リブロファズ配合皮下注
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及び臨床試験の一覧をそれぞれ表 1.5-2 及び表 1.5-3 に示す。今回の承認申請に際して新たに実施した非臨床試験はない。

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
<対象疾患>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
申請効能又は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
ロット分析	原薬	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	製剤	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
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～継続中
	製剤	20[redacted]年[redacted]月～継続中

表 1.5-3 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	オシメルチニブ（又は承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）及び白金製剤を含む化学療法後に疾患進行した EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者	61186372NSC3004 (PALOMA-3)（評価資料）	2022 年 8 月 5 日～継続中
2	国際共同	未治療の EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者 未治療の EGFR Exon 20 挿入変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者 オシメルチニブ投与中又は投与後に疾患進行した EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者	61186372NSC2002 (PALOMA-2)（評価資料）	2022 年 11 月 11 日～継続中
1b	海外	EGFR 又は MET の標的治療によるベネフィットが期待できる転移性又は切除不能な固形がん患者	61186372NSC1003 (PALOMA)（評価資料）	2020 年 11 月 18 日～継続中
3	国際共同	未治療の EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者	73841937NSC3003 (MARIPOSA)（評価資料）	2020 年 10 月 16 日～継続中

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
3	国際共同	オシメルチニブ投与中又は投与後に進行した EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	61186372NSC3002 （MARIPOSA-2） （評価資料）	2021 年 11 月 17 日 ～継続中
3	国際共同	未治療の EGFR Exon 20 挿入変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者	61186372NSC3001 （PAPILLON） （参考資料）	2020 年 12 月 2 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）は，“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, whose disease has progressed on or after platinum-based chemotherapy"の単剤療法の適応で，2021 年 5 月に米国にて世界で初めて承認され，2025 年 6 月現在，静脈内投与製剤として欧州を含む約 60 カ国で承認されている。

皮下投与製剤が承認されている国は，EU 諸国，リヒテンシュタイン公国，ノルウェー王国，アイスランド及びブラジル連邦共和国である。

外国の添付文書として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。

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

Amivantamab

Subcutaneous formulation



以下、非公開のため1頁～52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*.

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.

Excipient with known effect:
One mL of solution contains 0.6 mg of polysorbate 80.

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 lazertinib for the first-line treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR Exon 19 deletions or Exon 21 L858R substitution mutations.
- in combination with carboplatin and pemetrexed for the treatment of adult patients with advanced NSCLC with EGFR Exon 19 deletions or Exon 21 L858R substitution mutations after failure of prior therapy including an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI).
- in combination with carboplatin and pemetrexed for the first-line treatment of adult patients with advanced 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 mutation 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. Testing may be performed at any time from initial diagnosis until the initiation of therapy; testing does not need to be repeated once EGFR mutation status has been established (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 or in combination with lazertinib 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 350 mg/7 mL Rybrevant 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.

When given in combination with lazertinib, it is recommended to administer Rybrevant any time after lazertinib when given on the same day. Refer to section 4.2 of the lazertinib Summary of Product Characteristics for recommended lazertinib dosing information.

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.

If used in combination with lazertinib, refer to section 4.2 of the lazertinib Summary of Product Characteristics for information about dose modifications.

Table 3: Recommended dose modifications for adverse reactions

Dose at which the adverse reaction occurred	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	

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 from 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.

Venous thromboembolic (VTE) events with concomitant use with lazertinib
At the initiation of treatment, prophylactic anticoagulants should be administered to prevent VTE events in patients receiving Rybrevant in combination with lazertinib. Consistent with clinical guidelines, patients should receive prophylactic dosing of either a direct acting oral anticoagulant (DOAC) or a low-molecular weight heparin (LMWH). Use of Vitamin K antagonists is not recommended.

For VTE events associated with clinical instability (e.g., respiratory failure or cardiac dysfunction), both drugs should be withheld until the patient is clinically stable. Thereafter, both medicinal products can be resumed at the same dose. In the event of recurrence despite appropriate anticoagulation, discontinue Rybrevant. Treatment can continue with lazertinib at the same dose.

Skin and nail reactions
Patients should be instructed to limit sun exposure during and for 2 months after Rybrevant therapy. Alcohol-free emollient cream is recommended for dry areas. For further information about prophylaxis for skin and nail reactions, see section 4.4. 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	60 to 120 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, including fatal events (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).

Venous thromboembolic (VTE) events with concomitant use with lazertinib
In patients receiving Rybrevant in combination with lazertinib, VTE events, including deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), including fatal events, were reported (see section 4.8). Consistent with clinical guidelines, patients should receive prophylactic dosing of either a direct acting oral anticoagulant (DOAC) or a low-molecular weight heparin (LMWH). Use of Vitamin K antagonists is not recommended.

Signs and symptoms of VTE events should be monitored. Patients with VTE events should be treated with anticoagulation as clinically indicated. For VTE events associated with clinical instability treatment should be withheld until the patient is clinically stable. Thereafter, both drugs can be resumed at the same dose.
In the event of recurrence despite appropriate anticoagulation, Rybrevant should be discontinued. Treatment can continue with lazertinib at the same dose (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. A prophylactic approach to rash prevention should be considered. This includes prophylactic therapy with an oral

antibiotic (e.g., doxycycline or minocycline, 100 mg twice daily) starting on Day 1 for the first 12 weeks of treatment and after completion of oral antibiotic therapy, topical antibiotic lotion to the scalp (e.g., clindamycin 1%) for the next 9 months of treatment. Non-comedogenic skin moisturiser on the face and whole body (except scalp) and chlorhexidine solution to wash hands and feet should be considered beginning on Day 1 and continued for the first 12 months of treatment.

Prescriptions for topical and/or oral antibiotics and topical corticosteroids are recommended to be available at the time of initial dosing to minimise any delay in reactive management should rash develop despite prophylactic treatment. 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).

Polysorbate content
This medicinal product contains 0.6 mg of polysorbate 80 in each mL, which is equivalent to 4.2 mg per 7 mL vial. Polysorbates may cause hypersensitivity reactions.

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=301), the most frequent adverse reactions in all grades were rash (83%), neutropenia (57%), nail toxicity (53%), infusion related reactions (51%), fatigue (43%), stomatitis (39%), nausea (43%), thrombocytopenia (40%), constipation (40%), oedema (40%), decreased appetite (33%), hypoalbuminaemia (32%), alanine aminotransferase increased (26%), aspartate aminotransferase increased (23%), vomiting (22%), and hypokalaemia (20%). Serious adverse reactions included rash (2.7%), venous thromboembolism (2.3%), thrombocytopenia (2.3%) and ILD (2.0%). Eight percent of patients

discontinued Rybrevant due to adverse reactions. The most frequent adverse reactions leading to treatment discontinuation were IRR (2.7%), rash (2.3%), ILD (2.3%), and nail toxicity (1.0%).

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 301 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 7.7 months (range: 0.0 to 28.1 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 (%)**
Blood and lymphatic system disorders			
Neutropenia	Very common	57	39
Thrombocytopenia		40	12
Metabolism and nutrition disorders			
Decreased appetite	Very common	33	1.3
Hypoalbuminaemia*		32	3.7
Hypokalaemia		20	6.6
Hypomagnesaemia		13	1.3
Hypocalcaemia		12	1.0
Nervous system disorders			
Dizziness*	Common	10	0.3
Vascular disorders			
Venous thromboembolism*	Very common	14	3.0
Eye disorders			
Other eye disorders*	Common	7.3	0
Visual impairment*		3.0	0
Growth of eyelashes	Uncommon	0.3	0
Keratitis		0.3	0
Uveitis		0.3	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Interstitial lung disease*	Common	2.3	1.7
Gastrointestinal disorders			
Nausea	Very common	43	1.0
Constipation		40	0.3
Stomatitis*		39	3.0
Vomiting		22	2.0
Diarrhoea		19	2.3
Abdominal pain*	Common	11	0.3
Haemorrhoids		9.3	0.7
Hepatobiliary disorders			
Alanine aminotransferase increased	Very common	26	4.3

Aspartate aminotransferase increased		23	0.7
Blood alkaline phosphatase increased	Common	10	0.3
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash*	Very common	83	14
Nail toxicity*		53	4.3
Dry skin*		16	0
Pruritus		10	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Myalgia	Common	5.0	0.7
General disorders and administration site conditions			
Fatigue*	Very common	43	4.7
Oedema*		40	1.3
Pyrexia		14	0
Injury, poisoning and procedural complications			
Infusion related reaction	Very common	51	3.0

* Grouped terms

Summary of the safety profile

In the dataset of amivantamab in combination with lazertinib (N=421), the most frequent adverse reactions in all grades were rash (89%), nail toxicity (71%), infusion-related reactions (63%), hypoalbuminaemia (48%), hepatotoxicity (47%), oedema (47%), stomatitis (43%), venous thromboembolism (37%), paraesthesia (lazertinib) (34%), fatigue (32%), diarrhoea (29%), constipation (29%), dry skin (26%), pruritis (24%), decreased appetite (24%), hypocalcaemia (21%), nausea (21%) and other eye disorders (21%). The most frequent serious adverse reactions included venous thromboembolism (11%), pneumonia (4.0%), rash (3.1%), ILD/pneumonitis (2.9%), hepatotoxicity (2.4%), COVID-19 (2.4%), and IRR and pleural effusion (2.1%). Twenty-three percent of patients discontinued Rybrevant due to adverse reactions. The most frequent adverse reactions leading to Rybrevant discontinuation were rash (5.5%), infusion related reactions (4.5%), nail toxicity (3.6%), ILD (2.9%) and VTE (2.9%).

Table 9 summarises the adverse drug reactions that occurred in patients receiving amivantamab in combination with lazertinib.

The data reflects exposure to amivantamab in combination with lazertinib in 421 patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Patients received amivantamab 1050 mg (for patients < 80 kg) or 1400 mg (for patients ≥ 80 kg) once weekly for 4 weeks, then every 2 weeks thereafter. The median exposure to study treatment in the amivantamab and lazertinib combination group was 18.5 months (range: 0.2 to 31.4 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 9: Amivantamab adverse reactions in patients receiving amivantamab in combination with lazertinib

System organ class Adverse reaction	**Frequency category**	**Any Grade (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Metabolism and nutrition disorders			
Hypoalbuminaemia*	Very common	48	5
Decreased appetite		24	1.0
Hypocalcaemia		21	2.1
Hypokalaemia		14	3.1

Hypomagnesaemia	Common	5.0	0
Nervous system disorders			
Paraesthesia*‡	Very common	34	1.7
Dizziness*		13	0
Vascular disorders			
Venous thromboembolism*	Very common	37	11
Eye disorders			
Other eye disorders*	Very common	21	0.5
Visual impairment*	Common	4.5	0
Keratitis		2.6	0.5
Growth of eyelashes*		1.9	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Interstitial lung disease/Pneumonitis *	Common	3.1	1.2
Gastrointestinal disorders			
Stomatitis*	Very common	43	2.4
Diarrhoea		29	2.1
Constipation		29	0
Nausea		21	1.2
Vomiting		12	0.5
Abdominal pain*		11	0
Haemorrhoids	Common	10	0.2
Hepatobiliary disorders			
Hepatotoxicity†	Very common	47	9
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash*	Very common	89	27
Nail toxicity*		71	11
Dry skin*		26	1.0
Pruritus		24	0.5
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	Common	6	0.2
Urticaria		1.2	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Muscle spasms	Very common	17	0.5
Myalgia		13	0.7
General disorders and administration site conditions			
Oedema*	Very common	47	2.9
Fatigue*		32	3.8
Pyrexia		12	0
Injury, poisoning and procedural complications			
Infusion related reaction	Very common	63	6

* Grouped terms

‡ Assessed as ADR for lazertinib only.

† The most common events included increased ALT (36%), increased AST (29%) and increase blood alkaline phosphatase (12%).

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 50% of patients. Greater than 94% 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.

In patients treated with amivantamab in combination with lazertinib, infusion-related reactions occurred in 63% of patients. Ninety-four percent of IRRs were Grade 1-2. A majority of IRRs occurred at the first infusion with a median time to onset of 1 hour, 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)
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, 2.3 % of patients treated with amivantamab in combination with carboplatin and pemetrexed and 3.1% of patients treated with amivantamab in combination with lazertinib, including 1 (0.2%) fatal case. 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).

Venous thromboembolic (VTE) events with concomitant use with lazertinib
When Rybrevant is used in combination with lazertinib, VTE events, including deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), were reported in 37% of the 421 patients receiving Rybrevant in combination with lazertinib. Most cases were Grade 1 or 2, with Grade 3-4 events occurring in 11% of patients receiving Rybrevant in combination with lazertinib and deaths occurring in 0.5% of patients receiving Rybrevant in combination with lazertinib. For information on prophylactic anticoagulants and management of VTE events, see sections 4.2 and 4.4.
In patients receiving Rybrevant in combination with lazertinib, the median time to first onset of a VTE event was 84 days. VTE events led to Rybrevant treatment discontinuation in 2.9% of patients.

Skin and nail reactions
Rash (including dermatitis acneiform), pruritus, and dry skin occurred in 76% of patients treated with amivantamab alone. Most cases were Grade 1 or 2, with Grade 3 rash events occurring in 3% of patients. Rash leading to amivantamab discontinuation occurred in 0.3% 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 1.8% of patients.

Rash (including dermatitis acneiform), occurred in 83% of patients treated with amivantamab in combination with carboplatin and pemetrexed. Most cases were Grade 1 or 2, with Grade 3 rash events occurring in 14% of patients. Rash leading to amivantamab discontinuation occurred in 2.3% 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 in combination with carboplatin and pemetrexed. Most events were Grade 1 or 2, with Grade 3 nail toxicity occurring in 4.3% of patients (see section 4.4).

Rash (including dermatitis acneiform), occurred in 89% of patients treated with amivantamab in combination with lazertinib. Most cases were Grade 1 or 2, with Grade 3 rash events occurring in 27% of patients. Rash leading to amivantamab discontinuation occurred in 5.5% 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 in combination with lazertinib. Most events were Grade 1 or 2, with Grade 3 nail toxicity occurring in 11% of patients (see section 4.4).

Eye disorders
Eye disorders, including keratitis (0.5%), occurred in 9% of patients treated with amivantamab alone. Other reported adverse reactions included growth of eyelashes, visual impairment, and other eye disorders. All events were Grade 1-2.

Eye disorders, including keratitis (0.3%), occurred in 11% of patients treated with amivantamab in combination with carboplatin and pemetrexed. Other reported adverse reactions included growth of eyelashes, visual impairment, uveitis, and other eye disorders. All events were Grade 1-2 (see section 4.4).

Eye disorders, including keratitis (2.6%) occurred in patients treated with amivantamab in combination with lazertinib. Other reported adverse reactions included growth of eyelashes, visual impairment, and other eye disorders. Most events were Grade 1-2 (see section 4.4).

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, 4 of the 1862 (0.2%) 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 mutations such as Exon 19 deletions, Exon 21 L858R substitution, and 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 NSCLC with EGFR Exon 19 deletions or Exon 21 L858R substitution mutations (MARIPOSA)
NSC3003 (MARIPOSA) is a randomised, open-label, active-controlled, multicentre phase 3 study assessing the efficacy and safety of Rybrevant in combination with lazertinib as compared to osimertinib monotherapy as first-line treatment in patients with EGFR-mutated locally advanced or metastatic NSCLC not amenable to curative therapy. Patient samples were required to have one of the two common EGFR mutations (Exon 19 deletion or Exon 21 L858R substitution mutation), as identified by local testing. Tumour tissue (94%) and/or plasma (6%) samples for all patients were tested locally to determine EGFR Exon 19 deletion and/or Exon 21 L858R substitution mutation status using polymerase chain reaction (PCR) in 65% and next generation sequencing (NGS) in 35% of patients.

A total of 1074 patients were randomised (2:2:1) to receive Rybrevant in combination with lazertinib, osimertinib monotherapy, or lazertinib monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity. 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 thereafter starting at week 5. Lazertinib was administered at 240 mg orally once daily. Osimertinib was administered at a dose of 80 mg orally once daily. Randomisation was stratified by EGFR mutation type (Exon 19 deletion or Exon 21 L858R), race (Asian or non-Asian), and history of brain metastasis (yes or no).

Baseline demographics and disease characteristics were balanced across the treatment arms. The median age was 63 (range: 25–88) years with 45% of patients ≥ 65 years; 62% were female; and 59% were Asian, and 38% were White. Baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status was 0 (34%) or 1 (66%); 69% never smoked; 41% had prior brain metastases; and 90% had Stage IV cancer at initial diagnosis. With regard to EGFR mutation status, 60% were Exon 19 deletions and 40% were Exon 21 L858R substitution mutations.

Rybrevant in combination with lazertinib demonstrated a statistically significant improvement in progression-free survival (PFS) by BICR assessment.

The final analysis of OS demonstrated a statistically significant improvement in OS for Rybrevant in combination with lazertinib compared to osimertinib (see Table 10 and Figure 2).

Table 10: Efficacy results in MARIPOSA

	Rybrevant + lazertinib (N=429)	**Osimertinib (N=429)**
Progression-free survival (PFS)[a]		
Number of events	192 (45%)	252 (59%)
Median, months (95% CI)	23.7 (19.1, 27.7)	16.6 (14.8, 18.5)
Hazard Ratio (95% CI); p-value	0.70 (0.58, 0.85); p=0.0002	
Overall survival (OS)		
Number of events	173 (40%)	217 (51%)

Median, months (95% CI)	NE (42.9, NE)	36.7 (33.4, 41.0)
Hazard Ratio (95% CI); p-value	0.75 (0.61, 0.92); p=0.0048	
Objective response rate (ORR)[a,b]		
ORR % (95% CI)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Duration of response (DOR)[a,b]		
Median (95% CI), months	25.8 (20.3, 33.9)	18.1 (14.8, 20.1)

BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; NE = not estimable
PFS results are from data cut-off 11 August 2023 with a median follow-up of 22.0 months. DOR and ORR results are from data cut-off 13 May 2024 with a median follow-up of 31.3 months. OS results are from data cut-off 04 December 2024 with a median follow-up of 37.8 months.

[a] BICR by RECIST v1.1.

[b] Based on confirmed responders.

