

処方情報のハイライト

これらのハイライトには、RYBREVANTを安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。RYBREVANTの処方情報をすべて見る。

RYBREVANT® (アミバンタマブ-vmjw) 注射、静注用 米国での初承認: 2021年

-----最近の主な変更-----

投与量と投与方法 (2.5)	09/2025
投与量と投与方法 (2.6)	11/2025
投与量と投与方法 (2.8)	02/2025
警告と注意 (5.1)	02/2025
警告と注意 (5.4)	11/2025

-----効能と使用方法-----

RYBREVANTは二重特異性EGF受容体指向性抗体およびMET受容体指向性抗体であり、以下の用途に適応される。

- FDA承認検査で検出された上皮成長因子受容体 (EGFR) のエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を有する局所進行性または転移性の非小細胞肺癌 (NSCLC) 成人患者のファーストライン治療として、ラゼルチニブとの併用で投与する。(1, 2.2)
- EGFRチロシキナーゼ阻害剤による治療中または治療後に病勢が進行した、EGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を有する局所進行性または転移性NSCLCの成人患者に対するカルボプラチンおよびペメトレキシドとの併用療法で投与する。(1, 2.2)
- FDA承認検査で検出されたEGFRエクソン20挿入変異を有する局所進行性または転移性NSCLCの成人患者のファーストライン治療として、カルボプラチンおよびペメトレキシドとの併用療法で投与する。(1, 2.2)
- FDA承認検査で検出されたEGFRエクソン20挿入変異を有し、プラチナ製剤をベースとする化学療法中または化学療法後に病勢が進行した局所進行性または転移性NSCLCの成人患者に対する単剤療法で投与する。(1, 2.2)

-----投与量と投与方法-----

- RYBREVANTの推奨用量はベースライン体重に基づいており、希釈後、点滴静注として投与する。(2.3, 2.4)
- 皮膚科的副作用のリスクを軽減するために、推奨される予防薬や併用薬を投与する。(2.6)
- 輸液関連反応のリスクを軽減するため、1週目と2週目は末梢ラインから投与する。(2.10)
- RYBREVANTをラゼルチニブと併用するか、RYBREVANTを単剤で5週間にわたり週1回投与する。初回投与は1週目の1日目と2日目に分割点滴し、その後7週目から2週間ごとに投与する。(2.3)
- RYBREVANTを化学療法と併用して4週間毎週投与する。初回投与は1週目の1日目と2日目に分割点滴として行い、その後7週目から3週間ごとに投与する。(2.4)
- RYBREVANTをラゼルチニブと併用投与する場合、静脈血栓塞栓症 (VTE) イベントリスク回避のための抗凝固薬予防投与を、治療開始後4か月間行う。(2.7)
- 表8および表9の注入速度に従い、希釈したRYBREVANTを静脈内に投与する。(2.9, 2.10)

体重 (ベースライン時)	投与量	推奨用量
RYBREVANTとラゼルチニブの併用またはRYBREVANT単剤投与		
80 kg未満	第1~5週 第7週以降	1,050 mg
80 kg以上	第1~5週 第7週以降	1,400 mg
RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキシドの併用療法		
80 kg未満	第1~4週 第7週以降	1,400 mg 1,750 mg
80 kg以上	第1~4週 第7週以降	1,750 mg 2,100 mg

処方情報全文: コンテンツ*

1 効能と使用方法

- EGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を有するNSCLCのファーストライン治療
- EGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を有する以前に治療を受けたNSCLC
- EGFRエクソン20挿入変異を有するNSCLCのファーストライン治療
- EGFRエクソン20挿入変異を有する以前に治療を受けたNSCLC

2 投与量と投与方法

- 重要な投与量情報
- 患者の選択
- ラゼルチニブとの併用またはRYBREVANT単剤投与時のRYBREVANTの推奨投与量 - 2週間ごとの投与
- NSCLC治療におけるカルボプラチンおよびペメトレキシドとの併用におけるRYBREVANTの推奨用量 - 3週間ごとの投与
- 輸液関連反応のリスクを減らすために推奨される前投薬

RYBREVANT® (アミバンタマブ-vmjw) 注射

-----剤形と強度-----

注射: 350 mg/7 ml (50 mg/ml) 溶液、単回投与用バイアル (3)

-----禁忌-----

なし (4)

-----警告と注意-----

- 輸液関連反応 (IRR): IRRの最初の兆候で点滴を中断する。重症度に応じて、点滴速度を下げるか、RYBREVANTを恒久的に中止する。(2.5, 2.8, 5.1)
- 間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎: ILDを示す症状が新たに現れたり悪化したりしないか監視する。ILD / 肺臓炎が疑われる患者には直ちにRYBREVANTを中止し、ILD / 肺臓炎が確認された場合には永久に中止すること。(2.8, 5.2)
- ラゼルチニブとの併用による静脈血栓塞栓症 (VTE) イベント: 治療開始後4か月間は予防的抗凝固療法が推奨される。VTEの徴候や症状を監視し、医学的に適切な治療を行う。重症度に応じてRYBREVANTとラゼルチニブを控える。抗凝固剤治療を開始したら、医療提供者の判断により、同じ用量でRYBREVANTおよびラゼルチニブを再開する。治療的抗凝固療法にもかかわらずVTEが再発した場合は、RYBREVANTを恒久的に中止し、ラゼルチニブを継続する。(2.7, 2.8, 5.3)
- 皮膚科領域の副作用: 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) やび瘡様皮膚炎を含む重篤な発疹を引き起こす可能性がある。治療開始時には、予防薬や併用薬が推奨される。重症度に応じて、RYBREVANTの投与を中断、減量、または投与を完全に中止すること。(2.6, 2.8, 5.4)
- 眼毒性: 目の症状が悪化した患者は速やかに眼科医に紹介すること。重症度に応じて、RYBREVANTの投与を中断、減量、または投与を完全に中止すること。(2.8, 5.5)
- 胚・胎児毒性: 胎児に害を及ぼす可能性がある。生殖能を有する女性には胎児への潜在的リスクと有効な避妊法を使用する必要があることを説明すること。(5.6, 8.1, 8.3)

-----副作用-----

RYBREVANTとラゼルチニブの併用

- 主な副作用 (20%以上) は、発疹、爪毒性、注入関連反応、筋骨格痛、口内炎、浮腫、静脈血栓塞栓症、知覚異常、倦怠感、下痢、便秘、COVID-19、出血、皮膚乾燥、食欲減退、掻痒、吐き気であった。(6.1)
- 最も一般的なグレード3または4の臨床検査値異常 (2%以上) は、アルブミン減少、ナトリウム減少、ALT増加、カリウム減少、ヘモグロビン減少、AST増加、GGT増加、マグネシウム増加であった。(6.1)

RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキシドの併用療法

- 主な副作用 (20%以上) は、発疹、爪毒性、注入関連反応、倦怠感、吐き気、口内炎、便秘、浮腫、筋骨格痛、嘔吐、COVID-19であった。(6.1)
- 最も一般的なグレード3または4の臨床検査値異常 (2%以上) は、好中球減少、白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、カリウム減少、ナトリウム減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ増加、およびアルブミン減少であった。(6.1)

RYBREVANT単剤投与

- 主な副作用 (20%以上) は、発疹、IRR、爪困炎、筋骨格痛、呼吸困難、吐き気、倦怠感、浮腫、口内炎、咳、便秘、嘔吐であった。(6.1)
- 最も一般的なグレード3または4の臨床検査値異常 (2%以上) は、リンパ球減少、アルブミン減少、リン酸減少、カリウム減少、アルカリホスファターゼ増加、グルコース増加、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ増加、およびナトリウム減少であった。(6.1)

副作用が疑われる旨を報告する場合は、ヤンセン・バイオテック社 (1-800-526-7736) またはFDA (1-800-FDA-1088またはwww.fda.gov/medwatch) に連絡されたい。

-----特定の集団における使用-----

授乳: 授乳しないよう助言すること。(8.2)

患者カウンセリング情報およびFDA承認の患者用の添付文書については17を参照のこと。

改訂: 2025年11月

- 皮膚副反応のリスクを軽減するための予防薬と併用薬
- RYBREVANTとラゼルチニブの併用: 静脈血栓塞栓イベントのリスクを減少させる併用薬
- 副作用に対する用量の変更
- 準備
- 管理
- 剤形と強度
- 禁忌
- 警告と注意
- 輸液関連反応
- 間質性肺疾患 / 肺臓炎
- RYBREVANTとラゼルチニブの併用による静脈血栓塞栓症 (VTE) イベント
- 皮膚科領域の副作用
- 眼毒性
- 胚・胎児毒性

- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験の経験
 - 6.2 市販後の経験
- 8 特定の集団における使用
 - 8.1 妊娠
 - 8.2 授乳
 - 8.3 生殖能を有する女性および男性
 - 8.4 小児に対する使用
 - 8.5 高齢者に対する使用
- 11 説明
- 12 臨床薬理学
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態
 - 12.6 免疫原性

- 13 非臨床毒性学
 - 13.1 発がん性、変異原性、生殖能の障害
- 14 臨床研究
 - 14.1 エクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を伴うNSCLCのファーストライン治療 - MARIPOSA
 - 14.2 EGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を有する以前に治療を受けたNSCLC患者 - MARIPOSA-2
 - 14.3 エクソン20挿入変異を有するNSCLCのファーストライン治療 - PAPILLON
 - 14.4 エクソン20挿入変異を有する以前に治療を受けたNSCLC - CHRYSALIS
- 16 供給方法/保管および取り扱い方法
- 17 患者カウンセリング情報

*処方情報全文から省略されたセクションまたはサブセクションは掲載されていない。

処方情報全文

1 効能と使用方法

1.1 EGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を有するNSCLCのファーストライン治療

RYBREVAは、ラゼルチニブとの併用で、FDA承認の検査によって上皮成長因子受容体 (EGFR) エクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異が検出される局所進行性または転移性非小細胞肺癌 (NSCLC) の成人患者のファーストライン治療に適応がある。[投与量と投与方法 (2.2) 参照]

1.2 EGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を有する以前に治療を受けたNSCLC

RYBREVAは、カルボプラチンおよびペメトレキセドとの併用で、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療中または治療後に病勢進行した、EGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を伴う局所進行性または転移性NSCLCの成人患者の治療に適応がある。[投与量と投与方法 (2.2) 参照]

1.3 EGFRエクソン20挿入変異を有するNSCLCのファーストライン治療

RYBREVAは、カルボプラチンおよびペメトレキセドとの併用で、FDA承認の検査によってEGFRエクソン20挿入変異が検出された局所進行性または転移性NSCLCの成人患者のファーストライン治療に適応がある。[投与量と投与方法 (2.2) 参照]

1.4 EGFRエクソン20挿入変異を有する以前に治療を受けたNSCLC

RYBREVAは、FDA承認の検査[投与量と投与方法 (2.2) 参照]によりEGFRエクソン20挿入変異が検出され、プラチナ製剤をベースとした化学療法中または化学療法後に病勢進行した局所進行性または転移性NSCLCの成人患者の治療に単剤として適応がある。

2 投与量と投与方法

2.1 重要な投与量情報

- 注入関連反応のリスクを軽減するため、推奨される[投与量と投与方法 (2.5) 参照]に従って、各RYBREVA点滴前に前投薬を行う。
- 注入関連反応のリスクを軽減するため、RYBREVAを1週目、1日目、2日目、および2週目に末梢ライン経由で投与する。[投与量と投与方法 (2.10) 参照]
- RYBREVAによる皮膚科的副作用のリスクと重症度を軽減するために、予防薬および併用薬が推奨される [投与量と投与方法 (2.6) 参照]。
- RYBREVAをラゼルチニブと併用投与する場合、静脈血栓塞栓症 (VTE) イベントのリスクを軽減するため、静脈血栓塞栓症 (VTE) イベント予防のための抗凝固薬予防投与を、治療開始後4か月間行う。[投与量と投与方法 (2.7) 参照]
- 希釈したRYBREVAを表8および表9の注入速度に従って静脈内投与し、初回投与量を1週目の1日目と2日目に分けて注入する。[投与量と投与方法 (2.10) 参照]
- RYBREVAをラゼルチニブと併用投与する場合は、RYBREVAの点滴の前であればいつでもラゼルチニブを経口投与する [投与量と投与方法 (2.10) 参照]。
- RYBREVAをカルボプラチンおよびペメトレキセドと併用する場合は、ペメトレキセドを最初に点滴し、カルボプラチンを次に点滴し、RYBREVAを最後に点滴する [投与量と投与方法 (2.10) 参照]。

2.2 患者の選択

FDAが承認した検査で検出された変異の有無に基づいて、RYBREVAによる治療を受ける患者を選択する。

表1: 患者の選択

効能	治療レジメン	検査の情報
EGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を有するNSCLCのファーストライン治療 [効能と使用方法 (1.1) 参照]	RYBREVAとラゼルチニブの併用	<ul style="list-style-type: none"> • 腫瘍または血漿検体。 • 検査は、初回診断からいつでも行うことができる。 • EGFR変異のステータスが確認されれば、検査を繰り返す必要はない。
EGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を有する前治療歴のある局所進行性または転移性NSCLC (EGFRチロシンキナーゼ阻害薬で病勢進行)。 [効能と使用方法 (1.2) 参照]	RYBREVAとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用療法	
EGFRエクソン20挿入変異を伴うNSCLCのファーストライン治療 [効能と使用方法 (1.3) 参照]	RYBREVAとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用療法	
EGFRエクソン20挿入変異を有する、以前に治療を受けた非小細胞肺癌 [効能と使用方法 (1.4) 参照]	RYBREVA単剤投与	

FDAが承認した検査に関する情報は、以下を参照のこと: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>。

2.3 ラゼルチニブとの併用またはRYBREVA単剤投与時のRYBREVAの推奨投与量 - 2週間ごとの投与

ベースライン体重に基づく、ラゼルチニブとの併用またはRYBREVA単剤投与の推奨用量は、表2に記載されている。病勢進行または許容できない毒性が認められるまで、RYBREVAを投与する。

表2: ラゼルチニブとの併用またはRYBREVA単剤投与の推奨投与スケジュール

体重(ベースライン時) ^a	推奨用量	投与スケジュール
80 kg未満	1,050 mg	1週目から5週目まで毎週 (計5回) 投与 <ul style="list-style-type: none"> • 1週目: 1日目と2日目に分割点滴 • 2~5週目: 1日目に注入 • 6週目: 投与なし 7週目以降2週間ごと
80 kg以上	1,400 mg	1週目から5週目まで毎週 (計5回) 投与 <ul style="list-style-type: none"> • 1週目: 1日目と2日目に分割点滴 • 2~5週目: 1日目に注入 • 6週目: 投与なし 7週目以降2週間ごと

