審議結果報告書

令 和 6 年 9 月 5 日
医薬局医薬品審査管理課

［販　売　名］　ライブリバント点滴静注350mg
［一　般　名］　アミバンタマブ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　ヤンセンファーマ株式会社
［申請年月日］　令和５年11月17日

［審 議 結 果］
令和６年８月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は８年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

［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。

令和 8 年 4 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

［販　　売　　名］　ライブリバント点滴静注 350 mg
［一　　般　　名］　アミバンタマブ（遺伝子組換え）
［申　　請　　者］　ヤンセンファーマ株式会社
［申 請 年 月 日］　令和 5 年 11 月 17 日

令和 6 年 8 月 14 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
5	表 1	*1：[redacted]の製造工程の結果で低い値を記載した	*[redacted]の製造工程の結果と比較して低い値であった[redacted]の製造工程の試験結果を記載した

（下線部変更）

以上

（修正反映版）

審査報告書

令和 6 年 8 月 14 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

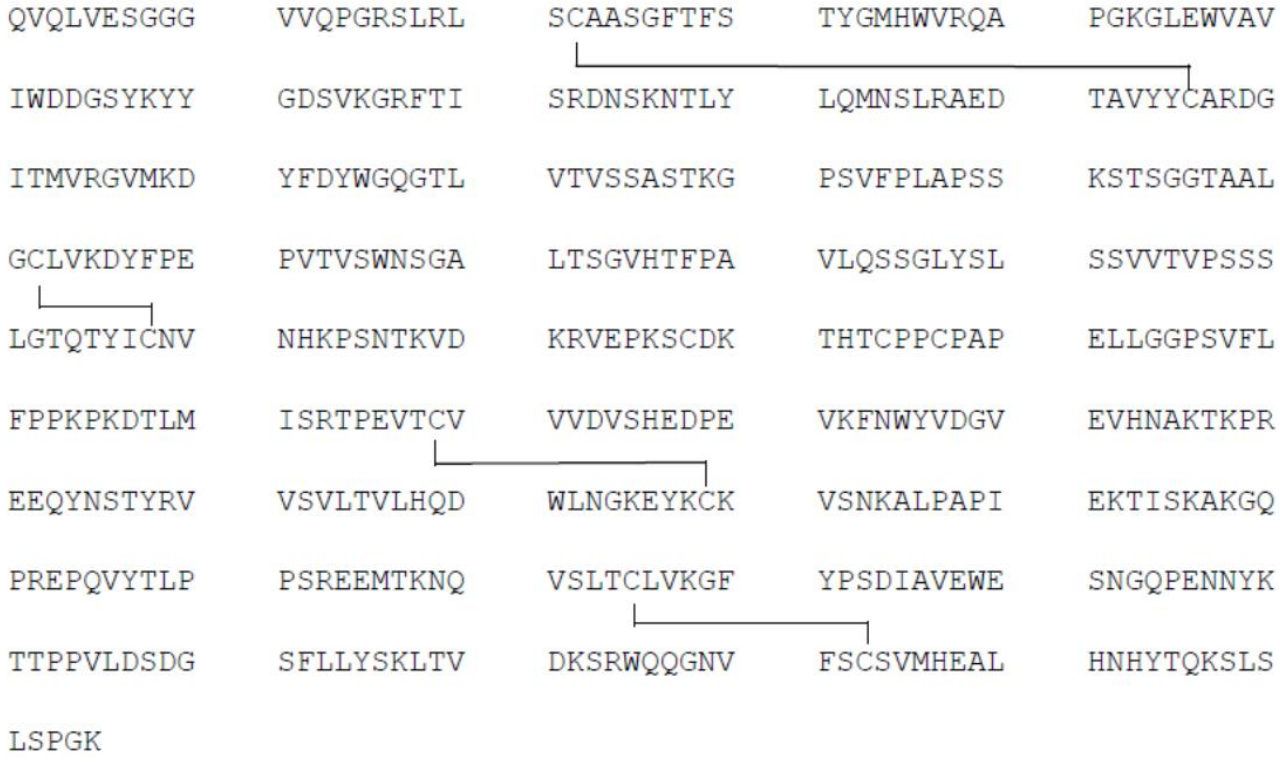
［販　売　名］　ライブリバント点滴静注 350 mg
［一　般　名］　アミバンタマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　ヤンセンファーマ株式会社
［申請年月日］　令和 5 年 11 月 17 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にアミバンタマブ（遺伝子組換え）350 mg を含有する注射剤
［申請区分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［本　　質］　アミバンタマブは、ヒト上皮成長因子受容体（EGFR）及びヒト肝細胞増殖因子受容体（MET）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 二重特異性モノクローナル抗体であり、抗 EGFR-H 鎖の 413 番目、及び、抗 MET-H 鎖の 411 番目のアミノ酸残基は、それぞれ Leu 及び Arg に置換されている。アミバンタマブは、フコシル化糖鎖含量の低い抗体を産生するチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アミバンタマブは、455 個のアミノ酸残基からなる抗 EGFR-H 鎖（γ1 鎖）1 本、449 個のアミノ酸残基からなる抗 MET-H 鎖（γ1 鎖）1 本、214 個のアミノ酸残基からなる抗 EGFR-L 鎖（κ鎖）1 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる抗 MET-L 鎖（κ鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

Amivantamab is a recombinant bispecific human IgG1 monoclonal antibody against human epidermal growth factor receptor （EGFR） and human hepatocyte growth factor receptor （MET） whose amino acid residues at positions 413 in the anti-EGFR-H-chain and 411 in the anti-MET-H-chain are substituted by Leu and Arg, respectively. Amivantamab is produced in Chinese hamster ovary cells that express antibody with low-fucosylated glycans. Amivantamab is a glycoprotein （molecular weight: ca. 148,000） composed of an anti-EGFR-H-chain （γ1-chain） consisting of 455 amino acid residues, an anti-MET-H-chain （γ1-chain） consisting of 449 amino acid residues, an anti-EGFR-L-chain （κ-chain） consisting of 214 amino acid residues and an anti-MET-L-chain （κ-chain） consisting of 214 amino acid residues each.

［構　　造］

アミノ酸配列：

抗 EGFR-H 鎖



抗 MET-H 鎖

抗 EGFR-L 鎖

AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SALVWYQQKP GKAPKLLIYD

ASSLESGVPS RFSGSESGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FNSYPLTFGG

GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

抗 MET-L 鎖

DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQGIS NWLAWFQHKP GKAPKLLIYA

ASSLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ ANSFPITFGQ

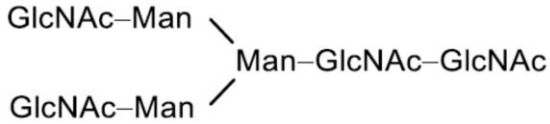
GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

部分的ピログルタミン酸：抗 EGFR-H 鎖 Q1、抗 MET-H 鎖 Q1
糖鎖結合：抗 EGFR-H 鎖 N305、抗 MET-H 鎖 N299
部分的プロセシング：抗 EGFR-H 鎖 K455、抗 MET-H 鎖 K449
ジスルフィド結合：抗 EGFR-H 鎖 C228-抗 EGFR-L 鎖 C214、抗 MET-H 鎖 C222-抗 MET-L 鎖 C214、
抗 EGFR-H 鎖 C234-抗 MET-H 鎖 C228、抗 EGFR-H 鎖 C237-抗 MET-H 鎖 C231

主な糖鎖構造の推定構造



分子式：$C_{6472}H_{10014}N_{1730}O_{2023}S_{46}$（タンパク質部分、4 本鎖）
分子量：約 148,000

［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 *EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に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。なお、静脈血栓塞栓症について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

［効能又は効果］

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

［用法及び用量］

カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムとの併用において、3 週間を 1 サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,050 mg
		8 日目、15 日目	1,400 mg
	2 サイクル目	1 日目	1,400 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	1,750 mg
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,400 mg
		8 日目、15 日目	1,750 mg
	2 サイクル目	1 日目	1,750 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	2,100 mg

［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。

別　紙

審査報告（1）

令和 6 年 7 月 3 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］　ライブリバント点滴静注 350 mg
［一　般　名］　アミバンタマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　ヤンセンファーマ株式会社
［申請年月日］　令和 5 年 11 月 17 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にアミバンタマブ（遺伝子組換え）350 mg を含有する注射剤
［申請時の効能・効果］
EGFR エクソン 20 挿入変異を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌
［申請時の用法・用量］
カルボプラチン及びペメトレキセドとの併用において、1 サイクルの期間を 3 週間とし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として、以下の通り点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1050 mg
		8 日目、15 日目	1400 mg
	2 サイクル目	1 日目	1400 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	1750 mg
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1400 mg
		8 日目、15 日目	1750 mg
	2 サイクル目	1 日目	1750 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	2100 mg

［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 10
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 18
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 20
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 24
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 30
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 89
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 89

［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

EGFR は、EGF 等のリガンドと結合することで二量体を形成し、その下流のシグナル伝達経路を活性化することにより、細胞の増殖、生存等に関与すると考えられている（Nature 2018; 553：446-54）。EGFRex20 挿入変異を有する NSCLC では、EGFR の立体構造の変化によって下流のシグナル伝達経路が活性化することにより、腫瘍細胞の増殖を促進すると考えられている（Signal Transduct Target Ther 2019; 4: 5）。

MET は、下流のシグナル伝達経路が EGFR と共通であり、HGF 等のリガンドと結合することで二量体を形成し、その下流のシグナル伝達経路を活性化することにより、細胞の増殖、生存等に関与すると考えられている（Pathol Oncol Res; 2009; 15:651-8）。

本薬は、デンマーク Genmab 社及び米国 Janssen Research & Development, LLC 社により創製されたヒト EGFR 及び MET に対する抗原結合部位を有する遺伝子組換えタンパク（二重特異性抗体）である。

本薬は、EGFR 及び MET に結合し、EGFR 及び MET を介したシグナル伝達を阻害することに加えて、ADCC 活性を誘導すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

申請者により、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 相試験（EDI1001 試験）が 2016 年 5 月から実施された。その後、申請者により、化学療法歴のない EGFRex20 挿入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（PAPILLON 試験）が 2020 年 12 月から実施された。

米国及び EU では、PAPILLON 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2023 年 9 月及び 10 月に申請が行われ、米国では 2024 年 3 月に「RYBREVANT is indicated in combination with carboplatin and pemetrexed for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations, as detected by an FDA-approved test.」、EU では 2024 年 6 月に「RYBREVANT is indicated in combination with carboplatin and pemetrexed for the first-line treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) Exon 20 insertion mutations.」を効能・効果としてとして承認された。

なお、2024 年 6 月時点において、化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果にて 4 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、EDI1001 試験及び PAPILLON 試験への患者登録が、それぞれ 2019 年 3 月及び 2021 年 2 月から開始された。

今般、PAPILLON 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

本薬は、EGFR を標的としたヒト IgG1 抗体である抗 EGFR 抗体と MET を標的としたヒト IgG1 抗体である抗 MET 抗体が、原薬の製造工程において重鎖間ジスルフィド結合の還元及び酸化により鎖間交換された、EGFR 及び MET に結合する二重特異性抗体である。

2.1.1　細胞基材の調製及び管理

抗 EGFR 抗体の細胞基材の調製は、以下のとおりである。

ヒト IgG 遺伝子を発現するトランスジェニックマウスに、ヒト上皮癌細胞株及び可溶性ヒト EGFR を免疫し、当該マウスの[redacted]細胞と[redacted]細胞を融合して作製されたハイブリドーマから EGFR に対する結合能を指標として最適なクローンが選択された。当該クローンから得た①重鎖の可変領域の配列を IgG1 定常領域の配列を持つベクターに導入した抗 EGFR 抗体重鎖発現プラスミド及び②軽鎖の可変領域の配列を [redacted]の配列を持つベクターに導入した抗 EGFR 抗体軽鎖発現プラスミドを基に、抗 EGFR 抗体の遺伝子発現構成体が構築された。なお、二重特異性形成のために重鎖定常領域において 1 カ所のアミノ酸が置換されている。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として MCB 及び WCB が調製された。

抗 MET 抗体の細胞基材の調製は、以下のとおりである。

ヒト IgG 遺伝子を発現するトランスジェニックマウスに、MET 細胞外ドメイン及び MET をコードする遺伝子を導入した CHO 細胞を免疫し、当該マウスの[redacted]細胞及び[redacted]細胞と[redacted]細胞を融合して作製されたハイブリドーマから MET に対する結合能等を指標として最適なクローンが選択された。当該クローンから得た①重鎖の可変領域の配列を IgG1 定常領域の配列をもつベクターに導入した抗 MET 抗体重鎖発現プラスミド及び②軽鎖の可変領域の配列を [redacted]の配列を持つベクターに導入した抗 MET 抗体軽鎖発現プラスミドを基に、抗 MET 抗体の遺伝子発現構成体が構築された。なお、二重特異性形成のために重鎖可変領域において 1 カ所のアミノ酸が置換されている。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、スクリーニングで取得した低フコース抗体を産生する細胞株を本薬の製造に最適なクローンの起源として、MCB 及び WCB が調製された。

抗 EGFR 抗体及び抗 MET 抗体の MCB、WCB 及び EOP に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

抗 EGFR 抗体及び抗 MET 抗体の MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2　製造方法

抗 EGFR 抗体及び抗 MET 抗体の製造工程は、前培養・拡大培養、生産培養、ハーベスト清澄化、[redacted]クロマトグラフィー及び濃縮・分注工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

原薬の製造工程は、融解・プール、[redacted]、[redacted]、低 pH ウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、[redacted]及び調製・分注・試験・凍結保存工程からなる。

原薬の[redacted]が重要工程とされている。抗 EGFR 抗体、抗 MET 抗体及び原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3　外来性感染性物質の安全性評価

抗 EGFR 抗体、抗 MET 抗体及び原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞株以外の生物由来原料は使用されていない。

抗 EGFR 抗体及び抗 MET 抗体の MCB、WCB 及び EOP について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、抗 EGFR 抗体及び抗 MET 抗体の実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、微生物検出試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡によるレトロウイルス様粒子の観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対する上記の試験のうち、微生物検出試験、マイコプラズマ否定試験及び外来性ウイルス試験は、工程内管理試験として設定されている。

抗 EGFR 抗体、抗 MET 抗体及び原薬の精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1　ウイルスクリアランス試験結果

製造工程		ウイルスクリアランス指数（log_{10}）		
	異種指向性マウス白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型
[redacted] クロマトグラフィー*1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
低 pH ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	＞20.0*2	＞12.1	＞18.5*2	＞14.8*2

*1：[redacted]の製造工程の結果で低い値を記載した、*2：ウイルス除去ろ過工程におけるウイルスクリアランス指数として、ワーストケースである[redacted]の結果を用いて算出した

2.1.4　製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、製造所及び製造スケールである（変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする）。なお、[redacted]には変更前製法の原薬を用いて製造された製剤、[redacted]には申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

製法変更に伴い、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5　特性

2.1.5.1　構造及び特性

原薬について、表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2　原薬の特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、分子量、翻訳後修飾（[redacted]、[redacted]、脱アミド化体、酸化体、異性化体、糖化体、非グリコシル化体及び配列変化体）、ジスルフィド結合、遊離チオール基、高次構造、熱安定性
物理的化学的性質	サイズバリアント、電荷バリアント
糖鎖構造	糖鎖結合部位、N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	EGFR 結合活性、MET 結合活性
	EGFR を介したシグナル伝達阻害、MET を介したシグナル伝達阻害、細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）及びプロテインキナーゼ B（AKT）の下流リン酸化シグナルの阻害（3.1.5.1 参照）
	FcγR（FcγR Ⅰ、FcγR Ⅱa 及び FcγR Ⅲa）結合活性、FcRn 結合活性
	トロゴサイトーシス活性、ADCC 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- トロゴサイトーシス活性[1)]は、以下の試験系により確認された。
  ① 本薬存在下で、EGFR 及び MET を発現した[redacted]細胞株又は[redacted]細胞株を、[redacted]、[redacted]又は[redacted]と共培養した際の EGFR、リン酸化 EGFR 及び MET のタンパク質量を測定する[redacted]
  ② EGFR 及び MET を発現する[redacted]細胞株に、[redacted]した本薬を結合した上で、[redacted]又は[redacted]と共培養した際の[redacted]
- 本薬の ADCC 活性は主に抗 EGFR 抗体部分によりもたらされると考えられており、以下の試験系により EGFR 及び/又は MET との結合による ADCC 活性が確認された。
  ① EGFR を高発現する[redacted]細胞株と FcγR Ⅲa を発現し[redacted]プロモーター制御下でルシフェラーゼを発現する[redacted]細胞株を共培養した際の、ルシフェラーゼ活性を指標としたレポーターアッセイ
  ② EGFR を発現する細胞株と FcγR Ⅲa を発現した[redacted]細胞株を共培養することで細胞死を引き起こし、その培養上清中に放出される[redacted]を指標とした[redacted]活性の測定

2.1.5.2　目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1　構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、類縁物質A*（[redacted]）、[redacted]、類縁物質B*（[redacted]）、[redacted]、類縁物質C*（[redacted]）、類縁物質D*及び　類縁物質E*　が目的物質関連物質とされた。

また、不純物A*（[redacted]）、不純物B*（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）、HMW、LMW 及びアグリコシル化体（[redacted]が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、酸化体は原薬の規格

1) 腫瘍細胞と単球、マクロファージ等の免疫細胞が直接接触した際に、腫瘍細胞と免疫細胞との間で細胞膜断片が相互移行する（トロゴサイトーシス）と考えられており、本薬が腫瘍細胞の細胞膜上に発現する EGFR 及び MET に結合すると、トロゴサイトーシスを介した EGFR 及び MET の発現量の低下を引き起こし、腫瘍細胞の増殖を抑制すると推測されている（Blood 2015; 125: 762-6）。

＊新薬承認情報提供時に置換

及び試験方法により、異性化体、脱アミド体、アグリコシル化体、HMW 及び LMW は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3　製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、内在性レトロウイルス様粒子、プロテイン A、2-MEA、抗 EGFR 抗体及び抗 MET 抗体が製造工程由来不純物とされた。HCP、宿主細胞由来 DNA、内在性レトロウイルス様粒子、プロテイン A 及び 2-MEA は製造工程で十分に除去されることが確認されている。抗 EGFR 抗体及び抗 MET 抗体は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6　原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ドットブロット及びペプチドマップ）、pH、純度試験（CE-SDS（非還元、還元）、SEC）、[redacted]（[redacted]及び[redacted]、HI-HPLC）、翻訳後修飾（ペプチドマップ）、オリゴ糖分析（HILIC）、電荷不均一性（キャピラリー等電点電気泳動）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（EGFR ADCC 活性、MET 結合活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7　原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3　原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	6	−[redacted]±[redacted]℃	[redacted]カ月*2	[redacted]製容器及び[redacted]
加速試験		−[redacted]±[redacted]℃	[redacted]カ月	
苛酷試験		[redacted]±[redacted]℃	[redacted]カ月	

*1：[redacted]で製造された原薬、*2：[redacted]カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、[redacted]の減少傾向、[redacted]の増加傾向、キャピラリー等電点電気泳動の[redacted]の減少傾向及び[redacted]の増加傾向並びに[redacted]活性の増加傾向が認められた。

加速試験及び苛酷試験では、実施期間を通じて明確な分解は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、[redacted]製容器及び[redacted]を用いて、−[redacted]±[redacted]℃で保存するとき、[redacted]カ月とされた。

2.2　製剤

2.2.1　製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（8 mL）に、内容液量 7.0 mL あたり本薬 350 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、精製白糖、ポリソルベート 80、L-メチオニン、エデト酸ナトリウム水和物及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2　製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解、薬液調製、無菌ろ過、充填、包装及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3　製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、製造所及び製造スケールである（変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする）。なお、[redacted]には申請製法による製剤が使用された。

製法変更に伴い、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4　製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ドットブロット）、浸透圧、pH、純度試験（濁度、CE-SDS（非還元、還元）、SEC）、翻訳後修飾（ペプチドマップ）、電荷不均一性（キャピラリー等電点電気泳動）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、[redacted]、不溶性微粒子、無菌、ポリソルベート 80 含量、生物活性（EGFR ADCC 活性、MET 結合活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5　製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4　製剤の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	申請製法	5	2～8℃	[redacted]カ月	ガラスバイアル及びブチルゴム栓
加速試験				25℃/60%RH	[redacted]カ月	
苛酷試験				40℃/75%RH	[redacted]カ月	
光安定性			1	総照度 120 万 lux･h 以上及び総近紫外放射エネルギー200 W･h/m、25℃		

長期保存試験では、CE-SDS（非還元）の[redacted]の減少傾向、CE-SDS（還元）の[redacted]の減少傾向、[redacted]の減少傾向、[redacted]の増加傾向、[redacted]の増加傾向、[redacted]の増加傾向、キャピラリー等電点電気泳動の[redacted]の減少傾向、[redacted]の増加傾向及び[redacted]の増加傾向、[redacted]の減少傾向並びに[redacted]の減少傾向が認められた。

加速試験では、CE-SDS（非還元）の[redacted]の減少傾向、CE-SDS（還元）の[redacted]の減少傾向、[redacted]の減少傾向、[redacted]の増加傾向、キャピラリー等電点電気泳動の[redacted]の減少傾向、[redacted]の増加傾向及び[redacted]の増加傾向並びに[redacted]の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加えて、[redacted]の増加傾向及び[redacted]の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びブチルゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3　品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び原材料の管理、工程内管理、規格及び試験方法等の組合せ

による本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

- CQA の特定

  本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

  原薬の CQA：色、pH、浸透圧、確認試験（同一性）、タンパク質濃度、MET 結合、EGFR 結合、EGFR ADCC 活性、トロゴサイトーシス活性、FcγRI 結合、FcγRIIa 結合、FcγRIIIa 結合、FcRn 結合、電荷不均一性、純度（単量体）、HMW、LMW、宿主細胞由来 DNA、HCP、プロテイン A、残留ホモ二量体、添加物濃度（ヒスチジン、精製白糖、メチオニン、EDTA）、ポリソルベート 80 含量、微生物汚染（バイオバーデン、無菌）、エンドトキシン、パイロジェン、外来性ウイルス、マイコプラズマ、内在性ウイルス、タンパク質高次構造、酸化体（[redacted]）、脱アミド体（[redacted]）、異性化体（[redacted]）、配列変化体（[redacted]）、アグリコシル化体、フコシル化体、ガラクトシル化体、[redacted]、ジスルフィド構造、[redacted]

  製剤特有の CQA：一次容器の外観、採取容量、濁度、不溶性異物、半透明物質、不溶性微粒子

- 工程の特性解析

  開発時のデータ、科学的知見及び製造工程理解に基づき、CQA に影響を与える可能性がある CPP が特定された。これらの潜在的な CPP から、実験計画法による検討に基づいた重要度分析の結果等に基づき、重要工程パラメータが特定された。

2.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1　生物活性の管理について

申請者は、本薬の生物活性の管理について、以下のように説明している。

本薬の主な作用機序は、EGFR 及び MET への結合による各リガンドの結合阻害、ADCC 活性、トロゴサイトーシス活性であり、下記の方策により、本薬の有効性に寄与する可能性があると考えられる生物活性は管理可能と考える。

