

## 審査報告書

令和2年10月12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] 令和元年12月13日、令和2年7月3日<sup>1)</sup>  
[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（6）新用量医薬品  
[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、本品目の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対するラムシルマブ（遺伝子組換え）とエルロチニブ塩酸塩との併用投与の有効性は示され、認められたベネフィット等を踏まえると安全性は許容可能と判断する。加えて、ラムシルマブ（遺伝子組換え）の初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる用法及び用量を追加することは可能と考える。

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

（変更なし）

<sup>1)</sup> ①切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）との併用投与に関する用法及び用量の追加、及び②投与時間の短縮に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が、それぞれ①令和元年12月13日及び②令和2年7月3日に行われた。

[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。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。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。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。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

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、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。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、エルロチニブ又はゲフィチニブとの併用において、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 10 mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加、取消線部削除）

[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)

令和2年9月1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。

## 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]	令和元年12月13日、令和2年7月3日 <sup>1)</sup>
[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 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

(変更なし)

[申請時の用法・用量]	<p><del>1-</del>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</p> <p>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。<u>初回投与時の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</u>なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><del>2-</del>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</p> <p>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。<u>初回投与時の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</u>なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><del>3-</del>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>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。<u>初回投与時の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分</u></p>
-------------	--

<sup>1)</sup> ①切除不能な進行・再発の NSCLC に対する EGFR-TKI との併用投与に関する用法・用量の追加、及び②本薬の投与時間の短縮に係る一変申請が、それぞれ①令和元年12月13日及び②令和2年7月3日に行われた。

間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤との併用において、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10 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与時の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加、取消線部削除）

[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. 臨床の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 .....	6
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 .....	34
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	34

[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。

本邦では、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」、2019 年 6 月に「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」を効能・効果として承認されている。また、本薬は、既承認の効能・効果に対して、1 回 8 mg/kg 又は 10 mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する用法・用量で承認されている。

なお、①切除不能な進行・再発の NSCLC に対する EGFR-TKI との併用投与に関する用法・用量の追加及び②投与時間の短縮に係る一変申請が、申請日（それぞれ①令和元年 12 月 13 日及び②令和 2 年 7 月 3 日）は異なるものの、同時期に申請がなされたことから、本報告書に纏めて記載した。

### 1.2 開発の経緯等

切除不能な進行・再発の NSCLC に対する EGFR-TKI との併用投与に係る臨床開発として、米国 Eli Lilly 社により、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子の活性型変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 I b/III 相試験（RELAY 試験）が 2015 年 5 月から実施され、本邦からは、当該試験への患者登録が 2015 年 6 月から開始された。今般、RELAY 試験を主要な試験成績として、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する EGFR-TKI との併用投与に係る用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

また、PPK 解析の結果等に基づき、初回投与時の忍容性が良好な場合には 2 回目以降の投与時間を 30 分間まで短縮可能とする一変申請も行われた。

海外での承認状況については、2020 年 7 月時点において以下のとおりである。

#### ① 切除不能な進行・再発の NSCLC に対する EGFR-TKI との併用投与について

米国及び EU では、RELAY 試験のパート B を主要な試験成績として、それぞれ 2019 年 7 月及び 2019 年 6 月に承認申請が行われ、それぞれ 2020 年 5 月及び 2020 年 1 月に承認された。なお、切除不能な進行・再発の NSCLC に対するエルロチニブとの併用投与の用法・用量にて、6 の国及び地域にて承認されている。

#### ② 投与時間の短縮について

米国では、PPK 解析の結果等に基づき 2019 年 2 月に承認申請が行われ、2019 年 7 月に承認された。なお、初回投与時の忍容性が良好な場合における 2 回目以降の投与時間の 30 分間までの短縮は、米国のみで承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」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。

#### 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

本申請は新用量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

本申請は新用量に係るものであり、「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

本申請は新用量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。

##### 6.1 臨床薬理試験

癌患者における本薬の PK は、本薬/エルロチニブ投与時及び本薬/ゲフィチニブ投与時について検討された。

##### 6.1.1 国際共同第 I b/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : RELAY 試験 : 第 III 相パート (パート B) <2016 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 1 月 23 日] >、及びパート C <20 年 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子の活性型変異陽性<sup>2)</sup> の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 531 例 (第 III 相パート 449 例、パート C 82 例) (PK 解析対象は 301 例<sup>3)</sup>) を対象に、本薬/エルロチニブとプラセボ/エルロチニブ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 (第 III 相パート) 並びに本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験 (パート C) が実施された。用法・用量は、2 週間を 1 サイクルとして、それぞれ以下のとおりとされ、血清中本薬濃度が検討された。また、本薬がエルロチニブの PK に及ぼす影響を検討するため、第 III 相パートの 26 例において血漿中エルロチニブ濃度が検討された。

第 III 相パート : エルロチニブ 150 mg を QD で経口投与するとともに、本薬 10 mg/kg 又はプラセボを Q2W で静脈内投与する。

パート C : ゲフィチニブ 250 mg を QD で経口投与するとともに、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与する。

①第 III 相パート及び②パート C における、第 2 及び 4 サイクル投与前の血清中本薬濃度 (幾何平均値 (幾何変動係数%)) は、それぞれ①39.6 (32) 及び 68.5 (37) 並びに②44.9 (27) 及び 80.1 (30) µg/mL であった。

また、第 III 相パートの第 15 日目におけるエルロチニブの  $C_{max}$  及び  $AUC_{24h}$  について、プラセボ/エルロチニブ投与時に対する本薬/エルロチニブ投与時の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.14

<sup>2)</sup> *EGFR* 遺伝子の活性型変異のうち、Ex19del 又は L858R が腫瘍組織検体において確認された患者が組み入れられた。なお、当該患者のうち、T790M 変異が確認された患者は除外された。

<sup>3)</sup> 第 III 相パート及びパート C でそれぞれ 219 例及び 82 例が PK 解析対象とされた。

[0.97, 1.34] 及び 1.23 [1.02, 1.50] であったことから、本薬がエルロチニブの PK に明確な影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

第Ⅲ相パートの本薬/エルロチニブ群及びパート C において、本薬投与開始後に抗ラムシルマブ抗体が評価された患者のうち、それぞれ 3/206 例 (1.5%) 及び 2/81 例 (2.5%) で抗ラムシルマブ抗体が検出された。このうち、1 例ずつ (それぞれ 0.5% 及び 1.2%) が TE-ADA 陽性<sup>4)</sup> であった。また、中和抗体はいずれの患者においても検出されなかった。

### 6.1.2 PPK 解析 (本薬を 30 分投与した際の本薬の PK に関する検討)

既承認の癌腫等を対象に実施された国内外の臨床試験で得られた本薬の PK データ (2,820 例、約 12,800 測定時点) を用いた PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.4.2)<sup>5)</sup>。本薬の PK は CL の経時変化を組み込んだ 2-コンパートメントモデルにより記述された。本薬 8 mg/kg を Q2W、10 mg/kg を Q2W 又は 10 mg/kg を Q3W で 30 分又は 60 分かけて静脈内投与した際の血清中本薬濃度について、それぞれ 500 例の患者のデータに基づき検討された。その結果、上記の投与時間の間で本薬の  $C_{max}$  及び  $C_{min}$ 、並びに投与開始 60 分以降の本薬の血清中濃度推移は同様であると予測された (表 1 及び図 1)。

表 1 本薬の PK パラメータ (推定値)

用法・用量	投与時間	$C_{max}^*$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{min}^*$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{max,ss}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{min,ss}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
8 mg/kg Q2W	60 分	161 [98.6, 261]	24.9 [9.31, 53.8]	231 [132, 399]	63.6 [28.5, 143.9]
	30 分	158 [91.0, 275]	26.0 [9.45, 54.7]	231 [129, 387]	63.4 [24.9, 145]
10 mg/kg Q2W	60 分	199 [102, 338]	30.6 [11.3, 69.7]	285 [159, 472]	79.9 [33.5, 188]
	30 分	200 [119, 320]	31.7 [13.5, 62.2]	280 [159, 476]	79.1 [33.1, 160]
10 mg/kg Q3W	60 分	198 [119, 335]	18.9 [4.27, 43.3]	248 [140, 425]	40.0 [13.8, 92.6]
	30 分	196 [122, 332]	18.1 [4.21, 40.4]	249 [142, 420]	39.9 [14.3, 97.7]

中央値 [90%PI]、\* : 初回投与時

<sup>4)</sup> 抗体価がベースライン値の 4 倍超 (ベースラインで抗ラムシルマブ抗体が検出されなかった場合には、抗体価が 1 : 10 以上)。

<sup>5)</sup> 国内試験 (JV BW 試験、JV BX 試験及び JV BY 試験)、国際共同試験 (RELAY 試験、RAINBOW 試験、RAISE 試験、RANGE 試験、REACH 試験及び REACH-2 試験) 及び海外試験 (JCDC 試験、JV BJ 試験、JV CA 試験、JV CC 試験、JV CQ 試験、JV CZ 試験、JV DB 試験、REGARD 試験及び REVEL 試験) で得られた本薬の PK データを用いて実施された。

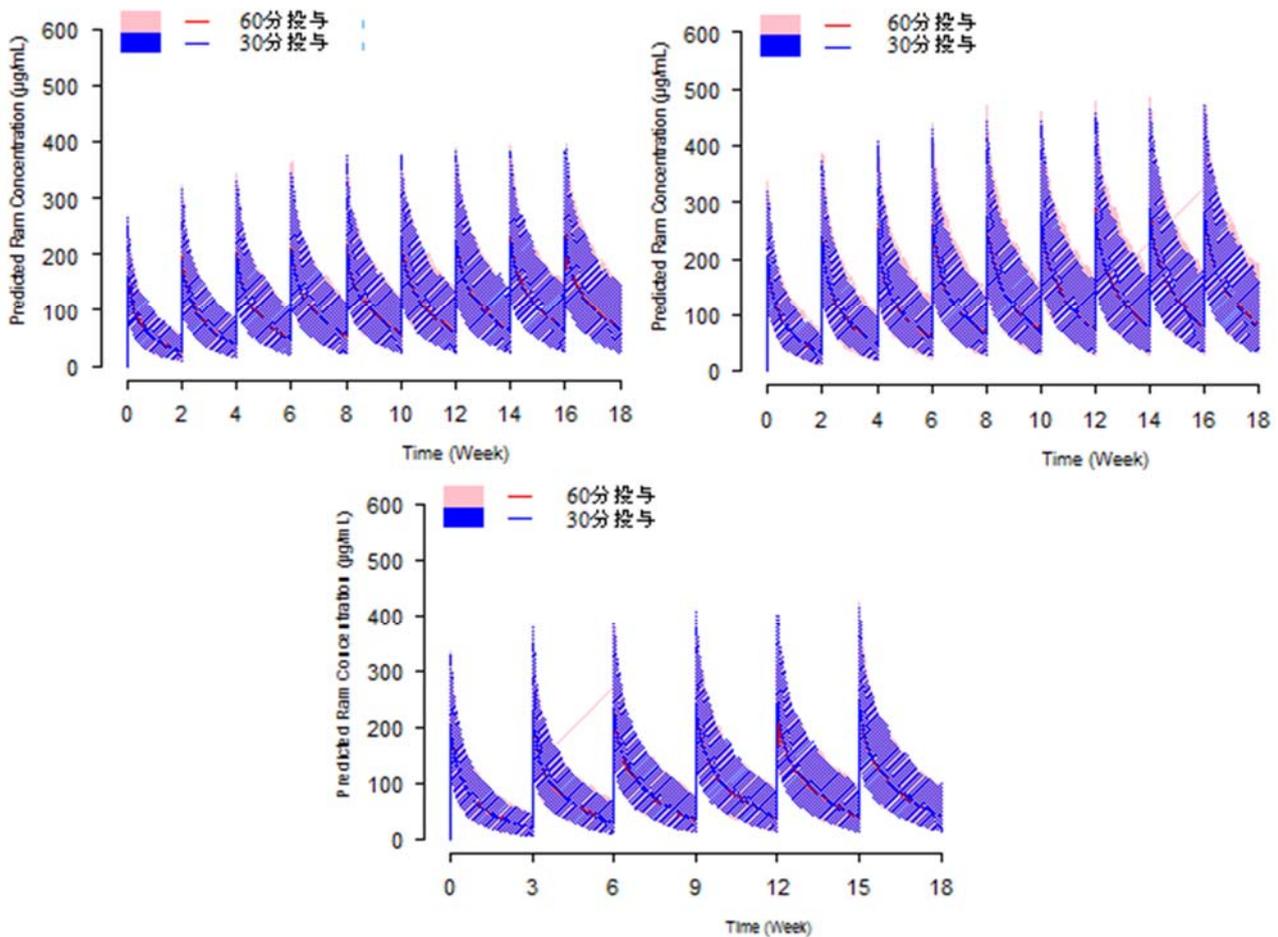


図1 本薬を18週間反復投与した際の血清中濃度推移（推定値）  
 （左上図：本薬 8 mg/kg Q2W 投与、右上図：本薬 10 mg/kg Q2W 投与、下図：本薬 10 mg/kg Q3W 投与）