^a その後体重が変化しても投与量の調整は必要ない。

RYBREVAとラゼルチニブの併用

投与順序

ラゼルチニブと併用投与する場合は、同日投与ではラゼルチニブ投与後であれば、RYBREVAの投与時間は任意である。ラゼルチニブの推奨用量については、ラゼルチニブの処方情報を参照のこと。病勢進行または許容できない毒性が認められるまで、RYBREVAをラゼルチニブと併用して投与する。

2.4 NSCLC治療におけるカルボプラチンおよびペメトレキセドとの併用におけるRYBREVA[®]の推奨用量 - 3週間ごとの投与

カルボプラチンおよびペメトレキセドとの併用で推奨されるRYBREVA[®]の投与量は、ベースラインの体重に基づいて、表3に記載されている。

表3:カルボプラチンおよびペメトレキセドと併用した場合のRYBREVA[®]の推奨投与量

体重(ベースライン時) ^a	推奨用量	投与スケジュール
80 kg未満	1,400 mg	1週目から4週目まで毎週(計4回)投与 <ul style="list-style-type: none"> 1週目:1日目と2日目に分割点滴 2~4週目:1日目に注入 5週目と6週目:投与なし
	1,750 mg	7週目以降3週間ごと
80 kg以上	1,750 mg	1週目から4週目まで毎週(計4回)投与 <ul style="list-style-type: none"> 1週目:1日目と2日目に分割点滴 2~4週目:1日目に注入 5週目と6週目:投与なし
	2,100 mg	7週目以降3週間ごと

^a その後体重が変化しても投与量の調整は必要ない。

カルボプラチンおよびペメトレキセドとの併用における推奨される投与順序およびレジメンを表4に示す。

表4:カルボプラチンおよびペメトレキセドと併用したRYBREVA[®]の投与順序およびレジメン

RYBREVA [®] とカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用療法		
レジメンは以下の順序で投与する:最初にペメトレキセド、2番目にカルボプラチン、最後にRYBREVA [®] 。		
薬剤	投与量	治療期間/時期
ペメトレキセド	ペメトレキセド500 mg/m ² 静注 完全な情報については、ペメトレキセド完全処方情報を参照のこと。	3週間ごと、病勢進行するか、容認できない毒性が出るまで続ける。
カルボプラチン	カルボプラチンAUC 5 静注 完全な情報については、カルボプラチン完全処方情報を参照のこと。	3週間ごと、12週間まで。
RYBREVA [®]	RYBREVA [®] の静脈内投与 表3参照。	3週間ごと、病勢進行するか、容認できない毒性が出るまで続ける。

2.5 輸液関連反応のリスクを減らすために推奨される前投薬

前投薬は表5のとおり行う。

長期投与と中断後は、再投与時に次の第1週第1日目の前投薬を再開する:デキサメタゾン、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェンの静脈内投与。

表5:前投薬

前投薬スケジュール	投薬と頻度	投与経路	RYBREVA [®] 投与前の時間枠
分割点滴による初回投与	デキサメタゾン 8 mg (または同等)	経口	48時間
第1週 - 2日目	1日2回		
分割点滴による初回投与	デキサメタゾン 8 mg (または同等)	経口	24時間
第1週 - 1日目	1日2回		

表5:前投薬(続き)

前投薬スケジュール	投薬と頻度	投与経路	RYBREVA [®] 投与前の時間枠
分割点滴による初回投与 第1週1日目	デキサメタゾン 8 mg (または同等) 1回分	経口	1時間
	デキサメタゾン 20 mg (または同等) 1回分	静脈注射	45分から60分
	ジフェンヒドラミン 25 mg~50 mg (または同等) 1回分	経口	30分から60分
分割点滴による初回投与 第1週2日目	アセトアミノフェン 650 mgから1,000 mg 1回分	静脈注射	15分から30分
	アセトアミノフェン 650 mgから1,000 mg 1回分	経口	30分から60分
	アセトアミノフェン 650 mgから1,000 mg 1回分	静脈注射	15分から30分
分割点滴による初回投与 第1週2日目	デキサメタゾン 10 mg (または同等) 1回分	静脈注射	45分から60分
	ジフェンヒドラミン 25 mg~50 mg (または同等) 1回分	経口	30分から60分
	ジフェンヒドラミン 25 mg~50 mg (または同等) 1回分	静脈注射	15分から30分
	アセトアミノフェン 650 mgから1,000 mg 1回分	経口	30分から60分
	アセトアミノフェン 650 mgから1,000 mg 1回分	静脈注射	15分から30分
	アセトアミノフェン 650 mgから1,000 mg 1回分	経口	30分から60分
その後のすべての注入	ジフェンヒドラミン 25 mg~50 mg (または同等) 1回分	経口	30分から60分
	ジフェンヒドラミン 25 mg~50 mg (または同等) 1回分	静脈注射	15分から30分
	アセトアミノフェン 650 mgから1,000 mg 1回分	経口	30分から60分
	アセトアミノフェン 650 mgから1,000 mg 1回分	静脈注射	15分から30分
その後のすべての注入	オプション: デキサメタゾン 10 mg (または同等) 1回分	静脈注射	45分から60分

2.6 皮膚副反応のリスクを軽減するための予防薬と併用薬

RYBREVA[®]による治療を開始する際には、皮膚科的副作用のリスクと重症度を軽減するために、予防薬や併用薬が推奨される[警告と注意(5.4)参照]。

- 治療開始12週間は、1日目から経口抗生物質(ドキシサイクリンまたはミノサイクリン、100 mgを1日2回経口投与)を投与する。
- 抗生物質の内服治療終了後、次の9か月間、頭皮に抗生物質のローション(クリンダマイシン1%を1日1回外用)を投与する。
- 顔および全身(頭皮を除く)に、ノンコメドジェニックの皮膚保湿剤(セラミドをベースとしたもの、または皮膚に長時間潤いを与え、乾燥剤を含まないその他の製剤)を塗布する。
- 1日1回、4%クロルヘキシジン溶液で手足を洗う。
- 患者には、投与中および投与後2か月間は日光への曝露を制限する。皮膚への副作用のリスクを軽減するため、防護服を着用し、広範囲のUVA/UVB日焼け止めを使用するよう患者に助言する。

2.7 RYBREVA[®]とラゼルチニブの併用:静脈血栓塞栓イベントのリスクを減少させる併用薬

RYBREVA[®]をラゼルチニブと併用して治療を開始する場合、治療開始後最初の4か月間は静脈血栓塞栓症(VTE)の発現リスクを軽減するために抗凝固予防薬を投与する。[警告と注意(5.3)参照] 治療開始後4か月間にVTEの徴候や症状がない場合は、医療従事者の判断で抗凝固薬による予防の中止を検討する。併用薬に関する情報については、ラゼルチニブの処方情報を参照のこと。

2.8 副作用に対する用量の変更

RYBREVA[®]の副作用に対する推奨減量を表6に示す。

表6: RYBREVANTの副作用による投与量減量

副作用が発現した用量	1回目の投与量の減量	2回目の投与量の減量	3回目の投与量の減量
1,050 mg	700 mg	350 mg	RYBREVANTの投与中止
1,400 mg	1,050 mg	700 mg	
1,750 mg	1,400 mg	1,050 mg	
2,100 mg	1,750 mg	1,400 mg	

RYBREVANTの推奨用量変更および副作用管理について、表7に示す。

表7: RYBREVANTの推奨用量変更および副作用管理

副作用	重大性	投与量の変更
輸液関連反応 (IRR) [警告と注意 (5.1) 参照]	グレード1~2	<ul style="list-style-type: none"> IRRが疑われる場合は、RYBREVANTの点滴を中断し、反応症状が消失するまで患者を監視する。 反応が発生した点滴速度の50%で点滴を再開する。 30分後に新たな症状がなければ、点滴速度を上げてよい。(表8および9参照) 副腎皮質ステロイドは、次回投与前の前投薬に含める(表5参照)。
	グレード3	<ul style="list-style-type: none"> RYBREVANT点滴を中断し、支持療法を行う薬剤を投与する。反応症状が消失するまで、患者を継続的に監視する。 反応が発生した点滴速度の50%で点滴を再開する。 30分後に新たな症状がなければ、点滴速度を上げてよい。(表8および9参照) 副腎皮質ステロイドは、次回投与前の前投薬に含める(表5参照)。グレード3が再発した場合は、RYBREVANTを永久に中止する。
	グレード4またはいずれかのグレードのアナフィラキシー/アナフィラキシー性反応	<ul style="list-style-type: none"> RYBREVANTを永久に中止する。
間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎 [警告と注意 (5.2) 参照]	グレード不問	<ul style="list-style-type: none"> ILD / 肺臓炎が疑われる場合は、RYBREVANTを中止する。 ILD / 肺臓炎が確認された場合は、RYBREVANTを永久に中止する。
静脈血栓塞栓性 (VTE) 事象 [ラゼルチニブとの併用に適用、警告と注意 (5.3) 参照]	グレード2または3	<ul style="list-style-type: none"> RYBREVANTとラゼルチニブを控える。 臨床的適応に応じて抗凝固療法を行う。 抗凝固剤治療を開始したら、医療提供者の判断により、同じ用量レベルでRYBREVANTおよびラゼルチニブを再開する。
	グレード4または治療レベルの抗凝固療法にもかかわらず、再発するグレード2または3	<ul style="list-style-type: none"> ラゼルチニブの投与を中止し、RYBREVANTの投与を永久に中止する。 臨床的適応に応じて抗凝固療法を行う。 抗凝固療法が開始されたら、医療提供者の判断により、同じ用量レベルでラゼルチニブによる治療を継続する。

表7: RYBREVANTの推奨用量変更および副作用管理 (続き)

副作用	重大性	投与量の変更
皮膚科領域の副作用 (ざ瘡様皮膚炎、皮膚掻痒症、皮膚乾燥症を含む) [警告と注意 (5.4) 参照]	グレード1またはグレード2	<ul style="list-style-type: none"> 支持療法を開始する。 2週間後に再評価する。発疹が改善しない場合は、減量を検討する。
	グレード3	<ul style="list-style-type: none"> RYBREVANTの投与を中止し、臨床的に必要な場合は支持療法を開始する。 グレード2以下に回復したら、RYBREVANTを減量して再開する。 2週間以内に改善がみられない場合は、治療を永久に中止する。
	グレード4または重度の水疱性、水疱形成または剥離性皮膚状態 (中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) を含む)	<ul style="list-style-type: none"> RYBREVANTを永久に中止する。
その他の副作用 [副作用 (6.1) 参照]	グレード3	<ul style="list-style-type: none"> グレード1以下またはベースラインまで回復するまで、RYBREVANTを差し控える。 1週間以内に回復すれば、同じ用量で再開する。 1週間後、4週間以内に回復した場合は、減量して再開する。 4週間以内に回復しない場合は永久に中止する。
	グレード4	<ul style="list-style-type: none"> グレード1以下またはベースラインまで回復するまで、RYBREVANTを差し控える。 4週間以内に回復した場合は、減量して再開する。 4週間以内に回復しない場合は永久に中止する。 グレード4の反応が再発した場合は、永久に投与を中止する。

RYBREVANTとラゼルチニブの併用による副作用に対する推奨用量変更
RYBREVANTをラゼルチニブと併用投与する場合、治療を差し控え、解決した後には減量を必要とする副作用があれば、まずRYBREVANTを減量する。
ラゼルチニブの投与量の変更に関する情報については、ラゼルチニブの処方情報を参照のこと。

RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用による副作用に対する推奨用量変更

RYBREVANTをカルボプラチンおよびペメトレキセドと併用する場合、1つまたは複数の薬剤の投与量を変更する。表7に示すように、RYBREVANTを中止するか、差し控えること。投与量と投与方法の変更に関する追加情報については、カルボプラチンおよびペメトレキセドの処方情報を参照のこと。

2.9 準備

投与前に希釈し、点滴用に調製する。

- RYBREVANT溶液が無色から淡黄色であることを確認する。非経口薬製品は、溶液および容器が許す限り、投与前に粒子状物質および変色がないか目視で検査すべきである。変色や目に見える粒子がある場合は使用しないこと。
- 患者のベースライン体重に基づき、必要な投与量と必要なRYBREVANTバイアル数を決定する [投与量と投与方法 (2.3, 2.4) 参照]。RYBREVANTの各バイアルには、350 mgのアミバンタマブ-vmjwが含まれている。
- 250 mlの輸液バッグから、5%ブドウ糖注射液または0.9%塩化ナトリウム注射液を、添加するRYBREVANTの容量と同量抜き取り、廃棄する (すなわち、各RYBREVANTバイアルについて、輸液バッグから7 mlの希釈液を廃棄する)。ポリ塩化ビニル (PVC)、ポリプロピレン (PP)、ポリエチレン (PE)、ポリオレフィンブレンド (PP+PE) 製の輸液バッグのみを使用すること。
- 各バイアルからRYBREVANTを7 ml抜き取り、輸液バッグに加える。輸液バッグ内の最終容量は250 mlとする。バイアルに残った未使用分は廃棄すること。
- 袋をゆっくりと反転させて溶液を混ぜる。振らないこと。
- 希釈した溶液は、室温15°C~25°Cで10時間以内 (輸液時間を含む) に投与すること。

2.10 管理

- 希釈したRYBREVANT溶液 [投与量と投与方法 (2.9) 参照] を、流量調整器を装着し、インラインの滅菌済み、非ピロジェニック、低タンパク質結合性ポリエーテルスルホン (PES) フィルター (孔径0.2マイクロメートル) を使用した点滴静注により投与する。
- 投与セットは、ポリウレタン (PU)、ポリブタジエン (PBD)、PVC、PP、PEのいずれかで作られていなければならない。

RYBREVANT® (アミバンタマブ-vmjw) 注射

- フィルター付き投与セットは、RYBREVANT輸液を開始する前に、5%ブドウ糖注射液または0.9%塩化ナトリウム注射液でプライムしなければならない。
- RYBREVANTを他の薬剤と同じ点滴ラインで併用しないこと。

RYBREVANTとラゼルチニブの併用またはRYBREVANT単剤投与

- RYBREVANTは、表8の注入速度に従って、疾患進行または許容できない毒性が認められるまで、2週間ごとに単剤注入として静脈内投与する。
- 初回治療中の輸液関連反応のリスクを軽減するため、第1週と第2週は末梢ラインからRYBREVANTを投与すること。[警告と注意 (5.1) 参照]。
- その後数週間は、中心静脈からRYBREVANTを投与することができる。
- 初回点滴の際には、点滴関連反応が発生した場合に点滴時間を延長する可能性を考慮し、できるだけ投与時間に近い時間帯にRYBREVANTを準備すること。
- ラゼルチニブと併用投与する場合は、同日投与ではラゼルチニブ投与後であれば、RYBREVANTの投与時間は任意である。