- 本薬の EGFR への結合及び ADCC 活性は、原薬及び製剤の規格及び試験方法の EGFR が高発現している[redacted]細胞を用いた生物活性試験（EGFR ADCC 活性）により管理する。また、本薬の EGFR への結合に影響する①酸化体（[redacted]）及び②異性化体（[redacted]）は、それぞれ①原薬の規格及び試験方法である翻訳後修飾（ペプチドマップ）及び②原薬及び製剤の規格及び試験方法である翻訳後修飾（ペプチドマップ）により管理する。
- 本薬の MET への結合は、原薬及び製剤の規格及び試験方法の生物活性試験（MET 結合活性）により管理する。また、結合に影響する酸化体（[redacted]）は、原薬の規格及び試験方法である翻訳後修飾（ペプチドマップ）により管理する。
- 本薬のトロゴサイトーシス活性は、EGFR、MET 及び FcγR に結合することで誘導されるため、上記の生物活性試験（EGFR ADCC 活性、MET 結合活性）及び翻訳後修飾（ペプチドマップ）によ

る EGFR 及び MET への結合の管理、原薬の規格及び試験方法であるオリゴ糖分析並びに原薬及び製剤の規格及び試験方法である CE-SDS（還元条件）による FcγR への結合に影響する[redacted]の管理により、トロゴサイトーシス活性を間接的に管理する。

機構は、以上の本薬における生物活性の管理方法は受入れ可能と判断した。

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

3.1.1 EGFR に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1.1）

ヒト EGFR（組換えタンパク）に対する本薬の結合親和性が、SPR 法により検討された。その結果、EGFR に対する本薬の K_D 値（平均値±標準偏差、n＝4）は、1.43±0.17 nmol/L であった。

3.1.2 MET に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1.1）

ヒト MET（組換えタンパク）に対する本薬の結合親和性が、SPR 法により検討された。その結果、MET に対する本薬の K_D 値（平均値±標準偏差、n＝7）は、0.040±0.011 nmol/L であった。

3.1.3 EGFR とリガンド（EGF）との結合に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.1）

ヒト EGFR とリガンド（ヒト EGF）との結合に対する本薬の阻害作用が、蛍光標識したヒト EGF を用いた競合的結合試験法により検討された。その結果、ヒト EGFR とヒト EGF との結合に対する本薬の IC_{50} 値（n＝1）は、10 nmol/L であった。

3.1.4 MET とリガンド（HGF）との結合に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.1）

ヒト MET とリガンド（ヒト HGF）との結合に対する本薬の阻害作用が、蛍光標識したヒト HGF を用いた競合的結合試験法により検討された。その結果、ヒト MET とヒト HGF との結合に対する本薬の IC_{50} 値（n＝1）は、30 nmol/L であった。

3.1.5 EGFR 及び MET を介したシグナル伝達に対する阻害作用

3.1.5.1 *in vitro*（CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.4、4.2.1.1.6、4.2.1.1.39）

各種ヒト NSCLC 由来細胞株を用いて、EGF 及び HGF 存在下における EGFR 及び MET のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、リン酸化 EGFR 又はリン酸化 MET に対する抗体の蛍光量を指標に検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値は表 5 のとおりであった。

表 5　各種ヒト NSCLC 由来細胞株における EGFR 及び MET のリン酸化に対する本薬の阻害作用

細胞株	遺伝子の変異又は増幅		EGFR		MET	
	EGFR	MET	n	IC_{50} 値（nmol/L）	n	IC_{50} 値（nmol/L）
H292	なし	なし	1	29	1	0.74
SKMES-1	なし	なし	1	－	1	0.49
H1993	なし	増幅[*6]	1	4.2	1	13
H1975	L858R[*1]/T790M[*2]	なし	1	1.5	1	0.64
H3255	L858R かつ増幅[*3]	なし	1	85	1	1.2
H1650	E746_A750del[*4]	なし	－	－	1	0.86
HCC2935	E746_A750del	なし	－	－	1	0.97
HCC827	E746_A750del かつ増幅[*3]	なし	2	28、84	3	1.7±0.36
H820	E746_A750del、T790M	増幅[*7]	1	2.9	1	3.8
HCC4006	L747_S752del[*5]	なし	1	13	1	1.7

平均値±標準偏差（n＝1 又は 2 の場合は個別値）、－：算出せず、*1：エクソン 21 の 858 番目のロイシン（L）がアルギニン（R）に置換、*2：エクソン 20 の 790 番目のスレオニン（T）がメチオニン（M）に置換、*3：CCLE データベースにおいて、検出されるシグナル強度比の log2 値が 4.1（HCC3255）及び 4.9（HCC827）、*4：エクソン 19 の 746 番目のグルタミン酸（E）から 750 番目のアラニン（A）までが欠失、*5：エクソン 19 の 747 番目のリシン（L）から 752 番目のセリン（S）までが欠失、*6：CCLE データベースにおいて、検出されるシグナル強度比の log2 値が 3.8、*7：検出される遺伝子コピー数が 6.1（Int J Cancer 2009; 124: 1778-84 等）

各種ヒト NSCLC 由来細胞株を用いて、EGFR 及び MET の下流のシグナル伝達分子（ERK 及び AKT）のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、リン酸化 ERK 又はリン酸化 AKT に対する抗体を用いて、蛍光量を指標に検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値は表 6 のとおりであった。

表 6　各種ヒト NSCLC 由来細胞株における EGFR 及び MET の下流のシグナル伝達分子（ERK 及び AKT）のリン酸化に対する本薬の阻害作用

細胞株	遺伝子の変異又は増幅		ERK		AKT	
	EGFR	MET	n	IC_{50} 値（nmol/L）	n	IC_{50} 値（nmol/L）
H292	なし	なし	1	0.64	1	0.27
SKMES-1	なし	なし	1	0.54	－	－
H1975	L858R/T790M	なし	3	1.63±0.21	3	0.82±0.12
H3255	L858R かつ増幅	なし	1	0.74	1	0.8
H1650	E746_A750del	なし	1	0.53	1	0.41
HCC2935	E746_A750del	なし	1	1.5	1	0.65
HCC827	E746_A750del かつ増幅	なし	3	0.92±0.27	3	0.53±0.10
H820	E746_A750del、T790M	増幅	1	76	1	22
HCC4006	L747_S752del	なし	1	2.5	1	1.3

平均値±標準偏差（n＝1 の場合は個別値）、－：算出せず

EGFRex20 挿入変異陽性のヒト NSCLC 由来①DFCI-127（P772_H773insPNP[2)]）、②DFCI-58（H773_V774insNPH[3)]）及び③YU-1163 細胞株（S768_D770dup[4)]）を用いて、EGFR 及び MET のリン酸化並びに EGFR 及び MET の下流のシグナル伝達分子（ERK 及び AKT）のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、（ⅰ）すべての細胞株において EGFR、MET 及び AKT のリン酸化並びに（ⅱ）DFCI-127 及び DFCI-58 細胞株において ERK のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

2) エクソン 20 の 772 番目のプロリン（P）と 773 番目のヒスチジン（H）との間にプロリン（P）、アスパラギン（N）及びプロリン（P）が挿入

3) エクソン 20 の 773 番目のヒスチジン（H）と 774 番目のバリン（V）との間にアスパラギン（N）、プロリン（P）及びヒスチジン（H）が挿入

4) エクソン 20 の 768 番目のセリン（S）と 770 番目のアスパラギン酸（D）との間のアミノ酸が重複

3.1.5.2 *in vivo*（CTD 4.2.1.1.15、4.2.1.1.16、4.2.1.1.39）

①DFCI-127 細胞株を皮下移植した NOG マウス[5] 及び②YU-1163 細胞株を皮下移植したヌードマウス（各 5 例/群）を用いて、EGFR 及び MET の発現量、並びに EGFR 及び MET のリン酸化に対する本薬の阻害作用が検討された。平均腫瘍体積が 150～200 mm^3 に達した日から本薬 30 mg/kg が週 2 回腹腔内投与され、腫瘍組織における EGFR、MET、リン酸化 EGFR 及びリン酸化 MET の発現量が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、いずれの細胞株においても、本薬による EGFR 及び MET 発現量の低下、並びに EGFR 及び MET のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

EGFRex20 挿入変異陽性の NSCLC 患者由来 YHIM-1029 腫瘍組織片（D770_N771insG[6] ）を皮下移植したヌードマウス（7 例/群）を用いて、EGFR、MET 及び下流のシグナル伝達分子（ERK、AKT 及び S6）の発現量、並びにリン酸化に対する本薬の阻害作用が検討された。平均腫瘍体積が 150～200 mm^3 に達した日から本薬 10 mg/kg が週 2 回腹腔内投与され、腫瘍組織における EGFR、MET 及び下流のシグナル伝達分子（ERK、AKT 及び S6）の発現量、並びに各タンパクのリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬による MET 発現量の低下、並びに EGFR、ERK、AKT 及び S6 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

H1975-HGF[7] 細胞株を皮下移植したヌードマウス（4 例/群）を用いて、EGFR、MET 及び下流のシグナル伝達分子（ERK 及び AKT）の発現量並びにリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。平均腫瘍体積が 150～200 mm^3 に達した日を試験開始日（第 1 日目）として、第 1 及び 4 日目に本薬 10 mg/kg が投与され、第 5 日目の腫瘍組織における EGFR、MET 及び下流のシグナル伝達分子（ERK 及び AKT）の発現量、並びに各タンパクのリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、対照（PBS）群と比較して、本薬による EGFR 及び MET の統計学的に有意な発現量の低下、並びに EGFR、MET 及び AKT のリン酸化に対する統計学的に有意な阻害作用が認められた（$p < 0.05$、Sidak の多重比較検定）。

3.1.6 EGFR 及び MET の内在化・分解に対する作用（CTD 4.2.1.1.39）

①DFCI-127 細胞株、②DFCI-58 細胞株及び③EGFRex20 挿入変異（D770delinsGY[8] 又は H773_V774insH[9]）陽性のマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株を用いて、上記①及び②では EGFR 及び MET、上記③では EGFR の細胞内への移行（内在化）に対する本薬の作用が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、細胞膜上において、上記①及び②では EGFR 及び MET、上記③では EGFR の本薬による発現量の減少が認められた。

DFCI-127 細胞株を用いて、EGFR 及び MET の細胞内への移行（内在化）に対する本薬の作用が、EGFR 及び MET を蛍光染色した細胞を顕微鏡観察することにより検討された。その結果、本薬による EGFR 及び MET の細胞内への局在化が認められた。

---

5) NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖の細胞外ドメインの欠損を有するマウス
6) エクソン 20 の 770 番目のアスパラギン酸（D）と 771 番目のアスパラギン（N）との間にヒスチジン（H）が挿入
7) ヒト HGF を強制発現させた H1975 細胞株
8) エクソン 20 の 770 番目のアスパラギン（D）が欠失し、グリシン（G）及びイソロイシン（Y）が挿入
9) エクソン 20 の 773 番目のヒスチジン（H）と 774 番目のバリン（V）との間にヒスチジン（H）が挿入

Ba/F3 細胞株を用いて、EGFR の分解に対する本薬の作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、本薬による細胞全体における EGFR の発現量の減少が認められ、また、本薬による EGFR の発現量の減少はオートファジー阻害剤（bafilomycin（本邦未承認））[10] により阻害された。

以上の結果から、本薬は EGFR 及び MET の細胞内への移行（内在化）及びリソソーム介在性の分解を促進することが示唆された、と申請者は説明している。

3.1.7 トロゴサイトーシス活性に対する作用（CTD 4.2.1.1.11、4.2.1.1.12）

H1975 細胞株に対する PBMC 又はマクロファージ存在下における本薬のトロゴサイトーシス [1] 活性が、ウエスタンブロット法によりそれぞれ検討された。その結果、PBMC 又はマクロファージ存在下のいずれにおいても、本薬による腫瘍細胞における EGFR、MET 及びリン酸化 EGFR の減少が認められた。蛍光標識した本薬を結合させた H1975 細胞株を用いて、マクロファージ存在下における本薬のトロゴサイトーシス活性が共焦点タイムラプス撮影により検討された。その結果、明確なファゴサイトーシスは認められなかった一方、本薬のマクロファージへの移行が認められた。

以上の結果から、本薬はトロゴサイトーシスを誘導することが示唆された、と申請者は説明している。

3.1.8 ADCC 活性に対する作用（CTD 4.2.1.1.39、4.2.1.1.41、4.2.1.1.42）

YU-1163 細胞株及び EGFRex20 挿入変異（H773_V774 ins NPH[11]）陽性のヒト NSCLC 由来 LU-0387 細胞株に対する本薬の結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、YU-1163 及び LU-0387 細胞株に対する本薬の結合が認められた。

DFCI-127、YU-1163 及び LU-0387 細胞株に対する本薬の ADCC 活性がヒト PBMC をエフェクター細胞として、LDH 活性を指標に検討された。その結果、いずれの細胞株においても本薬の ADCC 活性が認められた。

YU-1163 細胞株に対する本薬の ADCC 活性がヒト PBMC をエフェクター細胞として、TR-FRET 法により検討された。その結果、本薬の ADCC 活性が認められた。

YHIM-1029 腫瘍組織片を皮下移植したマウスを用いて、アポトーシスに対する本薬の作用が、TUNEL 染色により検討された。その結果、本薬によるアポトーシスの誘導が認められた。

3.1.9 HGF による細胞の遊走、浸潤に対する作用（CTD 4.2.1.1.43）

LU-0387 細胞株を用いて、HGF 刺激による細胞の遊走及び浸潤に対する本薬の作用が、遊走細胞及び浸潤細胞の顕微鏡観察により検討された。その結果、本薬による細胞の遊走及び浸潤の抑制が認められた。

3.1.10 悪性腫瘍由来細胞株等に対する増殖抑制作用

3.1.10.1 *in vitro*（CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.39）

DFCI-127 及び DFCI-58 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、すべての細胞株において本薬による増殖抑制作用が認められた（$p<0.0001$、Student's

---

[10] 液胞型小胞体カルシウム ATPase（Ca-P60A/SERCA）を阻害し、オートファゴソームとリソソームとの融合を阻害することにより、リソソームを介した分解（オートファジー）を阻害する（Autophagy 2015; 11: 1437-8）。

[11] エクソン 20 の 773 番目のヒスチジン（H）と 774 番目のバリン（V）との間にアスパラギン（N）、プロリン（P）、ヒスチジン（H）が挿入

t 検定）。

各種ヒト NSCLC 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の最大増殖阻害率は表 7 のとおりであった。

表 7　各種ヒト NSCLC 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	遺伝子の変異又は増幅		n	最大増殖阻害率（%）
	EGFR	MET		
H292	なし	なし	6	81±1.8
SKMES-1	なし	なし	6	87±1.2
H1993	なし	増幅	4	11±3.8
H1975	L858R/T790M	なし	7	64±0.9
H3255	L858R かつ増幅	なし	8	66±4.4
H1650	E746_A750del	なし	6	44±1.8
HCC2935	E746_A750del	なし	6	33±1.3
HCC827	E746_A750del かつ増幅	なし	6	53±2.1
H820	E746_A750del、T790M	増幅	9	46±3.1
HCC4006	L747_S752del	なし	4	14±5.6

平均値±標準誤差

3.1.10.2　*in vivo*

3.1.10.2.1　NSCLC 由来細胞株及び NSCLC 患者由来腫瘍組織片（CTD 4.2.1.1.13、4.2.1.1.20、4.2.1.1.21、4.2.1.1.22、4.2.1.1.24、4.2.1.1.25、4.2.1.1.26、4.2.1.1.39、4.2.1.1.42、4.2.1.1.44）

①DFCI-127 細胞株を皮下移植した NOG マウス及び②YU-1163 細胞株を皮下移植したヌードマウス（各 5 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が①111 又は②150～200 mm^3 に達した日を試験開始日（第 1 日目）として、第 1 日目から本薬 30 mg/kg が週 2 回、①11 又は②15 日間腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、①第 11 又は②15 日目において、対照（PBS）群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 1）。

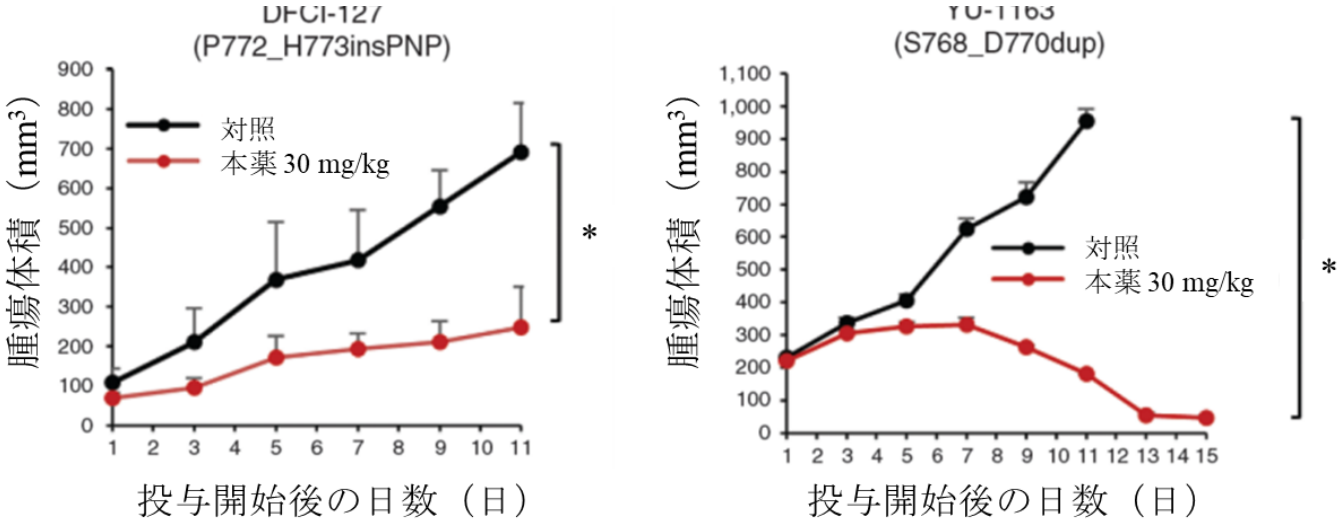


図 1　DFCI-127 及び YU-1163 細胞株をそれぞれ皮下移植したマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

n＝5、平均値±標準誤差、*：対照群に対して p＜0.0001（Dunnett の多重比較検定）

①YHIM-1029 腫瘍組織片及び②EGFRex20 挿入変異陽性 NSCLC 患者由来 LXFE2478 腫瘍組織片（M766_A767insASV[12)]）をそれぞれ皮下移植したヌードマウス（①7 例/群及び②10 例/群）を用いて、

12)　エクソン 20 の 766 番目のメチオニン（M）と 767 番目のアラニン（A）との間にアラニン（A）、セリン（S）及びバリン（V）が挿入

本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 100～200 mm^3 に達した日を試験開始日（第 1 日目）とし、第 1 日目から第 21 日目まで以下の用量で本薬又は各薬剤が腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、①第 31 又は②27 日目において、対照（PBS）群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 2）。

① 本薬若しくはセツキシマブ 10 mg/kg を週 2 回、又は poziotinib（本邦未承認）1 mg/kg を連日

② 本薬若しくはセツキシマブ 10 mg/kg を週 2 回、又はエルロチニブ 25 mg/kg 若しくはオシメルチニブ 30 mg/kg を連日

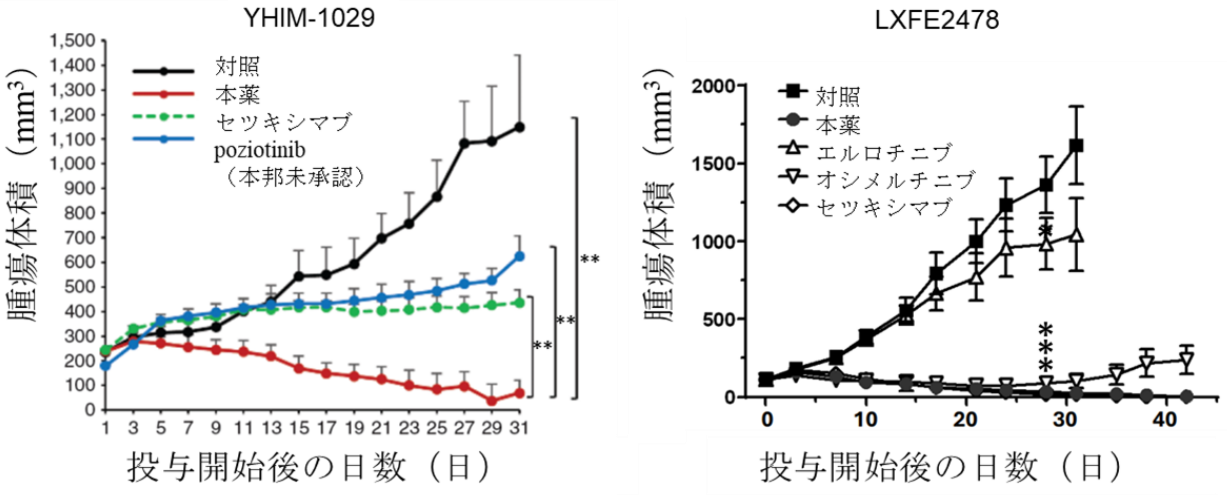


図 2　YHIM-1029 及び LXFE2478 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用

n＝7 又は 10、平均値±標準誤差、*：対照群に対して p≦0.05（Benjamini-Hochberg の多重比較検定）、**：対照群、セツキシマブ群又は poziotinib 群に対して p＜0.0001（Dunnett の多重比較検定）

各種ヒト NSCLC 由来細胞株をそれぞれ皮下移植したマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 140～210 mm^3 に達した日（H1975 及び H1975-HGF 細胞株のみ移植後 14 日目）を試験開始日（第 1 日目）として、第 1 日目から本薬 10 mg/kg（SKMES-HGF 細胞株のみ 5 mg/kg）が週 2 回、12～28 日間[13] 腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、本薬群における腫瘍増殖阻害率[14] は表 8 のとおりであった。

[13] SKMES-HGF：28 日間、H1975、H1975-HGF：16 日間、LU858、H1993、HCC827、HCC827-HGF：21 日間、LU1901：12 日間、LU1868：17 日間、EBC-1：20 日間、HCC827：28 日間、HCC827-ER1：25 日間

[14] 腫瘍増殖阻害率（%）＝［1－｛（本薬群の最終測定時の腫瘍体積の平均値）－（本薬群の第 0 日目の腫瘍体積の平均値）｝/｛（対照群の最終測定時の腫瘍体積の平均値）－（対照群の第 0 日目の腫瘍体積の平均値）｝］×100

表 8　各種ヒト NSCLC 由来細胞株を皮下移植したマウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

細胞株	遺伝子の変異又は増幅		マウス	腫瘍体積算出日（日目）	n	腫瘍増殖阻害率（%）
	EGFR	MET				
SKMES-HGF[*1]	なし	なし	SCID マウス	36	8	100[*9]
H1975	L858R/T790M	なし	ヌードマウス	16	9	82[*8]
H1975-HGF[*1]	L858R/T790M	なし		16	9	89[*8]
LU858	L858R	増幅[*4]		22	12	68[*7]
LU1901	G719A[*3]	増幅[*4]		12	8	42[*8]
LU1868	L858R/T790M	なし		17	10	81[*9]
H1993	なし	増幅		23	12	11
EBC-1	なし	増幅[*5]		20	12	20
HCC827	E746_A750del かつ増幅	なし		39	9	89[*8]
HCC827-ER1[*2]	E746_A750del かつ増幅	増幅[*6]		31	9	92[*8]
HCC827	E746_A750del かつ増幅	なし	SCID-beige マウス	24	9	92[*7]
HCC827-HGF[*1]	E746_A750del かつ増幅	なし		37	9	100[*7]

*1：ヒト HGF を強制発現させた細胞株、*2：エルロチニブに対する耐性を獲得した HCC827 細胞株、*3：エクソン 18 の 719 番目のグリシン（G）がアラニン（A）に置換、*4：シークエンスにより、検出される遺伝子コピー数がそれぞれ 15.68（LU858）及び 35.59（LU1901）、*5：CCLE データベースにおいて、検出されるシグナル強度比の log2 値が 3.1、*6：定量的 PCR 法により検出される遺伝子コピー数が約 12、*7：対照（PBS）群に対して $p<0.05$（Student's t 検定）、*8：対照（PBS）群に対して $p<0.05$（Tukey-Kramer の多重比較検定）、*9：対照（PBS）群に対して $p<0.001$（Tukey-Kramer の多重比較検定）