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 7. 臨床の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2に示す国際共同第I b/III相試験1試験が提出された。また、参考資料として、表2に示す海外第I相試験1試験が提出された。

表 2 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	RELAY 試験	I b/III	化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	<第 I b 相パート (パート A)> 14 <第 III 相パート (パート B)> ①224 ②225 <パート C*> 82	<第 I b 相パート (パート A)> エルロチニブ 150 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与 <第 III 相パート (パート B)> エルロチニブ 150 mg を QD で経口投与との併用で、①本薬 10 mg/kg 又は②プラセボを Q2W で静脈内投与 <パート C*> ゲフィチニブ 250 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	JVDL 試験	I	EGFR-TKI による治療後に増悪した EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	<第 I a 相パート> ①3 ②4 <第 I b 相パート> 22	<第 I a 相パート> ① A 群： オシメルチニブ 80 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ② B 群： 3 週間を 1 サイクルとして、オシメルチニブ 80 mg を QD で経口投与との併用で、ネシツム マブ 800 mg を第 1 及び 8 日目に静脈内投与 <第 I b 相パート> オシメルチニブ 80 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 10 mg を Q2W で静脈内投与	安全性 PK

\* : 本薬/ゲフィチニブ投与中に疾患進行が認められ、かつ EGFR T790M 変異陽性が確認された患者に対しては、本薬/ゲフィチニブ投与中止後に、オシメルチニブ 80 mg を QD 経口投与との併用で、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与することが可能とされた。

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 I b/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 ; RELAY 試験 : 第 I b 相パート (パート A) <2015 年 5 月~2015 年 12 月>、第 III 相パート (パート B) <2016 年 1 月~実施中 [データカットオフ日 : 2019 年 1 月 23 日]>、パート C<20 年 月~実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日]>)

国際共同第 I b/III 相試験として、①第 I b 相パート (パート A)、②第 III 相パート (パート B) 及び③パート C がそれぞれ以下のとおり実施された。

- ① 化学療法歴のない EGFR 遺伝子の活性型変異陽性<sup>2)</sup> の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 12 例) を対象に、本薬/エルロチニブ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、本邦を含む 2 カ国、8 施設で実施された。用法・用量は、エルロチニブ 150 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。
- ② 化学療法歴のない EGFR 遺伝子の活性型変異陽性<sup>2)</sup> の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 450 例) を対象に、本薬/エルロチニブ投与とプラセボ/エルロチニブ投与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 13 の国又は地域、100 施設で実施された。用法・用量は、エルロチニブ 150 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 10 mg/kg

又はプラセボを Q2W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

- ③ 化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子の活性型変異陽性<sup>2)</sup> の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数：80 例<sup>6)</sup>）を対象に、本薬/ゲフィチニブ投与の有効性及び安全性を検討すること等を目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 3 の国又は地域、36 施設で実施された。用法・用量は、ゲフィチニブ 250 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

第 I b 相パートに登録された 14 例全例に治験薬が投与され、第 I b 相パートの安全性の評価対象とされた（うち、日本人患者は 7 例）。当該 14 例のうち DLT 以外の有害事象（Grade 1 の喀血及び Grade 2 の ILD 各 1 例）によって DLT 評価期間中に治験薬投与が中止となった 2 例を除いた 12 例が DLT 評価対象とされた。

本薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた結果、1/12 例（Grade 3 の ALT 増加）において DLT が認められた。DLT 評価対象外とされた 2 例において発現した有害事象も含めて総合的に検討された結果、エルロチニブとの併用における本薬の推奨用量は 10 mg/kg Q2W と決定された。

第 III 相パートに登録され無作為化された 449 例（本薬群 224 例、プラセボ群 225 例）全例が ITT 集団とされ、第 III 相パートの有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 106 例、プラセボ群 105 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬群の 3 例を除く 446 例（本薬群 221 例、プラセボ群 225 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 105 例、プラセボ群 105 例）。

本試験の第 III 相パートの主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による PFS とされた。試験開始時には、無益性の評価を目的とした 1 回目の中間解析及び有効性の評価を目的とした 2 回目の中間解析が計画され、1 回目及び 2 回目の中間解析並びに最終解析はそれぞれ約 107 及び約 224 並びに約 320 件の PFS に関するイベントが観察された時点で実施することとされた。しかしながら、本試験の第 I b 相パートの結果から、本薬による PFS の延長効果が当初の想定よりも大きいと考えられたこと等を考慮し、PFS の最終解析は約 270 件の PFS に関するイベントが観察された時点で実施することとされた。また、当該変更に伴い 2 回目の中間解析と最終解析に必要なイベント数が近い値となったことから 2 回目の中間解析は実施しないこととされた（治験実施計画書第 ■ 版（■■■ 年 ■ 月 ■ 日付け））。

有効性について、第 III 相パートの主要評価項目とされた PFS の主要解析（2019 年 1 月 23 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、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された。

<sup>6)</sup> 化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国内第 II 相試験におけるゲフィチニブ/BV 投与の 1 年 PFS 率が 56.7%と報告されていること（J Thorac Oncol 2015; 10: 486-91）を参考に、1 年 PFS 率を 55%と仮定し、1 年 PFS 率の推定値に対する 95%CI を ±11%の精度で推定するために必要な症例数として、目標症例数 80 例が設定された。

表3 PFSの主要解析結果（治験責任医師判定、ITT集団、2019年1月23日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	224	225
イベント数 (%)	122 (54.5)	158 (70.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	19.4 [15.4, 21.6]	12.4 [11.0, 13.5]
ハザード比 [95%CI] *1		0.59 [0.46, 0.76]
p値 (両側) *2		<0.0001

\*1: EGFR遺伝子変異型 (Ex19del, L858R)、性別 (男性、女性)、地域 (東アジア、その他) 及びEGFR遺伝子変異検査法 (therascreen又はcobas、その他) を層別因子とした層別Cox回帰、\*2: EGFR遺伝子変異型 (Ex19del, L858R)、性別 (男性、女性)、地域 (東アジア、その他) 及びEGFR遺伝子変異検査法 (therascreen又はcobas、その他) を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準 (両側) 0.04998

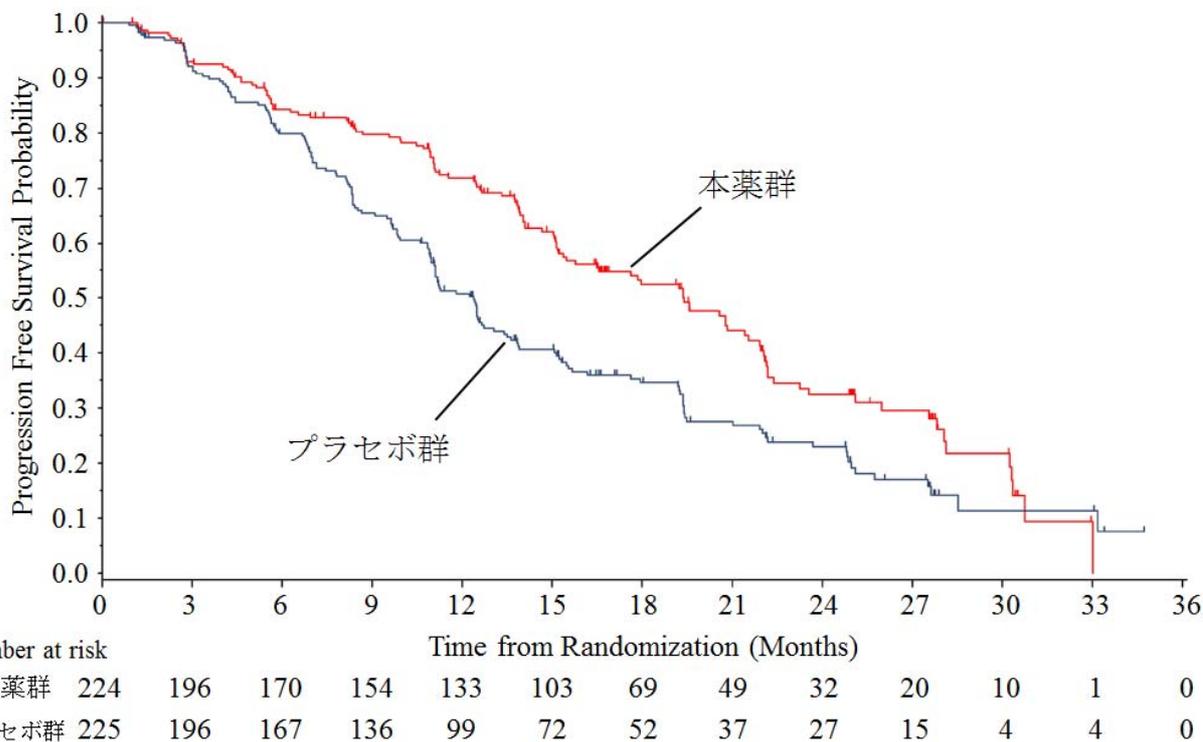


図2 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（治験責任医師判定、ITT集団、2019年1月23日データカットオフ）

パートCに登録された82例全例に治験薬が投与され、パートCの有効性及び安全性の評価対象とされた（うち、日本人患者は68例）。

パートCの主要評価項目は、RECIST ver.1.1に基づく治験責任医師判定による1年PFS率と設定された。有効性について、パートCの主要評価項目とされた1年PFS率 [95%CI] (%) は、65.0 [52.4, 75.1] であった（2020年1月23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、第I相パートでは認められず、第III相パートの本薬群及びプラセボ群でそれぞれ8/221例 (3.6%) 及び2/225例 (0.9%)、パートCで2/82例 (2.4%) に認められた（うち、日本人患者における死亡は、第III相パートの本薬群で2例、プラセボ群で1例、パートCで2例）。疾患進行による死亡例（第III相パートの本薬群及びプラセボ群各2例）を除く患者の死因は、第III相パートの本薬群でインフルエンザ脳炎、血胸、リンパ腫、肺炎、細菌性肺炎及び腎不全各1例、パートCで急性心不全及びうっ血性心不全各1例であり、うち、第III相パートの本薬群の血胸1例、パートCの急性心不全及びうっ血性心不全各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は、第Ⅲ相パートの本薬群の細菌性肺炎1例、パートCの急性心不全及びうつ血性心不全各1例であった）。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 海外試験

#### 7.2.1.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.2-1：JVDL 試験＜2016年10月～実施中〔データカットオフ日：2017年10月19日〕＞）

化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子の活性型変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者（第Ⅰa相パートのA及びB群並びに第Ⅰb相パートから構成され、目標症例数は第Ⅰa相パートのA及びB群各12例、第Ⅰb相パート22例）を対象に、本薬/オシメルチニブ投与<sup>7)</sup>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9施設で実施された（以下、本審査報告書では、JVDL試験に関しては、第Ⅰa相パートのA群及び第Ⅰb相パートについてのみ記載する）。本試験の第Ⅰa相パートのA群及び第Ⅰb相パートに登録され治験薬を投与された25例（それぞれ3例及び22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、第Ⅰa相パートのA群では認められず、第Ⅰb相パートで6/22例（27.3%）に認められた、疾患進行による死亡4例を除く死因は、肺水腫及び硬膜下出血各1例であり、うち、硬膜下出血1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された RELAY 試験の第Ⅲ相パートを中心に評価する方針とし、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）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号）等に基づき、RELAY試験の第Ⅲ相パートの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、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬/エルロチニブ投与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、RELAY試験の第Ⅲ相パートにおける対照群の設定について、以下のように説明している。

