

審査報告書

令和元年5月13日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg
[一般名] ラムシルマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成30年7月31日
[剤形・含量] 1バイアル（10 mL 又は 50 mL）中にラムシルマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌

（下線部追加）

[用法及び用量]

1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌

通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回 8 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

[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。

審査報告(1)

平成31年3月28日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

1. 申請品目

[販売名]	サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg
[一般名]	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成30年7月31日
[剤形・含量]	1バイアル（10 mL 又は 50 mL）中にラムシルマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	治癒切除不能な進行・再発の胃癌 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 <u>切除不能な肝細胞癌</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、<u>切除不能な肝細胞癌</u> 通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回 8 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回 8 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
-------------	---

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	22
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、ImClone Systems 社により創製された、ヒト VEGFR-2 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。本薬は、VEGFR-2 と結合し、VEGF の VEGFR-2 への結合を阻害することにより、VEGFR-2 シグナル経路を介した血管新生を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2015 年 3 月に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」、2016 年 5 月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」、2016 年 6 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

肝細胞癌に対する本薬の臨床開発として、海外において、ImClone Systems 社により切除不能な肝細胞癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（JVBQ 試験）が 2008 年 2 月から実施された。その後、米国 Eli Lilly 社により、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（REACH 試験）が 2010 年 11 月から実施された。しかしながら、REACH 試験において、主要評価項目とされた OS の最終解析（2014 年 3 月 18 日データカットオフ）の結果、OS の延長が検証されなかったこと（7.1.1.1 参照）等を踏まえ、REACH 試験の対象患者のうち、血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（REACH-2 試験）が 2015 年 7 月から実施された。米国及び EU では、REACH-2 試験を主要な試験成績として、2018 年■月に承認申請が行われ、審査中である。

なお、2019 年 2 月時点において、肝細胞癌に関する効能・効果で本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、REACH 試験及び REACH-2 試験への患者の組入れが、それぞれ 2010 年 11 月及び 2015 年■月から開始された。

今般、REACH-2 試験を主要な試験成績として、本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

本薬は、マウス VEGFR-2 とは結合しないこと（「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照）から、マウスを用いた腫瘍増殖抑制作用に関する検討には、ラット抗マウス VEGFR-2 抗体である DC101 が使用された。

3.1.1 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用（CTD 4.2.1.1.1）

ソラフェニブ不応性のヒト肝細胞癌由来 HuH-7 細胞株を皮下移植したヌードマウス（22 例/群）を用いて、DC101 の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 400 mm³ に達した時点からソラフェニブ 30 mg/kg が 1 日 1 回 8 日間連日経口投与され、ソラフェニブ投与前と比較して投与後で腫瘍体積が増加したマウスを無作為化し、DC101 又は対照（ラット IgG）40 mg/kg が週 3 回腹腔内投与され、無作為化後 15 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、対照群と比較して、DC101 群で統計学的に有意な腫瘍

増殖抑制作用が認められた ($p < 0.0001$ 、反復測定分散分析)。

3.R 機構における審査の概略

機構は、初回承認時に悪性腫瘍に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用等が確認されていること（「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照）に加えて、本申請において提出された資料から、肝細胞癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

「臨床薬理試験に関する資料」として、REACH-2 試験等の成績に基づく、PPK 解析、曝露量と有効性及び安全性との関連に関する検討結果等が提出された。

申請者は、①PPK 解析に関して、既承認の効能・効果に対する承認時の検討結果と概ね相違ない旨、②曝露量と有効性との関連に関して、曝露量と OS の延長との間に関連が認められた旨、③曝露量と安全性との関連に関して、曝露量と肝性脳症等の有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった旨を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、上記の申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第Ⅲ相試験 2 試験が提出された。また、参考資料として、海外第 I b 相試験 1 試験及び海外第 II 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。なお、海外第 II 相試験 (JVBQ 試験) の成績については、本薬の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する（「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照）。

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	REACH	Ⅲ	ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者	565*1 ①283 ②282	①本薬 8 mg/kg 又は②プラセボを Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
	国際共同	REACH-2	Ⅲ	ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者のうち、血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の患者	292 ①197 ② 95	①本薬 8 mg/kg 又は②プラセボを Q2W で静脈内投与	有効性 安全性
参考	海外	JVCQ	I b	化学療法歴を有しない切除不能な肝細胞癌患者	15	FOLFOX4*2 との併用で、本薬 8 mg/kg を Q2W で静脈内投与	安全性 PK

*1：肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A の患者数、*2：2 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に①L-OHP 85mg/m² を 2 時間かけて静脈内投与、②LV 200 mg/m² を 2 時間かけて静脈内投与（①の投与終了直後又は同時に投与）、③5-FU 400 mg/m² を急速静脈内投与する。その後、④5-FU 600 mg/m² を 22 時間かけて持続静脈内投与。第 2 日目に②、③及び④を投与。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2：REACH 試験<2010 年 11 月～2015 年 3 月>）

ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者¹⁾（目標症例数：肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A の患者 544 例²⁾）を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 29 の国又は地域、154 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 8 mg/kg 又はプラセボを Q2W で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 644 例のうち、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 B の患者 79 例（本薬群 41 例、プラセボ群 38 例）を除く 565 例（本薬群 283 例、プラセボ群 282 例）（うち、日本人患者は本薬群 45 例、プラセボ群 48 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 12 例（本薬群 6 例、プラセボ群 6 例）を除く 553 例（本薬群 277 例、プラセボ群 276 例）（うち、日本人患者は本薬群 44 例、プラセボ群 47 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は OS とされ、3 回の中間解析が計画された。無益性評価を目的とした 1 及び 2 回目の中間解析は、イベントがそれぞれ 109 及び 217 件発生した時点、有効性評価を目的とした 3 回目の中間解析及び最終解析は、イベントがそれぞれ 326 及び 434 件発生した時点で実施することとされた。しかしながら、試験開始時において目標イベント数の算出に係る試験計画に不備が認められたことから、有意水準の設定方法等の解析計画を変更するとともに、2 及び 3 回目の中間解析並びに最終解析はイベ

¹⁾ 局所療法に適応とならない、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A（5 又は 6 点）及び Child-Pugh 分類 B（7～9 点）の患者のうち、Child-Pugh スコアが 5～8 点の患者が組み入れられた。

²⁾ 試験開始時には肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A 及び B の患者として 544 例と設定されていたものの、無作為割り付けされた 321 例のうち、26 例に肝障害に関連する重篤な有害事象が認められ、①肝細胞癌以外の癌腫の患者を対象とした本薬の臨床試験における当該事象の発現率より高かったこと、及び②Child-Pugh 分類 A の患者と比較し、Child-Pugh 分類 B の患者における肝障害に関連する有害事象の発現率が高かったことから、Child-Pugh 分類 B の患者の組入れが中止され、Child-Pugh 分類 A の患者として 544 例に変更された（治験実施計画書第 版（20 年 月 日付け））。