3.1.10.2.2　NSCLC 以外の悪性腫瘍由来細胞株（CTD 4.2.1.1.28、4.2.1.1.29、4.2.1.1.30、4.2.1.1.32、4.2.1.1.33）

各種悪性腫瘍由来細胞株をそれぞれ皮下移植したマウス[15)]を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。一定の腫瘍体積[16)]に達した日を試験開始日（第 1 日目）として、第 1 日目から本薬 10 mg/kg（SNU-5 細胞株のみ 5 mg/kg）が週 2 回、13～42 日間[17)]腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、本薬群における腫瘍増殖阻害率は表 9 のとおりであった。

15)　SG16 及び SNU-5 細胞株では SCID マウス、Ba/F3（Ba/F3-EGFR-TDC）細胞株では SHO マウス、それ以外ではヌードマウスが用いられた。

16)　CRC0196：400～600 mm^3、SG16：250～300 mm^3、それ以外：150～250 mm^3

17)　CR0012、CR0029、CR0588、CR1197、MHCC97H、LI0801、LI1646：21 日間、CR0146、CR1574、GA0046：19 日間、CRC0196：13 日間、SNU-5：25 日間、SG16：42 日間、Ba/F3-EGFR-TDC：14 日間

表 9　各種悪性腫瘍由来細胞株を皮下移植したマウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

細胞株	由来	遺伝子の変異又は増幅		腫瘍体積算出日（日目）	n	腫瘍増殖阻害率（%）
		EGFR	MET			
CR0012	ヒト CRC	なし	なし	24	10	21
CR0029		なし	なし	22	10	-12
CR0146		なし	なし	19	10	8
CR0588		なし	なし	21	10	59[*6]
CR1197		増幅	なし	21	10	10
CR1574		R776H[*1]	なし	19	10	-10
CRC0196		なし	増幅[*3]	13	6	0
MHCC97H	ヒト HCC	なし	不明[*4]	29	10	30
LI0801		なし	なし	21	8	81[*7]
LI1646		なし	なし	21	8	4
GA0046	ヒト胃癌	なし	なし	19	10	67[*8]
SNU-5		なし	増幅[*5]	25	10	98[*9]
SG16	ヒト食道癌	なし	増幅[*3]	49	6	88
Ba/F3-EGFR-TDC	マウス pro-B 細胞	E746_A750del、T790M/C797S[*2]	なし	14	8	78[*10]

*1：エクソン 20 の 776 番目のアルギニン（R）がヒスチジン（H）に置換、*2：エクソン 20 の 797 番目のシステイン（C）がセリン（S）に置換、*3：検出される遺伝子コピー数がそれぞれ 23（CRC0196）及び 28（SG16）、*4：遺伝子の変異及び増幅が確認されていない、*5：CCLE データベースにおいて、検出されるシグナル強度比の log2 値が 3.2、*6：対照（PBS）群に対して $p<0.05$（Fisher's LSD の多重比較検定）、*7：対照（PBS）群に対して $p<0.05$（Student's t 検定）、*8：対照（PBS）群に対して $p<0.001$（Tukey-Kramer の多重比較検定）、*9：対照（PBS）群に対して $p<0.001$（Games Howell の多重比較検定）、*10：対照（PBS）群に対して $p<0.0001$（Dunnett の多重比較検定）

変異型 EGFR（D770delinsGY[18)] 又は H773_V774insH[19)]）を発現させたマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株をそれぞれ皮下移植した NOG マウス（5 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 150～200 mm^3 に達した日を試験開始日（第 1 日目）として、第 1 日目から本薬 30 mg/kg が週 2 回、15 日間腹腔内投与され、第 15 日目における腫瘍体積が算出された。その結果、本薬による統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（いずれも $p<0.0001$、Dunnett の多重比較検定又は Student's t 検定）。

3.2　安全性薬理試験

3.2.1　中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

カニクイザルを用いた 1 カ月間、6 週間及び 3 カ月間反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.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、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1　本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び EGFRex20 挿入変異陽性の NSCLC に対する有効性について、以下のように説明している。

18)　エクソン 20 の 770 番目のアスパラギン（D）が欠失し、グリシン（G）及びチロシン（Y）が挿入
19)　エクソン 20 の 773 番目のヒスチジン（H）と 774 番目のバリン（V）との間にヒスチジン（H）が挿入

EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC 患者のうち、①約 90%で活性型変異（Ex19del 及び L858R）、②約 5.8%で EGFRex20 挿入変異が認められ、両者は相互排他的である（Cancer Sci 2016; 107: 1179-86）。上記①の患者に対しては既存の EGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ及びオシメルチニブ）による有効性が期待できる一方、上記②の患者に対しては、既存の EGFR-TKI による有効性が乏しい旨が報告されている（Cancer Sci 2016; 107: 1179-86 等）。EGFRex20 挿入変異（*EFGR* 遺伝子のチロシンキナーゼドメインをコードする領域へのアミノ酸残基の挿入）が生じると、チロシンキナーゼドメインに存在するループ構造が変化し、既存の EGFR-TKI の結合部位が失われるとともに EGFR を介したシグナル伝達が恒常的に活性化することが報告されている（Sig Transduct Target Ther 2019; 4: 5 及び Nat Med 2018; 24: 638-46）。

本薬は、EGFR 及び MET の細胞外ドメインに結合し（3.1.1 及び 3.1.2 参照）、EGFR 及び MET を介したシグナル伝達を阻害することに加えて、ADCC 活性を誘導すること（3.1.8 参照）により、EGFRex20 挿入変異陽性の NSCLC に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。EGFRex20 挿入変異陽性の NSCLC の増殖等における MET の寄与（シグナル伝達の恒常的な活性化の有無等）の程度は不明であるものの、*EGFR* 遺伝子活性型変異陽性の NSCLC において、EGFR を標的とする薬剤による治療への耐性獲得機序の一つとして MET を介したシグナル伝達の活性化が報告されていること（Br J Cancer 2019; 121: 725-37 等）等を考慮すると、EGFR に加えて MET にも結合し、MET を介したシグナル伝達を阻害することには意義がある可能性がある。また、本薬による EGFR 及び MET の内在化・分解（3.1.6 参照）並びにトロゴサイトーシス活性（3.1.7 参照）も、EGFRex20 挿入変異陽性の NSCLC に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用に寄与している可能性があると考える。

上記の作用機序に加えて、本薬の腫瘍増殖抑制作用について検討した非臨床薬理試験（3.1.10.2.1 参照）において下記の結果が得られたこと等を考慮すると、EGFRex20 挿入変異陽性の NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- EGFRex20 挿入変異陽性の NSCLC 患者由来 LXFE2478 及び YHIM-1029 腫瘍組織片をそれぞれ皮下移植したマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した。
- YHIM-1029 腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、抗 EGFR 抗体薬（セツキシマブ）と比較して高い腫瘍増殖抑制作用を示した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の EGFRex20 挿入変異陽性の NSCLC に対する腫瘍増殖抑制作用における、本薬が EGFR に加えて MET に結合することの意義については、現時点では不明な点が残されていると考える。また、本薬の腫瘍増殖抑制作用における EGFR 及び MET の内在化・分解、トロゴサイトーシス活性の寄与の程度、並びに MET の発現量等による影響についても、現時点では不明な点が残されていると考える。これらの不明な点については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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

動物における本薬の PK は、サルにおいて検討された。

サル血清中の本薬の定量は ECL 法により行われた（定量下限：0.20 μg/mL）。また、サル血清中の抗アミバンタマブ抗体の検出は ECL 法により行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌雄サルに本薬 3、10 及び 30 mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 10）。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} は概ね用量に比例して増加した一方、本薬の AUC_{inf} は用量比を上回って増加した。本薬の AUC_{inf} が用量比を上回って増加した理由について、投与量の増加に伴って標的抗原との結合を介した本薬の CL が低下したことに起因すると考える、と申請者は説明している。

本薬投与後に 12 例中 9 例で抗アミバンタマブ抗体が検出された。

表 10　本薬の PK パラメータ（雌雄サル、単回静脈内投与）

投与量（mg/kg）	性別	C_{max}（μg/mL）	AUC_{inf}（μg･day/mL）	$t_{1/2}$（day）	CL（mL/day/kg）	V_z（mL/kg）
3	雄	24.42*、52.78	154.5*、153.2	2.08*、1.84	19.42*、19.58	58.17*、51.89
	雌	43.65、76.21	147.7、150.8	1.78、2.02	19.89、20.31	51.06、59.19
10	雄	176.6、241.5	774.3、865.5	3.55、3.59	11.55、12.91	59.10、66.85
	雌	214.2、217.3	744.4、781.5	2.58、3.31	12.80、13.43	50.01、61.12
30	雄	545.7、640.4	3,051、3,443	3.47、3.55	8.71、9.83	44.66、49.25
	雌	611.5、614.9	2,961、3,844	4.26、4.43	7.80、10.13	49.86、62.29

個別値、n＝2、*：投与 1 時間後の血清中本薬濃度が外れ値を示したことから、PK パラメータは当該外れ値を除外して算出された

4.1.2 反復投与

雌雄サルに本薬 20、60 及び 120 mg/kg を QW で 5 週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 11）。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。検討された用量範囲において、本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加した。第 29 日目における本薬の曝露量は、第 1 日目と比較して高値を示した。

本薬投与後に 30 例中 6 例で抗アミバンタマブ抗体が検出された。

表 11　本薬の PK パラメータ（雌雄サル、5 週間反復静脈内投与）

測定日（日）	投与量（mg/kg）	性別	C_{max}（μg/mL）	AUC_{7day}（μg･day/mL）	$t_{1/2}$（day）
1	20	雄	580.6±70.22	1,620±174.3	－
		雌	516.2±108.8	1,485±359.1	－
	60	雄	1,669±98.51	5,139±777.9	－
		雌	1,528±445.6	5,051±2,083	－
	120	雄	2,423±342.0	8,916±503.0	－
		雌	3,203±645.0	10,343±2,837	－
29	20	雄	768.2±132.3	2,498±973.1	2.01、3.38
		雌	858.8±182.6	3,313±715.0	2.81、3.81
	60	雄	2,633±464.1	10,722±2,179	5.49、5.52
		雌	2,532±553.5	10,050±2,810	3.27、4.74
	120	雄	4,691±1,187	19,025±5,053	2.47、9.57
		雌	5,389±1,720	21,981±8,558	8.55、12.3

平均値±標準偏差（n＝2 の場合は個別値）、n＝5、－：算出せず

4.2 分布

申請者は、本薬の組織分布について、以下のように説明している。

サルを用いた単回静脈内投与試験における本薬の分布容積（4.1.1 参照）、並びにサルの血漿容積

（44.8 mL/kg）及び細胞外液容積（208 mL/kg）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）を考慮すると、本薬の組織移行性は低く、主に血漿を含む細胞外液中に分布すると考える。

また、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、ヒト IgG が胎盤を通過し、胎児に移行することから、ヒト IgG1 構造を有する本薬についても胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある。

4.3 代謝及び排泄

申請者は、本薬の代謝及び排泄について、以下のように説明している。

本薬は抗体医薬品であり、異化経路を介して低分子のペプチド及びアミノ酸に分解され、消失すると考える。

また、本薬の乳汁中への移行について、ヒト IgG が乳汁中に排泄されることから、ヒト IgG1 構造を有する本薬についても乳汁中に排泄される可能性がある。

4.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、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本薬を用いた単回投与毒性試験は実施されていない。本薬の急性毒性及び概略の致死量は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（表 12）で評価され、最高用量である 120 mg/kg 投与時に死亡例及び急性症状は認められなかったことから、本薬投与における概略の致死量は 120 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（6 週間及び 3 カ月間）が実施された（表 12）。その結果、3 カ月間反復投与時の無毒性量は 120 mg/kg/週と判断された。主な異常所見として、白血球パラメータ高値、血中アルブミン及びグロブリンの変動、血中カルシウム低値、血中 ALT 及び AST 高値、副腎重量低値、腎臓尿細管変性及び間質混合細胞浸潤、肝臓クッパー細胞の色素沈着、胃粘膜の変性及び再生変化と粘膜固有層の出血、並びに粘膜固有層及び筋層の単核細胞浸潤の頻度及び程度の上昇が認められた。そのうち、白血球パラメータ高値は生理的ストレスによる二次的変化（Toxicol Pathol 2013; 41: 560-614）、肝臓クッパー細胞の色素沈着は本薬のクリアランスに関連した変化（Toxicol Pathol 2014; 42: 725-64）と考えられること、血中アルブミン及びグロブリンの変動、血中カルシウム低値並びに血中 ALT 及び AST 高値、並びに副腎重量は関連する異常所見がないことから、いずれも毒性学的意義は低いと判断された。カニクイザルに本薬を無毒性量（120 mg/kg/週）で 3 カ月間反復投与した際の血中曝露量（21,936 μg･day/mL）は日本人患者に申請用法・用量で本薬を投与した際の最高血中曝露量[20)]（4,685 μg･day/mL）の約 4.7 倍であった。

20) 国際共同第Ⅰ相試験（EDI1001 試験）で本薬を申請用法・用量で投与された日本人患者における第 2 サイクル第 1 日目投与後の曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$）

表 12　反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	静脈内	6 週間（1 回/週）	0*1、20、60、120	≧20：血中 ALT 高値*3、血中アルブミン低値（雌雄）、副腎重量低値（雄）、血中 AST 高値（雌）、≧60：血中グロブリン高値、血中 A/G 比・カルシウム低値（雌雄） 120：白血球・好中球数高値*3、好酸球数低値*3（雌雄）、リンパ球数低値*3（雌）	120	4.2.3.2.2
雌雄カニクイザル	静脈内	3 カ月間（1 回/週）	0*2、60、120	≧60：血中アルブミン低値、血中グロブリン高値、腎臓尿細管再生、肝臓クッパー細胞肥大・細胞質色素沈着、胃腺胃粘膜上皮変性/再生、胃粘膜・粘膜固有層急性出血*4（雌雄）、 120：腎臓間質性混合細胞浸潤、胃粘膜・粘膜固有層*5・筋層単核細胞浸潤（雄）	120	4.2.3.2.3

*1：生理食塩液、*2：5%ぶどう糖液、*3：投与 2 日目、*4：120 mg/kg の雌を除く、*5：所見の程度上昇

5.3　遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4　がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5　生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に対する影響は認められなかった（表 12）。本薬の生殖発生毒性について重み付けリスク評価が実施され、①EGFR 及び②MET ノックアクトマウスにおける表現型解析（それぞれ①Science 1995; 269: 234-8、Nature 1995; 376: 337-41、EMBO J 1998; 17: 719-31 等、及び②Nature 1995; 376: 768-71、Nature 1995; 373: 702-5、Nature 1995; 373: 669-702 等）、EGFR に対する阻害作用を有する[redacted]のラットを用いた FEED 及び EFD 試験、EGFR の中和作用を有する[redacted]のカニクイザルを用いた EFD 試験、並びに MET/HGF の中和作用を有する onartuzumab のカニクイザルを用いた ePPND 試験（Toxicol Sci 2018; 165: 186-97）の結果から、本薬による EGFR 又は MET を介したシグナル伝達阻害は、胎盤、胚発育、肺、皮膚、心臓、神経系等の発生及び発達、並びに妊娠維持に重大な悪影響を及ぼす可能性があると判断された。

以上より、①妊娠可能な女性には本薬投与中及び投与終了後 3 カ月間[21)]は適切な避妊を行うよう指導する旨、②妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨及び③治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮して授乳の継続又は中止を検討する旨の注意喚起を行う、と申請者は説明している。

21)　「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）及び本薬の生殖発生毒性を踏まえ、本薬のヒトでの $t_{1/2}$（13.7 日）（6.2.2 参照）を考慮して設定された。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 局所刺激性試験

本薬を静脈内経路で投与した場合の局所刺激性が、カニクイザルを用いた静脈内経路による 3 カ月間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.3）において評価され、臨床使用時の最大濃度（8.4 mg/mL）を超える濃度（50 mg/mL）で投与された投与部位において、本薬投与に関連した刺激性は認められなかった（表 12）。また、本薬単独及び本薬と rHuPH120 との併用で皮下経路で投与した場合の局所刺激性がカニクイザルを用いて評価され（表 13）、刺激性は認められなかった。

表 13　局所刺激性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚刺激性試験	雄カニクイザル	本薬（125 mg/kg）を単独又は rHuPH120（2,000 IU/mL）との併用で、7 日間隔で 2 回皮下に投与し、Draize 法で皮膚刺激性を評価	本薬単独投与群 スコア 0、無刺激性 本薬と rHuPH120 との併用投与群 スコア 0、無刺激性	4.2.3.6.1

5.6.2 組織交差反応性試験

ヒト正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施され、本薬の細胞膜への結合が複数の上皮系細胞、神経周囲鞘細胞及び胎盤脱落膜細胞で認められた（表 14）。また、複数組織の細胞質、細胞質突起、細胞質顆粒及び細胞質小球に陽性反応が認められ、当該陽性反応について、本薬が到達しない細胞質で認められたことから毒性学的意義は低い、と申請者は説明している。

表 14　組織交差反応性試験

試験系	試験方法	細胞膜陽性組織	添付資料 CTD
ヒト正常組織	ヒト凍結切片に本薬（5 及び 25 μg/mL）を反応させ、二次抗体としてビオチン化 F(ab')2 ロバ抗ヒト IgG Fcγ フラグメント特異抗体を反応させた後、組織結合性を評価	上皮組織 膀胱上皮、乳腺上皮、眼球角膜・結膜・毛様体上皮、食道粘膜・粘膜下腺上皮、腎臓尿細管・壁側上皮、肝臓肝細胞・胆管上皮、肺肺胞・細気管支上皮、膵臓導管上皮、下垂体ラトケ嚢上皮、胎盤絨毛芽細胞、前立腺上皮、唾液腺導管上皮、皮膚表皮・毛包・汗腺上皮・皮脂腺上皮、胸腺網状上皮、扁桃腺扁平上皮、尿管粘膜上皮、子宮頸部粘膜、外陰部粘膜上皮 神経組織 膀胱・眼視神経・卵管・食道・小腸腸管神経・心臓・肝臓・リンパ節・膵臓・末梢神経・前立腺・唾液腺・皮膚・脊髄神経根・骨格筋・精巣・甲状腺・扁桃腺・尿管・子宮頸部神経周囲鞘細胞 その他 胎盤脱落膜細胞	4.2.3.7.7.2

5.6.3 サイトカイン放出試験

本薬のサイトカイン放出能がヒト全血を用いて評価され（表 15）、サイトカイン濃度の上昇は認められなかった。

表 15　サイトカイン放出試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト全血	本薬（約 148.3 μg/mL）とヒト全血を 48 時間インキュベートし、サイトカイン（IL-1β、IL-2、IL-4，IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-17、IL-18、IFN-γ、TNF-α［単量体及び三量体］）濃度を測定	サイトカイン濃度の上昇なし	4.2.3.7.7.3（参考）

5.6.4　血液適合/溶血性試験

本薬の血液適合性及び溶血性が、それぞれヒト血清及びヒト血液を用いて評価され（表 16）、血清凝集及び沈殿並びに溶血性は認められなかった。

表 16　血液適合性/溶血性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト血清	本薬（0.025～25 mg/mL）をヒト血清と 40 分間インキュベートし、血清適合性を評価	沈殿なし	4.2.3.7.7.4（参考）
ヒト血液	本薬（0.025～25 mg/mL）を希釈ヒト血液と 40 分間インキュベートし、溶血性を評価	溶血性なし	4.2.3.7.7.5（参考）

5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1　胃粘膜への影響について

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（3 カ月間）において低用量から認められた胃粘膜の変性及び再生変化と関連する異常所見は本薬群のみに認められ、その発現頻度は試験施設の背景データと比較して高かった。申請者は、EGFR 及び MET はいずれもヒトの胃粘膜に発現していること（Anticancer Res 2003; 23: 3639-50 及び Int J Cancer 1991; 49: 323-8）及び胃粘膜における EGFR 又は MET の阻害は上皮変性を引き起こす可能性があることから、本薬投与と上記の所見との関連は否定できないものの、上記の所見の程度は軽微であったことに加えて、摂餌量及び体重への影響並びに関連する一般状態及び臨床病理学的変化が認められなかったことを考慮すると有害性は低く、胃粘膜への影響が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低い旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2　腎臓尿細管への影響について

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（3 カ月間）において低用量から認められた腎臓尿細管再生変化は本薬群のみに認められ、その発現頻度は試験施設の背景データと比較して高かった。申請者は、EGFR 及び MET はいずれもヒトの腎臓尿細管に発現していること（Anticancer Res 2003; 23: 3639-50、Int J Cancer 1991; 49: 323-8 及び J Urol 2004; 171: 2166-70）及び腎臓尿細管における EGFR 又は MET の阻害は上皮変性を引き起こす可能性があることから、本薬投与と上記の所見との関連は否定できないものの、上記の所見の程度は軽微であり腎機能パラメータの異常が認められていないことを考慮すると有害性は低く、腎臓尿細管への影響が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低い旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血清中の本薬の定量は ECL 法により行われた（定量下限：0.32 μg/mL）。また、ヒト血清中の抗アミバンタマブ抗体の検出は ECL 法により行われた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同試験

6.2.1.1 国際共同第Ⅰ相試験（CTD5.3.5.2.2：EDI1001 試験　本薬単独投与コホート＜2016 年 5 月～実施中［データカットオフ日：2021 年 2 月 26 日[22)]］＞）

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 489 例（PK 解析対象は 326 例）を対象に、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が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、血清中本薬濃度が検討された。

- パート 1

  4 週間を 1 サイクルとして、本薬 140、350、700、1,050、1,400 又は 1,750 mg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与

  ただし、700 mg 以上の投与群では、第 1 サイクルの第 1 日目投与分は、350 mg を第 1 日目、残りを第 2 日目に投与[23)]
- パート 2

  4 週間を 1 サイクルとして、①患者の体重に関わらず本薬 1,050 若しくは 1,400 mg、又は②体重 80 kg 未満の患者及び体重 80 kg 以上の患者に、それぞれ本薬 1,050 及び 1,400 mg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与[24)]

  ただし、第 1 サイクルの第 1 日目投与分は、350 mg を第 1 日目、残りを第 2 日目に投与

パート 1 に組み入れられた患者、及びパート 2 に組み入れられた患者のうち、上記①の用量で本薬が投与された患者における本薬の PK パラメータは表 17 のとおりであった。本薬の曝露量は、350～1,750 mg の範囲において概ね用量に比例して増加した。

22) PK 及び抗アミバンタマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響に関する評価に係るデータカットオフ日

23) パート 1 の開始時点では、第 1 サイクルの第 1 日目投与分の分割投与は設定されていなかったが、本薬の投与に伴う infusion reaction の発現により投与中断した場合には本薬の薬液調製後使用期限内に投与を完了することが困難となることを踏まえ、パート 1 の開始後に、第 1 サイクルの第 1 日目投与分については第 1 日目と第 2 日目で分割投与することとされた（治験実施計画書改訂第 4 版（2018 年 3 月 9 日付け））。

24) パート 2 の開始時点では当該時点における RP2D に基づき体重に関わらず 1,050 mg とされていたが、パート 2 の開始後に RP2D が体重別の用量に変更されたことにより体重別の用量に変更された（治験実施計画書改訂第 7 版（2019 年 11 月 17 日付け））。