RELAY試験の計画時点における国内診療ガイドライン等において、RELAY試験の第Ⅲ相パートの対象患者に対して、高い有効性が認められた旨の報告（Lancet Oncol 2011; 12: 735-42、Lancet Oncol 2012; 13: 239-46等）等に基づき、エルロチニブ、ゲフィチニブ及びアファチニブが推奨されていたことに加えて、下記の点を考慮してエルロチニブを選択した。

<sup>7)</sup> 第Ⅰa相パートのB群では、ネシツムマブ/オシメルチニブ投与が行われた。

- ゲフィチニブは NCCN ガイドライン (v.3.2014) において弱く推奨されていたものの、米国において未承認であったこと。また、アファチニブは本邦において承認されていたものの、使用経験が限定的であったこと。
- エルロチニブ、ゲフィチニブ及びアファチニブ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、当該薬剤間における優劣は示されていなかったこと。

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

申請者は、RELAY 試験の第Ⅲ相パートにおける主要評価項目の適切性について、以下のように説明している。

RELAY 試験の第Ⅲ相パートの対象患者において PFS を延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う呼吸困難、疼痛等の臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、また、消化管毒性等の有害事象が高頻度に認められる細胞傷害性抗悪性腫瘍剤による治療開始までの期間を延長させることができるため、臨床的意義があると考えことから、主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

また、申請者は、RELAY 試験の第Ⅲ相パートにおける有効性の評価結果について、以下のように説明している。

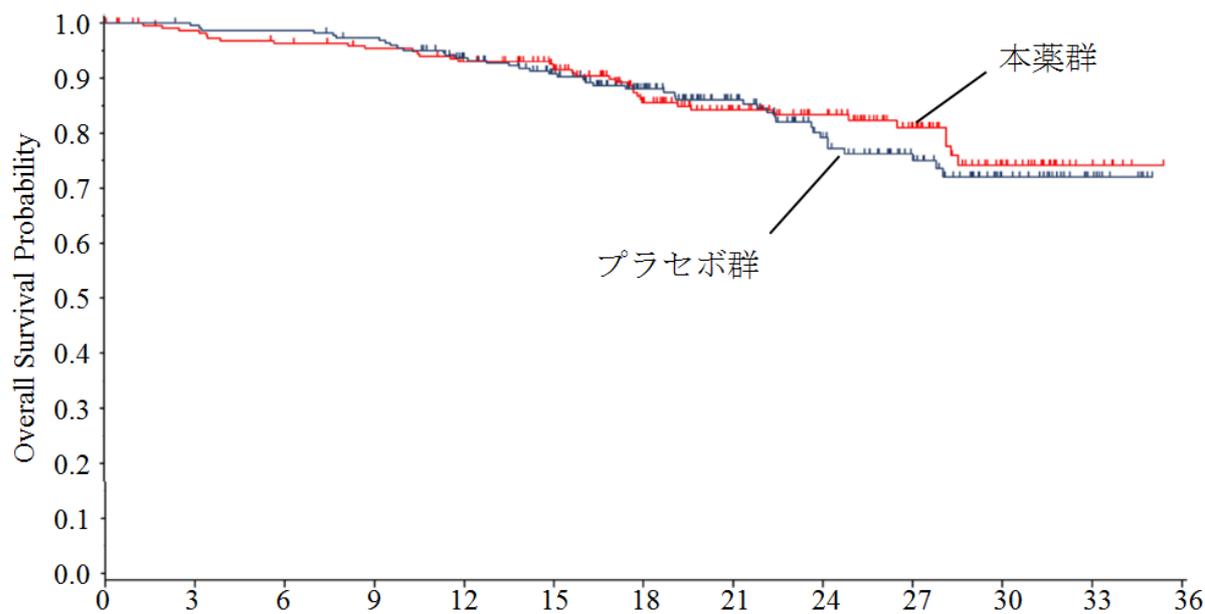
RELAY 試験の第Ⅲ相パートにおいて、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された (7.1.1.1 参照)。

さらに、副次評価項目とされた OS について、OS の中間解析 (2019年1月23日データカットオフ) の結果及び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 OS の中間解析結果 (ITT 集団、2019年1月23日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	224	225
イベント数 (%)	37 (16.5)	42 (18.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.83 [0.53, 1.30]	

— : 推定不可、\* : EGFR 遺伝子変異型 (Ex19del、L858R)、性別 (男性、女性)、地域 (東アジア、その他) 及び EGFR 遺伝子変異検査法 (therascreen 又は cobas、その他) を層別因子とした層別 Cox 回帰



Number at risk		Time from Randomization (Months)												
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
本薬群	224	215	209	204	192	176	138	106	85	61	29	8	0	
プラセボ群	225	223	221	216	198	178	144	111	84	59	27	11	0	

図3 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2019年1月23日データカットオフ)

加えて、日本人集団における治験責任医師判定による PFS の主要解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 4 のとおりであった。

表 5 日本人集団における PFS の主要解析結果 (治験責任医師判定、ITT 集団、2019 年 1 月 23 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	106	105
イベント数 (%)	59 (55.7)	72 (68.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	19.4 [15.2, 22.1]	11.2 [9.8, 13.8]
ハザード比 [95%CI] *	0.58 [0.41, 0.84]	

—: 推定不可、\*: EGFR 遺伝子変異型 (Ex19del、L858R)、性別 (男性、女性) 及び EGFR 遺伝子変異検査法 (therascreen 又は cobas、その他) を層別因子とした層別 Cox 回帰

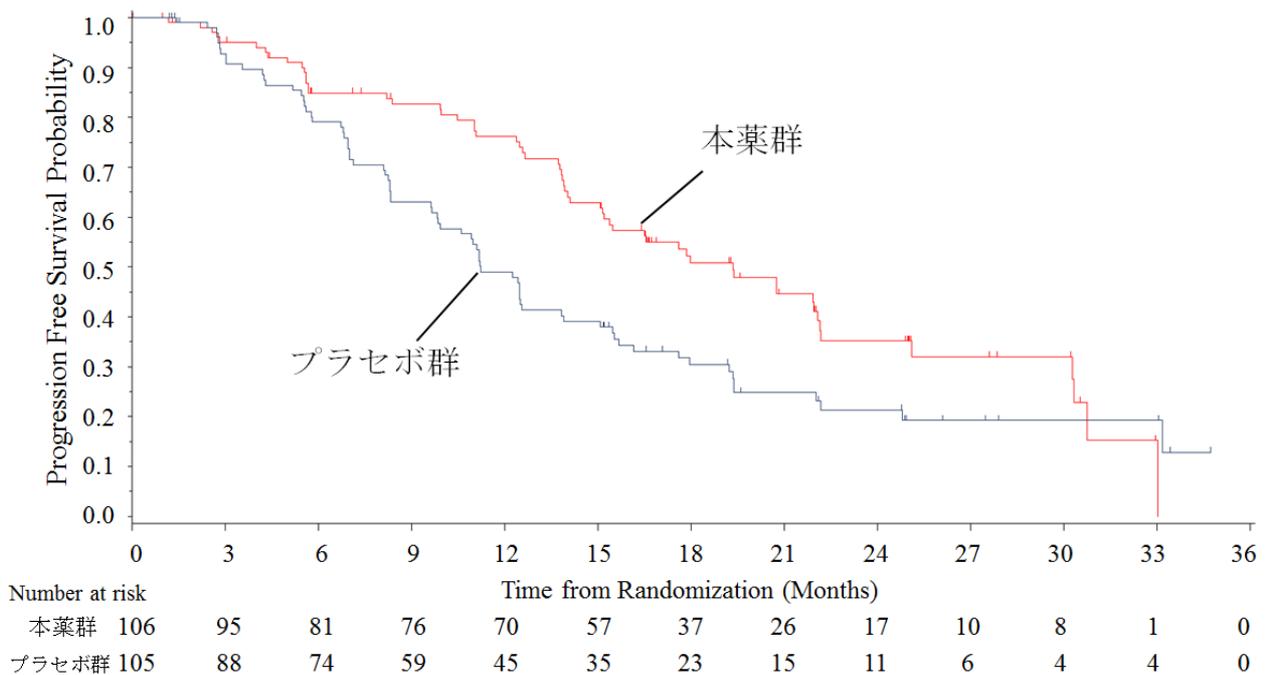


図4 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線  
(治験責任医師判定、ITT 集団、2019 年 1 月 23 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、RELAY 試験の第Ⅲ相パートにおける主要評価項目として OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者において、PFS が延長することは効果の大きさ等によっては一定の臨床的意義があると考えことから、本薬の有効性については、RELAY 試験の第Ⅲ相パートにおいて主要評価項目とされた PFS の結果に加えて、OS の結果を確認し、総合的に評価することが適切であると判断した。

その結果、RELAY 試験の第Ⅲ相パートにおいて下記の成績が得られたこと等から、化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬/エルロチニブ投与の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 副次評価項目の一つとされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群で短縮する傾向は認められなかったこと。
- 日本人の患者数及びイベント数は限られており、RELAY 試験の第Ⅲ相パートにおける日本人集団の結果を基に日本人における本薬/エルロチニブ投与の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

### 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、化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬とエルロチニブ又はゲフィチニブとの併用投与時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<sup>8)</sup>に加え、感染症であり、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る必要があると考える。

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ものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、NSCLC患者に対する本薬とエルロチニブ又はゲフィチニブとの併用投与時においても本薬は忍容可能であると判断した。

### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、RELAY試験において認められた本薬の安全性情報を基に、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。

RELAY試験における安全性の概要は表6のとおりであった。

表6 安全性の概要 (RELAY試験)

	例数 (%)		
	第Ⅲ相パート		パートC
	本薬群 221例	プラセボ群 225例	82例
全有害事象	221 (100)	225 (100)	82 (100)
Grade 3以上の有害事象	159 (71.9)	121 (53.8)	53 (64.6)
死亡に至った有害事象	6 (2.7)	1 (0.4)	2 (2.4)
重篤な有害事象	65 (29.4)	47 (20.9)	22 (26.8)
投与中止に至った有害事象			
本薬又はプラセボ	73 (33.0)	34 (15.1)	21 (25.6)
エルロチニブ又はゲフィチニブ	3 (1.4)	2 (0.9)	10 (12.2)
休薬に至った有害事象			
本薬又はプラセボ	48 (21.7)	20 (8.9)	1 (1.2)
エルロチニブ又はゲフィチニブ	116 (52.5)	113 (50.2)	42 (51.2)
減量に至った有害事象			
本薬又はプラセボ	23 (10.4)	4 (1.8)	5 (6.1)
エルロチニブ又はゲフィチニブ	96 (43.4)	93 (41.3)	16 (19.5)

RELAY試験の第Ⅲ相パートにおいて、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、高血圧(本薬群:100例(45.2%)、プラセボ群:27例(12.0%)、以下、同順)、ALT増加(94例(42.5%)、70例(31.1%))、AST増加(92例(41.6%)、58例(25.8%))、口内炎(92例(41.6%)、82例(36.4%))、タンパク尿(75例(33.9%)、19例(8.4%))、脱毛症(75例(33.9%)、44例(19.6%))、鼻出血(74例(33.5%)、27例(12.0%))、悪心(57例(25.8%)、44例(19.6%))、末梢性浮腫(50例(22.6%)、10例(4.4%))、咳嗽(48例(21.7%)、35例(15.6%))、発熱(47例(21.3%)、28例(12.4%))、便秘(43例(19.5%)、32例(14.2%))、倦怠感(34例(15.4%)、20例(8.9%))、頭痛(33例(14.9%)、16例(7.1%))、血小板数減少(31例(14.0%)、6例(2.7%))、貧血(22例(10.0%)、10例(4.4%))、歯肉出血(19例(8.6%)、3例(1.3%))、低カリウム血症(19例(8.6%)、5例(2.2%))、発声障害(14例(6.3%)、2例(0.9%))であった。同様に、発現率が2%以上高かったGrade3以上の有害事象は、高血圧(52例(23.5%)、12例(5.3%))、