表8: ラゼルチニブとの併用または単剤としてのRYBREVANTの注入速度

体重80 kg未満			
週	投与量 (250 ml袋あたり)	初期注入速度 (ml/hr)	その後の注入速度 [†] (ml/hr)
第1週 (分割投与と注射)			
第1週1日目	350 mg	50	75
第1週2日目	700 mg	50	75
第2週	1,050 mg	85	
第3週	1,050 mg	125	
第4週	1,050 mg	125	
第5週	1,050 mg	125	
第6週	用量なし		
第7週以降2週ごと	1,050 mg	125	
体重80 kg以上			
週	投与量 (250 ml袋あたり)	初期注入速度 (ml/hr)	その後の注入速度 [†] (ml/hr)
第1週 (分割投与と注射)			
第1週1日目	350 mg	50	75
第1週2日目	1,050 mg	35	50
第2週	1,400 mg	65	
第3週	1,400 mg	85	
第4週	1,400 mg	125	
第5週	1,400 mg	125	
第6週	用量なし		
第7週以降2週ごと	1,400 mg	125	

[†] 輸液関連反応がない場合は、患者の忍容性に基づいて、最初の輸液速度を2時間後の輸液速度まで上げる。総注入時間は、1日目は約4~6時間、2日目は約6~8時間である。その後の点滴時間は約2時間である。

RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用療法

- RYBREVANTをカルボプラチンおよびペメトレキセドと併用し、表9の注入速度に従い、病勢進行または許容できない毒性が発現するまで3週間ごとに静脈内投与する。
- 初回治療中の輸液関連反応のリスクを軽減するため、第1週と第2週は末梢ラインからRYBREVANTを投与すること。[警告と注意 (5.1) 参照]
- その後数週間は、中心静脈からRYBREVANTを投与することができる。
- 初回点滴の際には、点滴関連反応が発生した場合に点滴時間を延長する可能性を考慮し、できるだけ投与時間に近い時間帯にRYBREVANTを準備すること。
- ペメトレキセドの点滴を最初に行い、カルボプラチンの点滴を次にを行い、RYBREVANTの点滴を最後に行う。

RYBREVANT® (アミバンタマブ-vmjw) 注射

表9: NSCLC治療におけるカルボプラチンおよびペメトレキセドとの併用におけるRYBREVANTの注入速度

体重80 kg未満			
週	投与量 (250 ml袋あたり)	初期注入速度 (ml/hr)	その後の注入速度 [†] (ml/hr)
第1週 (分割投与と注射)			
第1週1日目	350 mg	50	75
第1週2日目	1,050 mg	33	50
第2週	1,400 mg	65	
第3週	1,400 mg	85	
第4週	1,400 mg	125	
第5週と第6週	用量なし		
第7週以降3週ごと	1,750 mg	125	
体重80 kg以上			
週	投与量 (250 ml袋あたり)	初期注入速度 (ml/hr)	その後の注入速度 [†] (ml/hr)
第1週 (分割投与と注射)			
第1週1日目	350 mg	50	75
第1週2日目	1,400 mg	25	50
第2週	1,750 mg	65	
第3週	1,750 mg	85	
第4週	1,750 mg	125	
第5週と第6週	用量なし		
第7週以降3週ごと	2,100 mg	125	

[†] 輸液関連反応がない場合は、患者の忍容性に基づいて、最初の輸液速度を2時間後の輸液速度まで上げる。総注入時間は、1日目は約4~6時間、2日目は約6~8時間である。その後の点滴時間は約2時間である。

3 剤形と強度

注射: 単回投与用バイアルに350 mg/7 ml (50 mg/ml) の無色から淡黄色の溶液が入っている。

4 禁忌

なし。

5 警告と注意

5.1 輸液関連反応

IRRの徴候および症状には、呼吸困難、顔面紅潮、発熱、悪寒、吐き気、胸部不快感、血圧低下、および嘔吐が含まれる。IRR発症までの時間の中央値は約1時間である。

RYBREVANTとラゼルチニブ

RYBREVANTとラゼルチニブの併用は、輸液関連反応を引き起こす可能性がある。MARIPOSA[副作用 (6.1) 参照] では、IRRはラゼルチニブとの併用でRYBREVANTを投与した患者の63%に発現し、その中にはグレード3が5%に、グレード4が1%の患者にみられた。IRRによる輸液変更の発生率は54%であり、RYBREVANTの用量減少につながるIRRは0.7%の患者で発現した。RYBREVANTとラゼルチニブの併用投与を受けた患者の4.5%に、RYBREVANTの永続的な投与中止につながる注入関連反応が発現した。

RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセド

プールされた安全性集団[副作用 (6.1) 参照]に基づき、RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用療法を受けた患者の50%にIRRが発現し、これにはグレード3 (3.2%) の副作用が含まれる。IRRによる輸液変更の発生率は46%であり、2.8%の患者がIRRによりRYBREVANTを永久に中止した。

RYBREVANT単剤投与

CHRYSLIS[副作用 (6.1) 参照]において、IRRはRYBREVANTを単剤で投与した患者の66%に発現した。1週目の1日目に治療を受けた患者のうち、65%がIRRを経験した。IRRの発生率は、2日目の輸液で3.4%、2日目の輸液で0.4%、それ以降の輸液で累積1.1%であった。報告されたIRRのうち、97%がグレード1~2、グレード3が2.2%、グレード4が0.4%であった。発現までの時間中央値は、点滴開始後1時間 (範囲0.1~18時間) であった。IRRによる輸液変更の発生率は62%であり、1.3%の患者がIRRによりRYBREVANTを永久に中止した。

抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬、グルココルチコイドで前処置を行い、推奨される[投与量と投与方法 (2.5) 参照]に従ってRYBREVANTを点滴する。注入関連反応のリスクを軽減するため、RYBREVANTを1週目および2週目に末梢ライン経由で投与する。[投与量と投与方法 (2.10) 参照]。

心臓呼吸器と臓器が利用できる環境で、RYBREVANT注入中に注入反応の徴候や症状がないか患者を監視する。IRRが疑われる場合は点滴を中断する。重症度に応じて、点滴速度を下げるか、RYBREVANTを永久に中止する。[投与量と投与方法 (2.8) 参照]。アナフィラキシー反応が起きた場合は、RYBREVANTを永久に中止すること。

5.2 間質性肺疾患/肺臓炎

RYBREVANTは重篤で致死的な間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎を引き起こす可能性がある。

RYBREVANTとラゼルチニブ

MARIPOSA[副作用 (6.1) 参照]では、ILD / 肺臓炎はラゼルチニブとの併用でRYBREVANTを投与した患者の3.1%に発現し、その中にはグレード3が1%、グレード4が0.2%の患者にみられた。致死的なILD / 肺臓炎の症例が1例あり、ILD / 肺臓炎のため2.9%の患者がRYBREVANTおよびラゼルチニブを永久に中止した。[副作用 (6.1) 参照]

RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセド

安全性に関する統合解析対象集団[副作用 (6.1) 参照]に基づくと、カルボプラチンおよびペメトレキセドとの併用でRYBREVANTを投与された患者の2.1%にILD / 肺臓炎が発現し、患者の1.8%にグレード3のILD / 肺臓炎が発現した。2.1%がILD / 肺臓炎のためRYBREVANTを中止した。

RYBREVANT単剤投与

CHRYSALIS[副作用 (6.1) 参照]において、ILD / 肺臓炎はRYBREVANTを単剤で投与された患者の3.3%に発現し、グレード3のILD / 肺臓炎を経験した患者は0.7%であった。患者3例 (1%) はILD / 肺臓炎のためRYBREVANTの投与を永久に中止した。

ILD / 肺臓炎を示す新たな症状や悪化した症状 (呼吸困難、咳、発熱など) について患者を監視する。ILD / 肺臓炎が疑われる患者には直ちにRYBREVANTを中止し、ILD / 肺臓炎が確認された場合には永久に中止すること。[投与量と投与方法 (2.8) 参照]

5.3 RYBREVANTとラゼルチニブの併用による静脈血栓塞栓症 (VTE) イベント

RYBREVANTとラゼルチニブの併用は、深部静脈血栓症や肺塞栓症を含む重篤で致死的な静脈血栓塞栓症 (VTE) を引き起こす可能性がある。これらのイベントの大部分は、治療開始後4か月間に発現した。[副作用 (6.1) 参照]

MARIPOSA[副作用 (6.1) 参照]では、VTEはラゼルチニブとの併用でRYBREVANTを投与した患者の36%に発現し、その中にはグレード3が10%、グレード4が0.5%の患者にみられた。抗凝固療法を受けていた患者の1.2% (n=5) に試験期間中にVTEが発現した。致死的なVTE症例は2例 (0.5%) であり、患者の9%にVTEが発現してRYBREVANTの投与を中断し、患者の1%にVTEが発現してRYBREVANTの投与量を減量し、患者の3.1%にVTEが発現してRYBREVANTの投与を永久に中止した。VTE発現時までの期間中央値は84日であった (範囲: 6から777日)。治療開始後最初の4か月間は予防的抗凝固療法を行う [投与量と投与方法 (2.7) 参照]。ビタミンK拮抗薬の使用は推奨されない。VTEイベントの徴候や症状を監視し、医学的に適切な治療を行う。

重症度に応じてRYBREVANTとラゼルチニブを控える。[投与量と投与方法 (2.8) 参照]。抗凝固剤治療が開始されたら、医療提供者の判断により、同じ用量レベルでRYBREVANTおよびラゼルチニブを再開する。抗凝固療法にもかかわらずVTEが再発した場合は、RYBREVANTを永久に中止すること。医療提供者の判断により、ラゼルチニブで治療を継続できる。[投与量と投与方法 (2.8) 参照]。ラゼルチニブの推奨用量の用量変更については、ラゼルチニブの処方情報を参照のこと。

5.4 皮膚科領域の副作用

RYBREVANTは、中毒性表皮壊死融解症 (TEN)、ざ瘡様皮膚炎、掻痒、皮膚乾燥などの重度の発疹を引き起こす可能性がある。

RYBREVANTとラゼルチニブ

MARIPOSA[副作用 (6.1) 参照]では、発疹はラゼルチニブとの併用でRYBREVANTを投与した患者の86%に発現し、その中にはグレード3が26%の患者にみられた。発疹発現時までの期間中央値は14日であった (範囲: 1~556日)。RYBREVANTの投与中止につながる発疹は患者の37%、RYBREVANTの減量につながる発疹は患者の23%、RYBREVANTの永続的な投与中止につながる発疹は患者の5%に発生した。

RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセド

プールされた安全性集団[副作用 (6.1) 参照]に基づき、RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用療法を受けた患者の82%に発疹が発現し、これにはグレード3 (15%) の副作用が含まれた。減量につながる発疹が患者の14%に発現し、2.5%がRYBREVANTを永久に中止し、3.1%がペメトレキセドを中止した。

RYBREVANT単剤投与

CHRYSALIS[副作用 (6.1) 参照]では、RYBREVANTを単剤で投与された患者の74%に発疹がみられ、そのうちグレード3の発疹は患者の3.3%にみられた。発疹発現時までの期間中央値は14日であった (範囲: 1~276日)。減量につながる発疹が患者の5%に発現し、発疹のためRYBREVANTを永久に中止した患者は0.7%であった。[副作用 (6.1) 参照]

RYBREVANT単剤で治療を受けた患者1例 (0.3%) に中毒性表皮壊死症 (TEN) が発現した。

RYBREVANTによる治療を開始する際には、皮膚科的副作用のリスクと重症度を軽減するために、予防薬や併用薬が推奨される [投与量と投与方法 (2.6) 参照]。患者には、RYBREVANT投与中および投与後2か月間は日光への曝露を制限するように指導する。防護服を着用し、広範囲のUVA / UVB日焼け止めを使用するように患者に助言する。

皮膚反応が発現した場合は、局所コルチステロイドや局所または経口抗生物質などの支持療法を施す。グレード3の反応に対しては、経口ステロイドを追加し、皮膚科受診を考慮する。重度の発疹、非典型的な外観または分布、または2週間以内に改善しない患者を速やかに皮膚科医に紹介する。重症度に応じてRYBREVANTの投与を中断、減量、または完全に中止する [投与量と投与方法 (2.8) 参照]。

5.5 眼毒性

RYBREVANTは、角膜炎、眼瞼炎、ドライアイ症状、結膜充血、かすみ目、視力障害、眼のかゆみ、眼掻痒症、ぶどう膜炎などの眼毒性を引き起こす可能性がある。

RYBREVANTとラゼルチニブ

MARIPOSA[副作用 (6.1) 参照]では、眼毒性はラゼルチニブとの併用でRYBREVANTを投与した患者の16%に発現し、その中にはグレード3または4が0.7%の患者にみられた。重症度に応じてRYBREVANTの投与を中断、減量、または完全に中止し、ラゼルチニブの投与を継続する。[投与量と投与方法 (2.8) 参照]

RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセド

プールされた安全性集団[副作用 (6.1) 参照]に基づき、RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用療法を受けた患者の16%に眼毒性が発現した。すべてのイベントはグレード1または2であった。

RYBREVANT単剤投与

CHRYSALIS[副作用 (6.1) 参照]において、RYBREVANTを投与された患者の0.7%に角膜炎が、0.3%にぶどう膜炎が発現した。すべてのイベントはグレード1~2であった。

目の症状が新しい場合や、悪化した患者を速やかに眼科医に紹介する。重症度に応じてRYBREVANTの投与を中断、減量、または完全に中止する [投与量と投与方法 (2.8) 参照]。

5.6 胚・胎児毒性

その作用機序と動物モデルから得られた結果に基づき、RYBREVANTを妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。その他のEGFR阻害剤分子を妊娠動物に投与した結果、胚・胎児の発育障害、胚致死、流産の発生率が増加した。生殖能を有する女性に対し、胎児への潜在的リスクについて助言すること。生殖能を有する女性には、治療中およびRYBREVANTの最終投与後3か月間は、効果的な避妊を行うよう助言すること。[特定の集団における使用 (8.1, 8.3)]。

6 副作用

以下の副作用については、添付文書の別の箇所で説明されている：

- 輸液関連反応 (IRR) [警告と注意 (5.1) 参照]
- 間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎 [警告と注意 (5.2) 参照]
- 静脈血栓塞栓症イベント [警告と注意 (5.3) 参照]
- 皮膚の副作用 [警告と注意 (5.4) 参照]
- 眼毒性 [警告と注意 (5.5) 参照]