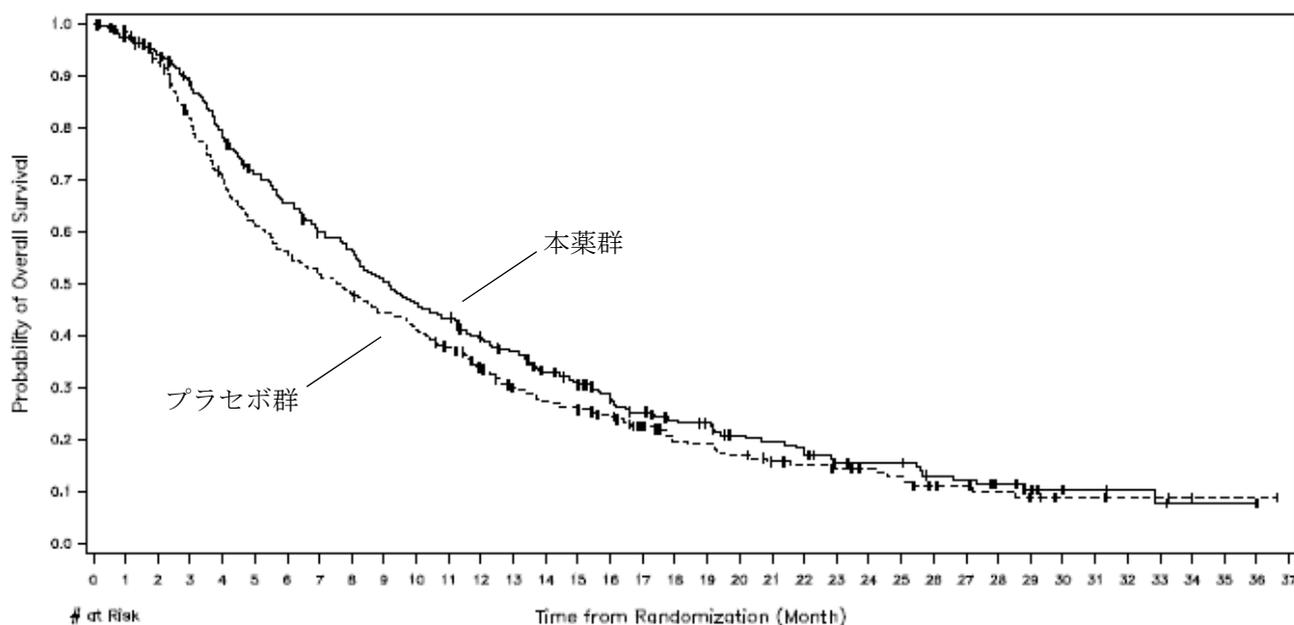
ントがそれぞれ 219、328 及び 438 件発生した時点で実施することとされた（治験実施計画書第 版（20 年 月 日付け））。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、消費関数が治験実施計画書に規定された上で、線形補間法（使用ソフトウェア：EAST Ver. 5）が適用された。

有効性について、OS の最終解析（2014 年 3 月 18 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で OS の有意な延長は検証されなかった。

表 2 OS の最終解析結果（ITT 集団、2014 年 3 月 18 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	283	282
イベント数 (%)	218 (77.0)	224 (79.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.17 [8.05, 10.64]	7.62 [6.01, 9.33]
ハザード比 [95%CI] *1	0.866 [0.717, 1.046]	
p 値 (両側) *2	0.1391	

*1：地域（地域 1：ブラジル、カナダ又は米国、地域 2：欧州、イスラエル、オーストラリア又はニュージーランド、地域 3：東アジア）及び肝疾患の病因（B 型肝炎、C 型肝炎、その他）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：地域（地域 1：ブラジル、カナダ又は米国、地域 2：欧州、イスラエル、オーストラリア又はニュージーランド、地域 3：東アジア）及び肝疾患の病因（B 型肝炎、C 型肝炎、その他）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.0468



本薬群	283	261	214	175	149	122	101	78	61	43	32	27	20	15	11	5	4	2	1
プラセボ群	282	255	189	151	129	110	83	63	54	35	30	23	18	12	9	4	3	1	1

図 1 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2014 年 3 月 18 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 26/277 例（9.4%）、プラセボ群 17/276 例（6.2%）（うち、日本人患者における死亡は本薬群 2 例、プラセボ群 1 例）に認められた。疾患進行による死亡（本薬群 12 例、プラセボ群 10 例）以外の死因は、本薬群で肝不全 4 例、敗血症/尿路感染、敗血症、急性腎不全、多臓器不全、出血性ショック、急性肝不全、突然死、悪液質、無力症及び肝癌破裂各 1 例、プラセボ群で肝不全 2 例、肺塞栓症、食道静脈瘤出血、悪液質、急性呼吸窮迫症候群及び肺炎各 1 例であり、うち、本薬群の肝不全 2 例、敗血症/尿路感染、多臓器不全及び急性肝不全各 1 例、プラセボ群の肺塞栓症、食道静脈瘤出血及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例は、治験薬との因

果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡（本薬群 2 例、プラセボ群 1 例）の死因は、本薬群で肝不全 2 例、プラセボ群で急性呼吸窮迫症候群 1 例であり、うち、本薬群の肝不全 1 例、プラセボ群の急性呼吸窮迫症候群 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった）。

7.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：REACH-2 試験＜2015 年 7 月～実施中〔データカットオフ日：2018 年 3 月 15 日〕＞）

ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌のうち、血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上³⁾ の患者⁴⁾（目標症例数：279 例⁵⁾）を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 20 の国又は地域、92 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 8 mg/kg 又はプラセボを Q2W で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 292 例（本薬群 197 例、プラセボ群 95 例）（うち、日本人患者は本薬群 41 例、プラセボ群 18 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は OS とされ、試験開始時点では、中間解析は実施せず、主要解析はイベントが 318 件発生した時点で実施することとされた。しかしながら、有効性を早期に確認することを目的として、試験実施途中の 2017 年 4 月 24 日付けで治験実施計画書が改訂され、イベントが 191 件発生した時点で中間解析を実施することとされた。その後、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者を対象としたレゴラフェニブの国際共同第Ⅲ相試験（15982 試験）の結果が得られたことを考慮し、上記の中間解析実施前の 2017 年 4 月 24 日付けで治験実施計画書が改訂され、当該中間解析を実施せず、イベントが 221 件発生した時点で OS の主要解析を実施することとされた。

有効性について、OS の主要解析（2018 年 3 月 15 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 2 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で OS の有意な延長が検証された。

表 3 OS の主要解析結果（ITT 集団、2018 年 3 月 15 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	197	95
イベント数 (%)	147 (74.6)	74 (77.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.51 [7.00, 10.58]	7.29 [5.42, 9.07]
ハザード比 [95%CI] *1	0.710 [0.531, 0.949]	
p 値 (両側) *2	0.0199	

*1：地域（地域 1：米国、欧州、オーストラリア、ブラジル、カナダ及びイスラエル、地域 2：中国、香港、韓国及び台湾、地域 3：日本）、大血管浸潤（あり、なし）及び ECOG PS（0、1）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：地域（地域 1：米国、欧州、オーストラリア、ブラジル、カナダ及びイスラエル、地域 2：中国、香港、韓国及び台湾、地域 3：日本）、大血管浸潤（あり、なし）及び ECOG PS（0、1）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（両側）0.05

³⁾ 無作為割付け前 14 日以内の血清 AFP 値。

⁴⁾ 局所療法に適応とならない、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A（5 又は 6 点）の患者が組み入れられた。

⁵⁾ 試験開始時には 399 例と設定されていたものの、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者を対象に、レゴラフェニブの有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（15982 試験）において、プラセボ群と比較してレゴラフェニブ群で OS の延長が検証されたこと（「平成 29 年 5 月 22 日付け審査報告書 スチバガ錠 40 mg」参照）を考慮し、279 例に変更された（治験実施計画書改訂（■）版（2017 年 4 月 24 日付け））。