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

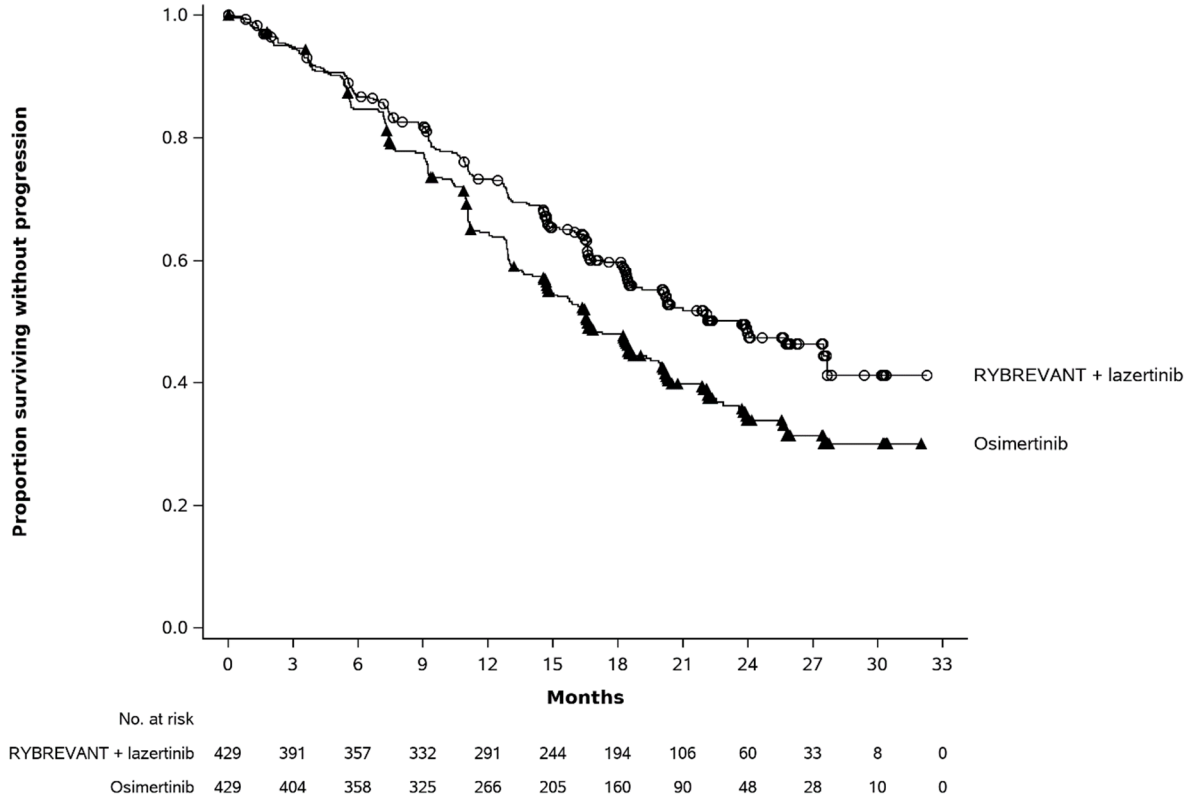
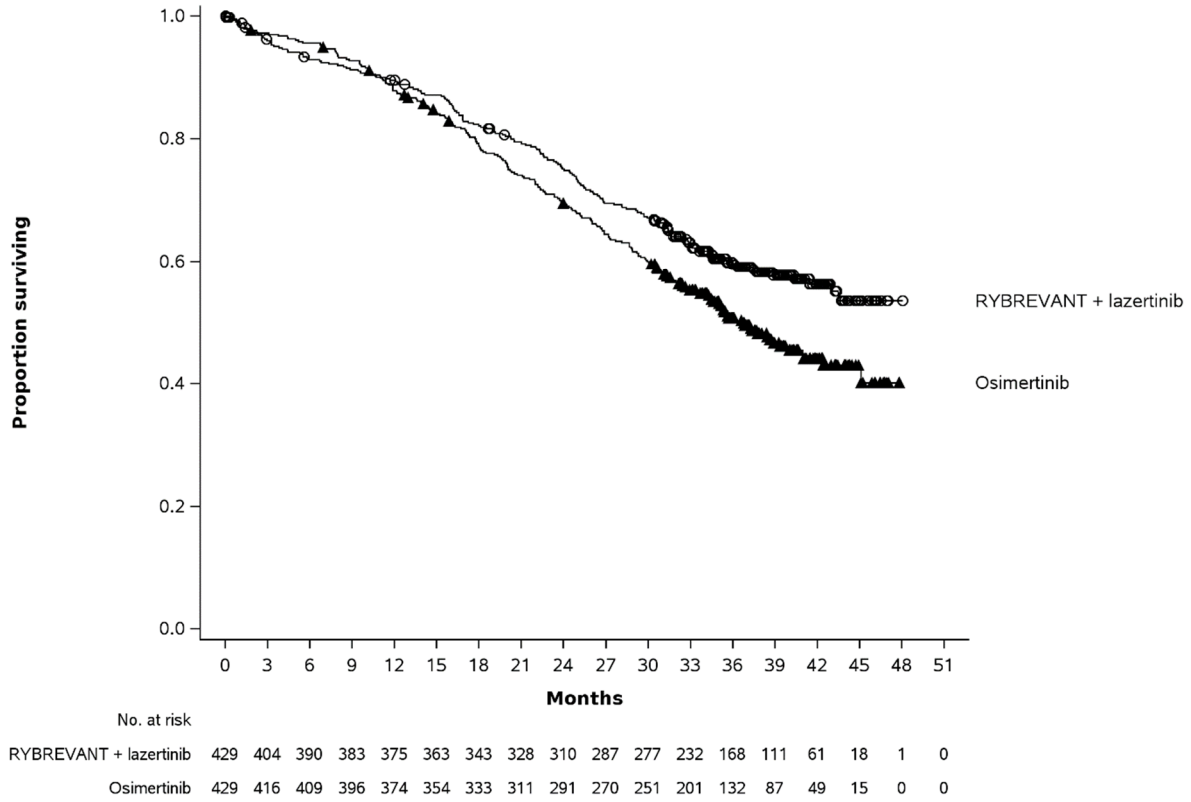


Figure 2: Kaplan-Meier curve of OS in previously untreated NSCLC patients



Intracranial ORR and DOR by BICR were pre-specified endpoints in MARIPOSA. In the subset of patients with intracranial lesions at baseline, the combination of Rybrevant and lazertinib, demonstrated similar intracranial ORR to the control. Per protocol, all patients in MARIPOSA had serial brain MRIs to assess intracranial response and duration. Results are summarised in Table 11.

Table 11: Intracranial ORR and DOR by BICR assessment in subjects with intracranial lesions at baseline - MARIPOSA

	Rybrevant + lazertinib (N=180)	**Osimertinib (N=186)**
Intracranial tumour response assessment		
Intracranial ORR (CR+PR), % (95% CI)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Complete response	64%	59%
Intracranial DOR		
Number of responders	140	144
Median, months (95% CI)	35.0 (20.4, NE)	25.1 (22.1, 31.2)

CI = confidence interval
NE = not estimable
Intracranial ORR and DOR results are from data cut-off 04 Dec 2024 with a median follow-up of 37.8 months.

Previously treated NSCLC with EGFR Exon 19 deletions or Exon 21 L858R substitution mutations (MARIPOSA-2)

MARIPOSA-2 is a randomised (2:2:1) open-label, multicentre Phase 3 study in patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR Exon 19 deletions or Exon 21 L858R substitution mutations (mutation testing could have been performed at or after the time of locally advanced or metastatic disease diagnosis. Testing did not need to be repeated at the time of study entry once EGFR mutation status was previously established) after failure of prior therapy including a third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI). A total of 657 patients were randomised in the study, of which 263 received carboplatin and pemetrexed (CP); and 131 which received Rybrevant in combination with carboplatin and pemetrexed (Rybrevant-CP). Additionally, 263 patients were randomised to receive Rybrevant in combination with lazertinib, carboplatin, and pemetrexed in a separate arm of the

study. 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.

Patients were stratified by osimertinib line of therapy (first-line or second-line), prior brain metastases (yes or no), and Asian race (yes or no).

Of the 394 patients randomised to the Rybrevant-CP arm or CP arm, the median age was 62 (range: 31-85) years, with 38% of the patients ≥ 65 years of age; 60% were female; and 48% were Asian and 46% were White. Baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status was 0 (40%) or 1 (60%); 66% never smoked; 45% had history of brain metastasis, and 92% had Stage IV cancer at initial diagnosis.

Rybrevant in combination with carboplatin and pemetrexed demonstrated a statistically significant improvement in progression-free survival (PFS) compared to carboplatin and pemetrexed, with a HR of 0.48 (95% CI: 0.36, 0.64; p<0.0001). At the time of the second interim analysis for OS, with a median follow-up of approximately 18.6 months for Rybrevant-CP and approximately 17.8 months for CP, the OS HR was 0.73 (95% CI: 0.54, 0.99; p=0.0386). This was not statistically significant (tested at a prespecified significance level of 0.0142).

Efficacy results are summarised in Table 12.

Table 12: Efficacy results in MARIPOSA-2

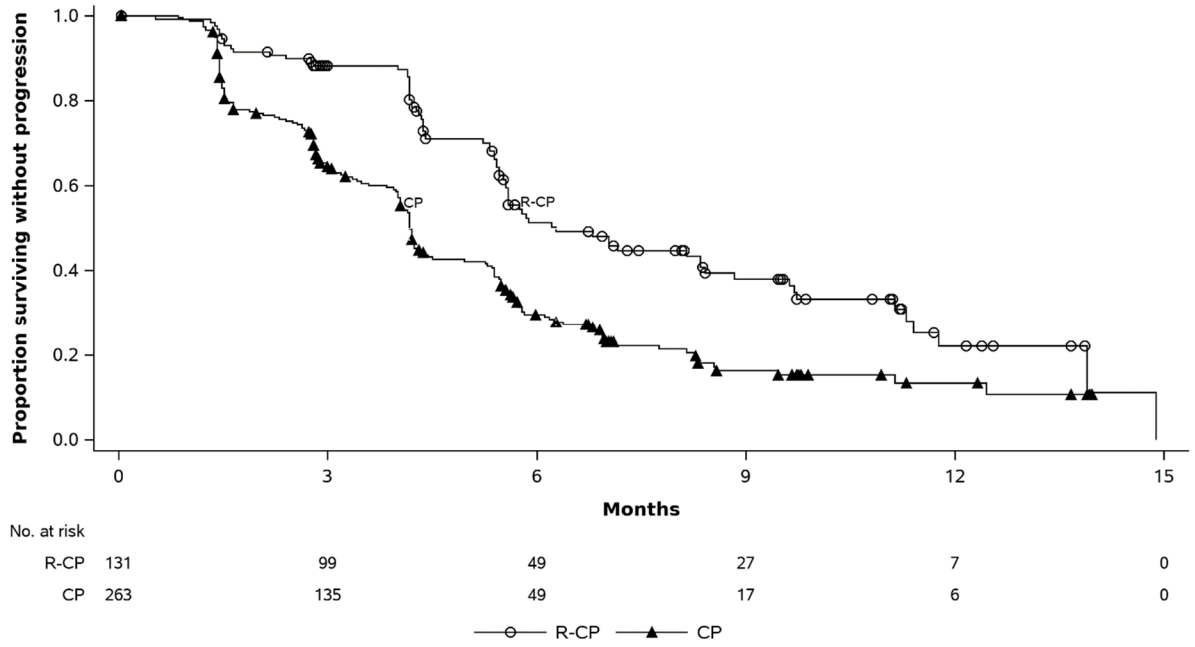
	Rybrevant+ carboplatin+ pemetrexed (N=131)	**carboplatin+ pemetrexed (N=263)**
Progression-free survival (PFS)[a]		
Number of events (%)	74 (57)	171 (65)
Median, months (95% CI)	6.3 (5.6, 8.4)	4.2 (4.0, 4.4)
HR (95% CI); p-value	0.48 (0.36, 0.64); p<0.0001	
Overall survival (OS)		
Number of events (%)	65 (50)	143 (54)
Median, months (95% CI)	17.7 (16.0, 22.4)	15.3 (13.7, 16.8)
HR (95% CI); p-value[b]	0.73 (0.54, 0.99); p=0.0386	
Objective response rate[a]		
ORR, % (95% CI)	64% (55%, 72%)	36% (30%, 42%)
Odds Ratio (95% CI); p-value	3.10 (2.00, 4.80); p<0.0001	
Duration of response (DOR) [a]		
Median (95% CI), months	6.90 (5.52, NE)	5.55 (4.17, 9.56)
Patients with DOR ≥ 6 months	31.9%	20.0%

CI = Confidence Interval
NE = not estimable
PFS, DOR and ORR results are from data cut-off 10 July 2023 when hypothesis testing and final analysis for these endpoints was performed. OS results are from data cut-off 26 April 2024 from the second interim OS analysis.

[a] BICR-assessed

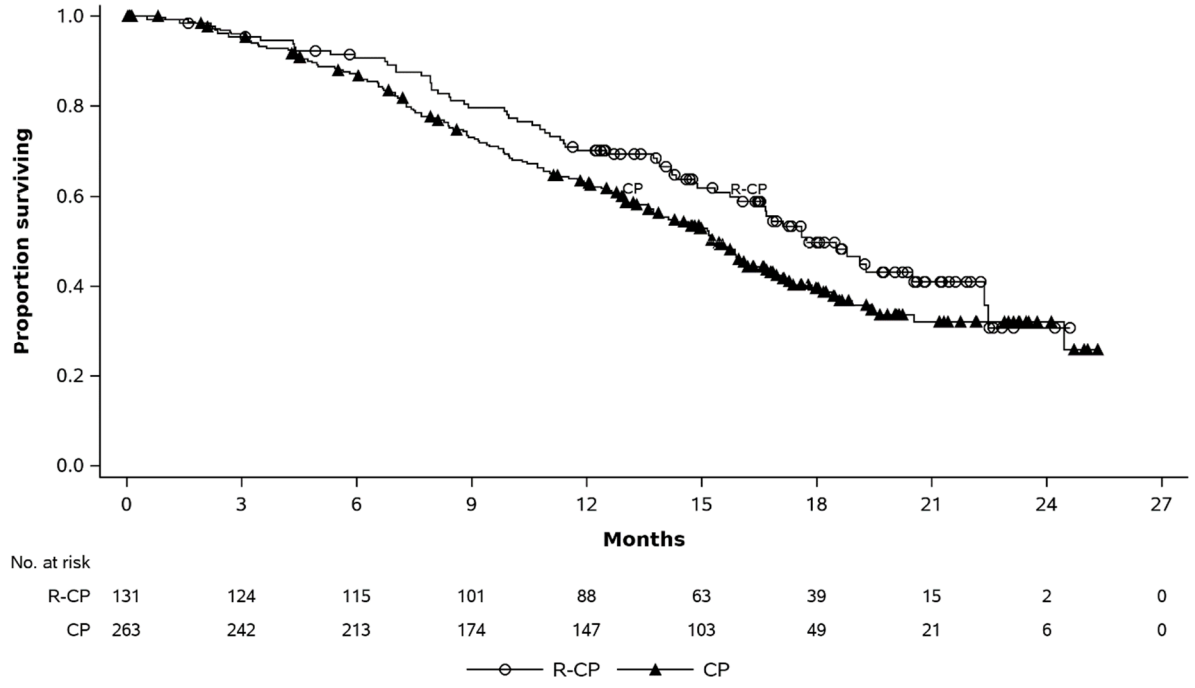
[b] The p-value is compared to a 2-sided significance level of 0.0142. Thus the OS results are not significant as of the second interim analysis.

Figure 3: Kaplan-Meier curve of PFS in previously treated NSCLC patients by BICR assessment



The PFS benefit of Rybrevant-CP compared to CP was consistent across all the predefined subgroups analysed, including ethnicity, age, gender, smoking history, and CNS metastases status at study entry.

Figure 4: Kaplan-Meier curve of OS in previously treated NSCLC patients



Intracranial metastases efficacy data

Patients with asymptomatic or previously treated and stable intracranial metastases were eligible to be randomised in MARIPOSA-2. Treatment with Rybrevant-CP was associated with a numeric increase in intracranial ORR (23.3% for Rybrevant-CP versus 16.7% for CP, odds ratio of 1.52; 95% CI (0.51, 4.50), and intracranial DOR (13.3 months; 95% CI (1.4, NE) in the Rybrevant-CP arm compared with 2.2 months; 95% CI (1.4, NE) in the CP arm). The median follow-up for Rybrevant-CP was approximately 18.6 months.

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 13.

Table 13: 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	

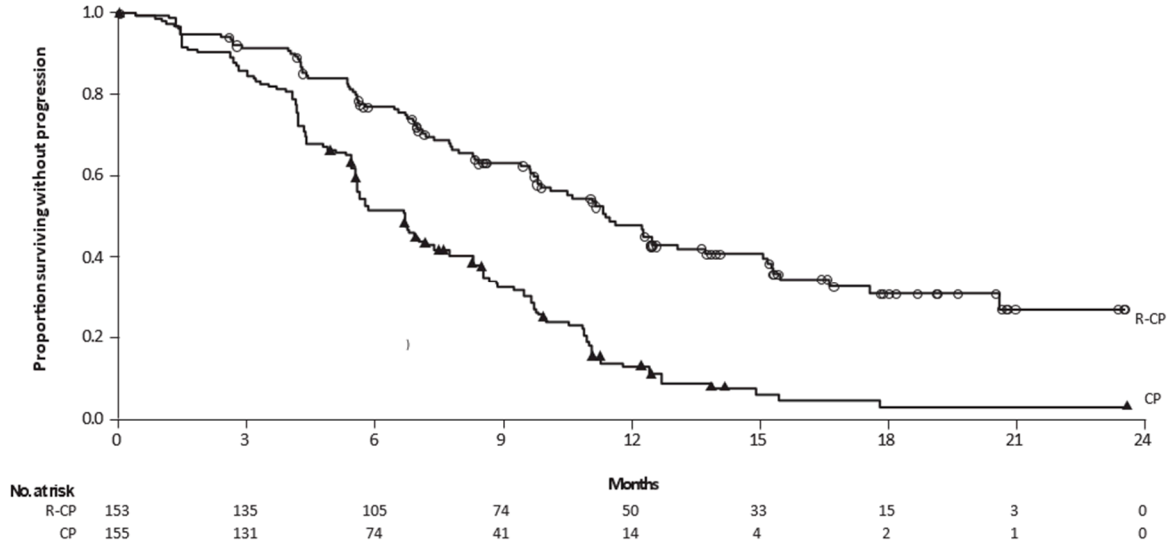
CI = confidence interval
NE = not estimable

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

[b] Based on Kaplan-Meier estimate.

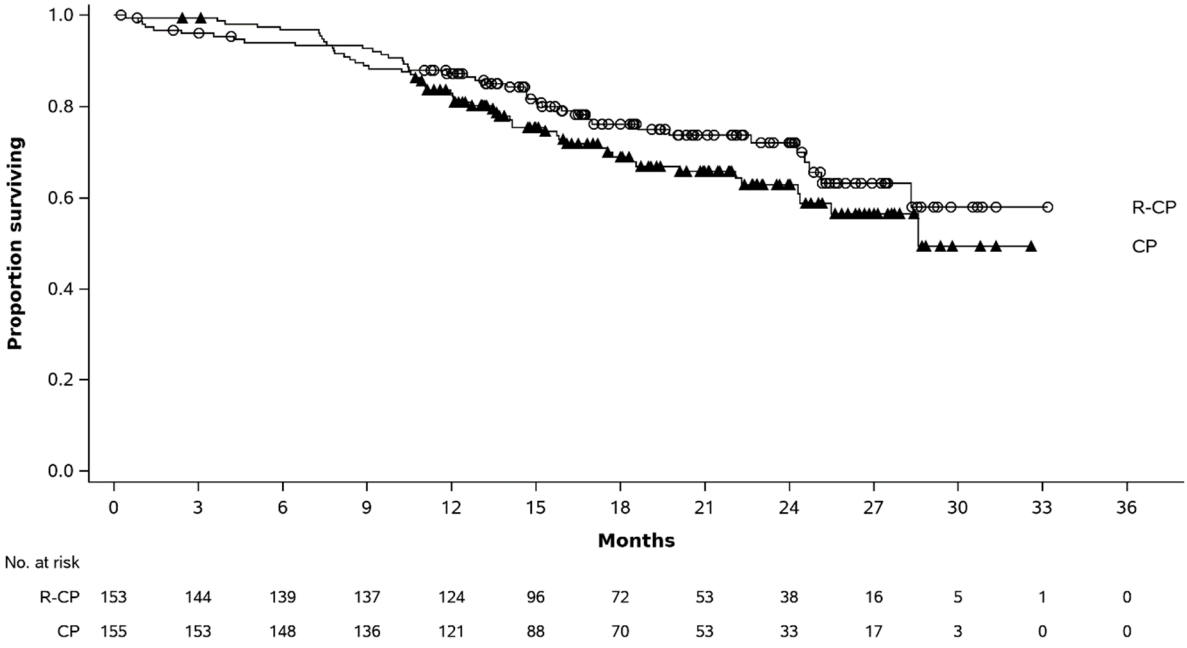
[c] Based on the results of an updated OS with median follow-up of 20.9 months. The OS analysis was not adjusted for the potentially confounding effects of crossover (78 [50.3%] patients on the carboplatin + pemetrexed arm who received subsequent Rybrevant monotherapy treatment).

Figure 5: 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 6: Kaplan-Meier curve of OS in previously untreated NSCLC patients



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 14.

Table 14: 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 (21-88 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), moderate (29 ≤ CrCl < 60 mL/min) or severe (15 ≤ CrCl < 29 mL/min) renal impairment. Data in patients with severe renal impairment are limited (n=1), but there is no evidence to suggest that dose adjustment is required in these patients. The effect of end-stage renal disease (CrCl < 15 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 [(total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN) or (ULN < total bilirubin ≤ 1.5 x ULN)] or moderate (1.5×ULN < total bilirubin ≤ 3×ULN and any AST) hepatic impairment. Data in patients with moderate hepatic impairment are limited (n=1), but there is no evidence to suggest that dose adjustment is required in these patients. The effect of 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 https://www.ema.europa.eu.

▼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 1600 mg solution for injection
Rybrevant 2240 mg solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Rybrevant 1600 mg solution for injection
One mL of solution for injection contains 160 mg amivantamab.
One 10 mL vial of solution for injection contains 1600 mg of amivantamab.

Rybrevant 2240 mg solution for injection
One mL of solution for injection contains 160 mg amivantamab.
One 14 mL vial of solution for injection contains 2240 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.

Excipient with known effect:
One mL of solution contains 0.6 mg of polysorbate 80.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.
The solution is colourless to pale yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rybrevant subcutaneous formulation is indicated:
- in combination with lazertinib for the first-line treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR Exon 19 deletions or Exon 21 L858R substitution 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 subcutaneous formulation should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

Before initiation of Rybrevant subcutaneous formulation, EGFR mutation 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. Once EGFR mutation status has been established, testing does not need to be repeated (see section 5.1).

Rybrevant subcutaneous formulation should be administered by a healthcare professional with access to appropriate medical support to manage administration-related reactions if they occur.

Posology

Premedications should be administered to reduce the risk of administration-related reactions with Rybrevant subcutaneous formulation (see below "Dose modifications" and "Recommended concomitant medicinal products").

