

amivantamab (genetical recombination) (JAN)

アミバンタマブ (遺伝子組換え)

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

429

【基本電子添文】 ライブリバント点滴静注2024年9月作成

【製品】 規格等：[生物] [劇] [処方] 《ライブリバント点滴静注350mg 2024.09.24承認》

ライブリバント Rybrevant 点滴静注350mg (ヤンセン)

【組成】 [注射液]：1バイアル (7mL) 中350mg。pH：5.3～6.1 浸透圧比：約1

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

【効能・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

効能関連注意 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。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[※]を用いる。[※]：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、PMDAのウェブサイトから入手可能である 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、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 (臨床成績参照) 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

【用法・用量】 アミバンタマブ (遺伝子組換え) として、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、次の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量 ①80kg未満 ㊦1サイクル目：1日目 350mg, 2日目 1,050mg, 8日目・15日目 1,400mg ㊧2サイクル目：1日目 1,400mg ㊨3サイクル目以降：1日目 1,750mg ②80kg以上 ㊦1サイクル目：1日目 350mg, 2日目 1,400mg, 8日目・15日目 1,750mg ㊧2サイクル目：1日目 1,750mg ㊨3サイクル目以降：1日目 2,100mg

用法関連注意 ①本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるため、本剤投与前に、1サイクル目の第1日目及び第2日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じてH₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与する。1サイクル目の第8日目以降は、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤、H₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与する (重大な副作用^㉑参照) ②調製後の希釈液を次の速度で投与する

《80kg未満》

サイクル	投与日： 投与量 (/250mL)	投与速度
1サイクル目	1日目：350mg	開始時：50mL/時 開始2時間後 [※] ：75mL/時
	2日目：1,050mg	開始時：33mL/時 開始2時間後 [※] ：50mL/時

	8日目：1,400mg	65mL/時
	15日目：1,400mg	85mL/時
2サイクル目	1日目：1,400mg	125mL/時
3サイクル目以降	1日目：1,750mg	125mL/時

《80kg以上》

サイクル	投与日： 投与量 (/250mL)	投与速度
1サイクル目	1日目：350mg	開始時：50mL/時 開始2時間後 [※] ：75mL/時
	2日目：1,400mg	開始時：25mL/時 開始2時間後 [※] ：50mL/時
	8日目：1,750mg	65mL/時
	15日目：1,750mg	85mL/時
2サイクル目	1日目：1,750mg	125mL/時
3サイクル目以降	1日目：2,100mg	125mL/時

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

③本剤投与により副作用が発現した場合には、次表を参考に本剤を減量、中断、休業又は中止する

《副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量》

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

《副作用発現時の本剤の処置》

副作用	重症度 [※]	処置
Infusion reaction	Grade 1及び2	・ 中断 ・ 症状が回復した場合、発現時の50%の投与速度で再開 ・ 再開後の30分間にinfusion reactionの症状が認められない場合、中断時の投与速度まで上げることができる。その後の2時間にinfusion reactionの症状が認められない場合、同日に予定されていた最高速度まで上げることができる ・ Grade 2のinfusion reactionによる中断・再開後にGrade 2のinfusion reactionが再発した場合、同日における投与は中止を検討
	Grade 3	・ 同日における投与を中止 ・ 次回以降の投与可否は患者の状態に応じて判断し、投与速度はGrade 2の場合を参考に患者の状態に応じて判断 ・ Grade 3のinfusion reactionが再発した場合、中止
	Grade 4	中止
間質性肺炎患	-	診断が疑い：休業

	-	診断が確定：中止
皮膚障害又は爪障害	Grade 1及び2	2週間後に改善が認められない場合、減量を検討
	Grade 3	・ Grade 2以下に回復するまで休薬 ・ 減量して再開
	Grade 4	中止
	重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害	
その他の副作用	Grade 2	・ 休薬を検討 ・ 1週間より後に回復した場合、減量して再開することを検討
	Grade 3	・ Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬 ・ 1週間以内に回復した場合、同じ用量で再開 ・ 1週間より後に回復した場合、減量して再開 ・ 4週間以内に回復しない場合、中止を検討
	Grade 4	原則として中止