表 17　本薬の PK パラメータ

投与日	用量（mg）	例数	投与前濃度（μg/mL）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}[*1]（h）	AUC[*2]（μg･h/mL）
第 1 サイクル第 1 日目	140	2	－	45.1、55.7	－	2,361、2,722
	350	3	－	142±23.7	－	11,316±1,925
	700	10	－	276±41.7[*3, 4]	－	24,133±3,928
	1,050	27	－	367±93.9[*3]	－	32,475±9,585
	1,400	20	－	474±160[*3]	－	38,691±11,306
	1,750	4	－	605±180[*3]	－	51,612±19,115
第 2 サイクル第 1 日目	140	3	7.56±6.58	64.5±13.6	5.92（2.20, 8.67）	5,583±2,230
	350	3	84.3±8.96	244±18.0	3.92（2.33, 7.58）	36,084±5,191
	700	9	212±49.7	528±122	3.97（2.33, 8.90）	92,576±22,491
	1,050	70	326±114	811±260[*5]	4.12（2.03, 8.33）[*5]	147,861±60,244[*6]
	1,400	22	378±131	938±269[*7]	3.87（2.08, 26.6）[*7]	164,738±47,993[*8]
	1,750	4	604±276	1,482±172[*9]	7.73（6.28, 25.4）[*9]	296,411±69,557[*9]

平均値±標準偏差（2 例の場合は個別値）、－：算出せず、*1：中央値（最小値, 最大値）、*2：第 1 サイクル第 1 日目は AUC_{168h}、第 2 サイクル第 1 日目は AUC_{tau}、*3：分割投与（350 mg を第 1 サイクルの第 1 日目、残りを第 2 日目）されたことから第 2 日目投与後の C_{max}、*4：5 例、*5：29 例、*6：27 例、*7：21 例、*8：19 例、*9：3 例

また、パート 2 に組み入れられた患者のうち、上記②の用量で本薬が投与された患者における血清中本薬濃度は表 18 のとおりであった。

表 18　血清中本薬濃度

体重	投与日	例数	投与前濃度（μg/mL）
80 kg 未満	第 1 サイクル第 8 日目	89	124±31.6
	第 2 サイクル第 1 日目	72	343±103
	第 3 サイクル第 1 日目	57	220±90.9
	第 4 サイクル第 1 日目	38	178±71.3
80 kg 以上	第 1 サイクル第 8 日目	23	138±35.0
	第 2 サイクル第 1 日目	24	349±101
	第 3 サイクル第 1 日目	18	216±70.6
	第 4 サイクル第 1 日目	12	170±44.7

平均値±標準偏差

6.2.1.2　国際共同第 I 相試験（CTD5.3.5.2.3：EDI1001 試験　本薬/CP 投与コホート＜2016 年 5 月～実施中［データカットオフ日：2022 年 11 月 15 日］＞）

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 20 例（PK 解析対象は 20 例）を対象に、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が実施された。用法・用量は、CP との併用で、3 週間を 1 サイクルとして以下のとおりとされ、血清中本薬濃度が検討された。

- 体重 80 kg 未満の患者
  第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 350 mg、第 2 日目に本薬 1,050 mg、第 1 サイクルの第 8 及び 15 日目並びに第 2 サイクルの第 1 日目に本薬 1,400 mg、第 3 サイクル以降の第 1 日目に本薬 1,750 mg を静脈内投与
- 体重 80 kg 以上の患者
  第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 350 mg、第 2 日目に本薬 1,400 mg、第 1 サイクルの第 8 及び 15 日目並びに第 2 サイクルの第 1 日目に本薬 1,750 mg、第 3 サイクル以降の第 1 日目に本薬 2,100 mg を静脈内投与

本薬の PK パラメータは表 19 のとおりであった。

表 19　本薬の PK パラメータ

体重	投与日	例数	投与前濃度（μg/mL）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}[*1]（h）	AUC[*2]（μg･h/mL）
80 kg 未満	第 1 サイクル第 1 及び 2 日目	10	－	416±75.6[*3]	－	39,731±7,759[*4]
	第 2 サイクル第 1 日目	11	343±94.4	939±198	4.03（2.17, 26.0）	219,835±59,301[*5]
	第 3 サイクル第 1 日目	10	211±71.1	876±245	3.34（2.17, 25.4）	179,639±51,605[*4]
	第 6 サイクル第 1 日目	10	158±90.0	912±275	5.83（2.27, 26.6）	179,553±59,878[*4]
80 kg 以上	第 1 サイクル第 1 及び 2 日目	2	－	359、447[*3]	－	35,498、36,370
	第 2 サイクル第 1 日目	4	298±98.2	865±58.7[*6]	2.27（2.03, 4.25）[*6]	192,714、214,543
	第 3 サイクル第 1 日目	3	146±62.7	824±32.3	4.20（2.42, 7.63）	148,069±35,237
	第 6 サイクル第 1 日目	3	96.4±22.2	642±192	2.28（2.08, 4.17）	127,464±21,151

平均値±標準偏差（2 例の場合は個別値）、－：算出せず、*1：中央値（最小値, 最大値）、*2：第 1 サイクル第 1 日目は AUC_{168h}、第 2 サイクル以降は AUC_{tau}、*3：第 1 サイクルの第 2 日目投与後の C_{max}、*4：9 例、*5：10 例、*6：3 例

6.2.1.3　国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：PAPILLON 試験＜2020 年 12 月～実施中［データカットオフ日：2023 年 5 月 3 日］＞）

化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 306 例（本薬/CP 群 151 例、CP 群 155 例）（PK 解析対象は 151 例）を対象に、本薬/CP と CP の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。用法・用量は、CP との併用で、3 週間を 1 サイクルとして以下のとおりとされ、血清中本薬濃度が検討された。

- 体重 80 kg 未満の患者
  第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 350 mg、第 2 日目に本薬 1,050 mg、第 1 サイクルの第 8 及び 15 日目並びに第 2 サイクルの第 1 日目に本薬 1,400 mg、第 3 サイクル以降の第 1 日目に本薬 1,750 mg を静脈内投与
- 体重 80 kg 以上の患者
  第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 350 mg、第 2 日目に本薬 1,400 mg、第 1 サイクルの第 8 及び 15 日目並びに第 2 サイクルの第 1 日目に本薬 1,750 mg、第 3 サイクル以降の第 1 日目に本薬 2,100 mg を静脈内投与

本薬の PK パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20　血清中本薬濃度

体重	投与日	例数	投与前濃度（μg/mL）	例数	投与終了時の濃度（μg/mL）
80 kg 未満	第 1 サイクル第 2 日目	82	105±76.8	105	421±130
	第 2 サイクル第 1 日目	91	371±110	78	902±222
	第 3 サイクル第 1 日目	79	186±119	83	816±233
	第 5 サイクル第 1 日目	62	175±169	47	723±237
	第 7 サイクル第 1 日目	53	160±89.2	50	827±194
80 kg 以上	第 1 サイクル第 2 日目	15	66.7±24.6	17	442±113
	第 2 サイクル第 1 日目	11	332±95.3	10	847±291
	第 3 サイクル第 1 日目	9	154±71.2	10	827±222
	第 5 サイクル第 1 日目	8	134±56.0	6	677±136
	第 7 サイクル第 1 日目	8	132±75.3	9	669±339

平均値±標準偏差

6.2.2 PPK 解析

EDI1001 試験及び PAPILLON 試験を統合したデータを用いて、EDI1001 試験で得られた本薬の PK データ[25] に基づき構築された PPK モデルが更新された。以下には、更新された PPK モデルを用いた解析の概要を記載する。

本薬の PK データ（639 例、16,321 測定時点）[26] に基づき、非線形混合効果モデルを用いた PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.5.0）。なお、本薬の PK は、線形消失過程及びミカエリス・メンテン型の非線形消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL 及び②V1 に対する共変量として、それぞれ①体重及び性別並びに②体重を組み込んだモデルを用いて、本薬の CL、V1 及び V2 のいずれに対しても共変量として年齢、体重、性別、人種、アルブミン及び化学療法の併用の有無が検討された。その結果、本薬の（ｉ）CL、（ii）V1 及び（iii）V2 に対する有意な共変量として、それぞれ（ｉ）年齢、体重、性別及びアルブミン、（ii）体重及び性別、（iii）体重が選択された。申請者は、当該検討結果について、以下のように説明している。

- 体重について、EDI1001 試験で得られた PK データに基づき PAPILLON 試験では体重別（カットオフ：80 kg）の用法・用量が設定されたこと（7.1.1.1、7.1.1.3 等参照）等を踏まえ、申請用法・用量として体重別（カットオフ：80 kg）の用法・用量を設定した。本薬を申請用法・用量で投与した際の①体重 80 kg 未満の患者に対する②体重 80 kg 以上の患者における $AUC_{3weeks, ss}$ の幾何平均値の比［90%CI］は 0.94［0.85, 1.04］と推定され、上記①と②の患者の間で曝露量に明確な差異は認められなかったこと等から、申請用法・用量として設定した体重別（カットオフ：80 kg）の用法・用量は適切である。
- 性別について、本薬を申請用法・用量で投与した際の男性患者に対する女性患者における $AUC_{3weeks, ss}$ の幾何平均値の比［90%CI］は 1.32［1.25, 1.40］と推定されたものの、本薬の曝露量と有効性との間に明確な関連は認められなかったこと（6.2.3.1 参照）及び男性と比較して女性で有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかったこと[27] を考慮すると、性別が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い。
- 年齢及びアルブミンについて、下記の結果から、本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさないと考えることから、本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い。
  - 65 歳未満の患者に対する①65 歳以上 75 歳未満の患者及び②75 歳以上の患者における本薬の $AUC_{3weeks, ss}$ の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ①1.11［1.04, 1.19］及び②1.09［0.96, 1.24］と推定されたこと
  - アルブミン値が 40.0 g/L 以上の患者に対する 40.0 g/L 未満の患者における本薬の $AUC_{3weeks, ss}$ の幾何平均値の比［90%CI］は 0.97［0.91, 1.04］と推定されたこと

また、上記の PPK 解析の結果に基づき、本薬を申請用法・用量で投与した場合において、①$t_{1/2}$ は 13.7 日であること及び②投与開始後 13 週間で本薬の曝露量は定常状態に到達することが推定された。

---

[25] 439 例、13,440 測定時点（2021 年 2 月 26 日データカットオフ）

[26] 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値, 最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。年齢：62.0（27.0, 87.0）歳、体重：61.1（35.4, 140）kg、性別：男性 252 例、女性 387 例、人種：白人 205 例、アジア人 387 例、その他 47 例、アルブミン：40.0（23.0, 52.8）g/L、化学療法：併用あり 171 例、併用なし 468 例

[27] PAPILLON 試験の本薬/CP 群における①全 Grade の有害事象、②Grade 3 以上の有害事象、③死亡に至った有害事象及び④重篤な有害事象の発現割合は、男性及び女性でそれぞれ①100 及び 100%、②74.6 及び 76.2%、③7.5 及び 2.4%並びに④44.8 及び 31.0%であった。また、本薬の曝露量の増加に伴い発現割合が増加する傾向が認められた有害事象（6.2.3.2 参照）について、男性と比較して女性で有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。

6.2.3　曝露量と有効性及び安全性との関連

PAPILLON 試験における本薬/CP 群の結果に基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、本薬の曝露量は PPK 解析（6.2.2 参照）により推定された。

6.2.3.1　曝露量と有効性との関連

本薬の曝露量（第 1 サイクルの第 8 日目の投与前濃度、最大 C_{trough} 及び第 1 サイクルの C_{avg}）と RECIST ver.1.1 に基づく BICR による PFS との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.3.2　曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量（最大 C_{eoi} 及び第 1 サイクルの C_{avg}）と全 Grade 及び Grade 3 以上の発疹、並びに全 Grade の爪囲炎、低アルブミン血症、悪心及び便秘との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、全 Grade の発疹、爪囲炎、低アルブミン血症及び便秘の発現割合が増加する傾向が認められた。一方、本薬の曝露量と Grade 3 以上の発疹及び全 Grade の悪心の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.4　腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討した臨床試験は実施されていない。申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

- 本薬は抗体医薬品であることから、異化経路を介して低分子のペプチド及びアミノ酸に分解されることにより消失すると考えられること
- PPK 解析[28)]において、CrCL 及び肝機能障害[29)]は本薬の PK に対する有意な共変量として選択されなかったこと

6.2.5　本薬の PK の国内外差

申請者は、PAPILLON 試験の本薬/CP 群において、日本人患者と外国人患者との間で投与前及び投与終了時の血清中本薬濃度に明確な差異は認められなかったこと（表 21）から、本薬の PK に明確な国内外差はないと考える旨を説明している。

---

28)　EDI1001 試験で得られた本薬の PK データ（362 例、8,756 測定時点、2020 年 3 月 31 日データカットオフ）に基づき実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。

29)　NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

表 21　血清中本薬濃度

投与日	日本人患者				外国人患者			
	例数	投与前濃度（μg/mL）	例数	投与終了時の濃度（μg/mL）	例数	投与前濃度（μg/mL）	例数	投与終了時の濃度（μg/mL）
第 1 サイクル第 2 日目	18	89.6±26.5	18	434±143	79	101±79.4	104	423±126
第 2 サイクル第 1 日目	14	393±104	13	1,002±243	88	363±110	75	877±223
第 3 サイクル第 1 日目	13	224±62.3	14	936±177	75	175±121	79	796±234
第 5 サイクル第 1 日目	6	168±96.4	5	757±211	64	170±166	48	714±230
第 7 サイクル第 1 日目	4	223±15.5	5	886±269	57	152±88.6	54	795±223

平均値±標準偏差

6.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1　抗アミバンタマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、抗アミバンタマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗アミバンタマブ抗体の発現状況について、EDI1001 試験及び PAPILLON 試験において検討された。本薬の濃度が 400 μg/mL を超える場合には抗アミバンタマブ抗体の測定に影響を及ぼすと考えられたことから、本薬投与後に当該濃度を超えない検体が 1 つ以上得られた患者が評価可能例（EDI1001 試験：465 例、PAPILLON 試験：198 例）、本薬投与後に抗アミバンタマブ抗体が測定されたすべての時点で当該濃度を超えた検体が得られた患者が評価不能例（EDI1001 試験：25 例、PAPILLON 試験：1 例）とされた。評価可能例のうち、EDI1001 試験の 3 例[30)]（0.6%）において抗アミバンタマブ抗体が検出された。なお、評価可能例のうち、158 例（EDI1001 試験：99 例、PAPILLON 試験：59 例）では 1 つ以上の検体が本薬の濃度が 400 μg/mL 超であった。

EDI1001 試験の本薬単独コホートにおいて、本薬 1,400 mg が投与され、抗アミバンタマブ抗体の測定時点で本薬の PK が検討可能であった患者のうち、抗アミバンタマブ抗体が①検出された患者及び②検出されなかった患者における血清中本薬濃度は表 22 のとおりであり、上記①と②の患者の間で血清中本薬濃度が明確に異なる傾向は認められなかった。しかしながら、抗アミバンタマブ抗体が検出された患者数は限定的であったことを考慮すると、現時点において、抗アミバンタマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難と考える。

表 22　抗アミバンタマブ抗体が検出された患者及び検出されなかった患者における血清中本薬濃度

投与日	抗アミバンタマブ抗体が検出された患者		抗アミバンタマブ抗体が検出されなかった患者	
	例数	投与前濃度（μg/mL）	例数	投与前濃度（μg/mL）
第 2 サイクル第 1 日目	1	443	75	414±133
第 3 サイクル第 1 日目	1	257	66	257±100
第 4 サイクル第 1 日目	1	204	51	221±92.9

平均値±標準偏差又は個別値

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EDI1001 試験及び PAPILLON 試験で本薬投与後に抗アミバンタマブ抗体が評価された患者 689 例のうち 184 例では、一部又はすべての検体で抗アミバンタマブ抗体の測定に影響を及ぼす本薬の濃度を超え

30) 抗アミバンタマブ抗体が検出された 3 例のうち、本薬投与期間中に得られた検体において抗アミバンタマブ抗体が検出されたのは 1,400 mg 群の 1 例であった。

ていることを考慮すると、当該試験で用いられた抗アミバンタマブ抗体の測定法では、抗アミバンタマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難と考える。したがって、抗アミバンタマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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 23 に示す試験が提出された。

表 23 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

<table>
<tr><th>資料区分</th><th>実施地域</th><th>試験名</th><th>相</th><th>対象</th><th colspan="2">登録例数</th><th>用法・用量の概要</th><th>主な評価項目</th></tr>
<tr><td rowspan="4">評価</td><td rowspan="4">国際共同</td><td rowspan="3">EDI1001 試験</td><td rowspan="3">I</td><td rowspan="3">切除不能な進行・再発の NSCLC 患者</td><td>本薬単独コホート</td><td>パート 1：80
パート 2：409</td><td>＜パート 1＞
4 週間を 1 サイクルとして、本薬 140、350、700[*1]、1,050[*1]、1,400[*1] 又は 1,750[*1] mg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与

＜パート 2＞
4 週間を 1 サイクルとして、本薬[*1, 2] を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与</td><td rowspan="3">忍容性
安全性
有効性
PK</td></tr>
<tr><td rowspan="2">併用コホート</td><td>＜本薬/CP コホート＞
20</td><td>本薬[*3]/CP[*3]</td></tr>
<tr><td>＜本薬/lazertinib コホート＞
パート 1：63
パート 2：45</td><td>＜パート 1＞
4 週間を 1 サイクルとして、lazertinib（本邦未承認）240 mg QD 投与との併用で、本薬[*1, 4] を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与

＜パート 2＞
4 週間を 1 サイクルとして、lazertinib（本邦未承認）240 mg QD 投与との併用で、本薬[*1, 2] を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与</td></tr>
<tr><td>PAPILLON 試験</td><td>Ⅲ</td><td>化学療法歴のない EGFR ex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者</td><td colspan="2">308
①153
②155</td><td>①本薬[*3]/CP[*3]
②CP[*3]</td><td>有効性
安全性</td></tr>
</table>

*1：第 1 サイクルの第 1 日目投与分は、350 mg を第 1 日目、残りを第 2 日目に投与、*2：体重 80 kg 未満の患者は 1,050 mg、体重 80 kg 以上の患者は 1,400 mg、*3：本薬及び CP の用法・用量は表 24 参照、*4：①体重 80 kg 未満の患者は 700 mg、体重 80 kg 以上の患者は 1,050 mg 又は②体重 80 kg 未満の患者は 1,050 mg、体重 80 kg 以上の患者は 1,400 mg

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、EDI1001 試験の本薬/CP コホート及び PAPILLON 試験において用いられた本薬及び CP の用法・用量は表 24 のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 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。

表 24　EDI1001 試験の本薬/CP コホート及び PAPILLON 試験において用いられた本薬及び CP の用法・用量

本薬	3 週間を 1 サイクルとして、以下の用法・用量で静脈内投与 • 80 kg 未満の患者： 第 1 サイクルの第 1 日目に 350 mg、第 2 日目に 1,050 mg、第 8 及び第 15 日目に 1,400 mg、第 2 サイクルの第 1 日目に 1,400 mg、第 3 サイクル以降の第 1 日目に 1,750 mg • 80 kg 以上の患者： 第 1 サイクルの第 1 日目に 350 mg、第 2 日目に 1,400 mg、第 8 及び第 15 日目に 1,750 mg、第 2 サイクルの第 1 日目に 1,750 mg、第 3 サイクル以降の第 1 日目に 2,100 mg
CP	3 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1 日目にカルボプラチン AUC 5 mg・mL/min 相当量及びペメトレキセド 500 mg/m^2 を 4 サイクル静脈内投与後、各サイクルの第 1 日目にペメトレキセド 500 mg/m^2 を静脈内投与

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相試験（CTD5.3.5.2.1、5.3.5.2.2：EDI1001 試験　本薬単独コホート＜2016 年 5 月～実施中［データカットオフ日：2021 年 3 月 30 日］＞）

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数は、パート 1：各用量群に 3 例以上、パート 2：最大 460 例[31)]）を対象に、本薬の忍容性、安全性、有効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 10 の国又は地域、53 施設で実施された。

用法･用量は以下のとおりとされ､疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

- パート 1

  4 週間を 1 サイクルとして､本薬 140､350､700､1,050､1,400 又は 1,750 mg を第 1 サイクルは QW[32)]、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与

  ただし、700 mg 以上の投与群では、第 1 サイクルの第 1 日目投与分は、350 mg を第 1 日目、残りを第 2 日目に投与[23)]

- パート 2

  4 週間を 1 サイクルとして、本薬（体重 80 kg 未満の患者は 1,050 mg、体重 80 kg 以上の患者は 1,400 mg）[24)] を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与

  ただし、第 1 サイクルの第 1 日目投与分は、350 mg を第 1 日目、残りを第 2 日目に投与

31)　パート 2 は以下の 6 コホートから構成された。

A	EGFR 阻害剤による治療歴がある、かつ EGFR 依存性の腫瘍増殖が認められた患者（目標症例数：40 例）
B	EGFR 阻害剤による治療歴がある、かつ EGFR 非依存性の腫瘍増殖が認められた患者（目標症例数：20 例）
C	第 3 世代 EGFR-TKI（オシメルチニブ等）による治療に抵抗性を示す C797S 等の *EGFR* 遺伝子変異陽性の患者（目標症例数：最大 100 例）
D	EGFRex20 挿入変異陽性の NSCLC に対して有効性を示すと考えられる EGFR-TKI（poziotinib（本邦未承認）等）による治療歴がない、かつ白金系抗悪性腫瘍剤による治療後に疾患進行した又は当該治療に不耐の EGFRex20 挿入変異陽性患者（目標症例数：最大 100 例）
MET-1	*EGFR* 遺伝子変異陽性で EGFR-TKI により治療され疾患進行した後に *MET* 遺伝子増幅又は変異が確認され、かつ白金系抗悪性腫瘍剤による治療後に疾患進行した又は当該治療に不耐の患者（目標症例数：最大 100 例）
MET-2	*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の患者（目標症例数：最大 100 例）

32)　血清中本薬濃度を非臨床試験の結果に基づき有効性の観点から設定された目標濃度に早期に到達させるために、第 1 サイクルの投与間隔は第 2 サイクル以降より短く設定された。なお、EDI1001 試験のパート 1 で得られた本薬の PK データ（15 例、336 測定時点）に基づく PPK 解析の結果、QW 投与とした場合の第 1 サイクル第 8 日目及び Q2W 投与とした場合の第 1 サイクル 15 日目投与後に血清中本薬濃度が目標濃度に到達した患者の割合は、それぞれ 95%以上及び 71%と推定された。

本試験に登録された 489 例（パート 1：80 例、パート 2：409 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は、パート 1：18 例、パート 2：19 例）。

本試験のパート 1 において、本薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。外国人患者において、①本薬 140～1,400 mg の忍容性が評価された結果、DLT の発現は認められなかったこと[33)]、②本薬の PK データ[34)] 等を考慮し、本薬単独投与の RP2D は 1,050 mg とされた。また、パート 2 の実施中に、パート 1 及び 2 に組み入れられた患者から得られた本薬の PK データ[35)] 等に基づき、本薬単独投与の RP2D が体重 80 kg 未満の患者は 1,050 mg、体重 80 kg 以上の患者は 1,400 mg に変更された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、パート 1 の 700 mg 群で 1/14 例（7.1%）、1,050 mg 群で 2/25 例（8.0%）、パート 2 で 23/406 例（5.7%）に認められ、パート 1 の 700 mg 及び 1,050 mg 以外の群では認められなかった（日本人患者における死亡は認められなかった）。疾患進行による死亡例（パート 1 の 1,050 mg 群：1 例、パート 2 の 7 例）を除く患者の死因は、パート 1 の 700 mg 群で肺炎 1 例、1,050 mg 群で呼吸不全 1 例、パート 2 で肺炎 4 例、呼吸不全 2 例、誤嚥性肺炎、突然死、肺敗血症、アデノウイルス感染、敗血症、異型肺炎、誤嚥、急性呼吸不全、心停止及びその他（呼吸不全）各 1 例であり、有害事象による死因[36)] について、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.1.1.2 国際共同第Ⅰ相試験（CTD5.3.5.2.3：EDI1001 試験　併用コホート（本薬/CP コホート及び本薬/lazertinib コホート）＜2016 年 5 月～実施中［データカットオフ日：2022 年 11 月 15 日］＞）

