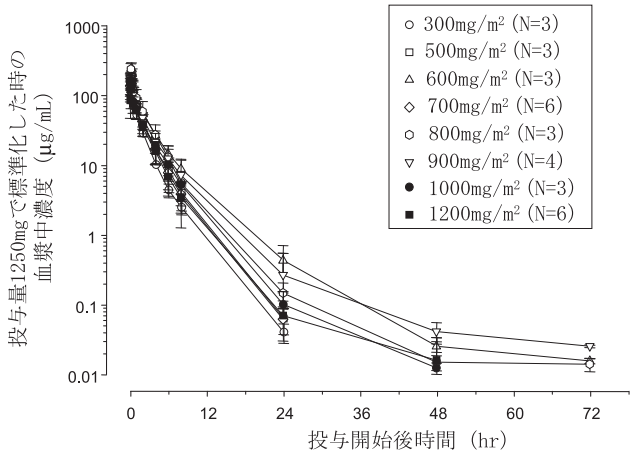


図1）ペメトレキセド投与後の血漿中濃度推移（平均±標準偏差）

16.3 分布

16.3.1 組織分布

（参考）

マウスに^{14}C標識体20mg/kgを単回静注したとき、肺等の広範な臓器・組織に速やかに分布した。投与1時間後には、尿、胆のう内胆汁、糞、腸内容物、腎臓及び肝臓に比較的高い放射活性が検出され、本剤が投与後速やかに尿中及び胆汁中に排泄されることが示唆された[2]。

16.3.2 蛋白結合率

本剤のヒト蛋白結合率は約81%であった。また、本剤のヒト蛋白結合率は腎機能障害による影響をほとんど受けなかった[3]（*in vitro*）。

16.4 代謝

本剤は主として尿中へ未変化体として排泄されることから[1]、代謝をほとんど受けないと推察された。

16.5 排泄

各種悪性腫瘍患者31例に本剤を300～1,200mg/m^2[注]の用量範囲で21日ごとに10分間点滴静注した。本剤は点滴静注後24時間以内に、その大部分が主に尿中へ未変化体として排泄され、投与後72時間までの累積尿中未変化体排泄率は75.2%（64.5～82.7%）であった[1]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1腎機能障害患者

日本人患者31例と外国人患者412例の統合解析により、本剤の薬物動態に与える腎機能の影響を評価した。日本人の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス45mL/min）に本剤500mg/m^{2}を投与した場合、腎機能が正常な患者（クレアチニンクリアランス90mL/min）に比較して、本剤の血漿クリアランスが32%低く、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）が48%増大すると予測された[4]。

16.7 薬物相互作用

葉酸とビタミンB_{12}の併用は、本剤の単剤投与時、あるいはシスプラチンとの併用投与時とも本剤の血漿クリアランスに影響を与えないことが示された。また、本剤とシスプラチンは互いの薬物動態に影響を及ぼさないことが明らかとなった[5]（外国人データ）。

注）本剤の承認された1回用量は、500mg/m^2（体表面積）である。

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性胸膜中皮腫〉

17.1.1国内第 I/II相試験

悪性胸膜中皮腫患者を対象に国内で実施した併用投与第I/II相試験[注19]において、本剤500mg/m^{2}及びシスプラチン75mg/m^{2}を投与された症例の奏効率は36.8%（19例中PR7例）であった。

本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例25例中1例に認められた。安全性評価対象25例中に認められた主な副作用は、悪心（96.0%）、ヘモグロビン減少（96.0%）、食欲不振（88.0%）、好中球減少（84.0%）、赤血球減少（84.0%）、白血球減少（80.0%）、嘔吐（72.0%）、リンパ球減少（64.0%）、倦怠感（56.0%）、血中尿素増加（52.0%）であった。[8.1参照]

17.1.2化学療法未治療患者を対象とした外国第 III相試験

悪性胸膜中皮腫患者（化学療法未治療）を対象に米国ほか20ヵ国で実施された第III相試験[注19]における、本剤500mg/m^{2}及びシスプラチン併用投与群75mg/m^{2}及びシスプラチン75mg/m^{2}単独投与群（未承認）[注1]の成績は、次表のとおりであった[6]。なお、本試験は優越性を検証することを主要目的として実施した。

表1）外国第III相試験における悪性胸膜中皮腫患者に対する効果

	本剤及びシスプラチン併用投与群	シスプラチン単独投与群[注1]
N[注2]	226	222
生存期間中央値（月）	12.1	9.3
	p値=0.020[注3]	

注1）シスプラチン単独投与群（未承認）:21日を1コースとして第1日目に、シスプラチン75mg/m^{2}を投与

注2）薬剤を投与された症例（葉酸、ビタミンB_{12}の併用なし症例を含む）

注3）ログランク検定（優越性に関する検定）

本剤とシスプラチンの併用投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中3例に認められ、いずれも葉酸及びビタミンB_{12}が併用投与されていない症例であった。安全性評価対象168例（葉酸及びビタミンB_{12}併用群）中に認められた主な副作用は、悪心（82.1%）、嘔吐（56.5%）、好中球減少（56.0%）、白血球減少（53.0%）、疲労（47.6%）、ヘモグロビン減少（26.2%）、血小板減少（23.2%）、口内炎（23.2%）、食欲不振（20.2%）であった。[8.1参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.3化学療法既治療患者を対象とした国内第 II相試験

非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に国内で実施した第II相試験[注19]において、本剤500mg/m^{2}を投与された症例の奏効率は18.5%（108例中PR20例）であった。本剤（500mg/m^{2}又は1,000mg/m^2[注4]投与）との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例226例中1例に認められた。安全性評価対象225例中に認められた主な副作用は、AST上昇（76.9%）、発疹（73.8%）、白血球減少（71.6%）、ALT上昇（71.6%）、好中球減少（64.4%）、食欲不振（56.9%）、ヘモグロビン減少（54.2%）、悪心（53.8%）、LDH上昇（52.0%）、リンパ球減少（51.1%）であった。[8.1参照]

注4）本剤の承認された1回用量は、500mg/m^2（体表面積）である。

17.1.4化学療法未治療患者を対象とした外国第 III相試験

非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）を対象に米国ほか26ヵ国で実施された第III相試験[注19]における、本剤500mg/m^{2}及びシスプラチン75mg/m^{2}併用投与群とゲムシタビン1250mg/m^{2}及びシスプラチン75mg/m^{2}併用投与群の成績は、次表及び図のとおりであった[7]。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施した。

表2）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する効果

	本剤及びシスプラチン併用投与群[注5]	ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群[注6]
N[注7]	862	863
生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	10.3 (9.8-11.2)	10.3 (9.6-10.9)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.94(0.84-1.05)[注8] p値<0.0001[注9]	

注5）本剤及びシスプラチン併用投与群:21日を1コースとして第1日目に、本剤500mg/m^{2}及びシスプラチン75mg/m^{2}を投与

注6）ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群:21日を1コースとして第1日目、8日目に、ゲムシタビン1250mg/m^{2}及び第1日目にシスプラチン75mg/m^{2}を投与

注7）すべての無作為割付された症例

注8）共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比

注9）ワルド検定（非劣性に関する検定）

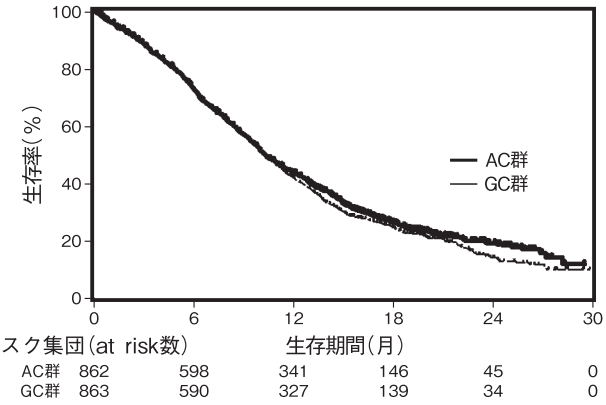


図1）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する生存率の推移
AC群:本剤及びシスプラチン併用投与群
GC群:ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す[8]。

表3）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別の効果

組織型別部分集団	生存期間中央値(月)(95%信頼区間) 本剤及びシスプラチン併用投与群		ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群		ハザード比[注10),注11)](95%信頼区間)
扁平上皮癌 (N=473)	9.4 (8.4-10.2)	N=244	10.8 (9.5-12.1)	N=229	1.23 (1.00-1.51)
腺癌 (N=847)	12.6 (10.7-13.6)	N=436	10.9 (10.2-11.9)	N=411	0.84 (0.71-0.99)
大細胞癌 (N=153)	10.4 (8.6-14.1)	N=76	6.7 (5.5-9.0)	N=77	0.67 (0.48-0.96)
その他[注12] (N=252)	8.6 (6.8-10.2)	N=106	9.2 (8.1-10.6)	N=146	1.08 (0.81-1.45)

注10）ハザード比が1を下回る場合は本剤及びシスプラチン群がゲムシタビン及びシスプラチン群に比較して生存期間が長いことを示す

注11）共変量としてECOG PS、性、病期、病理学的診断方法を用い調整したハザード比

注12）その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

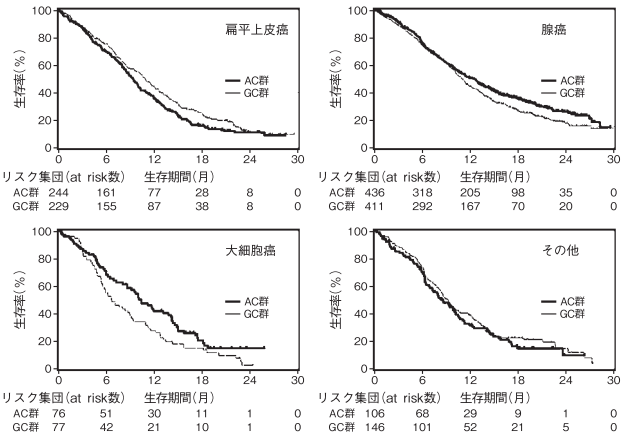


図2）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法未治療）に対する組織型別生存率の推移
AC群:本剤及びシスプラチン併用投与群
GC群:ゲムシタビン及びシスプラチン併用投与群

本剤とシスプラチンの併用群839例において、本治療との因果関係を否定できない有害事象は、悪心（56.1%）、嘔吐（39.7%）、ヘモグロビン減少（33.0%）、疲労（42.7%）、好中球減少症（29.0%）であった。[8.1参照]

17.1.5化学療法既治療患者を対象とした外国第 III相試験

非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）を対象に米国ほか23ヵ国で実施された第III相試験[注19]における、本剤500mg/m^{2}投与群及びドセタキセル75mg/m^{2}投与群[注13]の成績は、次表及び図のとおりであった[9]。なお、本試験は非劣性を検証することを主要目的として実施した。

表4）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する効果

	本剤投与群	ドセタキセル投与群[注13)]
N[注14)]	283	288
生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	8.3 (7.0-9.4)	7.9 (6.3-9.2)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.99(0.82-1.20) p値=0.251[注15)]	

注13）ドセタキセル投与群:21日を1コースとして第1日目に、ドセタキセル75mg/m^{2}を投与

注14）すべての無作為割付された症例

注15）ワルド検定（非劣性に関する検定）

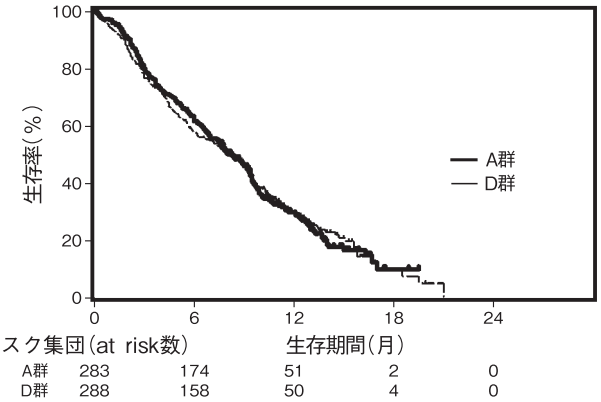


図3）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する生存率の推移
A群:本剤投与群
D群:ドセタキセル投与群

本試験における組織型別の部分集団解析の結果を以下の表及び図に示す[8)]。

表5）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別の効果

組織型別 部分集団	生存期間中央値(月) (95%信頼区間)				ハザード比[注16),注17)] (95%信頼区間)
	本剤投与群		ドセタキセル群		
扁平上皮癌 (N=172)	6.2 (4.9-8.0)	N=78	7.4 (5.6-9.5)	N=94	1.56 (1.08-2.26)
腺癌 (N=301)	9.0 (7.6-9.6)	N=158	9.2 (7.5-11.3)	N=143	0.92 (0.69-1.22)
大細胞癌 (N=47)	12.8 (5.8-14.0)	N=18	4.5 (2.3-9.1)	N=29	0.27 (0.11-0.63)
その他[注18)] (N=51)	9.4 (6.0-10.1)	N=29	7.9 (4.0-8.9)	N=22	0.57 (0.27-1.20)

注16）ハザード比が1を下回る場合は本剤投与群がドセタキセル群に比較して生存期間が長いことを示す

注17）共変量としてECOG PS、前化学療法からの期間、性、病期を用い調整したハザード比

注18）その他は、一次診断が扁平上皮癌、腺癌及び大細胞癌のいずれに分類されるのか明らかでなかった症例等を含む

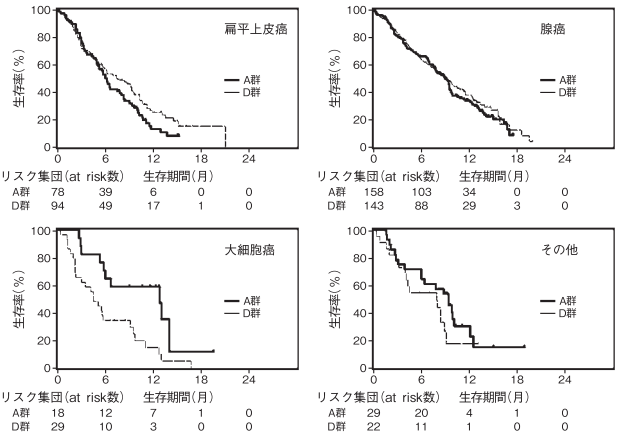


図4）外国第III相試験における非小細胞肺癌患者（化学療法既治療）に対する組織型別生存率の推移
A群:本剤投与群
D群:ドセタキセル投与群

本剤単独投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例265例中3例に認められた。安全性評価対象265例中に認められた主な副作用は、疲労（34.0%）、悪心（30.9%）、食欲不振（21.9%）であった。[5.3、8.1参照]

注19）発疹の発現及び重症化を軽減するため、外国臨床試験では、本剤投与の前日から投与の翌日までの3日間、デキサメタゾンを1回4mg、1日2回経口投与した。また、国内臨床試験では、発疹が発現した症例に限り、次回の本剤投与時から外国臨床試験の用法・用量を参考にデキサメタゾン等の副腎皮質ホルモン剤の投与を可能とした。[8.1参照]

18.薬効薬理

18.1 作用機序

ペメトレキセドは、複数の葉酸代謝酵素を同時に阻害することによりDNA合成を阻害して抗腫瘍効果を発揮する。本剤は細胞内に取り込まれた後にポリグルタミン酸化を受け[10),11)]、チミジル酸シンターゼ（TS）、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）、グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ（GARFT）などを阻害する[12)]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*試験

本剤はヒト中皮腫細胞に対して抗腫瘍活性を示し[13)]、更にシスプラチンとの併用で抗腫瘍効果の増強がみられた。また、各種ヒト由来非小細胞肺癌株（細気管支肺胞上皮癌、腺癌、大細胞肺癌、扁平上皮癌）に対しても濃度に依存して腫瘍増殖抑制作用を示した[14)]。

18.2.2 *In vivo*試験

本剤は、腹側皮下にヒト由来非小細胞肺癌（H2122腺癌）を移植した異所移植ヌードマウスの腫瘍増殖を有意に抑制した。また、同細胞株を左肺に移植した同所移植ヌードラットにおいて延命作用を示した[14)]。

19.有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:ペメトレキセドナトリウム水和物（Pemetrexed Sodium Hydrate）[JAN]

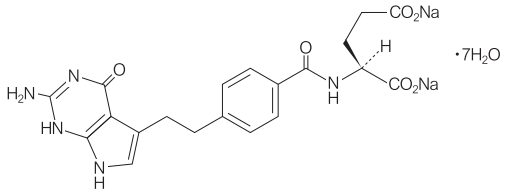
化　学　名:Disodium *N*-{4-[2-(2-amino-4-oxo-4,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl}-L-glutamate heptahydrate

分　子　式:$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 7H_2O$

分　子　量:597.48

性　　状:白色の粉末又は塊である。
水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

化学構造式:



22.包装

〈アリムタ注射用100mg〉
1バイアル
〈アリムタ注射用500mg〉
1バイアル

23.主要文献

1）Nakagawa K, et al.: Br. J. Cancer. 2006; 95: 677-682
2）Chay S. H, et al.: Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 1998; 39: 524-525
3）社内資料: ヒト血漿における*in vitro* 蛋白結合率(2007年1月4日承認、CTD 2.7.2.3.1.2)
4）社内資料: クリアランスと腎機能との関連(2007年1月4日承認、CTD 2.7.2.3.4.1.4)
5）社内資料: 薬物動態学的相互作用(2007年1月4日承認、CTD 2.7.2.3.5.2.2、2.7.2.3.3.1)
6）Vogelzang N. J, et al.: J. Clin. Oncol. 2003; 21: 2636-2644
7）Scagliotti G. V, et al.: J. Clin. Oncol. 2008; 26: 3543-3551
8）Scagliotti G. V, et al.: The Oncologist. 2009; 14: 253-263
9）Hanna N, et al.: J. Clin. Oncol. 2004; 22: 1589-1597
10）Habeck L. L, et al.: Mol. Pharmacol. 1995; 48: 326-333
11）Zhao R, et al.: Clin. Cancer Res. 2000; 6: 3687-3695
12）Shih C, et al.: Cancer Res. 1997; 57: 1116-1123
13）Britten C. D, et al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 1999; 44: 105-110
14）Chan D. C, et al.: Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 2006; 47: 1278

24.文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

26.製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

®:登録商標

2020年3月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

	錠20mg	錠30mg	錠40mg	錠50mg
承認番号	22600AMX00017000	22600AMX00018000	22600AMX00019000	22600AMX00020000
販売開始	2014年5月			

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤
アファチニブマレイン酸塩製剤
劇薬、処方箋医薬品[注)]

ジオトリフ®錠20mg
ジオトリフ®錠30mg
ジオトリフ®錠40mg
ジオトリフ®錠50mg
Giotrif®Tablets 20mg・30mg・40mg・50mg

Boehringer Ingelheim

®＝登録商標

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤は、緊急時に十分に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、添付文書を参照して、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本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分に説明し、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には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。［8.1、9.1.1、11.1.1参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

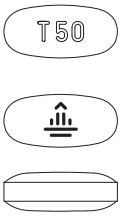
3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ジオトリフ錠20mg	ジオトリフ錠30mg	ジオトリフ錠40mg	ジオトリフ錠50mg
有効成分	アファチニブマレイン酸塩29.56mg（アファチニブとして20mg）	アファチニブマレイン酸塩44.34mg（アファチニブとして30mg）	アファチニブマレイン酸塩59.12mg（アファチニブとして40mg）	アファチニブマレイン酸塩73.9mg（アファチニブとして50mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、タルク、ポリソルベート80	乳糖水和物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、タルク、青色2号アルミニウムレーキ、ポリソルベート80		

3.2 製剤の性状

販売名	ジオトリフ錠20mg	ジオトリフ錠30mg	ジオトリフ錠40mg	ジオトリフ錠50mg
剤形	白色～わずかに帯黄白色のフィルムコート錠	濃青色のフィルムコート錠	淡青色のフィルムコート錠	濃青色のフィルムコート錠

外形				
直径	約8.1mm	約9.1mm	約10.1mm	長径約15.1mm 短径約7.1mm
厚さ	約3.6mm	約4.1mm	約4.5mm	約5.2mm
重さ	約185mg	約277mg	約368mg	約460mg
識別コード	T20	T30	T40	T50

4．効能又は効果

***EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌**

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 *EGFR*遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR*遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。

5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 がん化学療法歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

6．用法及び用量

通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 副作用が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮し、休薬、減量又は中止すること。

副作用のグレード[注1)]	休薬及び減量基準
グレード1又は2	同一投与量を継続
グレード2（症状が持続的[注2)]又は忍容できない場合）若しくはグレード3以上	症状がグレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量から10mg減量して再開する[注3)、4)]。

注1）グレードはNCI-CTCAE 3.0版による。
注2）48時間を超える下痢又は7日間を超える皮膚障害
注3）1日1回20mg投与で忍容性が認められない場合は、投与中止を考慮すること。
注4）一旦減量した後は、増量を行わないこと。

7.2 1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。

7.3 食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後3時間までの間の服用は避けること。[16.2.1参照]

7.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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。また、必要に応じて動脈血酸素分圧(PaO_2)、動脈血酸素飽和度(SpO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差($A\text{-}aDO_2$)、肺拡散能力(DL_{CO})等の検査を行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.4参照]

8.3 重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率の変動を含む)を十分に観察すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.5参照]

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

間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

9.1.3 左室駆出率が低下している患者

症状が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2、11.1.4、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[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。動物実験で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少並びに着床後胚損失の増加(ラット)、胎児体重の減少、矮小児、四肢の弯曲、大動脈弓及び右又は左頚動脈における過剰血管並びに矮小精巣等の変異(ウサギ)が認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験で乳汁中へ移行することが認められている(ラット)。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白(P-gp)の基質である。また、*in vitro*試験において、本剤は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質であること、及び本剤の代謝への肝薬物代謝酵素P-450の関与は低いことが示唆された。[16.4、16.5.2参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gp阻害剤 リトナビル、イトラコナゾール、ベラパミル等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が高まるおそれがあることから、P-gp阻害剤と併用する場合は、本剤投与と同時又は本剤投与後に投与すること。	本剤はP-gpの基質であり、本剤服用前にP-gp阻害剤を投与すると、併用により本剤の血中濃度が上昇することがある。
P-gp誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤はP-gpの基質であり、併用により本剤の血中濃度が低下することがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患(1.3%)

間質性肺疾患(間質性肺炎、肺浸潤、肺臓炎、急性呼吸窮迫症候群、アレルギー性胞隔炎等)があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重度の下痢(14.4%)

重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎不全に至った症例も報告されている。止瀉薬(ロペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行うこと。[7.1参照]

11.1.3 重度の皮膚障害(16.6%)

重度の発疹、ざ瘡等があらわれることがある。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。[7.1参照]

11.1.4 肝不全(頻度不明)**、肝機能障害**(2.2%)

ALT、AST、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[7.1、8.2、9.3.1参照]

11.1.5 心障害(0.4%)

左室駆出率低下があらわれ、心不全等の重篤な心障害があらわれることがある。[7.1、8.3、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.6 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(頻度不明)**、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)**(頻度不明)**、多形紅斑**(頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがある。[7.1参照]

11.1.7 消化管潰瘍(0.4%)**、消化管出血**(頻度不明)

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行うこと。[7.1参照]

11.1.8 急性膵炎(頻度不明)

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には投与を中止すること。[7.1参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害[注1)]	全身性発疹・斑状丘疹性及び紅斑性皮疹(55.5%)、爪囲炎(56.8%)、皮膚乾燥(29.3%)、ざ瘡(20.5%)、そう痒症(19.2%)、ざ瘡様皮膚炎(13.1%)、脱毛症(10.0%)	爪の障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱、皮膚亀裂、皮膚色素過剰、皮膚潰瘍、多毛症、紅斑	過角化、ひび・あかぎれ、膿痂疹、嵌入爪、色素沈着障害	脂漏性皮膚炎、後天性魚鱗癬
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、背部痛、筋肉痛	筋力低下、シェーグレン症候群、開口障害	肋骨痛、肩痛

	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明
神経系障害		味覚異常、頭痛、感覚鈍麻	末梢性感覚ニューロパチー、振戦	
眼障害[注2)]		結膜炎、眼乾燥、角膜炎、眼瞼炎、霧視、眼脂、白内障	眼瞼障害、睫毛乱生、硝子体剥離、結膜出血、角膜びらん、後天性涙腺炎、虹彩毛様体炎、網膜変性	眼痛
耳及び迷路障害			耳鳴	
精神障害		不眠症	激越	不安
胃腸障害	下痢(80.8%)、口内炎(38.4%)、悪心(17.9%)、嘔吐(17.0%)、口唇炎(12.2%)	口内乾燥、消化不良、腹痛、便秘、胃炎、腹部膨満、上腹部痛、肛門周囲痛、腹部不快感	歯肉炎、口唇乾燥、肛門の炎症、痔核、心窩部不快感、舌炎、口唇症	口唇腫脹、食道炎、腸炎、小腸炎、大腸炎、肛門周囲炎
生殖系及び乳房障害				萎縮性外陰膣炎
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.5%)	低カリウム血症、脱水	低ナトリウム血症、高尿酸血症	
心臓障害				上室性期外収縮
血管障害		高血圧	ほてり	低血圧、血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血(13.1%)	鼻の炎症、鼻漏、鼻乾燥、口腔咽頭痛	発声障害、鼻閉、湿性咳嗽、しゃっくり	口腔咽頭不快感
腎及び尿路障害		蛋白尿	血尿、尿中血陽性	腎機能障害、排尿困難
感染症及び寄生虫症		感染症(皮膚、尿路、鼻、咽頭、気管支、耳、爪)、毛包炎、膀胱炎、蜂巣炎、真菌感染症(皮膚、足部)、帯状疱疹	ウイルス感染、鼓膜炎、敗血症	
血液及びリンパ系障害		貧血、白血球減少症、好中球減少症	リンパ球減少症、鉄欠乏性貧血	好酸球増加症
一般・全身障害及び投与部位の状態	粘膜の炎症(28.8%)、疲労(13.5%)	発熱、末梢性浮腫、浮腫	炎症、顔面浮腫、胸部不快感、倦怠感、粘膜乾燥、粘膜障害	悪寒
臨床検査	肝機能検査値異常(AST、ALT上昇等)(14.0%)、体重減少(10.5%)	血中アルカリホスファターゼ増加	血中クレアチニン増加、アミラーゼ増加、CK上昇、血中ビリルビン増加、トロポニンT増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少、心電図T波逆転	尿中白血球陽性、血中尿素増加、血中乳酸脱水素酵素増加、CK-MB上昇
傷害、中毒及び処置合併			挫傷	創し開

注1)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。
注2)直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。[20.参照]

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験において、陽性が認められているが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、Mutaマウスを用いた遺伝子突然変異試験並びにラットを用いた小核試験及びコメットアッセイでは陰性であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人非小細胞肺癌患者12例に本剤20、40、50mgを空腹時(服薬前2時間及び服薬後1時間は絶食)単回経口投与若しくは1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ及び血漿中未変化体濃度推移を以下に示す。$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、本剤20～50mgの範囲で用量比をわずかに上回って増加する。投与開始後8日目には定常状態に到達していると考えられ[1)]、本剤の累積係数は$AUC_{0-\infty}$では2.8、C_{max}では2.1であった。

表　本剤経口投与後のアファチニブの薬物動態パラメータ

単回投与				反復投与			
幾何平均値(% gCV)[a)]	20mg N=3	40mg N=3	50mg N=6	幾何平均値(% gCV)[a)]	20mg N=3	40mg N=3	50mg N=5
AUC_{0-24} [ng・h/mL]	147 (84.5)	299[c)] (6.01)	539 (59.0)	$AUC_{\tau,ss}$[d)] [ng・h/mL]	409 (16.5)	1240 (9.73)	1010 (71.5)
C_{max} [ng/mL]	12.4 (101)	18.9 (45.8)	44.4 (60.6)	$C_{max,ss}$ [ng/mL]	26.9 (24.9)	83.3 (30.1)	66.8 (71.6)
t_{max}[b)] [h]	3.87 (3.00-4.98)	4.05 (2.00-8.95)	3.00 (2.02-4.95)	$t_{max,ss}$[b)] [h]	3.97 (2.92-4.95)	2.97 (1.98-4.02)	3.00 (0.983-5.03)
$t_{1/2}$ [h]	21.3 (63.1)	37.9[c)] (24.9)	14.8 (20.0)	$t_{1/2,ss}$ [h]	38.5 (14.4)	40.4 (11.9)	33.5 (22.2)

a)gCVは幾何変動係数を表す
b)中央値(最小値－最大値)
c)N=2
d)τは24時間、ssは定常状態のパラメータを表す

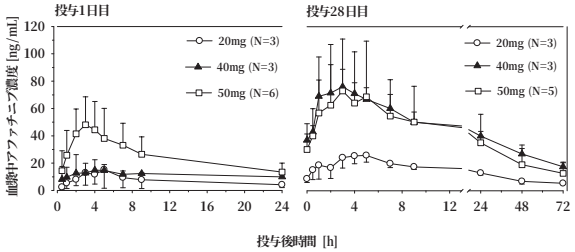


図　本剤経口投与後の血漿中アファチニブ濃度推移(算術平均±SD)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

固形癌患者に本剤40mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ39及び50%低下した[2]（外国人データ）。［7.3参照］

16.3 分布

ヒトにおける*in vitro*血漿蛋白結合率は95%であった[3]。本剤はヒト血清アルブミン及びα1-酸性糖蛋白（AAG）と結合し、AAGとの結合は蛋白質濃度に依存していた[4]。また、ヒト*in vitro*における^{14}C標識アファチニブの血球移行（C_c/C_p）は、1.02～2.21であった[3]。

16.4 代謝

アファチニブは*in vivo*において酵素を介する酸化的代謝はほとんど受けず、血漿中の主要な代謝物は蛋白質との共有結合付加体であった[5]。［10.参照］

16.5 排泄

16.5.1 ^{14}C標識アファチニブ15mg[注]溶液を健康成人に経口投与したとき、投与放射能の85.4%が糞便中に、4.3%が尿中に排泄された[6]。回収された放射能の約88%（糞便中：85.6%、尿中：2.5%）が未変化体であった[5]。（外国人データ）

16.5.2 *In vitro*において本剤はP-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であることが示唆されている[7)～9)]。［10.参照］

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

中等度並びに重度腎機能障害被験者（各8例）に本剤40mgを単回投与した場合、腎機能正常被験者（各比較対象群に対してそれぞれ8例）に比べて中等度腎機能障害（eGFR：30～59mL/min/1.73m^2）を有する群では$AUC_{0\text{-last}}$は22.2%（90% CI：95.7、156.0）、C_{max}は1.2%（90% CI：72.9、140.3）の上昇が認められ、重度腎機能障害（eGFR：15～29mL/min/1.73m^2）を有する群では、$AUC_{0\text{-last}}$は50.0%（90% CI：105.3、213.7）、C_{max}は21.7%（90% CI：90.8、163.2）の上昇が認められた（外国人データ）。［9.2.1参照］

また、本剤単独投与を受けた癌患者927例（血漿中アファチニブ濃度4460時点）を対象に母集団薬物動態解析を実施し、内因性要因及び外因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した[10),11)]。癌患者927例のうち、軽度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス50mL/min以上80mL/min以下）は528例（2051時点）、中等度の腎機能障害患者（30mL/min以上50mL/min未満）は161例（554時点）、重度の腎障害患者（30mL/min未満）は10例（21時点）であった。クレアチニンクリアランスが79mL/min（中央値）の患者と比較して、60mL/min及び30mL/minの患者では$AUC_{\tau,ss}$はそれぞれ13%及び42%の上昇、90mL/min及び120mL/minの患者ではそれぞれ6%及び20%の低下が示された。

16.6.2 肝機能障害者

軽度（Child-Pugh分類A）又は中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害者に本剤50mgを単回経口投与したとき、健康被験者と比較して曝露量に有意な変化はみられなかった[10),12)]。重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害のある患者における薬物動態は検討されていない。（外国人データ）［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リトナビル

本剤20mgの投与1時間前にP-糖蛋白（P-gp）の阻害剤であるリトナビルを投与したときの本剤の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は48%及び39%上昇した[13]。一方、本剤40mgとリトナビルを同時併用したとき、$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}の上昇はそれぞれ19%及び4%、本剤投与6時間後にリトナビルを併用投与したときにはそれぞれ11%及び5%であった[14]。［10.2参照］

16.7.2 リファンピシン

本剤40mg服用前にP-gpの誘導剤であるリファンピシンを投与したとき、本剤の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ34%及び22%低下した[15]。［10.2参照］

注）承認された用法・用量は、「通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。」である。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験成績（LUX-Lung 3）