The recommended dosages of Rybrevant subcutaneous formulation in combination with lazertinib or as monotherapy based on baseline body weight, are provided in Table 1.

Table 1: Recommended dosage of Rybrevant subcutaneous formulation

Body weight at baseline*	**Recommended dose**	**Dosing schedule**
Less than 80 kg	1600 mg	• Weekly (total of 4 doses) from Weeks 1 to 4 • Every 2 weeks starting at Week 5 onwards
Greater than or equal to 80 kg	2240 mg	• Weekly (total of 4 doses) from Weeks 1 to 4 • Every 2 weeks starting at Week 5 onwards

* Dose adjustments not required for subsequent body weight changes.

When given in combination with lazertinib, it is recommended to administer Rybrevant subcutaneous formulation any time after lazertinib when given on the same day. Refer to section 4.2 of the lazertinib Summary of Product Characteristics for recommended lazertinib dosing information.

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

Missed dose
If a dose of Rybrevant subcutaneous formulation is missed between Weeks 1 to 4, it should be administered within 24 hours. If a dose of Rybrevant subcutaneous formulation is missed from Week 5 onward, it should be administered within 7 days. Otherwise, the missed dose should not be administered and the next dose should be administered per the usual dosing schedule.

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 2. See also specific dose modifications for specific adverse reactions below Table 2.

If used in combination with lazertinib, refer to section 4.2 of the lazertinib Summary of Product Characteristics for information about dose modifications.

Table 2: 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**
1600 mg	1050 mg	700 mg	Discontinue Rybrevant subcutaneous formulation
2240 mg	1600 mg	1050 mg	

* Dose at which the adverse reaction occurred

Administration-related reactions
Premedications should be administered to reduce the risk of administration-related reactions with Rybrevant subcutaneous formulation (see "Recommended concomitant medicinal products"). Injections should be interrupted at the first sign of administration-related reactions. 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 Rybrevant subcutaneous formulation injections. Concomitant medicinal products should be administered at the next dose, including dexamethasone (20 mg) or equivalent (see Table 3).
- Recurrent Grade 3 or Grade 4 (life-threatening): Permanently discontinue Rybrevant.

Venous thromboembolic (VTE) events with concomitant use with lazertinib
At the initiation of treatment, prophylactic anticoagulants should be administered to prevent VTE events in patients receiving Rybrevant subcutaneous formulation in combination with lazertinib. Consistent with clinical guidelines, patients should receive prophylactic dosing of either a direct acting oral anticoagulant (DOAC) or a low-molecular weight heparin (LMWH). Use of Vitamin K antagonists is not recommended.

For VTE events associated with clinical instability (e.g., respiratory failure or cardiac dysfunction), both drugs should be withheld until the patient is clinically stable. Thereafter, both medicinal products can be resumed at the same dose. In the event of recurrence despite appropriate anticoagulation, discontinue Rybrevant. Treatment can continue with lazertinib at the same dose (see section 4.4).

Skin and nail reactions
Patients should be instructed to limit sun exposure during and for 2 months after Rybrevant therapy. Alcohol-free emollient cream is recommended for dry areas. For further information about prophylaxis for skin and nail reactions, see section 4.4. 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 2). If the patient develops a Grade 3 skin or nail reaction, supportive care should be initiated, and interruption of Rybrevant subcutaneous formulation should be considered until the adverse reaction improves. Upon recovery of the skin or nail reaction to ≤ Grade 2, Rybrevant subcutaneous formulation 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 subcutaneous formulation 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 the initial dose (Week 1, Day 1), antihistamines, antipyretics, and glucocorticoids should be administered to reduce the risk of administration-related reactions (see Table 3). 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 3: Dosing schedule of premedications

Premedication	Dose	Route of administration	Recommended dosing window prior to Rybrevant subcutaneous formulation 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) or equivalent	Intravenous	15 to 30 minutes
		Oral	30 to 60 minutes
Glucocorticoid†	Dexamethasone (20 mg) or equivalent	Intravenous	45 to 60 minutes
		Oral	At least 60 minutes
Glucocorticoid‡	Dexamethasone (10 mg) or equivalent	Intravenous	45 to 60 minutes
		Oral	60 to 90 minutes

* Required at all doses.
† Required at initial dose (Week 1, Day 1) or at the next subsequent dose in the event of an administration-related reaction.
‡ Optional for subsequent doses.

Special populations

Paediatric population
There is no relevant use of amivantamab in the paediatric population in the treatment of NSCLC.

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 solution for injection is for subcutaneous use only.

Rybrevant subcutaneous formulation is not intended for intravenous administration and should be given by subcutaneous injection only, using the doses specified. See section 6.6 for instructions on handling of the medicinal product before administration.

Inject the required volume of Rybrevant subcutaneous formulation into the subcutaneous tissue of the abdomen over approximately 5 minutes. Do not administer at other sites of the body as no data are available.

Pause or slow delivery rate if the patient experiences pain. In the event pain is not alleviated by pausing or slowing down delivery rate, a second injection site may be chosen on the opposite side of the abdomen to deliver the remainder of the dose.

If administering with a subcutaneous infusion set, ensure that the full dose is delivered through the infusion set. Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution may be utilised to flush remaining medicinal product through the line.

Do not inject into tattoos or scars or areas where the skin is red, bruised, tender, hard, not intact or within 5 cm around the periumbilical area.
Injection sites should be rotated for successive injections.

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.

Administration-related reactions
Administration-related reactions occurred in patients treated with Rybrevant subcutaneous formulation (see section 4.8).

Prior to the initial injection (Week 1 Day 1), antihistamines, antipyretics, and glucocorticoids should be administered to reduce the risk of administration-related reactions. For subsequent doses, antihistamines and antipyretics should be administered.

Patients should be treated in a setting with appropriate medical support to treat administration-related reactions. At the first sign of administration-related reactions of any severity, injections should be interrupted, if ongoing, and post-injection medicinal products should be administered as clinically indicated. Upon resolution of symptoms, the injection should be resumed. For Grade 4 or recurrent Grade 3 administration-related reactions, 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, including fatal events (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).

Venous thromboembolic (VTE) events with concomitant use with lazertinib

In patients receiving amivantamab in combination with lazertinib, VTE events, including deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), were reported (see section 4.8). Fatal events were observed with amivantamab intravenous formulation.
Consistent with clinical guidelines, patients should receive prophylactic dosing of either a direct acting oral anticoagulant (DOAC) or a low molecular weight heparin (LMWH). Use of Vitamin K antagonists is not recommended.

Signs and symptoms of VTE events should be monitored. Patients with VTE events should be treated with anticoagulation as clinically indicated. For VTE events associated with clinical instability,

treatment should be withheld until the patient is clinically stable. Thereafter, both drugs can be resumed at the same dose.
In the event of recurrence despite appropriate anticoagulation, Rybrevant should be discontinued. Treatment can continue with lazertinib at the same dose (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. A prophylactic approach to rash prevention should be considered. This includes prophylactic therapy with an oral antibiotic (e.g., doxycycline or minocycline, 100 mg twice daily) starting on Day 1 for the first 12 weeks of treatment and after completion of oral antibiotic therapy, topical antibiotic lotion to the scalp (e.g., clindamycin 1%) for the next 9 months of treatment. Non-comedogenic skin moisturiser on the face and whole body (except scalp) and chlorhexidine solution to wash hands and feet should be considered beginning on Day 1 and continued for the first 12 months of treatment.

Prescriptions for topical and/or oral antibiotics and topical corticosteroids are recommended to be available at the time of initial dosing to minimise any delay in reactive management should rash develop despite prophylactic treatment. 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” (see section 6.6).

Polysorbate content
This medicinal product contains 0.6 mg of polysorbate 80 in each mL, which is equivalent to 6 mg per 10 mL vial, or 8.4 mg per 14 mL vial. Polysorbates may cause hypersensitivity reactions.

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

Rybrevant as monotherapy
In the dataset of Rybrevant intravenous formulation 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 4 summarises the adverse drug reactions that occurred in patients receiving Rybrevant as monotherapy.

The data reflects exposure to Rybrevant intravenous formulation 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 4: Adverse reactions in patients receiving Rybrevant as monotherapy (N=380)

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

Rybrevant in combination with lazertinib

Overall, the safety profile of Rybrevant subcutaneous formulation was consistent with the established safety profile of Rybrevant intravenous formulation, with a lower incidence of administration-related reactions and VTEs observed with the subcutaneous formulation compared to the intravenous formulation.

In the dataset of Rybrevant (either intravenous or subcutaneous formulations) in combination with lazertinib (N=752), the most frequent adverse reactions of any grade (≥ 20% patients) were rash (87%), nail toxicity (67%), hypoalbuminaemia (48%), hepatotoxicity (43%), stomatitis (43%), oedema (42%), fatigue (35%), paraesthesia (29%), constipation (26%), diarrhoea (26%), dry skin (25%), decreased appetite (24%), nausea (24%), and pruritus (23%).

Clinically relevant differences between the intravenous and subcutaneous formulations, when given in combination with lazertinib, were observed for administration-related reactions (63% for intravenous vs. 14% for subcutaneous) and VTE (37% for intravenous vs. 11% for subcutaneous).

Serious adverse reactions were reported in 14% of patients who received Rybrevant subcutaneous formulation in combination with lazertinib, including ILD (4.2%), VTE (2.7%), hepatotoxicity (2.1%), and fatigue (1.5%). Seven percent of patients discontinued Rybrevant subcutaneous formulation due to adverse reactions. In patients treated with Rybrevant subcutaneous formulation in combination with lazertinib, the most frequent adverse reactions of any grade (≥ 1% patients) leading to discontinuation of Rybrevant subcutaneous formulation were ILD (3.6%) and rash (1.5%).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions for Rybrevant (either intravenous or subcutaneous formulation) when received in combination with lazertinib are summarised in Table 5.

The safety data below reflect exposure to Rybrevant (either intravenous or subcutaneous formulation) in combination with lazertinib in 752 patients with locally advanced or metastatic NSCLC, including 421 patients in MARIPOSA, 125 patients in PALOMA-2 cohorts 1 and 6, and 206 patients in PALOMA-3 subcutaneous arm. Patients received Rybrevant (either intravenous or subcutaneous formulation) until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of treatment with amivantamab overall for both intravenous and subcutaneous formulations was 9.9 months (range: 0.1 to 31.4 months). Median duration on treatment for the subcutaneous formulation was 5.7 months (range: 0.1 to 13.2 months) while median duration on treatment for the intravenous formulation was 18.5 months (range: 0.2 to 31.4 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).

Table 5: Adverse reactions for Rybrevant (either intravenous or subcutaneous formulation) when received in combination with lazertinib (N=752)

System Organ Class Adverse Reaction	**Frequency category**	**Any grade (%)**	**Grade 3-4 (%)**
Metabolism and nutrition disorders			
Hypoalbuminaemia*	Very common	48	4.5
Decreased appetite		24	0.8
Hypocalcaemia		19	1.2
Hypokalaemia		13	2.7
Hypomagnesaemia	Common	6	0
Nervous system disorders			
Paraesthesia*, [a]	Very common	29	1.3
Dizziness*		12	0

Eye disorders			
Other eye disorders*	Very common	19	0.5
Visual impairment*	Common	3.6	0
Keratitis		1.7	0.3
Growth of eyelashes*		1.7	0
Vascular disorders			
Venous thromboembolism			
Amivantamab intravenous*, [b]	Very common	37	11
Amivantamab subcutaneous*, [c]	Very common	11	0.9
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders			
Interstitial lung disease*	Common	3.6	1.7
Gastrointestinal disorders			
Stomatitis*	Very common	43	2.0
Constipation		26	0
Diarrhoea		26	1.7
Nausea		24	0.8
Vomiting		15	0.5
Abdominal pain*		10	0.1
Haemorrhoids	Common	8	0.1
Hepatobiliary disorders			
Hepatotoxicity*	Very common	43	7
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash*	Very common	87	23
Nail toxicity*		67	8
Dry skin*		25	0.7
Pruritus		23	0.3
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	Common	3.9	0.1
Urticaria		1.6	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Myalgia	Very common	15	0.5
Muscle spasms		13	0.4
General disorders and administration site conditions			
Oedema*	Very common	42	2.7
Fatigue*		35	3.5
Pyrexia		11	0
Injection site reactions*, [c, d]	Common	8	0
Injury, poisoning, and procedural complications			
Infusion-/Administration-related reactions			
Amivantamab intravenous[b, e]	Very common	63	6
Amivantamab subcutaneous[c, f]	Very common	14	0.3

* Grouped terms.

[a] Applicable only to lazertinib.

[b] Frequency based on amivantamab intravenous study only (MARIPOSA [N=421]).

[c] Frequency based on amivantamab subcutaneous studies only (PALOMA-2 cohorts 1 and 6 [N=125] and PALOMA-3 subcutaneous arm [N=206]).

[d] Injection site reactions are local signs and symptoms associated with subcutaneous mode of administration.

[e] Infusion-related reactions are systemic signs and symptoms associated with infusion of amivantamab intravenous.

[f] Administration-related reactions are systemic signs and symptoms associated with administration of amivantamab subcutaneous.

Description of selected adverse reactions

Administration-related reactions

Overall, administration-related reactions occurred in 14% of patients treated with Rybrevant subcutaneous formulation in combination with lazertinib. In PALOMA-3, administration-related reactions were reported in 13% of patients treated with Rybrevant subcutaneous formulation in

combination with lazertinib compared to 66% when treated with Rybrevant intravenous formulation in combination with lazertinib. The most frequent signs and symptoms of administration-related reactions include dyspnoea, flushing, fever, chills, nausea, and chest discomfort. Median time to onset of first administration-related reactions was 2.1 hours (range: 0.0 to 176.5 hours). Most administration-related reactions (98%) were Grades 1 or 2 in severity.

Injection site reactions
Overall, injection site reactions occurred in 8% of patients treated with Rybrevant subcutaneous formulation in combination with lazertinib. All injection site reactions were Grade 1 or 2 in severity. The most frequent symptom of injection site reactions was erythema.

Interstitial lung disease
Interstitial lung disease (ILD) or ILD-like adverse reactions have been reported with the use of amivantamab as well as with other EGFR inhibitors. ILD was reported in 3.6% of patients treated with Rybrevant (either intravenous or subcutaneous formulation) in combination with lazertinib, including 2 (0.3%) patients with a fatal reaction. Patients with a medical history of ILD, including drug-induced ILD or radiation pneumonitis, were excluded from PALOMA-2 and PALOMA-3.

Venous thromboembolic (VTE) events with concomitant use with lazertinib
VTE events, including deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), were reported in 11% of patients receiving Rybrevant subcutaneous formulation in combination with lazertinib in PALOMA-2 and PALOMA-3. Most cases were Grade 1 or 2, with Grade 3 events occurring in 3 (0.9%) patients. Additionally, 269 (81%) of these 331 patients receiving Rybrevant subcutaneous formulation took prophylactic anticoagulants with a direct oral anticoagulant or low molecular weight heparin within the first four months of study treatment. In PALOMA-3, the incidence of VTE reactions was 9% for patients treated with Rybrevant subcutaneous formulation in combination with lazertinib, compared to 13% when treated with Rybrevant intravenous formulation in combination with lazertinib, with similar rates of prophylactic anticoagulant use in both treatment arms (80% in the subcutaneous arm vs. 81% in the intravenous arm). For patients who did not receive prophylactic anticoagulants, the overall incidence of VTE was 17% for patients treated with Rybrevant subcutaneous formulation in combination with lazertinib with all VTE reactions reported as Grade 1-2 and serious VTE reactions reported in 4.8% of these patients, compared to an overall incidence of 23% for patients treated with Rybrevant intravenous formulation in combination with lazertinib with Grade 3 VTE reactions reported in 10% and serious VTE reactions reported in 8% of these patients.

Skin and nail reactions
Rash (including dermatitis acneiform), pruritus, and dry skin have occurred in patients treated with Rybrevant (either intravenous or subcutaneous formulation) in combination with lazertinib. Rash occurred in 87% of patients, leading to discontinuation of Rybrevant in 0.7% of patients. Most cases were Grade 1 or 2, with Grade 3 and Grade 4 reactions occurring in 23% and 0.1% of patients, respectively.

Eye disorders
Eye disorders, including keratitis (1.7%), occurred in patients treated with Rybrevant (either intravenous or subcutaneous formulation). Other reported adverse reactions included growth of eyelashes, visual impairment, and other eye disorders.

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.

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

There is no information on overdose with Rybrevant subcutaneous formulation and no known specific antidote for 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.

Rybrevant subcutaneous formulation contains recombinant human hyaluronidase (rHuPH20). rHuPH20 works locally and transiently to degrade hyaluronan ((HA), a naturally occurring glycoaminoglycan found throughout the body) in the extracellular matrix of the subcutaneous space by cleaving the linkage between the two sugars (N-acetylglucosamine and glucuronic acid), which comprise HA.

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 mutations such as Exon 19 deletions, Exon 21 L858R substitution and 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

After the first full dose of Rybrevant subcutaneous formulation, mean serum EGFR and MET concentrations decreased substantially and remained suppressed for the duration of treatment for all studied doses.

Albumin
Rybrevant subcutaneous formulation 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 experience of Rybrevant subcutaneous formulation

The efficacy of Rybrevant subcutaneous formulation in patients with EGFR-mutated locally advanced or metastatic NSCLC is based on achieving non-inferior PK exposure to intravenous amivantamab in the non-inferiority study PALOMA-3 (see section 5.2). The study demonstrated non-inferior efficacy of subcutaneous to intravenous amivantamab given in combination with lazertinib in patients with EGFR-mutated locally advanced or metastatic NSCLC whose disease has progressed on or after treatment with osimertinib and platinum-based chemotherapy.

Clinical experience of Rybrevant intravenous formulation

Previously-untreated NSCLC with EGFR Exon 19 deletions or Exon 21 L858R substitution mutations (MARIPOSA)

NSC3003 (MARIPOSA) is a randomised, open-label, active-controlled, multicentre phase 3 study assessing the efficacy and safety of Rybrevant intravenous formulation in combination with lazertinib as compared to osimertinib monotherapy as first-line treatment in patients with EGFR-mutated locally advanced or metastatic NSCLC not amenable to curative therapy. Patient samples were required to have one of the two common EGFR mutations (Exon 19 deletion or Exon 21 L858R substitution mutation), as identified by local testing. Tumour tissue (94%) and/or plasma (6%) samples for all patients were tested locally to determine EGFR Exon 19 deletion and/or Exon 21 L858R substitution mutation status using polymerase chain reaction (PCR) in 65% and next generation sequencing (NGS) in 35% of patients.

A total of 1074 patients were randomised (2:2:1) to receive Rybrevant intravenous formulation in combination with lazertinib, osimertinib monotherapy, or lazertinib monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity. Rybrevant intravenous formulation 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 thereafter starting at week 5. Lazertinib was administered at 240 mg orally once daily. Osimertinib was administered at a dose of 80 mg orally once daily. Randomisation was stratified by EGFR mutation type (Exon 19 deletion or Exon 21 L858R), race (Asian or non-Asian), and history of brain metastasis (yes or no).

Baseline demographics and disease characteristics were balanced across the treatment arms. The median age was 63 (range: 25–88) years with 45% of patients ≥ 65 years; 62% were female; and 59% were Asian, and 38% were White. Baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status was 0 (34%) or 1 (66%); 69% never smoked; 41% had prior brain metastases; and 90% had Stage IV cancer at initial diagnosis. With regard to EGFR mutation status, 60% were Exon 19 deletions and 40% were Exon 21 L858R substitution mutations.

Rybrevant intravenous formulation in combination with lazertinib demonstrated a statistically significant improvement in progression-free survival (PFS) by BICR assessment.

The final analysis of OS demonstrated a statistically significant improvement in OS for Rybrevant intravenous formulation in combination with lazertinib compared to osimertinib (see Table 6 and Figure 2).

Table 6: Efficacy results in MARIPOSA

	Rybrevant intravenous formulation + lazertinib (N=429)	**Osimertinib (N=429)**
Progression-free survival (PFS)[a]		
Number of events	192 (45%)	252 (59%)
Median, months (95% CI)	23.7 (19.1, 27.7)	16.6 (14.8, 18.5)
Hazard Ratio (95% CI); p-value	0.70 (0.58, 0.85); p=0.0002	
Overall survival (OS)		
Number of events	173 (40%)	217 (51%)
Median, months (95% CI)	NE (42.9, NE)	36.7 (33.4, 41.0)
Hazard Ratio (95% CI); p-value	0.75 (0.61, 0.92); p=0.0048	
Objective response rate (ORR)[a,b]		
ORR % (95% CI)	80% (76%, 84%)	77% (72%, 81%)
Duration of response (DOR)[a,b]		
Median (95% CI), months	25.8 (20.3, 33.9)	18.1 (14.8, 20.1)

BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; NE = not estimable
PFS results are from data cut-off 11 August 2023 with a median follow-up of 22.0 months. DOR and ORR results are from data cut-off 13 May 2024 with a median follow-up of 31.3 months. OS results are from data cut-off 04 December 2024 with a median follow-up of 37.8 months.