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数は、本薬/CP コホート：最大 20 例、本薬/lazertinib コホートのパート 1：各用量群に 6 例、本薬/lazertinib コホートのパート 2：最大 100 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性、有効性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本薬/CP コホートは本邦を含む 4 カ国、13 施設、本薬/lazertinib コホートのパート 1 及びパート 2 はそれぞれ海外 12 及び 28 施設で実施された。以下、本審査報告書では本薬/CP コホートについて記載する。

---

33) 外国人患者において忍容性が確認された後に、EDI1001 試験のパート 1 に組み入れられた日本人患者（700 mg 群 3 例、1,050 mg 群 4 例、1,400 mg 群 5 例及び 1,750 mg 群 3 例）を対象として本薬の忍容性が評価された結果、DLT の発現は認められなかった。

34) EDI1001 試験のパート 1 で得られた本薬 140～1,050 mg 投与時の PK データ（15 例、336 測定時点）に基づく PPK 解析の結果、血清中本薬濃度が非臨床試験の結果に基づき有効性の観点から設定された目標濃度に到達する患者の割合は、本薬 700 mg 投与及び 1,050 mg 投与でそれぞれ約 50%及び約 95%と推定された。

35) EDI1001 試験のパート 1 及び 2 で得られた本薬の PK データ（80 例、1,758 測定時点）に基づく PPK 解析の結果、本薬の①CL、②V1 及び②V2 に対する共変量として①体重及び性別、②体重並びに③体重及び性別が選択され、体重 80 kg 未満及び 80 kg 以上の患者にそれぞれ本薬 1,050 及び 1,400 mg を投与した際の曝露量（定常状態における C_{avg}）に明確な差異がないと推定された。なお、EDI1001 試験及び PAPILLON 試験で得られた本薬の PK データに基づく PPK 解析においても、上記の用量で投与した際の体重 80 kg 未満及び 80 kg 以上の曝露量（$AUC_{3weeks, ss}$）に明確な差異はないと推定された（6.2.2 参照）。

36) 死因は「有害事象」、「疾患進行」又は「その他」に分類され、「有害事象」に分類された死因については治験薬との因果関係が評価された。

本薬/CP コホートにおける本薬及び CP の用法・用量[37] は表 24 のとおりとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本薬/CP コホートに登録された 20 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は 4 例）。

本薬/CP コホートにおいて、本薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた結果、DLT は認められず、本試験における用法・用量での本薬/CP 投与の忍容性が確認された[38]。

安全性について、本薬/CP コホートにおける本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、1/20 例（5.0%）に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）。当該患者の死因は肺炎であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.1.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：PAPILLON 試験＜2020 年 12 月～実施中［データカットオフ日：2023 年 5 月 3 日］＞）

化学療法歴のない[39] EGFRex20 挿入変異陽性[40] の切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者[41]（目標症例数：300 例[42]）を対象に、本薬/CP と CP の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 24 の国又は地域、131 施設で実施された。

本試験における本薬及び CP の用法・用量は表 24 のとおりとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、CP 群では疾患進行後に本薬を単独投与することが可能とされた[43]。

本試験に登録され、無作為化された 308 例（本薬/CP 群 153 例、CP 群 155 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/CP 群 19 例、CP 群 15 例）。また、治験薬が投与されなかった 2 例（いずれも本薬/CP 群）を除く 306 例（本薬/CP 群 151 例、CP 群 155 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/CP 群 19 例、CP 群 15 例）。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく BICR による PFS とされ、約 200 件の PFS イベントが観察された時点で主要解析を実施することとされた。

---

37) 本薬の用法・用量について、本薬と併用する CP が 3 週間を 1 サイクルとした用法・用量であることを考慮し、EDI1001 試験の本薬単独コホートで決定された 4 週間を 1 サイクルとした本薬単独投与の RP2D で投与した際と曝露量（第 2 サイクル第 1 日目及び定常状態における投与前濃度）が同程度となる 3 週間を 1 サイクルとした用法・用量が設定された。なお、EDI1001 試験の本薬/CP 投与コホートと本薬単独コホートとの間で、血清中本薬濃度に明確な差異は認められなかった（表 18 及び表 19 参照）。

38) 外国人患者において忍容性が確認された後に、EDI1001 試験の本薬/CP コホートに組み入れられた日本人患者 4 例を対象として日本人患者における本薬/CP の忍容性が評価された結果、DLT の発現は認められなかった。

39) EGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ及びオシメルチニブ）単独投与による治療歴のある患者については、以下の①～④すべてに該当する場合に組入れ可能とされた。
①EGFR-TKI の投与期間が 8 週間以内である、②腫瘍量の増加が確認された、③投与された EGFR-TKI による毒性が回復した、④無作為化の一定期間（2 週間又は投与された EGFR-TKI の 4 半減期のいずれか長い方）以上前に EGFR-TKI の投与を中止した。

40) 各国又は地域の認定検査機関における①腫瘍組織検体又は②血液検体を用いた検査で EGFRex20 挿入変異陽性であることが確認された患者が対象とされた。なお、組入れ時の検査において用いられた検体別の患者数は、本薬/CP 群及び CP 群でそれぞれ①145 及び 139 例並びに②8 及び 16 例であった。

41) 未治療の脳転移を有する患者は対象外とされた。

42) 主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR による PFS について、CP 群に対する本薬/CP 群のハザード比を 0.625 と仮定し、有意水準（両側）を 0.05、必要なイベント数を 200 件とした場合の検出力は約 90%であったことから、観察期間等を考慮して設定された。

43) 本薬の用法・用量は表 24 のとおりとされ、65 例（うち、日本人患者は 11 例）に本薬が投与された。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR による PFS の主要解析（2023 年 5 月 3 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 25 及び図 3 のとおりであり、CP 群に対する本薬/CP 群の優越性が検証された。

表 25　PFS の主要解析結果（BICR、FAS、2023 年 5 月 3 日データカットオフ）

	本薬/CP 群	CP 群
例数	153	155
イベント数（%）	84（54.9）	132（85.2）
中央値［95%CI］（カ月）	11.4［9.79, 13.7］	6.70［5.59, 7.33］
ハザード比［95%CI］*1	0.395［0.296, 0.528］	
p 値（両側）*2	＜0.0001	

*1：ECOG PS（0、1）及び脳転移（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.05

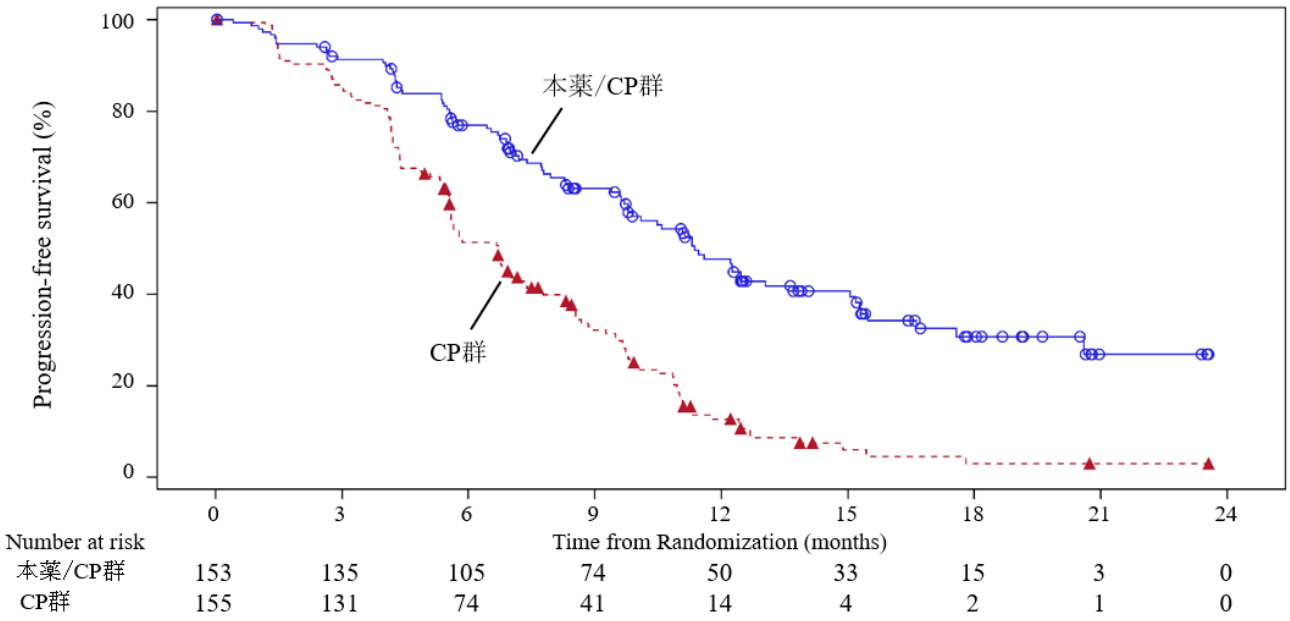


図 3　PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線（BICR、FAS、2023 年 5 月 3 日データカットオフ）

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[44)]は、本薬/CP 群で 7/151 例（4.6%）、CP 群で 4/155 例（2.6%）に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）。疾患進行による死亡例（本薬/CP 群 1 例、CP 群 1 例）を除く患者の死因は、本薬/CP 群で肺炎、脳血管発作、敗血症、COVID-19 肺炎、COVID-19 及びその他（疾患増悪）各 1 例、CP 群で急性心筋梗塞、発熱性好中球減少症/敗血症及びその他（疾患進行/化学療法の副作用）各 1 例であった。このうち、本薬/CP 群の敗血症及び COVID-19 肺炎各 1 例、CP 群の発熱性好中球減少症/敗血症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった[36)]。

44) CP 群において疾患進行後に本薬が投与された患者における本薬投与開始後の死亡は除く。なお、CP 群における本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 3/65 例（4.6%）に認められた（日本人患者における死亡は認められなかった）。疾患進行による死亡例（1 例）を除く死因は、肺炎及び胸水各 1 例であり、いずれも本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

機構は、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、化学療法歴のない EGFRex20 挿入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（PAPILLON 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）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「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）等を踏まえ、PAPILLON 試験等に基づき体系的に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、化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者に対して、本薬/CP 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、PAPILLON 試験の対照群として CP を設定した理由について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえ、PAPILLON 試験における対照群として CP を設定した。

- PAPILLON 試験の計画時点における国内外の診療ガイドライン（国内診療ガイドライン（2019 年版）、NCCN ガイドライン（v.1.2020）等）では、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして CP が推奨されていたこと
- PAPILLON 試験の計画時点における国内外の診療ガイドラインにおいて、EGFRex20 挿入変異陽性患者に関しては以下のように記載されていたこと
  - 国内診療ガイドライン（2019 年版）
    EGFRex20 挿入変異陽性の NSCLC 患者に対しては EGFR-TKI による治療を行わないよう推奨する。
  - NCCN ガイドライン（v.1.2020）
    EGFRex20 挿入変異陽性の NSCLC は、稀なバリアントである p.A763_Y764insFQEA を除いて EGFR-TKI による治療に抵抗性である。
- ICI 単独投与及び ICI と化学療法との併用投与について、化学療法歴のない EGFRex20 挿入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であったものの、下記の理由から、PAPILLON 試験における対照群として設定することは適切ではないと判断したこと
  - ICI 単独投与の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験の PFS 及び OS の部分集団解析において、*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 ICI の有効性は認められていなかったこと（Lancet 2016; 387: 1540-50、N Engl J Med 2015; 373: 1627-39）
  - PAPILLON 試験の計画時点における国内診療ガイドライン（2019 年版）において、*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 ICI による治療を勧める根拠は明確ではないとされていたこと

- PAPILLON 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（v.1.2020）において、*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 ICI による治療が有効性を示す可能性は低いとされていたこと

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2　有効性の評価項目について

申請者は、PAPILLON 試験における主要評価項目として、PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において、PFS が延長することにより疾患進行に伴う臨床症状の悪化までの期間を延長させること等が期待でき、臨床的意義があると考えることから、PAPILLON 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験の対象患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであることから、PAPILLON 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であった。しかしながら、当該患者における PFS の延長に臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、PAPILLON 試験における OS の結果を確認した上で、主要評価項目とされた PFS の結果に基づいて本薬/CP 投与の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.R.2.3　有効性の評価結果について

PAPILLON 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR による PFS について、CP 群に対する本薬/CP 群の優越性が検証された（7.1.1.3 参照）。

また、PFS の主要解析時点において実施された OS の中間解析[45)]（2023 年 5 月 3 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 26 及び図 4 のとおりであった。なお、無作為化後の 3 カ月以内は CP 群と比較して本薬/CP 群で死亡割合が高かった[46)]ものの、当該期間における死亡例（本薬/CP 群 6 例、CP 群 1 例）の死因は、本薬/CP 群で疾患進行、脳血管発作、敗血症、COVID-19、COVID-19 肺炎及びその他（疾患増悪）各 1 例、CP 群で疾患進行であり、本薬/CP 群の死亡例について、本薬との因果関係が否定されなかった死因は認められなかった[36)]。

表 26　OS の中間解析結果（FAS、2023 年 5 月 3 日データカットオフ）

	本薬/CP 群	CP 群
例数	153	155
イベント数（%）	28（18.3）	42（27.1）
中央値［95%CI］（カ月）	－［－, －］	24.38［22.08, －］
ハザード比［95%CI］*	0.717［0.441, 1.165］	

－：推定不能、*：ECOG PS（0、1）及び脳転移（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル］

45) OS の最終解析は、最初の患者の無作為化から約 48 カ月後の時点で実施予定

46) 無作為化後の①3 カ月以内、②3 カ月超 6 カ月以内、③6 カ月超 9 カ月以内における死亡割合（%）は、本薬/CP 群及び CP 群でそれぞれ①3.9 及び 0.6、②2.0 及び 2.6、③1.3 及び 7.7 であった。

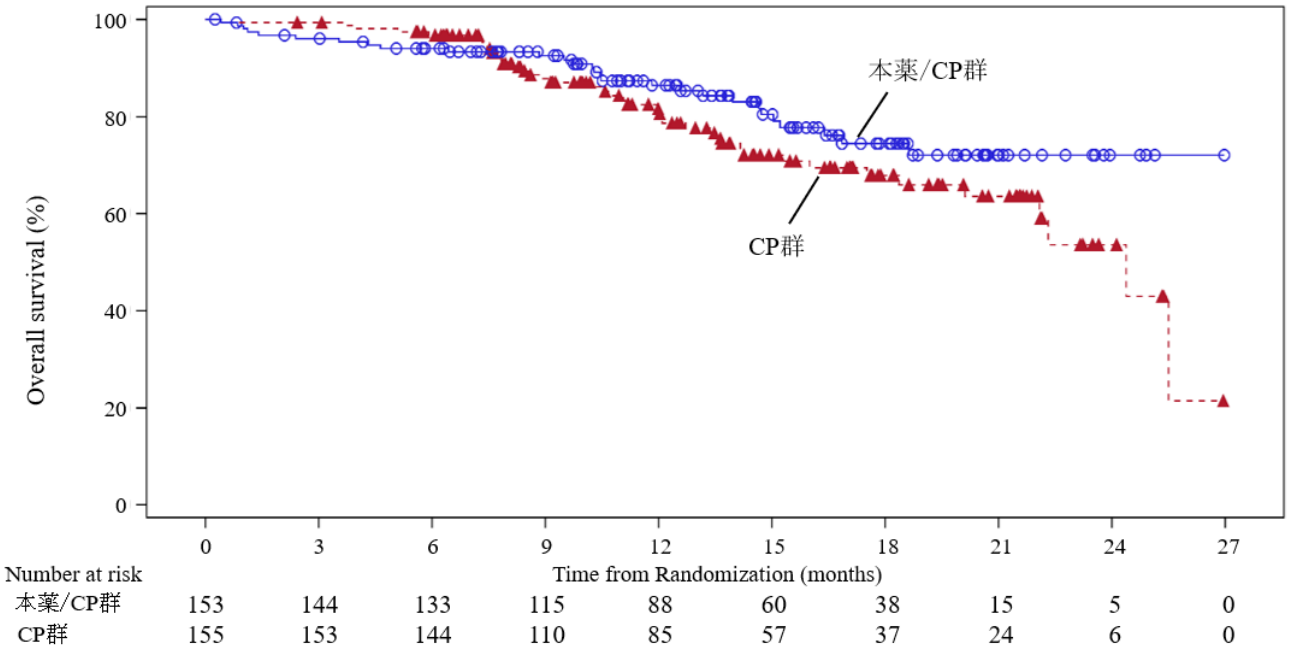


図 4　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（FAS、2023 年 5 月 3 日データカットオフ）

PAPILLON 試験の日本人集団における PFS の主要解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 27 及び図 5 のとおりであった。

表 27　日本人集団における PFS の主要解析結果
（BICR、FAS、2023 年 5 月 3 日データカットオフ）

	本薬/CP 群	CP 群
例数	19	15
イベント数（%）	10（52.6）	15（100）
中央値［95%CI］（カ月）	15.47［7.95, －］	5.59［3.02, 7.00］
ハザード比［95%CI］*	0.218［0.090, 0.529］	

－：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

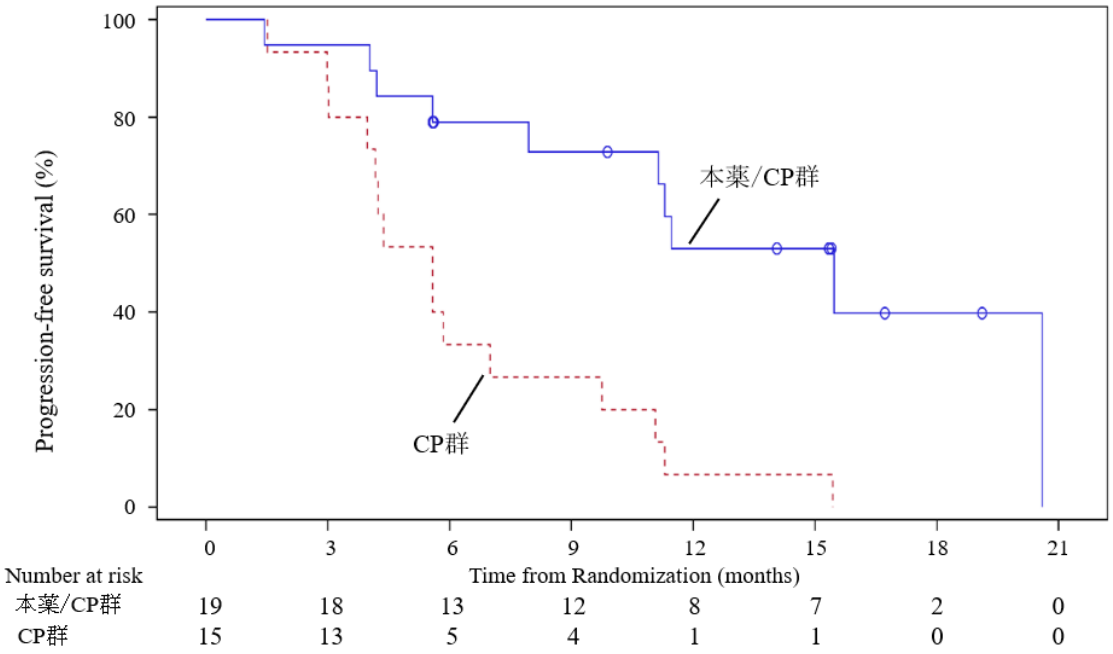


図 5　日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
（BICR、FAS、2023 年 5 月 3 日データカットオフ）

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、化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬/CP 投与の有効性は示されたと判断した。

- PAPILLON 試験における主要評価項目とされた BICR による PFS について、CP 群に対する本薬/CP 群の優越性が示され、かつ得られた PFS の延長効果の大きさは臨床的に意義があるものであったこと
- PAPILLON 試験における OS の結果について、CP 群と比較して本薬/CP 群で短縮する傾向は認められなかったこと
- 日本人集団における PFS の結果について、全体集団と同様の傾向が認められたこと等を踏まえると、日本人患者においても本薬/CP 投与の有効性は期待できると考えること

7.R.3　安全性について（有害事象については、「7.2　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、本薬/CP 投与時に特に注意を要する有害事象は、infusion reaction、ILD、皮膚障害（爪囲炎を含む）、静脈血栓塞栓症、体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）及び下痢であると判断した。

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る必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬/CP 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.1　安全性プロファイルについて

申請者は、PAPILLON 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/CP 投与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。

PAPILLON 試験における安全性概要は表 28 のとおりであった。また、CP 群と比較して本薬/CP 群で発現割合が高かった有害事象は表 29 のとおりであった。なお、CP 群と比較して本薬/CP 群で発現割合が 1%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。

表 28　安全性の概要（PAPILLON 試験、2023 年 5 月 3 日データカットオフ）

	例数（%）	
	本薬/CP 群 151 例	CP 群 155 例
全有害事象	151（100）	152（98.1）
Grade 3 以上の有害事象	114（75.5）	83（53.5）
死亡に至った有害事象	7（4.6）	4（2.6）
重篤な有害事象	56（37.1）	48（31.0）
投与中止に至った有害事象*	36（23.8）	16（10.3）
本薬	17（11.3）	－
カルボプラチン又はペメトレキセド	31（20.5）	16（10.3）
休薬又は投与中断に至った有害事象*	122（80.8）	56（36.1）
本薬	117（77.5）	－
カルボプラチン又はペメトレキセド	88（58.3）	56（36.1）
減量に至った有害事象*	73（48.3）	35（22.6）
本薬	54（35.8）	－
カルボプラチン又はペメトレキセド	43（28.5）	35（22.6）
本薬の投与速度の減速に至った有害事象	41（27.2）	－

－：該当なし、*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

表 29　CP 群と比較して本薬/CP 群で発現割合が高かった*1 有害事象
（PAPILLON 試験、2023 年 5 月 3 日データカットオフ）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）	
	本薬/CP 群 151 例	CP 群 155 例
全有害事象		
爪囲炎	85（56.3）	0
発疹	81（53.6）	12（7.7）
注入に伴う反応	63（41.7）	2（1.3）
低アルブミン血症	62（41.1）	15（9.7）
ざ瘡様皮膚炎	47（31.1）	5（3.2）
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	50（33.1）	35（22.6）
発疹	17（11.3）	0
重篤な有害事象		
肺臓炎	4（2.6）	0
投与中止に至った有害事象*2		
肺臓炎	4（2.6）	0
注入に伴う反応	3（2.0）	0
食欲減退	3（2.0）	0
休薬又は投与中断に至った有害事象*2		
注入に伴う反応	57（37.7）	0
好中球減少症	25（16.6）	11（7.1）
発疹	18（11.9）	0
爪囲炎	13（8.6）	0
低カリウム血症	10（6.6）	0
ざ瘡様皮膚炎	8（5.3）	0
減量に至った有害事象*2		
発疹	14（9.3）	0
爪囲炎	12（7.9）	0