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異（Exon19の欠失変異（Del19）、Exon21のL858R変異等）陽性の非小細胞肺癌（腺癌）患者を対象に、本剤40mgを1日1回空腹時（食事の1時間以上前又は食後3時間以降）投与した際の有効性及び安全性について、ペメトレキセド＋シスプラチン（PEM＋CDDP）の併用療法を対照として評価した。有効性評価対象例は345例（本剤群230例、PEM＋CDDP群115例）であり、このうち83例（本剤群54例、PEM＋CDDP群29例）が日本人であった[16]。

主要評価項目である独立判定委員会判定による無増悪生存期間（PFS）の中央値は、本剤群で11.1カ月、PEM＋CDDP群で6.9カ月であり、本剤群のPFSはPEM＋CDDP群と比較して有意に延長した（ハザード比0.58、95%信頼区間：0.43－0.78、p値＝0.0004、両側層別ログランク検定）。また、*EGFR*遺伝子変異の種類（Del19、L858R、その他）別による部分集団解析の結果は、下表のとおりであった。

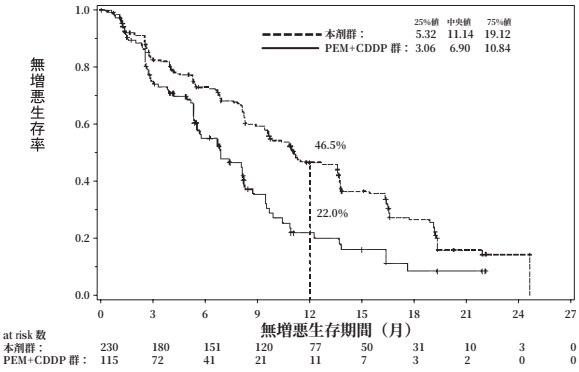


図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

表　*EGFR*遺伝子変異の種類別によるPFS（中央値）の結果

*EGFR*遺伝子変異	本剤群	PEM+CDDP群	ハザード比	95%信頼区間
Del19	13.7カ月（n=113）	5.6カ月（n=57）	0.28	0.18－0.44
L858R	10.8カ月（n=91）	8.1カ月（n=47）	0.73	0.46－1.17
その他	2.8カ月（n=26）	9.9カ月（n=11）	1.89	0.84－4.28

副次評価項目である全生存期間（OS）（2013年11月14日データカットオフ）の中央値は、本剤群で28.2カ月、PEM+CDDP群で28.2カ月であった（ハザード比0.88、95%信頼区間：0.66-1.17）。

安全性評価対象229例（日本人54例を含む）中228例（99.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢218例（95.2%）、発疹141例（61.6%）、爪囲炎130例（56.8%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、野生型及び遺伝子変異を有するEGFR（ErbB1）だけではなく、HER2（ErbB2）及びHER4（ErbB4）のチロシンキナーゼ活性を不可逆的に阻害し、ErbB受容体ファミリー（EGFR、HER2、HER3（ErbB3）並びにHER4が形成するホモ及びヘテロダイマーの活性を阻害することにより、受容体からの異常シグナル伝達を遮断し、腫瘍細胞の増殖を抑制する[17)～20)]。

18.2 抗腫瘍効果

本剤は、*in vitro*試験において、非小細胞肺癌由来の*EGFR*遺伝子野生型を有するH1666細胞株、*EGFR*遺伝子のL858R変異を有するNCI-H3255細胞株及びL858R変異とT790M変異を有するNCI-H1975細胞株の増殖を抑制した[21),22)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

アファチニブマレイン酸塩（Afatinib Maleate）（JAN）

化学名

(2*E*)-*N*-[4-(3-Chloro-4-fluoroanilino)-7-{[(3*S*)-oxolan-3-yl]oxy}quinazolin-6-yl]-4-(dimethylamino)but-2-enamide dimaleate

分子式

$C_{24}H_{25}ClFN_5O_3 \cdot 2C_4H_4O_4$

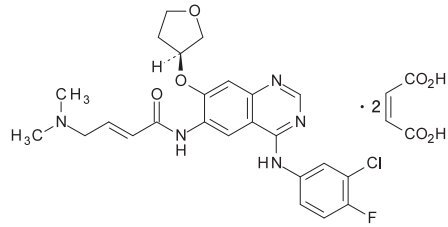
分子量

718.08

性状

白色～黄褐色の粉末である。本品は水又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（95）に溶けにくい。

化学構造式



分配係数

log P=4.7（pH9以上）、log D=3.8（pH7.4）

20．取扱い上の注意

本剤は湿気と光に不安定なため、未使用の場合はアルミピロー包装のまま保存し、開封後は湿気と光を避けて保存すること。［14.1.2参照］

22．包装

＜ジオトリフ錠20mg＞

14錠［7錠（PTP）×2（乾燥剤入り）］

0950

＜ジオトリフ錠30mg＞
14錠［7錠(PTP)×2(乾燥剤入り)］
＜ジオトリフ錠40mg＞
14錠［7錠(PTP)×2(乾燥剤入り)］
＜ジオトリフ錠50mg＞
14錠［7錠(PTP)×2(乾燥剤入り)］

23．主要文献

1)社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(LUX-Lung 4)薬物動態の検討(第Ⅰ相)(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2)
2)社内資料：海外第Ⅰ相試験　食事の影響(2014年1月17日承認、CTD 2.7.1.3)
3)社内資料：非臨床薬物動態試験(血漿蛋白結合及び血球移行)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.4)
4)社内資料：非臨床薬物動態試験(血漿蛋白結合)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.4)
5)社内資料：*in vitro*における代謝の検討(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.5)
6)社内資料：臨床薬物動態試験(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2)
7)社内資料：非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.5)
8)社内資料：非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.5)
9)社内資料：非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.5)
10)社内資料：母集団薬物動態解析(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2)
11)社内資料：母集団薬物動態解析(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2)
12)社内資料：肝機能障害者における薬物動態の検討(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2)
13)社内資料：リトナビルとの相互作用(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.3)
14)社内資料：リトナビルとの相互作用(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.3)
15)社内資料：リファンピシンとの相互作用(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.3)
16)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(LUX-Lung 3)(2014年1月17日承認、CTD 2.7.3.2、2.7.3.3)
17)社内資料：薬効薬理の検討(受容体結合実験)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2)
18)社内資料：薬効薬理の検討(EGFR、HER2キナーゼ等に対する作用)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2)
19)社内資料：薬効薬理の検討(種々の蛋白質キナーゼに関する選択性)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2)
20)社内資料：薬効薬理の検討(HER4キナーゼアッセイ)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2)
21)社内資料：薬効薬理の検討(*EGFR*変異株に対する阻害作用)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2)
22)Li D. et al.：Oncogene. 2008；27(34)：4702-4711

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DIセンター
〒141-6017　東京都品川区大崎2丁目1番1号
ThinkPark Tower
0120-189-779
(受付時間)9：00～18：00
(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

10-00 ①②

TAG-10.0

**2022年8月改訂（第5版、効能変更、用法変更）
*2020年12月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤
オシメルチニブメシル酸塩錠

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注）

タグリッソ®錠40mg
タグリッソ®錠80mg
TAGRISSO® Tablets 40mg・80mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
承認番号	22800AMX00385	22800AMX00386
販売開始	2016年5月	

1．警告

1.1 本剤は、緊急時に十分に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、電子添文を参照して、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本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）、非小細胞肺癌の治療法等を十分説明し、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、投与期間中にわたり、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には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。［8.1、9.1.1、11.1.1参照］

1.3 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、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）

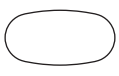
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
有効成分	1錠中 オシメルチニブ 40mg （オシメルチニブメシル酸塩として 47.7mg）	1錠中 オシメルチニブ 80mg （オシメルチニブメシル酸塩として 95.4mg）
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名		タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
剤形		明るい灰みの黄赤の円形のフィルムコーティング錠	明るい灰みの黄赤の楕円形のフィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径	約9mm	約14.5mm x 約7.3mm
	厚さ	約4.0mm	約5.3mm
重量		約0.26g	約0.52g
識別コード		AZ40	AZ80

**4．効能又は効果

○ *EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
○ *EGFR*遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

**5.1 *EGFR* 遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR* 遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用い、*EGFR* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。なお、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 「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、17.1.2、17.1.3参照］

〈*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌〉

5.3 他のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療歴を有し、病勢進行が確認されている患者では、EGFR T790M変異が確認された患者に投与すること。

〈*EGFR*遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

**5.4 白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法の適応となる場合には、当該治療を終了した患者を対象とすること。

**5.5 病理病期IB期（AJCC/UICC 第7版）の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

**6．用法及び用量

通常、成人にはオシメルチニブとして80mgを1日1回経口投与する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は36カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 副作用がみられた場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。本剤を減量する場合には、40mgを1日1回投与すること。

本剤の休薬、減量及び中止基準の目安

副作用	程度	処置
間質性肺疾患／肺臓炎	－	本剤の投与を中止する。
QT間隔延長	500msecを超えるQTc値が認められる	481msec未満又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。481msec未満又はベースラインに回復した後、本剤を減量し、投与を再開する。3週間以内に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。
	重篤な不整脈の症状/兆候を伴うQT間隔延長	本剤の投与を中止する。

副作用	程度	処置
その他の副作用	Grade3以上	Grade2以下に改善するまで本剤を休薬する。Grade2以下に回復した後、必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開する。3週間以内にGrade2以下に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。

GradeはCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)ver.4.0に基づく。

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(PaO_2)、動脈血酸素飽和度(SpO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO_2)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム、カルシウム等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。[9.1.2、11.1.2参照]

8.3 血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]

8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

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

間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者

血漿中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラット及びイヌにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄性生殖器の変化(精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少等)が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄受胎能への影響が認められている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量に相当する用量から胚死亡、胎児重量の減少、胎児及び出生児の生存率低下、並びに成長抑制が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から卵巣の黄体変性、子宮及び腟の上皮菲薄化、炎症又は変性、並びに雌受胎能への影響が認められている。[2.2、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤又は本剤の代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明であるが、動物実験(ラット)で授乳中の母動物へ本剤を投与した際、本剤及び本剤の代謝物が授乳された児に検出され、成長及び生存への悪影響が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10.相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はBreast Cancer Resistance Protein(BCRP)及びP糖蛋白質(P-gp)を阻害することが示されている。[16.4、16.7.2、16.7.3参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導剤 フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)等 [16.7.1参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	左記薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 フェキソフェナジン、ジゴキシン、ダビガトランエテキシラート、アリスキレン等 [16.7.2参照]	副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態をよく観察して、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のP-gp阻害作用により、左記薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン、サラゾスルファピリジン等 [16.7.3参照]	副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態をよく観察して、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のBCRP阻害作用により、左記薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン、プロカインアミド、オンダンセトロン、クラリスロマイシン等	QT間隔延長を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

11.副作用

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

11.1 重大な副作用

**11.1.1 間質性肺疾患(3.2%)

間質性肺炎、肺臓炎等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し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1参照]

**11.1.2 QT間隔延長(7.0%)[8.2、9.1.2参照]

**11.1.3 血小板減少(9.2%)、好中球減少(8.3%)、白血球減少(10.8%)、貧血(4.5%)[8.3参照]

**11.1.4 肝機能障害(8.3%)

ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

**11.1.5 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑(0.3%)

**11.1.6 うっ血性心不全(頻度不明)、左室駆出率低下(頻度不明)

**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
** 皮膚	発疹・ざ瘡等(41.1%)、皮膚乾燥・湿疹等(26.4%)、爪の障害(爪囲炎を含む)(30.6%)、そう痒症(15.1%)	脱毛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱、じん麻疹	皮膚潰瘍、多毛症、爪痛、皮膚疼痛、皮膚変色、皮膚感染、皮脂欠乏性湿疹、過角化、光線過敏性反応、毛細血管拡張症、蜂巣炎、皮膚反応	毛髪障害、毛質異常、皮膚嚢腫、黄色板腫、斑、裂傷、皮膚擦過傷、メラノサイト性母斑、皮膚血管炎

		10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
**	消化器	下痢 (40.1%)、 口内炎 (24.5%)	嘔吐、食欲減退、便秘、口内乾燥、腹痛、消化不良	口唇炎、舌痛、腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、口腔咽頭痛、鼓腸、心窩部不快感	口唇びらん、口腔知覚不全、食道痛、胃腸炎、呼気臭、便意切迫、肛門周囲痛、痔出血
**	血液			リンパ球減少症	活性化部分トロンボプラスチン時間延長、内出血発生の増加傾向、播種性血管内凝固、血球減少症、脾臓梗塞
**	神経		味覚異常、頭痛	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、脳梗塞、めまい、回転性めまい、異常感覚、感覚鈍麻	振戦、体位性めまい、記憶障害、構語障害、知覚過敏
**	眼		眼乾燥、結膜炎、霧視	眼瞼炎、角膜炎、白内障、流涙増加、眼刺激、羞明、視力低下、視力障害、眼そう痒症、眼精疲労	黄斑浮腫、網膜出血、眼感染、夜盲、眼の異物感
**	呼吸器		鼻乾燥、鼻出血、咳嗽	呼吸困難、気管支炎、肺感染、ウイルス性上気道感染、肺塞栓症、インフルエンザ、鼻漏、鼻の炎症、咽頭炎、気胸、湿性咳嗽、発声障害、鼻炎、咽喉乾燥、喉頭痛、しゃっくり	細菌性肺炎、鼻粘膜障害、咽頭出血、咽頭潰瘍、気縦隔症、胸膜炎、労作性呼吸困難
**	循環器		駆出率減少	非心臓性胸痛、動悸	房室ブロック
**	腎臓		クレアチニン増加	頻尿、尿路感染、腎機能障害、血尿、排尿困難	膀胱炎、腎結石症
**	全身		疲労、無力症、倦怠感	発熱、末梢性浮腫、四肢膿瘍、顔面浮腫	悪寒、ほてり
**	筋骨格系		筋痙縮、筋肉痛、四肢痛、関節痛	背部痛、筋骨格硬直、頚部痛	筋骨格痛、足変形、骨盤痛
	感染症				耳感染、外耳炎、乳頭炎
**	代謝及び栄養障害			高カリウム血症、低カリウム血症、脱水、高血糖	低リン酸血症、高コレステロール血症
	精神障害				うつ病、錯乱状態、幻覚、易刺激性
	血管障害			深部静脈血栓症、高血圧	静脈炎
	泌尿器・生殖器				外陰膣痛

		10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
**	その他		体重減少、ALP増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	低アルブミン血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症	高リパーゼ血症、アミラーゼ増加、血中コレステロール増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

15. その他の注意

**15.1 臨床使用に基づく情報

国内で実施したEGFRチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査(全例調査)における多変量解析(主要解析)の結果、間質性肺疾患の病歴、ニボルマブ前治療歴は間質性肺疾患の発現因子となることが示唆されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から消化管(舌を含む)及び皮膚の上皮の萎縮、炎症又は変性、並びに角膜の上皮萎縮、半透明化及び白濁が認められ、角膜の白濁については回復性が確認されていない。

**15.2.2 ラット及びイヌを用いた長期の反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量に相当する又は未満に相当する用量から瞼板腺の潰瘍形成、リンパ球浸潤及び導管拡張が認められた。

**15.2.3 ラットを用いた104週間がん原性試験において、AUC比較で臨床曝露量の0.2倍に相当する用量で水晶体線維の変性が認められた。また、AUC比較で臨床曝露量に相当する用量で腸間膜リンパ節の血管腫が認められ、雌では血管腫様過形成の発生頻度の上昇が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

国際共同第I/II相試験(AURA試験)の第I相部分において、外国人進行非小細胞肺癌患者(11例)に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})は中央値で約6時間(範囲:2~24時間)であり、終末相における消失半減期は平均で48.6時間(標準偏差:6.5時間)であった。なお、本剤投与時のオシメルチニブの最高血漿中濃度(C_{max})及び投与後0時間から72時間までの血漿中濃度時間曲線下面積($AUC_{(0\text{-}72)}$)は20~240mg[注)]の用量範囲で用量に比例して増加した。外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りである[1)]。

注)本剤の承認用法・用量は80mgの1日1回投与である。

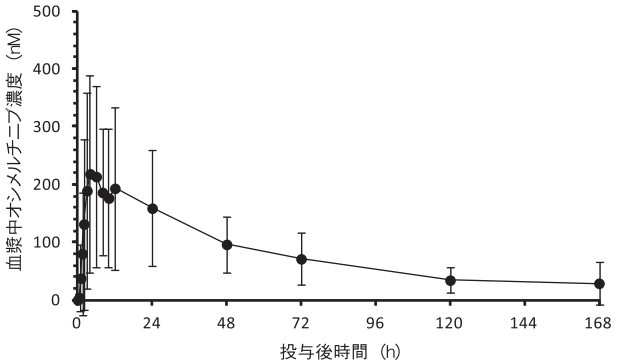


図1 外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときの血漿中オシメルチニブ濃度推移(算術平均±標準偏差、n=11)

表1　外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=11）

C_{max}(nM)	t_{max}(h)[a]	AUC(nM・h)[b]	$t_{1/2}$(h)[b]
247.2±173.6	6(2.07～23.83)	12170±7340	48.6±6.5

C_{max}　最高血漿中濃度
t_{max}　最高血漿中濃度到達時間
AUC　投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$t_{1/2}$　終末相における消失半減期
a　中央値（範囲）
b　n=9

16.1.2反復投与

国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第II相部分において、日本人進行非小細胞肺癌患者（32例）に本剤80mgを1日1回反復経口投与したとき、オシメルチニブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間（$t_{ss,max}$）は中央値で約6時間（範囲：2～11時間）であった。日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを反復経口投与したときのオシメルチニブの血漿中濃度推移並びにオシメルチニブ及びその活性代謝物（AZ5104及びAZ7550）の薬物動態パラメータは以下の通りである[1]。

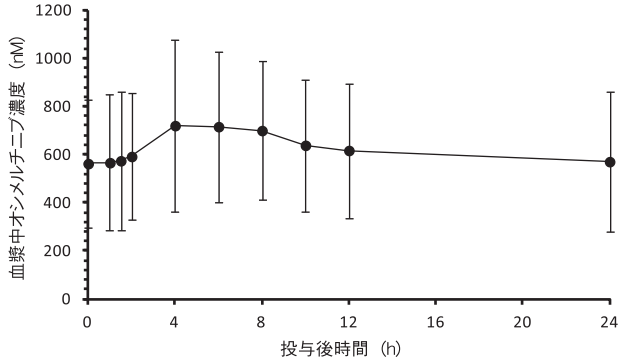


図2　日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目における血漿中オシメルチニブ濃度推移（算術平均±標準偏差、n=32）

表2　日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目におけるオシメルチニブ、AZ5104及びAZ7550の薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=32）

	$C_{ss,max}$(nM)	$t_{ss,max}$(h)[a]	AUC_{ss}(nM・h)
オシメルチニブ	782.4±333	6(2～11.05)	14980±6809
AZ5104	80.43±46.83	6.04(0～23.93)	1619±972.3
AZ7550	60.75±17.09	8(0～11.95)	1260±378.5

$C_{ss,max}$　定常状態における最高血漿中濃度
$t_{ss,max}$　定常状態における最高血漿中濃度到達時間
AUC_{ss}　定常状態における投与間隔での血漿中濃度時間曲線下面積
a　中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1バイオアベイラビリティ

健康被験者（10例）に本剤80mgを単回経口投与及び^{14}Cで標識した本剤100μgを単回静脈内投与したとき、オシメルチニブの絶対バイオアベイラビリティは約70%であった[2]（外国人データ）。

16.2.2食事の影響

進行非小細胞肺癌患者（34例）に本剤80mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、オシメルチニブのAUC及びC_{max}に食事による影響は認められなかった[3]（外国人データ）。

16.3 分布

国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第I相部分において、外国人進行非小細胞肺癌患者（11例）に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの定常状態におけるみかけの分布容積は約1200Lであり、全身の組織に広く分布することが示唆された[1]。*In vitro* 試験において、オシメルチニブの血漿蛋白結合率は約95%であった[4]。

16.4 代謝

In vitro 試験において、オシメルチニブの代謝には主にCYP3A4及びCYP3A5が関与することが示唆された[5]。

血漿中に2種の活性代謝物（AZ5104及びAZ7550：ともにN-脱メチル体。ただし、代謝部位が異なる）が認められたが、これら代謝物の曝露量はオシメルチニブの約10%であった[1]。ヒトの尿及び糞便には12種以上の成分が検出されたが、そのうちの5種の成分が投与量の1%以上の割合で存在しており、オシメルチニブ（1.9%）、AZ5104（6.6%）及びAZ7550（2.7%）が含まれていた[6]（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

健康被験者に^{14}Cで標識した本剤20mgを単回経口投与したとき、84日間までに放射能（投与量の67.8%）は主に糞便中に未変化体又は代謝物として排泄され、尿中排泄率は約14.2%であった。尿中に排泄された未変化体は投与量の2%未満であった[5]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1肝機能障害者

肝機能が正常な進行固形癌患者（10例）、軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害を有する進行固形癌患者（それぞれ7例及び5例）に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブのC_{max}及びAUCは軽度肝機能障害者で肝機能正常者のそれぞれ51%（90%信頼区間：37%～72%）及び63%（90%信頼区間：47%～85%）、中等度肝機能障害者で肝機能正常者のそれぞれ61%（90%信頼区間：42%～89%）及び68%（90%信頼区間：50%～94%）であり、肝機能正常者に比べ軽度及び中等度肝機能障害者においてオシメルチニブの曝露量が高値を示すことはなかった[7]（外国人データ）。[9.3.1参照]

16.6.2腎機能障害者

腎機能が正常（クレアチニンクリアランスが90mL/min以上）な進行固形癌患者（8例）及び重度（クレアチニンクリアランスが30mL/min未満）の腎機能障害を有する進行固形癌患者（7例：透析患者は含まれていない）に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブのC_{max}及びAUCは腎機能正常者に比べ重度腎機能障害者においてそれぞれ19%（90%信頼区間：-31%～107%）及び85%（90%信頼区間：-6%～264%）高値を示した[8]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1リファンピシン

進行非小細胞肺癌患者（41例）に本剤80mg/日を強力なCYP3A誘導剤であるリファンピシン（600mg/日を21日間投与）と併用投与したとき、オシメルチニブのAUC_{ss}は78%（90%信頼区間：76%～81%）、$C_{ss,max}$は73%（90%信頼区間：70%～76%）低下した[9]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2フェキソフェナジン

進行非小細胞肺癌患者（24例）を対象に本剤80mgをP-gpの基質であるフェキソフェナジン（120mg）と併用して単回投与したとき、フェキソフェナジンのAUC及びC_{max}はそれぞれ56%（90%信頼区間：35%～79%）及び76%（90%信頼区間：49%～108%）増加した。また、本剤80mg/日を反復投与した後、フェキソフェナジン（120mg）を併用投与したとき、フェキソフェナジンのAUC及びC_{max}はそれぞれ27%（90%信頼区間：11%～46%）及び25%（90%信頼区間：6%～48%）増加した[10]（外国人データ）。[10.、10.2参照]

16.7.3ロスバスタチン

進行非小細胞肺癌患者（44例）を対象に本剤80mg/日を反復投与した後、BCRPの基質であるロスバスタチン（20mg）を併用投与したとき、ロスバスタチンのAUC及びC_{max}はそれぞれ35%（90%信頼区間：15%～57%）及び72%（90%信頼区間：46%～103%）増加した[11]（外国人データ）。[10.、10.2参照]

16.7.4その他の薬剤

(1) 健康被験者（57例）にオメプラゾールを5日間投与し、胃内pHを上昇させた条件にて、5日目に本剤80mgを併用投与したとき、オシメルチニブのAUC及びC_{max}に臨床上問題となる影響は認められなかった[3]（外国人データ）。

(2) 進行非小細胞肺癌患者（36例）に本剤80mgを強力なCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール（200mgを1日2回）と併用投与したとき、オシメルチニブの曝露量に臨床上問題となる影響は認められなかった（C_{max}は20%［90%信頼区間：13%～27%］低下、AUCは24%［90%信頼区間：15%～35%］増加）[9]（外国人データ）。

(3) 進行非小細胞肺癌患者（49例）に本剤80mg/日を反復投与した後、CYP3Aの基質であるシンバスタチン（40mg）を併用投与したとき、シンバスタチンの曝露量に臨床上問題となる影響は認め

られなかった(AUC及びC_{max}はそれぞれ9%[90%信頼区間：-8%～23%]及び23%[90%信頼区間：6%～37%]低下)[11](外国人データ)。

(4) *In vitro* 試験成績から、オシメルチニブはCYP1A2及びCYP3A4を誘導すること、並びにオシメルチニブがP-gp及びBCRPの基質であることが示された[12),13)]。

16.8 その他

16.8.1 薬物動態とQT間隔との関連性

国際共同第II相試験(AURA2試験)において、本剤を80mgの用量で1日1回反復投与された210例の進行非小細胞肺癌患者において本剤がQT間隔に及ぼす影響を評価した。単回投与時及び反復投与後の定常状態時にデジタルECGを頻回測定し、血漿中未変化体濃度とQT間隔との関連性を評価した。血漿中未変化体濃度とQTc間隔との関係を解析したところ、本剤の投与に起因するQTc間隔の延長は平均で14ms、その90%信頼区間の上限は16msと予測された[14)]。

17.臨床成績

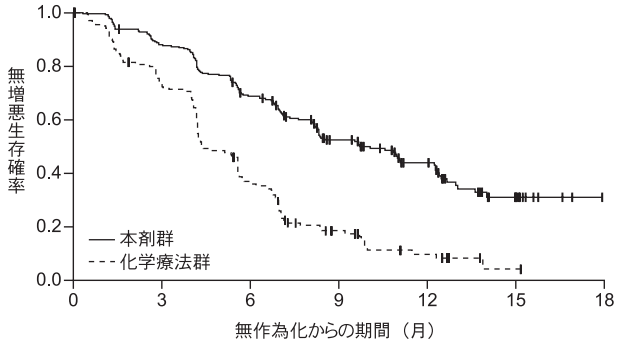
17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III相試験(AURA3試験)[15)]

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療後に病勢進行したEGFR T790M変異[注1)]陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注2)]419例(本剤群279例、化学療法群140例)(日本人63例[本剤群41例、化学療法群22例])を対象として、本剤80mgと化学療法(ペメトレキセドナトリウム水和物及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用投与)の有効性及び安全性を比較する国際共同第III相非盲検無作為化試験[18)]が実施された。主要評価項目である主治医判定による無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])の結果は、本剤群で10.1[8.3～12.3]カ月、化学療法群で4.4[4.2～5.6]カ月であった(ハザード比[95%信頼区間]：0.30[0.23～0.41]、p＜0.001)(2016年4月15日カットオフデータに基づく集計)。

注1) *EGFR* 遺伝子の活性型変異が腫瘍組織検体で確認され、かつ、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による一次治療後に病勢進行が確認された後に、エクソン20の変異(T790M)が認められた患者が組み入れられた。

注2)非小細胞肺癌のうち、扁平上皮癌が除外基準とされた。



Number at risk

本剤群	279	240	162	88	50	13	0
化学療法群	140	93	44	17	7	1	0

図1　AURA3試験における無増悪生存期間(主治医判定)のKaplan-Meier曲線

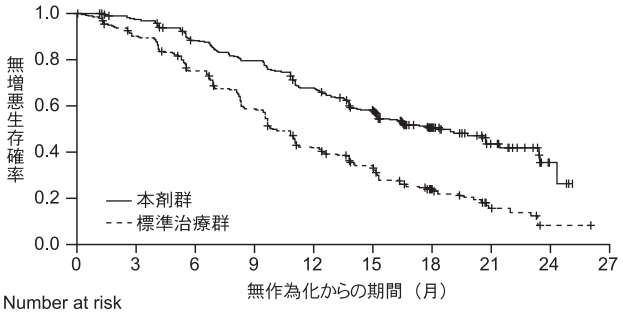
安全性評価対象症例279例(日本人41例を含む)中236例(84.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等87例(31.2%)、下痢86例(30.8%)、爪の障害(爪囲炎を含む)63例(22.6%)、皮膚乾燥・湿疹等53例(19.0%)等であった。また、日本人集団では41例中39例(95.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、爪の障害(爪囲炎を含む)20例(48.8%)、下痢14例(34.1%)、発疹・ざ瘡等14例(34.1%)、間質性肺疾患3例(7.3%)等であった。(2016年9月までの集計)

17.1.2 国際共同第 III相試験(FLAURA試験)[16)]

化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子の活性型変異[注3)]陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注4)]556例(本剤群279例、標準的な治療群277例)(日本人120例[本剤群65例、標準的な治療群55例])を対象として、本剤80mgと標準的な治療(ゲフィチニブ又はエルロチニブ塩酸塩)の有効性及び安全性を比較する国際共同第III相二重盲検無作為化試験[19)]が実施された。主要評価項目である主治医判定による無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])の結果は、本剤群で18.9[15.2～21.4]カ月、標準的な治療群で10.2[9.6～11.1]カ月であった(ハザード比[95%信頼区間]：0.46[0.37～0.57]、p＜0.0001)(2017年6月12日カットオフデータに基づく集計)。

注3) *EGFR* 遺伝子の活性型変異であるエクソン19の欠失(Ex19del)又はエクソン21の変異(L858R)が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。

注4)非小細胞肺癌のうち、腺癌又は腺癌が優勢の混合性の組織型の癌が確認された患者が組み入れられた。



Number at risk

本剤群	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0
標準治療群	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0

図2　FLAURA試験における無増悪生存期間(主治医判定)のKaplan-Meier曲線

安全性評価対象症例279例(日本人65例を含む)中253例(90.7%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等152例(54.5%)、下痢138例(49.5%)、皮膚乾燥・湿疹等93例(33.3%)、爪の障害(爪囲炎を含む)91例(32.6%)等であった。また、日本人集団では65例中64例(98.5%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等45例(69.2%)、下痢37例(56.9%)、爪の障害(爪囲炎を含む)35例(53.8%)、間質性肺疾患8例(12.3%)等であった。(効能・効果の一部変更承認時)

**17.1.3 国際共同第 III相試験(ADAURA試験)[17)]

病理病期IB～IIIA期[注5)](本邦では病理病期II～IIIA期の患者のみが組み入れられた)の *EGFR* 遺伝子変異[注3)]陽性の非小細胞肺癌の術後患者[注6)]682例を対象として、本剤80mgとプラセボの有効性及び安全性を比較する国際共同第III相二重盲検無作為化試験が実施された。事前に治験実施計画書に規定されていない時点の解析[注7)]であるが、主要評価項目であるII～IIIA期[注8)]の患者における主治医判定による無病生存期間の結果は、下表のとおりであった。

注5)切除検体の病理診断においてAJCC/UICC病期分類(第7版)に基づくStage IB、Stage II、又はStage IIIAに該当する患者が対象とされた。

注6)白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後化学療法歴の有無にかかわらず、非小細胞肺癌のうち、非扁平上皮癌の患者が組み入れられた。

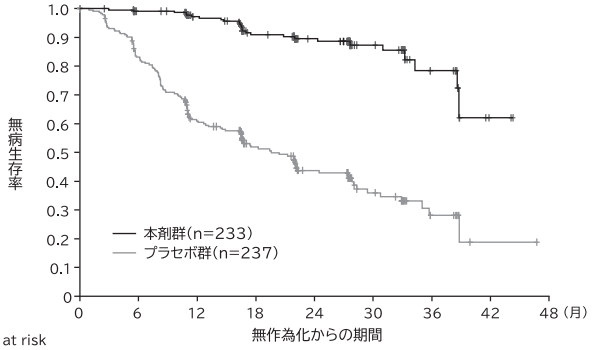
注7)2020年1月17日及び2021年2月1日をデータカットオフとして2回の解析が実施された。

注8)AJCC/UICC病期分類(第7版)に基づくStage II、又はStage IIIAに該当する患者が対象とされた。

表3　II/IIIA期集団における無病生存期間の解析結果

	2020年1月17日データカットオフの解析		2021年2月1日データカットオフの解析	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
症例数(日本人症例数)	233(46)	237(53)	233(46)	237(53)
イベント数	26	130	48	154
無病生存期間(月)(中央値[95%信頼区間])	到達せず[38.8、算定不能]	19.6[16.6、24.5]	49.9[49.5、算定不能]	21.9[16.6、27.5]
ハザード比[a][95%信頼区間]	0.17[0.12、0.23]		0.18[0.14、0.25]	

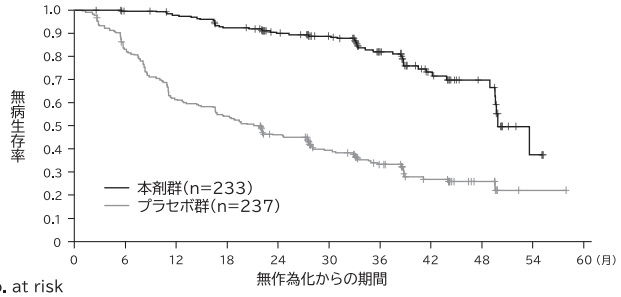
a　人種(アジア人、アジア人以外)、変異型(Ex19del、L858R)及び病理病期(II期、IIIA期)で層別化した