<sup>8)</sup> 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、可逆性後白質脳症候群、瘻孔、創傷治癒障害、肝障害・肝性脳症、ネフローゼ症候群、ILD、発熱性好中球減少症及び肺出血(「令和元年5月13日付け審査報告書 サイラムザ点滴静注液100mg、同点滴静注液500mg」等参照)

ざ瘡様皮膚炎（33例（14.9%）、20例（8.9%））、下痢（16例（7.2%）、3例（1.3%））、肺炎（6例（2.7%）、0例）、タンパク尿（6例（2.7%）、0例）、発現率が2%以上高かったいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、タンパク尿（19例（8.6%）、0例）、血小板数減少（7例（3.2%）、1例（0.4%））、発現率が2%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢（19例（8.6%）、8例（3.6%））、タンパク尿（15例（6.8%）、0例）、口内炎（8例（3.6%）、2例（0.9%））、血小板数減少（5例（2.3%）、0例）、発現率が2%以上高かったいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、タンパク尿（18例（8.1%）、0例）、下痢（7例（3.2%）、2例（0.9%））であった。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。

RELAY試験のパートCにおいて、発現率が10%以上の全Gradeの有害事象は、ざ瘡様皮膚炎57例（69.5%）、AST増加及び下痢各51例（62.2%）、ALT増加50例（61.0%）、爪囲炎及び高血圧各37例（45.1%）、口内炎35例（42.7%）、タンパク尿31例（37.8%）、皮膚乾燥29例（35.4%）、鼻出血24例（29.3%）、末梢性浮腫及び脱毛症各21例（25.6%）、食欲減退及び頭痛各15例（18.3%）、便秘及び好中球数減少各14例（17.1%）、倦怠感及び上咽頭炎各12例（14.6%）、上気道感染、血小板数減少、味覚異常及びそう痒症各11例（13.4%）、悪心、発熱及び血中ビリルビン増加各10例（12.2%）、体重減少及び斑状丘疹状皮疹各9例（11.0%）であった。同様に、発現率が5%以上のGrade3以上の有害事象は、ALT増加19例（23.2%）、高血圧18例（22.0%）、AST増加10例（12.2%）、発現率が5%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT増加6例（7.3%）、タンパク尿5例（6.1%）、発現率が5%以上のいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、ALT増加15例（18.3%）、AST増加8例（9.8%）、ざ瘡様皮膚炎及び下痢各5例（6.1%）、発現率が5%以上のいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、ALT増加7例（8.5%）であった。発現率が5%以上の死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

また、申請者は、RELAY試験の第Ⅲ相パートと、既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験のうち、RELAY試験と同様に本薬が他の抗悪性腫瘍剤と併用投与された下記の臨床試験との間で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。

- フッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発の胃又は胃食道接合部腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（RAINBOW試験）
- BV、L-OHP及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の投与後に増悪が認められた治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（RAISE試験）
- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（REVEL試験）

RELAY試験の第Ⅲ相パートにおける本薬群（本薬/エルロチニブ投与）、RAINBOW試験の本薬/PTX群、RAISE試験の本薬/FOLFIRI群及びREVEL試験の本薬/DTX群において認められた有害事象の発現状況を比較した結果は表7のとおりであった。

表7 安全性の概要 (RELAY 試験の第Ⅲ相パート、RAINBOW 試験、RAISE 試験及び REVEL 試験)

	例数 (%)			
	RELAY 試験 の第Ⅲ相パート	RAINBOW 試験	RAISE 試験	REVEL 試験
	本薬群 221 例	本薬/PTX 群 327 例	本薬/FOLFIRI 群 529 例	本薬/DTX 群 627 例
全有害事象	221 (100)	324 (99.1)	522 (98.7)	614 (97.9)
Grade 3 以上の有害事象	159 (71.9)	267 (81.7)	418 (79.0)	497 (79.3)
死亡に至った有害事象 <sup>*1</sup>	6 (2.7)	39 (11.9)	21 (4.0)	34 (5.4)
重篤な有害事象	65 (29.4)	153 (46.8)	189 (35.7)	271 (43.2)
本薬の投与中止に至った有害事象	73 (33.0)	68 (20.8)	19 (3.6)	10 (1.6)
本薬の休薬に至った有害事象	48 (21.7)	151 (46.2) <sup>*2</sup>	37 (7.0)	6 (1.0)
本薬の減量に至った有害事象	23 (10.4)		41 (7.8)	46 (7.3)

\*1: 本集計においては治験薬の投与中又は投与中止後に発現した有害事象による死亡と定義された、\*2: RAINBOW 試験では本薬の休薬、減量又は投与延期に至った有害事象を纏めて本薬の投与変更に至った有害事象として集計された

RAINBOW 試験、RAISE 試験及び REVEL 試験のいずれと比較しても、RELAY 試験の第Ⅲ相パートで発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、ざ瘡様皮膚炎 (RELAY 試験の第Ⅲ相パート: 149 例 (67.4%)、RAINBOW 試験: 10 例 (3.1%)、RAISE 試験: 17 例 (3.2%)、REVEL 試験: 17 例 (2.7%) 以下、同順)、爪囲炎 (118 例 (53.4%)、4 例 (1.2%)、3 例 (0.6%)、9 例 (1.4%))、高血圧 (100 例 (45.2%)、78 例 (23.9%)、146 例 (27.6%)、66 例 (10.5%))、ALT 増加 (94 例 (42.5%)、20 例 (6.1%)、25 例 (4.7%)、17 例 (2.7%))、AST 増加 (92 例 (41.6%)、27 例 (8.3%)、31 例 (5.9%)、17 例 (2.7%))、口内炎 (92 例 (41.6%)、64 例 (19.6%)、163 例 (30.8%)、146 例 (23.3%))、皮膚乾燥 (83 例 (37.6%)、25 例 (7.6%)、29 例 (5.5%)、31 例 (4.9%))、タンパク尿 (75 例 (33.9%)、54 例 (16.5%)、90 例 (17.0%)、21 例 (3.3%))、血中ビリルビン増加 (68 例 (30.8%)、16 例 (4.9%)、10 例 (1.9%)、3 例 (0.5%))、そう痒症 (51 例 (23.1%)、21 例 (6.4%)、20 例 (3.8%)、16 例 (2.6%))、上気道感染 (38 例 (17.2%)、15 例 (4.6%)、37 例 (7.0%)、24 例 (3.8%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 (52 例 (23.5%)、46 例 (14.1%)、57 例 (10.8%)、34 例 (5.4%))、ざ瘡様皮膚炎 (33 例 (14.9%)、0 例、0 例、0 例)、ALT 増加 (19 例 (8.6%)、4 例 (1.2%)、5 例 (0.9%)、3 例 (0.5%))、発現率が 5%以上高かった本薬の投与中止に至った有害事象は、タンパク尿 (19 例 (8.6%)、4 例 (1.2%)、8 例 (1.5%)、0 例)、血中ビリルビン増加 (13 例 (5.9%)、0 例、0 例、0 例)、発現率が 5%以上高かった本薬の減量に至った有害事象<sup>9)</sup> は、タンパク尿 (RELAY 試験: 18 例 (8.1%)、RAISE 試験: 2 例 (0.4%)、REVEL 試験: 0 例) であった。発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象<sup>9)</sup> は認められなかった。

また、申請者は、本薬/エルロチニブ投与と本薬/ゲフィチニブ投与との間での安全性の差異について、以下のように説明している。

RELAY 試験において、第Ⅲ相パートの本薬群 (本薬/エルロチニブ投与) と比較してパート C (本薬/ゲフィチニブ投与) で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、AST 増加 (パート C: 51 例 (62.2%)、本薬群: 92 例 (41.6%)、以下、同順)、ALT 増加 (50 例 (61.0%)、94 例 (42.5%))、好中球数減少 (14 例 (17.1%)、25 例 (11.3%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加 (19 例 (23.2%)、19 例 (8.6%))、AST 増加 (10 例 (12.2%)、11 例

<sup>9)</sup> RAINBOW 試験では本薬の休薬、減量又は投与延期に至った有害事象を纏めて本薬の投与変更に至った有害事象として集計され、本薬の減量に至った有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象としての個々の集計は行われていない。

(5.0%) )、肺臓炎 (2 例 (2.4%)、0 例)、発現率が 2%以上高かったいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加 (6 例 (7.3%)、4 例 (1.8%) )、AST 増加 (3 例 (3.7%)、0 例)、肺臓炎 (2 例 (2.4%)、0 例)、発現率が 2%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、ALT 増加 (15 例 (18.3%)、23 例 (10.4%) )、AST 増加 (8 例 (9.8%)、6 例 (2.7%) )、発現率が 2%以上高かったいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、ALT 増加 (7 例 (8.5%)、11 例 (5.0%) ) であった。発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、ILD の発現率及び重篤性について、第Ⅲ相パートの本薬群 (本薬/エルロチニブ投与) と比較してパート C (本薬/ゲフィチニブ投与) において明確な差異は認められなかった (7.R.3.4 参照)。

以上より、RELAY 試験の第Ⅲ相パートの本薬群 (本薬/エルロチニブ投与) と比較してパート C (本薬/ゲフィチニブ投与) において Grade 3 以上の AST 増加及び ALT 増加の発現率が高い傾向が認められたものの、ほとんどは非重篤であり、重篤例についても全例が回復又は軽快したこと等を考慮すると、本薬/エルロチニブ投与と比較して本薬/ゲフィチニブ投与において特に注意が必要な有害事象は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

RELAY 試験の第Ⅲ相パートの本薬群において、当該パートのプラセボ群と比較して発現率が高い有害事象が認められ、また、RAINBOW 試験、RAISE 試験及び REVEL 試験の本薬群と比較して発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬又はエルロチニブにおいて既知の有害事象であり、RELAY 試験の第Ⅲ相パートの本薬群において認められた死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象のほとんどは治験薬との因果関係が否定された。また、本薬/エルロチニブ投与と比較して本薬/ゲフィチニブ投与において発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬又はゲフィチニブにおいて既知の有害事象であり、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率に明確な差異は認められなかった。以上より、引き続きがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、NSCLC 患者において本薬/エルロチニブ及び本薬/ゲフィチニブ投与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/エルロチニブ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。

RELAY 試験の第Ⅲ相パート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 8 のとおりであった。

表8 安全性の概要 (RELAY 試験、第Ⅲ相パート)

	例数 (%)	
	日本人患者 105 例	外国人患者 116 例
全有害事象	105 (100)	116 (100)
Grade 3 以上の有害事象	81 (77.1)	78 (67.2)
死亡に至った有害事象	1 (1.0)	5 (4.3)
重篤な有害事象	25 (23.8)	40 (34.5)
投与中止に至った有害事象		
本薬	41 (39.0)	32 (27.6)
エルロチニブ	2 (1.9)	1 (0.9)
休薬に至った有害事象		
本薬	16 (15.2)	32 (27.6)
エルロチニブ	70 (66.7)	46 (39.7)
減量に至った有害事象		
本薬	13 (12.4)	10 (8.6)
エルロチニブ	56 (53.3)	40 (34.5)