[a] BICR by RECIST v1.1.

[b] Based on confirmed responders.

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

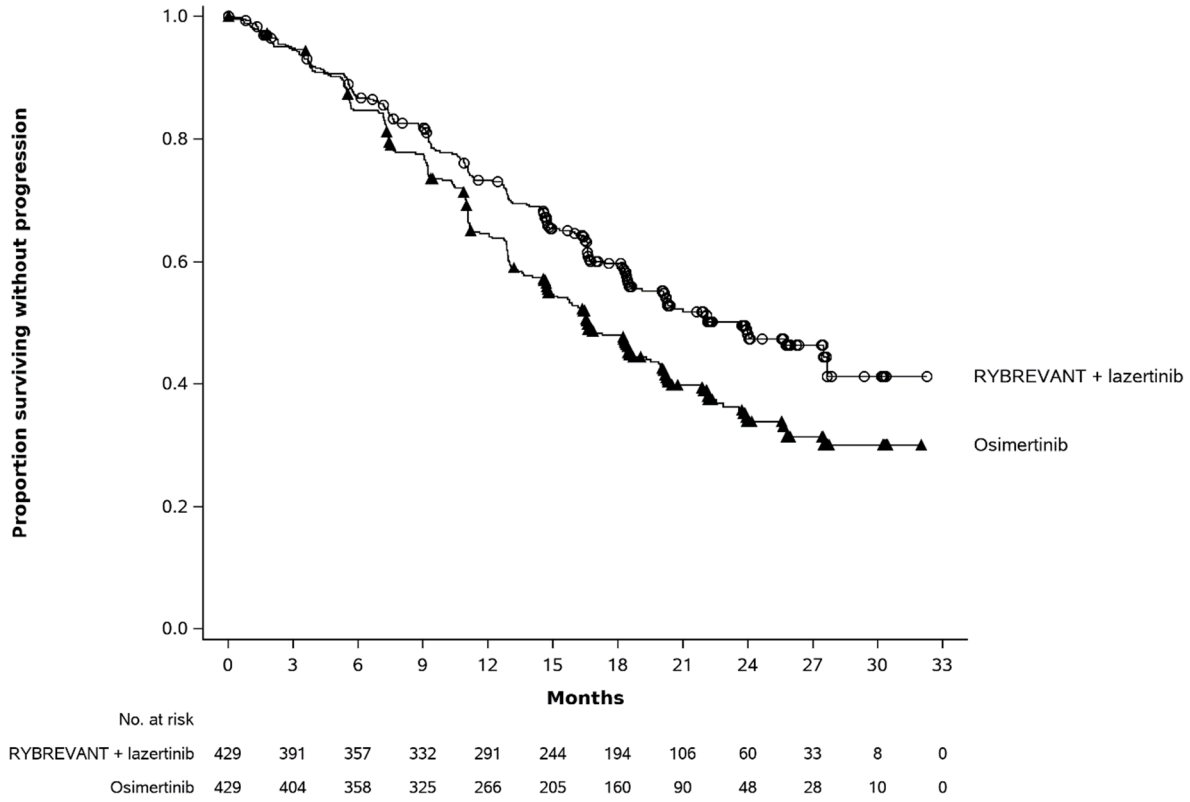
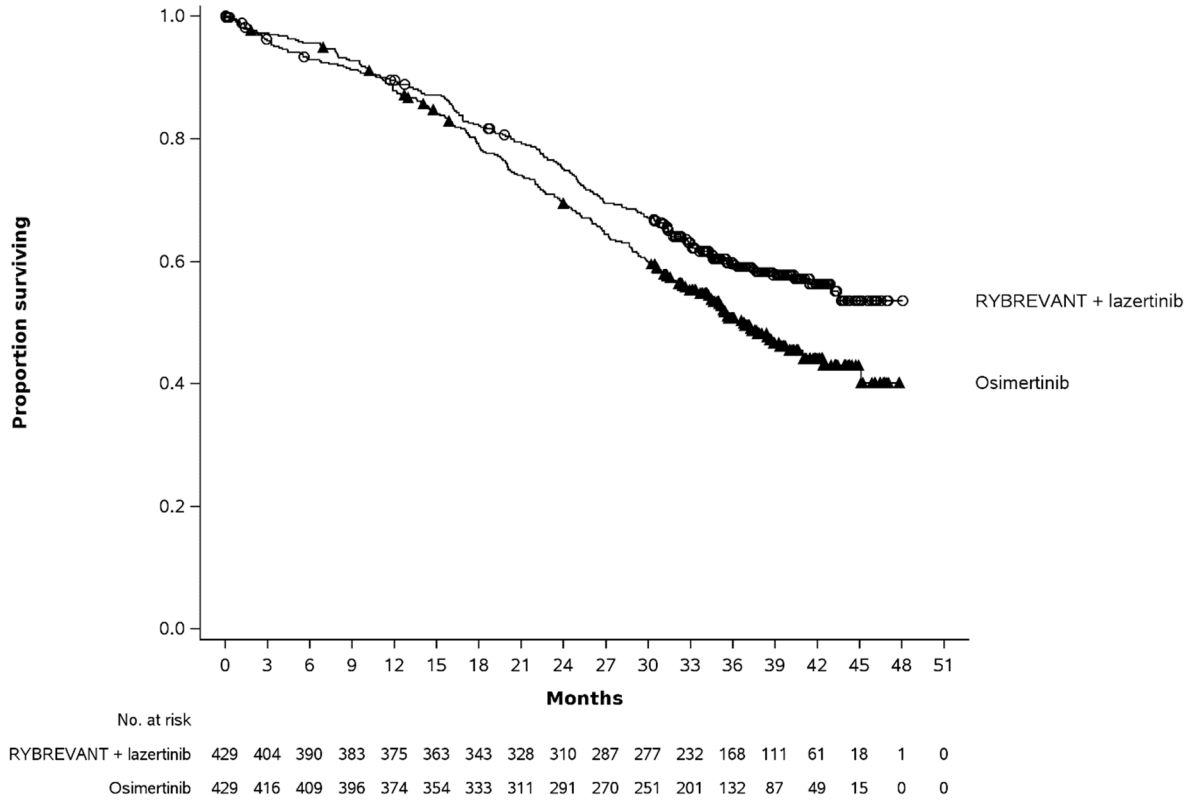


Figure 2: Kaplan-Meier curve of OS in previously untreated NSCLC patients



Intracranial ORR and DOR by BICR were pre-specified endpoints in MARIPOSA. In the subset of patients with intracranial lesions at baseline, the combination of Rybrevant intravenous formulation and lazertinib, demonstrated similar intracranial ORR to the control. Per protocol, all patients in MARIPOSA had serial brain MRIs to assess intracranial response and duration. Results are summarised in Table 7.

Table 7: Intracranial ORR and DOR by BICR assessment in subjects with intracranial lesions at baseline - MARIPOSA

	Rybrevant intravenous formulation + lazertinib (N=180)	**Osimertinib (N=186)**
Intracranial tumour response assessment		
Intracranial ORR (CR+PR), % (95% CI)	78% (71%, 84%)	77% (71%, 83%)
Complete response	64%	59%
Intracranial DOR		
Number of responders	140	144
Median, months (95% CI)	35.0 (20.4, NE)	25.1 (22.1, 31.2)

CI = confidence interval
NE = not estimable
Intracranial ORR and DOR results are from data cut-off 04 Dec 2024 with a median follow-up of 37.8 months.

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 intravenous formulation 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 intravenous formulation 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 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 8.

Table 8: 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.

Immunogenicity

Anti-drug antibodies (ADA) were uncommonly detected after treatment with Rybrevant subcutaneous formulation. No evidence of ADA impact on pharmacokinetics, efficacy or safety was observed. Among the 389 participants who received Rybrevant subcutaneous formulation as monotherapy or as part of combination therapy, 37 participants (10%) were positive for treatment-emergent antibodies to rHuPH20. The immunogenicity to rHuPH20 observed in these participants did not impact the pharmacokinetics of amivantamab.

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 NSCLC (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following subcutaneous administration, the geometric mean (%CV) of amivantamab bioavailability is 66.6% (14.9%) with a median time to reach maximum concentration of 3 days, based on the individual amivantamab PK parameter estimates for participants receiving subcutaneous administration in the population PK analysis.

For the every 2-week subcutaneous dosing regimen, the geometric mean (%CV) maximum trough concentration of amivantamab after the 4th weekly dose was 335 µg/mL (32.7%). The mean AUC_{1week} increased 3.5-fold from the first dose to Cycle 2 Day 1. Maximum trough concentration of amivantamab after subcutaneous administration as monotherapy and in combination with lazertinib is typically observed at the end of the weekly dosing (Cycle 2 Day 1). Amivantamab steady-state concentration is reached by approximately Week 13. The geometric mean (%CV) steady-state trough concentration of amivantamab at Cycle 4 Day 1 was 206 µg/mL (39.1%).

Table 9 lists the observed geometric mean (%CV) maximum trough concentrations (Cycle 2 Day 1 C_{trough}) and Cycle 2 area under the concentration time curve ($AUC_{Day\ 1\text{-}15}$) following the recommended doses of amivantamab administered subcutaneously and intravenously in patients with NSCLC. These PK endpoints were the basis for the demonstration of non-inferiority that supports the intravenous to subcutaneous bridging.

Table 9: Summary of serum pharmacokinetics parameters of amivantamab in patients with NSCLC (PALOMA-3 Study)

Parameter	Rybrevant subcutaneous formulation 1600 mg (2240 mg for body weight ≥ 80 kg)	Rybrevant intravenous formulation 1050 mg (1400 mg for body weight ≥ 80 kg)
	Geometric mean (%CV)	
Cycle 2 Day 1 C_{trough} (µg/mL)	335 (32.7%)	293 (31.7%)
Cycle 2 $AUC_{(Day1\text{-}15)}$ (µg/mL)	135861 (30.7%)	131704 (24.0%)

Distribution

Based on the individual amivantamab PK parameter estimates for participants receiving subcutaneous administration in the population PK analysis, the geometric mean (%CV) total volume of distribution for amivantamab administered subcutaneously is 5.69 L (23.8%).

Elimination

Based on the individual amivantamab PK parameter estimates for participants receiving subcutaneous administration in the population PK analysis, the estimated geometric mean (% CV) linear CL and associated-terminal half-life is 0.224 L/day (26.0%) and 18.8 days (34.3%), respectively.

Special populations

Elderly
No clinically meaningful differences in the pharmacokinetics of amivantamab were observed based on age (21-88 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), moderate (29 ≤ CrCl < 60 mL/min) or severe (15 ≤ CrCl < 29 mL/min) renal impairment. Data in patients with severe renal impairment are

limited (n=1), but there is no evidence to suggest that dose adjustment is required in these patients. The effect of end-stage renal disease (CrCl < 15 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 [(total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN) or (ULN < total bilirubin ≤ 1.5 x ULN)] or moderate (1.5×ULN < total bilirubin ≤ 3×ULN and any AST) hepatic impairment. Data in patients with moderate hepatic impairment are limited (n=1), but there is no evidence to suggest that dose adjustment is required in these patients. The effect of severe (total bilirubin > 3 times ULN) hepatic impairment on amivantamab pharmacokinetics is unknown.

Paediatric population
The PK of amivantamab 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 signalling 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

Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20)
EDTA disodium salt dihydrate
Glacial acetic acid
L-methionine
Polysorbate 80 (E433)
Sodium acetate trihydrate
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
2 years

Prepared syringe
Chemical and physical in-use stability has been demonstrated up to 24 hours at 2°C to 8°C followed by up to 24 hours at 15°C to 30°C. From a microbiological point of view, unless the method of dose preparation 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 preparing the syringe, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

10 mL solution in a Type 1 glass vial with an elastomeric closure and aluminium seal with a flip-off cap containing 1600 mg amivantamab. Pack size of 1 vial.

14 mL solution in a Type 1 glass vial with an elastomeric closure and an aluminium seal with a flip-off cap containing 2240 mg amivantamab. Pack size of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Rybrevant subcutaneous formulation is for single use only and is ready to use.

The solution for injection should be prepared using aseptic technique as follows:

Preparation
- Determine the dose required and the appropriate Rybrevant subcutaneous formulation vial needed based on the patient's baseline weight (see section 4.2).
- Patients < 80 kg receive 1600 mg and for patients ≥ 80 kg, 2240 mg weekly from Weeks 1 to 4 and then every 2 weeks starting at Week 5 onwards.
- Remove the appropriate Rybrevant subcutaneous formulation vial from refrigerated storage (2°C to 8°C).
- Check that the Rybrevant solution is colourless to pale yellow. Do not use if opaque particles, discolouration or other foreign particles are present.
- Equilibrate Rybrevant subcutaneous formulation to room temperature (15°C to 30°C) for at least 15 minutes. Do not warm Rybrevant subcutaneous formulation in any other way. Do not shake.
- Withdraw the required injection volume of Rybrevant subcutaneous formulation from the vial into an appropriately sized syringe using a transfer needle. Smaller syringes require less force during preparation and administration.
- Rybrevant subcutaneous formulation is compatible with stainless steel injection needles, polypropolene and polycarbonate syringes, and polyethylene, polyurethane, and polyvinylchloride subcutaneous infusion sets. A sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution may also be used to flush an infusion set if needed.

- Replace the transfer needle with the approriate ancillaries for transport or administration. Use of a 21G to 23G needle or infusion set is recommended to ensure ease of administration.

Storage of prepared syringe
The prepared syringe should be administered immediately. If immediate administration is not possible, store the prepared syringe refrigerated at 2°C to 8°C for up to 24 hours followed by at room temperature of 15°C to 30°C for up to 24 hours. The prepared syringe should be discarded if stored for more than 24 hours refrigerated or more than 24 hours at room temperature. If stored in the refrigerator, the solution should come up to room temperature before administration.

Disposal
This medicinal product is for single use only. Any unused medicinal product or waste material 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/1/21/1594/002
EU/1/21/1594/003

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 https://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

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rybrevant 1 600 mg solution for injection
amivantamab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial of 10 mL contains 1 600 mg of amivantamab (160 mg/mL).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: recombinant human hyaluronidase (rHuPH20), EDTA disodium salt dihydrate, glacial acetic acid, L-methionine, polysorbate 80, sodium acetate trihydrate, sucrose, and water for injections.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 600 mg/10 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For subcutaneous use only.
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/1/21/1594/002

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 1 600 mg solution for injection
amivantamab
Subcutaneous use
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

For subcutaneous use only.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 600 mg/10 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rybrevant 2 240 mg solution for injection
amivantamab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial of 14 mL contains 2 240 mg of amivantamab (160 mg/mL).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: recombinant human hyaluronidase (rHuPH20), EDTA disodium salt dihydrate, glacial acetic acid, L-methionine, polysorbate 80, sodium acetate trihydrate, sucrose, and water for injections. See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
2 240 mg/14 mL
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For subcutaneous use only.
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/1/21/1594/003

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 2 240 mg solution for injection
amivantamab
Subcutaneous use
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

For subcutaneous use only.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

2 240 mg/14 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 in a gene called ‘EGFR’.
Rybrevant can be prescribed for you:
- as the first medicine you receive for your cancer in combination with lazertinib.
- in combination with chemotherapy after failure of prior therapy including an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI).
- as the first medicine you receive for your cancer in combination with chemotherapy, or
- when chemotherapy is no longer 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. The condition may be life-threatening, therefore healthcare professionals will monitor you for potential symptoms.
- When used with another drug called lazertinib; life-threatening side effects (due to blood clots in the veins) may occur. Your doctor will give you additional medication to help prevent blood clots during the course of your treatment and will monitor you for potential symptoms.
- 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. Your doctor may recommend that you start a medicine(s) to prevent skin problems, may treat you with a medicine(s), or send you to see a skin specialist (dermatologist) if you get skin reactions during 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.

Rybrevant contains polysorbate
This medicine contains 0.6 mg of polysorbate 80 in each mL, which is equivalent to 4.2 mg per 7 mL vial. Polysorbates may cause allergic reactions. Tell your doctor if you have any known allergies.

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.
- When given together with another medicine called 'lazertinib', a blood clot in the veins, especially in the lungs or legs can occur. Signs may include sharp chest pain, shortness of breath, rapid breathing, leg pain, and swelling of your arms or legs.
- 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).

The following side effects have been reported in clinical studies with Rybrevant in combination with lazertinib:

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):
- nail problems
- low level of the protein 'albumin' in the blood
- swelling caused by fluid build up in the body
- sores in the mouth
- increase levels of liver enzymes in the blood
- nerve damage that may cause tingling, numbness, pain or loss of pain sensation
- feeling very tired
- constipation
- diarrhoea
- decreased appetitie
- low level of calcium in the blood
- feeling sick (nausea)
- muscle spasms
- low level of potassium in the blood

- feeling dizzy
- muscle aches
- vomiting
- fever
- stomach pain

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- haemorrhoids
- redness, swelling, peeling or tenderness, mainly on the hands or feet (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)
- low level of magnesium in the blood
- itchy rash (hives)

The following side effects have been reported in clinical studies with Rybrevant when given alone:

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
- fever
- low level of calcium in the blood

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- stomach pain
- low level of potassium in the blood
- low level of magnesium in the blood
- haemorrhoids

The following side effects have been reported in clinical studies with Rybrevant in combination with chemotherapy:

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 number of a type of white blood cell (neutropenia)
- low number of 'platelets'(cells that help blood to clot)
- blood clot in the veins
- feeling very tired
- nausea
- sores in the mouth
- constipation

- swelling caused by fluid build up in the body
- decreased appetite
- low level of the protein ‘albumin’ in the blood
- 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
- vomiting
- low level of potassium in the blood
- diarrhoea
- fever
- low level of magnesium in the blood
- low level of calcium in the blood

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- increased level of the enzyme ‘alkaline phosphatase’ in the blood
- stomach pain
- feeling dizzy
- haemorrhoids
- muscle aches

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

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

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

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη 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

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

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

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

This leaflet was last revised in.

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site https://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.

Package leaflet: Information for the patient

Rybrevant 1600 mg solution for injection
Rybrevant 2240 mg solution for injection
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 in a gene called 'EGFR'.

Rybrevant can be prescribed for you:
- as the first medicine you receive for your cancer in combination with lazertinib, or
- when chemotherapy is no longer 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 injected.
- Sudden difficulty in breathing, cough, or fever that may suggest inflammation of the lungs. The condition may be life-threatening; therefore healthcare professionals will monitor you for potential symptoms.
- When used with another drug called lazertinib; life-threatening side effects (due to blood clots in the veins) may occur. Your doctor will give you additional medication to help prevent blood clots during the course of your treatment and will monitor you for potential symptoms.
- 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. Your doctor may recommend that you start a medicine(s) to prevent skin problems, may treat you with a medicine(s), or send you to see a skin specialist (dermatologist) if you get skin reactions during 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'.

Rybrevant contains polysorbate
This medicine contains 0.6 mg of polysorbate 80 in each mL, which is equivalent to 6 mg per 10 mL vial, or 8.4 mg per 14 mL vial. Polysorbates may cause allergic reactions. Tell your doctor if you have any known allergies.

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.

The recommended dose of Rybrevant is:
- 1600 mg if you weigh less than 80 kg.
- 2240 mg if you weigh more than or equal to 80 kg.

How the medicine is given
Rybrevant will be given to you by a doctor or nurse as an injection under your skin (subcutaneous injection) over approximately 5 minutes. It is given in the stomach area (abdomen), not in other sites of the body, and not into areas of the abdomen where the skin is red, bruised, tender, hard or where there are tattoos or scars.

If you experience pain during the injection, the doctor or nurse may interrupt the injection and give you the remaining injection in another area of your abdomen.

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

Medicines given during treatment with Rybrevant
Before each injection of Rybrevant, you will be given medicines which help lower the chance of administration-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 injection - such as chills, feeling short of breath, feeling sick (nausea), flushing, chest discomfort, and fever. This can happen especially with the first dose. Your doctor may give you other medicines, or the injection may need to be 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.
- When given together with another medicine called 'lazertinib', a blood clot in the veins, especially in the lungs or legs can occur. Signs may include sharp chest pain, shortness of breath, rapid breathing, leg pain, and swelling of your arms or legs.
- Eye problems - such as dry eye, swollen eyelid, and itchy eyes.

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- 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.
- Eye problems - such as problems with vision and growth of eyelashes.
- Inflamed cornea (front part of the eye).

The following side effects have been reported in clinical studies with Rybrevant when given alone as an infusion into a vein:

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
- nausea
- vomiting
- constipation or diarrhoea
- decreased appetite
- increased level of the liver enzymes 'alanine aminotransferase' and 'aspartate aminotransferase' in the blood
- feeling dizzy
- increased level of the enzyme 'alkaline phosphatase' in the blood
- muscle aches
- fever
- low level of calcium in the blood.