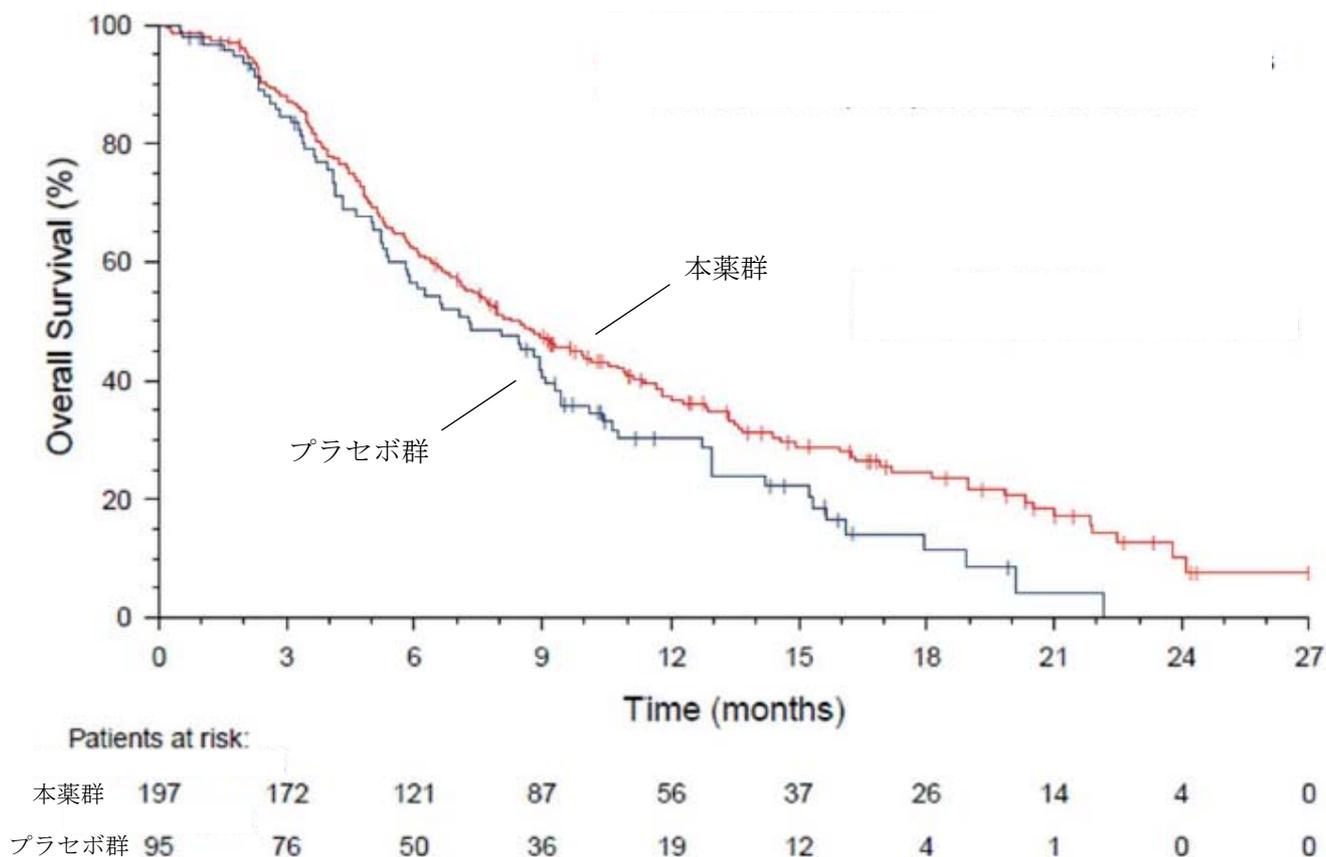


図2 OSの主要解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT 集団、2018年3月15日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群39/197例(19.8%)、プラセボ群16/95例(16.8%) (うち、日本人患者における死亡は本薬群6例、プラセボ群1例)に認められた。疾患進行による死亡(本薬群32例、プラセボ群13例)以外の死因は、本薬群で肺炎2例、急性腎障害、全身性浮腫、肝腎症候群、心筋梗塞及び腎不全各1例、プラセボ群で心筋梗塞、肺障害及び気道感染各1例であり、うち、本薬群の急性腎障害、肝腎症候群及び腎不全各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった(日本人患者における死亡(本薬群1例)の死因は肺炎であり、治験薬との因果関係は否定された)。

7.2 参考資料

7.2.1 海外第Ib相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : JVCQ 試験<2014年4月~2016年■月>)

化学療法歴を有しない切除不能な肝細胞癌患者(目標症例数:6~9例)を対象に、本薬/FOLFOX4投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外3施設で実施された。

本試験に登録された15例のうち、治験薬が投与された8例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、1/8例(12.5%)に認められた。死因は疾患進行であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

申請者は、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者のうち、血清AFP値が

400 ng/mL 以上の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（REACH-2 試験）の対象患者の設定理由について、以下のように説明している。

ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者を対象とした REACH 試験において、プラセボ群に対する本薬群の優越性は検証されなかった（7.1.1.1 参照）ものの、血清 AFP 値が 400 ng/mL 未満の患者と比較して 400 ng/mL 以上の患者で予後が不良である旨が報告されていたこと（Hepatology 1998; 28: 751-5 等）から、血清 AFP 値 400 ng/mL をカットオフ値として部分集団解析を実施した。その結果、400 ng/mL 未満の患者集団（本薬群 160 例、プラセボ群 150 例）では、プラセボ群と比較して本薬群で OS が延長する傾向は認められなかった（中央値：本薬群 10.1 カ月、プラセボ群 11.8 カ月、ハザード比 [95%CI] : 1.060 [0.815, 1.378] ; 非層別 Cox 回帰）。一方で、400 ng/mL 以上の患者集団（本薬群 119 例、プラセボ群 131 例）では、プラセボ群と比較して本薬群で OS が延長する傾向が認められた（中央値：本薬群 7.8 カ月、プラセボ群 4.2 カ月、ハザード比 [95%CI] : 0.650 [0.496, 0.852] ; 非層別 Cox 回帰）ことから、血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上であることが、肝細胞癌患者における本薬の効果予測因子になる可能性が示唆された。

以上の REACH 試験に関する部分集団解析の結果を踏まえ、REACH-2 試験の対象患者として、REACH 試験の対象患者のうち、血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の患者を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点で得られている知見に基づき、血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上であることが肝細胞癌患者における本薬の効果予測因子であるか否かについて明確に結論付けることには限界があるものの、上記の申請者の説明は一定の理解が可能であり、REACH-2 試験の成績に基づき、当該試験の対象患者における本薬の臨床的有用性を評価することは可能であると判断した。

以上より、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は REACH-2 試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）等に基づき、REACH-2 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者のうち、血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、REACH-2 試験の対照群としてプラセボ群を設定した理由について、以下のように説明している。

REACH-2 試験の計画時点における米国肝臓学会のガイドライン（Hepatology 2011; 53: 1020-22）等において、REACH-2 試験の対象患者に対する標準的な治療は確立していなかったことから、対照群としてプラセボ群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