No. at risk

本剤群	233	219	189	137	97	52	18	2	0
プラセボ群	237	190	127	82	51	27	9	1	0

図3　ADAURA試験のII～IIIA期の患者における無病生存期間(主治医判定)のKaplan-Meier曲線(2020年1月17日データカットオフ)



No. at risk

本剤群	233	221	215	201	179	139	90	45	21	3	0
プラセボ群	237	191	141	124	97	69	41	23	9	1	0

図4　ADAURA試験のII～IIIA期の患者における無病生存期間(主治医判定)のKaplan-Meier曲線(2021年2月1日データカットオフ)

安全性評価対象症例337例(日本人46例を含む)中308例(91.4%)に副作用が認められ、主な副作用は、下痢135例(40.1%)、爪囲炎83例(24.6%)、皮膚乾燥71例(21.1%)、そう痒症60例(17.8%)、口内炎53例(15.7%)、ざ瘡様皮膚炎35例(10.4%)等であった。また、日本人集団では46例中45例(97.8%)に副作用が認められ、主な副作用は、下痢21例(45.7%)、爪囲炎21例(45.7%)、皮膚乾燥19例(41.3%)、口内炎13例(28.3%)、ざ瘡様皮膚炎12例(26.1%)、間質性肺疾患6例(13.0%)等であった。(2021年2月1日カットオフデータに基づく集計)

18.薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、活性型変異(L858R等)を有するEGFRチロシンキナーゼ並びに活性型変異及びT790M変異を有するEGFRチロシンキナーゼに対して阻害作用を示すことにより、*EGFR* 遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[18]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *in vitro* 試験

本剤は、EGFR活性型変異を有する非小細胞肺癌(NSCLC)由来PC9細胞株(Ex19del)、EGFR活性型変異及びT790M変異を有するNSCLC由来H1975(L858R/T790M)及びPC9VanR(Ex19del/T790M)細胞株の増殖を抑制した[19]。

18.2.2 *in vivo* 試験

本剤は、EGFR活性型変異を有するNSCLC由来H3255(L858R)及びPC9細胞株、並びにH1975及びPC9VanR細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[20]。また、EGFR活性型変異及びT790M変異を肺で発現させたトランスジェニックマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[21]。さらに、本剤は、PC9細胞株を脳内[22]及び軟膜腔[23]に移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19.有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

オシメルチニブメシル酸塩(Osimertinib Mesilate)(JAN)

化学名

N-(2-{[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino}-4-methoxy-5-{[4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamide monomethanesulfonate

分子式

$C_{28}H_{33}N_7O_2 \cdot CH_4O_3S$

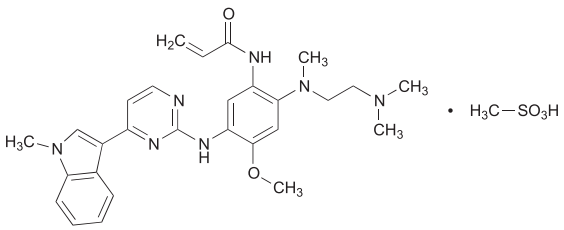
分子量

595.71

性状

本品は白色～褐色の粉末である。

化学構造式



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

〈タグリッソ錠40mg〉

28錠[14錠(PTP)×2]

〈タグリッソ錠80mg〉

14錠[14錠(PTP)×1]

**23.主要文献

1)社内資料：非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/II相試験(AURA試験)及び国際共同第II相試験(AURA2試験)で認められた体内動態, 2015

2)Vishwanathan K, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2019;8(2):198-207

3)Vishwanathan K, et al. J Clin Pharmacol. 2018;58(4) 474-484

4)社内資料：オシメルチニブのヒト血漿蛋白結合率, 2016

5)Dickinson PA, et al. Drug Metab Dispos 2016;44(8):1201-1212

6)社内資料：ヒトに[^{14}C]-オシメルチニブを投与したマスバランス試験, 2015(2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3)

7)Grande E, et al. J Pharmacol Exp Ther 2019;369(2):291-299

8)Vishwanathan K, et al. Pharmacol Res Perspect. 2020;8(4):e00613. DOI: 10.1002/prp2.613

9)Vishwanathan K, et al. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(6):1156-1169

10)Calvo E, et al. J Clin Pharmacol. 2019;59(8):1099-1109

11)Harvey RD, et al. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(12):2877-2888

12)社内資料：CYPに対する誘導作用[*in vitro* 試験], 2014(2016年3月28日承認、CTD2.6.4.7.5)

13)社内資料：P-gp及びBCRPの関与[*in vitro* 試験], 2013(2016年3月28日承認、CTD2.6.4.7.6.1)

14)社内資料：血漿中濃度とQT間隔との関連性, 2015(2016年3月28日承認、CTD 2.7.2.3.5.2.3)

15)Mok TS, et al. N Engl J Med. 2017;376(7):629-640

16)Soria JC, et al. N Engl J Med. 2018;378(2):113-125

17)Wu YL, et al. N Engl J Med. 2020;383(18):1711-1723

18)Cross DA, et al. Cancer Discov. 2014;4(9):1046-1061

19)社内資料：*In vitro* における細胞増殖抑制作用, 2014(2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.6)

20)社内資料：EGFR依存性腫瘍異種移植モデルにおける抗腫瘍作用, 2013～2014(2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1)

21)社内資料：EGFRm/T790M変異を有するトランスジェニックモデルにおける抗腫瘍作用, 2012(2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.5)

22)社内資料：脳転移異種移植モデルにおける抗腫瘍作用, 2014(2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.6)

23)Nanjo S, et al. Oncotarget. 2016;7(4):3847-3856

24.文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

26.製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。

Ⓒ AstraZeneca 2016

AstraZeneca

IRE-28.0
**2022年4月改訂（第3版）
*2021年6月改訂

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤
ゲフィチニブ錠

貯　　法：室温保存
**有効期間：4年

イレッサ®錠250

IRESSA® Tablets 250

劇薬、処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21400AMY00188
販売開始	2002年7月

1．警告

1.1 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。［8.2参照］

1.2 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。［8.1、9.1.1、11.1.1参照］

1.3 特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併は、本剤投与中に発現した急性肺障害、間質性肺炎発症後の転帰において、死亡につながる重要な危険因子である。このため、本剤による治療を開始するにあたり、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併の有無を確認し、これらの合併症を有する患者に使用する場合には特に注意すること。［9.1.1、17.2参照］

1.4 急性肺障害、間質性肺炎による致死的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。［9.1.2、17.2参照］

1.5 本剤は、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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	イレッサ錠250
有効成分	1錠中 ゲフィチニブ　250mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール300、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名		イレッサ錠250
剤形		褐色のフィルムコーティング錠
外形	表面	
	裏面	
	側面	
大きさ	直径	約11mm
	厚さ	約5.4mm
重量		約0.5g
識別コード		IRESSA　250

4．効能又は効果

*EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 *EGFR*遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR*遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 「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。

6．用法及び用量

通常、成人にはゲフィチニブとして250mgを1日1回、経口投与する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 日本人高齢者において無酸症が多いことが報告されているので、食後投与が望ましい。［9.1.3参照］

8．重要な基本的注意

8.1 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行うこと。［1.2、9.1.1、11.1.1参照］

8.2 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。［1.1参照］

8.3 AST、ALT等の肝機能検査値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は1～2ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましい。［9.3.1、11.1.5参照］

8.4 皮膚の副作用があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは対症療法を施すなど適切な処置を行うこと。

8.5 臨床試験において無力症が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。

8.6 非臨床試験において本剤によるQT延長の可能性が示唆されていることから、必要に応じて心電図検査を実施すること。［15.2.1参照］

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 急性肺障害、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎またはこれらの疾患の既往歴のある患者
間質性肺炎が増悪し、致死的となる症例が報告されている。［1.3、17.2参照］

9.1.2 全身状態の悪い患者
全身状態の悪化とともに急性肺障害、間質性肺炎の発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。［1.4、17.2参照］

9.1.3 無酸症など著しい低胃酸状態が持続している患者
無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。［7.1、10.2、16.7.3、19.参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者
本剤投与中に肝機能検査値の上昇がみられている。また、本剤の血

中濃度の上昇がみられるとの報告がある。[8.3、11.1.5、16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

本剤投与中の女性には妊娠を避けるよう指導すること。[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。やむを得ず投与する場合は、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。

動物実験で胎児重量の減少(ウサギ)、生存出生児数の減少(ラット)及び出生児の早期死亡(ラット)が認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

なお、本剤の臨床試験成績から、65歳以上と65歳未満で血漿中濃度及び副作用発現率並びにその程度に差はみられていない。

10. 相互作用

in vitro 試験において、本薬は薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP3A4)で代謝されることが示唆されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4誘導剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。[10.2、16.4、16.7.1、16.7.2参照]

一方、本薬は*in vitro* 試験においてCYP2D6を阻害することが示唆されているので、CYP2D6により代謝される他の薬剤の血中濃度を増加させる可能性がある(本剤とメトプロロールの併用では、メトプロロールのAUCは平均で35%増加した)。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導剤 フェニトイン、 カルバマゼピン、 リファンピシン、 バルビツール酸系薬物、 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記薬剤のようなCYP3A4誘導剤との併用で、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール等)、 マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン等)、 リトナビル、ジルチアゼム塩酸塩、ベラパミル塩酸塩等 グレープフルーツジュース [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記のようなCYP3A4阻害剤等との併用で、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等 H_2-受容体拮抗剤 ラニチジン塩酸塩等 [9.1.3、16.7.3参照]	著しい低胃酸状態が持続することにより、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の溶解性がpHに依存することから、胃内pHが持続的に上昇した条件下において、本剤の吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。
ワルファリン	INR上昇や出血があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニターを行うこと。	機序は不明。

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 急性肺障害、間質性肺炎(1～10%未満)

急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重度の下痢(1%未満)

下痢があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは対症療法を施すなど、速やかに適切な処置を行うこと。

11.1.3 脱水(1%未満)

下痢、嘔気、嘔吐又は食欲不振に伴う脱水があらわれることがある。なお、脱水により腎不全に至った症例も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。

11.1.4 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑(1%未満)

11.1.5 肝炎(頻度不明)、肝機能障害(10%以上)、黄疸(頻度不明)、肝不全(頻度不明)

肝炎、AST、ALT、LDH、γ-GTP、Al-P、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全に至った症例も報告されている。重度の肝機能検査値変動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。[8.3、9.3.1参照]

11.1.6 血尿(1%未満)、出血性膀胱炎(1%未満)

11.1.7 急性膵炎(頻度不明)

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 消化管穿孔(頻度不明)、消化管潰瘍(1%未満)、消化管出血(1%未満)

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

*11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
全身			無力症、倦怠感	疲労
* 皮膚	発疹、そう痒症、皮膚乾燥、皮膚亀裂、ざ瘡等の皮膚症状	爪の障害	脱毛、皮下出血	皮膚血管炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群
眼[注1)]			結膜炎、眼瞼炎、角膜炎、角膜びらん[注2)]、眼乾燥[注3)]	
消化器	下痢	嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎	口内乾燥[注3)]	
血液			白血球減少、血小板減少	
肝臓	肝機能障害(AST上昇、ALT上昇等)			
過敏症			じん麻疹	血管浮腫
その他			鼻出血、クレアチニン上昇、蛋白尿、発熱	INR上昇[注4)]、出血[注4)]

注1)眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

注2)症状は可逆的である。異所性睫毛に伴い起こる場合もある。

注3)他の乾燥症状(主に皮膚症状)に関連して起こる場合もある。

注4)ワルファリンとの併用時にこれらの症状があらわれたとの報告がある。[10.2参照]

発現頻度は特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」[1]から算出した。なお、本調査で認められなかった副作用については頻度不明に記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された化学療法歴のない進行非小細胞肺癌患者を対象とした2つの臨床試験において、本剤とビノレルビンとの併用により、重症の好中球減少や発熱性好中球減少がみられ、臨床試験が中止された。また、日本においても、本剤とビノレルビンとの併用で重篤な好中球減少、白血球減少、血小板減少が報告されている。

15.1.2 国内で実施した「非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ」(V-15-33)[2]において、本剤の急性肺障害・間質性肺炎発症の化学療法に対する相対リスクは、治療法間の患者背景の偏りを調整したオッズ比(調整オッズ比)で3.23(95%信頼区間：1.94-5.40)であった。

15.1.3 国内で実施した1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する、進行/転移性(IIIB期/IV期)又は術後再発の非小細胞肺癌患者490例を対象に本剤(250mg/日投与)とドセタキセル(60mg/m^{2}投与)の生存期間を比較する第III相製造販売後臨床試験(V-15-32)[3]において、全生存期間の中央値は、イレッサ群で11.5ヵ月、ドセタキセル群で14.0ヵ月であり(ハザード比：1.12、95.24%信頼区間：0.89-1.40)、全生存期間における本剤のドセタキセルに対する非劣性は示されなかった。

本剤投与群で安全性評価対象症例244例中233例(95.5%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹158例(64.8%)、下痢113例(46.3%)、皮膚乾燥84例(34.4%)等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は13例(5.3%)で、そのうち死亡例は3例であった。

15.1.4 海外で実施された1～2レジメンの化学療法歴のある再発又は進行非小細胞肺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検第III相比較臨床試験(ISEL)[4]において、腫瘍縮小効果では統計学的に有意差が認められたが、対象患者全体(HR=0.89, p=0.09, 中央値5.6ヵ月vs 5.1ヵ月)、腺癌患者群(HR=0.84, p=0.09, 中央値6.3ヵ月 vs 5.4ヵ月)で生存期間の延長に統計学的な有意差は認められなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床の一般薬理試験において、本薬が心電図検査でQT間隔の延長を示す可能性のあることが以下のように示唆されている。イヌプルキンエ線維を用いた刺激伝達試験(*in vitro* 系)において、本薬は濃度依存的に再分極時間を延長させた。またhERG(ヒト電位依存性カリウムチャンネルのαサブユニットをコードする遺伝子)を発現させたヒト胚腎細胞を用いた*in vitro* 試験において、本薬は遅延整流性カリウム電流を濃度依存的に阻害し、心筋の再分極阻害を示唆する結果が得られた。さらにイヌのテレメトリー試験では心電図には統計学的に有意な変化は認められなかったが、個体別にQTc間隔の投与前値と投与後2時間の値を検討した結果、5mg/kg投与群の6例中1例、50mg/kg投与群の6例中2例に10%を超えるQTc間隔の延長が認められた。[8.6参照]

15.2.2 イヌを用いた反復投与毒性試験の心電図検査では、回復性のあるPR間隔の延長及びII度の房室ブロックが単発的かつ少数例に認められた。

15.2.3 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、投与量及び投与期間に依存すると考えられる角膜における異常(半透明化、混濁及び角膜上皮の萎縮等)がみられた。これらのうち、角膜混濁はイヌにおいてのみ認められたものの、回復試験終了時においても正常には回復しなかった。また、ラット角膜創傷モデルにおいて、創傷治癒を遅延させるものの、創傷治癒を完全には妨げないという以下の報告もある[5]。(溶媒対照群では創傷誘発後84時間までに完全治癒したのに対し、本薬投与群(40及び80mg/kg/日)では、創傷誘発後108または136時間後に治癒したが、創傷誘発後84時間以降は、溶媒対照群及び本薬投与群において、角膜上皮の損傷面積に統計学的な有意差は認められなかった。)

15.2.4 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、皮膚(痂皮形成等)、腎臓(腎乳頭壊死等)及び卵巣(黄体数減少等)における所見が認められた。これらの所見は、本薬のEGFRチロシンキナーゼ阻害作用に起因した所見と考えられる。

15.2.5 2年間がん原性試験において、ラットの高用量(10mg/kg/日)投与群で有意な肝細胞腺腫(雌雄)と腸間膜リンパ節血管肉腫(雌)の発生増加が認められた。また、マウスの高用量(90mg/kg/日、125mg/kg/日を22週目から減量)投与群(雌)で有意な肝細胞腺腫の発生増加が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復経口投与時の血中濃度

日本人固形癌患者(n=6)に本剤225mg[注)]を単回経口投与したとき、本薬の吸収は緩徐で、最高血漿中濃度到達時間は概ね4時間であり、患者間で変動(3～12時間)がみられた。終末相における消失半減期は約30時間であった。

本剤225mg[注)]を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び単回及び反復投与時の薬物動態パラメータは以下の通りである[6]。

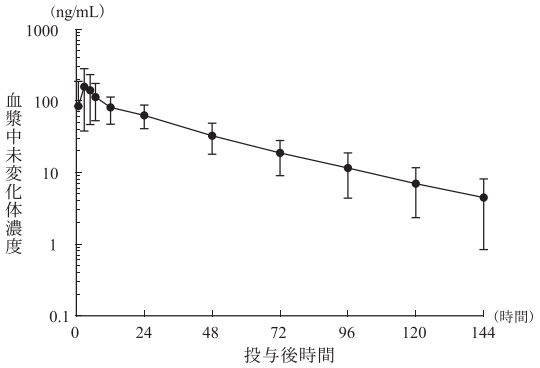


図1　血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準偏差、n=6、片対数表示)

表1　薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差、n=6)

	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a)] (hr)	$AUC_{0\rightarrow\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
単回	188±120	4.0(3.0～12.0)	4968±2125	30.1±4.6
反復	384±194	5.0(3.0～7.0)	16660±10630	41.3±9.9

a)中央値(範囲)

16.1.2 反復経口投与におけるトラフ濃度

日本人固形癌患者(n=6)に本剤225mg[注)]を1日1回14日間反復経口投与したとき、投与後7～10日目で定常状態に達した。投与第3、7、10及び14日目の投与前の血漿中未変化体濃度(トラフ濃度)を以下に示す。反復投与により$AUC_{0\rightarrow\infty}$は約2～5倍増加した[6]。

また、日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同臨床試験において日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者に本剤250mgを投与したときの定常状態時のトラフ血漿中未変化体濃度は264±5.8(平均値±標準誤差)ng/mLであった[7]。

表2　トラフ血漿中未変化体濃度(ng/mL)の推移(平均値±標準偏差、n=6)

3日目	7日目	10日目	14日目
102±29.1	165±73.2	185±72.6	201±93.9

16.1.3 日本人及び欧米人患者の薬物動態

第I相臨床試験において日本人[6]及び欧米人[8]固形癌患者に本剤を50～700mg[注)]の用量範囲で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していた。

また、日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相臨床試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス解析の結果、有意な人種差は認められなかった[7]。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

欧米人固形癌患者(n=17)における絶対バイオアベイラビリティは59%であった[9]。

16.2.2 食事の影響

欧米人健康志願者(n=25)において、本剤を食後投与したときAUC及びC_{max}がそれぞれ37%及び32%増加したが、臨床上特に問題となる変化ではなかった[10]。

16.3 分布

欧米人固形癌患者(n=19)に本薬を静脈内持続投与したときの定常状態における分布容積は1400Lであった[9]。

ヒトにおける血漿蛋白結合率は約90%であった。また、血清アルブミン及びα_1-酸性糖蛋白へ結合する[11](*in vitro*)。

16.4 代謝

ヒト血漿中には、ゲフィチニブの*O*-脱メチル体、*O*,*N*-脱アルキル体、酸化脱フッ素体及びその他5種の代謝物が認められた。血漿中の主代謝物は*O*-脱メチル体であり、その濃度には大きな個体間変動がみられたが、未変化体と同程度の血漿中濃度を示した。*O*,*N*-脱アルキル体及び酸化脱フッ素体の血漿中濃度は未変化体の約3%以下であった。その他の代謝物はほとんど定量できなかった。

未変化体から*O*-脱メチル体への代謝にはCYP2D6が関与し、遺伝学的にCYP2D6活性が欠損した健康被験者(Poor metabolizer, n=15)では血漿中に*O*-脱メチル体は検出されなかった。また、その他の代謝経路では主にCYP3A4が関与し、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において*O*-脱メチル体の生成量は僅かであり、CYP3A4阻害剤の共存下で*O*-脱メチル体を除く代謝物の生成量は明らかに減少した。

以上のことから、肝臓が本薬の代謝クリアランスにおいて重要な役割を果たしているものと推察される。

16.5 排泄

欧米人固形癌患者(n=19)に本薬を静脈内持続投与したときの血漿クリアランスは約500mL/分であった[9]。

欧米人健康志願者(n=6)において未変化体及び代謝物の大部分は糞中に排泄され、尿中排泄は投与量の4%未満であった[12]。

胆管カニューレを施したラットの試験から^{14}C標識ゲフィチニブを経口投与したとき、吸収量の約80%に相当する放射能が胆汁中に排泄されることが示された[13]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

Child-Pugh分類による軽度、中等度及び重度の肝硬変による肝機能障害患者(非担癌患者)に、本剤250mgを単回経口投与したとき、中等度及び重度の肝機能障害患者では未変化体のAUCの平均は健康被験者の3.1倍を示した[14](外国人データ)。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

本剤500mg[注]を強力なCYP3A4の誘導剤であるリファンピシン600mg/日と併用投与したとき、本剤のAUCが17%に減少した(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.2 イトラコナゾール

本剤250mgを強力なCYP3A4の阻害剤であるイトラコナゾール200mg/日と併用投与したとき、本剤のAUCが78%増加した(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 ラニチジン

ラニチジン450mgの2回投与及び炭酸水素ナトリウムの追加投与により胃内pHを5以上に約6～7時間維持した条件下で、本剤250mgを単回経口投与したところ、本剤のAUCが47%減少した[10](外国人データ)。[9.1.3、10.2、19.参照]

注)本剤の承認用量は250mg/日である。

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第I相臨床試験

各種固形癌患者を対象に本剤50～700mg/日[注]の用量で多施設共同非無作為化非盲検国内第I相臨床試験[6]が行われ、適格例31例(非小細胞肺癌は23例)のうち5例にPR(非小細胞肺癌)、7例にNC(非小細胞肺癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、乳癌)が認められた。5例のPRはいずれも225mg/日[注]よりも上の用量で認められた。

17.1.2 国際共同第II相臨床試験(IDEAL-1)

本剤単独投与による日本人及び外国人の進行非小細胞肺癌患者(化学療法による既治療例)を対象とし、本剤250及び500mg/日[注]の有効性及び安全性を検討した無作為化二重盲検並行群間第II相国際共同臨床試験[15]が実施されている。2001年5月時点までの集計(本剤250mg/日投与群)において、奏効率は18.4%(19/103)であり、そのうち、日本人における奏効率は27.5%(14/51)、外国人における奏効率は9.6%(5/52)であった。治療期間[a]は日本人で平均105.7日、外国人で平均64.9日であった。

表1　第II相国際共同臨床試験における非小細胞肺癌患者に対する効果

	日本人	外国人	合計
奏効率[b]	27.5% (14/51)	9.6% (5/52)	18.4% (19/103)
病勢コントロール率[c]	70.6% (36/51)	38.5% (20/52)	54.4% (56/103)
症状改善率[d]	48.5% (16/33)	32.4% (11/34)	40.3% (27/67)
病勢進行までの期間；中央値 (95%信頼区間；下限～上限)	114日 (86日～128日)	57日 (55日～66日)	83日 (61日～86日)

a)治験期間－未服薬日数
b)修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR)
c)修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR+SD)
d)肺癌サブスケール(LCS)のベストレスポンス
[LCS≧+2：改善、≦－2：悪化、それ以外：不変]

本剤250mg/日が投与された103例中88例(85.4%)において副作用が認められた。主な副作用は、発疹48例(46.6%)、下痢41例(39.8%)、そう痒症31例(30.1%)、皮膚乾燥28例(27.2%)、嘔気、ALT増加、ざ瘡各13例(12.6%)等であった。

17.1.3 外国第II相臨床試験(IDEAL-2)

米国における本剤単独投与による進行非小細胞肺癌患者(2回以上の化学療法による既治療例)を対象とし、本剤250及び500mg/日[注]の有効性及び安全性を検討した無作為化二重盲検並行群間第II相臨床試験[16]の結果、2001年8月時点までの集計において、本剤250mg/日群の奏効率は11.8%(12/102)であった。治療期間[a]は平均72.6日であった。

表2　外国第II相臨床試験における非小細胞肺癌患者に対する効果

奏効率[b]	11.8%(12/102)
病勢コントロール率[c]	42.2%(43/102)
症状改善率[d]	43.1%(44/102)
病勢進行までの期間；中央値 (95%信頼区間；下限～上限)	59日(56日～86日)

a)投与開始日～最終投与日までの期間－無治療期間
b)修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR)
c)修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR+SD)
d)肺癌サブスケール(LCS)のベストレスポンス
[LCS≧+2：改善、≦－2：悪化、それ以外：不変]

本剤250mg/日が投与された102例中74例(72.5%)において副作用が認められた。主な副作用は、下痢49例(48.0%)、発疹44例(43.1%)、ざ瘡25例(24.5%)、皮膚乾燥、嘔気各13例(12.7%)等であった。

17.1.4 アジア国際共同第III相臨床試験(IPASS)

日本を含むアジアで実施した無作為化非盲検並行群間比較試験[17]では、軽度の喫煙歴を有する又は非喫煙であり、かつ組織型が腺癌である、化学療法未治療の進行・再発非小細胞肺癌患者1217例(うち日本人233例)を対象に、本剤(250mg/日)と、カルボプラチンとパクリタキセルの併用化学療法が比較された。

主要評価項目である無増悪生存期間及び副次評価項目である全生存期間の結果は下表及び下図の通りである。

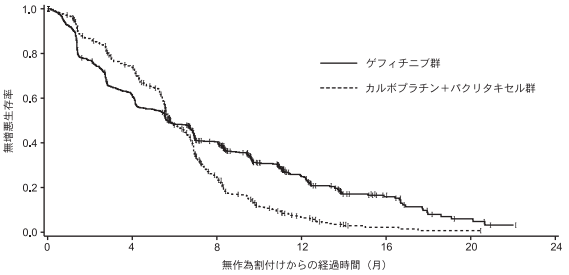
なお、本試験は無増悪生存期間における非劣性検証を主要目的として実施された。

表3　全集団における主要評価項目(無増悪生存期間)及び副次評価項目(全生存期間)(ITT)

全集団	ゲフィチニブ群 (例数)	カルボプラチン＋パクリタキセル群 (例数)	ハザード比[a]	95% 信頼区間
無増悪生存期間	5.7ヵ月(中央値) (n=609)	5.8ヵ月(中央値) (n=608)	0.741	0.651-0.845[b]
全生存期間	18.8ヵ月(中央値) (n=609)	17.4ヵ月(中央値) (n=608)	0.901	0.793-1.023

a)ハザード比はCox比例ハザードモデルにより算出した。ハザード比が1を下回っている場合、ゲフィチニブ投与時の増悪あるいは死亡のリスクがカルボプラチンとパクリタキセル併用化学療法時と比較して低いことを意味している。
b)非劣性はハザード比の信頼区間の上限が1.2未満であれば結論付けること

ができるものとした。



at risk数

	（月）	0	4	8	12	16	20	24
ゲフィチニブ群		609	363	212	76	24	5	0
カルボプラチン＋パクリタキセル群		608	412	118	22	3	1	0

図2　全集団における主要評価項目（無増悪生存期間）のKaplan-Meier曲線

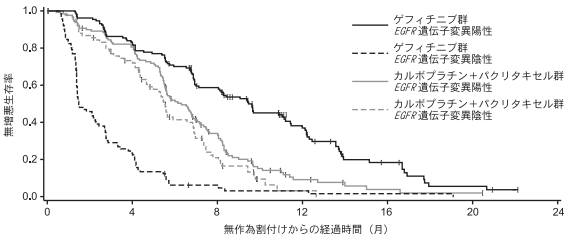
本剤投与群で安全性評価対象症例607例中538例（88.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡394例（64.9%）、下痢254例（41.8%）、皮膚乾燥143例（23.6%）等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は8例（1.3%）で、そのうち死亡例は3例であった。（効能・効果の一部変更承認時）

また、*EGFR* 遺伝子変異（Exon18～21の変異が検討された）の有無による部分集団解析の結果は、下表及び下図の通りである。

表4　*EGFR* 遺伝子変異別の無増悪生存期間及び全生存期間（ITT）

評価項目（*EGFR* 遺伝子変異）	ゲフィチニブ群（例数）	カルボプラチン＋パクリタキセル群（例数）	ハザード比[a)]	95%信頼区間
無増悪生存期間（陽性）	9.5ヵ月（中央値）（n=132）	6.3ヵ月（中央値）（n=129）	0.482	0.362-0.642
無増悪生存期間（陰性）	1.5ヵ月（中央値）（n=91）	5.5ヵ月（中央値）（n=85）	2.853	2.048-3.975
全生存期間（陽性）	21.6ヵ月（中央値）（n=132）	21.9ヵ月（中央値）（n=129）	1.002	0.756-1.328
全生存期間（陰性）	11.2ヵ月（中央値）（n=91）	12.7ヵ月（中央値）（n=85）	1.181	0.857-1.628

a）ハザード比はCox比例ハザードモデルにより算出した。ハザード比が1を下回っている場合、ゲフィチニブ投与時の増悪あるいは死亡のリスクがカルボプラチンとパクリタキセル併用化学療法時と比較して低いことを意味している。



at risk数

（投与群・*EGFR*遺伝子変異）	（月）	0	4	8	12	16	20	24
ゲフィチニブ群　陽性		132	108	71	31	11	3	0
ゲフィチニブ群　陰性		91	21	4	2	1	0	0
カルボプラチン＋パクリタキセル群　陽性		129	103	37	7	2	1	0
カルボプラチン＋パクリタキセル群　陰性		85	58	14	1	0	0	0

図3　EGFR遺伝子変異別の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

17.2 製造販売後調査等

国内で実施した特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」[1)]における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態の悪い患者、本剤投与時の間質性肺炎の合併、化学療法歴有が急性肺障害、間質性肺炎の発現因子として報告されている。また、全身状態の悪い患者、男性が予後不良因子（転帰死亡）として報告されている。

安全性評価対象症例3,322例中1,867例（56.2%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹568例（17.1%）、肝機能異常369例（11.1%）、下痢367例（11.1%）、急性肺障害・間質性肺炎は193例（5.8%）等であった。急性肺障害・間質性肺炎193例のうち、75例が死亡し、安全性評価対象症例数3,322例中の死亡率は2.3%、急性肺障害・間質性肺炎発現症例数193例中の死亡率は38.9%であった。（2004年8月報告時）[1.3、1.4、9.1.1、9.1.2参照]

注）本剤の承認用量は250mg/日である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬はEGFRチロシンキナーゼを選択的に阻害し、腫瘍細胞の増殖能を低下させる[18)]。また、DNA断片化[19)]及び組織形態学的観察[20),21)]に基づき、ゲフィチニブがアポトーシスを誘導するとの報告がある。さらに、血管内皮増殖因子（VEGF）の産生抑制を介して腫瘍内の血管新生を阻害することも報告されている[22)]。さらにゲフィチニブは野生型EGFRよりも変異型EGFRに対してより低濃度で阻害作用を示し[23)]、アポトーシスを誘導することにより[24)]、悪性腫瘍の増殖抑制あるいは退縮を引き起こすことが報告されている。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *in vitro* 試験

本薬は口腔扁平上皮癌株KBのEGF刺激による増殖を阻害した（IC_{50}：0.054μmol/L）[18)]。本薬はEGFRチロシンキナーゼを選択的に阻害し（EGFRチロシンキナーゼに対するIC_{50}は0.027μmol/Lであり、ErbB2、KDR、Flt-1、Raf、MEK-1及びERK-2に対する阻害作用はその100分の1以下）、腫瘍細胞の増殖能を低下させる[18)]。また、DNA断片化[19)]及び組織形態学的観察[20),21)]に基づき、ゲフィチニブがアポトーシスを誘導するとの報告がある。さらに、血管内皮増殖因子（VEGF）の産生抑制を介して腫瘍内の血管新生を阻害することも報告されている[22)]。さらに本薬は野生型EGFRよりも変異型EGFRに対してより低濃度で阻害作用を示し[23)]、アポトーシスを誘導することにより[24)]、悪性腫瘍の増殖抑制あるいは退縮を引き起こすことが報告されている。

18.2.2 *in vivo* 試験

ヒト腫瘍ヌードマウス移植系において、本薬は12.5～200mg/kg/日の用量で非小細胞肺癌株A549、ヒト前立腺癌株Du145、ヒト外陰部腫瘍株A431、大腸癌株CR10、HCT15、HT29、LoVo、口腔扁平上皮癌株KB、卵巣癌株HX62に対して腫瘍増殖抑制作用を示した[18)]。