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- stomach pain
- low level of potassium in the blood
- low level of magnesium in the blood
- haemorrhoids.

The following side effects have been reported in clinical studies with Rybrevant (either as an infusion into a vein or as an injection under the skin) in combination with lazertinib:

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
- sores in the mouth
- liver toxicity
- swelling caused by fluid build up in the body
- feeling very tired
- unusual feeling in the skin (such as tingling or a crawling feeling)
- constipation
- diarrhoea
- decreased appetite
- nausea
- low level of calcium in the blood
- vomiting
- muscle aches
- low level of potassium in the blood
- muscle spasms
- feeling dizzy
- fever
- stomach pain.

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- haemorrhoids
- irritation or pain where the injection is given
- low level of magnesium in the blood
- redness, swelling, peeling or tenderness, mainly on the hands or feet (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome)
- itchy rash (hives).

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.

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

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

Chemical and physical in-use stability of the prepared syringe has been demonstrated up to 24 hours at 2°C to 8°C followed by up to 24 hours at 15°C to 30°C. From a microbiological point of view, unless

the method of dose preparation 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.

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 solution contains 160 mg of amivantamab. One vial of 10 mL of solution for injection contains 1600 mg of amivantamab. One vial of 14 mL of solution for injection contains 2240 mg of amivantamab.
- The other ingredients are recombinant human hyaluronidase (rHuPH20), EDTA disodium salt dihydrate, glacial acetic acid, L-methionine, polysorbate 80 (E433), sodium acetate trihydrate, sucrose, and water for injections (see “Rybrevant contains sodium” and “Rybrevant contains polysorbate” in section 2).

What Rybrevant looks like and contents of the pack
Rybrevant solution for injection is a colourless to pale yellow liquid. This medicine is available in a carton pack containing 1 glass vial of 10 mL of solution or 1 glass vial of 14 mL of solution.

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

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

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

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

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

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη 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 ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

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

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
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

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

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

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@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 website: https://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Rybrevant subcutaneous formulation should be administered by a healthcare professional.

To prevent medication errors, it is important to check the vial labels to ensure that the appropriate formulation (intravenous or subcutaneous formulation) and dose is being given to the patient as prescribed. Rybrevant subcutaneous formulation should be given by subcutaneous injection only, using the dose specified. Rybrevant subcutaneous formulation is not intended for intravenous administration.

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned below.
Prepare the solution for subcutaneous injection using aseptic technique as follows:

Preparation

- Determine the dose required and the appropriate Rybrevant subcutaneous formulation vial needed based on patient's baseline weight.
- Patients < 80kg receive 1600 mg and patients ≥ 80 kg receive 2240 mg weekly from Weeks 1 to 4 and then every 2 weeks starting at Week 5 onward.
- Remove the appropriate Rybrevant subcutaneous formulation vial from refrigerated storage (2°C to 8°C).
- Check that the solution is colourless to pale yellow. Do not use if opaque particles, discolouration or other foreign particles are present.
- Equilibrate Rybrevant subcutaneous formulation to room temperature (15°C to 30°C) for at least 15 minutes. Do not warm Rybrevant subcutaneous formulation in any other way. Do not shake.
- Withdraw the required injection volume of Rybrevant subcutaneous formulation from the vial into an appropriately sized syringe using a transfer needle. Smaller syringes require less force during preparation and administration.
- Rybrevant subcutaneous formulation is compatible with stainless steel injection needles, polypropolene and polycarbonate syringes, and polyethylene, polyurethan, and polyvinylchloride subcutaneous infusion sets. A sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution may also be used to flush an infusion set if needed.
- Replace the transfer needle with the appropriate ancillaries for transport or administration. Use of a 21G to 23G needle or infusion set is recommended to ensure ease of administration.

Storage of prepared syringe
The prepared syringe should be administered immediately. If immediate administration is not possible, store the prepared syringe refrigerated at 2°C to 8°C for up to 24 hours followed by at room temperature of 15°C to 30°C for up to 24 hours. The prepared syringe should be discarded if stored for more than 24 hours refrigerated or more than 24 hours at room temperature. If stored in the refrigerator, allow the solution to come to room temperature before administration.

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.

Disposal
This medicinal product is for single use only. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

1.7　同種同効品一覧表

販売名	リブロファズ配合皮下注	ジオトリフ錠 20mg，同錠 30mg，同錠 40mg	タグリッソ錠 40mg，同錠 80mg	イレッサ錠 250
一般名	アミバンタマブ（遺伝子組換え） ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	アファチニブマレイン酸塩	オシメルチニブメシル酸塩	ゲフィチニブ
会社名	ヤンセンファーマ株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	アストラゼネカ株式会社	アストラゼネカ株式会社
効能又は効果	○*EGFR*遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	*EGFR*遺伝子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 ○*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
添付文書改訂日	—	2024 年 4 月改訂	2024 年 6 月改訂	2022 年 4 月改訂

販売名	ビジンプロ錠 15mg，同錠 45mg	タルセバ錠 25mg，同錠 100mg		
一般名	ダコミチニブ水和物	エルロチニブ塩酸塩		
会社名	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**	○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		
添付文書改訂日	2023 年 2 月改訂	2022 年 1 月改訂		

Confidential

＊2024年4月改訂（第2版）
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
承認番号	22600AMX00017000	22600AMX00018000	22600AMX00019000
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
Giotrif®Tablets 20mg・30mg・40mg

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、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）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
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）
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
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
外形			
直径	約8.1mm	約9.1mm	約10.1mm
厚さ	約3.6mm	約4.1mm	約4.5mm
重さ	約185mg	約277mg	約368mg
識別コード	T20	T30	T40

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
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				萎縮性外陰腟炎

	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明
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

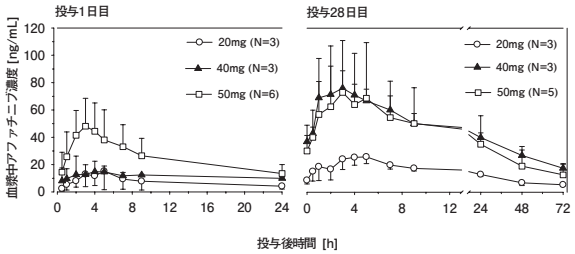


図　本剤経口投与後の血漿中アファチニブ濃度推移(算術平均±SD)

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-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-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。

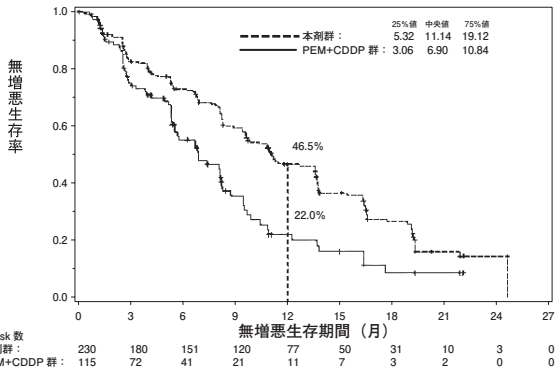


図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

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

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

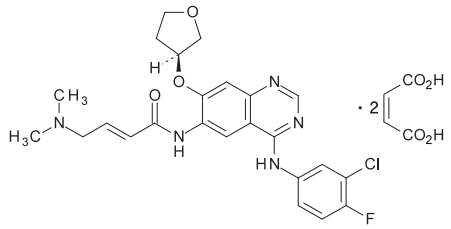
分子量

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)]

<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)]

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

TAG-11.0

**2024年6月改訂（第6版）
*2022年8月改訂（第5版、効能変更、用法変更）

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）

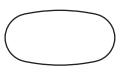
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

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。[17.1.1-17.1.4参照]

〈*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 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.4参照]

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 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後4カ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。

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、子宮及び膣の上皮菲薄化、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(3.3%)

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(7.4%)[8.2、9.1.2参照]

11.1.3 **血小板減少(9.2%)、**好中球減少**(8.1%)、**白血球減少**(10.0%)、**貧血**(4.6%)[8.3参照]

11.1.4 **肝機能障害(8.5%)

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(40.8%)、皮膚乾燥・湿疹等(26.2%)、爪の障害(爪囲炎を含む)(30.6%)、そう痒症(13.6%)	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、黄色板腫	毛髪障害、毛質異常、皮膚嚢腫、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(38.7%)、口内炎(23.6%)	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、胃腸炎	口唇びらん、口腔知覚不全、食道痛、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、眼感染	黄斑浮腫、網膜出血、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、労作性呼吸困難	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
*	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、末梢性浮腫	発熱、四肢膿瘍、顔面浮腫、倦怠感	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		低カリウム血症	高カリウム血症、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、アミラーゼ増加	高リパーゼ血症、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。

****15.2.4** 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。

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。

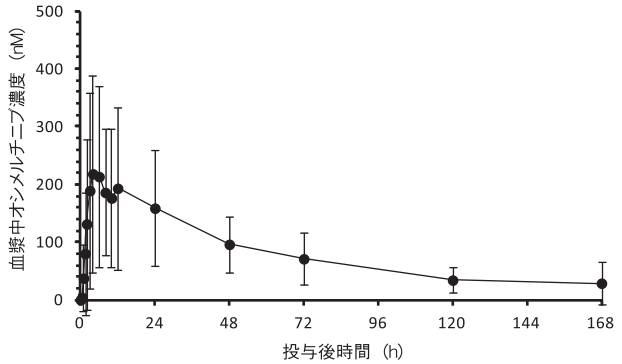


図1　外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときの血漿中オシメルチニブ濃度推移（算術平均±標準偏差、n=11）

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]。

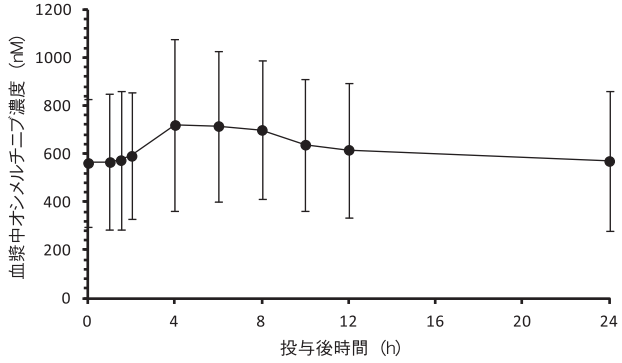


図2　日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目における血漿中オシメルチニブ濃度推移（算術平均±標準偏差、n=32）

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

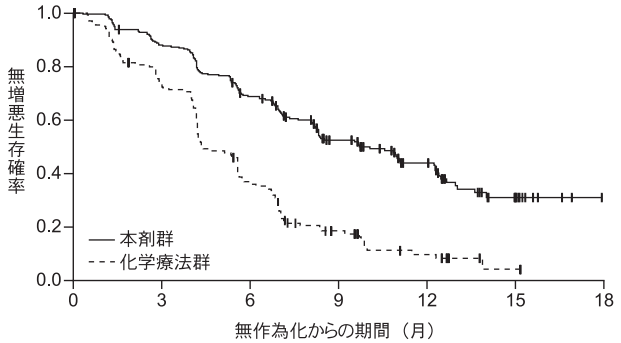
17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

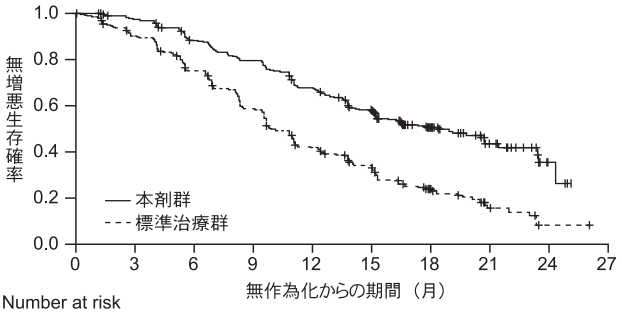
安全性評価対象症例279例(日本人41例を含む)中236例(84.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等87例(31.2%)、下痢86例(30.8%)、爪の障害(爪囲炎を含む)63例(22.6%)、皮膚乾燥・湿疹等53例(19.0%)等であった。また、日本人集団では41例中39例(95.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、爪の障害(爪囲炎を含む)20例(48.8%)、下痢14例(34.1%)、発疹・ざ瘡等14例(34.1%)、間質性肺疾患3例(7.3%)等であった。(2016年9月までの集計)[5.2参照]

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)[5.2参照]

*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。

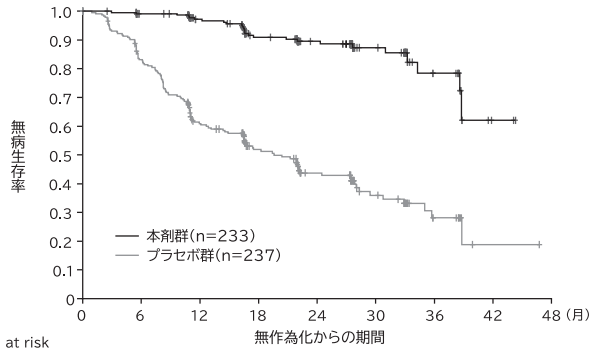
注8)AJCC/UICC病期分類(第7版)に基づくStage II、又はStage IIIAに該当する患者が対象とされた。

表1　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]	

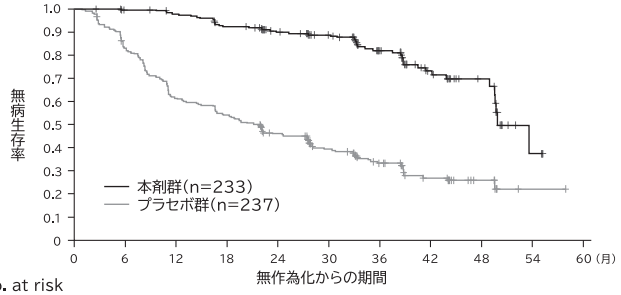
a　人種(アジア人、アジア人以外)、変異型(Ex19del、L858R)及び病理病期

（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）



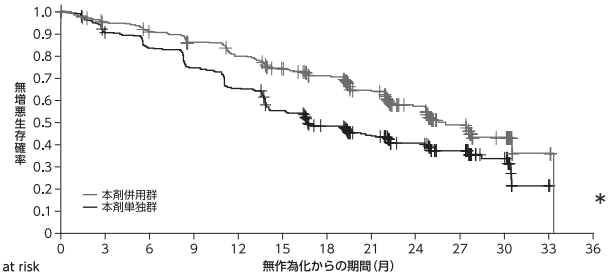
No. at risk											
本剤群	233	221	215	201	179	139	90	45	21	3	0
プラセボ群	237	191	141	124	97	69	41	23	9	1	0

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）［5.2参照］

**17.1.4 国際共同第III相試験（FLAURA2試験）[18)]

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)]557例（本剤併用群279例、本剤単独群278例）（日本人94例［本剤併用群47例、本剤単独群47例］）を対象として、本剤80mg及び化学療法（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）[注9)]の併用治療と本剤80mgによる単独治療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、本剤併用群で25.5［24.7～算出不能］カ月、本剤単独群で16.7［14.1～21.3］カ月であった（ハザード比［95%信頼区間］：0.62［0.49～0.79］、p＜0.0001）（2023年4月3日カットオフデータに基づく集計）。



Number at risk												
本剤併用群	279	254	241	225	207	187	165	133	84	42	21	3	0
本剤単独群	278	246	227	203	178	148	119	94	67	48	21	1	0

図5　FLAURA2試験における無増悪生存期間（主治医判定）のKaplan-Meier曲線（2023年4月3日データカットオフ）

安全性評価対象症例のうち、本剤併用群の276例（日本人47例を含む）中241例（87.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢85例（30.8%）、発疹・爪囲炎 各62例（22.5%）、口内炎56例（20.3%）等であった。また、日本人集団では47例中46例（97.9%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢29例（61.7%）、爪囲炎28例（59.6%）、口内炎27例（57.4%）、間質性肺疾患5例（10.6%）等であった。本剤単独群の275例（日本人46例を含む）中241例（87.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢94例（34.2%）、爪囲炎71例（25.8%）、皮膚乾燥59例（21.5%）等であった。また、日本人集団では46例中全例に副作用が認められ、主な副作用は、下痢31例（67.4%）、爪囲炎28例（60.9%）、口内炎23例（50.0%）、間質性肺疾患2例（4.3%）等であった（2023年4月3日カットオフデータに基づく集計）。［5.2、7.1参照］

注9）ペメトレキセド500mg/m^{2}及びシスプラチン75mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC5mg・min/mL相当量を3週間間隔で4回投与後、ペメトレキセド500mg/m^{2}を3週間間隔で投与した。

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[19)]。

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[20)]。

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[21)]。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[22)]。さらに、本剤は、PC9細胞株を脳内[23)]及び軟膜腔[24)]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

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

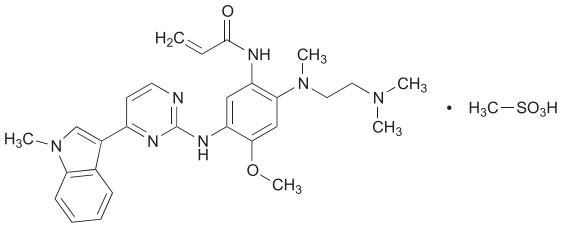
分子量

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)Planchard D, et al. N Engl J Med. 2023;389(21):1935-1948
19)Cross DA, et al. Cancer Discov. 2014;4(9):1046-1061
20)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）
21)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）
22)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）
23)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）
24)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

PI590@A

TAG

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

イレッサ®錠250

IRESSA® Tablets 250

貯　　法：室温保存
**有効期間：4年

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]。

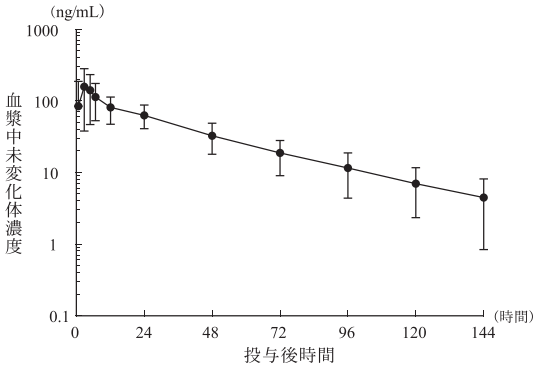


図1　血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準偏差、n=6、片対数表示)

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。

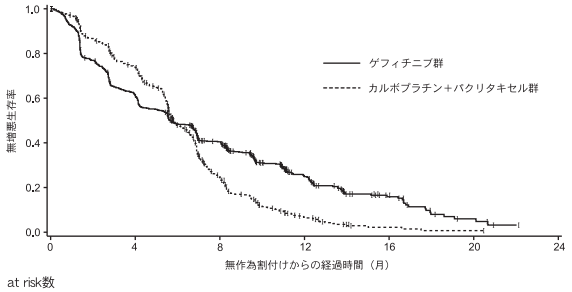
なお、本試験は無増悪生存期間における非劣性検証を主要目的として実施された。

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	0.651-0.845b)
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

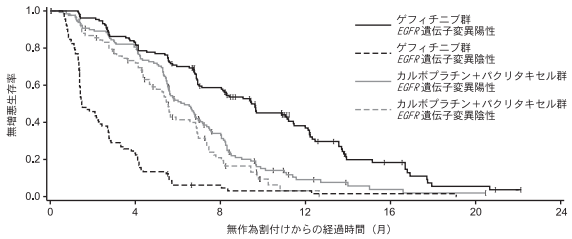
本剤投与群で安全性評価対象症例607例中538例（88.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡394例（64.9%）、下痢254例（41.8%）、皮膚乾燥143例（23.6%）等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は8例（1.3%）で、そのうち死亡例は3例であった。（効能・効果の一部変更承認時）

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。

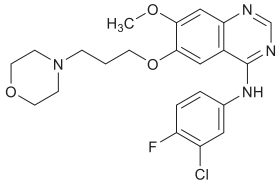
ゲフィチニブの溶解度はpHに依存する。低pH域ではやや溶けにくく、pH4～6の間で溶解度は大きく低下し、pH6以上においてはほとんど溶けない。

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

*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)]

005

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
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]

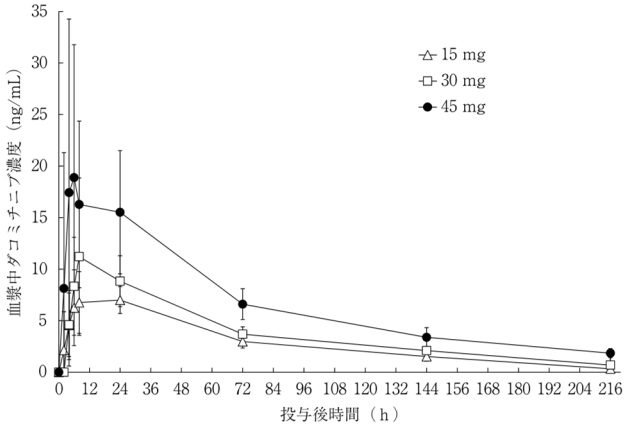
15.2.3 ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験において、染色体構造異常誘発性を示したが、細菌を用いる復帰突然変異試験において、変異原性は示さなかった。また、げっ歯類を用いる小核試験において、臨床曝露量（AUC又はC_{max}）の約70倍の用量までラット小核誘発性は認められなかった[3]。