6.1 臨床試験の経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある医薬品の臨床試験で観察された副作用発現率を別の医薬品の臨床試験で観察された発現率と直接比較することはできず、実際に観察された発現率を反映していない可能性がある。

RYBREVANTとラゼルチニブの併用

警告と注意に記載されたデータは、EGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を有する腫瘍を有する前治療歴のない局所進行性または転移性NSCLC患者421例を対象としたMARIPOSA試験における、ラゼルチニブとの併用に対するRYBREVANTの曝露を反映したものである。[臨床試験 (14.1) 参照] 患者は4週間、週1回1,050 mg (体重80 kg未満の患者) または1,400 mg (体重80 kg以上の患者) をRYBREVANTで静脈内投与され、その後5週間から2週間ごとに、ラゼルチニブ240 mg (経口) と併用し、1日1回、病勢進行または許容できない毒性が認められるまで投与された。RYBREVANTとラゼルチニブの併用投与を受けた患者421例のうち、73%が6か月以上、59%が1年以上曝露された。主な副作用 (20%以上) は、発疹、爪毒性、注入関連反応、筋骨格痛、口内炎、浮腫、静脈血栓塞栓症、知覚異常、倦怠感、下痢、便秘、COVID-19、出血、皮膚乾燥、食欲減退、掻痒、吐き気であった。最も一般的なグレード3または4の臨床検査値異常 (2%以上) は、アルブミン減少、ALT増加、ナトリウム減少、ヘモグロビン減少、AST増加、GGT増加、およびマグネシウム増加であった。

RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用療法

警告と注意に記載されたプールされた安全性集団は、2つの試験で患者281例を対象にカルボプラチンおよびペメトレキセドとの併用に対するRYBREVANTの曝露も反映している：

- MARIPOSA-2[臨床試験 (14.2) 参照]EGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を有し、オシメルチニブによる治療中または治療後に病勢が進行した、治療歴のある局所進行性または転移性NSCLC患者130例を対象とした。
- PAPIILLON[臨床試験 (14.3) 参照]EGFRエクソン20挿入変異を有する、前治療歴のない局所進行性または転移性NSCLC患者151例を対象とした。

患者には、4週目まで週1回、1,400 mg (80 kg未満の患者) または1,750 mg (80 kg以上の患者) を、その後3週ごとに1,750 mg (80 kg未満の患者) または2,100 mg (体重80 kg以上の患者) を7週目から投与し、病勢進行または許容できない毒性が認められるまで、カルボプラチン (曲線下面積: AUC 5) を3週に1回、最大12週間、ペメトレキセド (500 mg/m²) を3週に1回、病勢進行または許容できない毒性が認められるまで併用する。カルボプラチンおよびペメトレキセドとの併用でRYBREVA[®]を投与された患者281例のうち、65%は6か月以上、24%は1年を超えて投与された。安全性対象集団において、最もよくみられた (20%以上) 副作用は、発疹、爪毒性、注入関連反応、倦怠感、吐き気、口内炎、便秘、浮腫、食欲減退、筋骨格痛、嘔吐、およびCOVID-19であった。最も一般的なグレード3から4の臨床検査値異常 (2%以上) は、好中球減少、白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン減少、カリウム減少、ナトリウム減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ増加、およびアルブミン減少であった。

RYBREVA[®]単剤投与

警告と注意に記載されたデータは、局所進行性または転移性NSCLC患者302例を対象としたCHRYSA[®]LIS [臨床試験 (14.4) 参照]におけるRYBREVA[®]単剤投与時の曝露も反映している。患者は、RYBREVA[®]を1,050 mg (ベースライン体重80 kg未満の患者) または1,400 mg (ベースライン体重80 kg以上の患者) を週1回4週間投与され、その後は病勢進行または許容できない毒性が認められるまで2週間ごとに投与された。RYBREVA[®]を単剤投与された患者302例のうち、36%は6か月以上、12%は1年を超えて投与された。安全性対象集団において、最もよくみられた (20%以上) 副作用は、発疹、注入関連反応、爪毒性、筋骨格痛、呼吸困難、吐き気、浮腫、咳、倦怠感、口内炎、便秘、嘔吐、搔痒であった。最も一般的なグレード3または4の臨床検査値異常 (2%以上) は、ガンマグルタミルトランスフェラーゼの増加、ナトリウムの減少、カリウムの減少、およびアルカリホスファターゼの増加であった。

エクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を伴うNSCLCのファーストライン治療

以下に記載する安全性データは、MARIPOSA遺伝子のEGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を有する未治療の局所進行性または転移性NSCLC患者421例を対象に、RYBREVA[®]とラゼルチニブの併用療法を行った際の曝露を反映している。 [臨床試験 (14.1) 参照] 患者は4週間、週1回1,050 mg (体重80 kg未満の患者) または1,400 mg (体重80 kg以上の患者) をRYBREVA[®]で静脈内投与され、その後5週目から2週間ごとに、ラゼルチニブ240 mg (経口) と併用し、1日1回投与された。ラゼルチニブとの併用でRYBREVA[®]を投与された421例の患者のうち、73%は6か月以上RYBREVA[®]を投与され、59%は1年を超えてRYBREVA[®]を投与された。

RYBREVA[®]とラゼルチニブとの併用投与を受けた患者の年齢中央値は64歳 (範囲: 25~88歳) であり、64%が女性、59%がアジア人、38%が白人、1.7%がアメリカン・インディアンまたはアラスカ・ネイティブ、0.7%が黒人またはアフリカ系アメリカ人、1%が不明またはその他の人種、13%がヒスパニックまたはラテン系、67%がEastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンスステータス (PS) 1、33%がECOG PS 0、60%がEGFRエクソン19欠失、40%がEGFRエクソン21 L858R置換変異であった。

重篤な副作用は、RYBREVA[®]とラゼルチニブの併用投与を受けた患者の49%に発現した。患者の2%以上に発現した重篤な副作用は、VTE (11%)、肺炎 (4%)、発疹、ILD/肺臓炎 (各2.9%)、COVID-19 (2.4%)、胸水、輸液関連反応 (各2.1%) であった。致死的な副作用は、RYBREVA[®]とラゼルチニブの併用療法を受けた患者の7%に発現した。その原因は、特定不能の死亡 (1.2%)、敗血症および呼吸不全 (各1%)、肺炎、心筋梗塞および突然死 (各0.7%)、脳梗塞、肺塞栓症 (PE)、COVID-19感染 (各0.5%)、ILD/肺臓炎、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、心肺停止 (各0.2%) であった。

副作用によるRYBREVA[®]の永久投与中止は34%の患者で発生した。1%以上の患者で永久に投与中止に至った副作用には、発疹、輸液関連反応、爪毒性、VTE、ILD/肺臓炎、肺炎、浮腫、低アルブミン血症、倦怠感、知覚異常、呼吸困難が含まれる。

副作用によるRYBREVA[®]の投与中断は88%の患者で発生した。患者の5%以上で投与中断を必要とした副作用は、輸液関連反応、発疹、爪毒性、COVID-19、VTE、ALT上昇、浮腫、低アルブミン血症であった。

副作用によるRYBREVA[®]の投与量の減量は46%の患者で発生した。5%以上の患者で減量を必要とした副作用は発疹と爪毒性であった。

主な副作用 (発生率20%以上) は、発疹、爪毒性、注入関連反応、筋骨格痛、口内炎、浮腫、VTE、知覚異常、倦怠感、下痢、便秘、COVID-19、出血、皮膚乾燥、食欲減退、搔痒、吐き気であった。最も一般的なグレード3または4の臨床検査値異常 (発生率2%以上) は、アルブミン減少、ナトリウム減少、ALT増加、カリウム減少、ヘモグロビン減少、AST増加、GGT増加、マグネシウム増加であった。

表10はMARIPOSAにおける副作用 (発生率10%以上) をまとめたものである。

表10: MARIPOSAのエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を有するNSCLC患者における副作用 (発生率10%以上)

副作用	RYBREVA [®] とラゼルチニブの併用 (N=421)		オシメルチニブ (N=428)	
	全グレード (%)	グレード3または4 (%)	全グレード (%)	グレード3または4 (%)
皮膚・皮下組織障害				
発疹*	86	26	48	1.2
爪毒性*	71	11	34	0.7
皮膚乾燥*	25	1	18	0.2
搔痒	24	0.5	17	0.2
傷害、中毒、処置合併症				
輸液関連反応 ⁺	63	6	0	0
筋骨格系障害および結合組織障害				
筋骨格痛*	47	2.1	39	1.9
胃腸障害				
口内炎*	43	2.4	27	0.5
下痢*	31	2.6	45	0.9
便秘	29	0	13	0
吐き気	21	1.2	14	0.2
嘔吐	12	0.5	5	0
腹痛*	11	0	10	0
痔	10	0.2	2.1	0.2
一般的な疾患と投与部位の状態				
浮腫*	43	2.6	8	0
倦怠感*	32	3.8	20	1.9
発熱	12	0	9	0
血管障害				
静脈血栓塞栓症*	36	11	8	2.8
出血*	25	1	13	1.2
神経系障害				
知覚異常*	35	1.7	10	0.2
めまい*	14	0	10	0
頭痛*	13	0.2	13	0
感染症および伝染病				
COVID-19	26	1.7	24	1.4
結膜炎	11	0.2	1.6	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	24	1	18	1.4
呼吸器、胸郭、縦隔疾患				
咳*	19	0	23	0
呼吸困難*	14	1.7	17	3.5
眼疾患				
眼毒性*	16	0.7	7	0
精神科障害				
不眠症	10	0	11	0

* グループ化された用語

⁺ RYBREVA[®]にのみ適用

RYBREVA[®]とラゼルチニブの併用投与を受けた患者の10%未満において臨床的に関連性のある副作用には、皮膚潰瘍およびILD/肺臓炎などがあつた。

表11はMARIPOSAにおける臨床検査値異常をまとめたものである。

表11: MARIPOSA¹でのEGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を有するNSCLC患者における、ベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常 (発生率20%以上)

臨床検査異常	RYBREVANTとラゼルチニブの併用 (N=421)		オシメルチニブ (N=428)	
	全グレード (%)	グレード3または4 (%)	全グレード (%)	グレード3または4 (%)
ケミストリー				
アルブミン減少	89	8	22	0.2
ALT上昇	65	7	29	2.6
AST上昇	52	3.8	36	1.9
アルカリ性ホスファターゼ増加	45	0.5	15	0.5
カルシウム減少 (補正後)	41	1.4	27	0.7
GGT上昇	39	2.6	24	1.9
ナトリウム減少	38	7	35	5
カリウム減少	30	5	15	1.2
クレアチニン増加	26	0.7	35	0.7
マグネシウム減少	25	0.7	10	0.2
マグネシウム増加	12	2.6	20	4.8
血液学的検査				
血小板数減少	52	0.7	57	1.4
ヘモグロビン減少	47	3.8	56	1.9
白血球減少	38	1	66	0.7
好中球減少	15	1.4	33	1.4

* 率を計算するために使用される分母は、特定の臨床検査のベースライン値と少なくとも1つの治療後の値を持つ患者の数である。

EGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を伴う、以前に治療を受けた非小細胞肺癌 (NSCLC)

以下に記載する安全性データは、カルボプラチンおよびペメトレキセドとの併用におけるRYBREVANTの曝露を反映したもので、MARIPOSA-2/臨床試験 (14.2 参照)で評価された。適格患者は、オシメルチニブによる治療中または治療後に病勢進行を伴う、EGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を伴う局所進行性または転移性NSCLC患者であった。無症候性または治療歴のある安定した頭蓋内転移を有する患者が対象となった。患者には、4週目まで週1回、1,400 mg (80 kg未満の患者) または1,750 mg (80 kg以上の患者) を、その後3週ごとに1,750 mg (80 kg未満の患者) または2,100 mg (体重80 kg以上の患者) を7週目から投与し、病勢進行または許容できない毒性が認められるまで、カルボプラチン (曲線下面積: AUC5) を3週に1回、最大12週間、ペメトレキセド (500 mg/m²) を3週に1回、病勢進行または許容できない毒性が認められるまで併用する。RYBREVANTを投与された患者 (n=130) のうち、52%は6か月以上、7%は1年を超えて投与された。治療期間の中央値は6.3か月 (範囲: 0か月から14.7か月) であった。

年齢中央値は62歳 (範囲: 36~84歳) で、62%が女性であった。人種別では、48%がアジア人、46%が白人、2.3%が黒人またはアフリカ系アメリカ人、1.5%が人種未報告、1.5%が人種不明、0.8%がアラスカ出身、7%がヒスパニック系またはラテン系であり、87%はベースラインの体重が80 kg未満であった。

重篤な副作用は、RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用投与を受けた患者の32%に発現した。患者の2%以上にみられた重篤な副作用には、呼吸困難 (3.1%)、血小板減少症 (3.1%)、敗血症 (2.3%)、肺塞栓症 (2.3%) などがあつた。カルボプラチンおよびペメトレキセドにRYBREVANTを併用投与した患者の2.3%に致命的な副作用が発現した。これらの副作用には呼吸不全、敗血症、心室細動 (各0.8%) が含まれる。

副作用によるRYBREVANTの永久投与中止は11%の患者で発生した。RYBREVANTの投与中止に至った最も頻度の高い副作用は、5%以上の患者における注入関連反応であった。

副作用によるRYBREVANTの投与中断は60%の患者で発生した。輸液の中断を必要とする輸液関連反応 (IRR) は、52%の患者で発生した。患者の5%以上で投与中止を必要とした副作用は、輸液関連反応、発疹、倦怠感などであった。

副作用によるRYBREVANTの投与量の減量は17%の患者で発生した。2%以上の患者で減量を必要とした副作用は発疹を含んでいた。

主な副作用 (発生率20%以上) は、発疹、注入関連反応、倦怠感、爪毒性、吐き気、便秘、浮腫、口内炎、食欲減退、筋骨格痛、嘔吐、COVID-19であった。

表12はMARIPOSA-2における副作用をまとめたものである。

表12: MARIPOSA-2で、カルボプラチンおよびペメトレキセドと併用したRYBREVANT療法を受けた、EGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を有する前治療歴のあるNSCLC患者における副作用 (発生率10%以上)。