18.3 代謝物

ヒトの主代謝物O-脱メチル体のEGF刺激下での細胞増殖に対する阻害作用は本薬の約14分の1であり、本代謝物の臨床効果への寄与は小さいと思われる[25)]。

**19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ゲフィチニブ（Gefitinib）（JAN）（日局）

化学名

N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-4-amine

分子式

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$

分子量

446.90

**性状

本品は白色の粉末である。

本品はエタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

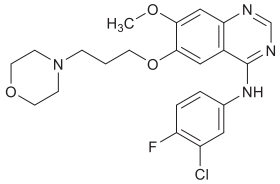
ゲフィチニブの溶解度はpHに依存する。低pH域ではやや溶けにくく、pH4～6の間で溶解度は大きく低下し、pH6以上においてはほとんど溶けない。

製剤（イレッサ錠250）の各pHにおける溶出率は上記のゲフィチニブの溶解度に関する知見と一致しており、pH5.0以下では15分以内に85%以上の溶出がみられたが、pHが増加するにつれて溶出率が次第に低下した。[9.1.3参照]

表　イレッサ錠250の溶出率（%）

試験液	15分	30分	45分
pH1.2	101	102	−
pH3.0	90	96	−
pH4.0	89	94	96
pH5.0	87	96	96
pH6.8	<10	<10	<10
水	<10	<10	<10

化学構造式



融点
約195℃
分配係数
14000(1-オクタノール/pH9緩衝液)

22.包装
14錠[14錠(PTP)×1]

23.主要文献

1)吉田茂：医薬ジャーナル. 2005, 41(2), 772-789
2)Kudoh S. et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jun 15;177(12):1348-1357
3)社内資料：平成20年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会　資料3, 2008
4)Thatcher N. et al. Lancet. 2005 Oct 29-Nov 4;366 (9496):1527-1537
5)Nakamura Y. et al. Exp Eye Res. 2001 May;72(5): 511-517
6)Nakagawa K. et al. Ann Oncol. 2003 Jun;14(6):922-930
7)社内資料：日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者に1日1回継続経口投与したときのポピュレーションファーマコキネティクス, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ3.2.3.)
8)Ranson M. et al. J Clin Oncol. 2002 May 1;20(9): 2240-2250
9)社内資料：250mg単回経口投与時の薬物動態・バイオアベイラビリティ, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ3.4.)
10)社内資料：体内動態に及ぼす食事及び胃内pHの影響, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ3.5.)
11)社内資料：血漿蛋白結合率及び結合蛋白の同定, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ2.2.3.1.)
12)社内資料：欧米人健康志願者に^{14}C-ゲフィチニブを投与したときの体内動態, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ3.6.)
13)社内資料：ラットにおける胆汁中排泄率, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ2.4.2.)
14)社内資料：非担癌、肝硬変による肝障害患者におけるイレッサ250mg単回投与の薬物動態データ, 2006
15)Fukuoka M. et al. J Clin Oncol. 2003 Jun 15;21(12): 2237-2246
16)Kris MG. et al. JAMA. 2003 Oct 22;290(16):2149-2158
17)Mok TS. et al. N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10): 947-957
18)Wakeling AE. et al. Cancer Res. 2002 Oct 15;62(20): 5749-5754
19)Ciardiello F. et al. Clin Cancer Res. 2000 May;6(5): 2053-2063
20)Chan KC. et al. Cancer Res. 2002 Jan 1;62(1):122-128
21)Albanell J. et al. J Clin Oncol. 2002 Jan 1;20(1):110-124
22)Ciardiello F. et al. Clin Cancer Res. 2001 May;7(5): 1459-1465
23)Lynch TJ. et al. N Engl J Med. 2004 May 20;350(21): 2129-2139
24)Sordella R. et al. Science. 2004 Aug 20;305(5687): 1163-1167
25)社内資料：代謝物の薬理作用, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 ホ1.3)

24.文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26.製造販売業者等
26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ:アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2002

Pfizer

005

日本標準商品分類番号
874291

*2023年2月改訂（第2版）
2022年11月改訂
貯　　法：室温保存
有効期間：60箇月

劇薬、処方箋医薬品[注)]

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
ダコミチニブ水和物錠
ビジンプロ®錠15mg
ビジンプロ®錠45mg
VIZIMPRO® Tablets

	15mg	45mg
承認番号	23100AMX00002	23100AMX00003
販売開始	2019年3月	

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

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、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本剤の有効性及び危険性（特に間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分に説明し、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には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、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。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

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	ビジンプロ錠15mg	ビジンプロ錠45mg
有効成分	1錠中 ダコミチニブ水和物 15.576mg （ダコミチニブとして15mg）	1錠中 ダコミチニブ水和物 46.729mg （ダコミチニブとして45mg）
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン、マクロゴール4000、青色2号アルミニウムレーキ	

3.2 製剤の性状

販売名	外形（mm）			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
ビジンプロ錠15mg				Pfizer DCB 15	青色のフィルムコーティング錠
	直径 約6.4mm		厚さ 約3.1mm		
ビジンプロ錠45mg				Pfizer DCB 45	青色のフィルムコーティング錠
	直径 約9.0mm		厚さ 約4.5mm		

4. 効能又は効果

***EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌**

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 *EGFR*遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR*遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用い、*EGFR*遺伝子変異が確認された患者に投与すること。

5.2 「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 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはダコミチニブとして1日1回45mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 副作用があらわれた場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。[1.2、8.1、9.1.1、11.1.1-11.1.3参照]

本剤の減量段階

減量段階	投与量
通常投与量	45mg/日
1段階減量	30mg/日
2段階減量	15mg/日

副作用に対する休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度[注)]	処置
間質性肺疾患（ILD）	全Grade	投与を中止する。
下痢	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。
	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
皮膚毒性（発疹、紅斑及び剥離を伴う皮膚の症状）	Grade2の場合	Grade1以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は1段階減量して投与を再開できる。
	Grade3又は4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade3又は4の場合	Grade2以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して投与を再開できる。

注）GradeはNCI-CTCAE ver.4.03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（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査等の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

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

間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、7.2、8.1、11.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

***9.3.1 重度の肝機能障害のある患者**

血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.1、15.2.2参照]

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。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。[15.2.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明であるが、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤はCYP2D6の阻害作用を示す。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6基質 プロカインアミド、ピモジド、三環系抗うつ薬（アミトリプチリン等）、β遮断薬（メトプロロール等）、デキストロメトルファン等 [16.7.1参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を注意深く観察すること。	本剤のCYP2D6阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
胃内pHに影響を及ぼす薬剤 プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール等） [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤が胃内pHをあげるため、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（2.2%）

間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重度の下痢（8.4%）

重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎障害に至った症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の休薬、減量又は投与中止を考慮すること。[7.2参照]

11.1.3 重度の皮膚障害（31.7%）

ざ瘡様皮膚炎（13.7%）、爪囲炎（7.5%）等があらわれることがある。なお、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。[7.2参照]

11.1.4 肝機能障害（28.6%）

ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2参照]

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
胃腸障害	口内炎（口腔内潰瘍形成、アフタ性潰瘍等）（59.5%）、悪心（12.8%）、下痢（85%）	口唇炎、口内乾燥、口腔内出血、舌痛、舌炎、嚥下障害、嘔吐、腹痛、胃腸炎、便秘、痔核	口唇痛、歯肉潰瘍、嚥下痛、消化不良、痔出血	
一般・全身障害及び投与部位の状態		無力症、疲労、倦怠感、発熱、胸痛、粘膜の炎症、浮腫（末梢性浮腫、眼瞼浮腫等）	疼痛、炎症	
眼障害	結膜炎（16.7%）	霧視、眼乾燥、眼の炎症（眼瞼等）、角膜炎、白内障	眼痛、眼脂	
感染症及び寄生虫症		膿疱性皮疹、毛包炎、口角口唇炎、真菌感染症（口腔、皮膚等）、ウイルス感染、鼻咽頭炎、肺炎、感染症（尿路、気管支、皮膚等）	蜂巣炎、副鼻腔炎、膀胱炎	
胆道系障害			胆石症	
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛、背部痛、関節痛、筋骨格痛、筋痙縮	筋肉痛、筋骨格系胸痛	
血液及びリンパ系障害		貧血、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少、血小板減少、白血球数増加、血小板数増加	好中球数増加、好酸球数増加、リンパ節症	
血管障害		高血圧	低血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、鼻乾燥、鼻粘膜障害（炎症、潰瘍等）、鼻漏、鼻出血	頻呼吸、アレルギー性鼻炎、喉頭痛、発声障害、喀血	
傷害、中毒及び処置合併症			四肢損傷	
神経系障害		浮動性めまい、頭痛、味覚異常、錯感覚	口の感覚鈍麻、神経痛	
腎及び尿路障害			有痛性排尿困難、急性腎障害、尿中血陽性	
生殖系及び乳房障害			不規則月経	
精神障害		不眠症		
代謝及び栄養障害	食欲減退（25.1%）	低蛋白血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、脱水、テタニー	低マグネシウム血症、血中クロール増加、高血糖	
皮膚及び皮下組織障害	爪囲炎（61.7%）、ざ瘡様皮膚炎（48.9%）、皮膚炎（10.6%）、皮膚乾燥（29.5%）、そう痒症（全身性、眼等）（19.8%）、発疹・斑状丘疹状皮疹・紅斑性皮疹等（36.1%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（14.5%）、脱毛症（20.3%）	爪の障害（剥離、脱落等）、皮膚疼痛、ざ瘡、脂漏性皮膚炎、皮膚病変、皮膚毒性、皮膚剥脱、皮膚亀裂、皮膚潰瘍、紅斑、多毛症	過敏性血管炎、間擦疹、褥瘡性潰瘍	多形紅斑、爪床の障害（出血、炎症等）
臨床検査	体重減少（10.6%）	血中クレアチニン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中尿酸増加、血中アルカリホスファターゼ増加		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 生殖発生毒性試験において、妊娠ラットに本剤5mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約2.5倍）を投与したとき、胎児の重量減少が認められている[1)]。[9.4、9.5参照]

15.2.2 ラットを用いた6ヵ月反復投与毒性試験において、雌ラットに本剤0.5mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.3倍）以上を投与したとき、子宮頸部及び膣の上皮の萎縮が認められている[2)]。[9.4参照]

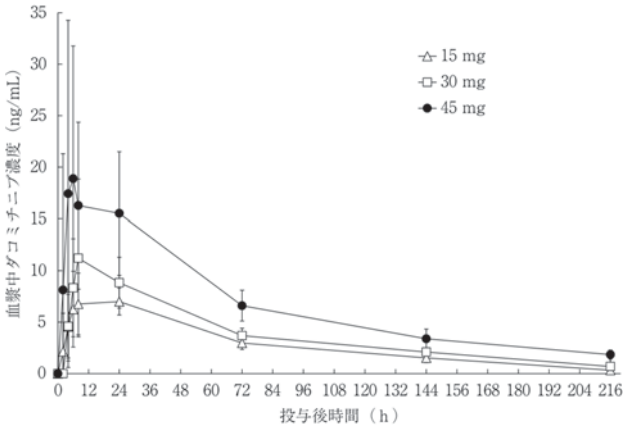
15.2.3 ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において、染色体構造異常誘発性を示したが、細菌を用いる復帰突然変異試験において、変異原性は示さなかった。また、げっ歯類を用いる小核試験において、臨床曝露量（AUC又はC_{max}）の約70倍の用量までラット小核誘発性は認められなかった[3]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人進行固形癌患者計13例に本剤15、30[注]及び45mgを単回投与したとき、投与後6～24時間（中央値）でC_{max}に達した。本剤の消失半減期は61～98時間（算術平均値）であり、C_{max}及びAUCは概ね用量に比例して増加した[4]。



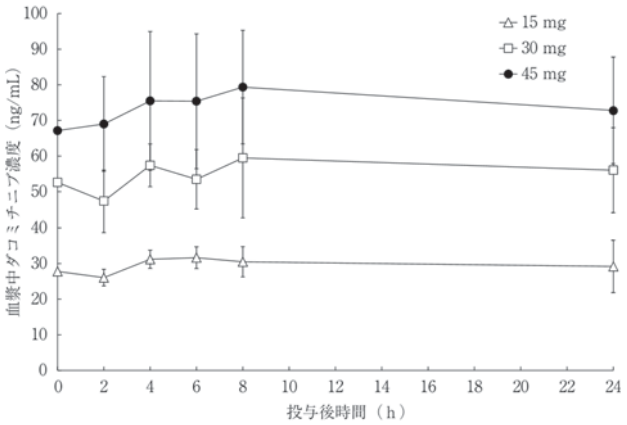
算術平均値±標準偏差、15及び30mg：N=3、45mg：N=7

投与量（mg）	N	C_{max}（ng/mL）	AUC_{inf}（ng・h/mL）	T_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
15[注]	3	7.74（31）	646.9（24）	24.0（6.0-24.0）	61.1（15.4）
30[注]	3	11.1（55）	765，1210[a]	8.0（8.0-24.0）	66.9，129[a]
45	7	17.6（71）	1543（29）	6.0（4.0-24.0）	80.0（12.3）

N：例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：終末相の消失半減期
T_{max}は中央値（最小値-最大値）、$t_{1/2}$は算術平均値（標準偏差）それ以外は幾何平均値（算術変動係数%）
a）N=2

16.1.2 反復投与

日本人進行固形癌患者計11例に本剤15、30[注]及び45mgを1日1回反復投与したときの第1サイクル14日（定常状態時）の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータを以下に示す[4]。



算術平均値±標準偏差、15mg、30mg及び45mgでそれぞれN=2、N=3及びN=6

投与量（mg）	N	C_{max}（ng/mL）	C_{min}（ng/mL）	AUC_{tau}（ng・h/mL）	T_{max}（h）
15[a),注]	2	29.5，34.4	21.9，27.7	627，799	6.0，24.0
30[注]	3	63.5（19）	46.9（18）	1333（21）	4.0（0.0-8.0）
45	6	79.5（21）	63.6（20）	1768（20）	8.0（4.0-8.0）

N：例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{tau}：投与間隔tauの血漿中濃度－時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{min}：最低血漿中濃度
T_{max}は中央値（最小値-最大値）それ以外は幾何平均値（算術変動係数%）
a）N=2

16.2 吸収

健康成人14例に本剤45mgを単回経口投与したときの、本剤20mg単回静脈内投与[注]に対する絶対的バイオアベイラビリティは80%であった[5]（外国人データ）。健康成人24例に本剤45mgを高脂肪食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較してAUC_{inf}が14%、C_{max}が24%増加した[6]（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人14例に本剤20mgを単回静脈内投与[注]したときの分布容積の平均値は1889Lであった[5]（外国人データ）。ダコミチニブのヒト血漿蛋白結合率は、検討した薬物濃度範囲で変化せず、98%であった[7]（*in vitro*試験）。

16.4 代謝

ダコミチニブのヒトでの主要な代謝経路は酸化的代謝及びグルタチオン抱合である。健康成人6例に^{14}Cで標識した本剤45mgを単回経口投与したとき、血漿中では主に未変化体及びO-脱メチル体が検出された（血漿中総放射能の39及び16%）。糞中では主に未変化体、O-脱メチル体、システイン抱合体及び一酸化体が検出された（投与放射能の20、20、9.5及び5.1%）[8]（外国人データ）。

*In vitro*試験において、O-脱メチル体の生成には主としてCYP2D6が関与し、他の微量な酸化代謝物の生成にはCYP3A4が関与していることが示唆された[9]。

16.5 排泄

健康成人6例に^{14}Cで標識した本剤45mgを単回経口投与したとき、投与後552時間までに投与放射能の82%が回収され、投与放射能の79%が糞中に、3%が尿中に排泄された。未変化体の尿中排泄率は投与量の1%未満であった[8]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

*16.6.1 肝機能障害者

軽度（Child-Pugh分類A；N=8）及び中等度（Child-Pugh分類B；N=9）の肝機能障害を有する被験者に、本剤30mg[注]を単回投与したとき、正常な肝機能を有する被験者（N=8）と比較して、軽度肝機能障害群での曝露量は同様であり、中等度肝機能障害群では、AUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ15%及び20%減少した[10]。また、重度（Child-Pugh分類C；N=8）の肝機能障害を有する被験者に、本剤30mg[注]を単回投与したとき、正常な肝機能を有する被験者（N=8）と比較してAUC_{inf}は同様であり、C_{max}は31%増加した[11]（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 デキストロメトルファン

健康成人14例を対象にCYP2D6の基質であるデキストロメトルファン30mg（単回投与）を本剤45mg（単回投与）と併用したとき、デキストロメトルファン単剤投与時と比べて、デキストロメトルファンのAUC_{last}及びC_{max}はそれぞれ、855%及び874%増加した[12]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 ラベプラゾール

健康成人24例を対象にラベプラゾール40mg（反復投与）と本剤45mg（単回投与）を併用したとき、ダコミチニブのAUC_{96}及びC_{max}は、本剤単剤投与時と比べて、それぞれ39%及び51%低下した[6]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 その他

(1) 本剤はUGT1A1、P-gp、BCRP又はOCT1の阻害作用を示した[13,14]（*in vitro*試験）。

(2) パロキセチン

健康成人14例を対象にCYP2D6の強い阻害薬であるパロキセチン30mg（反復投与）と本剤45mg（単回投与）を併用投与したとき、ダコミチニブのAUC_{inf}及びC_{max}は、本剤単剤投与時と比べて、それぞれ37%及び10%増加した[15]（外国人データ）。

(3) 制酸剤

進行固形癌患者8例において制酸薬（水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム経口懸濁液；400mg/5mL）（単回投与）と本剤45mg（単回投与）を併用したとき、本剤単剤投与時と比べて、ダコミチニブのAUC_{inf}は5%増加し、C_{max}は12%低下した[16]（外国人データ）。

注）本剤の承認用法・用量は1日1回45mgを経口投与する。

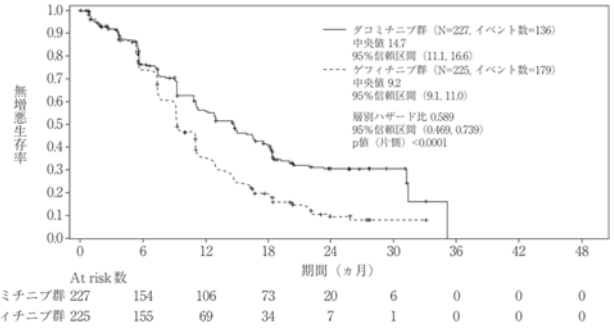
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

化学療法歴のない*EGFR*遺伝子の活性型変異[注1]陽性[注2]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌[注3]患者を対象に、本剤の有効性及び安全性をゲフィチニブと比較することを目的とした非盲検無作為化国際共同第Ⅲ相試験が実施された。452例（日本人81例）を本剤群227例（日本人40例）及びゲフィチニブ群225例（日本人41例）に無作為に割り付け、本剤45mg又はゲフィチニブ250mgを1日1回経口投与した。主要評価項目である独立画像中央判定委員会評価による無増悪生存期間の中央値は、本剤群で14.7ヵ月（95%信頼区間：11.1，16.6）、ゲフィチニブ群で9.2ヵ月（95%信頼区間：9.1，11.0）であり、ゲフィチニブ群に比べて本剤群で統計的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた（ハザード比［95%信頼区間］：0.589［0.469，0.739］、p値<0.0001：層別ログランク検定）（2016年7月29日データカットオフ）[17]。

独立画像中央判定委員会評価による無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）



注1）*EGFR*遺伝子の活性型変異であるエクソン19の欠失（Ex19del）又はエクソン21の変異（L858R）が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。
注2）therascreen EGFR変異検出キットRGQ「キアゲン」等が使用された。
注3）非小細胞肺癌のうち、腺癌又は腺癌の特殊型の組織型の癌が確認された患者が組み入れられた。また、脳転移のある患者は除外された。

本剤が投与された227例（日本人患者40例を含む）中220例（96.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢193例（85.0%）、爪囲炎140例（61.7%）、口内炎（口腔内潰瘍形成、アフタ性潰瘍等）135例（59.5%）、ざ瘡様皮膚炎111例（48.9%）、発疹・斑状丘疹状皮疹・紅斑性皮疹等82例（36.1%）等であった[17]。［5.2参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、活性型変異（Ex19del及びL858R）を有するEGFR等のチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる[18]。

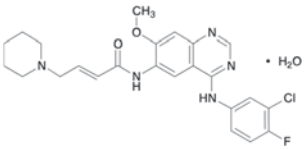
18.2 抗腫瘍効果

本剤は、*in vitro*試験において、野生型EGFRを有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H125細胞株、*EGFR*活性型変異（Ex19del）を有するヒト非小細胞肺癌由来HCC827及びHCC4006細胞株、並びに*EGFR*活性型変異（L858R）を有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H1975細胞株の増殖を抑制した。

本剤は、*in vivo*試験において、NCI-H125及びNCI-H1975細胞株をそれぞれ皮下移植した重症複合型免疫不全（SCID）マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[18]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ダコミチニブ水和物（Dacomitinib Hydrate）（JAN）
化学名：(2*E*)-*N*-{4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}-4-(piperidin-1-yl)but-2-enamide monohydrate
分子式：$C_{24}H_{25}ClFN_5O_2 \cdot H_2O$
分子量：487.95
性状：本品は白色～微黄色の粉末である。
化学構造式：



分配係数（log D）：4.2（pH7.4、1-オクタノール/水）

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

〈ビジンプロ錠15mg〉
30錠［10錠（PTP）×3］
〈ビジンプロ錠45mg〉
10錠［10錠（PTP）×1］

*23. 主要文献

1) 社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生試験（2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.6.2） ［L20181214006］
2) 社内資料：ラットを用いた6ヵ月間経口投与毒性試験（2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.3.2.2） ［L20181214007］
3) 社内資料：遺伝毒性（2019年1月8日承認、CTD 2.6.6.4） ［L20181214008］
4) 社内資料：日本人第Ⅰ相試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.2.5.4） ［L20181206041］
5) 社内資料：絶対バイオアベイラビリティ試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.1.2.1.3） ［L20181206038］
6) 社内資料：食事の影響及びラベプラゾールとの薬物相互作用試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.1.2.1.1） ［L20181206035］
7) 社内資料：*In vitro*血漿タンパク結合（2019年1月8日承認、CTD 2.6.4.4.4） ［L20181214009］
8) 社内資料：マスバランス試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.2.1.1） ［L20181206021］
9) 社内資料：代謝に関与するCYP分子種（2019年1月8日承認、CTD 2.6.4.5.2.2） ［L20181214010］
10) 社内資料：肝機能障害の影響検討試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.2.4.1） ［L20181206028］
11) Piscitelli J, et al.：Clin Drug Investig. 2022；42：221-235
12) 社内資料：デキストロメトルファンとの薬物相互作用試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.3） ［L20181206018］
13) 社内資料：UGT阻害（2019年1月8日承認、CTD 2.6.4.7.2） ［L20181214011］
14) 社内資料：トランスポーター阻害（2019年1月8日承認、CTD 2.6.4.7.4.1、2.6.4.7.4.3） ［L20181214012］
15) 社内資料：パロキセチンとの薬物相互作用試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.2） ［L20181206019］
16) 社内資料：制酸剤との薬物相互作用試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.2.5.1） ［L20181206036］
17) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（非小細胞肺癌）（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.13） ［L20181206032］

18）社内資料：抗腫瘍効果及び作用機序に関する試験（*in vitro*及び*in vivo*）（2019年1月8日承認、CTD 2.6.2.2.1、2.6.2.2.2）
［L20181214013］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

＊＊2022年1月改訂（第4版）
＊2020年11月改訂（第3版）

貯　　法：室温保存
＊＊**有効期間**：5年

抗悪性腫瘍剤／
上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤

エルロチニブ塩酸塩錠

劇薬、処方箋医薬品注）

タルセバ®錠25mg
タルセバ®錠100mg
TARCEVA® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
874291

	錠25mg	錠100mg
承認番号	21900AMX01758	21900AMX01759
販売開始	2007年12月	2007年12月

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

1.1 本剤は、緊急時に十分に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、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を参照して十分に注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）、非小細胞肺癌、膵癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。［8.1参照］

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、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。［8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照］

1.3 膵癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率（8.5%）、特定使用成績調査における間質性肺疾患の発現率（6.2%）は、海外第III相試験（3.5%）や、非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内臨床試験（5.3%）及び二次治療以降の特定使用成績調査（全例調査）（4.3%）と比べて高いこと等から、膵癌に使用する場合には、「17.臨床成績」の項の国内臨床試験における対象患者を参照して、本剤の有効性及び危険性を十分に理解した上で、投与の可否を慎重に判断するとともに、以下の点も注意すること。［8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照］

1.3.1 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がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

1.3.2 本剤投与開始後は、胸部CT検査及び胸部X線検査をそれぞれ定期的に実施し、肺の異常所見の有無を十分に観察すること。

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	タルセバ錠25mg	タルセバ錠100mg
有効成分	1錠中 エルロチニブ塩酸塩 27.32mg （エルロチニブとして25mg）	1錠中 エルロチニブ塩酸塩 109.29mg （エルロチニブとして100mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール400、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

販売名	タルセバ錠25mg	タルセバ錠100mg
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
色調	白色～黄白色	白色～黄白色

外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径		約6.5mm	約8.9mm
厚さ		約3.3mm	約4.9mm
質量		103.00mg	309.00mg
識別コード		T25	T100

4．効能又は効果

○切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
○*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌
○治癒切除不能な膵癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 非小細胞肺癌及び膵癌に対する術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

〈非小細胞肺癌〉

5.2 *EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、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。

〈治癒切除不能な膵癌〉

5.3「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内臨床試験に組み入れられた患者背景や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慎重に行うこと。

6．用法及び用量

〈非小細胞肺癌〉

通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈治癒切除不能な膵癌〉

ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして100mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 副作用の発現により用量を変更する場合には、50mgずつ減量すること。

7.2 高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。［16.2.2参照］

〈非小細胞肺癌〉

＊**7.3** 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「17．臨床成績」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項の内容を熟知し、選択すること。［15.1.2、17.1.3参照］

〈治癒切除不能な膵癌〉

7.4 本剤をゲムシタビン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用した場合や本剤を化学放射線療法として使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.5「17.臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で本剤を使用すること。

7.6 国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097試験）の基準を目安として、休薬、減量又は中止を考慮すること。

治癒切除不能な膵癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における休薬減量基準（一部改変）

副作用	Grade[注1)]	休薬基準[注2)]	投与再開時の用量[注3)注4)]
間質性肺疾患	Gradeは問わない	疑われる症状が発現した場合には、直ちに休薬、その後CT検査を含めた適切な検査を実施し、医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止	医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には、同一用量で投与再開
角膜炎	2	2週間以上継続する場合はGrade 1以下になるまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬	50mgで再開
下痢	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬	50mgで再開
発疹（ざ瘡/ざ瘡様）	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mgで再開
AST又はALT	3	Grade 2以下になるまで休薬	50mgで再開
上記以外の非血液毒性	2	4週間以上継続した場合はGrade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mgで再開
	3	Grade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mgで再開
全ての非血液毒性[注5)]	4	投与の中止	―
血液毒性	4	Grade 2以下になるまで休薬	同一用量で再開

注1）GradeはCTCAE v3.0により評価。

注2）いずれの場合も3週間以上の連続した休薬で回復しない場合には、投与を中止する。

注3）本剤減量後の増量は行わない。

注4）50mgで再開した後に規定された副作用が再び発現した場合には、投与を中止する。

注5）重篤又は致死的となる可能性がないと主治医が判断した場合を除く。

8．重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。［1.1参照］

8.2 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.3 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）を十分に観察し、胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［1.2、1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照］

8.4 本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい。［9.3、11.1.2参照］

8.5 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。［11.1.5参照］

〈治癒切除不能な膵癌〉

8.6 ゲムシタビンとの併用により、骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現するため、投与中は定期的に臨床検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者

消化管穿孔があらわれることがある。［11.1.7、15.1.3参照］

9.1.2 肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。［1.2、1.3、8.3、11.1.1、15.1.1参照］

9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

非小細胞肺癌患者で、間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。［1.2、1.3、8.3、11.1.1、15.1.1参照］

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が増悪することがある。［8.4、11.1.2参照］

エルロチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［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。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること。妊婦における使用経験はない。また、動物実験では、流産（ウサギ）、胚致死及び生存胎児数減少（ウサギ、ラット）が報告されている。また、胎児中（ラット）に移行することが報告されている。［9.4参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10．相互作用

エルロチニブは、肝チトクロームP450（主にCYP3A4、CYP1A2）によって代謝される。また、*in vitro*試験においてUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1の阻害が認められたため、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との相互作用の可能性がある。［15.2.1、16.4参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル 等 グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（中央値）が86%、C_{max}（中央値）が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等	リファンピシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（中央値）が69%低下した。	CYP3A4誘導剤等との併用により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が39%、C_{max}（幾何平均値）が17%上昇した。	CYP1A2及びCYP3A4を阻害する薬剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール 等	オメプラゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が46%低下した。	持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
H_2受容体拮抗剤 ラニチジン 等	ラニチジンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が33%低下した。	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
抗凝血薬 ワルファリン 等	INR増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査（プロトロンビン時間又はINR等）を行うこと。	機序不明
タバコ（喫煙）	喫煙によりエルロチニブのAUC（平均値）が64%低下した。	喫煙によるCYP1A2の誘導により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用[注1)注2)]

11.1.1 間質性肺疾患（4.4%、6.4%）

間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、1.3、8.3、9.1.2、9.1.3、15.1.1参照]

11.1.2 肝炎（0.1%未満、頻度不明）、**肝不全**（0.1%未満、頻度不明）、**肝機能障害**（1.6%、4.6%）

ALT、AST、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[8.4、9.3参照]

11.1.3 重度の下痢（1.1%、0.7%）

重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例が報告されている。必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者状態により止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。

11.1.4 急性腎障害（0.1%未満、0.2%）

急性腎障害等の重篤な腎機能障害があらわれることがある。

11.1.5 重度の皮膚障害

ざ瘡様皮疹等の発疹（6.3%、4.1%）、爪囲炎等の爪の障害（0.8%、0.9%）、皮膚乾燥・皮膚亀裂（0.3%、0.2%）、皮膚潰瘍（0.2%、頻度不明）、そう痒症（0.1%、0.1%）等があらわれることがある。また、重度の皮膚障害発現後に、蜂巣炎、敗血症等の感染症を合併した症例も報告されている。[8.5参照]

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満、頻度不明）、**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明、頻度不明）、**多形紅斑**（0.1%未満、0.2%）

皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.7 消化管穿孔（0.1%未満、0.2%）、**消化管潰瘍**（0.4%、0.7%）、**消化管出血**（0.3%、1.4%）

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[9.1.1、15.1.3参照]

11.1.8 角膜穿孔（0.1%未満、頻度不明）、**角膜潰瘍**（0.1%未満、0.1%）

眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[15.2.2参照]

11.2 その他の副作用[注1)]

〈**非小細胞肺癌**〉

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚[注3)]	ざ瘡様皮疹等の発疹（61.6%）、皮膚乾燥・皮膚亀裂（9.3%）、爪囲炎等の爪の障害（8.8%）	そう痒症、紅斑	皮膚剥脱、脱毛、皮膚潰瘍、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎（IgA血管炎等）、光線過敏症	男性型多毛症
眼[注4)]		結膜炎	眼乾燥、角膜炎、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常、眼そう痒症、角膜びらん、眼脂、霧視、流涙増加、ぶどう膜炎	
肝臓		ビリルビン上昇、ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
腎臓			クレアチニン上昇、BUN上昇、血尿、尿沈渣異常	
血液		貧血	血小板減少、白血球増加、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、好中球増加、INR上昇	
消化器	下痢（22.8%）、口内炎（9.6%）、食欲不振（7.0%）	悪心、嘔吐、口唇炎、腹痛、便秘	胃炎、口内乾燥、消化不良、腸炎、アミラーゼ増加、食道炎	
呼吸器			鼻出血、呼吸困難、咳嗽、喀血、口腔咽頭痛	
精神神経系		味覚異常	不眠症、頭痛、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、意識障害	
その他		感染症（皮膚感染、肺感染、上気道感染等）、倦怠感、発熱、疲労	電解質異常、体重減少、血中アルブミン減少、CRP上昇、浮腫、血圧上昇、筋肉痛、筋痙縮・筋痙攣、血糖値上昇、総蛋白減少、脱水、血栓・塞栓	