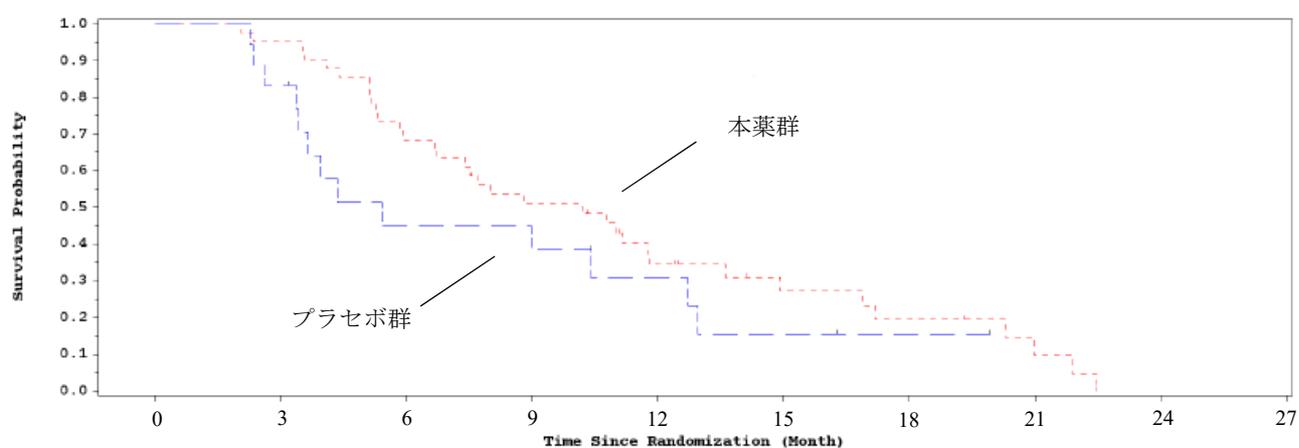
REACH-2 試験の主要評価項目として OS が設定され、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された (7.1.1.2 参照)。

また、REACH-2 試験の日本人患者における OS の主要解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 3 のとおりであった。

表 4 日本人患者集団における OS の主要解析結果 (ITT 集団、2018 年 3 月 15 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	41	18
イベント数 (%)	34 (82.9)	13 (72.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.18 [6.67, 11.79]	5.42 [3.35, 12.71]
ハザード比 [95%CI] *1	0.650 [0.338, 1.250]	
p 値 (両側) *2	0.1926	

*1: 非層別 Cox 回帰、*2: 非層別 log-rank 検定



At Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
本薬群	41	39	28	20	12	7	5	2	0	0
プラセボ群	18	14	7	6	4	2	1	0	0	0

図 3 日本人患者集団における OS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2018 年 3 月 15 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、REACH-2 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと。
- REACH-2 試験における日本人患者数は限られており評価には限界があるものの、日本人集団において、全体集団と一貫した OS の結果が認められたこと。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者のうち、血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象 (高血圧、タンパク尿、出血、infusion-related reaction、血栓塞栓症、消化管穿孔、うっ血性心不全、好中球減少症/白血球減少症、可逆性後白質脳症症候群、瘻孔、創傷治癒障害、肝障害、ネフローゼ症候群、間質性肺疾患、発熱性好中球減少症及び肺出血 (「平成 28 年 5 月 17 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」等参照)) に加え、肝性脳症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判

断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、肝細胞癌患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、REACH-2 試験及び REACH 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

REACH-2 試験及び REACH 試験における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

表5 安全性の概要 (REACH-2試験及びREACH試験)

	例数 (%)			
	REACH-2 試験		REACH 試験	
	本薬群 197 例	プラセボ群 95 例	本薬群 277 例	プラセボ群 276 例
全有害事象	191 (97.0)	82 (86.3)	268 (96.8)	259 (93.8)
Grade 3 以上の有害事象	116 (58.9)	42 (44.2)	166 (59.9)	131 (47.5)
死亡に至った有害事象	16 (8.1)	4 (4.2)	16 (5.8)	8 (2.9)
重篤な有害事象	68 (34.5)	28 (29.5)	111 (40.1)	84 (30.4)
投与中止に至った有害事象	35 (17.8)	10 (10.5)	54 (19.5)	24 (8.7)
休薬に至った有害事象	57 (28.9)	10 (10.5)	—	—
減量に至った有害事象	9 (4.6)	2 (2.1)	—	—
投与変更に至った有害事象*	—	—	94 (33.9)	52 (18.8)

*：治験薬の投与延期、休薬又は減量に至った有害事象を集計した。

REACH-2 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、疲労（本薬群：54 例 (27.4%)、プラセボ群：16 例 (16.8%)、以下、同順）、末梢性浮腫（50 例 (25.4%)、13 例 (13.7%)）、高血圧（48 例 (24.4%)、12 例 (12.6%)）、タンパク尿（40 例 (20.3%)、4 例 (4.2%)）、腹水（35 例 (17.8%)、7 例 (7.4%)）及び鼻出血（27 例 (13.7%)、3 例 (3.2%)）であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（24 例 (12.2%)、5 例 (5.3%)）及び低ナトリウム血症（11 例 (5.6%)、0 例）、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、腹水（6 例 (3.0%)、0 例）、発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、タンパク尿（4 例 (2.0%)、0 例）、発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、高血圧（9 例 (4.6%)、0 例）、タンパク尿（7 例 (3.6%)、0 例）及び好中球数減少（4 例 (2.0%)、0 例）であり、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

REACH 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、末梢性浮腫（本薬群：101 例 (36.5%)、プラセボ群：50 例 (18.1%)、以下、同順）、腹水（74 例 (26.7%)、40 例 (14.5%)）、高血圧（55 例 (19.9%)、20 例 (7.2%)）、頭痛（53 例 (19.1%)、15 例 (5.4%)）、血小板数減少（48 例 (17.3%)、12 例 (4.3%)）及びタンパク尿（45 例 (16.2%)、13 例 (4.7%)）であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（34 例 (12.3%)、10 例 (3.6%)）、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肝性脳症（12 例 (4.3%)、1 例 (0.4%)）及び胃腸出血（7 例 (2.5%)、0 例）、発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は、タンパク尿（7 例 (2.5%)、0 例）及び肝性脳症（6 例 (2.2%)、0 例）、

発現率が2%以上高かった投与変更に至った有害事象は、タンパク尿（12例（4.3%）、0例）、腹水（9例（3.2%）、2例（0.7%））及び血小板減少症（9例（3.2%）、1例（0.4%））であり、発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、肝細胞癌（REACH-2試験及びREACH試験）と、既承認の効能・効果のうち、当該2試験と同一の用法・用量で本薬が単独投与された、治癒切除不能な進行・再発の胃癌（REGARD試験）との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

REACH-2試験及びREACH試験の本薬群並びにREGARD試験の本薬群における安全性の概要は、表6のとおりであった。

表6 肝細胞癌患者及び胃癌患者における安全性の概要

	例数 (%)	
	肝細胞癌患者	胃癌患者
	REACH-2試験及びREACH試験	REGARD試験
	本薬群	本薬群
	474例	236例
全有害事象	460 (97.0)	223 (94.5)
Grade 3以上の有害事象	283 (59.7)	134 (56.8)
死亡に至った有害事象	33 (7.0)	35 (14.8)
重篤な有害事象	181 (38.2)	109 (46.2)
投与中止に至った有害事象	93 (19.6)	32 (13.6)
投与変更に至った有害事象*	161 (34.0)	37 (15.7)

*：本薬の投与延期、休薬又は減量に至った有害事象を集計した。

胃癌患者と比較して肝細胞癌患者で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、末梢性浮腫(肝細胞癌：151例（31.9%）、胃癌：20例（8.5%）、以下、同順)、腹水（108例（22.8%）、23例（9.7%））及びタンパク尿（87例（18.4%）、7例（3.0%））であった。胃癌患者と比較して肝細胞癌患者で発現率が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、高血圧（57例（12.0%）、17例（7.2%））、AST増加（21例（4.4%）、3例（1.3%））、血小板減少症（18例（3.8%）、1例（0.4%））及び肝性脳症（14例（3.0%）、0例）、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、肝性脳症（15例（3.2%）、0例）、発現率が2%以上高かった投与変更に至った有害事象は、タンパク尿（20例（4.2%）、0例）、高血圧（18例（3.8%）、2例（0.8%））及び腹水（11例（2.3%）、0例）であり、発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

REACH-2試験及びREACH試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象の多くは本薬の既知の有害事象であった。また、胃癌患者と比較して肝細胞癌患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、多くは原疾患に関連すると考えられる事象であり、重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向も認められなかった。