※：GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる

【警告】 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、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。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 ②本剤により間質性肺疾患が現れ、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。異常が認められた場合は中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。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（重要な基本的注意①、特定背景関連注意①、重大な副作用⑥参照） ③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（特定背景関連注意①参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①間質性肺疾患が現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。必要に応じて、動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行う。また、患者に対して、初期症状が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導する（警告②、特定背景関連注意①、重大な副作用⑥参照） ②重度の皮膚障害が現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（重大な副作用⑥参照） **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 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（警告②③、重要な基本的注意①、重大な副作用⑥参照） ②生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊

法について説明する（特定背景関連注意③参照） ③妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。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（特定背景関連注意②参照） ④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。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 ⑤小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ①**infusion reaction**（41.1%）：悪寒、悪心、呼吸困難、潮紅、胸部不快感、嘔吐等のinfusion reactionが現れることがある。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（用法関連注意①参照） ②**間質性肺疾患**：間質性肺疾患（頻度不明）、肺臓炎（2.6%）が現れることがある。異常が認められた場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（警告②、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①参照）

③**重度の皮膚障害**：発疹（15.2%）

※、瘡瘡様皮膚炎（4.0%）※等の重度の皮膚障害が現れることがある（重要な基本的注意②参照）。※：NCI-CTCAEのGrade 3以上の副作用頻度 ④**静脈血栓塞栓症**：肺塞栓症（4.6%）、深部静脈血栓症（4.0%）等の静脈血栓塞栓症が現れることがある

②その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	爪囲炎（55.6%）			
血液及びリンパ系障害	好中球減少症（23.8%）、白血球減少症、血小板減少症			
代謝及び栄養障害	低アルブミン血症（33.1%）、食欲減退	低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症		
神経系障害		浮動性めまい		
眼障害		ドライアイ、眼瞼炎	結膜充血、眼癢痒症、霧視	角膜炎、ぶどう膜炎、角膜刺激、上強膜炎、眼の障害、非感染性結膜炎、眼充血、視力低下、視力障害、睫毛の成長
心臓障害		洞性頻脈	動悸	頻脈
胃腸障害	口内炎（33.8%）、悪心、便秘、嘔吐、下痢	腹痛、痔核		
皮膚及び皮下組織障害	発疹（64.9%）、瘡	癢痒症、爪毒性	乾皮症	皮膚剥脱、湿疹

	瘡様皮膚炎 (34.4%)、皮膚乾燥			
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛		
一般・全身障害及び投与部位の状態	末梢性浮腫 (23.8%)、無力症	疲労、発熱、全身性浮腫、末梢腫脹		
臨床検査	ALT増加 (25.2%)、AST増加 (23.8%)	血中Al-P増加		

【適用上の注意】①薬剤調製時の注意 ④無色～微黄色であることを確認する。変色又は微粒子が認められた場合は使用しない ⑥輸液バッグは、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン又はポリオレフィン混合物製を用いる ⑦希釈液には250mLの5%ブドウ糖注射液又は0.9%生理食塩液を用いる。輸液バッグに加える本剤と同量の希釈液（本剤1バイアルにつき7mL）を抜き取り廃棄する ⑧各バイアルから本剤7mLを抜き取り、輸液バッグに混和する ⑨添加後は穏やかに混和し、振とうしない ⑩薬剤投与時の注意 ①輸液ポンプ及び投与セットを用いて、点滴静注により調製後の本剤を投与する。また、投与セットは、滅菌されたピロジェンフリー（エンドトキシンフリー）の低蛋白結合性のポリエーテルスルホン製インラインフィルター又はナイロン製インラインフィルター（孔径0.2μm又は0.22μm）を備えたポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン又はポリエチレン製を用いる ②投与前に投与セットを希釈液（5%ブドウ糖溶液又は0.9%生理食塩液）で満たす ③投与前に調製後の本剤を目視検査する。変色又は微粒子が認められた場合は使用しない ④調製後の本剤は、室温保存する場合、溶液の調製開始後10時間以内に投与を完了する ⑤他の薬剤と同じ静注ラインを用いた同時投与は行わない ⑥本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄する 【その他の注意】臨床使用に基づく情報：臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている 【取扱い上の注意】①外箱開封後は遮光して保存する ②凍結させない 【保存等】2～8℃保存。有効期間：36ヵ月 【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