〈治癒切除不能な膵癌（ゲムシタビンとの併用療法）〉

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚[注3]	ざ瘡様皮疹等の発疹（65.3%）、爪囲炎等の爪の障害（11.6%）、皮膚乾燥・皮膚亀裂（10.8%）、そう痒症（8.5%）、脱毛（5.9%）	手足症候群、皮膚色素沈着、皮膚剥脱	紅斑	男性型多毛症、光線過敏症、皮膚血管炎（IgA血管炎等）
眼[注4]			角膜炎、結膜炎、眼乾燥、眼脂、霧視、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常	ぶどう膜炎
肝臓	ALT上昇（9.3%）、AST上昇（8.4%）	γ-GTP上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇		
腎臓		血尿、尿中蛋白陽性、クレアチニン上昇、BUN上昇		
血液	血小板減少（17.8%）、白血球減少（17.2%）、貧血（17.0%）、好中球減少（16.2%）	リンパ球減少、血小板増加、単球減少、好酸球減少	白血球増加	
消化器	食欲不振（20.9%）、下痢（20.9%）、口内炎（14.1%）、悪心（13.5%）、便秘（6.6%）、嘔吐（5.8%）	血中アミラーゼ増加、口唇炎、腹痛	腹部膨満、口内乾燥、食道炎、腸炎、胃炎、消化不良	
呼吸器		鼻出血、咳嗽	呼吸困難	
精神神経系	味覚異常（8.2%）	不眠症	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、うつ病、頭痛	
その他	疲労（11.7%）、発熱（8.1%）、血中アルブミン減少（5.6%）、倦怠感（5.5%）、体重減少（5.4%）、感染症（皮膚感染、肺感染、上気道感染等）（5.1%）	電解質異常、CRP上昇、総蛋白減少、血糖値上昇、浮腫、血圧上昇	KL-6増加、血中コレステロール減少、悪寒	

注1）非小細胞肺癌における頻度はEGFR遺伝子変異陽性例の国内第Ⅱ相臨床試験（一次化学療法）、国内第Ⅰ相臨床試験、国内第Ⅰ相継続試験及び国内第Ⅱ相臨床試験（二次治療以降）、特定使用成績調査（全例調査）（二次治療以降）に基づき記載した。治癒切除不能な膵癌における頻度は、国内第Ⅱ相臨床試験、特定使用成績調査に基づき記載した。

注2）「重大な副作用」の発現頻度は、非小細胞肺癌、治癒切除不能な膵癌の順に記載した。

注3）必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

注4）眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内で実施した非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態不良（ECOG Performance Status：2-4）、間質性肺疾患の合併又は既往、肺感染症の合併又は既往、肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された（2013年2月集計時）。また、間質性肺疾患が発現した患者集団を対象とした多変量解析の結果、全身状態不良（ECOG Performance Status：2-4）、正常肺占有率の低値、蜂巣肺の併存が間質性肺疾患の予後不良因子（転帰死亡）として検出された（2015年9月集計時）。国内で実施した膵癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）における多変量解析の結果、肺疾患の合併又は既往、原疾患の転移臓器数が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された（2014年8月集計時）。［1.2、1.3、8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1参照］

15.1.2 海外において、*EGFR*遺伝子変異の有無を問わず実施した化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした2つの第Ⅲ相臨床試験が実施され、プラチナ製剤を含む化学療法（ゲムシタビン/シスプラチン、及びパクリタキセル/カルボプラチン）と本剤の同時併用にて臨床的な有用性は示されなかったとの報告がある（外国人データ）。［7.3参照］

15.1.3 海外において、NSAIDsとの併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある（外国人データ）。［9.1.1、11.1.7参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型のUGT1A1を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert症候群等のグルクロン酸抱合異常又はUGT1A1発現量が低下している患者では、血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受けるイリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性がある。［10.参照］

15.2.2 イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の50mg/kg/日群で角膜の異常（浮腫、混濁、潰瘍、穿孔）が認められている。［11.1.8参照］

15.2.3 ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚（毛包の変性及び炎症：ラット、発赤及び脱毛：イヌ）、肝臓（肝細胞壊死：ラット）、消化管（下痢：イヌ）、腎臓（腎乳頭壊死及び尿細管拡張：ラット及びイヌ）及び卵巣（萎縮：ラット）への影響が報告されている。

16．薬物動態

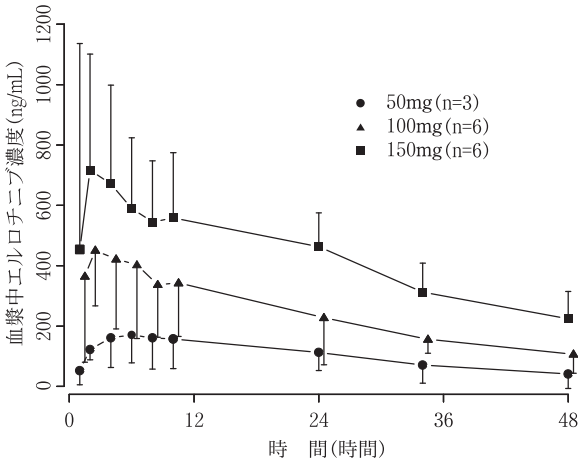
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与及び反復投与

固形癌患者15例にエルロチニブとして50、100又は150mg[注1)]を単回経口投与したときの、血漿中エルロチニブ濃度の推移を以下の図に示した。単回投与に引き続き3日目から23日目まで50、100又は150mg[注1)]を1日1回の用量で反復経口投与を実施した時の薬物動態パラメータ

を単回投与の結果と併せて表に示した。単回投与時の薬物動態パラメータから、エルロチニブの体内動態には線形性が認められた[1]。

単回投与後の血漿中エルロチニブ濃度推移（平均値±標準偏差）



単回又は反復投与時のエルロチニブの薬物動態パラメータ

		$AUC_{0\text{-}24h}$ (hr・ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
50mg/日[注1)]	1日目[注2)]	3266（54）	194（44）	5.0（72）	14.8（71）
	23日目[注2)]	15844（50）	820（42）	4.3（114）	23.6（67）
100mg/日	1日目[注3)]	7705（46）	571（47）	6.0（150）	18.0（62）
	23日目[注4)]	14623（48）	1023（31）	3.0（67）	15.6（56）
150mg/日	1日目[注3)]	12845（29）	958（48）	6.0（149）	25.9（36）
	23日目[注3)]	42679（48）	2384（39）	1.8（22）	27.2（33）

平均値（CV%）

注2）n=3

注3）n=6

注4）n=5

16.1.2 母集団薬物動態解析の成績

海外において591例の固形癌患者に本剤を投与したときの母集団薬物動態解析の結果では、クリアランスについて人種、体重、性別は影響を及ぼす因子ではなかった[2]（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人18例に本剤を経口投与後のバイオアベイラビリティは約59%と推定された[3]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人20例にエルロチニブとして150mgを食後（高脂肪、高カロリー食）単回経口投与した時、空腹時投与に比べ、エルロチニブのAUC_{inf}はほぼ2倍に増加した[4]（外国人データ）。［7.2参照］

16.3 分布

エルロチニブは血漿中のアルブミン及びα1-酸性糖蛋白と結合する。ヒトにおける血漿蛋白結合率は、3.8μg/mLの濃度において約95%であった。また、ワルファリン及びプロプラノロールの共存によっても結合率の変化は認められなかった[5]（*in vitro*）。

エルロチニブの血球移行率の計算値は、ヘマトクリットが0.48の時34.2%であった[5]（*in vitro*）。

白色系ラットにおける、^{14}C-エルロチニブ経口投与後の放射能は、各組織に比較的速やかに分布したが、脳への移行は少なかった。最高濃度到達後の組織中の放射能は速やかに消失し、投与後72時間ではほとんどの組織において定量限界以下となった。有色系ラットにおける^{14}C-エルロチニブ経口投与後の放射能分布は白色系ラットに類似したが、メラニン色素を含む組織（ブドウ膜系、有色皮膚）において放射能が高かった[6]。

16.4 代謝

エルロチニブの代謝には主として肝臓中のCYP3A4が寄与することが示唆され、CYP1A2の関与も認められた[7]（*in vitro*）。エルロチニブの代謝経路は主に3経路であり、キナゾリン環側鎖のO-脱メチル化とそれに続くカルボン酸への酸化、アセチレン側鎖の酸化とそれに続くアリルカルボン酸への加水分解、及びフェニルアセチレン部分の芳香族水酸化等が推定された[8]（外国人データ）。主代謝経路のO-脱メチル化による代謝物の体内動態はエルロチニブと類似し、その血漿中濃度はエルロチニブの10%以下で推移した[9]（外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人4人に^{14}C-エルロチニブ100mg[注1)]を単回経口投与後264時間（11日間）で、投与放射能のうち約91%が回収され、尿中に8%、糞中に83%の放射能が排泄された。また、尿及び糞中に排泄されたエルロチニブは投与量の2%未満であった[8]（外国人データ）。

注1）承認された用法・用量は、非小細胞肺癌ではエルロチニブとして150mgを1日1回、膵癌では100mgを1日1回である。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈がん化学療法未治療の非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異（Exon 19の欠失変異又はExon 21のL858R変異）を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903）における有効性評価対象例102例の成績を以下に示す[10]。

非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903）成績

項目[注1)]	JO22903（102例）
無増悪生存期間中央値 (95%信頼区間)	11.8カ月 (9.7カ月－推定不能)
奏効率[注2)]	78.4%（80/102例）
病勢コントロール率[注3)]	95.1%（97/102例）
奏効期間中央値 (95%信頼区間)	11.1カ月 (9.4カ月－推定不能)

注1）カットオフ日：2011年9月1日

注2）RECIST（Ver.1.0）ガイドラインによる判定（CR＋PR）

注3）RECIST（Ver.1.0）ガイドラインによる判定（CR＋PR＋SD）

安全性評価対象例103例中103例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹85例（82.5%）、下痢82例（79.6%）、皮膚乾燥79例（76.7%）、爪囲炎68例（66.0%）、そう痒症66例（64.1%）、口内炎64例（62.1%）等であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異（Exon 19の欠失変異又はExon 21のL858R変異）を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象に本剤投与群と化学療法[注4)]群を比較した第Ⅲ相臨床試験（ML20650）における有効性評価対象例153例の成績を以下に示す[11]（外国人データ）。

非小細胞肺癌を対象とした無作為化第Ⅲ相臨床試験（ML20650）成績

項目[注5)]	本剤投与群	化学療法群	HR（ハザード比）[注6)]［95%信頼区間］	p値
無増悪生存期間(中央値)	9.4カ月（77例）	5.2カ月（76例）	0.42［0.27-0.64］	＜0.0001[注7)]
奏効率[注2)]	54.5%（42/77例）	10.5%（8/76例）	－	＜0.0001[注8)]

注4）化学療法：シスプラチン＋ドセタキセル又はシスプラチン＋ゲムシタビン（シスプラチンをカルボプラチンへ変更しても良い。）

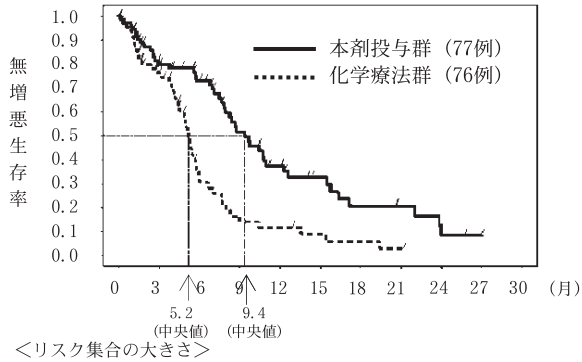
注5）カットオフ日：2010年8月2日

注6）層化調整しないCox回帰モデルにおけるハザード比

注7）非層別Log-rank検定

注8）カイ2乗検定

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



＜リスク集合の大きさ＞

化学療法群	76	40	14	7	5	3	2	1	0	0	0
本剤投与群	77	53	42	26	17	11	7	5	2	0	0

本剤投与群の安全性評価対象例75例中69例（92.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢43例（57.3%）、発疹37例（49.3%）等であった。

＊17.1.3 国際共同第Ib/Ⅲ相試験（RELAY試験）

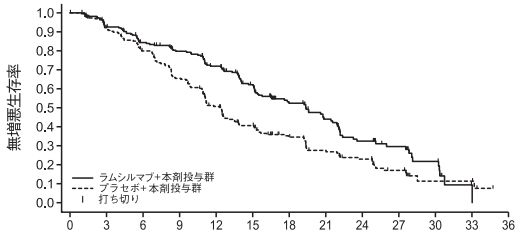
化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異（Exon19の欠失変異又はExon21のL858R変異）陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者449例（日本人症例211例を含む）を対象に、ラムシルマブ＋本剤とプラセボ＋本剤とを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照試験（第Ⅲ相パート）

を実施した。ラムシルマブ10mg/kg又はプラセボ（2週間に1回）と本剤150mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。主要評価項目である無増悪生存期間において有意な延長を認めた。1年無増悪生存率はラムシルマブ＋本剤投与群で71.9%（95%信頼区間65.1～77.6）、プラセボ＋本剤投与群で50.7%（95%信頼区間43.7～57.3）であった[12]。

国際共同第Ib/III相試験（RELAY試験）成績

	ラムシルマブ＋本剤投与群	プラセボ＋本剤投与群
症例数	224	225
イベント発現例数	122	158
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	19.35（15.38-21.55）	12.39（10.97-13.50）
ハザード比（95%信頼区間）	0.591（0.461-0.760）P<0.0001	

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（RELAY試験）



リスク集団（at risk数）

ラムシルマブ+本剤投与群	224	196	170	154	133	103	69	49	32	20	10	1	0
プラセボ+本剤投与群	225	196	167	136	99	72	52	37	27	15	4	4	0

本剤とラムシルマブが併用投与された221例（日本人症例105例を含む）において発現した主な有害事象は、感染症（80.5%）、下痢（70.1%）、高血圧（45.2%）、口内炎（41.6%）、蛋白尿（34.4%）等であった。［7.3参照］

〈がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO16565）における有効性評価対象例60例の成績を以下に示す[13]。

非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO16565）成績

項目	JO16565（60例）
奏効率[注2]	28.3%（17/60例）
病勢コントロール率[注3]	50.0%（30/60例）
奏効期間中央値（95%信頼区間）	278日（203日－422日）
無増悪期間中央値（95%信頼区間）	77日（55日－166日）

安全性評価対象例62例中62例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹61例（98.4%）、皮膚乾燥50例（80.6%）、下痢46例（74.2%）、そう痒症45例（72.6%）等であった。

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）における有効性評価対象例46例の成績を以下に示す[14]。

非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）成績

項目	JO18396（46例）
奏効率[注2]	28.3%（13/46例）
病勢コントロール率[注3]	47.8%（22/46例）
奏効期間中央値（95%信頼区間）	推定不能
無増悪期間中央値（95%信頼区間）	75日（56日－推定不能）

安全性評価対象例46例中46例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹45例（97.8%）、下痢31例（67.4%）、そう痒症30例（65.2%）、皮膚乾燥27例（58.7%）等であった。

17.1.6 海外第III相試験

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌731例を対象に本剤投与群とプラセボ投与群を比較した無作為化二重盲検第III相臨床試験（BR.21）の成績を以下に示す[15]（外国人データ）。

非小細胞肺癌を対象とした無作為化二重盲検第III相臨床試験（BR.21）成績

項目	本剤投与群	プラセボ投与群	HR（ハザード比）[注9]［95%信頼区間］	p値[注10]
全生存期間（中央値）	6.67カ月（488例）	4.70カ月（243例）	0.73［0.60-0.87］	0.001
1年生存率	31.2%（488例）	21.5%（243例）	－	－
無増悪生存期間（中央値）	9.71週（488例）	8.00週（243例）	0.61［0.51-0.73］	＜0.001
奏効率[注2]	8.9%（38/427例）	0.9%（2/211例）	－	－
奏効期間（中央値）	34.3週（38例）	15.9週（2例）	－	－

注9）層別Cox回帰モデルにおけるハザード比（層別因子：ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法におけるプラチナ製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR蛋白発現状況）

注10）層別Log-rank検定（層別因子：ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法におけるプラチナ製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR蛋白発現状況）

EGFR蛋白発現状況に関する全生存期間の部分集団解析の結果は、EGFR蛋白発現陽性（本剤群117例、プラセボ群68例）HR=0.68（95%信頼区間；0.49-0.94）、EGFR蛋白発現陰性（本剤群93例、プラセボ群48例）HR=0.93（95%信頼区間；0.63-1.36）、EGFR蛋白発現不明（本剤群278例、プラセボ群127例）HR=0.77（95%信頼区間；0.61-0.98）であった。

本剤投与群の安全性評価対象例485例中481例（99%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、ざ瘡様皮疹等の発疹366例（75%）、下痢261例（54%）、食欲不振、疲労各250例（52%）等であった。

〈治癒切除不能な膵癌〉

17.1.7 国内第Ⅱ相試験

切除不能膵癌を対象とした、本剤とゲムシタビンとの併用療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097）における有効性評価対象例106例の成績を以下に示す[16]。なお、本試験ではECOG Performance Status（PS）：0-2の患者（実際に投与された患者のPSは0、1であった）、間質性肺疾患の合併又は既往歴のない患者を対象とした。

膵癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097）成績

項目	JO20302/JO21097[注11]
全生存期間中央値（95%信頼区間）	9.23カ月（8.31カ月－10.78カ月）
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	3.48カ月（2.63カ月－3.78カ月）
奏効率[注2]	20.3%（13/64例）

注11）JO21097試験はJO20302試験の継続試験

安全性評価対象例106例中、105例（99.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹99例（93.4%）、貧血86例（81.1%）、白血球減少85例（80.2%）、血小板減少、食欲不振各77例（72.6%）、好中球減少74例（69.8%）等であった。

17.1.8 海外第III相試験

切除不能な局所進行又は転移性膵癌569例（登録患者数）を対象に本剤（100mg投与群261例、150mg投与群24例）又はプラセボ（284例）をゲムシタビン（GEM）と併用した無作為化二重盲検第III相臨床試験（PA.3）の成績を以下に示す[17]（外国人データ）。なお、本試験におけるGEMの第一サイクルの投与スケジュールは国内で承認されている用法・用量及び国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097）の用法・用量とは異なり、最初の8週間は7週投与、1週休薬であった。

膵癌を対象とした無作為化二重盲検第III相臨床試験（PA.3）成績[注12]

項目	本剤＋GEM群	プラセボ＋GEM群	HR（ハザード比）[注13]［95%信頼区間］	p値[注14]
全生存期間中央値	6.37カ月（285例）	5.91カ月（284例）	0.79［0.66-0.95］	0.011
無増悪生存期間中央値	3.75カ月（285例）	3.55カ月（284例）	0.77［0.64-0.92］	0.004
奏効率[注2]	8.6%（23/268例）	8.0%（21/262例）	－	0.875

注12）国内外で承認された用法・用量は、膵癌では100mgを1日1回である。

注13）層別Cox回帰モデルにおけるハザード比（層別因子：ECOG PS、疾患の進行度）

注14）全生存期間と無増悪生存期間の比較は層別Log-rank検定（層別因子：ECOG PS、疾患の進行度）

本剤100mg投与群の安全性評価対象例259例中256例（99%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、疲労188例（73%）、発疹180例（69%）、悪心155例（60%）、食欲不振134例（52%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エルロチニブは上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ（EGFR-TK）を選択的に阻害した。IC_{50}は精製全長型EGFR-TKに対し2nMであり、組換え型EGFR細胞内ドメインのチロシンキナーゼに対し1nMであった。一方、他のチロシンキナーゼ、*c-src*及び*v-abl*に対する阻害活性は全長型EGFR-TKの1/1000以下であり、ヒトインスリン受容体及びⅠ型インスリン様増殖因子受容体の細胞内ドメインのキナーゼに対する阻害活性は細胞内EGFR-TKの1/10000以下であった。また、エルロチニブによる細胞周期のG_1期停止及びアポトーシス誘導作用が確認された[18)]。

エルロチニブはEGFRチロシンリン酸化の阻害を介し、細胞増殖の抑制及びアポトーシスの誘導に基づき腫瘍増殖を抑制すると推察される。

18.2 抗腫瘍効果

*In vitro*系において、エルロチニブはヒト由来大腸癌細胞株DiFi及び頭頸部癌細胞株HN5の増殖を阻害した［DiFi細胞株でのIC_{50}：100nM、HN5での100%阻害：250nM］[18)]。

ヒト由来頭頸部癌細胞株HN5、外陰部癌細胞株A431、膵癌細胞株HPAC及び非小細胞肺癌細胞株（H460a、A549）を用いたヒト悪性腫瘍移植ヌードマウス系において、エルロチニブは腫瘍増殖抑制作用を示した[19)-21)]。また、膵癌細胞株HPACを用いたヒト悪性腫瘍移植ヌードマウス系ではエルロチニブにゲムシタビンを併用することにより、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた[21)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エルロチニブ塩酸塩
（Erlotinib Hydrochloride）（JAN）

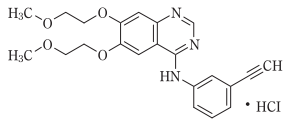
化学名：*N*-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazoline-4-amine monohydrochloride

分子式：$C_{22}H_{23}N_3O_4$・HCl

分子量：429.90

性　状：白色～微黄色の粉末又は塊のある粉末である。水及びエタノール（99.5）に極めて溶けにくく、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル及びシクロヘキサンにほとんど溶けない。

構造式：



融　点：約231～232℃

22．包装

〈**タルセバ錠25mg**〉14錠（PTP14錠×1）
〈**タルセバ錠100mg**〉14錠（PTP14錠×1）

＊23．主要文献

1）社内資料：固形癌患者に対する第Ⅰ相臨床試験（JO16564）
2）患者の母集団薬物動態解析（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.3.7.2）
3）健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験（2007年10月19日承認、CTD 2.7.1.2.1）
4）健康成人を対象とした薬物動態に及ぼす食事の影響（2007年10月19日承認、CTD 2.7.1.2.2）
5）蛋白結合の*in vitro*評価（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）
6）ラットにおける組織内分布試験（2007年10月19日承認、CTD 2.6.4.4.1）
7）ヒト生体試料を使ったエルロチニブの代謝解明（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）
8）健康成人を対象とした代謝及び排泄を検討する試験（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
9）健康成人男性を対象とした単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する試験（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
10）社内資料：*EGFR*遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903）
11）社内資料：*EGFR*遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての海外第Ⅲ相臨床試験（ML20650：EURTAC）
12）Nakagawa K, et al. Lancet Oncol. 2019;20（12）: 1655-69.
13）Kubota K, et al. J Thorac Oncol. 2008;3（12）:1439-45.
14）進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）（2007年10月19日承認、CTD 2.5.4.3）
15）標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験（BR.21）（2007年10月19日承認、CTD 2.7.3.2.1.1）
16）Okusaka T, et al. Cancer Sci. 2011;102（2）:425-31.
17）切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対するゲムシタビン併用の海外第Ⅲ相臨床試験（PA.3）（2011年7月1日承認、CTD 2.5.4.1）
18）Moyer JD, et al. Cancer Res. 1997;57（21）:4838-48.
19）Pollack VA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1999;291（2）:739-48.
20）Higgins B, et al. Anticancer Drugs. 2004;15（5）:503-12.
21）Furugaki K, et al. Oncol Lett. 2010;1（2）:231-5.

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https：//www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュ グループ

Ⓡ 登録商標

84015161

ver. 1.3

最新の添付文書を参照すること

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：36 ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤　抗ヒト EGFR 注1) 及び抗ヒト MET 注2) ヒト二重特異性モノクローナル抗体

規制区分
処方箋医薬品※

アミバンタマブ（遺伝子組換え）注射液

ライブリバント®点滴静注 350mg（案）

RYBREVANT® Intravenous Infusion

注 1) epidermal growth factor receptor 上皮成長因子受容体
注 2) hepatocyte growth factor receptor 肝細胞増殖因子受容体
※ 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

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。

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

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 H_2 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、H_2 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。

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	• 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	• 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	休薬する。
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	• Grade2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	

その他の副作用

重症度※	処置
Grade 2	• 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	• 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。

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（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、9.1.1、11.1.2 参照]

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。類薬の EGFR 又は MET 阻害剤を投与した動物試験では、胚・胎児発生の障害、胚致死及び流産の発現率の上昇が認められた。[1)] [9.4 参照]

9.6 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]

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%）			
血液およびリンパ系障害	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		
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%）、	腹痛、痔核		

	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
	悪心、便秘、嘔吐、下痢			
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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

国際共同第Ⅰ相試験（61186372EDI1001 試験）で、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（薬物動態解析対象 20 例（体重 80kg 未満：15 例、体重 80kg 以上：5 例）、日本人 4 例を含む）に、本剤[注 1)]をカルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムと併用して点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。[2)]

また、母集団薬物動態解析に基づく本剤の終末相半減期の幾何平均値（変動係数%）は 13.7 日（31.9%）と推定された。[3)]

注 1）3 週間を 1 サイクルとし、体重別に以下の用法及び用量で点滴静注した。

体重 80kg 未満の場合：1 サイクル目の 1 日目に 350 mg、2 日目に 1,050mg、8 日目、15 日目、2 サイクル目の 1 日目に 1,400mg、3 サイクル目以降は 1 日目に 1,750mg

体重 80kg 以上の場合：1 サイクル目の 1 日目に 350 mg、2 日目に 1,400 mg、8 日目、15 日目、2 サイクル目の 1 日目に 1,750mg、3 サイクル目以降は 1 日目に 2,100mg

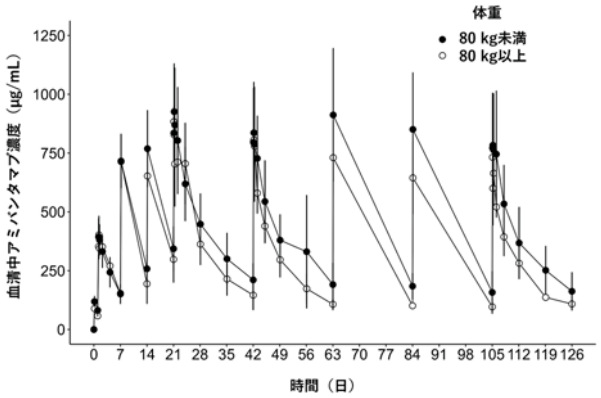


図　血清中アミバンタマブ濃度推移

平均値及び標準偏差

表　薬物動態パラメータ

体重	測定時期	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	AUC（μg.h/mL）
80 kg 未満	第 1 サイクル	416±75.6［n=10］	―	39,731±7,759［n=9］
	第 2 サイクル	939±198［n=11］	4.03（2.17, 26.0）［n=11］	219,835±59,301［n=10］
	第 3 サイクル	876±245［n=10］	3.34（2.17, 25.4）［n=10］	179,639±51,605［n=9］
	第 6 サイクル	912±275［n=10］	5.83（2.27, 26.6）［n=10］	179,553±59,878［n=9］
80 kg 以上	第 1 サイクル	359、447［n=2］	―	35,498、36,370［n=2］
	第 2 サイクル	865±58.7［n=3］	2.27（2.03, 4.25）［n=3］	192,714、214,543［n=2］
	第 3 サイクル	824±32.3［n=3］	4.20（2.42, 7.63）［n=3］	148,069±35,237［n=3］
	第 6 サイクル	642±192［n=3］	2.28（2.08, 4.17）［n=3］	127,464±21,151［n=3］

平均値±標準偏差（2 例の場合は個別値）、－：算出せず、t_{max}：中央値（範囲）、AUC：第 1 サイクルは AUC_{0-168h}、第 2 サイクル以降は AUC_{tau}

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 III 相試験（NSC3001 試験）

化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異[注 1)] 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌[注 2)] 患者 308 例（日本人 34 例含む）を対象に、本剤[注 3)]、カルボプラチン[注 4)] 及びペメトレキセドナトリウム[注 5)] の併用投与（ACP）と、カルボプラチン[注 4)] 及びペメトレキセドナトリウム[注 5)] の併用投与（CP）とを比較する無作為化非盲検試験を実施した。

主要評価項目である盲検下独立中央判定による無増悪生存期間［中央値（95%信頼区間）］は、ACP 群で 11.37 ヵ月（9.79～13.70 ヵ月）及び CP 群で 6.70 ヵ月（5.59～7.33 ヵ月）であった［ハザード比：0.395、95%信頼区間：0.296～0.528、p<0.0001（層別ログランク検定）、2023 年 5 月 3 日カットオフ］。[4)]

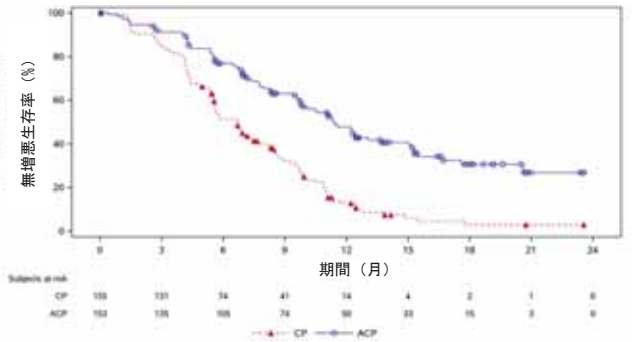


図　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線［NSC3001 試験］

注 1）各国又は地域の認定検査機関における検査で *EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性であることが確認された患者が対象とされた。組入れ後に実施された中央検査の結果が得られた患者において検出された変異は、*EGFR* 遺伝子エクソン 20 の C-helix 又は Loopfollowing C-helix 領域（D761～ C775 ）に 1 つ以上のアミノ酸が挿入した変異であった。
注 2）非扁平上皮癌を有することが組織学的又は細胞学的に確認された患者が組み入れられた。
注 3）3 週間を 1 サイクルとし、体重別に以下の用法及び用量で点滴静注した。
体重 80kg 未満の場合：1 サイクル目の 1 日目に 350mg、2 日目に 1,050mg、8 日目、15 日目、2 サイクル目の 1 日目に 1,400mg、3 サイクル目以降は 1 日目に 1,750mg
体重 80kg 以上の場合：1 サイクル目の 1 日目に 350mg、2 日目に 1,400mg、8 日目、15 日目、2 サイクル目の 1 日目に 1,750mg、3 サイクル目以降は 1 日目に 2,100mg
注 4）AUC 5mg・min/mL 相当量を 3 週間間隔で 4 回点滴静注した。
注 5）500mg/m^2 を 3 週間間隔で点滴静注した。

ACP 群 151 例（日本人 19 例含む）中 150 例（99.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 98 例（64.9%）、爪囲炎 84 例（55.6%）、Infusion reaction　62 例（41.1%）、ざ瘡様皮膚炎 52 例（34.4%）、口内炎 51 例（33.8%）、低アルブミン血症 50 例（33.1%）、ALT 増加 38 例（25.2%）、末梢性浮腫 36 例（23.8%）、AST 増加 36 例（23.8%）等であった。［5.2 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アミバンタマブは、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あり、EGFR 及び MET の下流のシグナル伝達経路を阻害することに加えて、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性等を介して、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。[5)]

18.2 抗腫瘍作用

アミバンタマブは、*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異を有するヒト非小細胞肺癌（NSCLC）由来 DFCI127 及び DFCI-58 細胞株等に対して増殖抑制作用を示した *(in vitro)*。

アミバンタマブは、DFCI127 細胞株を皮下移植したインターロイキン 2 受容体 γ 鎖の部分的欠損を有する非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス、*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異を有するヒト NSCLC 由来 YU-1163 細胞株、NSCLC 患者由来 LXFE2478 及び YHIM-1029 腫瘍組織片[5)]、並びに L858R 変異及び T790M 変異を有する NSCLC 由来 H1975 細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウス等において腫瘍増殖抑制作用を示した *(in vivo)*。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アミバンタマブ（遺伝子組換え）
［Amivantamab (Genetical Recombination)］
分子量：約 148,000
本質：アミバンタマブは、ヒト EGFR 及び MET に対する遺伝子組換えヒト IgG1 二重特異性モノクローナル抗体であり、抗 EGFR-H 鎖の 413 番目、及び、抗 MET-H 鎖の 411 番目のアミノ酸残基は、それぞれ Leu 及び Arg に置換されている。アミバンタマブは、フコシル化糖鎖含量の低い抗体を産生するチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アミバンタマブは、455 個のアミノ酸残基からなる抗 EGFR-H 鎖（γ1 鎖）1 本、449 個のアミノ酸残基からなる抗 MET-H 鎖（γ1 鎖）1 本、214 個のアミノ酸残基からなる抗 EGFR-L 鎖（κ 鎖）1 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる抗 MET-L 鎖（κ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

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。

22. 包装

7mL［1 バイアル］

23. 主要文献

1）社内資料：アミバンタマブの胚・胎児発生に関する評価（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.6.6.2）
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）（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2）
3）社内資料：アミバンタマブの母集団薬物動態解析（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.3.1.1）
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）（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.1）
5）社内資料：アミバンタマブの効力を裏付ける試験に関する非臨床試験成績（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2
フリーダイヤル　0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能・効果（案）及び用法・用量（案） 2
1.8.1.2 設定根拠 2
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 5