以上より、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の管理や観察、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、肝細胞癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、本薬投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

REACH-2 試験及び REACH 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 7 のとおりであった。

表7 国内外の安全性の概要 (REACH-2試験及びREACH試験)

	例数 (%)			
	REACH-2 試験		REACH 試験	
	日本人患者 本薬群 41 例	外国人患者 本薬群 156 例	日本人患者 本薬群 44 例	外国人患者 本薬群 233 例
全有害事象	39 (95.1)	152 (97.4)	44 (100)	226 (97.0)
Grade 3 以上の有害事象	25 (61.0)	91 (58.3)	22 (50.0)	150 (64.4)
死亡に至った有害事象	3 (7.3)	13 (8.3)	2 (4.5)	26 (11.2)
重篤な有害事象	13 (31.7)	55 (35.3)	15 (34.1)	107 (45.9)
投与中止に至った有害事象	7 (17.1)	28 (17.9)	6 (13.6)	53 (22.7)
休薬に至った有害事象	9 (22.0)	48 (30.8)	—	—
減量に至った有害事象	2 (4.9)	7 (4.5)	—	—
投与変更に至った有害事象*	—	—	14 (31.8)	80 (34.3)

*: 本薬の投与延期、休薬又は減量に至った有害事象を集計した。

REACH-2 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、食欲減退 (日本人患者: 13 例 (31.7%)、外国人患者: 33 例 (21.2%)、以下、同順)、倦怠感 (11 例 (26.8%)、3 例 (1.9%))、便秘 (10 例 (24.4%)、17 例 (10.9%))、鼻出血 (9 例 (22.0%)、18 例 (11.5%))、低アルブミン血症 (9 例 (22.0%)、11 例 (7.1%)) 及び発熱 (8 例 (19.5%)、12 例 (7.7%)) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肝性脳症 (3 例 (7.3%)、3 例 (1.9%))、高カリウム血症 (3 例 (7.3%)、1 例 (0.6%)) 及び肝機能異常 (3 例 (7.3%)、0 例) であり、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象並びに投与中止、休薬及び減量に至った有害事象は認められなかった。

REACH 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、血小板減少症 (日本人患者: 15 例 (34.1%)、外国人患者: 33 例 (14.2%)、以下、同順)、疲労 (14 例 (31.8%)、50 例 (21.5%))、鼻出血 (12 例 (27.3%)、26 例 (11.2%))、発熱 (11 例 (25.0%)、35 例 (15.0%))、タンパク尿 (11 例 (25.0%)、34 例 (14.6%))、鼻咽頭炎 (7 例 (15.9%)、8 例 (3.4%))、白血球減少症 (6 例 (13.6%)、7 例 (3.0%)) 及び顔面浮腫 (6 例 (13.6%)、2 例 (0.9%)) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、胆管炎 (3 例 (6.8%)、2 例 (0.9%))、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、胆管炎 (3 例 (6.8%)、2 例 (0.9%))、発現率が 5%以上高かった投与変更に至った有害事象は、胆管炎 (3 例 (6.8%)、1 例 (0.4%)) であり、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の肝細胞癌患者に対して本薬が投与された患者数は限られていることから、本薬の安全性の国内外差について明確に結論付けることには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、現時点において本薬の安全性に明確な国内外差は認められておらず、休薬、減量又は投与中止等の適切な対応により、日本人の肝細胞癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬の既知の有害事象又は原疾患に関連すると考えられる有害事象であったこと。

- 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状況に明確な国内外差は認められていないこと。

機構は、以下の項では、REACH-2 試験及び REACH 試験における本薬の安全性の結果を基に、胃癌患者と比較して肝細胞癌患者で発現率が高く、かつプラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった重篤な有害事象である肝性脳症に着目して検討した。

7.R.3.3 肝性脳症について

申請者は、本薬投与による肝性脳症について、以下のように説明している。

肝性脳症として、MedDRA PT の「脳症」、「肝性脳症」、「高アンモニア血性脳症」、「代謝性脳症」「中毒性脳症」及び「肝性昏睡」に該当する事象を集計した。

REACH-2 試験及び REACH 試験における肝性脳症⁶⁾ の発現状況は表 8 のとおりであった。

表 8 肝性脳症の発現状況 (REACH-2 試験及び REACH 試験)

PT*	例数 (%)							
	REACH-2 試験				REACH 試験			
	本薬群 197 例		プラセボ群 95 例		本薬群 277 例		プラセボ群 276 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝性脳症	9 (4.6)	7 (3.6)	0	0	20 (7.2)	10 (3.6)	3 (1.1)	2 (0.7)
肝性脳症	8 (4.1)	6 (3.0)	0	0	18 (6.5)	8 (2.9)	3 (1.1)	2 (0.7)
肝性昏睡	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
脳症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

* : REACH-2 試験は MedDRA ver.20.1、REACH 試験は MedDRA ver.16.1

REACH-2 試験において、死亡に至った肝性脳症は、本薬群 1/197 例 (0.5% : 肝性昏睡 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な肝性脳症は、本薬群 4/197 例 (2.0% : 肝性脳症 3 例、肝性昏睡 1 例) に認められ、うち、肝性脳症 2 例及び肝性昏睡 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った肝性脳症は、本薬群 3/197 例 (1.5% : 肝性脳症 3 例) に認められた。治験薬の休薬及び減量に至った肝性脳症は認められなかった。

REACH 試験において、重篤な肝性脳症は、本薬群 14/277 例 (5.1% : 肝性脳症 12 例、肝性昏睡及び脳症各 1 例)、プラセボ群 1/276 例 (0.4% : 肝性脳症 1 例) に認められ、うち、本薬群の肝性脳症 6 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った肝性脳症は、本薬群 7/277 例 (2.5% : 肝性脳症 6 例、脳症 1 例) に認められた。治験薬の投与変更に至った肝性脳症⁷⁾ は、本薬群 4/277 例 (1.4% : 肝性脳症 4 例)、プラセボ群 1/276 例 (0.4% : 肝性脳症 1 例) に認められた。死亡に至った肝性脳症は認められなかった。

REACH-2 試験及び REACH 試験の本薬群における、肝性脳症の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 155 日 (4~366 日) 及び 74 日 (10~499 日) であった。

また、REACH-2 試験及び REACH 試験において、本薬投与により重篤な肝性脳症 (本薬との因果関係

⁶⁾ REACH-2 試験及び REACH 試験において、治験薬投与中に肝性脳症が認められた場合、治験薬投与を中止することとされた。

⁷⁾ 治験薬の投与延期、休薬又は減量に至った肝性脳症を集計した。

あり) を発現した患者の詳細は表 9 のとおりであった。

表 9 重篤な肝性脳症(本薬との因果関係あり)を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	Child-Pugh 分類*1	PT*2	Grade	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
REACH-2	6■	男	外国人	A	肝性脳症	2	263	61	中止	回復
	7■	男	外国人	A	肝性昏睡	5	7	3	中止	死亡
	5■	男	外国人	A	肝性脳症	3	192	3	中止	回復
REACH	6■	女	外国人	A	肝性脳症	3	13	10	中止	回復
	7■	男	外国人	A	肝性脳症	2	199	不明	中止	未回復
					肝性脳症	3	12	2	減量	回復
	5■	男	外国人	B*3	肝性脳症	3	23	3	休薬*4	回復
					肝性脳症	3	34	不明	—	未回復
	8■	男	外国人	A	脳症	3	28	不明	中止	未回復
	5■	男	日本人	A	肝性脳症	2	81	11	投与変更	回復
					肝性脳症	2	144	12	中止	回復
	8■	女	日本人	A	肝性脳症	3	118	不明	中止	未回復