*1：全有害事象は 20%以上、Grade 3 以上の有害事象は 10%以上、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は 2%以上、休薬又は投与中断に至った有害事象及び減量に至った有害事象は 5%以上高かった有害事象を記載した、*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験において CP 群と比較して本薬/CP 群で発現割合が高かった有害事象については、本薬投与時に発現する可能性があることから、本薬/CP 投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要があるものの、多くは非重篤であり、本薬又は CP の休薬等により管理可能であった。以上の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって患者の観察、有害事象の管理、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬/CP 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、PAPILLON 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/CP 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。

PAPILLON 試験の本薬/CP 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 30 のとおりであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は表 31 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び本薬の投与速度の減速に至った有害事象のうち、日本人患者で 2 例以上に認められた有害事象は認められなかった。

表 30　安全性の概要（PAPILLON 試験の本薬/CP 群、2023 年 5 月 3 日データカットオフ）

	例数（%）	
	日本人患者 19 例	外国人患者 132 例
全有害事象	19（100）	132（100）
Grade 3 以上の有害事象	17（89.5）	97（73.5）
死亡に至った有害事象	0	7（5.3）
重篤な有害事象	9（47.4）	47（35.6）
投与中止に至った有害事象*1	6（31.6）	30（22.7）
本薬	5（26.3）	12（9.1）
カルボプラチン又はペメトレキセド	3（15.8）	28（21.2）
休薬又は投与中断に至った有害事象*1	17（89.5）	105（79.5）
本薬	14（73.7）	103（78.0）
カルボプラチン又はペメトレキセド	16（84.2）	72（54.5）
減量に至った有害事象*1	12（63.2）	61（46.2）
本薬	8（42.1）	46（34.8）
カルボプラチン又はペメトレキセド	10（52.6）	33（25.0）
本薬の投与速度の減速に至った有害事象	3（15.8）	38（28.8）

*1：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

表 31　外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象*1
（PAPILLON 試験の本薬/CP 群、2023 年 5 月 3 日データカットオフ）

PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%）	
	日本人患者 19 例	外国人患者 132 例
全有害事象		
食欲減退	13（68.4）	41（31.1）
白血球減少症	13（68.4）	44（33.3）
末梢性浮腫	11（57.9）	34（25.8）
便秘	11（57.9）	49（37.1）
口内炎	10（52.6）	28（21.2）
ざ瘡様皮膚炎	10（52.6）	37（28.0）
AST 増加	10（52.6）	37（28.0）
ALT 増加	10（52.6）	40（30.3）
倦怠感	6（31.6）	10（7.6）
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	10（52.6）	40（30.3）
白血球減少症	6（31.6）	11（8.3）
ALT 増加	3（15.8）	3（2.3）
ざ瘡様皮膚炎	3（15.8）	3（2.3）
休薬又は投与中断に至った有害事象*2		
好中球減少症	8（42.1）	17（12.9）
末梢性浮腫	4（21.1）	2（1.5）
ざ瘡様皮膚炎	3（15.8）	5（3.8）
皮膚潰瘍	2（10.5）	3（2.3）
低アルブミン血症	2（10.5）	3（2.3）
減量に至った有害事象*2		
ALT 増加	3（15.8）	3（2.3）
ざ瘡様皮膚炎	3（15.8）	4（3.0）
血小板減少症	3（15.8）	7（5.3）
爪囲炎	3（15.8）	9（6.8）
好中球減少症	3（15.8）	11（8.3）
皮膚潰瘍	2（10.5）	1（0.8）
食欲減退	2（10.5）	2（1.5）

*1：全有害事象は 20%以上、Grade 3 以上の有害事象は 10%以上、それ以外は 5%以上高かった有害事象のうち、日本人患者で 2 例以上に認められた有害事象を記載した、*2：いずれかの治験薬の休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験において本薬/CP 投与された日本人患者数は限られており、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、PAPILLON 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象については、本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、多くは非重篤であったこと、併用された抗悪性腫瘍剤の影響も考えられること、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、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬/CP 投与は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、PAPILLON 試験等において本薬/CP 投与時に発現割合が高かった有害事象、本薬と同様に EGFR 又は MET を標的とする薬剤において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.3.1 infusion reaction

申請者は、本薬投与による infusion reaction について、以下のように説明している。

infusion reaction として、MedDRA PT の「注入に伴う反応」、「蕁麻疹」、「注入部位蕁麻疹」、「免疫グロブリン療法アレルギー」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「交差感受性反応」、「薬物過敏症」、「過敏症」、「血清病」、「血清病様反応」、「全身免疫活性化」、「1 型過敏症」、「2 型過敏症」、「4 型過敏症」、「3 型免疫複合体型反応」、「薬疹」及び「輸注関連過敏反応」に該当する事象のうち、①本薬/CP 群及び②CP 群でそれぞれ①本薬及び②カルボプラチン又はペメトレキセドの投与当日又は翌日に発現した事象を集計した。

PAPILLON 試験における infusion reaction の発現状況は表 32 及び表 33 のとおりであった。PAPILLON 試験の本薬/CP 群における infusion reaction の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 1（1、337）であった。

表 32　infusion reaction の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction*	61（40.4）	1（0.7）	3（1.9）	0
注入に伴う反応	61（40.4）	1（0.7）	2（1.3）	0
蕁麻疹	0	0	1（0.6）	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 33　重篤な infusion reaction 等の発現状況（PAPILLON 試験）

PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%）	
	本薬/CP 群 151 例	CP 群 155 例
死亡に至った infusion reaction	0	0
重篤な infusion reaction	1（0.7）	0
注入に伴う反応	1（0.7）	0
投与中止に至った infusion reaction*	1（0.7）	0
注入に伴う反応	1（0.7）	0
休薬又は投与中断に至った infusion reaction*	56（37.1）	0
注入に伴う反応	56（37.1）	0
減量に至った infusion reaction*	1（0.7）	0
注入に伴う反応	1（0.7）	0
本薬の投与速度の減速に至った infusion reaction	38（25.2）	－
注入に伴う反応	38（25.2）	－

－：該当なし、*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験[47)]において、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が発現した患者の詳細は表 34 のとおりであった。

47) PAPILLON 試験、EDI1001 試験、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/Ⅰb 相試験（CHRYSALIS-2 試験）、オシメルチニブによる治療後に増悪した *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（MARIPOSA-2 試験）及び化学療法歴のない *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（MARIPOSA 試験）

表 34　本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置*	転帰
PAPILLON	7[redacted]	男性	CP	注入に伴う反応	3	1	3	投与中止	回復
EDI1001	4[redacted]	女性	なし	注入に伴う反応	3	1	4	変更なし	回復
	4[redacted]	男性	なし	注入に伴う反応	2	1	1	休薬	回復
	7[redacted]	男性	なし	注入に伴う反応	4	1	1	投与中止	回復
	7[redacted]	女性	なし	注入に伴う反応	3	1	1	投与中止	回復
				注入に伴う反応	2	1	1	投与中止	回復
				注入に伴う反応	1	1	4	投与中止	回復
CHRYSALIS-2	8[redacted]	女性	lazertinib	注入に伴う反応	3	1	6	休薬	回復
	6[redacted]	女性	lazertinib	注入に伴う反応	3	1	2	休薬	回復
	7[redacted]	男性	lazertinib	注入に伴う反応	3	1	1	投与中止	回復
	3[redacted]	女性	lazertinib	注入に伴う反応	2	1	1	投与中断	回復
	6[redacted]	女性	lazertinib	注入に伴う反応	3	1	1	投与中止	回復
	6[redacted]	女性	lazertinib	注入に伴う反応	3	1	2	投与中止	回復
	6[redacted]	女性	lazertinib	注入に伴う反応	3	1	2	投与中止	回復
	6[redacted]	女性	lazertinib	注入に伴う反応	3	1	1	投与中止	回復
	6[redacted]	女性	lazertinib	注入に伴う反応	2	1	3	休薬	軽快
	6[redacted]	男性	lazertinib	注入に伴う反応	4	1	1	投与中止	回復
	6[redacted]	女性	lazertinib	注入に伴う反応	3	1	1	休薬	回復
	7[redacted]	女性	lazertinib	注入に伴う反応	3	1	1	投与中止	未回復
MARIPOSA-2	6[redacted]	女性	CP	注入に伴う反応	3	1	1	投与中止	回復
	5[redacted]	男性	CP	注入に伴う反応	3	1	2	投与中止	回復
MARIPOSA	6[redacted]	男性	lazertinib	注入に伴う反応	4	1	1	投与中止	回復
	5[redacted]	女性	lazertinib	注入に伴う反応	3	1	2	投与中止	回復
	6[redacted]	女性	lazertinib	注入に伴う反応	3	1	2	休薬	回復
				注入に伴う反応	4	9	1	投与中止	回復
	5[redacted]	女性	lazertinib	注入に伴う反応	4	1	1	投与中止	回復
				注入に伴う反応	1	1	7	該当なし	回復
	6[redacted]	女性	lazertinib	注入に伴う反応	3	1	2	投与中止	回復
	7[redacted]	男性	lazertinib	注入に伴う反応	4	1	2	投与中止	回復

*：第 1 サイクルの第 1 日目に同日における投与を中止し、第 2 日目に投与を再開した場合も休薬と記載した

PAPILLON 試験では、本薬投与による infusion reaction の軽減を目的として下表の前投与が行われた。本薬/CP 群における①infusion reaction の大部分が発現した第 1 サイクルの第 1 日目及び②第 1 サイクルの第 2 日目に前投与が行われた患者の割合は、副腎皮質ホルモン剤が①94.0%及び②97.4%、抗ヒスタミン剤が①98.7%及び②97.4%、解熱鎮痛剤が①87.4%及び②88.1%、H_2 受容体拮抗剤が①27.8%及び②18.5%、制吐剤が①98.0%及び②9.9%であった。

本薬の投与時期	必須で投与	必要に応じて投与
第 1 サイクルの第 1 及び 2 日目	副腎皮質ホルモン剤 抗ヒスタミン剤 解熱鎮痛剤	H_2 受容体拮抗剤 制吐剤
第 1 サイクルの第 8 日目以降	抗ヒスタミン剤 解熱鎮痛剤	副腎皮質ホルモン剤 H_2 受容体拮抗剤 制吐剤

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験において CP 群と比較して本薬/CP 群で infusion reaction の発現割合が高かったこと、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が複数認められていること等を踏まえると、本薬の投与に際しては infusion reaction の発現に注意が必要

である。したがって、臨床試験における infusion reaction の発現状況、対処法等について、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.3.2 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（狭域）」に該当する事象を集計した。

PAPILLON 試験における ILD の発現状況は表 35 及び表 36 のとおりであった。PAPILLON 試験の本薬/CP 群における ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 128（13、188）であった。

表 35　ILD の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肺臓炎	4（2.6）	4（2.6）	0	0

表 36　重篤な ILD 等の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
死亡に至った ILD	0	0	0	0
重篤な ILD	4（2.6）	4（2.6）	0	0
投与中止に至った ILD*	4（2.6）	4（2.6）	0	0
休薬又は投与中断に至った ILD*	0	0	0	0
減量に至った ILD*	0	0	0	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験 [47)] において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD の発現が認められた患者（本薬/CP 又は本薬単独投与例）の詳細は表 37 のとおりであった。

表 37　本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が発現した患者一覧（本薬/CP 又は本薬単独投与例）

試験名	年齢	性別	人種	併用薬	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
PAPILLON	7[redacted]	女性	外国人	CP	肺臓炎	3	98	44	投与中止	回復
	6[redacted]	男性	外国人	CP	肺臓炎	3	160	14	投与中止	回復
	8[redacted]	男性	日本人	CP	肺臓炎	3	14	10	投与中止	軽快
					肺臓炎	2	23	63	該当なし	回復
	5[redacted]	男性	外国人	CP	肺臓炎	3	189	9	投与中止	軽快
					肺臓炎	2	197	180	該当なし	回復
EDI1001	6[redacted]	男性	外国人	なし	肺臓炎	1	57	30	該当なし	回復
	6[redacted]	女性	外国人	なし	肺臓炎	2	73	57	投与中止	回復
	7[redacted]	男性	外国人	なし	間質性肺疾患	2	57	不明	休薬又は投与中断	未回復
	7[redacted]	女性	外国人	なし	肺臓炎	3	95	14	投与中止	回復
MARIPOSA-2	6[redacted]	女性	外国人	CP	間質性肺疾患	3	39	14	投与中止	回復
	8[redacted]	男性	外国人	CP	肺臓炎	2	215	26	投与中止	未回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験における ILD の発現例は限られているものの、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が複数認められていること、ILD は他の EGFR 又は MET を標的とする薬剤において既知のリスクであること等を踏まえると、本薬の投与に際しては ILD

の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況、対処法等について、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.3.3　皮膚障害（爪囲炎を含む）

申請者は、本薬投与による皮膚障害（爪囲炎を含む）について、以下のように説明している。

皮膚障害（爪囲炎を含む）として、MedDRA SOC の「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象及び MedDRA PT の「爪囲炎」に該当する事象を集計した。

PAPILLON 試験における皮膚障害（爪囲炎を含む）の発現状況は表 38 及び表 39 のとおりであった。PAPILLON 試験の本薬/CP 群における皮膚障害（爪囲炎を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 12（2、572）であった。

表 38　皮膚障害（爪囲炎を含む）の発現状況*1（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害（爪囲炎を含む）*2	142（94.0）	36（23.8）	53（34.2）	0
爪囲炎	85（56.3）	10（6.6）	0	0
発疹	81（53.6）	17（11.3）	12（7.7）	0
ざ瘡様皮膚炎	47（31.1）	6（4.0）	5（3.2）	0
皮膚乾燥	16（10.6）	0	6（3.9）	0
脱毛症	13（8.6）	0	8（5.2）	0
皮膚潰瘍	10（6.6）	2（1.3）	1（0.6）	0
そう痒症	10（6.6）	0	12（7.7）	0
皮膚炎	6（4.0）	1（0.7）	3（1.9）	0
皮膚亀裂	6（4.0）	0	1（0.6）	0
ざ瘡	5（3.3）	0	0	0
爪の障害	4（2.6）	0	3（1.9）	0
斑状丘疹状皮疹	4（2.6）	0	2（1.3）	0
陰茎潰瘍形成	3（2.0）	1（0.7）	0	0
脂漏性皮膚炎	3（2.0）	1（0.7）	0	0
皮膚色素過剰	3（2.0）	0	2（1.3）	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3（2.0）	0	1（0.6）	0
陥入爪	3（2.0）	0	0	0
紅斑	1（0.7）	0	8（5.2）	0

*1：いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計、

表 39　重篤な皮膚障害（爪囲炎を含む）等の発現状況*1（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）	
	本薬/CP 群 151 例	CP 群 155 例
死亡に至った皮膚障害（爪囲炎を含む）	0	0
重篤な皮膚障害（爪囲炎を含む）	5（3.3）	0
ざ瘡様皮膚炎	2（1.3）	0
発疹	2（1.3）	0
投与中止に至った皮膚障害（爪囲炎を含む）*2	6（4.0）	1（0.6）
ざ瘡様皮膚炎	2（1.3）	0
発疹	2（1.3）	1（0.6）
皮膚潰瘍	2（1.3）	0
休薬又は投与中断に至った皮膚障害（爪囲炎を含む）*2	46（30.5）	1（0.6）
発疹	18（11.9）	0
爪囲炎	13（8.6）	0
ざ瘡様皮膚炎	8（5.3）	0
皮膚潰瘍	5（3.3）	0
皮膚乾燥	2（1.3）	0
陰茎潰瘍形成	2（1.3）	0
斑状丘疹状皮疹	2（1.3）	0
減量に至った皮膚障害（爪囲炎を含む）*2	33（21.9）	0
発疹	14（9.3）	0
爪囲炎	12（7.9）	0
ざ瘡様皮膚炎	7（4.6）	0
皮膚潰瘍	3（2.0）	0

*1：いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を記載した、*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験[47)]において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害（爪囲炎を含む）の発現が認められた患者の詳細は表 40 のとおりであった。

表 40　本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害（爪囲炎を含む）が発現した患者一覧（本薬/CP 又は本薬単独投与例）

試験名	年齢	性別	併用薬	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
PAPILLON	5[redacted]	男性	CP	ざ瘡様皮膚炎	1	16	138	変更なし	未回復
	5[redacted]	男性	CP	発疹	3	118	10	休薬又は投与中断	軽快
				発疹	2	127	9	休薬又は投与中断	回復
	5[redacted]	女性	CP	発疹	2	351	7	休薬又は投与中断	軽快
	6[redacted]	女性	CP	斑状丘疹状皮疹	2	14	198	休薬又は投与中断	軽快
	4[redacted]	女性	CP	ざ瘡様皮膚炎	3	57	36	投与中止	軽快
EDI1001	5[redacted]	男性	なし	ざ瘡様皮膚炎	3	184	19	休薬又は投与中断	回復
				ざ瘡様皮膚炎	3	251	10	休薬又は投与中断	回復
	6[redacted]	女性	なし	発疹	3	37	3	休薬又は投与中断	後遺症あり
				中毒性表皮壊死融解症	3	48	60	投与中止	回復
	5[redacted]	男性	なし	発疹	3	232	8	休薬又は投与中断	回復

PAPILLON 試験では、皮膚障害（爪囲炎を含む）に対する予防として、日光への曝露を避けること、帽子やサングラスの着用、SPF30 以上の酸化亜鉛又は二酸化チタンを含むサンスクリーンの使用、アルコール非含有のクリーム等による保湿が推奨された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験において CP 群と比較して本薬/CP 群で皮膚障害の発現割合が高かったこと、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない中毒性表皮壊死融解症

を含む重篤な皮膚障害が複数認められていること、本薬投与による皮膚障害の影響が考えられる重篤な感染症が複数認められていること（7.R.3.7 参照）、他の EGFR を標的とする薬剤において皮膚障害は既知のリスクであること等を踏まえると、本薬の投与に際しては皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況（本薬投与による皮膚障害の影響が考えられる重篤な感染症を含む）、対処法等について、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.3.4　静脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による静脈血栓塞栓症について、以下のように説明している。

静脈血栓塞栓症として、MedDRA SMQ の「静脈の塞栓および血栓（狭域）」に該当する事象並びに MedDRA PT の「血栓症」及び「塞栓症」に該当する事象を集計した。

PAPILLON 試験における静脈血栓塞栓症の発現状況は表 41 及び表 42 のとおりであった。PAPILLON 試験の本薬/CP 群における静脈血栓塞栓症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 112（6、535）であった。

表 41　静脈血栓塞栓症の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症*	24（15.9）	5（3.3）	14（9.0）	6（3.9）
肺塞栓症	12（7.9）	5（3.3）	7（4.5）	6（3.9）
網膜静脈閉塞	0	0	1（0.6）	0
深部静脈血栓症	10（6.6）	0	3（1.9）	0
塞栓症	1（0.7）	0	1（0.6）	0
上大静脈症候群	0	0	1（0.6）	0
血栓性静脈炎	0	0	1（0.6）	0
血栓症	1（0.7）	0	0	0
四肢静脈血栓症	2（1.3）	0	1（0.6）	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 42　重篤な静脈血栓塞栓症等の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）	
	本薬/CP 群 151 例	CP 群 155 例
死亡に至った静脈血栓塞栓症	0	0
重篤な静脈血栓塞栓症	4（2.6）	4（2.6）
肺塞栓症	4（2.6）	4（2.6）
投与中止に至った静脈血栓塞栓症*	0	1（0.6）
肺塞栓症	0	1（0.6）
休薬又は投与中断に至った静脈血栓塞栓症*	5（3.3）	1（0.6）
肺塞栓症	4（2.6）	1（0.6）
深部静脈血栓症	1（0.7）	0
減量に至った静脈血栓塞栓症*	1（0.7）	0
肺塞栓症	1（0.7）	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験[47)]において、本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症の発現が認められた患者の詳細は表 43 のとおりであった。

表 43　本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
PAPILLON	6[redacted]	男性	CP	肺塞栓症	2	160	14	休薬又は投与中断	回復
	3[redacted]	男性	CP	肺塞栓症	3	6	6	休薬又は投与中断	回復
EDI1001	7[redacted]	女性	なし	肺塞栓症	3	95	14	投与中止	回復
	6[redacted]	男性	lazertinib	肺塞栓症	3	483	16	休薬又は投与中断	回復
	5[redacted]	男性	lazertinib	肺塞栓症	3	209	14	投与中止	軽快
CHRYSALIS-2	6[redacted]	男性	lazertinib	肺塞栓症	3	42	9	休薬又は投与中断	回復
	6[redacted]	男性	lazertinib	肺塞栓症	3	25	5	休薬又は投与中断	軽快
				肺塞栓症	2	29	不明	変更なし	未回復
	6[redacted]	男性	lazertinib	深部静脈血栓症	2	215	53	休薬又は投与中断	回復
	5[redacted]	男性	lazertinib	塞栓症	3	58	7	変更なし	軽快
	8[redacted]	女性	lazertinib	肺塞栓症	3	96	20	変更なし	未回復
	7[redacted]	男性	lazertinib	肺塞栓症	2	56	不明	休薬又は投与中断	未回復
MARIPOSA-2	4[redacted]	女性	CP	深部静脈血栓症	2	71	不明	休薬又は投与中断	未回復
				肺塞栓症	3	72	7	休薬又は投与中断	回復
	7[redacted]	女性	CP	肺塞栓症	3	169	8	休薬又は投与中断	後遺症あり
	6[redacted]	男性	CP	肺塞栓症	3	90	9	変更なし	軽快
				深部静脈血栓症	3	97	2	変更なし	軽快
MARIPOSA	6[redacted]	男性	lazertinib	肺塞栓症	3	112	19	投与中止	軽快
	6[redacted]	女性	lazertinib	肺塞栓症	4	217	10	休薬又は投与中断	軽快
	6[redacted]	男性	lazertinib	肺塞栓症	3	43	7	変更なし	軽快
	7[redacted]	女性	lazertinib	深部静脈血栓症	2	30	3	休薬又は投与中断	未回復
				深部静脈血栓症	3	33	10	休薬又は投与中断	軽快
	3[redacted]	女性	lazertinib	静脈血栓症	3	631	5	変更なし	回復
	6[redacted]	女性	lazertinib	深部静脈血栓症	2	44	29	休薬又は投与中断	回復
				四肢静脈血栓症	2	674	4	変更なし	軽快
	5[redacted]	男性	lazertinib	肺塞栓症	2	450	6	変更なし	回復
	7[redacted]	女性	lazertinib	深部静脈血栓症	3	320	6	休薬又は投与中断	回復
	8[redacted]	女性	lazertinib	肺塞栓症	3	175	8	休薬又は投与中断	後遺症あり
	6[redacted]	女性	lazertinib	肺塞栓症	3	95	9	休薬又は投与中断	軽快
				静脈血栓症	2	128	7	変更なし	軽快
	5[redacted]	女性	lazertinib	肺塞栓症	3	54	11	休薬又は投与中断	軽快
	8[redacted]	女性	lazertinib	肺塞栓症	3	283	13	休薬又は投与中断	軽快
	4[redacted]	女性	lazertinib	肺塞栓症	3	332	5	休薬又は投与中断	軽快
	6[redacted]	女性	lazertinib	肺塞栓症	3	12	不明	変更なし	未回復
	5[redacted]	女性	lazertinib	深部静脈血栓症	3	61	9	休薬又は投与中断	軽快
				深部静脈血栓症	2	70	不明	変更なし	未回復
	6[redacted]	男性	lazertinib	肺塞栓症	3	335	17	休薬又は投与中断	軽快
	5[redacted]	女性	lazertinib	肺塞栓症	3	112	22	休薬又は投与中断	回復
				深部静脈血栓症	2	134	不明	休薬又は投与中断	未回復
	6[redacted]	男性	lazertinib	肺塞栓症	2	70	45	変更なし	回復
	5[redacted]	女性	lazertinib	頚静脈血栓症	2	148	2	変更なし	回復
	6[redacted]	女性	lazertinib	肺塞栓症	3	301	不明	変更なし	未回復
	7[redacted]	女性	lazertinib	静脈塞栓症	3	43	5	休薬又は投与中断	回復
	5[redacted]	女性	lazertinib	四肢静脈血栓症	2	75	不明	変更なし	未回復
	7[redacted]	男性	lazertinib	肺塞栓症	3	51	90	休薬又は投与中断	回復
	7[redacted]	男性	lazertinib	四肢静脈血栓症	3	260	28	休薬又は投与中断	軽快
				四肢静脈血栓症	2	287	51	休薬又は投与中断	軽快
				四肢静脈血栓症	1	337	不明	変更なし	未回復
	7[redacted]	男性	lazertinib	肺塞栓症	3	96	11	投与中止	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験の本薬/CP 群と CP 群との間で重篤な静脈血栓塞栓症の発現割合に明確な差異は認められなかったこと等を踏まえると、本薬投与による重篤な静脈血栓塞栓症の発現リスクについて現時点において明確に結論付けることは困難である。しかしながら、静脈血栓塞栓症が発現した場合には重大な転帰に至る可能性があり、下記の点等を考慮すると、臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現状況、対処法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とともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