本薬群において、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、ざ瘡様皮膚炎（日本人患者：96 例（91.4%）、外国人患者：53 例（45.7%）、以下、同順）、爪囲炎（73 例（69.5%）、45 例（38.8%））、ALT 増加（68 例（64.8%）、26 例（22.4%））、AST 増加（66 例（62.9%）、26 例（22.4%））、口内炎（59 例（56.2%）、33 例（28.4%））、高血圧（55 例（52.4%）、45 例（38.8%））、皮膚乾燥（48 例（45.7%）、35 例（30.2%））、鼻出血（47 例（44.8%）、27 例（23.3%））、タンパク尿（47 例（44.8%）、28 例（24.1%））、脱毛症（45 例（42.9%）、30 例（25.9%））、血中ビリルビン増加（40 例（38.1%）、28 例（24.1%））、悪心（33 例（31.4%）、24 例（20.7%））、味覚異常（31 例（29.5%）、8 例（6.9%））、倦怠感（29 例（27.6%）、5 例（4.3%））、体重減少（22 例（21.0%）、6 例（5.2%））、血小板数減少（21 例（20.0%）、10 例（8.6%））、上咽頭炎（17 例（16.2%）、5 例（4.3%））、胃炎（16 例（15.2%）、3 例（2.6%））、白血球数減少（13 例（12.4%）、1 例（0.9%））、咽頭炎（13 例（12.4%）、2 例（1.7%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（25 例（23.8%）、8 例（6.9%））、ALT 増加（14 例（13.3%）、5 例（4.3%））、爪囲炎（7 例（6.7%）、2 例（1.7%））、発現率が5%以上高かったいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、血中ビリルビン増加（9 例（8.6%）、4 例（3.4%））、発現率が5%以上高かったいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（23 例（21.9%）、7 例（6.0%））、ALT 増加（17 例（16.2%）、6 例（5.2%））、爪囲炎（9 例（8.6%）、2 例（1.7%））、発現率が5%以上高かったいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（24 例（22.9%）、8 例（6.9%））、ALT 増加（9 例（8.6%）、2 例（1.7%））であった。発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象が認められたものの、重篤な有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

RELAY 試験において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象が認められた。しかしながら、下記の点等を考慮すると、本薬及びエルロチニブの休薬・減量・投与中止等の適切な対応により、日本人患者においても本薬/エルロチニブ投与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、いずれも既知の有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

機構は、主に RELAY 試験における本薬の安全性の結果を基に、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、本薬、エルロチニブ及びゲフィチニブで注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

### 7.R.3.3 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

感染症として、MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」に該当する事象を集計した。

RELAY 試験における感染症の発現状況は表 9 のとおりであった。

表 9 第Ⅲ相パートの各群又はパート C のいずれかで 3%以上に認められた感染症の発現状況 (RELAY 試験)

PT*	例数 (%)					
	第Ⅲ相パート				パート C	
	本薬群 221 例		プラセボ群 225 例		82 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	178 (80.5)	38 (17.2)	171 (76.0)	15 (6.7)	55 (67.1)	2 (2.4)
爪囲炎	118 (53.4)	9 (4.1)	114 (50.7)	7 (3.1)	37 (45.1)	0
上気道感染	38 (17.2)	0	34 (15.1)	0	11 (13.4)	0
上咽頭炎	22 (10.0)	0	18 (8.0)	0	12 (14.6)	0
結膜炎	21 (9.5)	0	32 (14.2)	0	5 (6.1)	0
尿路感染	17 (7.7)	3 (1.4)	11 (4.9)	0	3 (3.7)	0
咽頭炎	15 (6.8)	0	6 (2.7)	0	6 (7.3)	0
肺炎	8 (3.6)	6 (2.7)	4 (1.8)	0	1 (1.2)	0
皮膚感染	8 (3.6)	3 (1.4)	4 (1.8)	0	2 (2.4)	0
帯状疱疹	8 (3.6)	1 (0.5)	3 (1.3)	0	0	0
膀胱炎	8 (3.6)	0	9 (4.0)	0	3 (3.7)	0
毛包炎	7 (3.2)	2 (0.9)	11 (4.9)	1 (0.4)	0	0
膿疱性皮疹	6 (2.7)	2 (0.9)	14 (6.2)	4 (1.8)	1 (1.2)	0
インフルエンザ	4 (1.8)	0	8 (3.6)	1 (0.4)	4 (4.9)	0
歯周炎	1 (0.5)	0	0	0	3 (3.7)	0

\*：第Ⅲ相パートでは MedDRA ver.21.1、パート C では MedDRA ver.22.0

RELAY 試験の第Ⅲ相パートにおいて、死亡に至った感染症は、本薬群で 3/221 例 (1.4%：インフルエンザ脳炎、肺炎及び細菌性肺炎各 1 例) に認められ、プラセボ群では認められず、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な感染症は、本薬群で 22/221 例 (10.0%：肺炎 7 例、蜂巣炎 4 例、皮膚感染及び尿路感染各 2 例、腹部感染、穿孔性虫垂炎、憩室炎、インフルエンザ脳炎、胃腸炎、細菌性胃腸炎、帯状疱疹、肺感染、髄膜炎、細菌性肺炎、敗血症、敗血症性ショック及び扁桃炎各 1 例 (重複あり))、プラセボ群で 6/225 例 (2.7%：肺炎、肺感染、蓄膿、感染性胸水、膿疱性皮疹及び上気道感染各 1 例) に認められ、うち、本薬群の 6 例 (皮膚感染、尿路感染、穿孔性虫垂炎、蜂巣炎、敗血症性ショック、扁桃炎及び腹部感染各 1 例 (重複あり))、プラセボ群の 1 例 (膿疱性皮疹) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの治験薬の投与中止に至った感染症は、本薬群で 1/221 例 (0.5%：爪囲炎 1 例)、プラセボ群で 2/225 例 (0.9%：爪囲炎及び膿疱性皮疹各 1 例) に認められた。いずれかの治

験薬の休薬に至った感染症は、本薬群で 29/221 例（13.1%：爪囲炎 11 例、膿疱性皮疹 3 例、胃腸炎、带状疱疹、肺感染、上咽頭炎及び上気道感染各 2 例、肛門直腸感染、穿孔性虫垂炎、細菌性胃腸炎、インフルエンザ、肺炎、扁桃炎及び尿路感染各 1 例（重複あり））、プラセボ群で 22 例（9.8%：爪囲炎 9 例、膿疱性皮疹 4 例、上咽頭炎及びインフルエンザ各 2 例、肺感染、上気道感染、肺炎、膀胱炎及び単純疱疹各 1 例）に認められた。いずれかの治験薬の減量に至った感染症は、本薬群で 12/221 例（5.4%：爪囲炎 9 例、結膜炎、膿疱性皮疹及び敗血症各 1 例）、プラセボ群で 11/225 例（4.9%：爪囲炎 8 例、膿疱性皮疹 3 例）に認められた。

RELAY 試験のパート C において、重篤な感染症は 1/82 例（1.2%：感染性小腸結腸炎）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの治験薬の休薬に至った感染症は 6/82 例（7.3%：爪囲炎 3 例、インフルエンザ 2 例、感染性小腸結腸炎及び肺炎各 1 例（重複あり））に認められた。いずれかの治験薬の減量に至った感染症は 2/82 例（2.4%：爪囲炎 2 例）に認められた。死亡に至った感染症、いずれかの治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。

感染症の初回発現時期の中央値（範囲）は、RELAY 試験の①第Ⅲ相パートの本薬群及びプラセボ群並びに②パート C において、それぞれ①57 日（1～486 日）及び 54 日（1～555 日）並びに②78 日（8～498 日）であった。

また、RELAY 試験において、重篤な感染症（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 10 のとおりであった。

表 10 重篤な感染症（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	PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置*2	転帰
第Ⅲ相パート	8	女	外国人	穿孔性虫垂炎	2	53	73	なし	回復
	6	男	日本人	蜂巣炎	3	120	16	なし	軽快
	7	女	日本人	敗血症性ショック	4	122	15	なし	回復

\*1：第Ⅲ相パートでは MedDRA ver.21.1、パート C では MedDRA ver.22.0、\*2：本薬の処置として、投与中止、休薬及び減量の情報が収集され、継続の情報は収集されなかった。

なお、本薬の臨床試験<sup>10)</sup>において、死亡に至った感染症（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 11 のとおりであった。

<sup>10)</sup> RELAY 試験、RAINBOW 試験、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（RAINFALL 試験）、RAISE 試験、化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（RANGE 試験）、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）、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 以上の患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（REACH-2 試験）、フッ化ピリミジン系又は白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（REGARD 試験）、REVEL 試験及び HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ROSE 試験）。

表 11 死亡に至った感染症（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	併用薬	PT*	発現時期 (日)	持続期間 (日)
RAINFALL 試験	6	女	カペシタビン/CDDP	敗血症性ショック	16	14
RAISE 試験	5	男	FOLFIRI	敗血症性ショック	258	1
RANGE 試験	7	男	DTX	好中球減少性感染	60	5
	7	男	DTX	敗血症	72	1
REACH 試験	6	女	-	敗血症	13	1
				尿路感染	13	1
REGARD 試験	5	男	-	肺炎	83	1
				敗血症	41	1
REVEL 試験	6	男	DTX	肺炎	41	18
				肺炎	16	4
				肺臓炎	70	12
				肺炎	29	7
				敗血症	83	52
ROSE 試験	6	女	DTX	敗血症	83	52
				好中球減少性感染	166	7

\*: RAINFALL 試験及び RANGE 試験では MedDRA ver.20.1、RAISE 試験及び REVEL 試験では MedDRA ver.21.1、REACH 試験では MedDRA ver.16.1、REGARD 試験では MedDRA ver.15.0、ROSE 試験では MedDRA ver.16.0

機構は、本薬投与による感染症の発現機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。  
創傷治癒遅延による病原微生物の侵入への影響や血管新生阻害による免疫細胞遊走への影響が関与している可能性が考えられるものの、現時点で本薬投与による感染症の発症機序は明確ではない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

RELAY 試験において、プラセボ群と比較して本薬群において Grade 3 以上も含めて感染症の発現率が高い傾向が認められたこと、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められたこと等を考慮すると、本薬投与に際しては感染症に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.4 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患」に該当する事象を集計した。

RELAY 試験における ILD の発現状況は表 12 のとおりであった。

表 12 ILD の発現状況 (RELAY 試験)

PT*	例数 (%)					
	第Ⅲ相パート				パート C	
	本薬群 221 例		プラセボ群 225 例		82 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	4 (1.8)	1 (0.5)	7 (3.1)	3 (1.3)	2 (2.4)	2 (2.4)
肺臓炎	3 (1.4)	0	4 (1.8)	1 (0.4)	2 (2.4)	2 (2.4)
間質性肺疾患	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.3)	2 (0.9)	0	0

\*: 第Ⅲ相パートでは MedDRA ver.21.1、パート C では MedDRA ver.22.0

RELAY 試験の第Ⅲ相パートにおいて、死亡に至った ILD は、本薬群では認められず、プラセボ群で 1/225 例 (0.4%: 間質性肺疾患) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な ILD は、

本薬群で 2/221 例（0.9%：間質性肺疾患及び肺臓炎各 1 例）、プラセボ群で 2/225 例（0.9%：間質性肺疾患 2 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれかの治験薬の投与中止に至った ILD は、本薬群で 1/221 例（0.5%：間質性肺疾患 1 例）、プラセボ群で 1/225 例（0.4%：間質性肺疾患 1 例）に認められた。いずれかの治験薬の休薬に至った ILD は、本薬群で 3/221 例（1.4%：肺臓炎 2 例、間質性肺疾患 1 例）、プラセボ群で 2/225 例（0.9%：肺臓炎 2 例）に認められた。いずれかの治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。

RELAY 試験のパート C において、重篤な ILD は 2/82 例（2.4%：肺臓炎）に認められ、うち、肺臓炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの治験薬の投与中止に至った ILD は 2/82 例（2.4%：肺臓炎）に認められた。いずれかの治験薬の休薬に至った ILD は 1/82 例（1.2%：肺臓炎）に認められた。死亡に至った ILD、いずれかの治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。

感染症の初回発現時期の中央値（範囲）は、RELAY 試験の①第Ⅲ相パートの本薬群及びプラセボ群並びに②パート C において、それぞれ①185.5 日（46～332 日）及び 43 日（2～253 日）並びに②134 日（39～229 日）であった。