*1: REACH-2 試験は肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A の患者が組み入れられた。REACH 試験は肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A 又は B の患者が組み入れられたが、試験の途中で Child-Pugh 分類 B の患者の組入れが中止された、*2: REACH-2 試験は MedDRA ver.20.1、REACH 試験は MedDRA ver.16.1、*3: Child-Pugh 分類 A の患者として組み入れられたが、症例報告書では Child-Pugh 分類 B と報告された、*4: 肝性脳症から回復した 3 日後に疾患進行が認められたため、本薬投与が中止された

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

肝細胞癌患者における肝性脳症の発現については原疾患の影響も考えられるものの、REACH-2 試験及び REACH 試験において、①プラセボ群と比較して本薬群で重篤な肝性脳症の発現率が高かったこと、②本薬との因果関係が否定できない重篤又は死亡に至った肝性脳症が認められていること等を考慮すると、本薬を投与する際には肝性脳症の発現に注意する必要があることから、臨床試験における肝性脳症の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.4 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「切除不能な肝細胞癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 本薬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。
- 本薬の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる肝細胞癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験の対象となった患者の前治療歴やベースライン時の AFP 値、肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、切除不能な肝細胞癌に対する本薬の記載内容は以下のとおりであった。

- NCCN ガイドライン (v.2.2019) :
血清 AFP が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌患者に対する二次治療として本薬の投与が推奨される。

機構は、肝細胞癌患者における本薬の投与対象及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

REACH-2 試験において本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬の推奨投与対象は、REACH-2 試験の対象患者であると考ええる。しかしながら、下記の点等を考慮すると、REACH-2 試験の対象から除外された血清 AFP 値が 400 ng/mL 未満の患者に対しても本薬の投与は許容されると考える。なお、REACH 試験において、無作為割り付けされた 321 例のうち、26 例に肝障害に関連する重篤な有害事象が認められ、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 B の患者の組入れが中止されたこと（7.1.1.1 参照）等を考慮し、REACH-2 試験では肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A の患者が対象とされたことから、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A 以外の患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

- 一次治療としての全身化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に対する治療選択肢は、血清 AFP 値を問わず限定的であること。
- REACH 試験における血清 AFP 値が 400 ng/mL 未満の患者集団での部分集団解析の結果、プラセボ群と比較して本薬群で OS の延長傾向は認められなかった（7.R.1 参照）ものの、PFS の延長傾向は認められたこと（中央値：本薬群 4.5 カ月、プラセボ群 2.8 カ月、ハザード比 [95%CI] : 0.605 [0.471, 0.779] ）。

以上より、本薬は、添付文書の臨床成績の項において、REACH-2試験の対象とされた患者の前治療歴、血清AFP値、肝機能障害の程度等について記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「切除不能な肝細胞癌」と設定した。

- 本薬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。
- 本薬の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。

- 臨床試験の対象となった患者の前治療歴やベースライン時の AFP 値、肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

なお、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に対する本薬とレゴラフェニブとの使分けについては、本薬とレゴラフェニブとの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについては明確ではないものの、レゴラフェニブは一次治療として実施されたソラフェニブによる治療に忍容性が認められた患者に推奨される（国内診療ガイドライン等）一方で、本薬はソラフェニブによる治療への忍容性にかかわらず、血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の患者に対して推奨されること等を踏まえ、それぞれの治療の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者のうち、血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の患者を対象とした REACH-2 試験において本薬の臨床的有用性が示されたことに加えて、下記の点も考慮すると、本薬の投与対象が「血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上」の患者である旨については効能・効果で明確にすることが適切であると判断した。

- 血清 AFP 値を問わないソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者を対象とした REACH 試験において本薬の有効性が検証されなかったこと（7.1.1.1 参照）に加えて、REACH 試験の部分集団である血清 AFP 値が 400 ng/mL 未満の患者において、プラセボ群と比較して本薬群で OS の延長傾向は認められなかったこと（7.R.1 参照）。

以上の検討に加えて、REACH-2 試験の対象患者はソラフェニブによる化学療法後に増悪した患者であり、がん化学療法歴のない患者は含まれていなかったことも踏まえ、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

その上で、添付文書の臨床成績の項に、REACH-2 試験では①ソラフェニブによる治療歴を有する患者及び②肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A の患者が対象とされた旨を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。なお、申請時の効能・効果に関連する使用上の注意の項に設定されていた、本薬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旨の注意喚起については、肝細胞癌に対する術後補助化学療法は国内外の診療ガイドライン等で推奨されている標準的な治療ではないことを考慮し、設定不要と判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本薬の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 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。
- infusion reaction の軽減を目的とした前投薬について。
- infusion reaction 発現時の本薬の投与速度について。
- 有害事象発現時の本薬の休薬・減量・中止及び減量方法の目安について。
- 注射液の調製法について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を申請どおり設定することは可能であると判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量等について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

REACH-2 試験における本薬の用法・用量は、下記の試験成績等を基に8 mg/kg Q2W 投与と設定した。当該設定により REACH-2 試験が実施され、REACH-2 試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び7.R.3 参照）から、REACH-2 試験における設定に基づき、本薬の用法・用量を設定した。なお、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項で当該内容を注意喚起する。

- 海外第 I 相試験の結果等から、第 II 相試験及び第 III 相試験における本薬の用法・用量は、本薬8 mg/kg Q2W 投与又は10 mg/kg Q3W 投与と設定された（「平成27年2月16日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液100 mg、同点滴静注液500 mg」参照）。
- 本薬8 mg/kg Q2W が投与された化学療法歴を有しない切除不能な肝細胞癌患者を対象とした海外第 II 相試験（JVBQ 試験）における OS の結果（中央値12.0 カ月）は、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者を対象としたレゴラフェニブの国際共同第 III 相試験（15982 試験）と同様の結果であった（「平成29年5月22日付け審査報告書 スチバーガ錠40 mg」参照）。
- REACH-2 試験における副作用発現時の用量調節基準については、既承認の効能・効果である胃癌での用法・用量と同様の内容が設定され、当該試験の対象患者に対する本薬の有効性及び安全性が示されたことから、本申請において設定されていた用法・用量に関連する使用上の注意の項は既承認の内容と同一であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の用法・用量の設定については、既承認の効能・効果である胃癌及びCRCでの用法・用量（「平成27年2月16日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液100 mg、同点滴静注液500 mg」等参照）と同様に、更なる検討の余地はあったと考えるものの、REACH-2 試験において当該用法・用量が設定され、本薬の臨床的有用性が認められたことも踏まえ、上記の申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の検討等を踏まえ、本申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- REACH-2 試験及び REACH 試験の本薬群と既承認の効能・効果との間で本薬投与時の安全性プロファイルに差異が認められたものの、差異が認められた事象の多くは原疾患に関連すると考えられる事象であり、重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向も認められなかったこと (7.R.3.1 参照)。
- REACH-2 試験及び REACH 試験において、日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったこと (7.R.3.2 参照)。
- 既承認の効能・効果に係る製造販売後調査が実施されており、日本人患者における本薬の安全性情報は一定程度収集されていること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、「7.R.3 安全性について」の項における検討を考慮すると、本申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、JVBO 試験については、初回承認申請時に提出され、評価されていること（「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg」参照）から、本項での記載は省略する。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (REACH 試験)