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及び用法・用量（案）

(1) 効能・効果（案）

EGFR エクソン 20 挿入変異を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌

(2) 用法・用量（案）

カルボプラチン及びペメトレキセドとの併用において，1 サイクルの期間を 3 週間とし，通常，成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として，以下の通り点滴静注する。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
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1050 mg
		8 日目，15 日目	1400 mg
	2 サイクル目	1 日目	1400 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	1750 mg
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1400 mg
		8 日目，15 日目	1750 mg
	2 サイクル目	1 日目	1750 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	2100 mg

1.8.1.2 設定根拠

(1) 効能・効果（案）の設定根拠

アミバンタマブの効能・効果（案）は，日本を含む国際共同第 3 相試験の 61186372NSC3001 試験（以下，NSC3001 試験）及び国際共同第 1 相試験の 61186372EDI1001 試験（以下，EDI1001 試験）Part 1 アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド（ACP）併用コホートの結果に基づき設定した。

EDI1001 試験は，転移性又は手術不能非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象としたアミバンタマブの first-in-human，複数コホート，国際共同試験であり，Part 1（用量漸増パート）及び Part 2（用量拡大パート）から構成された。アミバンタマブとカルボプラチン及びペメトレキセド（CP）併用療法（ACP 併用療法）は，Part 1 の ACP 併用コホートで評価し，アミバンタマブを CP と併用するときの第 2 相試験推奨用量（RP2ChD）を決定した。RP2ChD での安全性及び忍容性は良好であった。

NSC3001 試験は，EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象に，ACP 併用療法と CP 併用療法の有効性を比較する，非盲検，無作為化，第 3 相，国際共同試験である。NSC3001 試験は，主要目的を達成し，Blinded Independent Central Review（BICR）判定による無増悪生存期間（PFS）は，CP 群と比較して ACP 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した（ハザード比 0.395，p<0.0001）。副次評価項目の奏効率（ORR）及び奏効期間（DOR）でも，CP 群と比較して ACP 群で統計学的に有意に高い ORR 及び持続的な奏効が認められた。CP 群の多数の被験者がアミバンタマブ単独投与にクロスオーバーしたが，全生存期間（OS）についても ACP 群で改善傾向が認められた。日本人集団の PFS は全体集団と一貫しており，ORR，DOR 及び OS も全体集団と同様の傾向を示した。

NSC3001 試験において，ACP 併用療法の安全性プロファイルは個々の薬剤の安全性プロファイルから想定されるものと同様であった。発現した有害事象は，支持療法及び適切な用量調節によりおおむね管理可能であり，忍容性は良好であった。また，日本人集団での ACP 併用療法の安全性プロファイルは，全体集団とおおむね同様であった。

以上より，申請効能・効果を「EGFR エクソン 20 挿入変異を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌」と設定した。

医薬品医療機器総合機構における審査の過程において，本薬の効能・効果を「*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」と設定することとした。

(2) 用法・用量（案）の設定根拠

アミバンタマブをカルボプラチン及びペメトレキセドと併用するときの推奨用法・用量は，アミバンタマブ単独投与の用法・用量並びに EDI1001 試験 Part 1 の ACP 併用コホート及び NSC3001 試験の結果に基づき設定した。

アミバンタマブ単独投与の第 2 相試験推奨用量（RP2D）は，EDI1001 試験アミバンタマブ単独投与コホートの Part 1（用量漸増パート）及び Part 2（用量拡大パート）から得られた薬物動態，薬力学，安全性及び有効性データに基づき，28 日間サイクルとし，1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 は週 1 回，Cycle 2 以降は 2 週に 1 回の点滴静注とした。アミバンタマブ投与時の infusion related reaction（IRR）のリスクをより適切に管理するため，Cycle 1 の初回投与は 2 日間に分けて行うこととした（M2.7.2.2.1.2(2)）。

アミバンタマブ 1050 mg を体重 80 kg 未満の被験者及び 1400 mg を体重 80 kg 以上の被験者に投与したときの曝露量は同程度であり（M2.7.2.2.1.2(2) 2)），EDI1001 試験 Part 2 Cohort D にて，プラチナ製剤を含む化学療法治療歴のある EGFR Exon 20 挿入変異を有する手術不能又は再発 NSCLC 患者に RP2D を単独投与したときの有効性（M2.7.6.3）及び忍容性（M2.5.5.7）は良好であった。以上のことから，本 RP2D をアミバンタマブ単独投与の用法・用量とすることは妥当と判断した。

アミバンタマブを単独投与したときの日本人と非日本人の薬物動態パラメータに大きな違いが認められなかったこと（M2.7.2.2.1.2(2) 2)），EDI1001 試験 Part 2 Cohort D の日本人集団においても，有効性（M5.3.5.4.2）及び忍容性（M2.5.5.7）は良好であったことから，日本人患者に対しても，本 RP2D をアミバンタマブ単独投与の用法・用量とすることは妥当と判断した。

ACP 併用療法は，転移性又は手術不能の NSCLC 患者を対象とした，EDI1001 試験 Part 1 の ACP 併用コホートで最初に評価した。ACP 併用療法の投与スケジュールは，カルボプラチン及

びペメトレキセドの投与レジメンと同じ 21 日間サイクルとした。カルボプラチン及びペメトレキセドの用法・用量は，国内外のガイドライン及び承認されている用法・用量に基づき設定し，21 日間サイクルの各 1 日目に，カルボプラチン AUC 5 及びペメトレキセド 500 mg/m^2 を併用投与し，最大 4 サイクルまで継続した。5 サイクル目以降は維持療法としてペメトレキセドを単独投与した。カルボプラチン及びペメトレキセドと併用投与するときのアミバンタマブの用法・用量（RP2ChD）は，EDI1001 試験 Part 1 の ACP 併用コホートから得られた薬物動態及び安全性データに基づき決定し，Cycle 2 Day 1 までは 1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）を週 1 回，Cycle 3 以降は 1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）を 3 週ごとの点滴静注とした（M2.7.2.3.2.4）。併用投与でも，アミバンタマブ投与時の IRR のリスクをより適切に管理するため，Cycle 1 の Day 1 に 350 mg，Day 2 に 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を投与することとした（M2.7.2.3.2.4）。

EDI1001 試験 ACP 併用コホートの結果，アミバンタマブ RP2ChD を用いた ACP 併用療法の忍容性は良好で（M2.5.5.7），21 日間サイクルの RP2ChD と 28 日間サイクルの RP2D でアミバンタマブの曝露量は同程度であることが示された（M2.7.2.2.1.2(1)）。NSC3001 試験及び母集団薬物動態解析において，カルボプラチン及びペメトレキセドとの併用は，アミバンタマブの曝露量に影響を与えなかった（M2.7.2.2.1.1，M2.7.2.3.1.1）。

NSC3001 試験において，アミバンタマブ RP2ChD を用いた ACP 併用療法の良好な有効性（M2.7.3.3）及び忍容性（M2.5.5.7）が示された。曝露－反応解析では，有効性は検討した濃度範囲で曝露量との関連はみられず，曝露量の増加に伴う有害事象発現の増加はわずかであった（M2.7.2.3.1.2）。以上の結果から，アミバンタマブ RP2ChD を，カルボプラチン及びペメトレキセドと併用投与するときの推奨用法・用量とすることは妥当と判断した。

日本では，EDI1001 試験 Part 1 でアミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドを併用投与され，DLT 評価が可能であった日本人 3 例に DLT の発現がないこと（M2.7.4.2.1.6(4) 1)）を確認した後，NSC3001 試験に参加した。母集団薬物動態解析に基づき，日本人と非日本人でアミバンタマブの曝露量は同程度であり（M2.7.2.3.1.1），NSC3001 試験の日本人集団においても，アミバンタマブ RP2ChD を用いた ACP 併用療法の良好な有効性（M2.7.3.3）及び忍容性（M2.5.5.7）が確認された。

以上のことから，日本人患者に対しても，カルボプラチン及びペメトレキセドと併用投与するときのアミバンタマブの用法・用量として，海外と同じアミバンタマブ RP2ChD を用いることは妥当と判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の過程において，本薬の用法・用量を以下のとおり設定することとした。

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
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,050 mg

		8 日目，15 日目	1,400 mg
	2 サイクル目	1 日目	1,400 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	1,750 mg
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,400 mg
		8 日目，15 日目	1,750 mg
	2 サイクル目	1 日目	1,750 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	2,100 mg

1.8.2　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.2 参照] 1.3 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴の有無を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[9.1.1 参照]	1.1 適正使用の観点より，抗悪性腫瘍剤使用時における一般的な注意喚起として設定した。 1.2 本剤投与により間質性肺疾患による死亡が報告されていることから，検査等の実施及び入院等による管理が必要であると判断し，設定した。 1.3 本剤投与により間質性肺疾患が報告されており，本剤投与の可否を判断するために，投与開始前の検査及び問診が重要と考えたため，設定した。
2. 禁忌 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	一般的な注意事項として，本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌に設定した。
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。	5.1 アミバンタマブの作用機序及び NSC3001 試験の結果に基づき，アミバンタマブにより期待される効果を得るためには，十分な経験をもつ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 挿入変異を確認する必要があると考え，設定した。 5.2 本申請は，化学療法歴のない *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（NSC3001 試験）を対象としていることから，本剤の対象患者を明確にするために設定した。 5.3 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は，現時点ではデータが得られていないため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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 H_2 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、H_2 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。	7.1 本剤投与により infusion reaction が認められる。適切な管理下のもと infusion reaction のリスクを軽減させるため，臨床試験に基づき設定した。 7.2 本剤投与により infusion reaction が認められるため，本剤の投与量及び投与速度を，臨床試験に基づき設定した。

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 80 kg 未満				
1 サイクル目	1 日目	350 mg	50 mL/時	75 mL/時
	2 日目	1,050 mg	33 mL/時	50 mL/時
	8 日目	1,400 mg	65 mL/時	
	15 日目	1,400 mg	85 mL/時	
2 サイクル目	1 日目	1,400 mg	125 mL/時	
3 サイクル目以降	1 日目	1,750 mg	125 mL/時	
体重 80 kg 以上				
1 サイクル目	1 日目	350 mg	50 mL/時	75 mL/時
	2 日目	1,400 mg	25 mL/時	50 mL/時
	8 日目	1,750 mg	65 mL/時	
	15 日目	1,750 mg	85 mL/時	
2 サイクル目	1 日目	1,750 mg	125 mL/時	
3 サイクル目以降	1 日目	2,100 mg	125 mL/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。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	7.3 本剤投与により副作用が認められるため，本剤の減量及び用量調節を，CCDS 及び臨床試験に基づき設定した。 なお，重症度の Grade 評価は，EDI1001 試験において NCI-CTCAE v4.03 を用いており，この結果に基づき Grade による本剤の用量調節や処置等が設定されたことから，本電子化された添付文書内においては NCI-CTCAE v4.03 に準じる旨，明記する。

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

副作用発現時の本剤の処置

Infusion reaction

重症度※	**処置**
Grade 1 及び 2	• 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	• 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	休薬する。
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	• Grade2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。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>その他の副作用
<table><tr><th>重症度※</th><th>処置</th></tr><tr><td>Grade 2</td><td>● 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。</td></tr><tr><td>Grade 3</td><td>● Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。
● 1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。
● 1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。
● 4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。</td></tr><tr><td>Grade 4</td><td>● 原則として投与を中止する。</td></tr></table>※Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。</td><td></td></tr>
<tr><td>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（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、9.1.1、11.1.2 参照]</td><td>本剤において間質性肺疾患等が報告されていることから，早期発見のため設定した。</td></tr>
<tr><td>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]</td><td>本剤投与により重度の皮膚障害が認められるため設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照] **9.5 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。	9.1.1 本剤において間質性肺疾患等が報告されていることから，設定した。 9.4 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 カ月とした。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た。 9.5 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たことから，CCDS の記載を参考に設定した。 9.6 本剤の乳汁中への移行，乳汁産生への影響はわかっていないが，ヒト IgG は母乳中に移行することが知られていることから，「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」の一部改正について」（令和 5 年 2 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）による改正後の Q&A39 を踏まえ設定した。 9.7 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ないため，設定した。

使用上の注意（案）

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]

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%)			
血液およびリンパ系障害	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		
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		

設定根拠

CCDS において本剤の副作用と特定された事象，及び医薬品医療機器総合機構における審査を踏まえ，副作用を記載した。

副作用の発現頻度は，NSC3001 試験において治験責任（分担）医師が因果関係の評価を関連ありとした事象の発現頻度に基づき記載した（データカットオフ：2023 年 5 月 3 日）。なお，NSC3001 試験の治験実施計画書において，関連ありの有害事象には，因果関係が可能性大又は可能性小と判断された有害事象が含まれる。また，以下の副作用は，発現した事象をグループ化し，発現頻度を提示した。

- 口内炎：口内炎，口腔内潰瘍形成，口唇炎，口角口唇炎，アフタ性潰瘍，粘膜の炎症
- 腹痛：腹痛，上腹部痛
- 発疹：発疹，斑状丘疹状皮疹，手掌・足底発赤知覚不全症候群，皮膚炎，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，皮膚病変，紅斑，斑状皮疹，膿疱性皮疹，毛包炎，膿疱
- ざ瘡様皮膚炎：ざ瘡様皮膚炎，ざ瘡
- 皮膚乾燥：皮膚乾燥，皮膚亀裂
- 爪毒性：爪の障害，爪床の炎症，陥入爪，爪ジストロフィー，爪破損，爪甲剥離症
- 全身性浮腫：浮腫，全身性浮腫
- 末梢性浮腫：末梢性浮腫，顔面浮腫，限局性浮腫，眼瞼浮腫
- 末梢腫脹：末梢腫脹，顔面腫脹

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	本剤の調製方法及び調製・投与時に注意すべき点について，臨床試験及び CCDS の記載を参考に設定した。
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。	本剤の臨床試験において，本剤に対する抗体の産生が報告されていることから設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 医薬品一般的名称（JAN）

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（令和 2 年 9 月 2 日付薬生薬審発 0902 第 1 号）により「INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称」に公示された。

JAN：
（日本名）：アミバンタマブ（遺伝子組換え）
（英　名）：Amivantamab (Genetical Recombination)

化学名：
（日本名）
アミバンタマブは，ヒト上皮成長因子受容体（EGFR）及びヒト肝細胞増殖因子受容体（MET）に対する 遺伝子組換えヒト IgG1 二重特異性モノクローナル抗体であり，抗 EGFR-H 鎖の 413 番目，及び，抗 MET-H 鎖の 411 番目のアミノ酸残基は，それぞれ Leu 及び Arg に置換されている。アミバンタマブは，フコシル化糖鎖含量の低い抗体を産生するチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アミバンタマブ は，455 個のアミノ酸残基からなる抗 EGFR-H 鎖（γ1 鎖）1 本，449 個のアミノ酸残基からなる抗 MET-H 鎖（γ1 鎖）1 本，214 個のアミノ酸残基からなる抗 EGFR-L 鎖（κ 鎖）1 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる抗 MET-L 鎖（κ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

（英　名）
Amivantamab is a recombinant bispecific human IgG1 monoclonal antibody against human epidermal growth factor receptor (EGFR) and human hepatocyte growth factor receptor (MET) whose amino acid residues at positions 413 in the anti-EGFR-H-chain and 411 in the anti-MET-H-chain are substituted by Leu and Arg, respectively. Amivantamab is produced in Chinese hamster ovary cells that express antibody with low-fucosylated glycans. Amivantamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of an anti-EGFR-H-chain (γ1-chain) consisting of 455 amino acid residues, an anti-MET-H-chain (γ1-chain) consisting of 449 amino acid residues, an anti-EGFR-L-chain (κ-chain) consisting of 214 amino acid residues and an anti-MET-L-chain (κ-chain) consisting of 214 amino acid residues each.

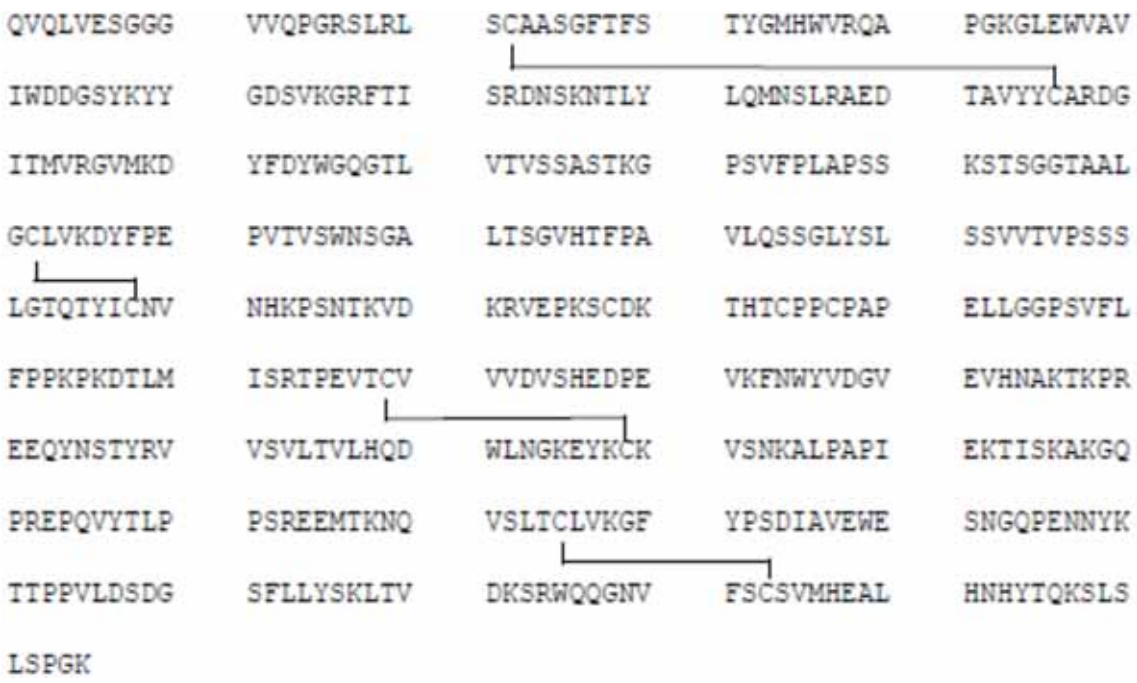
1.9.2 国際一般名（INN）

amivantamab
（WHO Drug Information, Vol. 34, No. 1, 2020 Recommended INN: List 83, p. 20 に掲載）

1.9.3 構造式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

抗 EGFR-H 鎖



抗 MET-H 鎖



抗 EGFR-L 鎖



抗 MET-L 鎖

DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQGIS NWLAWFQHKP GKAPKLLIYA

ASSLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ ANSFPITFGQ

GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

抗 EGFR-H 鎖 Q1，抗 MET-H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；

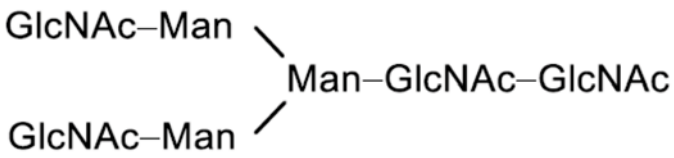
抗 EGFR-H 鎖 N305，抗 MET-H 鎖 N299：糖鎖結合；

抗 EGFR-H 鎖 K455，抗 MET-H 鎖 K449：部分的プロセシング；

抗 EGFR-H 鎖 C228 – 抗 EGFR-L 鎖 C214，抗 MET-H 鎖 C222 – 抗 MET-L 鎖 C214，

抗 EGFR-H 鎖 C234 – 抗 MET-H 鎖 C228，抗 EGFR-H 鎖 C237 – 抗 MET-H 鎖 C231：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6472}H_{10014}N_{1730}O_{2023}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）

抗 EGFR-H 鎖 $C_{2229}H_{3450}N_{596}O_{679}S_{18}$

抗 MET-H 鎖 $C_{2195}H_{3388}N_{586}O_{678}S_{17}$

抗 EGFR-L 鎖 $C_{1024}H_{1593}N_{271}O_{337}S_5$

抗 MET-L 鎖 $C_{1024}H_{1591}N_{277}O_{329}S_6$

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，本申請に係る内容を次ページより示す。

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>アミバンタマブは，ヒト上皮成長因子受容体（EGFR）及びヒト肝細胞増殖因子受容体（MET）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 二重特異性モノクローナル抗体であり，抗 EGFR-H 鎖の 413 番目，及び，抗 MET-H 鎖の 411 番目のアミノ酸残基は，それぞれ Leu 及び Arg に置換されている。アミバンタマブは，フコシル化糖鎖含量の低い抗体を産生するチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アミバンタマブは，455 個のアミノ酸残基からなる抗 EGFR-H 鎖（γ1 鎖）1 本，449 個のアミノ酸残基からなる抗 MET-H 鎖（γ1 鎖）1 本，214 個のアミノ酸残基からなる抗 EGFR-L 鎖（κ 鎖）1 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる抗 MET-L 鎖（κ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。
（別名：アミバンタマブ（遺伝子組換え）及びその製剤）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>アミノ酸配列等は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>EGFR エクソン 20 挿入変異を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>カルボプラチン及びペメトレキセドとの併用において、1 サイクルの期間を 3 週間とし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として、以下の通り点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<table>
<tr><th>体重</th><th>サイクル</th><th>投与日</th><th>用量</th></tr>
<tr><td rowspan="5">80 kg 未満</td><td rowspan="3">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1050 mg</td></tr>
<tr><td>8 日目，15 日目</td><td>1400 mg</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>1400 mg</td></tr>
<tr><td>3 サイクル目以降</td><td>1 日目</td><td>1750 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="5">80 kg 以上</td><td rowspan="3">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1400 mg</td></tr>
<tr><td>8 日目，15 日目</td><td>1750 mg</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>1750 mg</td></tr>
<tr><td>3 サイクル目以降</td><td>1 日目</td><td>2100 mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：アミバンタマブ（遺伝子組換え）
製剤：ライブリバント点滴静注 350mg（1 バイアル 7mL 中 350mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>概略の致死量(mg/kg)[a]</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>静脈内</td><td>♂♀:>120</td></tr>
</table>
[a]:単回投与毒性試験を実施していないため，反復静脈内投与毒性試験の初回投与時の結果から求めた。

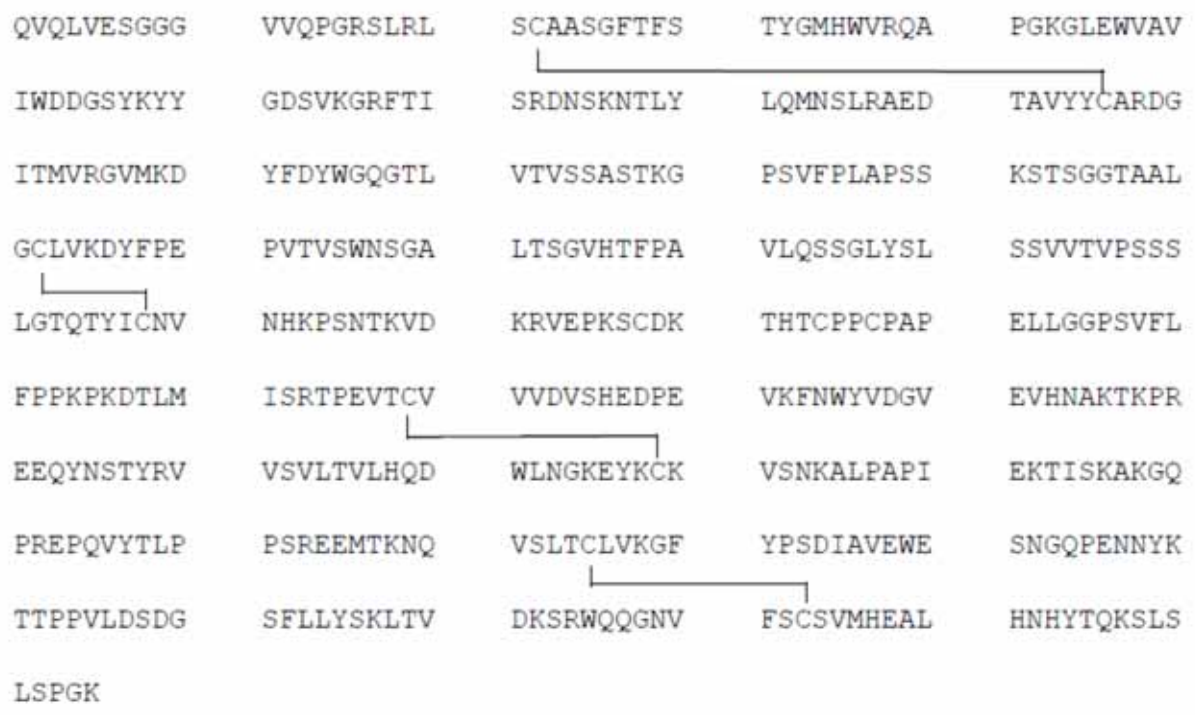
反復投与毒性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間
投与経路</td><td>性別</td><td>投与量
(mg/kg/週)</td><td>無毒性量
(mg/kg/週)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>1 カ月間
(週 1 回)
静脈内</td><td>♂</td><td>0,3,30,100</td><td>♂:100</td><td>3:投与部位:血管周囲の混合性細胞浸潤
≥3:投与部位:出血
≥30:皮膚:暗赤色病巣</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

						100:ALT↑,AST↑,皮膚:痂皮,潰瘍,好中球性炎症,投与部位:血管周囲の混合性細胞浸潤
	カニクイザル	6 週間 (週 1 回) 静脈内 回復期間: 6 週間	♂♀	0,20,60,120	♂♀:120	≥20:ALT↑,AST↑(♀),Alb↓,副腎:重量↓(♂) ≥60:Glb↑,Alb/Glb 比↓,Ca↓ 120:WBC↑,Neu↑,Eos↓,Lym↓(♀) <u>回復期間</u> ≥20:Alb↓(♀)
	カニクイザル	3 カ月間 (週 1 回) 静脈内	♂♀	0,60,120	♂♀:120	≥60:Alb↓,Glb↑,腎臓:尿細管再生,肝臓:クッパー細胞の肥大及び細胞質色素沈着 120:液状便,腎臓:間質性混合細胞浸潤(♂)
	Alb:アルブミン,ALT:アラニンアミノトランスフェラーゼ,AST:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ,Ca:カルシウム,Eos:好酸球,Glb:グロブリン,Lym:リンパ球,Neu:好中球,WBC:白血球					
副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　150/151 例＝99.3% ［国際共同臨床第Ⅲ相試験：61186372NSC3001 試験］ 副作用の種類　副作用の種類 例数 発疹　98/151（64.9%） 爪囲炎　84/151（55.6%） Infusion related reaction　62/151（41.1%） ざ瘡様皮膚炎　52/151（34.4%） 口内炎　51/151（33.8%） 低アルブミン血症　50/151（33.1%）					
会社	ヤンセン ファーマ株式会社　製剤：輸入					

別　紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

抗 EGFR-H 鎖



抗 MET-H 鎖



別　紙

抗 EGFR-L 鎖

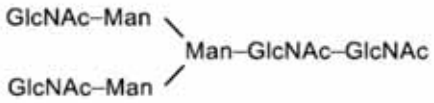
AIQLTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCRASQDIS	SALVWYQQKP	GKAPKLLIYD
ASSLESGVPS	RFSGSESGTD	FTLTISSLQP	EDFATYYCQQ	FNSYPLTFGG
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

抗 MET-L 鎖

DIQMTQSPSS	VSASVGDRVT	ITCRASQGIS	NWLAWFQHKP	GKAPKLLIYA
ASSLLSGVPS	RFSGSGSGTD	FTLTISSLQP	EDFATYYCQQ	ANSFPITFGQ
GTRLEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

抗 EGFR-H 鎖 Q1，抗 MET-H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；
抗 EGFR-H 鎖 N305，抗 MET-H 鎖 N299：糖鎖結合；
抗 EGFR-H 鎖 K455，抗 MET-H 鎖 K449：部分的プロセシング；
抗 EGFR-H 鎖 C228 – 抗 EGFR-L 鎖 C214，抗 MET-H 鎖 C222 – 抗 MET-L 鎖 C214，
抗 EGFR-H 鎖 C234 – 抗 MET-H 鎖 C228，抗 EGFR-H 鎖 C237 – 抗 MET-H 鎖 C231：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6472}H_{10014}N_{1730}O_{2023}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）
抗 EGFR-H 鎖　$C_{2229}H_{3450}N_{596}O_{679}S_{18}$
抗 MET-H 鎖　$C_{2195}H_{3388}N_{586}O_{678}S_{17}$
抗 EGFR-L 鎖　$C_{1024}H_{1593}N_{271}O_{337}S_5$
抗 MET-L 鎖　$C_{1024}H_{1591}N_{277}O_{329}S_6$

（別紙）

別紙様式 1

生物由来医薬品又は特定生物由来医薬品の指定資料のまとめ

<table>
<tr><td>一般名：</td><td>アミバンタマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>販売名：</td><td>ライブリバント点滴静注 350 mg</td></tr>
<tr><td>申請者：</td><td>ヤンセンファーマ株式会社</td></tr>
<tr><td>効能・効果：</td><td>EGFR エクソン 20 挿入変異を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量：</td><td>カルボプラチン及びペメトレキセドとの併用において、1 サイクルの期間を 3 週間とし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として、以下の通り点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<table>
<tr><th>体重</th><th>サイクル</th><th>投与日</th><th>用量</th></tr>
<tr><td rowspan="5">80 kg 未満</td><td rowspan="3">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1050 mg</td></tr>
<tr><td>8 日目，
15 日目</td><td>1400 mg</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>1400 mg</td></tr>
<tr><td>3 サイクル目以降</td><td>1 日目</td><td>1750 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="5">80 kg 以上</td><td rowspan="3">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1400 mg</td></tr>
<tr><td>8 日目，
15 日目</td><td>1750 mg</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>1750 mg</td></tr>
<tr><td>3 サイクル目以降</td><td>1 日目</td><td>2100 mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>生物由来原材料の使用の有無</td><td>■使用→　使用している場合は以下の欄を記入
□不使用</td></tr>
<tr><td>使用した生物由来原材料</td><td>□人由来細胞・組織、□人由来成分（血液、尿、その他）、
■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他）
原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞</td></tr>
<tr><td>生物由来原料の使用目的</td><td>■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、
□製剤添加物、□その他（　　）</td></tr>
<tr><td>原材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容：</td><td>宿主細胞（CHO 細胞）を用いてアミバンタマブ産生細胞株（抗 EGFR 抗体：[redacted]，抗 cMET 抗体：[redacted]）を作製し，両抗体の MCB 及び WCB を構築した。両抗体の MCB 及び WCB は，ICHQ5A 及び Q5D に従って純度試験を行い，いずれも細菌，真菌，マイコプラズマ及び外来性ウイルスの混入は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>当該生物由来原材料不活化処理等の内容：</td><td>実施せず</td></tr>
<tr><td>ウイルスクリアランス試験結果の概要：</td><td>別添 1 参照</td></tr>
</table>

製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別添 2 参照

別添 1　アミバンタマブ FB のウイルスクリアランス試験結果の概要

アミバンタマブ FB の製造工程におけるウイルスクリアランス能は，ICH Q5A に従いウイルスクリアランス試験を実施し，評価した。特異的モデルウイルスとしては，CHO 細胞株に存在しうる内在性レトロウイルスと同じ科に属する異種指向性マウス白血病ウイルス（XMuLV）を，非特異的モデルウイルスとしては，特性の異なる様々なウイルスとしてマウスマイニュートウイルス（MMV），仮性狂犬病ウイルス（PRV）及びレオウイルス 3 型（REO）を選択した。

アミバンタマブ FB の製造工程のうち[redacted]クロマトグラフィー（Stage 4）工程，低 pH ウイルス不活化（Stage 9）工程，[redacted]クロマトグラフィー（Stage 10）工程及びウイルス除去ろ過（Stage 12）工程において，それぞれスケールダウンした装置にウイルスストックを添加し，ウイルスクリアランス能を評価した。

各工程におけるウイルスクリアランス指数を表 1 に示す。なお，ワーストケースでのウイルスクリアランス能を評価するため，測定結果のうち最も低い値で評価した。

表 1 ウイルスクリアランス指数

工程	ウイルスクリアランス指数 1)（log_{10}）			
	XMuLV	MMV	PRV	REO
[redacted]クロマトグラフィー（Stage 4）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
低 pH ウイルス不活化（Stage 9）	[redacted]	[redacted] 2)	[redacted]	[redacted] 2)
[redacted]クロマトグラフィー（Stage 10）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過（Stage 12）	[redacted] 3)	[redacted]	[redacted] 3)	[redacted] 3)
総クリアランス指数	>20.0 [redacted]	>12.1 [redacted]	>18.5 [redacted]	>14.8 [redacted]