また、RELAY 試験の第Ⅲ相パートの本薬群及びパート C における日本人患者及び外国人患者の ILD の発現状況は表 13 のとおりであった。

表 13 日本人患者及び外国人患者における ILD の発現状況（RELAY 試験）

PT*	例数 (%)							
	第Ⅲ相パート 本薬群				パート C			
	日本人患者 105 例		外国人患者 116 例		日本人患者 68 例		外国人患者 14 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
ILD	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.6)	0	2 (2.9)	2 (2.9)	0	0
間質性肺疾患	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	0	0	3 (2.6)	0	2 (2.9)	2 (2.9)	0	0

\*：第Ⅲ相パートでは MedDRA ver.21.1、パート C では MedDRA ver.22.0

RELAY 試験の第Ⅲ相パートの本薬群において、重篤な ILD は、日本人患者で 1/105 例（1.0%：間質性肺疾患）、外国人患者で 1/116 例（0.9%：肺臓炎）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った ILD は認められなかった。

RELAY 試験のパート C において、重篤な ILD は、日本人患者で 2/68 例（2.9%：肺臓炎）に認められ、うち、肺臓炎 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった（外国人患者では認められなかった）。死亡に至った ILD は認められなかった。

また、RELAY 試験において、重篤な ILD（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 14 のとおりであった。

表 14 重篤なILD（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	PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置*2	転帰
第Ⅲ相パート	6	女	日本人	間質性肺疾患	3	46	82	なし	回復
パートC	7	女	日本人	肺臓炎	3	229	—	なし	軽快
	7	男	日本人	肺臓炎	4	39	11	なし	回復

\*1：第Ⅲ相パートでは MedDRA ver.21.1、パートC では MedDRA ver.22.0、\*2：本薬の処置として、投与中止、休薬及び減量の情報が収集され、継続の情報は収集されなかった。

なお、本薬の臨床試験<sup>10)</sup>における本薬群とプラセボ群のILDの発現状況は表15のとおりであった。

表 15 本薬の臨床試験における本薬群とプラセボ群のILDの発現状況

試験名	併用薬	例数 (%)			
		本薬群		プラセボ群	
		全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
RELAY 試験第Ⅲ相パート	エルロチニブ	4 (1.8)	1 (0.5)	7 (3.1)	3 (1.3)
RELAY 試験パートC	ゲフィチニブ	2 (2.4)	2 (2.4)	—	—
RAINBOW 試験	PTX	5 (1.5)	2 (0.6)	7 (2.1)	2 (0.6)
RAINFALL 試験	カペシタビン/CDDP	0	0	3 (1.0)	2 (0.6)
RAISE 試験	FOLFIRI	4 (0.8)	3 (0.6)	4 (0.8)	1 (0.2)
RANGE 試験	DTX	6 (2.3)	2 (0.8)	3 (1.1)	1 (0.4)
REACH 試験	—	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)
REACH-2 試験	—	0	0	0	0
REGARD 試験	—	1 (0.4)	0	0	0
REVEL 試験	DTX	13 (2.1)	6 (1.0)	10 (1.6)	6 (1.0)
ROSE 試験	DTX	5 (0.7)	0	5 (1.3)	2 (0.5)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ILDは本薬と併用する薬剤の既知の有害事象として知られていること、及びRELAY試験第Ⅲ相パートにおいて、プラセボ群と比較して本薬群でILDの発現率に明確な差異は認められなかったことを含めてエルロチニブ又はゲフィチニブに本薬を上乗せして投与した際にILDに関して新たに注意すべき安全上の問題は認められていないこと等を考慮すると、現時点において、本薬投与とILDとの関連について、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、RELAY試験において本薬との因果関係が否定されない重篤なILDが認められたこと等も考慮すると、当該事象の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、ILDの発現に関しては引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、NSCLCに係る本薬の効能・効果は、既承認の効能・効果である「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」から変更されていない。また、効能・効果に関連する注意の項では以下の旨が注意喚起されていた（既承認の内容に下線部追加、取消線部削除）。

- ~~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。~~
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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・効果に関する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加）。

- EGFR 遺伝子変異陰性の患者に対する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。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「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

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、切除不能な進行・再発のNSCLCに対する本薬とEGFR-TKIとの併用投与に関する記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.3.2020)  
化学療法未治療のEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して、本薬/エルロチニブ投与は治療選択肢の一つである。

機構は、EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する本薬の臨床的位置付けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

RELAY試験の第Ⅲ相パートの結果から、本薬/エルロチニブ投与は、化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、RELAY試験の第Ⅰb相及び第Ⅲ相パートに参加するすべての国又は地域において、化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCに対してエルロチニブが承認されていたことから、当該パートにおける本薬の併用薬としてエルロチニブが選択された。しかしながら、下記の点等を考慮すると、日本人患者に対しては本薬/エルロチニブ投与に加えて本薬/ゲフィチニブ投与を開発する必要性が高いと考えられたことから、本薬/ゲフィチニブ投与の有効性及び安全性を検討することを目的として、RELAY試験の第Ⅲ相パートと同様の患者組入れ基準を設定したパートCをRELAY試験に追加して実施した<sup>11)</sup>。

- 国内診療ガイドラインにおいて、化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対しては、エルロチニブと同様にゲフィチニブが強く推奨されていたこと。
- 本邦においては、化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCに対して承認されていた薬剤のうち、ゲフィチニブが最も使用されている旨が報告されていたこと（Jpn J Clin Oncol 2016; 46: 462-67等）。

11) [redacted] を [redacted] に、 [redacted] の [redacted] 及び [redacted] を [redacted] を [redacted] が [redacted]、 [redacted]、 [redacted] を [redacted] と [redacted]。

下記の点等を考慮すると、本薬/エルロチニブ投与に加えて本薬/ゲフィチニブ投与も、化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

- RELAY試験のパートCにおいて以下の結果等が得られ、異なる試験結果の比較には限界があるものの、第Ⅲ相パートの本薬群及びプラセボ群、並びにゲフィチニブ単独投与と比較して劣る結果ではなかったこと。
  - パートC（本薬/ゲフィチニブ投与）における1年PFS率 [95%CI]（%）は65.0 [52.4, 75.1]であった（7.1.1.1参照）。なお、第Ⅲ相パートの本薬群（本薬/エルロチニブ投与）及びプラセボ群（プラセボ/エルロチニブ投与）における1年PFS率 [95%CI]（%）はそれぞれ71.9 [65.1, 77.6]及び50.7 [43.7, 57.3]であった。
  - パートCにおけるPFSの中央値 [95%CI]（カ月）は15.24 [12.45, 19.52]であった。なお、第Ⅲ相パートの本薬群及びプラセボ群におけるPFSの中央値 [95%CI]（カ月）はそれぞれ19.35 [15.38, 21.55]及び12.39 [10.97, 13.50]であった。
  - 化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象とした海外第Ⅱb相試験（LUX-Lung 7試験）において、ゲフィチニブ群の1年PFS率 [95%CI]（%）及びPFSの中央値 [95%CI]（カ月）はそれぞれ41.3 [33.0, 49.5]及び10.9 [9.1, 11.5]であった（Lancet Oncol 2016; 17: 577-89）。なお、当該試験におけるPFSの中央値は、これまでに実施されたゲフィチニブ単独投与の臨床試験の結果と同程度であった（N Engl J Med 2010; 362: 2380-88、Lancet Oncol 2010; 11:121-8等）。
- 化学療法歴のある*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象に、エルロチニブとゲフィチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした国内第Ⅲ相試験において、両剤の有効性に明確な差異は認められなかったこと（J Clin Oncol 2016; 34: 3248-57）。
- パートCと第Ⅲ相パートの本薬群との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと（7.R.3参照）。

また、RELAY試験は化学療法歴のないNSCLC患者を対象としている一方、NSCLCに係る既承認の効能・効果は化学療法歴のあるNSCLC患者を対象とした臨床試験成績に基づき承認されており、本薬の適応患者の選択にあたっては、各臨床試験の対象となった患者の前治療歴に関する情報は重要であることから、添付文書の臨床成績の項に当該情報を記載した上で、効能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切と考える。

機構は、RELAY試験では、化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異陽性のNSCLC患者のうち、*EGFR*遺伝子の活性型変異として Ex19del 又は L858R を有する患者が対象とされ、*EGFR* T790M 変異陽性の患者が除外されたことから、①Ex19del 又は L858R 以外の*EGFR*遺伝子の活性型変異を有する患者、及び②*EGFR* T790M 変異陽性の患者に対する本薬の臨床的有用性等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記①及び②の患者に対する本薬/エルロチニブ投与の有効性及び安全性に関する情報は下記のとおりであり、いずれも少数例での検討であることから、現時点で当該患者に対する本薬の臨床的有用性等について判断することは困難である。

- 上記①の患者については、RELAY 試験の第Ⅲ相パートにおいて、EGFR 遺伝子に L858R に加えて他の活性型変異も有する患者計 2 例（                     1 例、                     1 例）に本薬/エルロチニブが投与された結果、いずれの患者においても奏効（いずれも PR）が認められ、かつ当該患者において本薬/エルロチニブ投与は忍容可能であった。
- 上記②の患者については、RELAY 試験のパート C において、EGFR 遺伝子に Ex19del に加えて T790M 変異も有する患者 1 例に本薬/ゲフィチニブが投与された結果、最良総合効果は SD であり、かつ当該患者において本薬は忍容可能であった。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、本薬/エルロチニブ投与とオシメルチニブ単独投与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いないことに加えて、化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FLAURA 試験）の結果、ゲフィチニブ又はエルロチニブ群に対するオシメルチニブ群の PFS 及び OS のハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.46 [0.37, 0.57] 及び 0.80 [0.64, 1.00] であったこと（N Engl J Med 2020; 382: 41-50）を考慮すると、現時点において、本薬/エルロチニブ投与とオシメルチニブ単独投与との使い分けは不明と考える。

また、本薬/エルロチニブ投与とアファチニブ単独投与、ダコミチニブ単独投与又は本薬/ゲフィチニブ投与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いないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについて不明であるものの、それぞれの薬剤の有害事象のプロファイルを踏まえ、個々の患者の状態に応じて治療が選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/エルロチニブ投与に関する上記の申請者の説明を了承した。本薬/ゲフィチニブ投与については、PFS等の評価項目は患者背景の影響を受けやすいこと等を考慮すると、RELAY試験のパートCの成績を基にEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する本薬/ゲフィチニブ投与の有効性の評価を行うことには限界がある。しかしながら、本薬/ゲフィチニブ投与の臨床的有用性に関する上記の申請者の説明は一定の理解は可能であることから、化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して、本薬/ゲフィチニブ投与についても治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

また、現時点では、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者のうち、EGFR 遺伝子変異陰性の患者に対する本薬の一次化学療法における有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことを考慮し、当該内容について、効能・効果に関連する注意の項において注意喚起する必要があると判断した。

加えて、①EGFR遺伝子にEx19del及びL858R以外の活性型変異を有するNSCLC患者、及び②EGFR T790M変異を有するNSCLC患者に関する上記の臨床試験成績は極めて少数例の結果であること等から、当該患者における本薬の臨床的有用性について結論付けることは困難である。しかしながら、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されること等を考慮すると、添付文書の臨床成績

の項にRELAY試験の対象とされた患者のEGFR遺伝子変異型の種類を記載した上で、効能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、効能・効果に関連する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・効果を申請どおり設定することは可能であると判断した。

- EGFR 遺伝子変異陰性の患者に対する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。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「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、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における本薬/ゲフィチニブ投与と本薬/エルロチニブ投与又は既承認の抗悪性腫瘍剤（アファチニブ、ダコミチニブ等）との使い分けについては、当該患者に対する本薬/ゲフィチニブ投与の検証的な試験の成績は得られていないこと等を考慮すると、現時点では本薬/エルロチニブ及び既承認の抗悪性腫瘍剤が優先されると判断した。

### 7.R.5 用法・用量について

本一変申請の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項においてそれぞれ下表の旨が設定されていた（既承認の内容に下線部追加）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>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。初回投与時の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</u>なお、患者の状態により適宜減量する。</li> <li>• <u>EGFR チロシンキナーゼ阻害剤との併用において、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10 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与時の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</u>なお、患者の状態により適宜減量する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本薬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、<u>前治療歴等に応じて選択すること。</u></li> <li>• 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。</li> </ul>