【薬物動態】①血中濃度 反復投与：国際共同第I相試験（61186372EDI1001試験）で、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者〔薬物動態解析対象20例（体重80kg未満；15例，体重80kg以上；5例），日本人4例を含む〕に、本剤[#]をカルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムと併用して点滴静注時の血清中濃度推移は電子添文参照，薬物動態パラメータは次表のとおり。母集団薬物動態解析に基づく本剤の終末相半減期の幾何平均値（変動係数%）は13.7日（31.9%）と推定。[#]：用法・用量は3週間を1サイクルとし，体重80kg未満は，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以上は，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で点滴静注

体重	測定時期	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC (μg·h/mL)
----	------	-----------------------------	----------------------	------------------

80kg未満	第1サイクル	416 ± 75.6 [10例]	算出せず	39,731 ± 7,759 [9例]
	第2サイクル	939 ± 198 [11例]	4.03 (2.17, 26.0) [11例]	219,835 ± 59,301 [10例]
	第3サイクル	876 ± 245 [10例]	3.34 (2.17, 25.4) [10例]	179,639 ± 51,605 [9例]
	第6サイクル	912 ± 275 [10例]	5.83 (2.27, 26.6) [10例]	179,553 ± 59,878 [9例]
80kg以上	第1サイクル	359, 447 [2例，個別値]	算出せず	35,498, 36,370 [2例，個別値]
	第2サイクル	865 ± 58.7 [3例]	2.27 (2.03, 4.25) [3例]	192,714, 214,543 [2例，個別値]
	第3サイクル	824 ± 32.3 [3例]	4.20 (2.42, 7.63) [3例]	148,069 ± 35,237 [3例]
	第6サイクル	642 ± 192 [3例]	2.28 (2.08, 4.17) [3例]	127,464 ± 21,151 [3例]

t_{max}：中央値（範囲），AUC：第1サイクルはAUC_{0-168h}，第2サイクル以降はAUC_{t a u}

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国際共同第III相試験（NSC3001試験）：化学療法歴のないEGFR遺伝子エクソン20挿入変異^{*1}陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌^{*2}患者308例（日本人34例含む）を対象に，本剤^{#1}，カルボプラチン^{#2}及びペメトレキセドナトリウム^{#3}の併用投与（ACP）と，カルボプラチン^{#2}及びペメトレキセドナトリウム^{#3}の併用投与（CP）とを比較する無作為化非盲検試験を実施。^{*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。^{*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。^{#1}：用法・用量は3週間を1サイクルとし，体重80kg未満は，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以上は，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で点滴静注。^{#2}：AUC 5mg・min/mL相当量を3週間間隔で4回点滴静注。^{#3}：500mg/m²を3週間間隔で点滴静注 ①主要評価項目である盲検下独立中央判定による無増悪生存期間〔中央値（95%信頼区間）〕は，ACP群で11.37ヵ月（9.79～13.70ヵ月）及びCP群で6.70ヵ月（5.59～7.33ヵ月）〔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〕。Kaplan-Meier曲線は電子添文参照，Subjects at riskは無増悪生存期間別（CP，ACPの順）に，0月（155，153），3月（131，135），6月（74，105），9月（41，74），12月（14，50），15月（4，33），18月（2，15），21月（1，3），24月（0，0） ②ACP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%）、瘡瘡様皮膚炎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（効能関連注意②参照）

【薬効薬理】 ①作用機序：本剤は、ヒトEGFR及びMETに対する抗原結合部位を有するヒト型免疫グロブリン（Ig）G1二重特異性モノクローナル抗体であり、EGFR及びMETの下流のシグナル伝達経路を阻害することに加えて、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性等を介して、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている ②抗腫瘍作用：本剤は、EGFR遺伝子エクソン20挿入変異を有するヒト非小細胞肺癌（NSCLC）由来DFCI127及びDFCI-58細胞株等に対して増殖抑制作用を示した（*in vitro*）。DFCI127細胞株を皮下移植したインターロイキン2受容体γ鎖の部分的欠損を有する非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス、EGFR遺伝子エクソン20挿入変異を有するヒトNSCLC由来YU-1163細胞株、NSCLC患

者由来LXFE2478及びYHIM-1029腫瘍組織片、並びにL858R変異及びT790M変異を有するNSCLC由来H1975細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウス等において腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）

【性状】 アミバンタマブ（遺伝子組換え）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。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。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本で構成される糖蛋白質である（分子量：約148,000）

【備考】 再審査期間中（2024年9月24日から8年）