有害事象は本薬群で 268/277 例 (96.8%)、プラセボ群で 259/276 例 (93.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 213/277 例 (76.9%)、プラセボ群で 158/276 例 (57.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.16.1)	例数 (%)			
	本薬群 277 例		プラセボ群 276 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	268 (96.8)	166 (59.9)	259 (93.8)	131 (47.5)
血液及びリンパ系障害				
血小板減少症	48 (17.3)	13 (4.7)	12 (4.3)	1 (0.4)
貧血	29 (10.5)	8 (2.9)	31 (11.2)	9 (3.3)
胃腸障害				
腹水	74 (26.7)	13 (4.7)	40 (14.5)	11 (4.0)
悪心	52 (18.8)	0	52 (18.8)	0
下痢	51 (18.4)	3 (1.1)	38 (13.8)	1 (0.4)
腹痛	47 (17.0)	5 (1.8)	62 (22.5)	12 (4.3)
便秘	36 (13.0)	0	34 (12.3)	0
嘔吐	30 (10.8)	2 (0.7)	40 (14.5)	2 (0.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
末梢性浮腫	101 (36.5)	1 (0.4)	50 (18.1)	1 (0.4)

SOC PT (MedDRA/J ver.16.1)	例数 (%)			
	本薬群 277 例		プラセボ群 276 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
疲労	64 (23.1)	6 (2.2)	58 (21.0)	8 (2.9)
無力症	51 (18.4)	14 (5.1)	36 (13.0)	5 (1.8)
発熱	46 (16.6)	1 (0.4)	26 (9.4)	1 (0.4)
臨床検査				
AST 増加	30 (10.8)	15 (5.4)	39 (14.1)	23 (8.3)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	61 (22.0)	5 (1.8)	50 (18.1)	2 (0.7)
低アルブミン血症	33 (11.9)	3 (1.1)	13 (4.7)	0
神経系障害				
頭痛	53 (19.1)	2 (0.7)	15 (5.4)	0
腎及び尿路障害				
タンパク尿	45 (16.2)	6 (2.2)	13 (4.7)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	41 (14.8)	1 (0.4)	24 (8.7)	0
鼻出血	38 (13.7)	0	17 (6.2)	0
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	28 (10.1)	0	29 (10.5)	1 (0.4)
血管障害				
高血圧	55 (19.9)	34 (12.3)	20 (7.2)	10 (3.6)

重篤な有害事象は本薬群で 111/277 例 (40.1%)、プラセボ群で 84/276 例 (30.4%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肝性脳症 12 例 (4.3%)、全身健康状態低下 8 例 (2.9%)、胃腸出血及び発熱各 7 例 (2.5%)、腹水 6 例 (2.2%)、胆管炎及び肝不全各 5 例 (1.8%)、腹痛及び無力症各 4 例 (1.4%)、食欲減退、肝腎症候群、食道静脈瘤出血、肺炎、急性腎不全、敗血症及び尿路感染各 3 例 (1.1%)、プラセボ群で食道静脈瘤出血 10 例 (3.6%)、腹痛 9 例 (3.3%)、肝不全 5 例 (1.8%)、腫瘍疼痛 4 例 (1.4%)、全身健康状態低下、発熱、腹水、肺炎、胸水及び背部痛各 3 例 (1.1%) であった。このうち、本薬群の肝性脳症及び胃腸出血各 5 例、肝不全 3 例、全身健康状態低下、発熱及び急性腎不全各 2 例、胆管炎、腹痛、無力症、食欲減退、肝腎症候群、食道動脈瘤出血、肺炎、敗血症及び尿路感染各 1 例、プラセボ群の食道静脈瘤出血 5 例、腹水、腹痛、肺炎及び胸水各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 54/277 例 (19.5%)、プラセボ群で 24/276 例 (8.7%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群でタンパク尿 7 例 (2.5%)、肝性脳症 6 例 (2.2%)、無力症 3 例 (1.1%)、プラセボ群で食道静脈瘤出血 7 例 (2.5%)、疲労 3 例 (1.1%) であった。このうち、本薬群のタンパク尿 7 例、肝性脳症 4 例、無力症 1 例、プラセボ群の食道静脈瘤出血 4 例、疲労 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (REACH-2 試験)

有害事象は本薬群で 191/197 例 (97.0%)、プラセボ群で 82/95 例 (86.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 141/197 例 (71.6%)、プラセボ群で 38/95 例 (40.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.20.1)	例数 (%)			
	本薬群 197 例		プラセボ群 95 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	191 (97.0)	116 (58.9)	82 (86.3)	42 (44.2)
胃腸障害				
腹痛	39 (19.8)	3 (1.5)	12 (12.6)	2 (2.1)
悪心	37 (18.8)	0	11 (11.6)	0
腹水	35 (17.8)	8 (4.1)	7 (7.4)	2 (2.1)
下痢	32 (16.2)	0	14 (14.7)	1 (1.1)
便秘	27 (13.7)	1 (0.5)	19 (20.0)	1 (1.1)
嘔吐	20 (10.2)	0	7 (7.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	54 (27.4)	7 (3.6)	16 (16.8)	3 (3.2)
末梢性浮腫	50 (25.4)	3 (1.5)	13 (13.7)	0
発熱	20 (10.2)	0	3 (3.2)	0
臨床検査				
血小板数減少	22 (11.2)	6 (3.0)	2 (2.1)	1 (1.1)
血中ビリルビン増加	21 (10.7)	7 (3.6)	8 (8.4)	4 (4.2)
AST 増加	16 (8.1)	6 (3.0)	10 (10.5)	5 (5.3)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	46 (23.4)	3 (1.5)	19 (20.0)	1 (1.1)
低アルブミン血症	20 (10.2)	1 (0.5)	4 (4.2)	1 (1.1)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	20 (10.2)	1 (0.5)	7 (7.4)	1 (1.1)
神経系障害				
頭痛	28 (14.2)	0	5 (5.3)	1 (1.1)
精神障害				
不眠症	21 (10.7)	0	6 (6.3)	1 (1.1)
腎及び尿路障害				
タンパク尿	40 (20.3)	4 (2.0)	4 (4.2)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
鼻出血	27 (13.7)	1 (0.5)	3 (3.2)	0
呼吸困難	16 (8.1)	2 (1.0)	11 (11.6)	3 (3.2)
血管障害				
高血圧	48 (24.4)	24 (12.2)	12 (12.6)	5 (5.3)

重篤な有害事象は本薬群で 68/197 例 (34.5%)、プラセボ群で 28/95 例 (29.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で腹水 6 例 (3.0%)、肺炎 5 例 (2.5%)、腹痛、急性腎障害、呼吸困難、肝性脳症及び敗血症各 3 例 (1.5%)、肝腎症候群、インフルエンザ、下気道感染、末梢性浮腫、食道静脈瘤出血及び発熱各 2 例 (1.0%)、プラセボ群で呼吸困難及び敗血症各 3 例 (3.2%)、肺炎及び腹膜炎各 2 例 (2.1%) であった。このうち、本薬群の呼吸困難及び肝性脳症各 2 例、腹水、肺炎、腹痛、急性腎障害、肝腎症候群及び末梢性浮腫各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 35/197 例 (17.8%)、プラセボ群で 10/95 例 (10.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群でタンパク尿 4 例 (2.0%)、肝性脳症及び血小板数減少各 3 例 (1.5%)、肝腎症候群、食道静脈瘤出血及び肺炎各 2 例 (1.0%) であった。このうち、タンパク尿 4 例、肝性脳症及び血小板数減少各 2 例、肝腎症候群 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I b 相試験 (JVCQ 試験)

有害事象は 8/8 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認めら

れた。2例以上に認められた有害事象は、腹痛及び好中球数減少各6例（75.0%）、下痢及び食欲減退各5例（62.5%）、悪心、疲労、血小板数減少及び低アルブミン血症各4例（50.0%）、貧血、上腹部痛、便秘、口内炎、末梢性浮腫、発熱、白血球数減少及び浮動性めまい各3例（37.5%）、腹部膨満、腹水、口腔内潰瘍形成、嘔吐、ALT増加、AST増加、血中ALP増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、体重減少、高カリウム血症、低ナトリウム血症、筋骨格痛、頭痛、不眠症、タンパク尿、咳嗽、呼吸困難、鼻出血及び高血圧各2例（25.0%）であった。