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]。



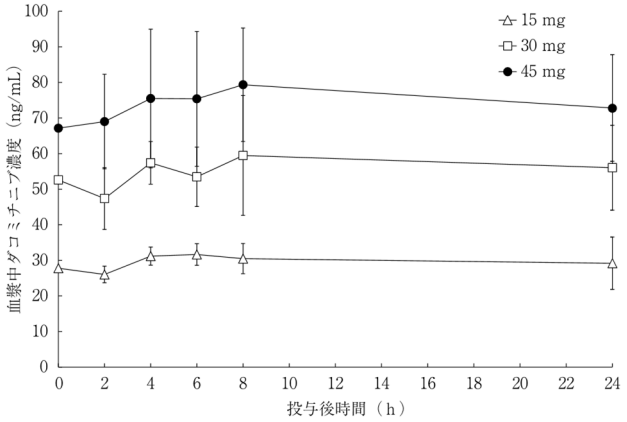
算術平均値±標準偏差、15及び30mg：N=3、45mg：N=7

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。

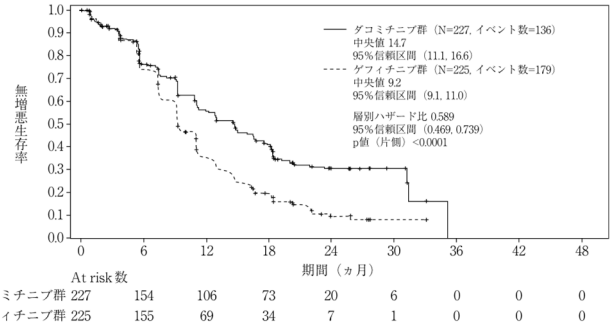
17. 臨床成績

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]。

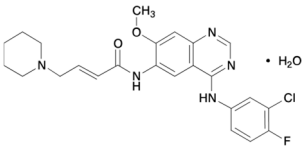
18.2 抗腫瘍効果

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

		タルセバ錠25mg	タルセバ錠100mg
外形	表面	T 25	T 100
	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（$A\text{-}aDO_2$）、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

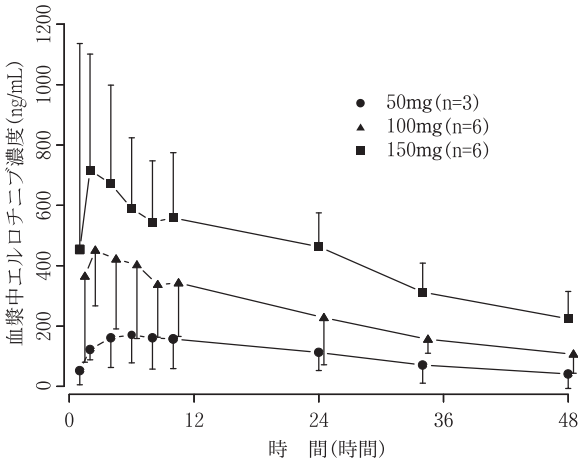
16.1 血中濃度

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

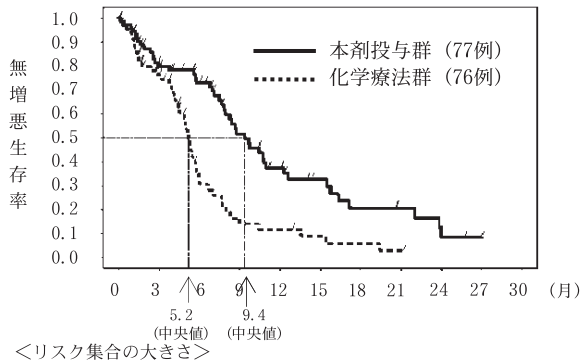
化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異（Exon 19の欠失変異又はExon 21のL858R変異）を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象に本剤投与群と化学療法[注4]群を比較した第Ⅲ相臨床試験（ML20650）における有効性評価対象例153例の成績を以下に示す[11]（外国人データ）。

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）

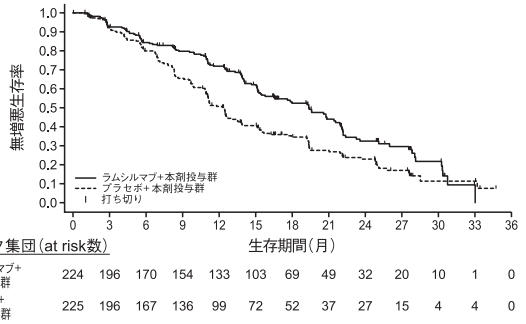
化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異（Exon19の欠失変異又はExon21のL858R変異）陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者449例（日本人症例211例を含む）を対象に、ラムシルマブ＋本剤とプラセボ＋本剤とを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照試験（第Ⅲ相パート）

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）

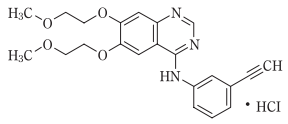
化学名：*N*-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazoline-4-amine monohydrochloride

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

AN
2025年9月作成（第1版）
貯　　法：2～8℃保存
有効期間：18カ月

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤　抗ヒトEGFR及び抗ヒトMETヒト二重特異性モノクローナル抗体／ヒアルロン酸分解酵素配合剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

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

リブロファズ®配合皮下注

RYBROFAZ® Combination Subcutaneous Injection

※ 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］

1.4 ラゼルチニブとの併用投与により、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、静脈血栓塞栓症の既往歴の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等の静脈血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。［7.2、8.3、9.1.2、11.1.4参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リブロファズ配合皮下注
有効成分	（1バイアル10mL中） アミバンタマブ（遺伝子組換え）1,600mg ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）20,000単位
添加剤	精製白糖　710mg、酢酸ナトリウム水和物36.6mg、L-メチオニン　10.0mg、ポリソルベート80　6.0mg、氷酢酸　1.9mg、エデト酸ナトリウム水和物　0.20mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～微黄色の液
pH	5.4～6.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*EGFR*遺伝子エクソン20挿入変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]を用いること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2参照］

5.3 本剤の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

＜*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*EGFR*遺伝子変異（エクソン20挿入変異を除く）が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)]を用いること。

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

5.6 本剤の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

注）承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

6. 用法及び用量

*EGFR*遺伝子エクソン20挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌にはA法、*EGFR*遺伝子変異（エクソン20挿入変異を除く）陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌にはA法又はB法を使用する。

A法：カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムとの併用において、3週間を1サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量（アミバンタマブ（遺伝子組換え））	用量（ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え））
80kg未満	1サイクル目	1日目	1,600mg	20,000単位
		8日目、15日目	2,400mg	30,000単位
	2サイクル目以降	1日目	2,400mg	30,000単位
80kg以上	1サイクル目	1日目	2,240mg	28,000単位
		8日目、15日目	3,360mg	42,000単位
	2サイクル目以降	1日目	3,360mg	42,000単位

B法：ラゼルチニブメシル酸塩との併用において、4週間を1サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量（アミバンタマブ（遺伝子組換え））	用量（ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え））
80kg未満	1サイクル目	1日目、8日目、15日目、22日目	1,600mg	20,000単位
	2サイクル目以降	1日目、15日目	1,600mg	20,000単位
80kg以上	1サイクル目	1日目、8日目、15日目、22日目	2,240mg	28,000単位
	2サイクル目以降	1日目、15日目	2,240mg	28,000単位

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 ラゼルチニブとの併用投与による静脈血栓塞栓症の発症を抑制するため、当該併用投与開始後4カ月間は、アピキサバン1回2.5mgを1日2回経口投与すること。[1.4、8.3、9.1.2、11.1.4参照]

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

副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量

副作用発現時の投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
1,600mg	1,050mg	700mg	中止
2,240mg	1,600mg	1,050mg	
2,400mg	1,600mg	1,050mg	
3,360mg	2,240mg	1,600mg	

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。 • 症状が改善した場合、投与を再開する。
Grade 3	• 投与を中断する。 • 症状が改善した場合、投与を再開する。 • 再発した場合、投与を中止する。
Grade 4	投与を中止する。

間質性肺疾患

診断	処置
疑い	休薬する。
確定	投与を中止する。

静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブとの併用時）

状況	処置
臨床的に不安定な事象が発現した場合（例:呼吸不全、心機能障害）	発現した事象が臨床的に安定するまで休薬する。
抗凝固剤による治療中に静脈血栓塞栓症が再発した場合	投与を中止する。

皮膚障害又は爪障害

重症度※	処置
Grade 1	2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。
Grade 2	• ラゼルチニブとの併用時は、減量を検討する。 • 2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。
Grade 3	• Grade 2以下に回復するまで休薬し、減量して投与を再開する。 • ラゼルチニブとの併用時は休薬し、週1回の観察を行う。2週間以内にGrade 2以下に回復した場合は減量を検討した上で投与を再開し、2週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は投与を中止する。
Grade 4	投与を中止する。
重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害	

その他の副作用

重症度※	処置
Grade 2	• 休薬を検討する。1週間より後に改善した場合、減量して投与を再開することを検討する。 • ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ用量又は減量して投与を再開することを検討し、28日より後に改善した場合は減量して投与を再開することを検討する。
Grade 3	• Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 • 1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 • 1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 • 4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。
Grade 4	原則として投与を中止する。

※GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

7.4 EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のない *EGFR* 遺伝子変異（エクソン20挿入変異を除く）陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対するA法の有効性及び安全性は確立していない。

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

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]

8.2 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[11.1.3参照]

8.3 ラゼルチニブとの併用により静脈血栓塞栓症の発現頻度が増加する傾向が認められているので、初期症状（下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等）の確認及び定期的な凝固能検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.4、7.2、9.1.2、11.1.4参照]

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が悪化又は再発するおそれがある。[1.2、1.3、8.1、11.1.2参照]

9.1.2 静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者
静脈血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。[1.4、7.2、8.3、11.1.4参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊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。

9.8 高齢者

ラゼルチニブとの併用投与については、投与の可否を慎重に判断すること。アミバンタマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とラゼルチニブを併用した臨床試験において、65歳未満の患者と比較して65歳以上の患者で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められている。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction（12.6%）

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

11.1.2 間質性肺疾患

肺臓炎（2.1%）、間質性肺疾患（0.9%）があらわれることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.3 重度の皮膚障害[注1)]

発疹（7.0%）、ざ瘡様皮膚炎（6.8%）、皮膚潰瘍（0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.4 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（3.1%、3.6%）[注2)]、肺塞栓症（頻度不明、2.4%）[注2)]等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[1.4、7.2、8.3、9.1.2 参照]

11.1.5 動脈血栓塞栓症

本剤とラゼルチニブとの併用投与において、虚血性脳卒中（0.3%）[注3)]等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.6 体液貯留

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

注1）NCI-CTCAEのGrade 3以上の副作用頻度
注2）本剤を化学療法と併用投与した臨床試験（NSC2002試験コホート2及び3b）における発現頻度、本剤をラゼルチニブと併用投与した臨床試験（NSC3004試験、NSC2002試験コホート1及び6）における発現頻度の順に記載した。
注3）本剤をラゼルチニブと併用投与した臨床試験（NSC3004試験、NSC2002試験コホート1及び6）における発現頻度

11.2 その他の副作用

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.1.2 本剤は、無菌環境下において、調製すること。

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

14.1.4 本剤を振盪しないこと。

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

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

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

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

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

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

14.2.8 本剤は1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

国際共同第III相試験（NSC3004試験（PALOMA-3試験））で、オシメルチニブ及び白金系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪し

た *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（薬物動態解析対象 206 例（体重 80kg 未満：184 例、体重 80kg 以上：22 例）、日本人 26 例を含む）に本剤[注1)]をラゼルチニブと併用して皮下投与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投与後の定常状態における t_{max} の中央値は 3.0 日、終末相半減期の幾何平均値（変動係数%）は 18.8 日（34.3%）と推定された。[3)]

注 1）4 週間を 1 サイクルとし、体重別にアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与した。
体重 80kg 未満の場合：1 サイクル目の 1 日目、8 日目、15 日目、22 日目に 1,600mg、2 サイクル目以降は 1 日目、15 日目に 1,600mg
体重 80kg 以上の場合：1 サイクル目の 1 日目、8 日目、15 日目、22 日目に 2,240mg、2 サイクル目以降は 1 日目、15 日目に 2,240mg

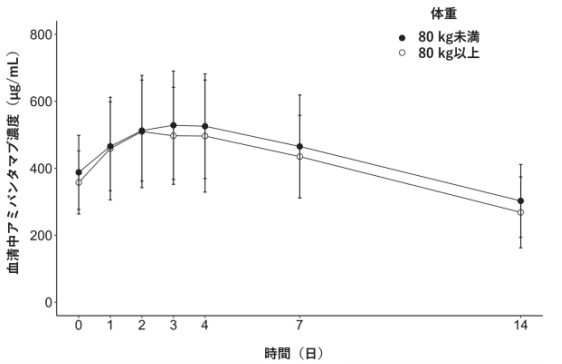


図　第 2 サイクルの第 1 日目投与後の血清中アミバンタマブ濃度推移（平均値及び標準偏差）

表　薬物動態パラメータ

体重	測定時期	投与前濃度（μg/mL）	AUC（μg・h/mL）
80kg 未満	第 2 サイクル	366±123［n=142］	142,684±43,842［n=125］
	第 4 サイクル	225±90.2［n=86］	102,041±30,236*［n=133］
80kg 以上	第 2 サイクル	354±89.2［n=18］	138,501±43,672［n=15］
	第 4 サイクル	215±68.0［n=12］	98,881±27,690*［n=17］

平均値±標準偏差、AUC：第 1 日目投与後から第 15 日目投与直前までの AUC、*：母集団薬物動態解析による推定値

国際共同第 II 相試験（NSC2002 試験（PALOMA-2））のコホート 2 で、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（薬物動態解析対象 60 例（体重 80kg 未満：52 例、体重 80kg 以上：8 例）、日本人 7 例を含む）に、本剤[注2)]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皮下投与したときの投与前濃度は以下のとおりであった。[4)]

注 2）3 週間を 1 サイクルとし、体重別にアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与した。
体重 80kg 未満の場合：1 サイクル目の 1 日目に 1,600mg、1 サイクル目の 8 日目、15 日目に 2,400mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 2,400mg
体重 80kg 以上の場合：1 サイクル目の 1 日目に 2,240mg、1 サイクル目の 8 日目、15 日目に 3,360mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 3,360mg

表　投与前濃度

体重	測定時期	投与前濃度（μg/mL）
80kg 未満	第 2 サイクル	424±87.7［n=19］
	第 5 サイクル	196±73.7［n=12］
80kg 以上	第 2 サイクル	436±143［n=4］
	第 5 サイクル	190、200［n=2］

平均値±標準偏差（2 例の場合は個別値）

16.2 吸収

母集団薬物動態解析に基づき、本剤のバイオアベイラビリティの幾何平均値は 66.6%と推定された。

16.3 分布

母集団薬物動態解析に基づき、本剤の総分布容積の幾何平均値は 5.69L と推定された。

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［NSC3004 試験（PALOMA-3 試験）］

オシメルチニブ及び白金系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪した[注1)] *EGFR* 遺伝子変異陽性[注2)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 418 例（日本人 56 例含む）を対象に、アミバンタマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤[注3)]とラゼルチニブ[注4)]の併用投与（Ami-IV/Laz 群）に対する本剤[注5)]とラゼルチニブ[注4)]の併用投与（Ami-SC/Laz 群）の非劣性を確認するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である第 2 サイクル第 1 日目投与前のアミバンタマブ（遺伝子組換え）の濃度及び第 2 サイクルの第 1 日目投与後から第 15 日目投与直前までのアミバンタマブ（遺伝子組換え）の AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 1.145（90%信頼区間：1.040, 1.261）及び 1.032（90%信頼区間：0.976, 1.090）であり、信頼区間の下限が非劣性マージンである 0.8 を上回り、Ami-SC/Laz 群の Ami-IV/Laz 群に対する非劣性が示された。副次評価項目である医師判定による奏効率は Ami-SC/Laz 群 30.1%、Ami-IV/Laz 群 32.5%、相対リスク 0.92（95%信頼区間：0.70, 1.23）であった（2024 年 1 月 3 日カットオフ）。[5)]

注1）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して、オシメルチニブ（若しくは各国又は地域で承認されている EGFR チロシンキナーゼ阻害剤）及び化学療法を受け、当該治療中又は治療後に疾患進行が認められた患者が対象とされた。周術期治療終了後 6 カ月以内に疾患進行が認められた場合には、当該治療を治療歴の 1 つとみなすこととされた。

注2）各国又は地域の認定検査機関における腫瘍組織検体又は血液検体を用いた検査により、*EGFR* 遺伝子のエクソン 19 欠失変異又はエクソン 21 L858R 変異が確認された患者が組み入れられた。

注3）4 週間を 1 サイクルとし、体重別にアミバンタマブ（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 700mg、8 日目、15 日目、22 日目に 1,050mg、2 サイクル目以降は 1 日目、15 日目に 1,050mg
体重 80kg 以上の場合：1 サイクル目の 1 日目に 350mg、2 日目に 1,050mg、8 日目、15 日目、22 日目に 1,400mg、2 サイクル目以降は 1 日目、15 日目に 1,400mg

注4）240mg を 1 日 1 回経口投与した。

注5）4 週間を 1 サイクルとし、体重別にアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与した。
体重 80kg 未満の場合：1 サイクル目の 1 日目、8 日目、15 日目、22 日目に 1,600mg、2 サイクル目以降は 1 日目、15 日目に 1,600mg
体重 80kg 以上の場合：1 サイクル目の 1 日目、8 日目、15 日目、22 日目に 2,240mg、2 サイクル目以降は 1 日目、15 日目に 2,240mg

Ami-SC/Laz 群 206 例（日本人 26 例含む）中 194 例（94.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 107 例（51.9%）、爪囲炎 102 例（49.5%）、低アルブミン血症 79 例（38.3%）、ざ瘡性皮膚炎 62 例（30.1%）、口内炎 58 例（28.2%）、末梢性浮腫 47 例（22.8%）等であった。［5.2 参照］

17.1.2 国際共同第 II 相試験［NSC2002 試験（PALOMA-2）/コホート 2］

化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性[注1)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌[注2)]患者を対象に、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)]の併用投与の有効性、安全性及び薬物動態を検討する非盲検非対照試験を実施した。有効性解析対象集団 24 例（日本人 2 例を含む）において、主要評価項目である医師判定による奏効率は 62.5%（95%信頼区間：40.6%、81.2%）であった（2024 年 3 月 6 日カットオフ）。[6)]

注 1）各国又は地域の認定検査機関における腫瘍組織検体又は血液検体を用いた検査により、*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。

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皮下投与した。
体重 80kg 未満の場合：1 サイクル目の 1 日目に 1,600mg、1 サイクル目の 8 日目、15 日目に 2,400mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 2,400mg
体重 80kg 以上の場合：1 サイクル目の 1 日目に 2,240mg、1 サイクル目の 8 日目、15 日目に 3,360mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 3,360mg
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。

安全性解析対象集団 65 例（日本人 7 例含む）中 62 例（95.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 36 例（55.4%）、爪囲炎 27 例（41.5%）、口内炎 26 例（40.0%）、ざ瘡様皮膚炎 25 例（38.5%）、低アルブミン血症 17 例（26.2%）等であった。[5.2 参照]

17.1.3 国際共同第 II 相試験［NSC2002 試験（PALOMA-2 試験）/海外コホート 1 及び 6］

化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性[注 1)] の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤[注 2)] とラゼルチニブ[注 3)] の併用投与の有効性、安全性及び薬物動態を検討する非盲検非対照試験を実施した。有効性解析対象集団 113 例において、主要評価項目である医師判定による奏効率は 66.4%（95%信頼区間：56.9%、75.0%）であった（2024 年 1 月 6 日カットオフ）。[6)]

注1）各国又は地域の認定検査機関における腫瘍組織検体又は血液検体を用いた検査により、*EGFR* 遺伝子のエクソン 19 欠失変異又はエクソン 21 L858R 変異が確認された患者が組み入れられた。
注2）4 週間を 1 サイクルとし、体重別にアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与した。
体重 80kg 未満の場合：1 サイクル目の 1 日目、8 日目、15 日目、22 日目に 1,600mg、2 サイクル目以降は 1 日目、15 日目に 1,600mg
体重 80kg 以上の場合：1 サイクル目の 1 日目、8 日目、15 日目、22 日目に 2,240mg、2 サイクル目以降は 1 日目、15 日目に 2,240mg
注3）240mg を 1 日 1 回経口投与した。