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・用量に関連する注意の項をそれぞれ下表のように設定することが適切であると判断した（既承認の内容に下線部追加）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>化学療法既治療の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の場合、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。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</u>なお、患者の状態により適宜減量する。</li> <li>• <u>EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の場合、エルロチニブ又はゲフィチニブとの併用において、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10 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。</u>なお、患者の状態により適宜減量する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 本薬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、<u>選択すること。なお、ゲフィチニブと併用する場合は、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。</u></li> <li>• 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。</li> </ul>

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

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

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量でRELAY試験の第Ⅲ相パート及びパートCが実施され、化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して、本薬/エルロチニブ及び本薬/ゲフィチニブ投与の臨床的有用性が示されたことから、当該試験に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- RELAY試験のIb相パートにおいてエルロチニブとの併用で本薬10 mg/kgをQ2Wで静脈内投与の忍容性が確認されたこと。
- ゲフィチニブとエルロチニブの安全性プロファイルは類似しており、EGFR-TKIと本薬の毒性は明確に重複していないことを考慮し、本薬をゲフィチニブと併用する場合には、本薬をエルロチニブと併用する場合と同じ本薬の用法・用量を設定することが可能と考えたこと。

なお、化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対して、エルロチニブ及びゲフィチニブ以外のEGFR-TKIと本薬との併用投与した際の臨床的有用性が示された臨床試験成績は得られていないことから、添付文書の臨床成績の項でRELAY試験において組み入れられた患者の前治療歴、本薬と併用されたEGFR-TKI等について情報提供した上で、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起する。

- 本薬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、前治療歴等に応じて選択すること。

RELAY試験において副作用発現時の用量調節基準は、既承認の効能・効果であるNSCLC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、本一変申請における用量調節基準は既承認の内容と同一の休薬・中止基準とした。

また、申請者は、本薬の投与時間について、下記の点等を考慮し、すべての効能・効果に対する投与時間として、「初回投与時の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる」と設定すると説明している。

- 下記の点等を考慮すると、60分投与と30分投与との間で有効性及び安全性に明確な差異は生じないと考えること。
  - PPKモデルを利用したシミュレーションの結果を考慮すると、60分投与と30分投与との間で本薬の血清中濃度推移は同様であると予測されたこと（6.1.2参照）。
  - 本薬を30分投与した臨床試験成績は得られていないものの、既承認の癌腫等を対象に本薬を60分間投与した国内外の臨床試験成績<sup>12)</sup>に基づく以下の検討結果等から、投与速度と即時型IRR<sup>13)</sup>の発現との間に明確な関連はないことが示唆されたこと。

<sup>12)</sup> 国内試験（JVCG試験）、国際共同試験（RELAY試験、RAINBOW試験、RAINFALL試験、RAISE試験、RANGE試験、REACH試験及びREACH-2試験）及び海外試験（JVBM試験、JVBN試験、JVCZ試験、JVDB試験、REGARD試験及びREVEL試験）で得られたデータが用いられた。

<sup>13)</sup> 即時型IRRとして、MedDRA SMQの「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」及び「過敏症」並びにMedDRA PTの「サイトカイン放出症候群」及び「注入に伴う反応」に該当する事象を集計した。

- ✓ 投与速度 (mg/min)<sup>14)</sup> の四分位別の即時型IRR<sup>13)</sup> の発現率に明確な差異は認められなかった (表16)。なお、即時型IRR以外の事象の発現率についても明確な差異は認められなかった。
- 海外第 I 相試験 (JVBM試験及びJVBN試験) において、①本薬の承認用量よりも高用量を投与した外国人患者及び②本薬の投与速度が25 mg/minより速かった外国人患者では、即時型IRR<sup>13)</sup> がそれぞれ①3/23例<sup>15)</sup> 及び②2/7例<sup>16)</sup> に認められたものの、いずれもGrade 2以下であり、抗ヒスタミン薬等の予防投与が実施されていなかったこと。
- 本薬8 mg/kgを60分投与した際の忍容性が良好であった進行消化器癌患者を対象とした医師主導国内第 II 相試験において、本薬8 mg/kgを20分投与した際の忍容性及び安全性が確認されていること (Oncologist 2019; 24: 159-e66)。
- 既承認の癌腫等を対象に本薬を60分投与した国内外の臨床試験成績<sup>12)</sup> に基づく以下の検討結果を考慮すると、初回投与時は慎重に投与する必要があると考えること。
  - 本薬投与1回目から9回目において、全Grade及びGrade 3以上の即時型IRR<sup>13)</sup> を初めて発現した患者は、①1回目、②2回目、及び③3回目で、それぞれ①71/3,613例 (2.0%) 及び8/3,613例 (0.2%)、②57/3,613例 (1.6%) 及び5/3,613例 (0.1%)、並びに③32/3,613例 (0.9%) 及び2/3,613例 (0.1%) であり、4回目以降においても当該事象の発現率は低下する傾向が示された。
- 本薬のPK及び安全性プロファイルに明確な国内外差はないと考えること (「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」等参照)。
- 本薬の点滴時間が短縮することで、医療機関における医療資源活用の効率化や患者の拘束時間の短縮等、臨床的な利点があると考えられること。

表 16 投与速度の四分位別の即時型 IRR の発現率

SOC*		例数 (%)				合計
		投与速度 (mg/min)				
		Q1 (3.02~8.13)	Q2 (8.13~9.73)	Q3 (9.73~11.8)	Q4 (11.8~25.0)	
		907 例	902 例	907 例	897 例	3,613 例
即時型 IRR	全 grade	73 (8.0)	72 (8.0)	46 (5.1)	76 (8.5)	267 (7.4)
	Grade 3 以上	4 (0.4)	4 (0.4)	6 (0.7)	3 (0.3)	17 (0.5)
アナフィラキシー反応	全 grade	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
	Grade 3 以上	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.1)
血管浮腫	全 grade	14 (1.5)	14 (1.6)	7 (0.8)	8 (0.9)	43 (1.2)
	Grade 3 以上	0	0	0	0	0
過敏症	全 grade	46 (5.1)	57 (6.3)	29 (3.2)	50 (5.6)	182 (5.0)
	Grade 3 以上	1 (0.1)	2 (0.2)	4 (0.4)	0	7 (0.2)
サイトカイン放出症候群	全 grade	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	4 (0.1)
	Grade 3 以上	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.03)
注入に伴う反応	全 grade	29 (3.2)	18 (0.2)	16 (1.8)	28 (3.1)	91 (2.5)
	Grade 3 以上	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)	11 (0.3)

\* : MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応」、「血管浮腫」及び「過敏症」並びに MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」及び「注入に伴う反応」に該当する事象を集計した (RELAY 試験では MedDRA ver.22.0、RELAY 試験以外では MedDRA ver.20.1)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

- <sup>14)</sup> 予定された投与量を 60 分かけて投与した場合の投与速度で検討した。
- <sup>15)</sup> 23 例に本薬 13~20 mg/kg が投与された。即時型 IRR が認められた 3 例では、本薬 16~20 mg/kg が 7~70 分間で投与され、投与速度は 17.39~33.57 mg/min であった。
- <sup>16)</sup> 7 例に本薬 10~20 mg/kg が 6~68 分間で投与され、投与速度は 25.16~194.5 mg/min であった。即時型 IRR が認められた 2 例では、本薬 20 mg/kg が 7 及び 62 分間で投与され、投与速度は 33.57 及び 26.68 mg/min であった。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、エルロチニブ及びゲフィチニブ以外の EGFR-TKI との併用投与は推奨されないことから、本薬と併用する EGFR-TKI の種類については用法・用量において明確にする必要があると判断した。

また、以下の点を考慮すると、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の種類によって、本薬の投与が推奨される患者の前治療歴及び遺伝子変異の状況が異なることから、当該情報は用法・用量において明確にする必要があると判断した。

- 本薬/DTX 投与の臨床的有用性が示されたのは、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次治療後に増悪が認められた進行・再発の NSCLC 患者であること（「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」参照）。
- 本薬/エルロチニブ投与又は本薬/ゲフィチニブ投与の臨床的有用性が示されたのは、化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者であること。

さらに、本薬/ゲフィチニブ投与に関する検証的な試験成績は得られていないことを考慮すると、RELAY 試験のパート C が単群試験であったこと等について臨床成績の項において情報提供した上で、用法・用量に関連する注意の項において、注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、本一変申請に係る内容としては下記の旨を設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

- 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の場合、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。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。
- EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の場合、エルロチニブ又はゲフィチニブとの併用において、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 10 mg/kg（体重）をおよそ 60 分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### <用法・用量に関連する注意>

- 本薬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。なお、ゲフィチニブとの併用する場合は、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（既承認の内容と同一）。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では、①EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬と EGFR-TKI との併用投与及び②本薬の投与時間の短縮に係る新たな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。

- ① EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬と EGFR-TKI との併用投与
  - RELAY 試験の第Ⅲ相パートの本薬群及びパート C における安全性プロファイルと既承認効能・効果における安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められなかったこと（7.R.3.1 参照）。

- RELAY 試験の第Ⅲ相パートにおいてプラセボ群と比較して本薬群で発現率が高い事象、及びパート C において発現が認められた事象は、概ね本薬又は併用薬において既知の有害事象であったこと (7.R.3.1 参照)。また、RELAY 試験の第Ⅲ相パートにおいてプラセボ群と比較して本薬群で重篤な感染症の発現率が高く、パート C においても重篤な感染症が認められたものの、多くの事象は転帰が回復であったこと (7.R.3.3 参照)。
- RELAY 試験の第Ⅲ相パートの本薬群及びパート C 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。

## ② 本薬の投与時間の短縮

- PPK モデルを利用したシミュレーションの結果等を考慮すると、60 分投与と 30 分投与との間で本薬の有効性及び安全性に明確な差異が生じる可能性は低く、本一変申請で追加する用法・用量と既承認用法・用量との間における安全性プロファイルは、即時型 IRR を含め、明確な差異はないと考えること (7.R.5.1 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 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。

### 7.3.1 国際共同第 I b/Ⅲ相試験 (RELAY 試験)

#### 7.3.1.1 第 I b 相パート (パート A)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、下痢 13 例 (92.9%)、爪囲炎 10 例 (71.4%)、ざ瘡様皮膚炎及び皮膚乾燥各 9 例 (64.3%)、ALT 増加、頭痛及び高血圧各 7 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 7/14 例 (50.0%) に認められた。2 例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、タンパク尿 3 例 (21.4%) であり、うち、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.1.2 第Ⅲ相パート (パート B)

有害事象は本薬群及びプラセボ群で全例に認められ、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 217/221 例 (98.2%)、プラセボ群で 220/225 例 (97.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.1)	例数 (%)			
	本薬群 221 例		プラセボ群 225 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	221 (100)	159 (71.9)	225 (100)	121 (53.8)
胃腸障害				
下痢	155 (70.1)	16 (7.2)	160 (71.1)	3 (1.3)
口内炎	92 (41.6)	4 (1.8)	82 (36.4)	3 (1.3)
悪心	57 (25.8)	2 (0.9)	44 (19.6)	2 (0.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
末梢性浮腫	50 (22.6)	2 (0.9)	10 (4.4)	0
発熱	47 (21.3)	0	28 (12.4)	1 (0.4)
感染症及び寄生虫症				
爪囲炎	118 (53.4)	9 (4.1)	114 (50.7)	7 (3.1)
臨床検査				
ALT 増加	94 (42.5)	19 (8.6)	70 (31.1)	17 (7.6)
AST 増加	92 (41.6)	11 (5.0)	58 (25.8)	10 (4.4)
血中ビリルビン増加	68 (30.8)	3 (1.4)	70 (31.1)	2 (0.9)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	57 (25.8)	6 (2.7)	47 (20.9)	4 (1.8)
腎及び尿路障害				
タンパク尿	75 (33.9)	6 (2.7)	19 (8.4)	0
呼吸器・胸郭及び縦隔障害				
鼻出血	74 (33.5)	0	27 (12.0)	0
咳嗽	48 (21.7)	1 (0.5)	35 (15.6)	0
皮膚及び皮下組織障害				
ざ瘡様皮膚炎	149 (67.4)	33 (14.9)	153 (68.0)	20 (8.9)
皮膚乾燥	83 (37.6)	1 (0.5)	91 (40.4)	5 (2.2)
脱毛症	75 (33.9)	0	44 (19.6)	0
そう痒症	51 (23.1)	2 (0.9)	66 (29.3)	2 (0.9)
発疹	39 (17.6)	2 (0.9)	54 (24.0)	5 (2.2)
血管障害				
高血圧	100 (45.2)	52 (23.5)	27 (12.0)	12 (5.3)