副作用	RYBREVANT + カルボプラチン + ペメトレキセド (N=130)		カルボプラチン + ペメトレキセド (N=243)	
	全グレード (%)	グレード3または4 (%)	全グレード (%)	グレード3または4 (%)
皮膚・皮下組織障害				
発疹*	72	11	12	0
爪毒性*	45	2.3	0.4	0
掻痒	15	0	7	0
皮膚乾燥*	15	0	2.5	0
一般的な疾患と投与部位の状態				
輸液関連反応	59	5.4	0.4	0
倦怠感*	51	3.8	35	3.7
浮腫*	36	1.5	11	0.4
発熱	12	0	10	0
胃腸障害				
吐き気	45	0.8	37	0.8
便秘	39	0.8	30	0
口内炎*	35	2.3	11	0
嘔吐	25	0.8	17	0.4
下痢*	15	1.5	7	0.8
代謝および栄養障害				
食欲減退	31	0	21	1.2
筋骨格系障害および結合組織障害				
筋骨格痛*	30	3.1	19	0.8
感染症および伝染病				
COVID-19	21	1.5	10	0
眼疾患				
眼毒性*	17	0	3.7	0
血管障害				
出血*	14	0.8	4.9	0
静脈血栓塞栓症* (VTE)	10	2.3	4.5	2.9
呼吸器、胸郭、縦隔疾患				
咳*	14	0	16	0.4
呼吸困難*	13	1.5	8	1.2

* グループ化された用語

カルボプラチンおよびペメトレキセドとの併用でRYBREVANTを投与された患者の10%未満に認められた臨床的に関連する副作用は以下のとおりであった。腹部の痛み、痔、めまい、視覚障害、長睫毛症、角膜炎、間質性肺炎疾患、皮膚潰瘍。

表13はMARIPOSA-2における臨床検査値異常をまとめたものである。

表13: MARIPOSA-2においてRYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用療法を受けたEGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を伴うNSCLC患者においてベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常(発生率20%以上)

臨床検査異常	RYBREVANT +カルボプラチン+ ペメトレキセド (N=130)		カルボプラチン+ペメトレキセド (N=243)	
	全グレード (%)	グレード3または4 (%)	全グレード (%)	グレード3または4 (%)
血液学的検査				
白血球減少	91	42	85	19
好中球減少	74	49	64	25
血小板減少	74	17	58	9
ヘモグロビン減少	71	12	77	9
リンパ球減少	69	28	58	18
ケミストリー				
アルブミン減少	73	3.8	26	0.4
ナトリウム減少	49	11	30	6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	47	0.8	52	0.9
アルカリ性ホスファターゼ増加	42	0	29	0.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	39	3.9	56	6
マグネシウム減少	38	0.8	17	0.4
カリウム減少	37	11	12	3.4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	30	3.1	41	1.3
カルシウム減少(補正後)	25	0	11	0.9

エクソン20挿入変異を伴う非小細胞肺癌 (NSCLC) のファーストライン治療

以下に記載する安全性データは、EGFRエクソン20挿入変異を有する局所進行性または転移性NSCLC患者151例を対象としたPAPILLON試験/臨床試験 (14.3) 参照における、推奨用量でのカルボプラチンおよびペメトレキセドとの併用でのRYBREVANTの曝露を反映したものである。RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用投与を受けた患者のうち、曝露期間中央値は9.7か月(範囲:0.0か月~26.9か月)であった。カルボプラチン、ペメトレキセド単独投与を受けた患者では、曝露期間中央値は6.7か月(範囲0.0~25.3)であった。

年齢中央値は61歳(範囲:27~86歳)で、56%が女性であった。人種別では、64%がアジア人、32%が白人、1.3%が黒人またはアフリカ系アメリカ人であり、1.3%の患者では人種が報告されていない。89%がヒスパニック系またはラテン系ではなく、86%がベースライン時の体重が80 kg未満であった。

重篤な副作用は、RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用投与を受けた患者の37%に発現した。患者の2%以上にみられた重篤な副作用は、発疹、肺炎、間質性肺疾患(ILD)、肺塞栓症、嘔吐、COVID-19などであった。致死的な副作用は、7例(4.6%)に発現し、肺炎、脳血管障害、心肺停止、COVID-19、敗血症、特定不能の死亡であった。

副作用によるRYBREVANTの永久投与中止は11%の患者に発生した。1%以上の患者でRYBREVANTの投与中止に至った副作用は発疹とILDであった。

副作用によるRYBREVANTの投与中断は64%の患者で発生した。輸液の中断を必要とする輸液関連反応(IRR)は、38%の患者で発生した。5%以上の患者で中断を必要とした副作用は発疹と爪毒性であった。

副作用によるRYBREVANTの投与量の減量は36%の患者で発生した。5%以上の患者で減量を必要とした副作用は発疹と爪毒性であった。

主な副作用(20%以上)は、発疹、爪毒性、口内炎、注入に伴う反応、倦怠感、浮腫、便秘、食欲減退、吐き気、COVID-19、下痢、嘔吐であった。最も一般的なグレード3から4の臨床検査値異常(発生率2%以上)は、アルブミン減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、ガンマグタミルトランスフェラーゼ増加、ナトリウム減少、カリウム減少、マグネシウム減少、白血球、ヘモグロビン、好中球、血小板、リンパ球の減少であった。

表14はPAPILLONにおける副作用をまとめたものである。

表14: PAPILLONにおいてRYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用投与を受けたエクソン20挿入変異を有する転移性NSCLC患者における副作用(発生率10%以上)

副作用 ¹	RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用療法 (n=151)		カルボプラチンおよびペメトレキセド (n=155)	
	全グレード (%)	グレード3または4 (%)	全グレード (%)	グレード3または4 (%)
皮膚・皮下組織障害				
発疹 ²	90	19	19	0
爪毒性 ²	62	7	3	0
皮膚乾燥 ²	17	0	6	0
胃腸障害				
口内炎 ²	43	4	11	0
便秘	40	0	30	0.7
吐き気	36	0.7	42	0
嘔吐	21	3.3	19	0.7
下痢	21	3	13	1.3
痔	12	1	1.3	0
腹痛 ²	11	0.7	8	0
一般的な疾患と投与部位の状態				
輸液関連反応	42	1.3	1.3	0
倦怠感 ²	42	6	45	3.9
浮腫 ²	40	1.3	19	0
発熱 ²	17	0	6	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	36	2.6	28	1.3
感染症および伝染病				
COVID-19	24	2	14	0.6
肺炎 ²	13	5	6	1.9
血管障害				
出血性 ²	18	0.7	11	1.9
呼吸器、胸郭、縦隔疾患				
咳 ²	17	0	16	0
呼吸困難 ²	11	1.3	16	3.2
治験薬				
体重減少	14	0.7	8	0
神経系障害				
めまい ²	11	0	12	0
精神科障害				
不眠症	11	0	13	0

¹ 副作用はCTCAEバージョン5.0を用いて評定した。

² グループ化された用語

カルボプラチンおよびペメトレキセドとの併用でRYBREVANTを投与された患者の10%未満にみられた臨床的に関連性のある副作用には、肺塞栓症、深部静脈血栓症、皮膚潰瘍、結膜炎、間質性肺疾患(ILD)／肺臓炎などがあつた。

表15はPAPILLONにおける臨床検査値異常をまとめたものである。

表15: PAPILLONでカルボプラチンおよびペメトレキセドとの併用でRYBREVANTを投与されたEGFRエクソン20挿入変異を伴う転移性NSCLC患者におけるベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常(発生率20%以上)

臨床検査異常 ¹	RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用療法 ²		カルボプラチンとペメトレキセドの併用療法 ³	
	全グレード (%)	グレード3または4 (%)	全グレード (%)	グレード3または4 (%)
血液学的検査				
白血球減少	89	17	76	10
ヘモグロビン減少	79	11	85	13
好中球減少	76	36	61	23
血小板減少	70	10	54	12
リンパ球減少	61	11	49	13

表15: PAPILLONでカルボプラチンおよびペメトレキセドとの併用でRYBREVANTを投与されたEGFRエクソン20挿入変異を伴う転移性NSCLC患者におけるベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常(発生率20%以上)(続き)

臨床検査異常 ¹	RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用療法 ²		カルボプラチンとペメトレキセドの併用療法 ³	
	全グレード (%)	グレード3または4 (%)	全グレード (%)	グレード3または4 (%)
ケミストリー				
アルブミン減少	87	7	34	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	60	1	61	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	57	4	54	1
ナトリウム減少	55	7	39	4
アルカリ性ホスファターゼ増加	51	1	28	0
カリウム減少	44	11	17	1
マグネシウム減少	39	2	30	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	38	4	43	4
カルシウム減少(補正後)	27	1	18	1

¹ 副作用はCTCAEバージョン5.0を用いて評定した。
² 割合を計算するために使用される分母は、ベースライン値と少なくとも1つの治療後の値を持つ患者数に基づいて113から150まで変化した。
³ 割合を計算するために使用される分母は、ベースライン値と少なくとも1つの治療後の値を持つ患者数に基づいて119から154まで変化した。

以前に治療したNSCLCエクソン20挿入変異

以下に記載する安全性データは、CHRYSALIS試験[臨床試験(14.4)参照]において、プラチナ製剤ベースの化学療法中または化学療法後に病勢進行したEGFRエクソン20挿入変異を伴う局所進行性または転移性NSCLC患者129例に推奨用量でRYBREVANTを投与した結果を反映している。RYBREVANTを投与された患者のうち、44%は6か月以上、12%は1年を超えて投与された。

年齢中央値は62歳(範囲:36~84歳)、61%が女性であった。人種別では、55%がアジア人、35%が白人、2.3%が黒人であり、82%はベースライン時の体重が80kg未満であった。

重篤な副作用は、RYBREVANTを受けた患者の30%に発現した。患者の2%以上に認められた重篤な副作用には、肺塞栓症、肺臓炎/ILD、呼吸困難、筋骨格痛、肺炎、筋力低下があった。致命的な副作用は、肺炎が2例(1.5%)、突然死が1例(0.8%)であった。

副作用によるRYBREVANTの永久投与中止は11%の患者に発生した。患者の1%以上でRYBREVANTの投与を永久に中止することになった副作用は、肺炎、IRR、肺臓炎/ILD、呼吸困難、胸水、発疹であった。

副作用によるRYBREVANTの投与中断は78%の患者で発生した。輸液の中断を必要とする輸液関連反応(IRR)は、59%の患者で発現した。患者の5%以上で投与中断を必要とした副作用には、呼吸困難、吐き気、発疹、嘔吐、倦怠感、下痢などがある。

副作用によるRYBREVANTの投与量の減量は15%の患者で発生した。2%以上の患者で減量を必要とした副作用は発疹と爪囲炎を含んでいた。

主な副作用(20%以上)は、発疹、IRR、爪囲炎、筋骨格痛、呼吸困難、吐き気、倦怠感、浮腫、口内炎、咳、便秘、嘔吐であった。最も一般的なグレード3または4の臨床検査値異常(2%以上)は、リンパ球減少、アルブミン減少、リン酸減少、カリウム減少、アルカリホスファターゼ増加、グルコース増加、ガンマグルトミルトランスフェラーゼ増加、およびナトリウム減少であった。

表16はCHRYSALISにおける副作用をまとめたものである。

表16: エクソン20挿入変異を有するNSCLC患者で、プラチナ製剤ベースの化学療法中または化学療法後に病勢が進行し、CHRYSALISにRYBREVANTを投与された患者における副作用(10%以上)

副作用	RYBREVANT [†] (N=129)	
	全グレード (%)	グレード3または4 (%)
皮膚・皮下組織障害		
発疹*	84	3.9
掻痒	18	0
皮膚乾燥	14	0

表16: エクソン20挿入変異を有するNSCLC患者で、プラチナ製剤ベースの化学療法中または化学療法後に病勢が進行し、クリサリスにRYBREVANTを投与された患者における副作用(10%以上)(続き)

副作用	RYBREVANT [†] (N=129)	
	全グレード (%)	グレード3または4 (%)
一般的な疾患と投与部位の状態		
輸液関連反応	64	3.1
倦怠感*	33	2.3
浮腫*	27	0.8
発熱	13	0
感染症および伝染病		
爪囲炎	50	3.1
肺炎*	10	0.8
筋骨格系障害および結合組織障害		
筋骨格痛*	47	0
呼吸器、胸郭、縦隔疾患		
呼吸困難*	37	2.3
咳*	25	0
胃腸障害		
吐き気	36	0
口内炎*	26	0.8
便秘	23	0
嘔吐	22	0
下痢	16	3.1
腹痛*	11	0.8
血管障害		
出血*	19	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	15	0
神経系障害		
末梢神経障害*	13	0
めまい	12	0.8
頭痛*	10	0.8

* グループ化された用語
[†] 副作用はCTCAEバージョン4.03を用いて評定した。

RYBREVANTを投与された患者の10%未満にみられた臨床的に関連性のある副作用には、眼毒性、ILD/肺臓炎、中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)があった。

表17はCHRYSALISにおける臨床検査値異常をまとめたものである。

表17: EGFRエクソン20挿入変異を有する転移性NSCLC患者で、プラチナ製剤ベースの化学療法中または化学療法後に病勢が進行し、CHRYSALISでRYBREVANTを投与された患者において、ベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常(20%以上)

臨床検査異常	RYBREVANT [†] (N=129)	
	全グレード (%)	グレード3または4 (%)
ケミストリー		
アルブミン減少	79	8
グルコース増加	56	4
アルカリ性ホスファターゼ増加	53	4.8
クレアチニン増加	46	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	38	1.6
リン酸減少	33	8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	33	0
マグネシウム減少	27	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	27	4
ナトリウム減少	27	4
カリウム減少	26	6
血液学的検査		
リンパ球減少	36	8

* 割合を計算するために使用される分母は、ベースライン値と少なくとも1つの治療後の値を持つ患者数に基づいて126とした。

6.2 市販後の経験

RYBREVA[®]の使用に関連する以下の副作用が臨床試験または市販後報告で確認された。これらの反応の中には、規模が不確かな集団から自発的に報告されたものもあるため、その頻度を確実に推定したり、薬物曝露との因果関係を立証したりすることは必ずしも可能ではない。

免疫系の障害： アナフィラキシー／アナフィラキシー性反応を含む輸液関連反応

8 特定の集団における使用

8.1 妊娠

リスク概要

動物モデルから得られた作用機序と知見に基づき、RYBREVA[®]を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。妊婦におけるRYBREVA[®]の使用に関する利用可能なデータ、または妊娠中のRYBREVA[®]のリスクを評価するための動物データはない。動物モデルにおけるEGFRの破壊または枯渇は、胎盤、肺、心臓、皮膚、神経の発達への影響を含む胚・胎児の発達障害をもたらした。EGFRまたはMETシグナルがない場合、動物では胚の致死、奇形、出生後の死亡がみられた（データ参照）。妊婦に胎児への潜在的リスクについて助言すること。