重篤な有害事象は5/8例（62.5%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱3例（37.5%）、腹水及び好中球数減少各2例（25.0%）であった。このうち、発熱及び好中球数減少各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は2/8例（25.0%）に認められた。2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌患者に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、当該患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 5 月 13 日

申請品目

[販 売 名] サイラムザ点滴静注液 100 mg、同点滴静注液 500 mg
[一 般 名] ラムシルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 7 月 31 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者のうち、血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上⁸⁾ の患者⁹⁾ を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（REACH-2 試験）において、主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者のうち、血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象（高血圧、タンパク尿、出血、infusion-related reaction、血栓塞栓症、消化管穿孔、うっ血性心不全、好中球減少症/白血球減少症、可逆性後白質脳症症候群、瘻孔、創傷治癒障害、肝障害、ネフローゼ症候群、間質性肺疾患、発熱性好中球減少症及び肺出血）に加え、肝性脳症であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、肝細胞癌患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出さ

⁸⁾ 無作為割付け前 14 日以内の血清 AFP 値。

⁹⁾ 局所療法の適応とならない、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A（5 又は 6 点）の患者。

れた。

- REACH 試験の対象患者のうち、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 B の患者での安全性情報等を踏まえ、REACH-2 試験の組入れ対象が Child-Pugh 分類 A の患者のみに限定された経緯等については、医療現場に適切に情報提供することが望ましい。

以上より、機構は、REACH-2 試験の組入れ対象が Child-Pugh 分類 A の患者のみに限定された経緯等について、資材等を用いて適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に、REACH-2 試験では①ソラフェニブによる治療歴を有する患者及び②肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A の患者が対象とされた旨を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本薬の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 効能・効果に記載した血清 AFP 値は、本薬初回投与時点の血清 AFP 値であることがより明確となるように注意喚起することが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門委員の意見を踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意において、上記の内容に加えて、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬の使用にあたっては、初回投与時の血清 AFP 値に基づき、適応患者の選択を行うこと。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従った上で、既承認の効能・効果に対する効能・効果に関連する使用上の注意の項の記載について、「術後補助化学療法」を「術後補助療法」と記載整備する旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関

連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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。
- infusion reaction の軽減を目的とした前投薬について。
- infusion reaction 発現時の本薬の投与速度について。
- 有害事象発現時の本薬の休薬・減量・中止及び減量方法の目安について。
- 注射液の調製法について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 12 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 動脈血栓塞栓症 静脈血栓塞栓症 infusion reaction 消化管穿孔 出血 好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症 うっ血性心不全 創傷治癒障害 瘻孔 可逆性後白質脳症症候群 高血圧 タンパク尿/ネフローゼ症候群 	<ul style="list-style-type: none"> 肝障害/肝不全 間質性肺疾患 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性 使用実態下での治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者における有効性 使用実態下での切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者における有効性 		

今般の一変申請において変更なし

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした特定使用成績調査 治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした特定使用成績調査 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした特定使用成績調査 治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした特定使用成績調査 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資料の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、治験依頼者は、治験責任医師等が電子データ処理システムにより作成した症例報告書の一部の変更又は修正を治験責任医師が確認できない運用を行っていたことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、症例報告書に記載された最終的なデータについては、治験責任医師が点検し、内容を確認していることから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者（治験国内管理人）において以下の事項が認められた

ため、当該実施医療機関の長及び治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験の実施に係る契約書の記載不備
- 治験薬の管理に係る不備（保管温度を逸脱し使用可否が確認されていない治験薬の払い出し）
- 治験実施計画書からの逸脱（重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守）

治験依頼者（治験国内管理人）

- 治験の実施に係る契約書の記載不備
- 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る定期報告の遅延
- 重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていない

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和5年3月25日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌

[用法・用量]（下線部追加）

1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌

通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回 8 mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回 8 mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[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。

[警告] (変更なし)

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。
2. 心筋梗塞、脳血管障害等の重篤な動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。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。重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。
3. 重度の消化管出血があらわれ、死亡に至る例が報告されている。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。重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。
4. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。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。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。

[禁忌] (変更なし)

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除)

<効能共通>

2. 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

<治癒切除不能な進行・再発の胃癌>

1. 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。
23. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、原発部位等について、「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こと。

<治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

1. 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。
24. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、「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。

<がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌>

1. 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の使用にあたっては、初回投与時の血清 AFP 値に基づき、適応患者の選択を行うこと。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、肝機能障害の程度等について、「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こと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除)

<効能共通>

14. 本剤投与時にあらわれる infusion reaction を軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮すること。グレード^{注1)} 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、次回投与から必ず抗ヒスタミン剤を前投与し、その後もグレード^{注1)} 1 又は 2 の infusion reaction があらわれる場合には、抗ヒスタミン剤に加え、解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）を前投与すること。
25. グレード^{注1)} 3 又は 4 の infusion reaction があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。グレード^{注1)} 1 又は 2 の infusion reaction があらわれた場合には、投与速度を 50%減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。
36. 高血圧又は蛋白尿があらわれた場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は投与を中止すること。

副作用		処置
高血圧	症候性のグレード ^{注1)} 2、又はグレード ^{注1)} 3 以上	降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。 降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。
蛋白尿	1 日尿蛋白量 2 g 以上 ^{注2)}	初回発現時：1 日尿蛋白量 2 g 未満 ^{注2)} に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が 8 mg/kg の場合は、6 mg/kg に減量する。 ・本剤初回投与量が 10 mg/kg の場合は、8 mg/kg に減量する。 2 回目以降の発現時：1 日尿蛋白量 2 g 未満 ^{注2)} に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が 8 mg/kg の場合は、5 mg/kg に減量する。 ・本剤初回投与量が 10 mg/kg の場合は、6 mg/kg に減量する。
	1 日尿蛋白量 3 g 以上 ^{注2)} 、又はネフローゼ症候群を発現	投与を中止する。

注 1) 有害事象共通用語規準 (ver.4.0)

注 2) 24 時間蓄尿を用いた全尿検査が望ましいが、実施困難な場合には尿中の蛋白/クレアチニン比を測定する。

47. 注射液の調製法

本剤の投与時には、本剤の必要量を計算し、必要量を注射筒で抜き取り、点滴静注用容器にて日局生理食塩液と混和して全量 250 mL として用いる。輸液は十分に混和すること。

<治癒切除不能な進行・再発の胃癌>

1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤とパクリタキセル以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
23. 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

<治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

12. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。
23. 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

<がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌>

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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AFP	α -fetoprotein	α -フェトプロテイン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FOLFOX		5-FU、LV (又はレボホリナート) 及び L-OHP の併用
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ITT	intention-to-treat	
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
LV	calcium folinate	ホリナートカルシウム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers	
OS	overall survival	全生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		肝臓診療ガイドライン 2017 年度版 日本肝臓学会編.
JVBQ 試験		I4T-IE-JVBQ 試験
JVCQ 試験		I4T-CR-JVCQ 試験
REACH 試験		I4T-IE-JVBF 試験
REACH-2 試験		I4T-MC-JVDE 試験
ソラフェニブ		ソラフェニブトシル酸塩
本薬		ラムシルマブ (遺伝子組換え)
本薬/FOLFOX4		本薬と FOLFOX4 との併用
レゴラフェニブ		レゴラフェニブ水和物