重篤な有害事象は本薬群で 65/221 例 (29.4%)、プラセボ群で 47/225 例 (20.9%) 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、本薬群で肺炎 7 例 (3.2%)、蜂巣炎及び気胸各 4 例 (1.8%)、食欲減退、下痢、肝機能異常及び発熱各 3 例 (1.4%)、プラセボ群で発熱 4 例 (1.8%)、気胸 3 例 (1.3%) であった。このうち、本薬群の食欲減退及び下痢各 2 例、蜂巣炎、気胸、肝機能異常及び発熱各 1 例、プラセボ群の発熱及び気胸各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 76/221 例 (34.4%)、プラセボ群で 36/225 例 (16.0%) に認められた。各群で 5 例以上に認められたいずれかの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 19 例 (8.6%)、血中ビリルビン増加 13 例 (5.9%)、血小板数減少 7 例 (3.2%)、好中球数減少 5 例 (2.3%)、プラセボ群で血中ビリルビン増加 14 例 (6.2%) であった。このうち、本薬群のタンパク尿 19 例、血中ビリルビン増加 10 例、血小板数減少 5 例、好中球数減少 2 例、プラセボ群の血中ビリルビン増加 10 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.1.3 パート C

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 81/82 例 (98.8%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)	
	82 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	82 (100)	53 (64.6)
胃腸障害		
下痢	51 (62.2)	4 (4.9)
口内炎	35 (42.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
末梢性浮腫	21 (25.6)	1 (1.2)
感染症及び寄生虫症		
爪囲炎	37 (45.1)	0
臨床検査		
AST 増加	51 (62.2)	10 (12.2)
ALT 増加	50 (61.0)	19 (23.2)
腎及び尿路障害		
タンパク尿	31 (37.8)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
鼻出血	24 (29.3)	0
皮膚及び皮下組織障害		
ざ瘡様皮膚炎	57 (69.5)	3 (3.7)
皮膚乾燥	29 (35.4)	0
脱毛症	21 (25.6)	0
血管障害		
高血圧	37 (45.1)	18 (22.0)

重篤な有害事象は 22/82 例 (26.8%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、ALT 増加及び肺臓炎各 2 例 (2.4%) であり、うち、ALT 増加 2 例、肺臓炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 31/82 例 (37.8%) に認められた。5 例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加 6 例 (7.3%)、タンパク尿 5 例 (6.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2 海外第 I 相試験 (JVDL 試験)

#### 7.3.2.1 第 I a 相パート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、下痢 3 例 (100%) であった。

重篤な有害事象は 1 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は憩室炎 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.2.2 第 I b 相パート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、下痢及び高血圧各 12 例 (54.5%) であった。

重篤な有害事象は 7/22 例 (31.8%) 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 (13.6%)、肺炎 2 例 (9.1%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/22 例 (4.5%) に認められた。2 例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 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

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、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。

### 8.2 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）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、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。

## 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、本品目の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬/エルロチニブの有効性は示され、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。加えて、本薬の初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる用法及び用量を追加することは可能と考える。また、機構は、用法・用量等については、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 2 年 10 月 12 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] 令和元年 12 月 13 日、令和 2 年 7 月 3 日<sup>17)</sup>

[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、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 I b/III 相試験（RELAY 試験）の第 III 相パートにおいて、主要評価項目とされた治験責任医師判定による PFS について、プラセボ/エルロチニブ投与（プラセボ群）に対する本薬/エルロチニブ投与（本薬群）の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬/エルロチニブ投与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、本薬とエルロチニブ又はゲフィチニブとの併用投与時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<sup>18)</sup>に加え、感染症であり、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る必要があると判断した。

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ものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬及び併用する抗悪性腫瘍剤の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬とエルロチニブ又はゲフィチニブ

<sup>17)</sup> ①切除不能な進行・再発の NSCLC に対する *EGFR*-TKI との併用投与に関する用法・用量の追加、及び②投与時間の短縮に係る一変申請が、それぞれ①令和元年 12 月 13 日及び②令和 2 年 7 月 3 日に行われた。

<sup>18)</sup> 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、可逆性後白質脳症候群、瘻孔、創傷治癒障害、肝障害・肝性脳症、ネフローゼ症候群、ILD、発熱性好中球減少症及び肺出血（「令和元年 5 月 13 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）

ブとの併用投与時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、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 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 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、本薬/エルロチニブ投与に加えて、本薬/ゲフィチニブ投与についても化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断したことから、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」とすることが適切であると判断した。

- EGFR 遺伝子変異陰性の患者に対する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。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 「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、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、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する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。

### 1.4 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、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

- 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の場合、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。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。
- EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の場合、エルロチニブ又はゲフィチニブとの併用において、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10 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### <用法・用量に関連する注意>

- 本薬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。なお、ゲフィチニブと併用する場合は、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（既承認の内容と同一）。

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、①EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬とエルロチニブ又はゲフィチニブとの併用投与及び②本薬の投与時間の短縮に係る新たな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 19 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 20 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 19 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"> <li>• 動脈血栓塞栓症</li> <li>• 静脈血栓塞栓症</li> <li>• infusion reaction</li> <li>• 消化管穿孔</li> <li>• 出血</li> <li>• 好中球減少症/発熱性好中球減少症/白血球減少症</li> <li>• うっ血性心不全</li> <li>• 創傷治癒障害</li> <li>• 瘻孔</li> <li>• 可逆後白質脳症症候群</li> <li>• 高血圧</li> <li>• タンパク尿/ネフローゼ症候群</li> <li>• <u>感染症</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 肝障害/肝不全</li> <li>• ILD</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 使用実態下での治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における有効性</li> <li>• 使用実態下での切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における有効性</li> </ul>		

下線：今般追加する検討事項

表 20 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"> <li>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査</li> <li>切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査</li> <li><u>化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（RELAY 試験の継続試験）</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査</li> <li>切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

## 2. 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と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、以下の効能・効果及び用法・用量で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]（変更なし）

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、取消線部削除）

<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。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。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。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。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>

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、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。初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、エルロチニブ又はゲフィチニブとの併用において、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10 mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。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女性

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加）

<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。
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。
3. 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>

4. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
5. 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。
6. 「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。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

7. 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。
8. EGFR 遺伝子変異陰性の患者に対する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。

9. 「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＞

10. 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。
11. 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。
12. 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。
13. 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・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

＜効能共通＞

1. 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<sup>注1)</sup> 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<sup>注1)</sup> 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。
2. グレード<sup>注1)</sup> 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<sup>注1)</sup> 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。
3. 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 <sup>注1)</sup> 2、又はグレード <sup>注1)</sup> 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 <sup>注2)</sup>	初回発現時：1 日尿蛋白量 2 g 未満 <sup>注2)</sup> 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。
	1 日尿蛋白量 3 g 以上 <sup>注2)</sup> 、又はネフローゼ症候群を発現	2 回目以降の発現時：1 日尿蛋白量 2 g 未満 <sup>注2)</sup> 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。 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。

＜治癒切除不能な進行・再発の胃癌＞

4. 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。

＜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＞

5. 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。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

6. 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。なお、ゲフィチニブと併用する場合は、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。

<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>

7. 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。

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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
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
BIRC	blinded independent radiological review committee	盲検化された独立画像評価委員会
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
C <sub>max,ss</sub>	maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
C <sub>min,ss</sub>	minimum serum concentration at steady state	定常状態における最低血清中濃度
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EGFR-TKI	epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor	EGFR チロシンキナーゼ阻害剤
EGFR 遺伝子変異検査 (cobas)		ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社の「コバス EGFR 変異検出キット」による EGFR 遺伝子変異検査
EGFR 遺伝子変異検査 (therascreen)		株式会社キアゲンの「therascreen EGFR 変異検出キット」による EGFR 遺伝子変異検査
Ex19del		エクソン 19 の欠失
FOLFIRI		5-FU、ホリナートカルシウム (又はレボホリナート) 及びイリノテカン塩酸塩水和物の併用
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
■		■への置換
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	infusion-related reaction	注入に伴う反応
ITT	intention-to-treat	
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
L858R		エクソン 21 の 858 番目のロイシン (L) のアルギニン (R) への置換
■		■への置換
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, Non-Small Cell Lung Cancer	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PI	prediction interval	予測区間

PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quaque die	1日1回
Q2W	quaque 2 weeks	2週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
		への置換
TE-ADA	treatment emergent anti-drug antibody	治験薬投与下で発現した抗ラムシルマブ抗体
T790M		エクソン 20 の 790 番目のスレオニン (T) のメチオニン (M) への置換
アフアチニブ		アフアチニブマレイン酸塩
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
エルロチニブ		エルロチニブ塩酸塩
オシメルチニブ		オシメルチニブメシル酸塩
カペシタビン/CDDP		カペシタビンと CDDP との併用
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ゲフィチニブ/BV		ゲフィチニブと BV との併用
国内診療ガイドライン		肺癌診療ガイドライン 2014年版 日本肺癌学会編
FLAURA 試験		D5160C00007 試験
JCDC 試験		I4Y-IE-JCDC 試験
JVBJ 試験		I4T-IE-JVBJ 試験
JVBM 試験		I4T-IE-JVBM 試験
JVBN 試験		I4T-IE-JVBN 試験
JVBW 試験		I4T-IE-JVBW 試験
JVBX 試験		I4T-IE-JVBX 試験
JVBY 試験		I4T-IE-JVBY 試験
JVCA 試験		I4T-IE-JVCA 試験
JVCC 試験		I4T-IE-JVCC 試験
JVCG 試験		I4T-JE-JVCG 試験
JVCQ 試験		I4T-CR-JVCQ 試験
JVCZ 試験		I4T-MC-JVCZ 試験
JVDB 試験		I4T-MC-JVDB 試験
JVDL 試験		I4T-MC-JVDL 試験
RAINBOW 試験		I4T-IE-JVBE 試験
RAINFALL 試験		I4T-MC-JVCU 試験
RAISE 試験		I4T-MC-JVBB 試験
RANGE 試験		I4T-MC-JVDC 試験
REACH 試験		I4T-IE-JVBF 試験
REACH-2 試験		I4T-MC-JVDE 試験
REGARD 試験		I4T-IE-JVBD 試験
RELAY 試験		I4T-MC-JVCY 試験
REVEL 試験		I4T-MC-JVBA 試験

ROSE 試験		I4T-IE-JVBC 試験
ダコミチニブ		ダコミチニブ水和物
ネシツムマブ		ネシツムマブ (遺伝子組換え)
ネシツムマブ/オシメルチニブ		ネシツムマブとオシメルチニブとの併用
1年 PFS 率		1年時点の PFS 率
プラセボ/エルロチニブ		プラセボとエルロチニブとの併用
20分投与		20分かけて静脈内投与
30分投与		30分かけて静脈内投与
60分投与		60分かけて静脈内投与
本薬		ラムシルマブ (遺伝子組換え)
本薬/DTX		本薬と DTX との併用
本薬/FOLFIRI		本薬と FOLFIRI との併用
本薬/PTX		本薬と PTX との併用
本薬/エルロチニブ		本薬とエルロチニブとの併用
本薬/オシメルチニブ		本薬とオシメルチニブとの併用
本薬/ゲフィチニブ		本薬とゲフィチニブとの併用