- PAPILLON 試験における全 Grade の静脈血栓塞栓症の発現割合は CP 群と比較して本薬/CP 群で高かったこと
- PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験において多くは併用薬との因果関係も否定されていないものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が一定数集積していること
- 他の EGFR を標的とする薬剤においても発現が報告されていること

7.R.3.5　体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）

申請者は、本薬投与による体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）について、以下のように説明している。

体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）として、MedDRA HLT の「全体液量増加」に該当する事象並びに MedDRA PT の「低アルブミン血症」、「血中アルブミン減少」、「浮腫」、「胸水」、「心嚢液貯留」及び「腹水」に該当する事象を集計した。

PAPILLON 試験における体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）の発現状況は表 44 及び表 45 のとおりであった。PAPILLON 試験の本薬/CP 群における体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 50.5（1、526）であった。

表 44　体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）*	94（62.3）	9（6.0）	39（25.2）	7（4.5）
低アルブミン血症	62（41.1）	6（4.0）	15（9.7）	0
末梢性浮腫	45（29.8）	2（1.3）	16（10.3）	0
浮腫	10（6.6）	0	2（1.3）	0
胸水	5（3.3）	1（0.7）	8（5.2）	6（3.9）
限局性浮腫	2（1.3）	0	3（1.9）	0
腹水	1（0.7）	0	1（0.6）	1（0.6）
全身性浮腫	1（0.7）	0	0	0
心嚢液貯留	0	0	1（0.6）	1（0.6）

*：集計対象とされた事象の合計

表 45　重篤な体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）等の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）	
	本薬/CP 群 151 例	CP 群 155 例
死亡に至った体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）	0	0
重篤な体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）	1（0.7）	6（3.9）
胸水	1（0.7）	5（3.2）
心嚢液貯留	0	1（0.6）
腹水	0	1（0.6）
投与中止に至った体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）*	0	1（0.6）
末梢性浮腫	0	1（0.6）
休薬又は投与中断に至った体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）*	12（7.9）	2（1.3）
末梢性浮腫	6（4.0）	0
低アルブミン血症	5（3.3）	0
胸水	2（1.3）	2（1.3）
心嚢液貯留	0	1（0.6）
減量に至った体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）*	5（3.3）	1（0.6）
末梢性浮腫	3（2.0）	0
低アルブミン血症	2（1.3）	0
浮腫	0	1（0.6）

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験[47)]において、本薬との因果関係が否定できない重篤な体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）の発現が認められた患者の詳細は表 46 のとおりであった。

表 46　本薬との因果関係が否定できない重篤な体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
CHRYSALIS-2	7[redacted]	女性	lazertinib	末梢性浮腫	3	127	11	休薬又は投与中断	回復
	5[redacted]	男性	lazertinib	低アルブミン血症	3	60	37	該当なし	回復
	7[redacted]	男性	lazertinib	末梢性浮腫	3	156	15	休薬又は投与中断	軽快
	8[redacted]	女性	lazertinib	末梢性浮腫	3	32	13	休薬又は投与中断	回復
	7[redacted]	女性	lazertinib	末梢性浮腫	3	97	10	休薬又は投与中断	軽快
MARIPOSA	6[redacted]	女性	lazertinib	胸水	2	162	不明	変更なし	未回復
	8[redacted]	女性	lazertinib	浮腫	3	464	12	休薬又は投与中断	軽快
	5[redacted]	男性	lazertinib	低アルブミン血症	2	83	85	変更なし	軽快
	7[redacted]	男性	lazertinib	末梢性浮腫	2	30	3	変更なし	回復
	7[redacted]	男性	lazertinib	末梢性浮腫	3	43	13	休薬又は投与中断	回復
	6[redacted]	男性	lazertinib	低アルブミン血症	2	28	21	休薬又は投与中断	軽快
	6[redacted]	男性	lazertinib	全身性浮腫	3	176	7	休薬又は投与中断	軽快
				全身性浮腫	2	182	44	休薬又は投与中断	回復
	5[redacted]	女性	lazertinib	低アルブミン血症	2	42	7	変更なし	軽快
				心嚢液貯留	2	56	36	変更なし	回復
				胸水	2	56	36	投与中止	回復
	7[redacted]	男性	lazertinib	低アルブミン血症	2	42	19	変更なし	軽快
				低アルブミン血症	1	60	25	変更なし	未回復
				低アルブミン血症	2	84	57	休薬又は投与中断	軽快
				低アルブミン血症	1	140	134	減量	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験の本薬/CP 群と CP 群との間で重篤な体液貯留の発現割合に明確な差異は認められなかったこと、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験において認められた本薬との因果関係が否定できない重篤な体液貯留の大部分は末梢性浮腫や低アルブミン血症であり、本薬を継続した状況で回復又は軽快した症例も含まれること等を踏まえると、本薬投与による重篤な体液貯留の発現リスクについて現時

点において明確に結論付けることは困難である。しかしながら、PAPILLON 試験における全 Grade の体液貯留の発現割合は CP 群と比較して本薬/CP 群で高かったこと、体液貯留は他の MET を標的とする薬剤において既知のリスクであること等を考慮すると、臨床試験における体液貯留の発現状況について添付文書等を用いて医療現場に情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.6　下痢

申請者は、本薬投与による下痢について、以下のように説明している。

下痢として、MedDRA PT の「下痢」に該当する事象を集計した。

PAPILLON 試験における下痢の発現状況は表 47 及び表 48 のとおりであった。PAPILLON 試験の本薬/CP 群における下痢の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 9（2、428）であった。

表 47　下痢の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	31（20.5）	5（3.3）	20（12.9）	2（1.3）

表 48　重篤な下痢等の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRAver.25.0）	例数（%）	
	本薬/CP 群 151 例	CP 群 155 例
死亡に至った下痢	0	0
重篤な下痢	2（1.3）	1（0.6）
投与中止に至った下痢*	0	0
休薬又は投与中断に至った下痢*	3（2.0）	1（0.6）
減量に至った下痢*	1（0.7）	1（0.6）

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験[47)]において、本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢の発現が認められた患者の詳細は表 49 のとおりであった。

表 49　本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
PAPILLON	7[redacted]	男性	CP	下痢	3	48	28	休薬又は投与中断	回復
EDI1001	7[redacted]	女性	なし	下痢	3	47	不明	休薬又は投与中断	未回復
	7[redacted]	女性	なし	下痢	3	408	15	休薬又は投与中断	回復
	6[redacted]	男性	CP	下痢	3	43	24	投与中止	回復
CHRYSALIS-2	7[redacted]	女性	lazertinib	下痢	3	260	7	投与中止	回復
MARIPOSA-2	6[redacted]	男性	CP	下痢	3	55	10	変更なし	回復
MARIPOSA	6[redacted]	男性	lazertinib	下痢	3	12	5	変更なし	回復
				下痢	3	27	4	休薬又は投与中断	軽快
	6[redacted]	女性	lazertinib	下痢	3	147	18	休薬又は投与中断	回復
	8[redacted]	女性	lazertinib	下痢	3	72	2	変更なし	回復
				下痢	3	87	5	投与中止	回復
	7[redacted]	女性	lazertinib	下痢	3	23	13	減量	軽快

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験の本薬/CP 群と CP 群との間で重篤な下痢の発現割合に明確な差異は認められなかったこと、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験において認められた本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢の多くは併用薬との因果関係も否定されていないこと等を踏まえると、本薬投与による重篤な下痢の発現リスクについて現時点において明確に結論付けることは困難である。しかしながら、PAPILLON 試験における全 Grade の下痢の発現割合は CP 群と比較して本薬/CP 群で高かったこと、下痢は他の EGFR を標的とする薬剤において既知のリスクであること等を考慮すると、臨床試験における下痢の発現状況について添付文書等を用いて医療現場に情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.7　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「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計した。

PAPILLON 試験における感染症の発現状況は表 50 及び表 51 のとおりであった。PAPILLON 試験の本薬/CP 群における感染症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 53（3、521）であった。

表 50　感染症の発現状況[*1]（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症[*2]	120（79.5）	31（20.5）	65（41.9）	11（7.1）
爪囲炎	85（56.3）	10（6.6）	0	0
COVID-19	36（23.8）	3（2.0）	21（13.5）	1（0.6）
肺炎	17（11.3）	7（4.6）	10（6.5）	3（1.9）
結膜炎	9（6.0）	0	7（4.5）	0
上気道感染	9（6.0）	0	6（3.9）	0
帯状疱疹	7（4.6）	0	4（2.6）	0
膿疱性皮疹	6（4.0）	4（2.6）	0	0
尿路感染	6（4.0）	1（0.7）	8（5.2）	1（0.6）
蜂巣炎	5（3.3）	2（1.3）	3（1.9）	1（0.6）
毛包炎	5（3.3）	1（0.7）	1（0.6）	0
COVID-19 の疑い	5（3.3）	0	1（0.6）	0
皮膚感染	4（2.6）	3（2.0）	0	0
口腔カンジダ症	4（2.6）	0	2（1.3）	0
足部白癬	4（2.6）	0	0	0
中耳炎	4（2.6）	0	0	0
感染	3（2.0）	1（0.7）	1（0.6）	0
外耳炎	3（2.0）	0	0	0
COVID-19 肺炎	2（1.3）	1（0.7）	0	0
カンジダ感染	2（1.3）	0	0	0
敗血症	1（0.7）	1（0.7）	2（1.3）	1（0.6）
無症候性 COVID-19	1（0.7）	0	2（1.3）	0
胃腸炎	0	0	2（1.3）	0
ヘルペスウイルス感染	2（1.3）	0	0	0
麦粒腫	2（1.3）	0	1（0.6）	0
上咽頭炎	2（1.3）	0	3（1.9）	0
耳下腺炎	2（1.3）	0	0	0
歯周炎	2（1.3）	0	2（1.3）	0
細菌性肺炎	2（1.3）	0	0	0
膿疱	2（1.3）	0	0	0
気道感染	2（1.3）	0	2（1.3）	0
鼻炎	1（0.7）	0	2（1.3）	0
唾液腺炎	2（1.3）	0	0	0
副鼻腔炎	2（1.3）	0	1（0.6）	0

*1：いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計

表 51　重篤な感染症等の発現状況（PAPILLON 試験）

PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%）	
	本薬/CP 群 151 例	CP 群 155 例
死亡に至った感染症	4（2.6）	1（0.6）
敗血症	1（0.7）	1（0.6）
COVID-19	1（0.7）	0
COVID-19 肺炎	1（0.7）	0
肺炎	1（0.7）	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症	2（1.3）	1（0.6）
敗血症	1（0.7）	1（0.6）
COVID-19 肺炎	1（0.7）	0
重篤な感染症	18（11.9）	10（6.5）
肺炎	6（4.0）	4（2.6）
COVID-19	3（2.0）	1（0.6）
蜂巣炎	2（1.3）	1（0.6）
膿疱性皮疹	2（1.3）	0
皮膚感染	2（1.3）	0
術後創感染	1（0.7）	1（0.6）
敗血症	1（0.7）	1（0.6）
COVID-19 肺炎	1（0.7）	0
感染	1（0.7）	0
ウイルス性肺炎	1（0.7）	0
虫垂炎	0	1（0.6）
感染性小腸結腸炎	0	1（0.6）
治験薬との因果関係が否定できない重篤な感染症	9（6.0）	4（2.6）
肺炎	2（1.3）	1（0.6）
膿疱性皮疹	2（1.3）	0
皮膚感染	2（1.3）	0
蜂巣炎	1（0.7）	1（0.6）
敗血症	1（0.7）	1（0.6）
術後創感染	1（0.7）	0
COVID-19 肺炎	1（0.7）	0
感染	1（0.7）	0
投与中止に至った感染症[*1、2]	8（5.3）	2（1.3）
肺炎	2（1.3）	0
皮膚感染	2（1.3）	0
休薬又は投与中断に至った感染症[*1、2]	40（26.5）	21（13.5）
爪囲炎	13（8.6）	0
COVID-19	12（7.9）	12（7.7）
肺炎	6（4.0）	2（1.3）
蜂巣炎	3（2.0）	1（0.6）
膿疱性皮疹	2（1.3）	0
気道感染	2（1.3）	1（0.6）
皮膚感染	2（1.3）	0
減量に至った感染症[*1、2]	20（13.2）	4（2.6）
爪囲炎	12（7.9）	0
膿疱性皮疹	5（3.3）	0
毛包炎	2（1.3）	0
尿路感染	0	2（1.3）

*1：いずれかの群で 2 例以上に認められた感染症を記載した、*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験[47)]において、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症の発現が認められた患者の詳細は表 52 のとおりであった。

表 52　本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
PAPILLON	4[redacted]	男性	CP	術後創感染	3	30	5	減量	回復
	7[redacted]	女性	CP	蜂巣炎	3	411	3	減量	回復
				蜂巣炎	3	438	6	休薬又は投与中断	軽快
	5[redacted]	女性	CP	膿疱性皮疹	3	16	9	減量	軽快
	6[redacted]	男性	CP	肺炎	3	147	36	変更なし	回復
	3[redacted]	男性	CP	膿疱性皮疹	3	241	5	該当なし	後遺症あり
EDI1001	6[redacted]	男性	なし	感染性皮膚嚢腫	3	70	3	変更なし	回復
	5[redacted]	女性	なし	蜂巣炎	2	105	11	休薬又は投与中断	回復
	7[redacted]	女性	なし	膿痂疹	3	102	不明	休薬又は投与中断	未回復
	6[redacted]	女性	CP	蜂巣炎	3	136	7	休薬又は投与中断	軽快
CHRYSALIS-2	6[redacted]	女性	lazertinib	皮膚感染	3	500	17	休薬又は投与中断	軽快
	5[redacted]	女性	lazertinib	涙嚢炎	3	419	1	変更なし	軽快
				涙嚢炎	2	419	96	変更なし	回復
	7[redacted]	女性	lazertinib	爪囲炎	2	26	不明	変更なし	未回復
	6[redacted]	女性	lazertinib	皮膚感染	3	104	12	休薬又は投与中断	軽快
	5[redacted]	男性	lazertinib	爪囲炎	3	84	15	休薬又は投与中断	回復
	5[redacted]	女性	lazertinib	毛包炎	3	72	29	休薬又は投与中断	軽快
	6[redacted]	女性	lazertinib	爪囲炎	2	352	110	休薬又は投与中断	未回復
	6[redacted]	女性	lazertinib	サイトメガロウイルス性肺炎	3	122	24	休薬又は投与中断	軽快
	3[redacted]	男性	lazertinib	肺炎	3	38	20	変更なし	軽快
MARIPOSA-2	6[redacted]	女性	CP	軟部組織感染	3	322	11	変更なし	軽快
	5[redacted]	男性	CP	皮膚感染	2	23	24	変更なし	回復
	5[redacted]	女性	CP	ヘルペスウイルス感染	3	116	9	減量	軽快
	7[redacted]	女性	CP	皮膚感染	3	73	9	変更なし	回復
MARIPOSA	6[redacted]	女性	lazertinib	皮下組織膿瘍	3	372	21	休薬又は投与中断	回復
	6[redacted]	女性	lazertinib	膿疱	2	77	5	変更なし	軽快
	6[redacted]	女性	lazertinib	アクロモバクター感染	3	223	9	休薬又は投与中断	軽快
	4[redacted]	男性	lazertinib	感染性皮膚炎	3	104	35	休薬又は投与中断	軽快
	3[redacted]	男性	lazertinib	敗血症	3	212	3	変更なし	回復
	5[redacted]	女性	lazertinib	感染性皮膚炎	3	51	41	投与中止	回復
	8[redacted]	女性	lazertinib	敗血症	3	50	8	投与中止	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験において CP 群と比較して本薬/CP 群で感染症の発現割合が高く、また、皮膚障害（7.R.3.3 参照）として検討した MedDRA PT「爪囲炎」を除いて集計した感染症の発現割合も CP 群と比較して本薬/CP 群で高かった[48)]ものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症の多くは本薬投与による皮膚障害や原疾患の影響が考えられる事象であった。また、PAPILLON 試験以外の本薬の臨床試験において認められた本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症についても、多くは上記の影響が考えられることに加えて、併用薬との因果関係も否定されていないこと等を踏まえると、本薬投与による感染症の発現リスクについて現時点において明確に結論付けることは困難である。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情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。ただし、本薬投与による皮膚障害の影響が考えられる重篤な感染症については、本薬投与による皮膚障害（7.R.3.3 参照）と合わせて注意喚起する必要があると判断した。

48) 本薬/CP 群及び CP 群でそれぞれ、全 Grade は 67.5%（102/151 例）及び 41.9%（65/155 例）、Grade 3 以上は 15.9%（24/151 例）及び 7.1%（11/155 例）であった。

7.R.3.8　心臓障害

申請者は、本薬投与による心臓障害について、以下のように説明している。

心臓障害として、MedDRA SOC の「心臓障害」に該当する事象を集計した。

PAPILLON 試験における心臓障害の発現状況は表 53 及び表 54 のとおりであった。PAPILLON 試験の本薬/CP 群における心臓障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 25（2、515）であった。

表 53　心臓障害の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害*	19（12.6）	1（0.7）	9（5.8）	2（1.3）
洞性頻脈	5（3.3）	0	2（1.3）	0
動悸	5（3.3）	0	1（0.6）	0
頻脈	3（2.0）	0	0	0
不整脈	2（1.3）	0	0	0
上室性期外収縮	2（1.3）	0	0	0
心肺停止	1（0.7）	1（0.7）	0	0
心房細動	1（0.7）	0	1（0.6）	0
心房頻脈	1（0.7）	0	0	0
心アミロイドーシス	1（0.7）	0	0	0
慢性左室不全	1（0.7）	0	0	0
右室機能不全	1（0.7）	0	0	0
洞性徐脈	1（0.7）	0	0	0
上室性頻脈	1（0.7）	0	0	0
心室性期外収縮	1（0.7）	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1（0.6）	1（0.6）
心嚢液貯留	0	0	1（0.6）	1（0.6）
第一度房室ブロック	0	0	1（0.6）	0
心不全	0	0	1（0.6）	0
期外収縮	0	0	1（0.6）	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 54　重篤な心臓障害等の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）	
	本薬/CP 群 151 例	CP 群 155 例
死亡に至った心臓障害	1（0.7）	1（0.6）
心肺停止	1（0.7）	0
急性心筋梗塞	0	1（0.6）
重篤な心臓障害	1（0.7）	2（1.3）
心肺停止	1（0.7）	0
急性心筋梗塞	0	1（0.6）
心嚢液貯留	0	1（0.6）
投与中止に至った心臓障害*	0	1（0.6）
急性心筋梗塞	0	1（0.6）
休薬又は投与中断に至った心臓障害*	1（0.7）	1（0.6）
右室機能不全	1（0.7）	0
心嚢液貯留	0	1（0.6）
減量に至った心臓障害*	0	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験[47)]において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害の発現が認められた患者の詳細は表 55 のとおりであった。

表 55　本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
PAPILLON	3[redacted]	女性	CP	心肺停止	5	26	1	変更なし	死亡
EDI1001	7[redacted]	女性	なし	心房粗動	3	7	5	休薬又は投与中断	回復
CHRYSALIS-2	8[redacted]	女性	lazertinib	心筋梗塞	3	6	10	投与中止	軽快
MARIPOSA-2	4[redacted]	女性	CP	心室細動	5	357	1	投与中止	死亡
MARIPOSA	8[redacted]	女性	lazertinib	心筋梗塞	5	524	1	投与中止	死亡
	6[redacted]	女性	lazertinib	心筋梗塞	3	285	5	変更なし	未回復
				冠動脈疾患	4	286	4	投与中止	未回復
				冠動脈疾患	5	289	1	投与中止	死亡
				心筋梗塞	5	289	1	投与中止	死亡
	5[redacted]	女性	lazertinib	心嚢液貯留	2	56	36	変更なし	回復
	7[redacted]	男性	lazertinib	心不全	4	78	不明	投与中止	未回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験において全 Grade の心臓障害の発現割合は CP 群と比較して本薬/CP 群で高かったものの、重篤な心臓障害等の発現割合に明確な差異は認められなかったこと、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験において認められた本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害の多くは併用薬との因果関係も否定されていないことに加えて、合併症の影響が考えられる症例も含まれること等を踏まえると、本薬投与による心臓障害の発現リスクについて現時点において明確に結論付けることは困難である。したがって、臨床試験における心臓障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した（心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症については 7.R.3.4 も参照）。

7.R.3.9　肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA Sub-SMQ の「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸（広域）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害（広域）」、「非感染性肝炎（広域）」及び「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状（広域）」に該当する事象を集計した。

PAPILLON 試験における肝機能障害の発現状況は表 56 及び表 57 のとおりであった。PAPILLON 試験の本薬/CP 群における肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 15（1、536）であった。

表 56　肝機能障害の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	97（64.2）	14（9.3）	83（53.5）	9（5.8）
低アルブミン血症	62（41.1）	6（4.0）	15（9.7）	0
ALT 増加	50（33.1）	6（4.0）	56（36.1）	2（1.3）
AST 増加	47（31.1）	1（0.7）	51（32.9）	1（0.6）
GGT 増加	21（13.9）	4（2.6）	26（16.8）	6（3.9）
血中 ALP 増加	19（12.6）	1（0.7）	12（7.7）	0
高ビリルビン血症	15（9.9）	1（0.7）	6（3.9）	0
高トランスアミナーゼ血症	2（1.3）	0	1（0.6）	0
抱合ビリルビン増加	2（1.3）	0	0	0
腹水	1（0.7）	0	1（0.6）	1（0.6）
トランスアミナーゼ上昇	1（0.7）	0	1（0.6）	0
胆汁うっ滞	1（0.7）	0	0	0
肝炎	1（0.7）	0	0	0
肝損傷	1（0.7）	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	2（1.3）	0
肝細胞融解	0	0	1（0.6）	0
肝機能異常	0	0	1（0.6）	0
脂肪肝	0	0	1（0.6）	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	1（0.6）	1（0.6）
肝障害	0	0	1（0.6）	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 57　重篤な肝機能障害等の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）	
	本薬/CP 群 151 例	CP 群 155 例
死亡に至った肝機能機能障害	0	0
重篤な肝機能障害	1（0.7）	3（1.9）
ALT 増加	1（0.7）	1（0.6）
AST 増加	0	1（0.6）
腹水	0	1（0.6）
胆汁うっ滞性黄疸	0	1（0.6）
投与中止に至った肝機能障害*	2（1.3）	0
ALT 増加	1（0.7）	0
AST 増加	1（0.7）	0
GGT 増加	1（0.7）	0
休薬又は投与中断に至った肝機能障害*	13（8.6）	9（5.8）
ALT 増加	6（4.0）	6（3.9）
低アルブミン血症	5（3.3）	0
AST 増加	2（1.3）	5（3.2）
GGT 増加	1（0.7）	1（0.6）
肝炎	1（0.7）	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1（0.6）
胆汁うっ滞性黄疸	0	1（0.6）
減量に至った肝障機能害*	10（6.6）	2（1.3）
ALT 増加	6（4.0）	2（1.3）
AST 増加	4（2.6）	2（1.3）
血中 ALP 増加	2（1.3）	1（0.6）
低アルブミン血症	2（1.3）	0
GGT 増加	1（0.7）	2（1.3）
高ビリルビン血症	1（0.7）	0
肝損傷	1（0.7）	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験[47)]において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の発現が認められた患者の詳細は表 58 のとおりであった。