米国の一般集団では、臨床的に認められた妊娠における重大な先天異常の推定背景リスクは、それぞれ2%～4%、流産は15%～20%である。

データ

動物データ

アミバンタマブ-vmjwが生殖および胎児の発育に及ぼす影響を評価するための動物試験は実施されていない。しかし、その作用機序に基づき、RYBREVA[®]は胎児に危害または発育異常を引き起こす可能性がある。マウスでは、EGFRは胚盤胞の着床、胎盤の発達、胚・胎児・出生後の生存と発達を含む生殖と発達のプロセスにおいて決定的に重要である。胚・胎児間または母体のEGFRシグナル伝達の減少または除去は、着床を妨げ、妊娠の様々な段階において胚・胎児間の損失（胎盤発達への影響を通じて）を生じ、生存胎児の発達異常や早期死亡を引き起こす可能性がある。EGFRシグナル伝達が阻害されたマウスの胚／新生児、複数の臓器で有害な発育上の転帰が観察された。同様に、METまたはそのリガンドであるHGFのノックアウトは、胎盤の発達に深刻な欠陥があるために胚致死的であり、胎児は複数の臓器で筋肉の発達に欠陥がみられた。ヒトIgG1は胎盤を通過することが知られている。したがって、アミバンタマブ-vmjwは、母親から発育中の胎児に感染する可能性がある。

8.2 授乳

リスク概要

ヒト母乳中のアミバンタマブ-vmjwの存在、母乳栄養児への影響、乳汁分泌に関するデータはない。授乳中の小児ではRYBREVA[®]による重篤な副作用の可能性があるため、RYBREVA[®]の投与中および最終投与後3か月間は授乳しないよう女性に助言すること。

8.3 生殖能を有する女性および男性

RYBREVA[®]は、妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある（特定の集団における使用（8.1）参照）。

妊娠検査

RYBREVA[®]の投与を開始する前に、生殖能を有する女性の妊娠状態を確認すること。

避妊

女性

生殖可能な女性には、治療中およびRYBREVA[®]の最終投与後3か月間は、効果的な避妊を行うよう助言すること。

8.4 小児に対する使用

RYBREVA[®]の小児における安全性と有効性は確立されていない。

8.5 高齢者に対する使用

- MARIPOSA試験において、RYBREVA[®]とラゼルチニブの併用治療を受けた局所進行性または転移性NSCLC患者421例のうち、45%が65歳以上、12%が75歳以上であった。
- MARIPOSA-2試験において、RYBREVA[®]とカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用治療を受けた局所進行性または転移性NSCLC患者130例のうち、40%が65歳以上、10%が75歳以上であった。
- PAPILLON試験において、RYBREVA[®]とカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用治療を受けた局所進行性または転移性NSCLC患者151例のうち、37%が65歳以上、8%が75歳以上であった。
- CHRYSALIS試験において、RYBREVA[®]の単剤投与を受けた局所進行性または転移性NSCLC患者302例のうち、39%が65歳以上、11%が75歳以上であった。

65歳以上の患者とそれ以下の患者との間で、安全性および有効性に臨床的に重要な差は認められなかった。

11 説明

アミバンタマブ-vmjwは、EGFおよびMETレセプターに対する低フォースヒト免疫グロブリンG1ベースの二重特異性抗体で、組換えDNA技術を用いて哺乳類細胞株（チャイニーズハムスター卵巣[CHO]）により産生され、分子量は約148 kDaである。RYBREVA[®] (アミバンタマブ-vmjw) 点滴静注用注射液は、無菌、防腐剤無添加、無色から淡黄色の溶液で、単回投与用バイアルに入っている。pHは5.7である。

各RYBREVA[®]バイアルには、アミバンタマブ-vmjw 350 mg (50 mg/ml)、EDTA 二ナトリウム塩二水和物 (0.14 mg)、L-ヒスチジン (2.3 mg)、L-ヒスチジン塩酸塩一水和物 (8.6 mg)、L-メチオニン (7 mg)、ポリソルベート80 (4.2 mg)、スクロース (595 mg)、および注射用水 (USP) が含まれる。

12 臨床薬理学

12.1 作用機序

アミバンタマブ-vmjwは、EGFRとMETの細胞外ドメインに結合する二重特異性抗体である。

in vitroおよびin vivo試験において、アミバンタマブ-vmjwは、エクソン19欠失、エクソン21 L858R置換、エクソン20挿入の変異モデルにおいて、EGFRおよびMETのリガンド結合または分解を阻害することにより、EGFRおよびMETシグナル伝達機能を破壊することができた。腫瘍細胞の表面にEGFRとMETが存在することで、それぞれ抗体依存性細胞障害 (ADCC) とトログサイトーシス機構を通じて、ナチュラルキラー細胞やマクロファージなどの免疫エフェクター細胞による破壊のために、これらの細胞を標的化することも可能になる。EGFR L858R変異を有するヒトNSCLCのマウス異種移植モデルにおいて、アミバンタマブとラゼルチニブの併用療法は、いずれかの薬剤の単独療法に比べ、in vivo抗腫瘍活性を増加させた。

12.2 薬力学

EGFR遺伝子変異を有するNSCLC患者において、アミバンタマブ-vmjwの曝露反応関係および薬力学的反応の時間経過は完全には明らかにされていない。

12.3 薬物動態

RYBREVA[®]を単剤投与した場合、アミバンタマブ-vmjwの曝露量は350から1,750 mg (承認された推奨下限用量の0.33倍から1.7倍)の用量範囲で比例的に増加した。RYBREVA[®]の定常状態濃度は、3週間および2週間の投与レジメンの両方で13週目までに到達し、全身蓄積は1.9倍であった。

分布

アミバンタマブ-vmjwの平均 (%CV) 分布容積は5 (24 %) Lである。

消失

平均[CV (%)]線形クリアランス (CL) は0.26L/日 (30 %)、平均終末相半減期は14日 (33 %) であった。

特定の集団における使用

年齢によるアミバンタマブ-vmjwの薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった（範囲：21～88歳）、体重 (31～140 kg)、性別、人種 (白人、アジア人、黒人またはアフリカ系アメリカ人)、民族 (ヒスパニック／ラテン系、ヒスパニック／ラテン系以外)、軽度または中等度の腎機能障害 (eGFR 30～89 ml/分)、または軽度の肝機能障害 [総ビリルビンがULN以内で、ASTがULNを超える場合]、または (ULNを超え、総ビリルビンが1.5倍以内である場合)。重度の腎障害 (eGFR15～29 ml/分)、末期腎疾患 (eGFR 15 ml/分未満)、または中等度～重度の肝障害 (総ビリルビンがULNの1.5倍を超え、ASTが異常値である場合) がアミバンタマブ-vmjwの薬物動態に及ぼす影響は検討されていない。

体重

体重の増加に伴い、アミバンタマブ-vmjwの分布容積とクリアランスも増加した。アミバンタマブ-vmjwの曝露量は、体重80 kg以上の患者では、体重80 kg未満の患者と比較して30～40 %低い。体重が80 kg未満で1,050 mgを投与された患者と、体重が80 kg以上で1,400 mgを投与された患者では、アミバンタマブ-vmjwの曝露量は同等であった。

12.6 免疫原性

抗薬物抗体の発現率は、測定法の感度と特異性に大きく依存する。測定方法の違いにより、以下に記載する試験における抗薬物抗体 (ADA) の発現率と、アミバンタマブ-vmjwまたはアミバンタマブ製剤を含む他の試験における抗薬物抗体の発現率との有意な比較は不可能である。

CHRYSALIS試験、CHRYSALIS-2試験、PAPILLON試験、MARIPOSA試験、MARIPOSA-2試験における治療期間中（最長39か月）、RYBREVA[®]を単剤または併用で投与された患者1,862例のうち4例 (0.2 %) に、試験治療下でアミバンタマブ-vmjwに対する抗体が発生した。抗薬物抗体の発生が少ないため、これらの抗体がRYBREVA[®]の薬物動態、安全性または有効性に及ぼす影響は不明である。

13 非臨床毒性学

13.1 発がん性、変異原性、生殖能の障害

アミバンタマブ-vmjwの発がん性または遺伝毒性に関する可能性を評価する研究は実施されていない。アミバンタマブ-vmjwの潜在的影響を評価するための妊娠性試験は実施されていない。サルを用いた6週間および3か月の反復投与毒性試験では、雄および雌の生殖器官に目立った影響はみられなかった。

14 臨床研究

14.1 エクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を伴うNSCLCのファーストライン治療 - MARIPOSA

ラゼルチニブとの併用によるRYBREVA[®]の有効性は、多施設共同無作為化能動比較試験であるMARIPOSA [NCT04487080]で評価された。対象患者は、局所検査でエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換EGFR遺伝子変異が確認された未治療の局所進行または転移性NSCLCで、根治療法が不可能な患者とした。無症状または以前に治療を受けて安定した頭蓋内転移を有する患者が登録の対象となった。

患者を、病勢進行または許容できない毒性が認められるまで、RYBREVANTとラゼルチニブとの併用療法 (N=429)、オシメルチニブ単剤療法 (N=429)、またはラゼルチニブ単剤療法 (NSCLCに対する未承認レジメン) を受ける群に無作為に割り付けた (2:2:1)。未治療の転移性NSCLCに対する有効性の評価は、両剤の比較に依存していた:

- RYBREVANTは、ラゼルチニブ240 mgの1日1回経口投与と併用して、4週間にわたり週1回1,050 mg (体重80 kg未満の患者) または1,400 mg (体重80 kg以上の患者) を静脈内投与し、その後は5週目から2週間ごとに投与する。
- オシメルチニブは80 mgを1日1回経口投与。

無作為化は、EGFR変異タイプ (エクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異)、アジア人 (該当または非該当)、脳転移歴 (有または無) によって層別化した。腫瘍の評価は30か月間は8週間ごとに行い、その後病勢が進行するまで12週間ごとに行った。

主要な有効性評価項目は無増悪生存期間 (PFS) で、盲検下独立中央審査 (BICR) により評価された。その他の有効性評価項目には、全生存期間 (OS)、全奏効率 (ORR)、奏効期間 (DOR) が含まれる。

合計858例の患者が2つの試験群に無作為化され、429例がRYBREVANTとラゼルチニブの併用群に、429例がオシメルチニブ群に割り付けられた。年齢中央値は63歳 (範囲: 25~88歳) で、61%が女性であった。人種別では、58%がアジア人、38%が白人、1.6%がアメリカン・インディアンまたはアラスカ先住民、0.8%が黒人またはアフリカ系アメリカ人、0.2%がハワイ先住民またはその他の太平洋諸島出身者、0.6%が人種不明または複数人種、12%がヒスパニックまたはラテン系であった。Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンスステータスは0 (34%) または1 (66%)、69%が喫煙歴なし、41%が脳転移歴あり、89%が初診時ステージIVであった。患者の60%はエクソン19の欠失を有し、残りの40%はエクソン21 L858R置換変異を有していた。

EGFRエクソン19欠失またはL858R置換変異を有する患者858例のうち、RYBREVANT+ラゼルチニブ群とオシメルチニブ群の間で無作為に割り付けられた544例 (63%) の組織検体は、cobas EGFR Mutation Test v2を用いてレトロスペクティブに検査したところ、評価可能な結果が得られた。評価可能な結果を得た544例の患者のうち、527例 (97%) がEGFRエクソン19欠失またはL858R置換変異陽性であり、17例 (3%) が陰性であった。患者から入手可能な血漿サンプルは、バイオマーカーの状態を確認するために、FDA認可の検査法を用いてレトロスペクティブに検査した。

本試験では、ラゼルチニブとの併用によるRYBREVANTのPFSが、オシメルチニブと比較して、BICR評価およびOSにより統計学的に有意に改善することが示された (表18と図1および2参照)。

RYBREVANTとラゼルチニブとの併用における有効性の結果は、表18に示されている。

表18: BICR評価によるMARIPOSAの有効性結果

	RYBREVANTとラゼルチニブの併用 (N=429)	オシメルチニブ (N=429)
無増悪生存期間 (PFS)		
イベント数 (%)	192 (45)	252 (59)
中央値、月 (95% CI)	23.7 (19.1, 27.7)	16.6 (14.8, 18.5)
HR ^{1,2} (95% CI); p値 ^{1,3}	0.70 (0.58, 0.85); p=0.0002	
全生存期間 (OS)		
イベント数 (%)	173 (40)	217 (51)
中央値、月 (95% CI)	NR (42.9, NE)	36.7 (33.4, 41.0)
HR ^{1,2} (95% CI); p値 ^{1,3}	0.75 (0.61, 0.92); p=0.0048	
全奏効率 (ORR)⁴		
ORR (%) (95% CI)	78 (74, 82)	73 (69, 78)
完全奏効 (%)	5.4	3.5
部分奏効 (%)	73	70
奏効期間 (DOR)⁵		
中央値 (95% CI)、月	25.8 (20.1, NE)	16.7 (14.8, 18.5)
DOR6か月以上の患者 ⁶ (%)	86	85
DOR12か月以上の患者 ⁶ (%)	68	57

CI = 信頼区間, NR = 未到達, NE = 推定不可

¹ 変異型 (エクソン19欠失またはエクソン21 L858R)、脳転移歴 (有または無)、アジア人 (該当または非該当) により層別化。

² 層別Cox比例ハザード回帰。

³ 層別対数順位検定。

⁴ ITT集団に基づく確定回答。

⁵ 反応が確認された者。

⁶ 観測率に基づく。

図1: 未治療の非小細胞肺癌患者における、BICR評価によるPFSのKaplan-Meier曲線

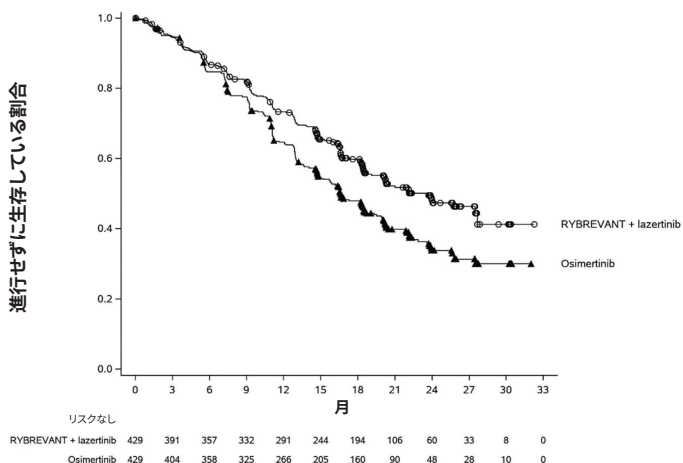
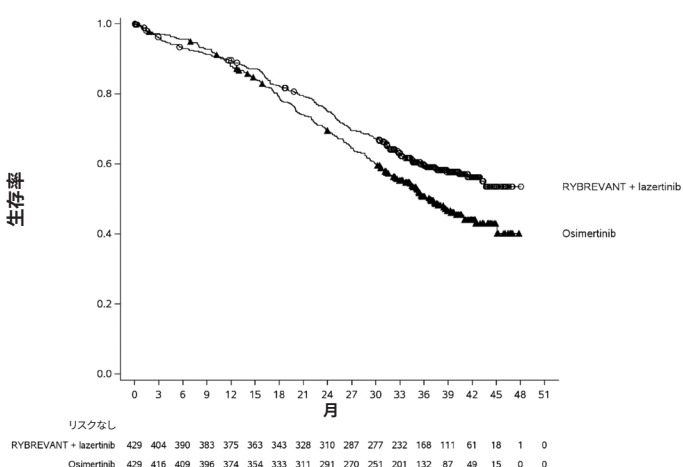