安全性解析集団 125 例中 125 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 86 例（68.8%）、爪囲炎 74 例（59.2%）、口内炎 57 例（45.6%）、低アルブミン血症 54 例（43.2%）、ざ瘡様皮膚炎 45 例（36.0%）、ALT 増加 40 例（32.0%）、末梢性浮腫 36 例（28.8%）、AST 増加 35 例（28.0%）、そう痒症 34 例（27.2%）、皮膚乾燥 25 例（20.0%）等であった。（外国人データ）[5.2 参照]

17.1.4 国際共同第 II 相試験［NSC2002 試験（PALOMA-2 試験）/コホート 3b］

オシメルチニブ単独投与による治療後に増悪した[注 1)] *EGFR* 遺伝子変異陽性[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[注 4)]、カルボプラチン[注 5)] 及びペメトレキセドナトリウム[注 6)] の併用投与の有効性、安全性及び薬物動態を検討する非盲検非対照試験を実施した。

注 1）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一次治療又は他の EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による一次治療後の二次治療としてオシメルチニブが単独投与され、投与期間中又は投与終了後に疾患進行が認められた患者が対象とされた。非小細胞肺癌に対する周術期治療を受けた場合には、周術期治療の最終投与から 12 カ月以降に再発し、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一次又は二次治療としてオシメルチニブが単独投与され、投与期間中又は投与終了後に疾患進行が認められた患者が対象とされた。
注 2）各国又は地域の認定検査機関における腫瘍組織検体又は血液検体を用いた検査により、*EGFR* 遺伝子のエクソン 19 欠失変異又はエクソン 21 L858R 変異が確認された患者が組み入れられた。
注 3）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 4）3 週間を 1 サイクルとし、体重別にアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与した。
体重 80kg 未満の場合：1 サイクル目の 1 日目に 1,600mg、1 サイクル目の 8 日目、15 日目に 2,400mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 2,400mg
体重 80kg 以上の場合：1 サイクル目の 1 日目に 2,240mg、1 サイクル目の 8 日目、15 日目に 3,360mg、2 サイクル目以降は 1 日目に 3,360mg
注 5）AUC 5mg・min/mL 相当量を 3 週間間隔で 4 回点滴静注した。
注 6）500mg/m^{2}を 3 週間間隔で点滴静注した。

安全性解析対象集団 31 例（日本人 3 例含む）中 20 例（64.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、口内炎 6 例（19.4%）、発疹 5 例（16.1%）、悪心 3 例（9.7%）、Infusion reaction 3 例（9.7%）等であった（2024 年 3 月 6 日カットオフ）。[6)] [5.2 参照]

17.1.5 （参考）国際共同第 III 相試験（NSC3001 試験）：点滴静注製剤

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、アミバンタマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤[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 カ月（9.79～13.70 カ月）及び CP 群で 6.70 カ月（5.59～7.33 カ月）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）。[7)]

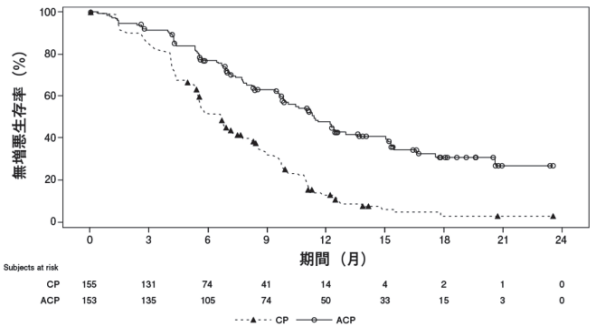


図　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（NSC3001 試験）

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。

17.1.6 （参考）国際共同第 III 相試験（NSC3003 試験）：点滴静注製剤

化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性[注 1)] の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 1,074 例（日本人 78 例含む）を対象に、アミバンタマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤[注 2)] とラゼルチニブ[注 3)] との併用投与（Ami/Laz）と、オシメルチニブ（Osi）[注 4)] 投与を比較する無作為化比較試験を実施した。
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、Ami/Laz 群で 23.72 カ月（19.12～27.66 カ月）及び Osi 群で 16.59 カ月（14.78～18.46 カ月）

であった（ハザード比：0.70、95%信頼区間：0.58～0.85、p=0.0002（層別ログランク検定）、2023年8月11日カットオフ）。[8]

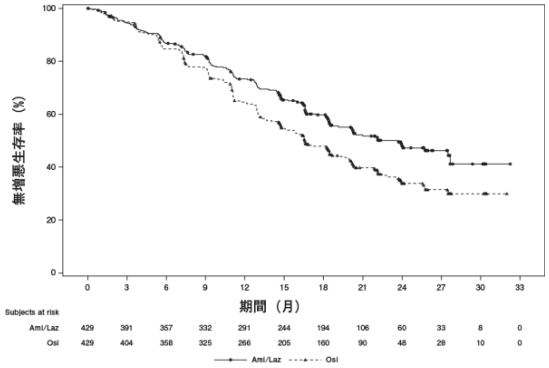


図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（NSC3003試験）

注1）*EGFR*遺伝子活性型変異であるエクソン19の欠失（Ex19del）変異又はエクソン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）4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700mg、8日目、15日目、22日目、2サイクル目以降の1日目、15日目に1,050mg
体重80kg以上の場合：1サイクル目の1日目に350mg、2日目に1,050mg、8日目、15日目、22日目、2サイクル目以降の1日目、15日目に1,400mg
注3）240mgを1日1回経口投与した。
注4）80mgを1日1回経口投与した。

Ami/Laz群421例（日本人29例含む）中413例（98.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹302例（71.7%）、Infusion reaction 265例（62.9%）、爪囲炎262例（62.2%）、口内炎166例（39.4%）、低アルブミン血症162例（38.5%）であった。

17.1.7 （参考）国際共同第III相試験（NSC3002試験）：点滴静注製剤

オシメルチニブ単独投与による治療後に増悪した[注1)] *EGFR*遺伝子変異陽性[注2)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌[注3)]患者657例（日本人50例含む）を対象に、アミバンタマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤[注4)]、カルボプラチン[注5)]及びペメトレキセドナトリウム[注6)]の併用投与（ACP群）とカルボプラチン[注5)]及びペメトレキセドナトリウム[注6)]の併用投与（CP群）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6.28カ月（5.55～8.41カ月）及びCP群で4.17カ月（4.04～4.44カ月）であった（ハザード比：0.48、95%信頼区間：0.36～0.64、2023年7月10日カットオフ）。[9]

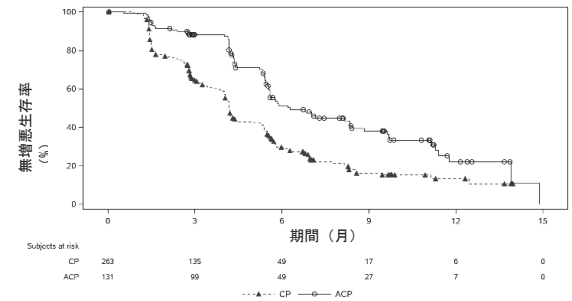


図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（NSC3002試験）

注1）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一次治療又は他のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤による一次治療後の二次治療としてオシメルチニブが単独投与され、投与期間中又は投与終了後に疾患進行が認められた患者が対象とされた。非小細胞肺癌に対する周術期治療を受けた場合には、周術期治療の最終投与から12カ月以降に再発し、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一次又は二次治療としてオシメルチニブが単独投与され、投与期間中又は投与終了後に疾患進行が認められた患者が対象とされた。切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して他の抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者は対象外とされた。
注2）*EGFR*遺伝子活性型変異であるエクソン19欠失（Ex19del）変異又はエクソン21の変異（L858R）が腫瘍組織検体又は血液検体で確認された患者が組み入れられた。
注3）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4）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5）AUC 5mg・min/mLに相当量を3週間間隔で4回点滴静注した。
注6）500mg/m²を3週間間隔で点滴静注した。

ACP群130例（日本人9例を含む）中128例（98.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、Infusion reaction 76例（58.5%）、発疹69例（53.1%）、爪囲炎47例（36.2%）、口内炎39例（30.0%）、ざ瘡様皮膚炎28例（21.5%）、悪心26例（20.0%）、末梢性浮腫26例（20.0%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、アミバンタマブ及びボルヒアルロニダーゼ アルファを含有する配合剤である。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の増殖を抑制すると考えられている。[10)] ボルヒアルロニダーゼ アルファは、結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解する酵素である。[11)] 本剤は、ボルヒアルロニダーゼ アルファによりヒアルロン酸が加水分解され、皮下組織における浸透性が増加することで、拡散吸収されたアミバンタマブが腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 アミバンタマブ（遺伝子組換え）

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。

19.2 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

一般的名称：ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
［Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)］
分子量：60,000～65,000
本　質：ボルヒアルロニダーゼ アルファは、遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼPH-20類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼPH-20のアミノ酸配列の36～482番目に相当する。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ボルヒアルロニダーゼ アルファは、447個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：60,000～65,000）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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

10mL［1 バイアル］

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：61186372NSC3004 試験の薬物動態に関する試験成績（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.3.2）
3）社内資料：アミバンタマブ皮下注製剤の母集団薬物動態解析（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.3.1.3）
4）社内資料：61186372NSC2002 試験の薬物動態に関する試験成績（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.2.2.2.2）
5）社内資料：アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用療法の非小細胞肺癌患者に対する臨床成績（61186372NSC3004 試験）（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.1）
6）社内資料：アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績（61186372NSC2002 試験）（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.6）
7）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、CTD2.7.6.4）
8）社内資料：アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用療法の非小細胞肺癌患者に対する臨床成績（73841937NSC3003 試験）（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.2）
9）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（61186372NSC3002 試験）（202x 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.6.3）
10）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）
11）Frost GI.: Expert Opin Drug Deliv 2007; 4 (4) : 427-440

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（輸入）

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 3
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 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

(2) 用法・用量（案）

＜*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の患者，*EGFR* 遺伝子変異陽性で第三世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の投与歴を有する患者＞

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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量［アミバンタマブ］	用量［ボルヒアルロニダーゼアルファ］
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	1,600 mg	20000 単位
		8 日目，15 日目	2,400 mg	30000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目	2,400 mg	30000 単位
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	2,240mg	28000 単位
		8 日目，15 日目	3,360 mg	42000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目	3,360 mg	42000 単位

＜未治療の *EGFR* 遺伝子変異陽性の患者＞

ラゼルチニブとの併用において，4 週間を 1 サイクルとし，通常，成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量［アミバンタマブ］	用量［ボルヒアルロニダーゼアルファ］
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目，8 日目，15 日目，22 日目	1,600 mg	20000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目，15 日目	1,600 mg	20000 単位
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目，8 日目，15 日目，22 日目	2,240 mg	28000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目，15 日目	2,240 mg	28000 単位

1.8.1.2 設定根拠

(1) 効能・効果（案）の設定根拠

アミバンタマブ皮下注（SC）製剤の効能・効果（案）は，アミバンタマブ静脈注射（IV）製剤（申請中含む）と同様に，上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異型別に「*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」及び「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」とした。

アミバンタマブ SC 製剤の IV 製剤に対する非劣性を検証する試験として，日本を含む国際共同第 3 相試験の 61186372NSC3004 試験（以下，PALOMA-3）が実施され，オシメルチニブ及び化学療法後に疾患進行した EGFR 遺伝子変異（Exon19 欠失変異又は Exon21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に，ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC 製剤と IV 製剤を投与した際の薬物動態，有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目である血清中アミバンタマブの曝露量（C_{trough}及び AUC）に関する SC 群の IV 群に対する非劣性が示された（幾何平均比の非劣性マージン：0.8）。主な副次評価項目である医師判定による客観的奏効率（ORR）も SC 群の IV 群に対する非劣性が示された（相対リスクの非劣性マージン：0.60）。安全性プロファイルは注入に伴う反応（IRR）の発現割合が SC 群で低減した以外では，ラゼルチニブを併用したアミバンタマブ IV 製剤を用いた臨床試験で得られた既知の安全性プロファイルと一致していた。日本人集団において薬物動態及び有効性は全体集団と一貫性が示された。安全性プロファイルも全体集団と同様で，日本人に特有の懸念はなかった。

PALOMA-3 の対象が IV 製剤の適応（申請中含む）と異なるため，日本を含む国際共同第 2 相試験の 61186372NSC2002 試験（以下，PALOMA-2）で各対象に対する有効性，安全性及び薬物動態を評価した。

「*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

未治療の EGFR Exon 20 挿入変異陽性の NSCLC 患者に対するカルボプラチン及びペメトレキセド（CP）との併用でのアミバンタマブ SC 製剤の 3 週間間隔（Q3W）の有効性，安全性及び薬物動態を評価した PALOMA-2 の Cohort 2 において，主要評価項目である医師判定による確定 ORR は 62.5%であった。また，独立中央評価（ICR）による確定 ORR（54.2%）は，同じ患者対象に対する IV 製剤の有用性を検証した国際共同第 3 相試験の 61186372NSC3001 試験（以下，PAPILLON）で得られた盲検下独立中央評価（BICR）による確定 ORR（67.1%）とおおむね同様で良好な結果であった。安全性プロファイルも IRR／投与に伴う反応（ARR）[*]の発現割合が SC 製剤で低減した以外では，PAPILLON で得られた既知の安全性プロファイルと一致していた。Cohort 2 の日本人集団の例数は少ないものの，日本人集団の薬物動態及び有効性は全体集団とおおむね同様であり，安全性も特段の懸念はなかった。

「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」のうち未治療の患者

未治療の EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者に対するラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC 製剤の 2 週間間隔（Q2W）の有効性，安全性及び薬物動態を評価した PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6 において，主要評価項目である医師判定による確定 ORR は 66.4%であった。また，ICR による確定 ORR（72.6%）は，同じ患者対象に対する IV 製剤の有用性を検証した国際共同第 3 相試験の 73841937NSC3003 試験（以下，MARIPOSA）で得られた BICR による確定 ORR（79.8%）とおおむね同様で良好な結果であっ

[*]IRR/ARR：IV製剤は，全ての試験（PAPILLON，MARIPOSA，MARIPOSA-2）でIRRとして集計，SC製剤は，PALOMA-3ではIRRとして，PALOMA-2ではARRとして集計した。

た。安全性プロファイルも IRR/ARR の発現割合が SC 製剤で低減した以外では，MARIPOSA で得られた既知の安全性プロファイルと一致していた。

「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」のうち第三世代 EGFR-チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）の投与歴を有する患者

第三世代 EGFR-TKI の投与歴を有する EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者に対する CP 併用でのアミバンタマブ SC 製剤の Q3W の有効性，安全性及び薬物動態を評価する PALOMA-2 の Cohort 3b において，アミバンタマブの曝露量（Cycle 2 Day 1 の C_{trough} の平均値）は，同じ患者対象に対する IV 製剤の有用性を検証した国際共同第 3 相試験の 61186372NSC3002 試験（以下，MARIPOSA-2）で，IV 製剤の Q3W 投与時のアミバンタマブの曝露量（Cycle 2 Day 1 の C_{trough} の平均値）を下回らないことが確認された。このことに加えて，アミバンタマブの薬力学と有効性に関する曝露-反応（E-R）関係（2.7.2.3.7 項）に基づき，PALOMA-2 の Cohort 3b において IV 製剤と同程度の有効性を期待できると考えた。PALOMA-2 の Cohort 3b の安全性プロファイルは IRR/ARR の発現割合が SC 製剤で低減した以外では，MARIPOSA-2 で得られた既知の安全性プロファイルと一致していた。Cohort 3b の日本人集団の例数は少ないものの，日本人集団の薬物動態は全体集団とおおむね同様であり，安全性も特段の懸念はなかった。なお，PALOMA-2 の Cohort 3b では，中間集計時のデータには有効性解析対象となる被験者が含まれていないため，有効性の評価は実施していない。

以上より，1.8.1.1(1)項に示した効能・効果（案）にて承認申請を行うこととした。

(2) 用法・用量（案）の設定根拠

アミバンタマブ SC 製剤の Q2W 及び Q3W の第 2 相試験推奨用量（RP2D）は，海外第 1b 相試験の 61186372NSC1003 試験（以下，PALOMA）で検討したアミバンタマブ SC 製剤の単独投与から得られた薬物動態及び安全性データの総合的な評価に基づき，アミバンタマブ IV 製剤の Q2W 又は Q3W と同程度の曝露量が得られる用量として，以下の用量に決定した。Q3W は IRR リスク軽減策として，初回投与では Q2W の RP2D の用量から開始することとした。

- Q2W の RP2D：1 サイクル 28 日間とし，1600 mg（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 で週に 1 回（QW），Cycle 2 以降は Q2W
- Q3W の RP2D：1 サイクル 21 日間とし，1600 mg（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 の Day 1 に，2400 mg（体重 80 kg 未満）又は 3360 mg（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 の Day 8 及び 15，並びに Cycle 2 以降は Q3W

アミバンタマブ SC 製剤の Q2W の RP2D は，ラゼルチニブとの併用で，オシメルチニブ及び化学療法後に疾患進行した EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした PALOMA-3 において，1.8.1.2(1)項に記載したとおり，IV 製剤の Q2W との曝露量及び有効性の非劣性が示され，安全性プロファイルも同様であることが示された。日本人集団の結果においても，薬物動態及び有効性は全体集団とおおむね同様であり，安全性も特段の懸念はなかった。

本申請の効能・効果（案）のうち未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するラゼルチニブ併用でアミバンタマブ SC 製剤の Q2W を検討した PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6 のアミバンタマブの曝露量は，PALOMA-3 で得られた曝露量と同程度で治療ラ

インによる薬物動態の差異は認められなかった。1.8.1.2(1)項に記載したとおり，有効性及び安全性プロファイルも IV 製剤の Q2W で有用性が示された MARIPOSA の臨床成績と同様であった。

アミバンタマブ SC 製剤の Q3W の RP2D を投与したときの薬物動態，有効性及び安全性は，CP との併用で，本申請の効能・効果（案）のうち IV 製剤の Q3W で有用性が認められている未治療の EGFR Exon 20 挿入変異陽性の NSCLC 患者及び第三世代 EGFR-TKI の投与歴を有する EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者に対し，PALOMA-2 の Cohort 2 及び 3b で評価した。1.8.1.2(1)項に記載したとおり，PALOMA-2 の Cohort 2 で得られた有効性は同じ患者対象で IV 製剤の Q3W の有用性が認められた PAPILLON の臨床成績と同様であった。Cohort 3b の有効性の評価は中間集計では実施していないが，有効性に関する E-R 関係及び薬物動態の結果から MARIPOSA-2 の臨床成績と同様の有効性が期待できると考えた。PALOMA-2 の Cohort 2 及び 3b の安全性プロファイルは IRR/ARR が SC 製剤で低減した以外では，いずれも PAPILLON 及び MARIPOSA-2 で得られた既知の安全性プロファイルと一致していた。PALOMA-2 の Cohort 2 及び 3b の薬物動態の結果から，SC 製剤の Q3W 投与時のアミバンタマブの曝露量は IV 製剤の Q3W 投与時の曝露量を下回らないことが確認された。PALOMA-2 の Cohort 2 及び 3b の日本人集団の例数は少ないものの薬物動態及び Cohort 2 の有効性は全体集団とおおむね同様で，両コホートの安全性も日本人に特有と考えられる懸念はなかった。

また，アミバンタマブ SC 製剤を Q2W 又は Q3W 投与した時の薬物動態に日本人被験者と非日本人被験者で差異は認められなかった。これらに基づき，日本人患者でも全体集団同様の用法・用量でアミバンタマブ IV 製剤と同程度の有効性を維持できると考えられた。

以上より，1.8.1.1(2)項に示した用法・用量（案）にて承認申請を行うこととした。

医薬品医療機器総合機構における審査の過程において，アミバンタマブ SC 製剤の用法・用量を以下のとおりに設定した。

EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌には A 法，*EGFR* 遺伝子変異（エクソン 20 挿入変異を除く）陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌には A 法又は B 法を使用する。

A 法：カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムとの併用において，3 週間を 1 サイクルとし，通常，成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量［アミバンタマブ］	用量［ボルヒアルロニダーゼ アルファ］
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	1,600 mg	20000 単位
		8 日目，15 日目	2,400 mg	30000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目	2,400 mg	30000 単位
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	2,240mg	28000 単位
		8 日目，15 日目	3,360 mg	42000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目	3,360 mg	42000 単位