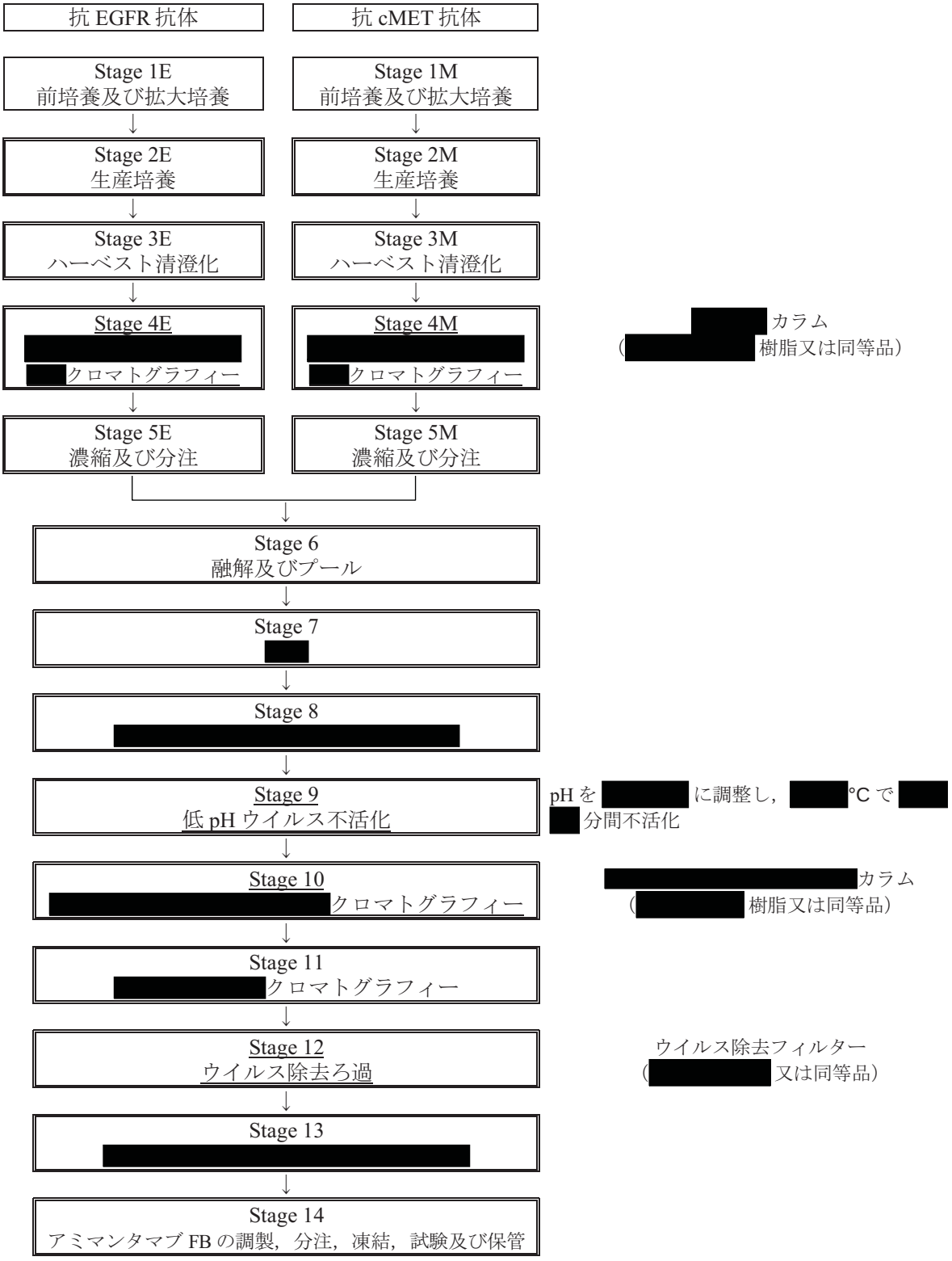
1)：[redacted]

2)：[redacted]