図2: 未治療の非小細胞肺癌患者における、OSのKaplan-Meier曲線



無作為化された全患者 (n=858) のうち、367例 (43%) がベースライン頭蓋内病変を有し、修正RECISTを用いてBICRで評価された。RYBREVANTとラゼルチニブ併用群およびオシメルチニブ併用群について、ベースライン時に頭蓋内病変を有する患者のサブセットにおけるBICRによる頭蓋内ORRおよびDORの事前規定解析結果を表19にまとめた。

表19: ベースライン時に頭蓋内病変を有する被験者におけるBICR評価による頭蓋内ORRおよびDORの探索的解析

	RYBREVANTとラゼルチニブの併用 (N=180)	オシメルチニブ (N=187)
頭蓋内腫瘍反応性評価		
頭蓋内ORR ¹ (%) (95% CI)	68 (60, 75)	69 (62, 76)
完全奏効 (%)	55	52
頭蓋内DOR²		
奏効例数	122	129
DOR 12か月以上の患者 ³ (%)	66	59
DOR 18か月以上の患者 ³ (%)	35	23

CI = 信頼区間

¹ 確認された奏効率

² 確認された奏効例におけるDOR

³ 観測された割合に基づく

14.2 EGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を有する以前に治療を受けたNSCLC患者 - MARIPOSA-2

カルボプラチンおよびペメトレキセドとの併用におけるRYBREVANTの有効性は、無作為化非盲検多施設共同試験であるMARIPOSA-2 (NCT04988295) において評価された。適格患者は、EGFRエクソン19欠失またはエクソン21 L858R置換変異を伴う局所進行性または転移性NSCLCであり、オシメルチニブの投与中または投与後に病勢進行を示すことが条件であった。無症状または以前に治療を受けて安定した頭蓋内転移を有する患者が登録の対象となった。患者を、RYBREVANT

とカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用 (RYBREVANT-CP、N=131)、カルボプラチンおよびペメトレキセドの併用 (CP、N=263)、または他の併用レジメンの一部としてRYBREVANTを投与する群に無作為に割り付けた (1:2:2)。転移性NSCLCに対する有効性の評価は、両剤の比較に依存していた:

- RYBREVANTとカルボプラチンおよびペメトレキセドの併用療法。RYBREVANTは、4週間にわたり週1回1,400 mg (体重80 kg未満の患者) または1,750 mg (体重80 kg以上の患者) を静脈内投与し、その後、7週目から病勢進行または許容できない毒性が認められるまで、3週間ごとに1,750 mg (体重80 kg未満の患者) または2,100 mg (体重80 kg以上の患者) を静脈内投与した。
- カルボプラチンとペメトレキセドによるプラチナベースの化学療法。

両群とも、カルボプラチンは3週間に1回、濃度・時間曲線下面積5 mg/ml/分 (AUC 5) で、最大12週間静脈内投与された。ペメトレキセドは3週間に1回、500 mg/m²で、病勢進行または許容できない毒性が認められるまで静脈内投与された。

無作為化は、オシメルチニブの治療ライン (1次治療または2次治療)、脳転移歴 (有または無)、アジア人 (該当または非該当) によって層別化された。腫瘍の評価は、最初の12か月間は6週間ごとに、その後は12週ごとに行われた。

主要な有効性評価項目は無増悪生存期間 (PFS) で、盲検下独立中央審査 (BICR) により評価された。BICRによって評価された全生存期間 (OS) および全奏効率 (ORR) は、主要な副次評価項目であった。

合計394例の患者が2群に無作為に割り付けられ、131例がRYBREVANT-CP群に、263例がCP群に割り付けられた。年齢中央値は62歳 (範囲: 31~85歳) で、患者の38 %が65歳、60 %が女性であった。人種別では、48 %がアジア人、46 %が白人、1 %がアメリカン・インディアンまたはアラスカ・ネイティブ、1 %が黒人またはアフリカ系アメリカ人、0.5 %が複数人種、2.8 %が人種未報告または人種不明であり、8 %がヒスパニックまたはラテン系であった。Baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンスステータスは0 (40 %) または1 (60 %)、65 %が喫煙歴なし、45 %が脳転移歴あり、99.7 %が試験登録時にステージIVであった。

本試験では、カルボプラチンとペメトレキセドを併用したRYBREVANTは、カルボプラチンとペメトレキセドを併用した場合と比較して、BICRによるPFSが統計的に有意に改善することが示された。

有効性の結果を表20にまとめた。

表20: MARIPOSA-2における有効性の結果

	RYBREVANT + カルボプラチン+ペメトレキセド (N=131)	カルボプラチン+ペメトレキセド (N=263)
無増悪生存期間 (PFS)¹		
イベント数	74 (56 %)	171 (65 %)
中央値、月 (95 %CI)	6.3 (5.6, 8.4)	4.2 (4.0, 4.4)
HR (95 %CI) ^{2,3} ; p値 ^{2,4}	0.48 (0.36, 0.64); p<0.0001	
全奏効率^{1,5}		
ORR (%) (95 %CI)	53 % (44, 62)	29 % (23, 35)
p値 ^{2,6}	p<0.0001	
完全奏効	0.8 %	0 %
部分奏効	52 %	29 %
奏効期間^{1,5} (DOR)		
中央値 (95 %CI)、月	6.9 (5.5, NE)	5.6 (4.2, 9.6)

CI = 信頼区間、NE = 推定不可

¹ RECIST v1.1による盲検独立中央審査

² オシメルチニブの治療ライン (1次治療または2次治療)、脳転移歴 (有または無)、アジア人 (該当または非該当) によって層別化された。

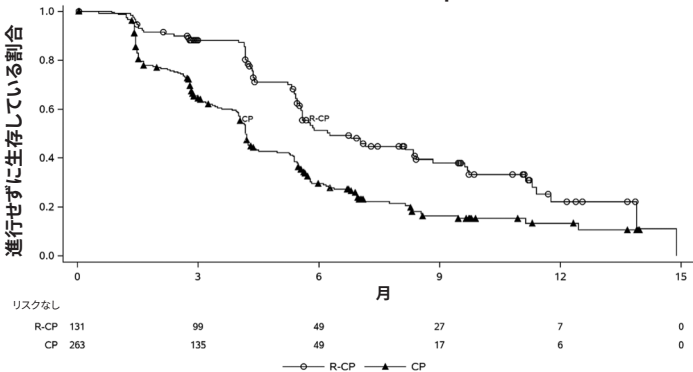
³ 層別Cox比例ハザード回帰。

⁴ 層別対数順位検定。

⁵ 確認された奏効率。

⁶ 層別ロジスティック回帰分析。

図3: BICR評価による既治療NSCLC患者のPFSのKaplan-Meier曲線 - MARIPOSA-2



事前に規定されたOSの第2回中間解析では、最終解析に必要な85 %の死亡が発生していたものの、OSにおいて統計的に有意な差はみられなかった。ACP群のOS中央値は17.7か月 (95 %CI: 16.0, 22.4)、ACP群では15.3か月 (95 %CI: 13.7, 16.8) であり、ハザード比は0.73であった (95 %CI: 0.54, 0.99)。

無症候性または治療歴のある安定した頭蓋内転移を有する患者は、MARIPOSA-2で無作為化の対象となった。治療開始時に脳の磁気共鳴画像 (MRI) を含むベースライン時の疾患評価を行った。すべての患者が試験期間中に定期的な脳MRIを受けた。

ベースラインに頭蓋内病変を有する患者91例 (23 %) のサブセットにおいて、BICRによる頭蓋内ORRの事前指定二次解析が行われた。データは頭蓋内完全奏効についてのみ利用可能で、頭蓋内部分奏効については利用できなかった。ACP群でベースライン時に頭蓋内疾患を有する患者30例の頭蓋内ORRは20 % (95 %CI: 8, 39)、CP群でベースライン時に頭蓋内疾患を有する患者61例の頭蓋内ORRは7 % (95 %CI: 1.8, 16) であった。

14.3 エクソン20挿入変異を有するNSCLCのファーストライン治療 - PAPILLON

PAPILLON (NCT04538664) において、RYBREVANTの有効性が無作為化非盲検多施設共同試験で評価された。対象患者は、RECIST v1.1によるEGFRエクソン20挿入変異の測定可能病変を有する前治療歴のない局所進行性または転移性NSCLC、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンスステータス (PS) が1以下で、十分な臓器および骨髄機能を有することが求められた。スクリーニング時に脳転移が認められた患者は、決定的治療を受け、臨床的に安定しており、無症状で、無作為化前に少なくとも2週間はコルチコステロイド治療を受けしていない場合に、被験者として適格とした。間質性肺疾患または活動性ILDの既往歴のある患者は臨床試験から除外した。

合計308例の患者が、RYBREVANTをカルボプラチンおよびペメトレキセド (n=153) と併用する群とカルボプラチンおよびペメトレキセド (n=155) と併用する群に1対1で無作為に割り付けられた。RYBREVANTは、4週間にわたり週1回1,400 mg (体重80 kg未満の患者) または1,750 mg (体重80 kg以上の患者) を静脈内投与し、その後、7週目から病勢進行または許容できない毒性が認められるまで、3週間ごとに1,750 mg (体重80 kg未満の患者) または2,100 mg (体重80 kg以上の患者) を静脈内投与した。カルボプラチン、濃度・時間曲線下面積5 mg/ml/分 (AUC 5) を3週間に1回、最大12週間静脈内投与した。ペメトレキセド500 mg/m²を3週間に1回、病勢進行または許容できない毒性が出るまで静脈内投与した。患者はEastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンスステータス (0または1) および脳転移歴 (有または無) により層別化された。

有効性の主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS) で、盲検下独立中央審査 (BICR) により評価された。追加の有効性評価項目には、全奏効率 (ORR)、奏効期間 (DOR)、全生存期間 (OS) が含まれる。カルボプラチンとペメトレキセドで病勢進行が確認された患者には、単剤RYBREVANTへのクロスオーバーが許可された。

年齢中央値は62歳 (範囲: 27~92歳)。患者の40 %が65歳以上で、58 %が女性であった。人種別では、61 %がアジア人、36 %が白人、0.7 %が黒人またはアフリカ系アメリカ人、2.3 %が人種未報告であり、93 %がヒスパニックまたはラテン系ではなかった。ベースラインのECOGのパフォーマンスステータスは0 (35 %) または1 (65 %)、58 %は喫煙歴なし、23 %は脳転移歴あり、84 %は初診時ステージIVであった。

PAPILLONは、カルボプラチンとペメトレキセドの併用療法と比較して、RYBREVANTに無作為に割り付けられた患者において無増悪生存期間の統計的に有意な改善を示した。

有効性の結果を表21および図4にまとめた。

表21: PAPILLONにおける有効性の結果

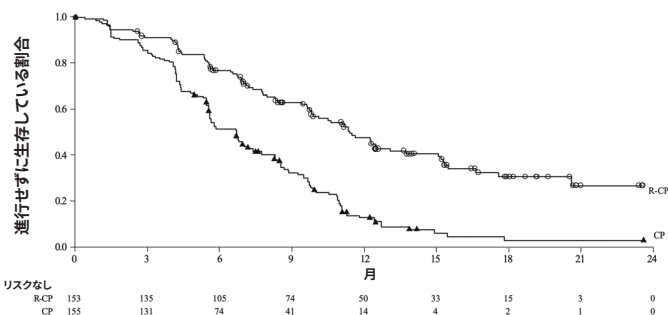
	RYBREVANT +カルボプラチン+ペメトレキセド (N=153)	カルボプラチン+ペメトレキセド (N=155)
無増悪生存期間 (PFS)		
イベント数 (%)	84 (55)	132 (85)
中央値、月 (95 %CI)	11.4 (9.8, 13.7)	6.7 (5.6, 7.3)
HR (95 %CI)	0.40 (0.30, 0.53)	
p値	p<0.0001	
全奏効率 (ORR)¹		
ORR (%) (95 %CI)	67 (59, 75)	36 (29, 44)
完全奏効 (%)	4	1
部分奏効 (%)	63	36
奏効期間 (DOR)²		
中央値 (95 %CI)、月	10.1 (8.5, 13.9)	5.6 (4.4, 6.9)

CI = 信頼区間

¹ 確認された奏効率。

² 確認された奏効例におけるDOR。

図4: BICR評価による未治療NSCLC患者のPFSのKaplan-Meier曲線 – Papillon 試験



今回の解析ではOSの結果は未熟 (immature) であったが、最終解析では事前に規定した44%の死亡が報告され、有害な傾向は認められなかった。治療を受けた患者のうち75例 (48%) は、病勢進行が確認された後にカルボプラチンとペムトレキセド群からクロスオーバーし、RYBREVAの単剤投与を受けた。

14.4 エクソン20挿入変異を有する以前に治療を受けたNSCLC - CHRYSALIS

多施設共同非盲検多コホート臨床試験 (CHRYSALIS, NCT02609776) において、EGFRエクソン20挿入変異を有する局所進行または転移性NSCLC患者を対象に、RYBREVAの有効性が評価された。本試験には、プラチナベースの化学療法中または療法後に病気が進行した、EGFRエクソン20挿入変異を伴う局所進行性または転移性NSCLC患者が含まれていた。未治療の脳転移を有する患者および過去2年以内に長期ステロイドまたは他の免疫抑制剤による治療を必要としたILDの既往歴を有する患者は、本試験の対象とはならなかった。