B 法：ラゼルチニブメシル酸塩との併用において，4 週間を 1 サイクルとし，通常，成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量［アミバンタマブ］	用量［ボルヒアルロニダーゼ アルファ］
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目，8 日目，15 日目，22 日目	1,600 mg	20000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目，15 日目	1,600 mg	20000 単位
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目，8 日目，15 日目，22 日目	2,240 mg	28000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目，15 日目	2,240 mg	28000 単位

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] 1.4 ラゼルチニブとの併用投与により、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至った症例が報告されている**ので、静脈血栓塞栓症の既往歴の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等の静脈血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること**。[7.2、8.3、9.1.2、11.1.4 参照]	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。 1.4 アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与により静脈血栓塞栓症があらわれ，死亡に至った症例が報告されていることから，投与及び発現時の注意事項として設定した。
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	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 ＜*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ 5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)] を用いること。 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2 参照] 5.3 本剤の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。	ライブリバント点滴静注添付文書に準じて設定した。
＜*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞ 5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*EGFR* 遺伝子変異（エクソン 20 挿入変異を除く）が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器[注)] を用いること。 5.5 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に増悪した患者に対してカルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムと併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4 参照] 5.6 本剤の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。 注）承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html	ライブリバント点滴静注添付文書に準じて設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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]</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>7.2 ラゼルチニブとの併用投与による静脈血栓塞栓症の発症を抑制するため、当該併用投与開始後 4 ヵ月間は、アピキサバン 1 回 2.5mg を 1 日 2 回経口投与すること。[1.4、8.3、9.1.2、11.1.4 参照]</td><td>ライブリバント点滴静注添付文書に準じて設定した。</td></tr>
<tr><td>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
<table>
<tr><th>副作用発現時の投与量</th><th>1 段階減量</th><th>2 段階減量</th><th>3 段階減量</th></tr>
<tr><td>1,600mg</td><td>1,050mg</td><td>700mg</td><td rowspan="4">中止</td></tr>
<tr><td>2,240mg</td><td>1,600mg</td><td>1,050mg</td></tr>
<tr><td>2,400mg</td><td>1,600mg</td><td>1,050mg</td></tr>
<tr><td>3,360mg</td><td>2,240mg</td><td>1,600mg</td></tr>
</table>
副作用発現時の本剤の処置

Infusion reaction
<table>
<tr><th>重症度※</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>Grade 1 及び 2</td><td>• 投与を中断する。
• 症状が改善した場合、投与を再開する。</td></tr>
<tr><td>Grade 3</td><td>• 投与を中断する。
• 症状が改善した場合、投与を再開する。
• 再発した場合、投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>Grade 4</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>
間質性肺疾患
<table>
<tr><th>診断</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>疑い</td><td>休薬する。</td></tr>
<tr><td>確定</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>
静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブとの併用時）
<table>
<tr><th>状況</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>臨床的に不安定な事象が発現した場合（例:呼吸不全、心機能障害）</td><td>発現した事象が臨床的に安定するまで休薬する。</td></tr>
<tr><td>抗凝固剤による治療中に静脈</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table></td><td>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 及びライブリバント点滴静注添付文書に準じて設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

<table>
<tr><td>血栓塞栓症が再発した場合</td><td></td></tr>
</table>

皮膚障害又は爪障害

<table>
<tr><th>重症度※</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>Grade 1</td><td>2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。</td></tr>
<tr><td>Grade 2</td><td>• ラゼルチニブとの併用時は、減量を検討する。
• 2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。</td></tr>
<tr><td>Grade 3</td><td>• Grade2以下に回復するまで休薬し、減量して投与を再開する。
• ラゼルチニブとの併用時は休薬し、週1回の観察を行う。2週間以内にGrade 2以下に回復した場合には減量を検討した上で投与を再開し、2週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>Grade 4
重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>

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週間より後に改善した場合、減量して投与を再開することを検討する。
• ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ用量又は減量して投与を再開することを検討し、28日より後に改善した場合は減量して投与を再開することを検討する。</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 v5.0 に準じる。

</td><td></td></tr>
<tr><td>7.4 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のない *EGFR* 遺伝子変異（エクソン 20 挿入変異を除く）陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する A 法の有効性及び安全性は確立していない。
7.5 本剤、ラゼルチニブ、カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムの併用投与は行わないこと。</td><td>ライブリバント点滴静注添付文書に準じて設定した。</td></tr>
</table>

Confidential

使用上の注意（案）	設定根拠
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] 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]	ライブリバント点滴静注添付文書に準じて設定した。
8.3 ラゼルチニブとの併用により静脈血栓塞栓症の発現頻度が増加する傾向が認められているので、初期症状（下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等）の確認及び定期的な凝固能検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.4、7.2、9.1.2、11.1.4 参照]	ライブリバント点滴静注添付文書に準じて設定した。
8.4 本剤の使用にあたっては、アミバンタマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤との取り違えに注意すること。	皮下注製剤と点滴静注製剤との取り違えを防止するために設定した。
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]	ライブリバント点滴静注添付文書に準じて設定した。
9.1.2 静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者 静脈血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。[1.4、7.2、8.3、11.1.4 参照]	ライブリバント点滴静注添付文書に準じて設定した。
9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 3 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照] 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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。	ライブリバント点滴静注添付文書に準じて設定した。
9.8 高齢者 ラゼルチニブとの併用投与については、投与の可否を慎重に判断すること。アミバンタマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤とラゼルチニブを併用した臨床試験において、65 歳未満の患者と比較して 65 歳以上の患者で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められている。	ライブリバント点滴静注添付文書において臨床試験に基づき設定されており，本剤においても同様の注意喚起が必要と考え設定した。

Confidential

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（12.6%）

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

11.1.2 間質性肺疾患

肺臓炎（2.1%）、間質性肺疾患（0.9%）があらわれることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.3 重度の皮膚障害[注1)]

発疹（7.0%）、ざ瘡様皮膚炎（6.8%）、皮膚潰瘍（0.2%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.4 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（3.1%、3.6%）[注2)]、肺塞栓症（頻度不明、2.4%）[注2)] 等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[1.4、7.2、8.3、9.1.2参照]

11.1.5 動脈血栓塞栓症

本剤とラゼルチニブとの併用投与において、虚血性脳卒中（0.3%）[注3)]等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。

注1）NCI-CTCAE の Grade 3以上の副作用頻度

注2）本剤を化学療法と併用投与した臨床試験（NSC2002 試験コホート2及び3b）における発現頻度、本剤をラゼルチニブと併用投与した臨床試験（NSC3004 試験、NSC2002 試験コホート1及び6）における発現頻度の順に記載した。

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

11.2 その他の副作用

	20%以上	20%未満 5%以上	5%未満
感染症及び寄生虫症	爪囲炎(47.5%)		結膜炎
代謝及び栄養障害	低アルブミン血症	食欲減退、低カルシウム血症	低カリウム血症、低マグネシウム血症
神経系障害			浮動性めまい
眼障害			ドライアイ、睫毛の成長、霧視、眼充血、眼瞼炎、結膜充血、眼そう痒症、角膜炎、流涙増加、視力低下
胃腸障害	口内炎	悪心、下痢、便秘、嘔吐	腹痛、痔核
皮膚及び皮下組織障害	発疹（54.8%）、ざ瘡様皮膚炎	そう痒症、皮膚乾燥	爪毒性、湿疹、皮膚剥脱、乾皮症
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態	末梢性浮腫	疲労、無力症、注射部位反応	発熱、倦怠感、全身性浮腫、末梢腫脹

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，副作用及び発現頻度を記載した。

副作用の発現頻度は，NSC3004 試験及び NSC2002 試験（コホート1，2，3b及び6）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。なお，NSC3004 試験及び NSC2002 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。

- ざ瘡様皮膚炎：ざ瘡，ざ瘡様皮膚炎
- 発疹：皮膚炎，紅斑，多形紅斑，毛包炎，膿痂疹，手掌・足底発赤知覚不全症候群，会陰発疹，口囲皮膚炎，発疹，紅斑性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，膿疱性皮疹，皮膚病変
- 皮膚乾燥：皮膚乾燥，皮膚亀裂，乾燥症
- 爪毒性：爪の障害，爪感染，爪毒性，爪破損，爪甲剥離症，爪甲脱落症
- 口内炎：アフタ性潰瘍，口唇炎，舌炎，口唇潰瘍，口腔内潰瘍形成，粘膜の炎症，口内炎
- 腹痛：腹痛，上腹部痛
- 末梢性浮腫：顔面浮腫，限局性浮腫，末梢性浮腫
- 浮腫：全身性浮腫，浮腫
- 末梢腫脹：末梢腫脹，顔面腫脹
- 浮動性めまい：浮動性めまい，回転性めまい
- 注射部位反応：投与に伴う反応（NSC3004 試験），注射部位血腫，注射部位乾燥，注射部位出血，注射部位疼痛，注射部位蕁麻疹，注射部位紅斑，注射部位反応
- Infusion reaction：注入に伴う反応，投与に伴う反応（NSC2002 試験）

使用上の注意（案）	設定根拠
臨床検査 / ALT 増加、AST 増加 / 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 本剤の投与には、ポリプロピレン又はポリカーボネートのシリンジとステンレス鋼製の注射針を用いること。翼状針で投与する場合は、ポリエチレン、ポリウレタン又はポリ塩化ビニル（PVC）のチューブ、コネクター等を用いること。 14.1.2 本剤は、無菌環境下において、調製すること。 14.1.3 本剤を冷蔵庫から取り出し、15 分以上放置し、15～30℃に戻す。他の方法で温めないこと。 14.1.4 本剤を振盪しないこと。 14.1.5 薬液入りシリンジを直ちに使用しない場合は、2～8℃で最長 24 時間まで、その後 15～30℃及び室内光下で最長 24 時間まで保存できる。2～8℃で 24 時間を超えて保管した場合、又は 15～30℃で 24 時間を超えて保管した場合は廃棄すること。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 本剤投与前に粒子や変色の有無を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。 14.2.2 投与の際には、21～23 ゲージの注射針又は皮下投与セットの使用が推奨される。 14.2.3 各投与量は 15mL を超えてはならない。15mL を超える用量を投与する場合は、複数のシリンジに均等に分割する。 14.2.4 腹部皮下に、本剤を約 5 分かけて投与する。複数のシリンジで投与する場合は、へその周り 5cm を外した異なる腹部四分円に連続して投与すること。他の部位への投与はデータが得られていない。 14.2.5 皮膚の発赤、挫傷、圧痛、硬結又は瘢痕がある部位には注射しないこと。 14.2.6 患者が痛みを感じた場合は、注射速度を減速又は注射を中断する。減速又は中断をしても痛みが軽減しない場合は、残りを左右逆側の腹部に投与することができる。 14.2.7 必要に応じ、生理食塩液にて皮下投与セットをフラッシュすること。 14.2.8 本剤は 1 回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。	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、アミバンタマブ（遺伝子組換え）に対する抗体の産生が認められた患者の割合は 0.3%（370 例中 1 例）であった。また、ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体の産生が認められた患者の割合は 9.5%（389 例中 37 例）であった。	本剤の臨床試験における抗体産生の発現頻度に基づき設定した。

参考文献

該当なし

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 アミバンタマブ（遺伝子組換え）

1.9.1.1 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.

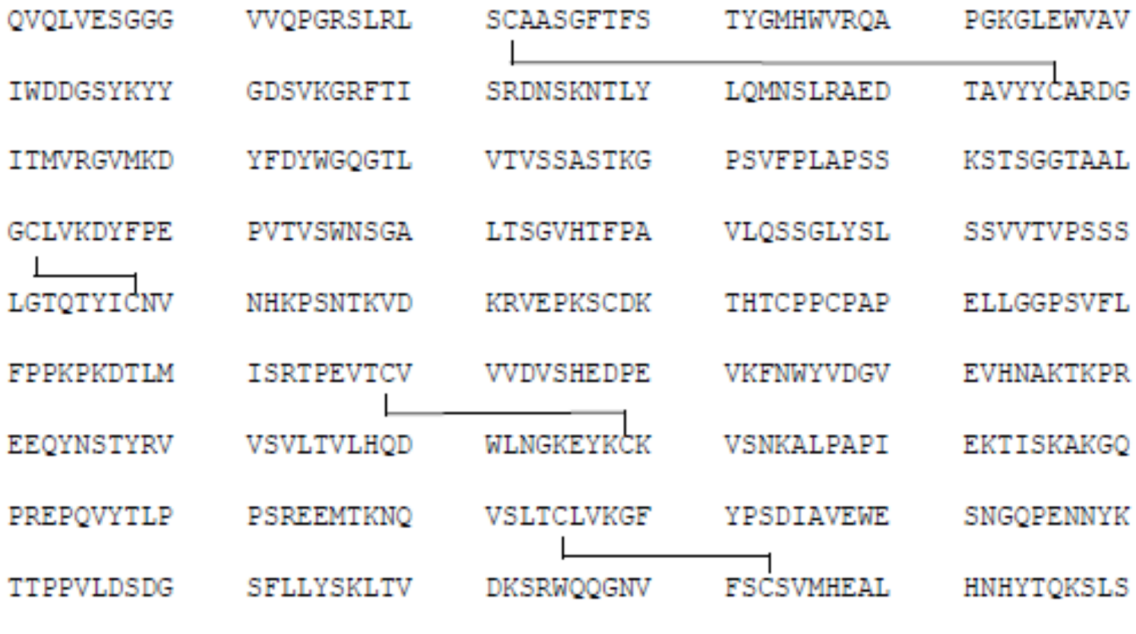
1.9.1.2 国際一般名（INN）

amivantamab
（WHO Drug Information, Vol. 34, No. 1, 2020 Recommended INN: List 83, p. 20 に掲載）

1.9.1.3 構造式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

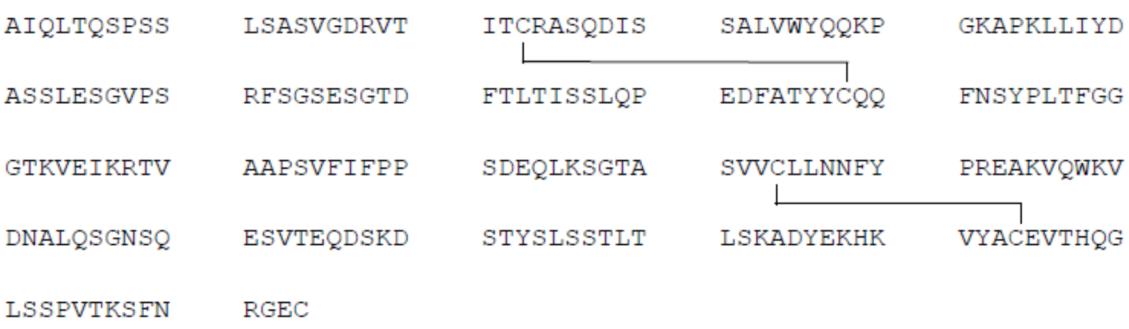
抗 EGFR-H 鎖



抗 MET-H 鎖



抗 EGFR-L 鎖

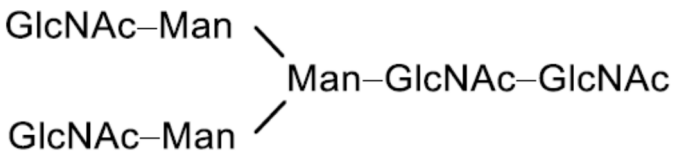

AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SALVWYQQKP GKAPKLLIYD
ASSLESGVPS RFSGSESGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FNSYPLTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

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 $C_{1024}H_{1591}N_{277}O_{329}S_6$

1.9.2　ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

1.9.2.1　医薬品一般名称（JAN）

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長（令和元年 6 月 26 日付薬生薬審発 0626 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）ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
（英　名）Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)

化学名

（日本名）

ボルヒアルロニダーゼ　アルファは，遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20 類縁体であり，ヒトヒアルロニダーゼ PH-20 のアミノ酸配列の 36～482 番目に相当する。ボルヒアルロニダーゼ　アルファは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ボルヒアルロニダーゼ　アルファは，447 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：60,000～65,000）である。

（英　名）

Vorhyaluronidase Alfa is a recombinant human hyaluronidase PH-20 analog corresponding to the amino acid sequence of human hyaluronidase PH-20 at positions 36 - 482. Vorhyaluronidase Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Vorhyaluronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: 60,000 – 65,000) consisting of 447 amino acid residues.

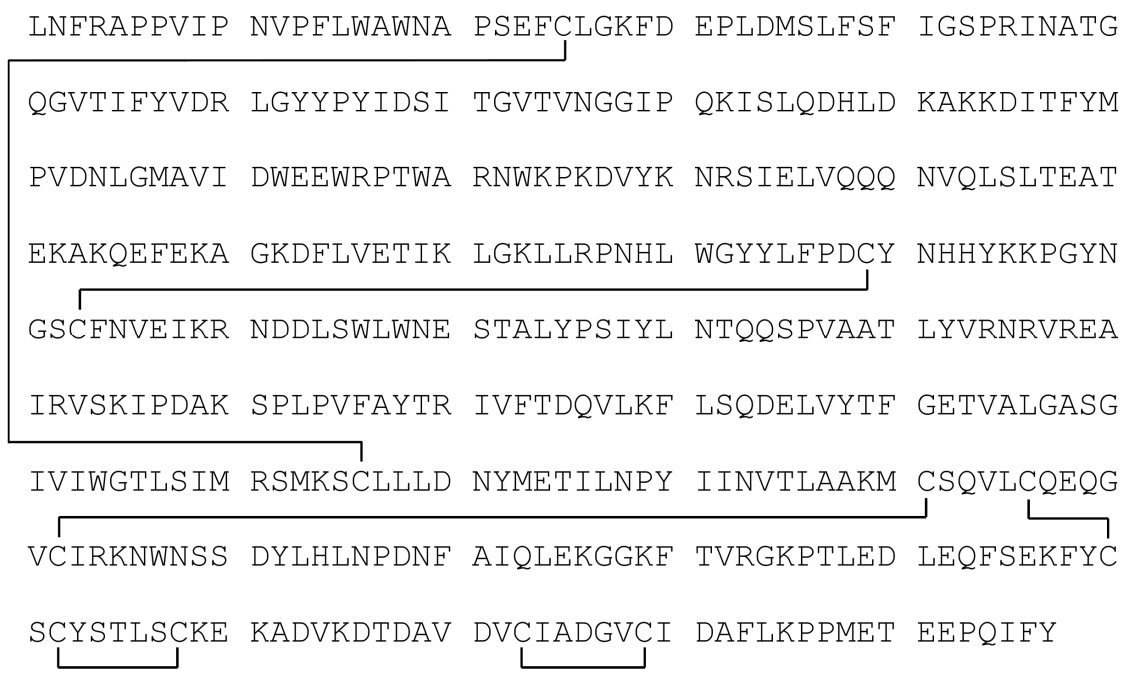
1.9.2.2　国際一般名（INN）

vorhyaluronidase alfa

（WHO Drug Information, Vol. 29 No. 1, 2015 Recommended INN: List 73, p. 120 に掲載）

1.9.2.3　構造式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

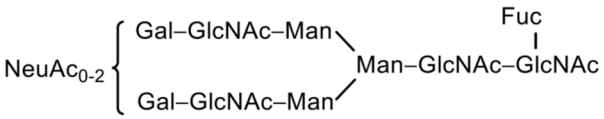


N47，N131，N200，N219，N333，N358，T440：糖鎖結合

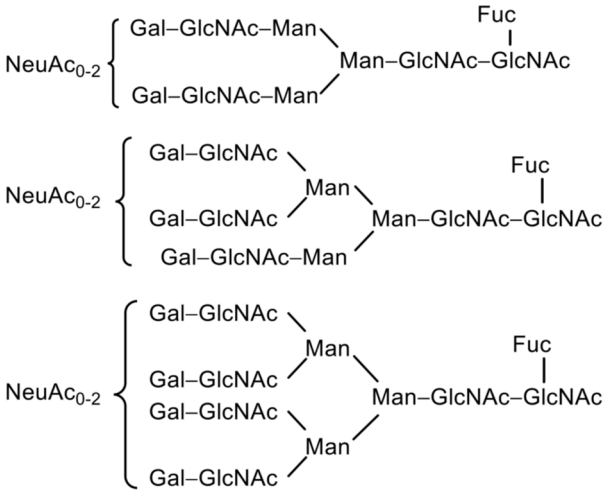
Q444～Y447，I445～Y447，F446～Y447，または Y447：部分的プロセシング

主な糖鎖の推定構造：

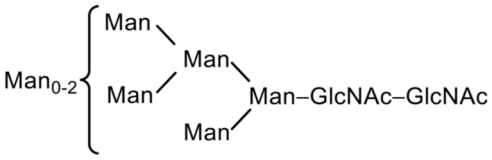
N47, N219



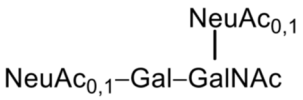
N131



N200, N333, N358



T440



$C_{2327}H_{3553}N_{589}O_{667}S_{20}$（タンパク質部分）