3)：ウイルス除去ろ過工程について，[redacted]ワーストケースとしてサイズがより小さい[redacted]を用いた。

以上より，アミバンタマブ FB の製造工程は十分なウイルスクリアランス能を有することが確認された。

別添２　アミバンタマブ FB の製造工程の概要（フローチャート）



＿＿＿＿：ウイルスの不活化及び除去工程

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
m3-2-data or report			
m3-2-s-drug-substance			
m3-2-s-1-general-information			
m3-2-s-1-1-nomenclature			
	Q32S11_JNJ-61186372_NOA_US_[redacted]_0737	社内資料	評価資料
m3-2-s-1-2-structure			
	Q32S12_JNJ-61186372_NOA_US_[redacted]_0595	社内資料	評価資料
m3-2-s-1-3-general-properties			
	Q32S13_JNJ-61186372_NOA_US_[redacted]_0632	社内資料	評価資料
m3-2-s-2-manufacture			
m3-2-s-2-1-manufacturer			
	JNJ-61186372-AAA-Q32S21-JP-[redacted]-84357	社内資料	評価資料
m3-2-s-2-2-description-of-manufacturing-process-and-process-controls			
	Q32S22 Description of Manufacturing Process (DS)_LM BLA MAA_Batch Numbering System	社内資料	評価資料
	Q32S22 Description of Manufacturing Process (DS)_LM BLA_Overview	社内資料	評価資料
	Q32S22 Description of Manufacturing Process (DS)_LM BLA MAA_Upstream_Stages 1-5 (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	Q32S22 Description of Manufacturing Process (DS)_LM BLA MAA_Upstream_Stages 1-5 (JNJ-55944083)	社内資料	評価資料
	Q32S22 Description of Manufacturing Process (DS)_LM BLA MAA_Downstream_Stages 6-14 (JNJ-61186372)	社内資料	評価資料
m3-2-s-2-3-control-of-materials			
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Source, History, and Generation of the Cell Substrate	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Culture Media Formulations	社内資料	評価資料
	JNJ-61186372-AAA-Q32S23-JP-[redacted]-111955	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	JNJ-61186372-AAA-Q32S23-US-[redacted]_R1-CEP 2000-076-Rev-02	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] Advanced [redacted] CoA Lot [redacted]	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - End of Production Cells-JNJ-55986736	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - End of Production Cells-JNJ-55944083	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Prep & Storage of MCB and WCB - JNJ-55986736	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Testing of MCB and WCB - JNJ-55986736	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Prep & Storage of MCB and WCB - JNJ-55944083	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Testing of MCB and WCB - JNJ-55944083	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Test Desc for MCB and WCB	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Shipping of WCB to Manufacturing Site	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA US_CAN Q32S23 Control of Materials - Preparation of Future WCB - JNJ-55986736	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA US_CAN Q32S23 Control of Materials - Preparation of Future WCB - JNJ-55944083	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Testing and Test Desc for Future WCB - JNJ-55986736	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Testing and Test Desc for Future WCB - JNJ-55944083	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA US_CAN Q32S23 Control of Materials - Stability Program for MCB and WCB - JNJ-55986736	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA US_CAN Q32S23 Control of Materials - Stability Program for MCB and WCB - JNJ-55944083	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S23_JNJ-61186372_Prepared Reagents_CAN_JNDA_1706	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA Q32S23 Control of Materials - Control of Non-Compendial Source and Starting Materials - Filters and Bags	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Control of Compendial Source and Starting Materials - Raw Materials	社内資料	評価資料
	Control of Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S23 Control of Materials - Control of Non-Compendial Source and Starting Materials - Raw Materials	社内資料	評価資料
	Test Methods Starting Materials_LM BLA MAA Q32S23 Control of Non-Compendial-Analyt-Proc-[redacted]-108	社内資料	評価資料
	Test Methods Starting Materials_LM BLA MAA Q32S23 Control of Non-Compendial-analyt-proc-[redacted] ([redacted]) -41	社内資料	評価資料
	Test Methods Starting Materials_LM BLA MAA template Q32S23 Control of Non-Compendial-analyt-proc-[redacted]-183	社内資料	評価資料
	Test Methods Starting Materials_LM BLA MAA template Q32S23 Control of Non-Compendial-Analytical Procedures-[redacted]	社内資料	評価資料
	Test Methods Starting Materials_LM BLA MAA template Q32S23 Control of Non-Compendial-analyt-proc-[redacted] -182	社内資料	評価資料
	Test Methods Starting Materials_LM BLA MAA template Q32S23 Control of Non-Compendial-Analyt-Proc-[redacted] by [redacted]	社内資料	評価資料
	Test Methods Starting Materials_LM BLA MAA template Q32S23 Control of Non-Compendial-Analyt-Proc-[redacted] -182	社内資料	評価資料
	Test Methods Starting Materials_LM BLA MAA template Q32S23 Control of Non-Compendial-Analyt-Proc-[redacted] -170	社内資料	評価資料
	Test Methods Starting Materials_LM BLA MAA Q32S23 Control of Non-Compendial-Analyt-Proc-Assay -[redacted]	社内資料	評価資料
	Test Methods Starting Materials_LM BLA MAA Q32S23 Control of Non-Compendial-Analyt-Proc-[redacted]	社内資料	評価資料
	Test Methods Starting Materials_LM BLA MAA Q32S23 Control of Non-Compendial-Analyt-Proc-[redacted] -41	社内資料	評価資料
m3-2-s-2-4-controls-of-critical-steps-and-intermediates			
	3.2.S.2.4 Control of Critical Steps and Intermediates_LM BLA MAA_Control of Critical Steps and Intermediates	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures - Validation Overview	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures, [redacted]	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedure - Microbial detection ([redacted]) (CNTO 4005)	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedure - Mycoplasma	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedure - AVA	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedures - Bioburden	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedure - Endotoxin (Intermediates)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedure -Protein Concentration by A280 ( )	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedure -Protein Concentration by A280 ( ) (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	Q32S24 cIEF (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	Q32S24 cSDS (Reduced) (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	Q32S24 cSDS (non-reduced) (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	Q32S24_SE-HPLC JNJ-55986736	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Analytical Procedure -Protein Concentration by A280 ( ) (JNJ-55944083)	社内資料	評価資料
	32S24 Analytical Procedures - pH, ,	社内資料	評価資料
	Q32S24 cIEF (JNJ-55944083)	社内資料	評価資料
	Q32S24 cSDS (reduced) (JNJ-55944083)	社内資料	評価資料
	Q32S24 cSDS (Non-reduced) (JNJ-55944083)	社内資料	評価資料
	Q32S24 SE-HPLC (JNJ-55944083)	社内資料	評価資料
		社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - Microbial detection ( ) (CNTO 4005)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - Mycoplasma (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - AVA (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - Bioburden (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - Endotoxin (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	4005 Validation Report-truvault	社内資料	評価資料
	4005 Report_updated _template _	社内資料	評価資料
		社内資料	評価資料
		社内資料	評価資料
		社内資料	評価資料
		社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - Microbial detection ( ) (CNTO 9541)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - Mycoplasma (JNJ 55944083)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - AVA (JNJ- 55944083)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - Bioburden (JNJ-55944083)	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Validation of Analytical Procedures - Endotoxin (JNJ-55944083)	社内資料	評価資料
	9541 Validation Report-truvault	社内資料	評価資料
	9541 report_updated _template_	社内資料	評価資料
		社内資料	評価資料
		社内資料	評価資料
	_ Co-Validation Report for Purity Analysis by cSDS NR for anti-cMET mAb	社内資料	評価資料
	CNTO 9541 SE-HPLC Validation Report Final	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Batch Analysis (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	Batch Analysis for Clinical Concentrated JNJ-55986736 Protein A eluate	社内資料	評価資料
	Batch Analysis Report for Concentrated JNJ-55986736 Protein A eluate Process Validation batches	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.4 Batch Analysis (JNJ-55944083)	社内資料	評価資料
	Batch Analysis for Clinical Concentrated JNJ-55944083 Protein A eluate	社内資料	評価資料
	Batch Analysis Report for Concentrated Protein A eluate DPC Process Validation and Post batches	社内資料	評価資料
m3-2-s-2-5-process-validation-and-or-evaluation			
	Q32S25 Process Validation and or Evaluation (DS)_LM BLA_Overview	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Q32S25 Process Validation and or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Stages 1-5 (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Stages 1-5 (JNJ-55944083)	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Stages 6-14	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Cell Substrate and Upstream Process Characterization Stages 1-5 (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Cell Substrate and Upstream Process Characterization Stages 1-5 (JNJ-55944083)	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_ Purification Process Characterization Stages 6-14	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and_or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Control of Impurities	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Process Intermediate Hold Times	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Chromatography Resin Lifetime - [redacted] Chromatography - JNJ-55986736	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and_or Evaluation(DS)_LM BLA MAA_Chromatography Resin Lifetime - [redacted] Chromatography - JNJ-55944083	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Chromatography Resin Lifetime - [redacted] Chromatography	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Chromatography Resin Lifetime - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Chromatography Resin Lifetime - [redacted] Lifetime - Stage 13 [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and or Evaluation (DS)_LM BLA MAA_Shipping Qualification	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and_or Evaluation(DS)_LM BLA MAA_Microbial Hold Times - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S25 Process Validation and_or Evaluation (DS)_ LM BLA MAA _Microbial Hold Time - JSI	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Overview of Analytical Procedures	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Analytical Procedures - Residual Protein A	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Validation of Analytical Procedures - Residual protein A	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Analytical Procedures - Residual DNA	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Validation of Procedures - Residual DNA by [redacted]	社内資料	評価資料
	32S25 Analytical Procedure and Validation of Analytical Procedures - HCP	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Analytical Procedure and Validation of Analytical Procedure, 2-MEA	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Analytical Procedure and Validation of analytical procedures- Sucrose	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Analytical Procedure and Validation of Analytical Procedures-histidine_methionine	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Analytical Procedure and Validation of Analytical Procedure - EDTA	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.5 Analytical Procedure and Validation - Endotoxin	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	Amivantamab (CNTO 4424) E_L Summary Report at Cork	社内資料	評価資料
m3-2-s-2-6-manufacturing-process-development			
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Overview	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Summary of Stages	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 1 - Preculture and Expansion (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 2 - Production Bioreactor (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 3 - Harvest Clarification (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 4 - [redacted] Chromatography (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 5 - Concentration and Dispensing (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 1 - Preculture and Expansion (JNJ-55944083)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 2 - Production Bioreactor (JNJ-55944083)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 3 - Harvest Clarification (JNJ-55944083)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 4 - [redacted] Chromatography (JNJ-55944083)	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 5 - Concentration and Dispensing (JNJ-	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 6 - Thaw and Pool	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 7 - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 8 - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 9 - Low pH Viral Inactivation	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 10 - [redacted] Chromatography	社内資料	評価資料
	32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 11 - [redacted] Chromatography	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 12 - Virus Retentive Filtration	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 13 - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Stage 14 - Preparation of Drug Substance	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_LM BLA MAA - Model Qualification	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Process Control Strategy Development - Integrated Control Strategy Development	社内資料	評価資料
	Manufacturing Process Development (DS)_LM BLA MAA Q32S26 Comparibility for DS -32	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Process Control Strategy Development - Critical Process Parameters	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Process Control Strategy Development - In-Process Controls	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Process Control Strategy Development - Control of Material Attributes	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Process Control Strategy Development - Microbial Control Strategy - [redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Process Control Strategy Development - Microbial Control Strategy - JSI	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA - Impurity Criticality Evaluation	社内資料	評価資料
	Manufacturing Process Development (DS)_LM BLA MAA Q32S26 Analytical Development History -69	社内資料	評価資料
	Q32S26 Manufacturing Process Development (DS)_ LM BLA MAA_Quality Management System	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	3.2.S.2.6 Justification of Specification (JNJ-55986736)	社内資料	評価資料
	Concentrated JNJ-55944083 Protein A eluate Justification of Specification Data Tables	社内資料	評価資料
	Concentrated JNJ-55986736 Protein A eluate Justification of Specification Data Tables ([redacted])	社内資料	評価資料
	Manufacturing Process Development (DS)_LM BLA Q32S26 Manufacturing Process Development - Justification of Specification (JNJ-55944083) -61	社内資料	評価資料
	Concentrated JNJ-55986736 Protein A eluate Justification of Specification Data Tables	社内資料	評価資料
	Concentrated JNJ-55944083 Protein A eluate Justification of Specification Data Tables ([redacted])	社内資料	評価資料
m3-2-s-3-characterisation			
m3-2-s-3-1-elucidation-of-structure-and-other-characteristics			
	_LM BLA MAA Q32S31 Introduction -131	社内資料	評価資料
	Elucidation of Structure (DS)_LM BLA MAA Q32S31 Primary Structure -132	社内資料	評価資料
	Elucidation of Structure (DS)_LM BLA template Q32S31 - Carbohydrate Structure -68	社内資料	評価資料
	Elucidation of Structure (DS)_LM BLA MAA Q32S31 - Disulfide Structure and Free Thiols -24	社内資料	評価資料
	Elucidation of Structure (DS)_LM BLA MAA Q32S31 - Intact Mass and Mass Heterogeneity -68	社内資料	評価資料
	Elucidation of Structure (DS)_LM BLA MAA Q32S31 Charge Heterogeneity -24	社内資料	評価資料
	Elucidation of Structure (DS)_LM BLA MAA Q32S31 - Size Heterogeneity -24	社内資料	評価資料
	Elucidation of Structure (DS)_LM BLA MAA Q32S31 higher order structure -129	社内資料	評価資料
	Elucidation of Structure (DS)_LM BLA MAA Q32S31 - Structure-Function Section -46	社内資料	評価資料
	Q32S31_JNJ-61186372_NOA_US_[redacted]_0689	社内資料	評価資料
	Elucidation of Structure (DS)_LM BLA MAA Q32S31 - Conclusions -67	社内資料	評価資料
	Elucidation of Structure (DS)_LM BLA MAA Q32S31 - Peptide Mapping Stability Data -27	社内資料	評価資料
m3-2-s-3-2-impurities			
	Impurities (DS)_LM BLA MAA Q32S32 Impurities -128	社内資料	評価資料
m3-2-s-4-control-of-drug-substance			
m3-2-s-4-1-specification			
	[redacted]	社内資料	評価資料
m3-2-s-4-2-analytical-procedures			
	Analytical Procedures (DS)_LM BLA MAA Q32S42 analytical procedures - color of solution -123	社内資料	評価資料
	Analytical Procedures (DS)_LM BLA MAA Q32S42 Analytical Procedures - pH -123	社内資料	評価資料
	3.2.S.4.2 Analytical Procedure - Identity - Dot Blot	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	Analytical Procedures (DS)_LM BLA MAA Q32S42 Analytical Procedures - Protein Concentration (a280) - 107	社内資料	評価資料
	Q32S42_JNJ-54767414_NOA_US_ADCC Bioactivity_[redacted]_2116	社内資料	評価資料
	Q32S42_JNJ-61186372_NOA_US_CMET Binding Bioactivity_[redacted]_2119	社内資料	評価資料
	3.2.S.4.2 Analytical Procedure - cIEF	社内資料	評価資料
	Q32S42_JNJ-61186372_NOA_US_Size-Exclusion High-Performance Liquid Chromatography (SE-HPLC)_[redacted]_2200	社内資料	評価資料
	3.2.S.4.2 Analytical Procedure - cSDS (Reduced)	社内資料	評価資料
	3.2.S.4.2 Analytical Procedure - cSDS (Non-reduced)	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	Q32S42_JNJ-61186372_NOA_US_MAM_[redacted]_2196	社内資料	評価資料
	Q32S42_JNJ-61186372_NOA_US_Bioburden_[redacted]_2187	社内資料	評価資料
	32S42 Analytical Procedures - Endotoxin	社内資料	評価資料
m3-2-s-4-3-validation-of-analytical-procedures			
	Validation of Analytical Procedures (DS) - Overview	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	Validation of Analytical Procedures (DS)_LM BLA MAA Q32S43 Validation of Analyt Proc Bioburden ([redacted]) -27	社内資料	評価資料
	Validation of Analytical Procedures (DS)_LM BLA MAA Q32S43-Validation-analytical-Procedures-Endotoxin ([redacted]) -27	社内資料	評価資料
m3-2-s-4-4-batch-analyses			
	JNJ-61186372-AAA-Q32S44-JNDA, US-[redacted]-218839	社内資料	評価資料
	Batch Analysis for Amivantamab Clinical Drug Substance	社内資料	評価資料
	Batch Analysis Report for JNJ-61186372 Drug Substance	社内資料	評価資料
m3-2-s-4-5-justification-of-specification			
	JNJ-61186372-AAA-Q32S45-JNDA, US-[redacted]-173351	社内資料	評価資料
	Amivantamab Drug Substance Justification of Specification Data Tables	社内資料	評価資料
	Amivantamab Drug Substance Justification of Specification Data Tables ([redacted])	社内資料	評価資料
m3-2-s-5-reference-standards-or-materials			
	Reference Standards or Materials (DS)_LM BLA MAA Q32S5 Reference Standards -123	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	Reference Standards or Materials (DS)_LM BLA Q32S5 Reference Standard or Materials - Future Preparation, Qualification, Requalification -27	社内資料	評価資料
m3-2-s-6-container-closure-system			
	Container Closure System (DS)_LM BLA MAA Q32S6 Container Closure System (EU_CAN) -45	社内資料	評価資料
m3-2-s-7-stability			
m3-2-s-7-1-stability-summary-and-conclusions			
	Stability Summary and Conclusions (JNJ-55986736)_LM BLA MAA Q32S71 stability summary and conclusions- JNJ-55944083	社内資料	評価資料
	Stability Summary and Conclusions (JNJ-55944083)	社内資料	評価資料
	Stability Summary and Conclusions (DS)_LM BLA MAA Q32S71 stability summary and conclusions- DS -27	社内資料	評価資料
m3-2-s-7-2-post-approval-stability-protocol-and-stability-commitment			
	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment (DS)_LM MAA Q32S72 Stability Commitment - Post-approval (EU) -24	社内資料	評価資料
m3-2-s-7-3-stability-data			
	Stability Results of Clinical Concentrated JNJ-55986736 Protein A Eluate	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] Results for Concentrated JNJ-55986736 Protein A Eluate Process Validation Batch	社内資料	評価資料
	Stability Results of Clinical Concentrated JNJ-55944083 Protein A Eluate	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] Results for Concentrated JNJ-55944083 Protein A Eluate Process Validation Batch	社内資料	評価資料
	Stability Results for Amivantamab Drug Substance Clinical Batches	社内資料	評価資料
	Stability Results for Amivantamab Drug Substance Clinical Batch	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] Stability Results for Amivantamab Drug Substance Clinical Batch	社内資料	評価資料
m3-2-p-drug-product			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
m3-2-p-1-description-and-composition-of-the-drug-product			
	Description and Composition of the Drug Product (DP)_LM BLA MAA Q32P1 Description and Composition of the Drug Product (FLP) -69	社内資料	評価資料
m3-2-p-2-pharmaceutical-development			
	Components of the Drug Product (DP)_LM BLA MAA Q32P211 Components of the Drug Product - Drug Substance -12	社内資料	評価資料
	Components of the Drug Product (DP)_LM BLA MAA Q32P212 Components of the Drug Product- Excipients -14	社内資料	評価資料
	Formulation Development (DP)_LM BLA MAA Q32P221 Formulation Development - FVP -13	社内資料	評価資料
	Overages (DP)_LM BLA MAA Q32P222 drug product-overages -22	社内資料	評価資料
	Physicochemical and Biological Properties (DP)_LM BLA MAA Q32P223 drug product - physiochemical and biological properties -21	社内資料	評価資料
	Q32P23_JNJ-61186372_Act_NA_NOA_US_[redacted]_0833	社内資料	評価資料
	Manufacturing Process Development (DP)_LM BLA MAA Q32P23 Introduction Quality Target Product Profile -15	社内資料	評価資料
	Manufacturing Process Development (DP)_LM BLA Q32P23 Manufacturing Process Development - PFS -23	社内資料	評価資料
	_LM BLA MAA Q32P23 Manufacturing Process Development - Control Strategy Development - CQAs -13	社内資料	評価資料
	_LM BLA MAA Q32P23 Manufacturing Process Development - Control Strategy Development - Intro & Integrated Control Strategy -13	社内資料	評価資料
	Controls of Critical Steps and Intermediates - Critical Process Parameter Selection Process (DP)_LM BLA MAA Q32P23 Manufacturing Process Development - Control Strategy Development - CPP's -12	社内資料	評価資料
	Controls of Critical Steps and Intermediates - Justification of In-process Controls (IPCs) (DP)_LM BLA MAA Q32P23 Manufacturing Process Development - Control Strategy Development - IPCs -12	社内資料	評価資料
	Manufacturing Process Development (DP)_LM BLA MAA Q32P23 Manufacturing Process Development - Analytical Development History -13	社内資料	評価資料
	Manufacturing Process Development (DP)_LM BLA MAA Q32P23 Manufacturing Process Development - Drug Product Comparability -12	社内資料	評価資料
	_LM BLA MAA Q32P24 Container Closure System - FLP-FVP -13	社内資料	評価資料
	CNTO4424 JNJ LTL Interim-3M Report for BLA	社内資料	評価資料
	Microbiological Attributes (DP)_LM BLA MAA Q32P25 Microbial Attributes - FLP FVP -13	社内資料	評価資料
	JNJ-61186372-JNDA-Q32P26-Compatibility-215750	社内資料	評価資料
m3-2-p-3-manufacture			
m3-2-p-3-1-manufacturers			
	JNJ-61186372-AAA-Q32P31-JP-[redacted]-84361	社内資料	評価資料
m3-2-p-3-2-batch-formula			
	Batch Formula (DP)_LM BLA MAA Q32P32 Batch Formula -84	社内資料	評価資料
m3-2-p-3-3-description-of-manufacturing-process-and-process-controls			
	Description of Manufacturing Process and Process Controls (DP)_Description of Manufacturing Process and Process Controls (DP)_LM BLA MAA Q32P33 Description of Manufacturing Process and Process Controls -84	社内資料	評価資料
m3-2-p-3-4-controls-of-critical-steps-and-intermediates			
	Controls of Critical Steps and Intermediates (DP)	社内資料	評価資料
	JNJ-61186372-AAA-Q32P34-NOA, US-[redacted]-205463	社内資料	評価資料
	Controls of Critical Steps and Intermediates - Qualification of In-Process Control Analytical Procedures (DP)_LM BLA MAA Q32P34 Validation of Analytical Procedures - [redacted] -85	社内資料	評価資料
	Controls of Critical Steps and Intermediates - Qualification of In-Process Control Analytical Procedures (DP)_[redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Controls of Critical Steps and Intermediates - Qualification of In-Process Control Validation of Analytical Procedures (DP)_[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] Analytical Procedure	社内資料	評価資料
m3-2-p-3-5-process-validation-and-or-evaluation			
	Process Validation (DP)_LM BLA MAA Q32P35 Process Validation Overview -84	社内資料	評価資料
	Process Validation (DP)_LM BLA MAA Q32P35 Process Validation and or Evaluation_Process Validation -20	社内資料	評価資料
	Process Validation (DP)_LM BLA MAA Q32P35 Process Validation Hold Time -84	社内資料	評価資料
	Process Validation (DP)_LM BLA MAA Q32P35 Process Validation_Media Fill -16	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	Process Validation (DP)_LM BLA MAA Q32P35 Process Validation _Sterilization_Depyrogenation of glass vials -14	社内資料	評価資料
	Process Validation (DP)_LM BLA MAA Q32P35 Process Validation _Decontamination of Filling Isolators -14	社内資料	評価資料
	Process Validation (DP)_LM BLA MAA Q32P35 Process Validation _Sterilization of Equipments and Components -14	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	Q32P35_JNJ-61186372_Act_NA_NOA_US_Analytical Procedure, EGFR Binding Bioactivity_[redacted]_3004	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	Process Validation (DP)_LM BLA MAA Q32P35 Analytical Procedure and Validation - [redacted] -6	社内資料	評価資料
	Process Validation (DP)_LM BLA MAA Q32P35 Process Validation - Shipping Lanes US -6	社内資料	評価資料
	Process Validation (DP)_LM BLA MAA Q32P35 Process Validation - Qualification of Active Shipping Systems (GLO) -6	社内資料	評価資料
	Process Validation (DP)_LM BLA MAA Q32P35 Process Validation - Qualification of Passive Shipping Systems (GLO) -6	社内資料	評価資料
	Process Validation (DP)_LM BLA MAA Q32P35 Process Validation - [redacted] (GLO) -6	社内資料	評価資料
	[redacted] CNT04424	社内資料	評価資料
m3-2-p-4-control-of-excipients			
m3-2-p-4-1-specifications			
	Specification - compendial excipient (DP)_LM BLA MAA Q32P41 specifications- compendial -22	社内資料	評価資料
m3-2-p-4-2-analytical-procedures			
	Analytical Procedures - compendial excipient (DP)_LM BLA MAA Q32P42 compendial excipients - analytical procedures -91	社内資料	評価資料
m3-2-p-4-3-validation-of-analytical-procedures			
	Q32P43C_JNJ-61186372_Act_NA_NOA_US_Other_[redacted]_0322	社内資料	評価資料
m3-2-p-4-4-justification-of-specifications			
	Justification of Specification - compendial excipient (DP)_LM BLA MAA Q32P44 Justification of Specifications excipients compendial -91	社内資料	評価資料
m3-2-p-4-5-excipients-of-human-or-animal-origin			
	Q32P45_Exc_NOA_US_[redacted]_0692	社内資料	評価資料
m3-2-p-4-6-novel-excipients			
	Q32P46_Exc_NOA_US_[redacted]_0522	社内資料	評価資料
m3-2-p-5-control-of-drug-product			
m3-2-p-5-1-specifications			
	[redacted]	社内資料	評価資料
m3-2-p-5-2-analytical-procedures			
	[redacted]	社内資料	評価資料
	Analytical Procedures (DP)_LM BLA MAA Q32P52-analyt-proc-color of solution -84	社内資料	評価資料
	Analytical Procedures (DP)_LM BLA MAA Q32P52-Analytical-Proc-pH -83	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Q32P52_JNJ-61186372_Act_NA_NOA_US_Extractable Volume_[redacted]_3006	社内資料	評価資料
	Analytical Procedures (DP)_LM BLA MAA Q32P52-analytical-procedures-osmolality -83	社内資料	評価資料
	Q32P52_JNJ-61186372_Act_NA_NOA_US_Turbidity_[redacted]_3071	社内資料	評価資料
	Q32P52_JNJ-61186372_Act_NA_NOA_US_PS80_[redacted]_3001	社内資料	評価資料
	Analytical Procedures (DP)_LM BLA MAA Q32P52 Analytical-Proc-Particulate Matter (sub-visible) -20	社内資料	評価資料
	Analytical Procedures (DP)_LM BLA MAA Q32P52-Analyt-Proc-particulate matter-visible -81	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	Analytical Procedures (DP)_LM BLA MAA Q32P52-analyt-proc-Sterility -84	社内資料	評価資料
	Analytical Procedures (DP)_LM BLA MAA Q32P52 Analytical-Proc-Endotoxin -20	社内資料	評価資料
	Analytical Procedures (DP)_LM BLA MAA Q32P52 Analytical Procedures - [redacted] by [redacted] -12	社内資料	評価資料
m3-2-p-5-3-validation-of-analytical-procedures			
	Validation of Analytical Procedures Overview (MAA)	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	Validation of Analytical Procedures (DP)_LM BLA MAA Q32P53 Validation of Analytical Procedures -Sterility -87	社内資料	評価資料
	Validation of Analytical Procedures (DP)_LM BLA MAA Q32P53 Validation of Analytical Procedures (DP) Endotoxin -11	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
m3-2-p-5-4-batch-analyses			
	Batch Analyses (DP)_LM BLA MAA Q32P54 Batch Analysis Batch Numbering System -10	社内資料	評価資料
	Q32P54-NOA, US-[redacted]-126710	社内資料	評価資料
	Batch Analyses for Amivantamab Drug Product (Including [redacted])	社内資料	評価資料
	Batch Analysis Report for JNJ-61186372 Drug Product Process Validation batches	社内資料	評価資料
	Batch Analysis Report for Amivantamab Drug Product	社内資料	評価資料
m3-2-p-5-5-characterisation-of-impurities			
	Characterisation of Impurities (DP)_LM BLA MAA Q32P55 characterisation of impurities -81	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
m3-2-p-5-6-justification-of-specifications			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Q32P56-Justification of Specifications (BLA)	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS Appearance of Primary Container -9	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS Color of Solution -9	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS pH -9	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS Expelled Volume -9	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS Osmolality -9	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS Turbidity -9	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS Polysorbate 80 Concentration -9	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS Particulate Matter -Visible Foreign -9	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS Particulate Matter -[redacted] -9	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS Particulate Matter -Sub-Visible -9	社内資料	評価資料
	JNJ-61186372-AAA-Q32P56-JP-[redacted]-307572	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS Protein Concentration by A280 -9	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS U2OS Bioassay -9	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS Capillary Isoelectric Focusing (CIEF) -9	社内資料	評価資料
	Q32P56_JNJ-61186372_Act_NA_NOA_US_[redacted]_1289	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS cSDS -9	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS MAM Peptide Mapping -9	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS [redacted] -9	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS Sterility -9	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 JOS Endotoxin -9	社内資料	評価資料
	Justification of Specification (DP)_LM BLA MAA Q32P56 Justification of Specification - [redacted] -10	社内資料	評価資料
	Amivantamab Drug Product Justification of Specification Data Tables	社内資料	評価資料
	Amivantamab Drug Product Justification of Specification Data Tables ([redacted])	社内資料	評価資料
m3-2-p-6-reference-standards-or-materials			
	Reference Standard (DP)_LM BLA MAA Q32P6 Reference Standards or Materials -89	社内資料	評価資料
m3-2-p-7-container-closure-system			
	Container Closure System (DP)_LM BLA MAA Q32P7 - Container Closure System Vial template_EU_Can -9	社内資料	評価資料
m3-2-p-8-stability			
m3-2-p-8-1-stability-summary-and-conclusion			
	Stability Summary and Conclusion (DP)_LM BLA MAA Q32P81 stability summary and conclusion -10	社内資料	評価資料
m3-2-p-8-2-post-approval-stability-protocol-and-stability-commitment			
	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment (DP)_LM BLA MAA Q32P82 Post approval stability prot and commitment-(EU) -9	社内資料	評価資料
m3-2-p-8-3-stability-data			
	Stability Results of Amivantamab Drug Product Clinical Batches	社内資料	評価資料
	Stability Results of Amivantamab Drug Product Clinical Batch	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
	[redacted] Results for Amivantamab Drug Product Clinical Batch	社内資料	評価資料
	Photostability Results for Amivantamab Drug Product Clinical Batch	社内資料	評価資料
	[redacted]	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	[redacted]	社内資料	評価資料
m3-2-a-appendices			
m3-2-a-1-facilities-and-equipment			
	Facilities and Equipment (DS)_LM MAA Q32A1_Facilities - Intro DS [redacted] -8	社内資料	評価資料
	Facilities and Equipment (DS)_LM BLA MAA Q32A1 Facilities - Introduction DS Cork -8	社内資料	評価資料
	Manufacturing Flow - Appendix (DS)_LM MAA Q32A1_Facilities - Manufacturing Flow DS [redacted] (EU) -8	社内資料	評価資料
	Manufacturing Flow - Appendix (DS)_LM MAA Q32A1_Facilities - Manufacturing Flow DS Cork (EU) -8	社内資料	評価資料
	Other Products (DS)_LM MAA Q32A1_Facilities - Other Products DS [redacted] -8	社内資料	評価資料
	Other Products (DS)_LM BLA MAA Q32A1 Facilities - Other Products DS Cork -13	社内資料	評価資料
	Equipment (DS)_LM MAA Q32A1_Facilities - Equipment DS [redacted] -8	社内資料	評価資料
	Equipment (DS)_LM BLA MAA Q32A1Facilities - Equipment DS Cork -8	社内資料	評価資料
	Contamination Precautions (DS)_LM MAA Q32A1_Facilities - Contamination Precautions DS [redacted] -8	社内資料	評価資料
	Contamination Precautions (DS)_LM BLA MAA Q32A1 Facilities - Contamination Precautions DS Cork -14	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] Site Map	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] Manufacturing - General Functional Layout	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] and [redacted] - Personnel Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] and [redacted] - Raw Material Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] and [redacted] - Support Equipment Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] and [redacted] - AHU Area Classifications	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] - Manufacturing	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] and [redacted] - Personnel Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] and [redacted] - Personnel Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] - Personnel Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] and [redacted] - Material Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] - Material Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] - Material Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] and [redacted] - Product Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] and [redacted] - Clean_Dirty Equipment Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] and [redacted] - Clean_Dirty Equipment Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] and [redacted] - Air Classifications	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] - Air Classifications	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] - Air Classifications	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] - Air Classifications	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] - Air Classifications	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] - Personnel Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] - Personnel Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] - Raw Material	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Q32A1_[redacted] - Raw Material	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] - Waste Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] - Waste Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] - Clean_Dirty Equipment Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] - Clean_Dirty Equipment Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_[redacted] - Product Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_JSI Cork Site Layout	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] Personnel Flow Diagram	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] Personnel Flow Diagram	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] Waste Equipment Flow Diagram	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] Waste Equipment Flow Diagram	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] Material Flow Diagram	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] Material Flow Diagram	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] HVAC Zoning Plan	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] HVAC Zoning Plan	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] HVAC Classification Plan	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] HVAC Classification Plan	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] HVAC Pressurization Plan	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] HVAC Pressurization Plan	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] Personnel Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] Material Flow	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] HVAC Zoning Plan	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] HVAC Classification Plan	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cork_[redacted] HVAC Pressurization Plan	社内資料	評価資料
m3-2-a-1-facilities-and-equipment			
	Facilities (DP)_LM BLA MAA Q32A1 Facilities DP (Cilag) -8	社内資料	評価資料
	Manufacturing Flow - Appendix (DP)_LM BLA MAA Q32A1 Facilities - Manufacturing Flow -73_EU	社内資料	評価資料
	Other Products (DP)_LM BLA MAA Q32A1 Facilities - Other Products -75	社内資料	評価資料
	Equipment (DP)_LM BLA MAA Q32A1 Facilities - Equipment -75	社内資料	評価資料
	Contamination Precautions (DP)_LM BLA MAA Q32A1 Facilities - Contamination Precautions -75_EU	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cilag - Site Layout - English	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cilag - Room Classification - [redacted] - English	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cilag - Room Classification - [redacted] - English	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cilag - Room Classification - [redacted] - English	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cilag - Room Classification - [redacted] - English	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cilag_Room Classification_[redacted]_English	社内資料	評価資料
	QCOMPDOCDP_JNJ-54767414_INJ SOL_[redacted]_0443	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cilag - Product, Personnel Flow Vials - [redacted] - English	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Q32A1_Cilag - Product, Personnel Flow Vials - [redacted] - English	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cilag - Product, Personnel Flow Vials - [redacted] - English	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cilag - Product, Personnel Flow Vials - [redacted] - English	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cilag-Product, Personnel Flow Vials - [redacted] - English	社内資料	評価資料
	Q32A1_Cilag - Product, Personnel Flow Vials - [redacted]- English	社内資料	評価資料
	JNJ-61186372-AAA-Q32A1FLPL-US-[redacted]-164618	社内資料	評価資料
	JNJ-61186372-AAA-Q32A1FLPL-US-[redacted]-164623	社内資料	評価資料
	JNJ-61186372-AAA-Q32A1FLPL-US-[redacted]-164624	社内資料	評価資料
	JNJ-61186372-AAA-Q32A1FLPL-US-[redacted]-164626	社内資料	評価資料
m3-2-a-2-adventitious-agents-safety-evaluation			
	Non viral Adventitious Agents (DS)_LM BLA MAA template Q32A2 Non Viral adventitous agents	社内資料	評価資料
	Viral Adventitious Agents (DS)_LM BLA MAA Q32A2 Adventitious Agents Safety Evaluation	社内資料	評価資料
m3-2-a-3-excipients			
	Not Applicable		
m3-2-r-regional-information			
	Not Applicable		
m3-3-literature-references			
	Arthur Kelly_2009_p_3522-3539	参考文献を添付	参考資料
	Aswad Dana_1995_1-6_0196	参考文献を添付	参考資料
	Banks Douglas_2009_p_4501-4510	参考文献を添付	参考資料
	Buchwald Barbara_1974_281-289_11456	参考文献を添付	参考資料
	Bunn Franklin_1979_p_3892~3898	参考文献を添付	参考資料
	Burmeister Wilhelm_1994_379-383_11457	参考文献を添付	参考資料
	Cao Xiaolin_2015_p_433-446	参考文献を添付	参考資料
	Cecil R_1965_569_11477	参考文献を添付	参考資料
	Champion et al-2005	参考文献を添付	参考資料
	Chao Chien-Chung_1997_p_2969-2974	参考文献を添付	参考資料
	Chelius Dirk_2005_p_6004-6011	参考文献を添付	参考資料
	Chelius Dirk_2006_2370-2376_11519	参考文献を添付	参考資料
	Chennamsetty Naresh_2009_p_11937-11942	参考文献を添付	参考資料
	CHU JHIH-WEI_2004_p_3096	参考文献を添付	参考資料
	Cohen Steven L._2007_p_6976	参考文献を添付	参考資料
	Cordoba Armando_2005_115-121_11458	参考文献を添付	参考資料
	Dick Lawrence_2006_97_544-553_11523	参考文献を添付	参考資料
	diepold_2012_p_e30295	参考文献を添付	参考資料
	dilillo_2015_p_1036	参考文献を添付	参考資料
	dwivedi_2018_p_422-436	参考文献を添付	参考資料
	Gabrielson John_2007_p_268-279	参考文献を添付	参考資料
	Gao S_2015_p_6627-6632	参考文献を添付	参考資料
	Gaza-Bulseco Georgeen_2008_1881-1890_11525	参考文献を添付	参考資料
	Goetze Andrew_2011_949-959_11461	参考文献を添付	参考資料
	Goochee Charles_1991_p_1347-1355	参考文献を添付	参考資料
	Grugan KD-2017-114-126-198178	参考文献を添付	参考資料
	Goodfellow Jonathan_2012_p_8030-8033	参考文献を添付	参考資料
	hampl_2018_p_1552-1561	参考文献を添付	参考資料
	Harris_1995_p_129-134	参考文献を添付	参考資料
	Harris Reed J._2004_p_137	参考文献を添付	参考資料
	Horvat Stefica_2004_p_119-137	参考文献を添付	参考資料
	Kerwin Bruce_2007_1468-1479_11529	参考文献を添付	参考資料
	Kornfeld Rosalind_1985_631-64_11463	参考文献を添付	参考資料
	Labrijn-2011-3238-3246-161776	参考文献を添付	参考資料
	Laird N and Ware J_1982_963-974_11582	参考文献を添付	参考資料
	Ling_1996_p_16-18	参考文献を添付	参考資料
	Liu CH_2011_p1-11_5181	参考文献を添付	参考資料
	Liu Diana_2011_p_11211	参考文献を添付	参考資料
	Liu Hongcheng_2008_2426-2447_11495	参考文献を添付	参考資料
	Liu Hongcheng_2010_p_5219	参考文献を添付	参考資料
	liu_2014_p_1145--1154	参考文献を添付	参考資料
	Luks Cynthia_1968_1-6_11465	参考文献を添付	参考資料
	Manning Mark_2010_544-775_11466	参考文献を添付	参考資料
	Moores SL_2016_p_3942-3953	参考文献を添付	参考資料
	Miller Amanda_2011_p_2543-2550	参考文献を添付	参考資料
	Okazaki Akira_2004_p_1239-1249	参考文献を添付	参考資料
	Pace Amanda_2013_1-12_11535	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	Pigault Claire_1984_291-296_11536	参考文献を添付	参考資料
	Roberts Christopher J._2014_p_372	参考文献を添付	参考資料
	Raju Shantha_2008_p_471-478	参考文献を添付	参考資料
	Schwab Inessa_2013_p_176-189	参考文献を添付	参考資料
	Schuck Peter_2000_1606-1619_11467	参考文献を添付	参考資料
	Sha S_2011_p669-672_9000	参考文献を添付	参考資料
	Shapiro Robert_1980_p_3120-3127	参考文献を添付	参考資料
	siska_2015_p447-456	参考文献を添付	参考資料
	Taylor Steven_2003_19587-19590_11540	参考文献を添付	参考資料
	Turke AB_2010_p_77-88	参考文献を添付	参考資料
	Vijayaraghavan S-2020-1-44-130095	参考文献を添付	参考資料
	Trexler-Schmidt M_2010_p_452-461	参考文献を添付	参考資料
	Vlasak Josef_2011_p_253-263	参考文献を添付	参考資料
	Voorter Christina_1988_19020-19023_11733	参考文献を添付	参考資料
	Wei X_2017_p_5237	参考文献を添付	参考資料
	Watkins Nancy_1985_p_10629-10636	参考文献を添付	参考資料
	Welfe Karin_1999_p_120	参考文献を添付	参考資料
	Wilson Jacquelyn_2014_p_17	参考文献を添付	参考資料
	Wu CS_2015_p_1-17	参考文献を添付	参考資料
	yan_2018_p_901-912	参考文献を添付	参考資料
	Yan, Qingrong_2018_p_901-912	参考文献を添付	参考資料
	Yu J_2006_p_1386-1392	参考文献を添付	参考資料
	Zhang-2002	参考文献を添付	参考資料
	Zhang Qibin_2009_p_754-769	参考文献を添付	参考資料
	Zhang A_2018_p_551-560	参考文献を添付	参考資料
	Zhang Aming_2014_p_3468	参考文献を添付	参考資料
	[redacted]	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2 試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
4.2.1.1.1	Generation of CNTO4424 and Its In Vitro Activity Profile	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15319	参考資料
4.2.1.1.2	In Vitro Pharmacological Studies to Support CNTO4424	ヤンセンファーマ 社内資料 DD14324	参考資料
4.2.1.1.3	Inhibition of Receptor Phosphorylation and Downstream Signaling by CNTO 4424	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15327	参考資料
4.2.1.1.4	Impact of Cell-surface Antigen Expression on Target Engagement and Function of an Epidermal Growth Factor Receptor × c-MET Bispecific Antibody	J Biol Chem. 2015;290:24689-704.	参考資料
4.2.1.1.5	Review Summary of Profiling CNTO 4424 For Inhibition of EGFR and other ErbB Family Receptors Homo- and Hetero-dimerization	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15309	参考資料
4.2.1.1.6	A Novel Bispecific Antibody Targeting EGFR and cMet Is Effective against EGFR Inhibitor-Resistant Lung Tumors	Cancer Res. 2016;76:3942-53.	参考資料
4.2.1.1.7	In Vitro Drug Combinations With CNTO 4424	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15330	参考資料
4.2.1.1.8	Review Summary of In Vitro Drug Combination Studies with JNJ-61186372, JNJ-42756493, JNJ-38877618 and Eroltinib (Zalicus)	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15332	参考資料
4.2.1.1.9	Biacore Affinity Assessment of JNJ-61186372 with Fc γ Receptors	ヤンセンファーマ 社内資料 BD20[redacted]ST-002	参考資料
4.2.1.1.10	ADCC of low fucose anti-EGFRxcMET duobody (CNTO 4424) compared to normal fucose anti-EGFRxcMET and anti-EGFR (cetuximab)	ヤンセンファーマ 社内資料 REStr850ks	参考資料
4.2.1.1.11	Characterization of Fc-mediated Functions of JNJ-61186372 (Amivantamab)	ヤンセンファーマ 社内資料 DD20150	参考資料
4.2.1.1.12	Amivantamab (JNJ-61186372), An Fc Enhanced EGFR/cMet Bispecific Antibody Induces Receptor Downmodulation And Anti-tumor Activity By Monocyte/Macrophage Trogocytosis	Mol Cancer Ther. 2020;doi: 10.1158/1535-7163.	参考資料
4.2.1.1.13	Review Summary of Efficacy of CNTO4424 in H1975 and H1975-HGF Models-2	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15305	評価資料
4.2.1.1.14	Efficacy of CNTO 4424 and IgG2-sigma Against Subcutaneous H1975-HGF Tumors	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15325	評価資料
4.2.1.1.15	In Vitro Pharmacology and Tumor Xenograft Pharmacodynamic Analysis of CNTO 4424, Its IgG2sigma Version, and Small Molecule EGFR Inhibitors	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15323	参考資料
4.2.1.1.16	Review Summary of Efficacy of CNTO4424 in H1975 and H1975-HGF Models-3	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15315	参考資料
4.2.1.1.17	Pharmacodynamic Effects of CNTO 4424 Treatment in H1975-HGF Lung Tumor Xenograft Model	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15318	参考資料
4.2.1.1.18	Review Summary of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of CNTO4424 in SCID Beige Mice with H1975-HGF Tumor Xenografts	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15321	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.1.19	Efficacy of CNTO 4424 In Human H1975-HGF Lung Tumor Xenograft Mouse Model	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15317	参考資料
4.2.1.1.20	Efficacy of CNTO 4424 in SKMES-HGF Lung Tumor Xenograft Model	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15314	参考資料
4.2.1.1.21	Review Summary of Efficacy of CNTO4424 in H1975 and H1975-HGF Models-1	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15303	参考資料
4.2.1.1.22	Efficacy and PK/PD Study of CNTO 4424 in the Lung PDX Model LU1868	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15334	参考資料
4.2.1.1.23	Pharmacokinetics of CNTO 4424 in LU1901, LU1868, and GA0046 PDX Mouse Models	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15338	参考資料
4.2.1.1.24	Efficacy and PK Study of CNTO 4424 and JNJ493 in the Lung PDX Model LU1901	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15335	参考資料
4.2.1.1.25	Review Summary of Combination Study of CNTO 4424 and Erlotinib in the Human Lung Cancer Tumor Xenograft HCC827 and HCC827 EGFRi Resistant Models	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15310	参考資料
4.2.1.1.26	Review Summary of Efficacy of CNTO 4424 in HCC827 and HCC827-HGF Models	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15329	参考資料
4.2.1.1.27	Review Summary of CNTO 4424 Efficacy and Treatment Effects on Pharmacodynamic Markers in LU858, an EGFR Mutant PDX Lung Model	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15311	参考資料
4.2.1.1.28	Review Summary of Efficacy of CNTO 4424 in Colorectal Cancer PDX models	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15313	参考資料
4.2.1.1.29	Review Summary of Ex vivo evaluation of targeted therapies against MET: Genetic correlations for prediction of treatment efficacy in a preclinical platform of colorectal and gastroesophageal cancer xenopatients	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15333	参考資料
4.2.1.1.30	Review Summary of Efficacy of CNTO4424 and Zalu-069 in *MET* amplified Lung and Gastric Models	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15301	参考資料
4.2.1.1.31	Review Summary of Efficacy and Pharmacodynamic Markers of CNTO 4424 in Human Gastric SNU-5 Model	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15302	参考資料
4.2.1.1.32	Review Summary of Efficacy Study of CNTO4424 in the Gastric PDX Model GA0046	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15331	参考資料
4.2.1.1.33	*In Vitro* and *In Vivo* Studies to Support CNTO 4424 in Hepatic Cellular Carcinoma	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15336	参考資料
4.2.1.1.34	Review Summary of Efficacy of CNTO 4424 in EGFR mutant GEMMs	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15324	参考資料
4.2.1.1.35	Pharmacokinetics, Anti-Drug Antibody, and Drug Material Assessments for CNTO4424 in EGFR-exon 19 del-T790M/cMET Mouse Model (Belfer Study)	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15320	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.1.1.36	Efficacy of JNJ-61186372 in Ba/F3 Engineered Tumor Models	ヤンセンファーマ 社内資料 DD17041	参考資料
4.2.1.1.37	Assessment of EGFR, MET and PD-L1 expression on the plasma membrane of LU0387 by FACS	ヤンセンファーマ 社内資料 E5980-U2101 study 1	参考資料
4.2.1.1.38	Effect of test drugs on target protein expression of LU0387 with or without HGF stimulation by WB analysis	ヤンセンファーマ 社内資料 E5980-U2101 study 2	参考資料
4.2.1.1.39	Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of *EGFR* Exon 20 Insertion-Driven NSCLC	Cancer Discov. 2020;10:1194-209.	参考資料
4.2.1.1.40	Evaluate binding ability of antibodies to YU-1163 cell line (FCM assay)	ヤンセンファーマ 社内資料 E302-20002-2	参考資料
4.2.1.1.41	Evaluate the ADCC effect of test Abs against YU-1163 cells	ヤンセンファーマ 社内資料 E302-20002-1	参考資料
4.2.1.1.42	Amivantamab and other two test antibodies binding ability and mediated ADCC effect against LU0387 cells	ヤンセンファーマ 社内資料 E5980-U2101 study 5	参考資料
4.2.1.1.43	Invasion and migration assay on LU0387	ヤンセンファーマ 社内資料 E5980-U2101 study 4	参考資料
4.2.1.1.44	Efficacy of JNJ-61186372 in EGFR Exon 20-mutant Lung Cancer Xenograft Models in Nude Mice	ヤンセンファーマ 社内資料 DD20172	参考資料
4.2.1.1.45	ProteOn SPR Studies to Determine Species Cross-reactivity for JNJ-61186372	ヤンセンファーマ 社内資料 BD20[redacted]ST-001	参考資料
4.2.1.1.46	Evaluation of cross-reactivity of [redacted] with tissues from human and standard toxicology species	ヤンセンファーマ 社内資料 GMB1006-050	参考資料
4.2.1.1.47	Functional Activity of CNTO 4424 in Cynomolgus Monkey Fibroblasts	ヤンセンファーマ 社内資料 DD15326	参考資料
4.2.1.2 副次的薬理試験			
	該当資料なし		
4.2.1.3 安全性薬理試験			
4.2.1.3.1 （4.2.3.2.1 の重複記載）	CNTO 4424: A 1-Month non-GLP Intravenous Tolerability Study of CNTO 4424 in Cynomolgus Monkeys	ヤンセンファーマ 社内資料 T-20[redacted]-005	参考資料
4.2.1.3.2 (4.2.3.2.2 の重複記載）	CNTO 4424: A 6-Week GLP Intravenous Toxicity Study of CNTO 4424 in Cynomolgus Monkeys	ヤンセンファーマ 社内資料 T-20[redacted]-011	評価資料
4.2.1.3.3 （4.2.3.2.3 の重複記載）	JNJ-61186372 (EGFR x cMET): A GLP 3-Month Intravenous Study in Cynomolgus Monkeys	ヤンセンファーマ 社内資料 TOX14008	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
	該当資料なし		
4.2.2 薬物動態試験			
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.2.1.1	Qualification of the Meso Scale Discovery Electrochemiluminescent Immunoassay Method for the Quantification of CNTO 4424 in Cynomolgus Monkey Serum	ヤンセンファーマ 社内資料 CP20[redacted]Q-030	参考資料
4.2.2.1.2	Full Validation of an Electrochemiluminescence-Based Immunoassay for the Quantification of CNTO 4424 in Cynomolgus Monkey Serum on the Meso Scale Discovery Platform	ヤンセンファーマ 社内資料 CP20[redacted]V-005	参考資料
4.2.2.1.3	Validation of a Method to Detect Antibodies to CNTO 4424 (an EGFR x cMET bispecific antibody made using the DuoBody technology) in Monkey (Cynomolgus Macaques) Serum Samples	ヤンセンファーマ 社内資料 CP20[redacted]V-036	参考資料
4.2.2.2 吸収			
4.2.2.2.1	Pharmacokinetic Analysis of CNTO 4424 in Study CP2014PK-032 "PK/PD Study of MAB-M1D03-14 in Cynomolgus Monkeys"	ヤンセンファーマ 社内資料 CP20[redacted]PK-032	参考資料
4.2.2.2.2 (4.2.3.2.1 の重複記載)	CNTO 4424: A 1-Month non-GLP Intravenous Tolerability Study of CNTO 4424 in Cynomolgus Monkeys	ヤンセンファーマ 社内資料 T-20[redacted]-005	参考資料
4.2.2.2.3 (4.2.3.2.2 の重複記載)	CNTO 4424: A 6-Week GLP Intravenous Toxicity Study of CNTO 4424 in Cynomolgus Monkeys	ヤンセンファーマ 社内資料 T-20[redacted]-011	評価資料
4.2.2.2.4 (4.2.3.2.3 の重複記載)	JNJ-61186372 (EGFR x cMET): A GLP 3-Month Intravenous Study in Cynomolgus Monkeys	ヤンセンファーマ 社内資料 TOX14008	評価資料
4.2.2.2.5 (4.2.3.6.1 の重複記載)	JNJ-61186372 (EGFR x cMET): A GLP Subcutaneous Local Tolerance Study in Cynomolgus Monkeys	ヤンセンファーマ 社内資料 T-20[redacted]-001	評価資料
4.2.2.3 分布			
	該当資料なし		
4.2.2.4 代謝			
	該当資料なし		
4.2.2.5 排泄			
	該当資料なし		
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
	該当資料なし		
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
4.2.2.7.1	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Modeling of JNJ-61186372 (CNTO4424) in Xenograft Mouse Models	ヤンセンファーマ 社内資料 CP20[redacted]MS-080	参考資料
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
4.2.3.2.1	CNTO 4424: A 1-Month non-GLP Intravenous Tolerability Study of CNTO 4424 in Cynomolgus Monkeys	ヤンセンファーマ 社内資料 T-20[redacted]-005	参考資料
4.2.3.2.2	CNTO 4424: A 6-Week GLP Intravenous Toxicity Study of CNTO 4424 in Cynomolgus Monkeys	ヤンセンファーマ 社内資料 T-20[redacted]-011	評価資料
4.2.3.2.3	JNJ-61186372 (EGFR x cMET): A GLP 3-Month Intravenous Study in Cynomolgus Monkeys	ヤンセンファーマ 社内資料 TOX14008	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験			
	該当資料なし		
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料
	該当資料なし		
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.3 その他の試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
	該当資料なし		
4.2.3.6 局所刺激性試験			
4.2.3.6.1	JNJ-61186372 (EGFR x cMET): A GLP Subcutaneous Local Tolerance Study in Cynomolgus Monkeys	ヤンセンファーマ 社内資料 T-20[redacted]-001	評価資料
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.4 依存性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.7 その他の試験			
4.2.3.7.7.1	Non-GLP Pilot Study- A Tissue Cross-Reactivity Study of CNTO 4424 in Normal Cynomolgus Monkey and Select Human Tissues	ヤンセンファーマ 社内資料 T-20[redacted]-006	参考資料
4.2.3.7.7.2	A Tissue Cross-Reactivity Study of CNTO 4424 in Normal Human Tissues	ヤンセンファーマ 社内資料 T-20[redacted]-010	評価資料
4.2.3.7.7.3	CNTO 4424: in vitro Screen for Cytokine Release in Cultured Human Blood Cells	ヤンセンファーマ 社内資料 T-20[redacted]-024	参考資料
4.2.3.7.7.4	Human Serum Compatibility of CNTO 4424	ヤンセンファーマ 社内資料 T-20[redacted]-025	参考資料
4.2.3.7.7.5	Human Hemolytic Potential of CNTO 4424	ヤンセンファーマ 社内資料 T-20[redacted]-026	参考資料
4.3 参考文献			
4.3.1	参考文献	参考文献を添付	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.2 全臨床試験一覧表				
5.3 臨床試験報告書				
5.3.1 生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.3 In Vitro－In Vivo の関連を検討した試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4.1	CP2015V-077 - Full Validation of an Electrochemiluminescence-Based Immunoassay for the Quantification of CNTO 4424 (JNJ-61186372) in Human Serum on the Meso Scale Discovery Platform	ヤンセンファーマ社内資料：CP2015V-077	参考資料	無
5.3.1.4.2	2329-15411 - Validation of an ECL Method to Quantitate JNJ-61186372 (CNTO 4424) in Human Serum	ヤンセンファーマ社内資料：2329-15411	参考資料	無
5.3.1.4.3	CP2017V-003 - Validation of a Method to Detect Antibodies to JNJ-61186372 in Serum Samples from Humans	ヤンセンファーマ社内資料：CP2017V-003	参考資料	無
5.3.1.4.4-1	2329-15413 - Validation of an ECL Immunoassay for the Determination of Anti-JNJ-61186372 Antibodies in Human Serum	ヤンセンファーマ社内資料：2329-15413	参考資料	無
5.3.1.4.4-2	2329-15413-A1 - Validation of an ECL Immunoassay for the Determination of Anti-JNJ-61186372 Antibodies in Human Serum; Addendum 1 to Original Report Dated 15 July 2020	ヤンセンファーマ社内資料：2329-15413	参考資料	無
5.3.1.4.5	CP2016QS-128 - Qualification of an Immunoassay with the MSD Platform for the Quantification of Total Soluble cMET in Human Serum for JNJ-61186372 (CNTO 4424)	ヤンセンファーマ社内資料：CP2016QS-128	参考資料	無
5.3.1.4.6	CP2016QS-129 - Qualification of an Immunoassay with the MSD Platform for the Quantification of Free Soluble cMET in Human Serum for JNJ-61186372 (CNTO 4424)	ヤンセンファーマ社内資料：CP2016QS-129	参考資料	無
5.3.1.4.7	CP2016QS-130 - Qualification of an Immunoassay with the MSD Platform for the Quantification of Total Soluble EGFR in Human Serum for JNJ-61186372 (CNTO 4424)	ヤンセンファーマ社内資料：CP2016QS-130	参考資料	無
5.3.1.4.8	CP2016QS-131 - Qualification of an Immunoassay with the MSD Platform for the Quantification of Soluble Free EGFR in Human Serum for JNJ-61186372 (CNTO 4424)	ヤンセンファーマ社内資料：CP2016QS-131	参考資料	無
5.3.1.4.9	8441-445 - Validation of a Method for the Determination of JNJ-61186372 in Human Serum Using ECL	ヤンセンファーマ社内資料：8441-445	参考資料	無
5.3.1.4.10	8441-447 - Validation of an ECL Method for Determination of Anti-JNJ-61186372 Antibodies in Human Serum	ヤンセンファーマ社内資料：8441-447	参考資料	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書				
	該当資料なし			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書				
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic and Exposure-response Analysis Report of Amivantamab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Including EGFR Exon 20 Insertion Mutation Subjects Whose Disease Has Progressed On or After Platinum-based Chemotherapy	ヤンセンファーマ社内資料	評価資料	有
5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetic and Exposure-response Analysis Report of Amivantamab in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Including EGFR Exon 20 Insertion Mutation Subjects Whose Disease Has Progressed On or After Platinum-based Chemotherapy (Addendum)	ヤンセンファーマ社内資料	評価資料	有
5.3.3.5.3	Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Report	ヤンセンファーマ社内資料	評価資料	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
	該当資料なし			
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
5.3.5.1.1	A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Patients with EGFR Exon 20ins Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [PAPILLON]	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：61186372NSC3001	評価資料	有
5.3.5.2 非対照試験報告書				
5.3.5.2.1-1	A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (08 June 2020 Cutoff)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：61186372EDI1001	評価資料	有
5.3.5.2.1-2	61186372EDI1001_Addendum (08 October 2020 Cutoff)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：61186372EDI1001	評価資料	無
5.3.5.2.2	A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Efficacy Analyses for Cohort D and Safety Updates, 30 March 2021 Cutoff)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：61186372EDI1001	評価資料	有
5.3.5.2.3	A Phase 1, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (For Combination Cohorts Amivantamab and Lazertinib, and Amivantamab and Carboplatin/Pemetrexed)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：61186372EDI1001	評価資料	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書				
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Safety TLFs	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	有
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Immunogenicity	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.5.4 その他の試験報告書				
5.3.5.4.1	61186372NSC3001 TLFs（日本申請用）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：61186372NSC3001	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データ有無
5.3.5.4.2	61186372EDI1001 TLFs (Efficacy Analyses for Cohort D and Safety Updates, 30 March 2021 Cutoff, 日本申請用)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：61186372EDI1001	参考資料	無
5.3.5.4.3	61186372EDI1001 TLFs (For Combination Cohorts Amivantamab and Carboplatin/Pemetrexed, 日本申請用)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：61186372EDI1001	参考資料	無
5.3.5.4.4	61186372EDI1001 IHC (Listing of EGFR and Met Score)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：61186372EDI1001	参考資料	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書				
5.3.6.1	Periodic Benefit Risk Evaluation Report 1	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.6.2	Periodic Benefit Risk Evaluation Report 2	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.6.3	Periodic Benefit Risk Evaluation Report 3	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録				
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表				
	該当資料なし			
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表				
5.3.7.2.1	副作用一覧表（試験番号：61186372NSC3001）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：61186372NSC3001	評価資料	無
5.3.7.2.2	副作用一覧表（試験番号：61186372EDI1001）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：61186372EDI1001	評価資料	無
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表				
5.3.7.3.1	重篤な有害事象一覧表（試験番号：61186372NSC3001）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：61186372NSC3001	評価資料	無
5.3.7.3.2	重篤な有害事象一覧表（試験番号：61186372EDI1001）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：61186372EDI1001	評価資料	無
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表				
5.3.7.4.1	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：61186372NSC3001）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：61186372NSC3001	評価資料	無
5.3.7.4.2	臨床検査値異常変動一覧表（試験番号：61186372EDI1001）	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：61186372EDI1001	評価資料	無
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図				
	該当資料なし			
5.4 参考文献				
5.4.1	参考文献	参考文献を添付	参考資料	無