有効性集団において、EGFRエクソン20挿入変異の状態は、組織検体 (94%) および/または血漿検体 (6%) を用いた前向き局所検査により判定された。局所検査によりEGFRエクソン20挿入変異が同定された81例の患者のうち、81例中78例 (96%) の血漿検体を、Guardant360[®]CDxを用いてレトロスペクティブに検査したところ、78例中62例 (79%) の検体でEGFRエクソン20挿入変異が同定された。78例中16例 (21%) の検体ではEGFRエクソン20挿入変異は同定されなかった。

患者は、RYBREVAを1,050 mg (ベースライン体重80 kg未満の患者) または1,400 mg (ベースライン体重80 kg以上の患者) 週1回4週間投与され、その後は病勢進行または許容できない毒性が認められるまで2週間ごとに投与された。主要評価項目は、RECIST v1.1に基づく全奏効率 (ORR) であり、BICR (Blinded Independent Central Review) により評価された。有効性の追加評価項目は、BICRによる奏効期間 (DOR) であった。

有効性集団には、プラチナ製剤ベースの化学療法による前治療歴のある、測定可能な病変を有するEGFRエクソン20挿入変異を有するNSCLC患者81例が含まれた。年齢中央値は62歳 (範囲: 42~84歳)。59%が女性であった。人種別では、49%がアジア人、37%が白人、2.5%が黒人であった。74%はベースライン体重が80 kg未満であり、95%が腺癌を有しており、46%が免疫療法の前治療歴があった。前治療歴の中央値は2であった (範囲: 1~7)。ベースライン時、患者の67%はEastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンスステータスが1であり、53%は喫煙歴がなく、全例に転移性疾患があり、22%が治療歴のある脳転移を有していた。

有効性の結果を表22にまとめた。

表22: クリサリスの有効性結果

	プラチナ製剤をベースとする化学療法の前治療歴 (N=81)
全奏効率 (95% CI)	40% (29%, 51%)
完全奏効 (CR)	3.7%
部分奏効 (PR)	36%
奏効期間 (DOR)	
中央値、月 (95% CI)、月	11.1 (6.9, NE)
DOR6か月以上の患者	63%

Kaplan-Meier推定値に基づく。
NE = 推定不可、CI = 信頼区間

16 供給方法/保管および取り扱い方法

供給方法

RYBREVA[®] (アミバンタマブ-vmjw) 点滴静注用注射液は、滅菌済み、防腐剤不使用、無色から淡黄色の静脈内注入用溶液である。各単回投与用バイアル、350 mg/7 ml (50 mg/ml) のRYBREVAを含む。各バイアルは、シングルカートンに個別に梱包されている (NDC 57894-501-01)。

保管と取り扱い

光から保護するため、元のカートンに入れ、2°C~8°C (36°F~46°F) の冷蔵庫で保管すること。凍結させないこと。

17 患者カウンセリング情報

FDAが承認した患者用添付文書 (患者情報) を読むよう患者に助言すること。

輸液関連反応

RYBREVAはアナフィラキシーを含む輸液関連反応 (IRR) を引き起こす可能性があることを患者に説明すること。IRR [投与量と投与方法 (2.5) 参照] のリスクを低減するため、最初のRYBREVA点滴の48時間前にグルココルチコイドを服用するよう患者に指示する。輸液関連反応の大部分は初回の輸液で発生した。輸液に関連する反応の徴候や症状があれば、直ちに医療提供者に知らせるよう患者に助言すること [警告と注意 (5.1) 参照]。

間質性肺疾患/肺臓炎

間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎のリスクについて患者に助言すること。呼吸器症状の新たな発現または悪化については、直ちに医療提供者に連絡するよう患者に助言すること [警告と注意 (5.2)]。

ラゼルチニブとの併用による静脈血栓塞栓症イベント

RYBREVAをラゼルチニブと併用する場合は、深部静脈血栓症や肺塞栓症などの重篤かつ生命を脅かす静脈血栓塞栓症 (VTE) イベントのリスクについて患者に説明すること。治療の最初の4か月間は予防的抗凝固剤の使用が推奨されることを患者に助言すること。静脈血栓塞栓症の徴候や症状がみられる場合は、直ちに医療従事者に連絡するよう患者に助言すること [警告と注意 (5.3) 参照]。

皮膚科領域の副作用

皮膚科領域の副作用のリスクについて患者に説明すること。治療開始初日から12週間は予防的な抗生物質の経口投与が推奨され、抗生物質の経口投与終了後は、治療開始後9か月間は頭皮に抗生物質のローション外用が推奨されることを患者に説明する。治療中は、顔および全身 (頭皮を除く) にノンcomedogenicの皮膚保湿剤 (セラミド配合のものなど、皮膚に長時間潤いを与え、乾燥成分を含まないもの) を使用し、手足の洗浄には4%クロールヘキシジン溶液を使用するよう患者に助言する。RYBREVAによる治療中および治療後2か月間は、直射日光への曝露を制限し、保護服を着用し、広範囲にUVA/UVB日焼け止めを使用し、皮膚の副作用のリスクと重症度を軽減するよう助言すること [警告と注意 (5.4) 参照]。

眼毒性

眼毒性のリスクを患者に説明すること。患者に、眼の症状が現れたら眼科医に連絡するよう助言し、症状が評価されるまでコンタクトレンズの使用を中止するよう説明すること [警告と注意 (5.5) 参照]。

爪周囲炎

パロニーキアのリスクを患者に説明すること。患者には、爪周囲炎の兆候や症状がみられる場合は医療従事者に連絡するよう助言すること [副作用 (6.1) 参照]。

胚・胎児毒性

生殖能を有する女性に対し、胎児への潜在的リスクについて助言し、RYBREVAによる治療中および最終投与後3か月間は効果的な避妊を行い、妊娠が判明した場合または妊娠が疑われる場合は医療提供者に報告すること。 [警告と注意 (5.6)、特定の集団における使用 (8.1, 8.3) 参照]。

授乳

女性には、RYBREVAによる治療中および最終投与後3か月間は授乳しないよう助言すること [特定の集団における使用 (8.2) 参照]。

アイルランド産

製造元:
Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044, USA
米国ライセンス番号1864

特許情報 www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2021-2025

患者情報
RYBREVANT® (RYE-breh-vant)
(amivantamab-vmjw)
静脈注射用

RYBREVANTとは何か。

RYBREVANTは、体の他の部位に広がっている(転移性)、または手術で切除できない非小細胞肺癌(NSCLC)で、特定の異常な上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子を持つ成人の治療に使用される処方薬である:

- 非小細胞肺癌(NSCLC)のファーストライン治療としてラゼルチニブとの併用
- EGFRチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)による治療中または治療後に病勢が悪化したNSCLCのセカンドライン治療として、カルボプラチンおよびペメトレキシドとの併用療法
- 非小細胞肺癌のファーストライン治療としてカルボプラチンとペメトレキシドとの併用
- プラチナ製剤ベースの化学療法施行中または施行後に病勢が悪化したNSCLCに対する単独療法。

医療従事者は、RYBREVANTがあなたに適しているかどうかを確認するために検査を行う。

RYBREVANTが小児に安全で有効かどうかは不明である。

RYBREVANTを投与される前に、医療提供者に以下のようなすべての病状について伝えること:

- 肺や呼吸に問題がある
- 妊娠している、または妊娠を計画している。RYBREVANTは胎児に害を与える可能性がある。
妊娠可能な女性:
 - 医療従事者は、あなたがRYBREVANTによる治療を開始する前に妊娠検査を行う必要がある。
 - 治療中およびRYBREVANTの最終投与後3か月間は、効果的な避妊(避妊)を行う必要がある。
 - 妊娠した場合、またはRYBREVANTによる治療中に妊娠する可能性があると思われる場合は、直ちに医療提供者に伝えること。
- 授乳中または授乳の予定がある。RYBREVANTが母乳に移行するかどうかは不明である。治療中および最後のRYBREVANT投与から3か月間は授乳しないこと。

処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブサプリメントを含め、**服用しているすべての薬について医療提供者に伝えること。**

RYBREVANTをどのように投与するのか。

- RYBREVANTは、医療従事者が静脈内に点滴する。
- 投与間隔や投与回数は、医療担当者が決定する。
- 医療提供者は、輸液に関連した反応のリスクを軽減するために、RYBREVANTの各投与の前に薬を渡す。
- 医療提供者は、皮膚や爪の反応のリスクや重症度を軽減するために、RYBREVANTに加えて医薬品を投与する場合がある。
- RYBREVANTは、カルボプラチンおよびペメトレキシドという薬剤と併用して投与されることがある。これらの薬剤について質問がある場合は、かかりつけの医師に尋ねること。
- RYBREVANTによる治療がラゼルチニブと併用される場合は、RYBREVANTによる点滴の前にいつでもラゼルチニブの用量を口から服用する必要がある。
- 予約に遅れた場合は、できるだけ早く医療機関に連絡し、予約を変更すること。

RYBREVANTの投与中に避けるべきこと。

RYBREVANTは皮膚反応を引き起こす可能性がある。RYBREVANTによる治療中および治療後2か月間は、日光に当たる時間を制限する必要がある。RYBREVANTによる治療中は、日光からの保護服を着用し、広範囲のUVA/UVB日焼け止めを使用すること。

RYBREVANTの副作用にはどのようなものがあるか。

RYBREVANTは、以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性がある：

• **輸液関連反応。**輸液に関連した反応は一般的であるが、重度または重篤な場合があり、生命を脅かす(アナフィラキシー)アレルギー反応を含むことがある。RYBREVANTの点滴中に次のような症状が現れた場合は、すぐに医療従事者に伝えること：

- 息切れ、呼吸困難、喘鳴
- 顔面紅潮
- 胸部不快感
- 皮疹、じんましん、かゆみ
- 目、唇、舌の腫れ
- 吐き気または嘔吐
- 発熱
- 胃痙攣
- 悪寒
- ふらつき、めまい、失神
- 舌、唇、頬、歯茎のしびれ
- 頭痛

• **肺に問題がある。**RYBREVANTは肺の問題を引き起こし、死に至る可能性がある。症状は肺がんの症状と類似している可能性がある。息切れ、咳、発熱など、肺の症状が新たに現れたり悪化したりした場合は、すぐに医療従事者に伝えること。

• **血栓の問題。**血栓は深刻だが、RYBREVANTの一般的な副作用である。ラゼルチニブという別の薬剤と併用された場合、足の静脈(深部静脈血栓症)または肺(肺塞栓症)に血栓が生じ、死に至る可能性がある。医療従事者が、治療開始後4か月間は血栓のリスクを軽減する薬を服用するよう促す場合がある。脚の腫れ、痛み、圧痛、突然の原因不明の胸の痛み、息切れなど、血栓の徴候や症状がある場合は、すぐに医療従事者に伝えること。

• **皮膚トラブル。**RYBREVANTは、水疱、剥離、皮膚の痛みやただれ、発赤、盛り上がったニキビのような隆起、かゆみ、皮膚乾燥など、重度の発疹を引き起こす可能性がある。皮膚反応が出た場合は、すぐに医療従事者に伝えること。医療従事者は、治療開始後3か月間は抗生物質を投与し、その後9か月間は頭皮に抗生物質のローションを塗布する。RYBREVANT治療中は、ノンcomedogenic(毛穴を詰まらせない)の保湿剤(セラミド系など、肌の潤いが長時間持続し、乾燥成分を含まない保湿剤)を顔や全身(頭皮を除く)に塗り、4%クロルヘキシジン溶液で毎日手足を洗うこと。RYBREVANTによる治療中に皮膚反応が現れた場合、医療提供者は薬による治療を行ったり、皮膚専門家(皮膚科医)の診察を促す場合がある。「RYBREVANTの投与中に避けるべきこと」を参照のこと

• **目の問題。**RYBREVANTは目の問題を引き起こす可能性がある。以下のような眼障害の症状が現れた場合は、すぐに医療従事者に伝えること：

- 目の痛み
- 視力の変化
- まぶたの炎症
- 目のかゆみ
- ドライアイ
- 過度の引き裂き
- 目の充血
- 光に対する感受性
- 視界がぼやける

RYBREVANTによる治療中に目の問題が新たに発生したり悪化したりした場合、医療提供者はあなたを眼科専門医(眼科医)に診せることがある。医療機関で目の症状を確認するまでは、コンタクトレンズを使用すべきではない。

RYBREVANTとラゼルチニブを併用した場合の主な副作用は以下の通りである：

- 発疹
- 便秘
- 爪周囲の化膿した皮膚
- COVID-19
- 筋肉および関節の痛み
- 皮膚乾燥
- 口内炎
- 出血
- 手、足首、足、顔、または全身の腫れ
- 食欲減退
- 皮膚の異常感(ピリピリ感や這いずる感じなど)
- 皮膚のかゆみ
- 疲労感
- 吐き気
- 下痢
- 特定の血液検査の変化

RYBREVANTの副作用にはどのようなものがあるか。(続く)

カルボプラチンとペメトレキセドを併用した場合のRYBREVANTの主な副作用は以下の通りである：

- 発疹
- 爪周囲の化膿した皮膚
- 疲労感
- 吐き気
- 口内炎
- 便秘
- 手、足首、足、顔、または全身の腫れ
- 食欲減退
- 筋肉および関節の痛み
- 嘔吐
- COVID-19
- 特定の血液検査の変化

RYBREVANTを単独で投与した場合に最もよくみられる副作用：

- 発疹
- 爪周囲の化膿した皮膚
- 筋肉および関節の痛み
- 息切れ
- 吐き気
- 疲労感
- 手、足首、足、顔、または全身の腫れ
- 口内炎
- 咳
- 便秘
- 嘔吐
- 特定の血液検査の変化

医療従事者は、重篤な副作用がある場合、一時的にRYBREVANTによる治療を中止したり、用量を減らしたり、完全に中止したりすることがある。

これらはRYBREVANTの起こりうる副作用のすべてではない。

副作用については、医師に相談すること。FDA (1-800-FDA-1088) に副作用を報告することができる。

RYBREVANTの安全で効果的な使用に関する一般的な情報

医薬品は、患者向け情報リーフレットに記載されている以外の目的で処方されることもある。医療従事者向けに書かれたRYBREVANTに関する情報は、医療提供者や薬剤師に尋ねることができる。

RYBREVANTの成分は何か。

有効成分：アミバンタマブ-vmjw

不活性成分：EDTA二ナトリウム塩二水和物、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩一水和物、L-メチオニン、ポリソルベート80、スクロース、注射用水。

アイルランド産

製造元：Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, USA. 米国ライセンス番号1864

特許情報 www.janssenpatents.com

© Johnson & Johnson and its affiliates 2021-2025

詳細は1-800-526-7736までお電話いただくか、www.RYBREVANT.comにアクセスされたい。

本患者情報は、米国食品医薬品局 (FDA) の承認を受けている。

改訂：2025年11月