表 58　本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
PAPILLON	6[redacted]	男性	CP	ALT 増加	3	14	3	減量	軽快
CHRYSALIS-2	5[redacted]	男性	lazertinib	低アルブミン血症	3	60	37	該当なし	回復
MARIPOSA	4[redacted]	男性	lazertinib	ALT 増加	2	8	1	休薬又は投与中断	軽快
	7[redacted]	女性	lazertinib	ALT 増加	2	99	8	変更なし	軽快
	3[redacted]	女性	lazertinib	ALT 増加	2	8	7	休薬又は投与中断	回復
	5[redacted]	男性	lazertinib	低アルブミン血症	2	83	85	変更なし	軽快
				ALT 増加	3	126	4	休薬又は投与中断	軽快
	6[redacted]	男性	lazertinib	低アルブミン血症	2	28	21	休薬又は投与中断	軽快
	4[redacted]	男性	lazertinib	AST 増加	4	239	1	休薬又は投与中断	軽快
	5[redacted]	女性	lazertinib	低アルブミン血症	2	42	7	変更なし	軽快
	7[redacted]	男性	lazertinib	低アルブミン血症	2	42	19	変更なし	軽快
				低アルブミン血症	1	60	25	変更なし	未回復
				低アルブミン血症	2	84	57	休薬又は投与中断	軽快
				低アルブミン血症	1	140	134	減量	回復
	5[redacted]	男性	lazertinib	ALT 増加	3	225	8	休薬又は投与中断	軽快

なお、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験のうち、MARIPOSA 試験における 1 例が Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human

Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の薬剤性肝障害の基準のうち臨床検査値に関する基準を満たしたものの、併用薬の影響も考えられた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験において認められた肝機能障害のうち、低アルブミン血症は CP 群と比較して本薬/CP 群で発現割合が高かったものの、重篤な低アルブミン血症は認められなかったこと、低アルブミン血症は体液貯留（7.R.3.5 参照）等の肝機能障害以外の機序により発現する可能性もあること、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験において認められた本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の多くは併用薬との因果関係も否定されていないこと等を踏まえると、本薬投与による肝機能障害の発現リスクについて現時点において明確に結論付けることは困難である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、特段の注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3.10　骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（狭域）」に該当する事象を集計した。

PAPILLON 試験における骨髄抑制の発現状況は表 59 及び表 60 のとおりであった。PAPILLON 試験の本薬/CP 群における骨髄抑制の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 8（1、392）であった。

表 59　骨髄抑制の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制*	101（66.9）	56（37.1）	89（57.4）	44（28.4）
好中球減少症	89（58.9）	50（33.1）	70（45.2）	35（22.6）
白血球減少症	57（37.7）	17（11.3）	50（32.3）	5（3.2）
血小板減少症	55（36.4）	15（9.9）	46（29.7）	16（10.3）
リンパ球減少症	7（4.6）	4（2.6）	11（7.1）	4（2.6）
発熱性好中球減少症	4（2.6）	4（2.6）	3（1.9）	3（1.9）
リンパ球数減少	3（2.0）	2（1.3）	3（1.9）	0
血小板数減少	2（1.3）	0	0	0
白血球数減少	2（1.3）	0	0	0
汎血球減少症	1（0.7）	1（0.7）	0	0
好中球数減少	1（0.7）	0	1（0.6）	0
骨髄抑制	0	0	1（0.6）	1（0.6）
赤血球減少症	0	0	1（0.6）	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 60　重篤な骨髄抑制等の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）	
	本薬/CP 群 151 例	CP 群 155 例
死亡に至った骨髄抑制	0	0
重篤な骨髄抑制	4（2.6）	7（4.5）
血小板減少症	3（2.0）	5（3.2）
好中球減少症	2（1.3）	0
発熱性好中球減少症	1（0.7）	3（1.9）
白血球減少症	1（0.7）	0
骨髄抑制	0	1（0.6）
投与中止に至った骨髄抑制*	3（2.0）	4（2.6）
好中球減少症	3（2.0）	2（1.3）
血小板減少症	1（0.7）	3（1.9）
休薬又は投与中断に至った骨髄抑制*	32（21.2）	17（11.0）
好中球減少症	25（16.6）	11（7.1）
血小板減少症	9（6.0）	8（5.2）
白血球減少症	6（4.0）	3（1.9）
発熱性好中球減少症	0	1（0.6）
リンパ球数減少	1（0.7）	0
好中球数減少	1（0.7）	0
白血球数減少	1（0.7）	0
減量に至った骨髄抑制*	20（13.2）	21（13.5）
好中球減少症	14（9.3）	8（5.2）
血小板減少症	10（6.6）	13（8.4）
白血球減少症	2（1.3）	5（3.2）
発熱性好中球減少症	2（1.3）	1（0.6）
骨髄抑制	0	1（0.6）

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験[47)]において、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制の発現が認められた患者の詳細は表 61 のとおりであった。

表 61　本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
PAPILLON	5[redacted]	男性	CP	血小板減少症	3	52	10	変更なし	軽快
MARIPOSA-2	6[redacted]	女性	CP	血小板減少症	3	10	3	休薬又は投与中断	軽快
				血小板減少症	4	12	3	休薬又は投与中断	軽快
				血小板減少症	3	14	3	休薬又は投与中断	軽快
				血小板減少症	2	16	3	休薬又は投与中断	軽快
				血小板減少症	1	18	4	休薬又は投与中断	回復
MARIPOSA	6[redacted]	女性	lazertinib	骨髄機能不全	4	112	55	休薬又は投与中断	未回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験において認められた骨髄抑制のうち、好中球減少症、白血球減少症等は CP 群と比較して本薬/CP 群で発現割合が高かったものの、重篤な骨髄抑制の発現割合に明確な差異は認められなかったこと、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験において認められた本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制は限られていることに加えて、いずれも併用薬との因果関係も否定されていないこと等を踏まえると、本薬投与による骨髄抑制の発現リスクについて現時点において明確に結論付けることは困難である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3.12　その他

①　消化管障害（下痢を除く）

申請者は、本薬投与による消化管障害（下痢を除く）について、以下のように説明している。

消化管障害（下痢を除く）として、MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する事象（MedDRA PT の「下痢」を除く）に該当する事象を集計した。

PAPILLON 試験における消化管障害（下痢を除く）の発現状況は表 62 及び表 63 のとおりであった。PAPILLON 試験の本薬/CP 群における消化管障害（下痢を除く）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 5（1、633）であった。

表 62　消化管障害（下痢を除く）の発現状況[*1]（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害（下痢を除く）[*2]	125（82.8）	13（8.6）	108（69.7）	5（3.2）
便秘	60（39.7）	0	47（30.3）	1（0.6）
悪心	55（36.4）	1（0.7）	65（41.9）	0
口内炎	38（25.2）	2（1.3）	9（5.8）	0
嘔吐	32（21.2）	5（3.3）	29（18.7）	1（0.6）
痔核	18（11.9）	2（1.3）	2（1.3）	0
口腔内潰瘍形成	12（7.9）	0	4（2.6）	0
腹痛	11（7.3）	1（0.7）	4（2.6）	0
歯肉出血	8（5.3）	0	2（1.3）	0
腹部膨満	7（4.6）	0	10（6.5）	0
裂肛	7（4.6）	0	1（0.6）	0
口内乾燥	5（3.3）	0	2（1.3）	0
口唇炎	4（2.6）	1（0.7）	0	0
上腹部痛	4（2.6）	0	8（5.2）	0
消化不良	4（2.6）	0	6（3.9）	0
胃食道逆流性疾患	4（2.6）	0	1（0.6）	0
嚥下障害	3（2.0）	0	1（0.6）	0
口角口唇炎	3（2.0）	0	0	0
肛門の炎症	2（1.3）	0	0	0
腹部不快感	1（0.7）	0	2（1.3）	0
おくび	2（1.3）	0	0	0
胃炎	1（0.7）	0	2（1.3）	0
胃腸出血	0	0	2（1.3）	2（1.3）
嚥下痛	2（1.3）	0	0	0
肛門周囲痛	2（1.3）	0	0	0
直腸出血	2（1.3）	0	1（0.6）	0
歯痛	2（1.3）	0	1（0.6）	0

*1：いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計

表 63　重篤な消化管障害（下痢を除く）等の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）	
	本薬/CP 群 151 例	CP 群 155 例
死亡に至った消化管障害（下痢を除く）	0	0
重篤な消化管障害（下痢を除く）	8（5.3）	3（1.9）
嘔吐	3（2.0）	1（0.6）
腹痛	1（0.7）	0
口唇炎	1（0.7）	0
十二指腸炎	1（0.7）	0
腸炎	1（0.7）	0
下部消化管出血	1（0.7）	0
腹水	0	1（0.6）
胃腸出血	0	1（0.6）
投与中止に至った消化管障害（下痢を除く）*	0	0
休薬又は投与中断に至った消化管障害（下痢を除く）*	7（4.6）	1（0.6）
悪心	2（1.3）	1（0.6）
嘔吐	2（1.3）	0
腹痛	1（0.7）	0
十二指腸炎	1（0.7）	0
直腸出血	1（0.7）	0
口内炎	1（0.7）	0
減量に至った消化管障害（下痢を除く）*	6（4.0）	4（2.6）
嘔吐	2（1.3）	1（0.6）
口内炎	2（1.3）	0
口唇炎	1（0.7）	0
腸炎	1（0.7）	0
悪心	1（0.7）	4（2.6）
便秘	0	1（0.6）

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験[47]において、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害（下痢を除く）の発現が認められた患者の詳細は表 64 のとおりであった。

表 64　本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害（下痢を除く）が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
PAPILLON	6■	女性	CP	口唇炎	3	273	7	減量	軽快
	3■	女性	CP	嘔吐	3	24	3	変更なし	回復
	5■	女性	CP	嘔吐	3	8	7	減量	回復
	8■	男性	CP	十二指腸炎	2	6	18	休薬又は投与中断	回復
EDI1001	3■	女性	lazertinib	嘔吐	2	177	4	変更なし	回復
	6■	男性	lazertinib	口内炎	2	12	39	休薬又は投与中断	軽快
	6■	男性	CP	悪心	3	29	15	変更なし	軽快
				悪心	2	44	20	休薬又は投与中断	回復
CHRYSALIS-2	6■	女性	lazertinib	胃穿孔	4	51	120	休薬又は投与中断	未回復
	6■	女性	lazertinib	急性膵炎	4	23	7	変更なし	回復
	4■	男性	lazertinib	悪心	2	9	3	変更なし	軽快
				悪心	1	11	不明	変更なし	未回復
	7■	女性	lazertinib	口内炎	3	40	56	休薬又は投与中断	軽快
	6■	女性	lazertinib	悪心	3	29	6	休薬又は投与中断	軽快
MARIPOSA	6■	女性	lazertinib	胃炎	3	158	不明	変更なし	未回復
	6■	女性	lazertinib	悪心	3	15	7	休薬又は投与中断	回復
	6■	男性	lazertinib	嘔吐	3	162	25	休薬又は投与中断	軽快
				大腸炎	4	171	17	休薬又は投与中断	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験において CP 群と比較して本薬/CP 群で消化管障害（下痢を除く）発現割合が高かったものの、複数例に認められた重篤な消化管障害（下痢を除く）は嘔吐であり、重大な転帰に至る可能性は高くないと考えられる事象であったこと、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験において認められた本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害（下痢を除く）はいずれも併用薬との因果関係も否定されていないこと等を踏まえると、本薬投与による消化管障害（下痢を除く）について、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

② 腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明している。

腎機能障害として、MedDRA SMQ の「急性腎不全（広域）」に該当する事象を集計した。

PAPILLON 試験における腎機能障害の発現状況は表 65 及び表 66 のとおりであった。PAPILLON 試験の本薬/CP 群における腎機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 162（7、541）であった。

表 65　腎機能障害の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害*	21（13.9）	4（2.6）	20（12.9）	0
血中クレアチニン増加	11（7.3）	2（1.3）	15（9.7）	0
血中尿素増加	2（1.3）	0	3（1.9）	0
腎 CrCL 減少	1（0.7）	0	1（0.6）	0
急性腎障害	1（0.7）	1（0.7）	0	0
腎機能障害	4（2.6）	1（0.7）	2（1.3）	0
中毒性腎症	1（0.7）	0	0	0
蛋白尿	2（1.3）	0	0	0
腎不全	2（1.3）	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 66　重篤な腎機能障害等の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）	
	本薬/CP 群 151 例	CP 群 155 例
死亡に至った腎機能障害	0	0
重篤な腎機能障害	2（1.3）	1（0.6）
血中クレアチニン増加	1（0.7）	1（0.6）
急性腎障害	1（0.7）	0
投与中止に至った腎機能障害*	2（1.3）	2（1.3）
中毒性腎症	1（0.7）	0
腎機能障害	1（0.7）	1（0.6）
血中クレアチニン増加	0	1（0.6）
休薬又は投与中断に至った腎機能障害*	2（1.3）	5（3.2）
血中クレアチニン増加	1（0.7）	3（1.9）
腎 CrCL 減少	0	1（0.6）
腎機能障害	1（0.7）	1（0.6）
減量に至った腎機能障害*	2（1.3）	1（0.6）
腎 CrCL 減少	1（0.7）	0
血中クレアチニン増加	0	1（0.6）
腎機能障害	1（0.7）	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験[47)]において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害の発現が認められた患者の詳細は表 67 のとおりであった。

表 67　本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
PAPILLON	6[redacted]	女性	CP	血中クレアチニン増加	3	253	5	変更なし	回復
CHRYSALIS-2	4[redacted]	女性	lazertinib	急性腎障害	3	8	9	休薬又は投与中断	後遺症あり
MARIPOSA-2	5[redacted]	女性	CP	血中クレアチニン増加	3	176	不明	休薬又は投与中断	未回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験の本薬/CP 群と CP 群との間で腎機能障害の発現割合に明確な差異は認められなかったこと、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験において認められた本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害は限られていることに加えて、いずれも併用薬との因果関係も否定されていないこと等を踏まえると、本薬投与による腎機能障害について、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

③　動脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による動脈血栓塞栓症について、以下のように説明している。

動脈血栓塞栓症として、MedDRA SMQ の「動脈の塞栓および血栓（狭域）」に該当する事象を集計した。

PAPILLON 試験における動脈血栓塞栓症の発現状況は表 68 及び表 69 のとおりであった。PAPILLON 試験の本薬/CP 群における動脈血栓塞栓症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 232.5（8、457）であった。

表 68　動脈血栓塞栓症の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRAver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
動脈血栓塞栓症*	2（1.3）	0	3（1.9）	2（1.3）
急性心筋梗塞	0	0	1（0.6）	1（0.6）
ラクナ梗塞	0	0	1（0.6）	1（0.6）
一過性脳虚血発作	1（0.7）	0	0	0
動脈血栓症	0	0	1（0.6）	0
末梢動脈閉塞性疾患	1（0.7）	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 69　重篤な動脈血栓塞栓症等の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRAver.25.0）	例数（%）	
	本薬/CP 群 151 例	CP 群 155 例
死亡に至った動脈血栓塞栓症	0	1（0.6）
急性心筋梗塞	0	1（0.6）
重篤な動脈血栓塞栓症	1（0.7）	2（1.3）
急性心筋梗塞	0	1（0.6）
ラクナ梗塞	0	1（0.6）
一過性脳虚血発作	1（0.7）	0
投与中止に至った動脈血栓塞栓症*	0	1（0.6）
急性心筋梗塞	0	1（0.6）
休薬又は投与中断に至った動脈血栓塞栓症*	1（0.7）	0
一過性脳虚血発作	1（0.7）	0
減量に至った動脈血栓塞栓症*	0	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験[47)]において、本薬との因果関係が否定できない重篤な動脈血栓塞栓症の発現が認められた患者の詳細は表 70 のとおりであった。

表 70　本薬との因果関係が否定できない重篤な動脈血栓塞栓症が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
CHRYSALIS-2	8[redacted]	女性	lazertinib	心筋梗塞	3	6	10	投与中止	軽快
MARIPOSA	8[redacted]	女性	lazertinib	心筋梗塞	5	524	1	投与中止	死亡
	6[redacted]	女性	lazertinib	心筋梗塞	3	285	5	変更なし	未回復
				心筋梗塞	5	289	1	投与中止	死亡

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験の本薬/CP 群と CP 群との間で動脈血栓塞栓症の発現割合に明確な差異は認められなかったこと、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験において認められた本薬との因果関係が否定できない重篤な動脈血栓塞栓症は限られていることに加えて、いずれも併用薬との因果関係も否定されていないこと、合併症等の影響が考えられる症例も含まれること等を踏まえると、本薬投与による動脈血栓塞栓症について、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

④　眼障害

申請者は、本薬投与による眼障害について、以下のように説明している。

眼障害として、MedDRA SOC の「眼障害」に該当する事象を集計した。

PAPILLON 試験における眼障害の発現状況は表 71 及び表 72 のとおりであった。PAPILLON 試験の本薬/CP 群における眼障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 97.5（1、547）であった。

表 71　眼障害の発現状況[*1]（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害[*2]	28（18.5）	0	28（18.1）	0
ドライアイ	7（4.6）	0	5（3.2）	0
眼球乾燥症	4（2.6）	0	2（1.3）	0
流涙増加	3（2.0）	0	8（5.2）	0
眼瞼炎	3（2.0）	0	2（1.3）	0
白内障	3（2.0）	0	1（0.6）	0
結膜出血	3（2.0）	0	0	0
霧視	2（1.3）	0	2（1.3）	0
眼刺激	2（1.3）	0	1（0.6）	0
眼瞼浮腫	2（1.3）	0	1（0.6）	0
視力障害	0	0	3（1.9）	0
アレルギー性結膜炎	0	0	2（1.3）	0

*1：いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計

表 72　重篤な眼障害等の発現状況（PAPILLON 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）	
	本薬/CP 群 151 例	CP 群 155 例
死亡に至った眼障害	0	0
重篤な眼障害	0	0
投与中止に至った眼障害[*]	0	0
休薬又は投与中断に至った眼障害[*]	1（0.7）	0
眼痛	1（0.7）	0
減量に至った眼障害[*]	1（0.7）	2（1.3）
眼瞼浮腫	1（0.7）	0
眼瞼炎	0	1（0.6）
眼窩周囲浮腫	0	1（0.6）

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬若しくは投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験[47)]において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害の発現が認められた患者の詳細は表 73 のとおりであった。

表 73　本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
CHRYSALIS-2	7[redacted]	女性	lazertinib	角膜びらん	3	127	3	休薬又は投与中断	軽快
				角膜びらん	3	179	3	休薬又は投与中断	回復
				角膜びらん	3	277	42	休薬又は投与中断	回復
	7[redacted]	女性	lazertinib	潰瘍性角膜炎	3	72	14	休薬又は投与中断	未回復
MARIPOSA	7[redacted]	男性	lazertinib	角膜炎	3	463	33	休薬又は投与中断	軽快
				巨大乳頭結膜炎	3	485	11	休薬又は投与中断	軽快

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PAPILLON 試験において本薬/CP 群と CP 群との間で眼障害の発現割合に明確な差異は認められなかったこと、PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験において認められた本薬との因果関係が否定できない

重篤な眼障害は限られていることに加えて、多くは併用薬との因果関係も否定されていないこと等を踏まえると、本薬投与による眼障害について、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は下表のように設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項について、本申請後に申請者より下表のように設定する旨が説明された。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
EGFR エクソン 20 挿入変異を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌	• 「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。 • 本薬の術前・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。 • 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR エクソン 20 挿入変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

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、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	• 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、遺伝子変異の種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本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。 • 本薬の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。 • 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

7.R.4.1　本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

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、化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬/CP 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.5.2024）
  - EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者に対する一次治療として本薬/CP 投与が強く推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象とした PAPILLON 試験の結果、本薬/CP 投与の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、本薬/CP 投与は当該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。

また、NSCLC に対する術前・術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術前・術後補助療法としての本薬投与は推奨されないと考える。

加えて、（ｉ）NSCLC 患者のうち *EGFR* 遺伝子変異陽性の患者は、腺癌患者では 10～40%である一方で SQ-NSCLC 患者では極めて稀である旨（N Engl J Med 2008; 359: 1367-80）及び（ii）*EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者のうち EGFRex20 変異陽性の患者は 4～12%である旨（Sci Rep 2021; 11: 18762）が

報告されていることを踏まえると、EGFRex20 変異陽性の SQ-NSCLC 患者は極めて少数と考えられたことから、当該患者は PAPILLON 試験の対象としなかった。EGFRex20 変異陽性の SQ-NSCLC 患者における本薬/CP 投与の有効性を検討することを目的とした臨床試験成績は得られていないものの、国内外の診療ガイドラインにおいて、切除不能な進行・再発の NSCLC に対しては組織型に関わらず、*EGFR* 遺伝子変異の有無に基づき EGFR を標的とする薬剤の投与が推奨されていることを考慮すると、PAPILLON 試験では NSQ-NSCLC 患者が対象とされた旨を添付文書の「臨床成績」の項において情報提供した上で、添付文書の「臨床成績」の項の内容を熟知等して本薬の適応患者を選択する旨を効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することにより、本薬は適切に使用されると考える。

以上より、臨床試験に組み入れられた患者の組織型について添付文書の臨床成績の項において情報提供し、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「EGFR エクソン 20 挿入変異を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌」と設定した。

- 「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。
- 本薬の術前・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。

なお、本邦において、①*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果で既承認の EGFR-TKI 及び②切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果で既承認の ICI と化学療法との併用投与と本薬/CP 投与との使い分けについて、それぞれ以下のように考える。

① EGFR-TKI

国内外の診療ガイドラインにおいて、以下のように記載されていること等を考慮すると、EGFR-TKI より本薬が優先されると考える。

- 国内診療ガイドライン（2023 年版）
  EGFRex20 挿入変異陽性の NSCLC に対しては EGFR-TKI による治療を行わないよう推奨する。
- NCCN ガイドライン（v.5.2024）
  EGFRex20 挿入変異陽性の NSCLC は、p.A763_Y764insFQEA 及び p.A763_Y764insLQEA を除いて EGFR-TKI による治療に抵抗性である。
- ESMO ガイドライン（2023 年版）
  EGFRex20 挿入変異陽性の NSCLC の大部分は、既存の EGFR-TKI に抵抗性である。

② ICI と化学療法の併用

海外診療ガイドラインにおいて、以下のように記載されていること等を考慮すると、ICI と化学療法との併用より本薬が優先されると考える。

- NCCN ガイドライン（v.5.2024）
  EGFRex20 挿入変異陽性の NSCLC に対して、一次治療としての ICI と化学療法の併用は治療選択肢の一つであるものの、本薬/CP 投与がより強く推奨されている。
- ESMO ガイドライン（2023 年版）
  EGFRex20 挿入変異陽性の NSCLC は ICI に対する感受性が限定的である。

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を概ね了承した。ただし、添付文書の「臨床成績」の項の内容を熟知した上で適応患者の選択を行う旨の注意喚起については、注意喚起の意図が明確となるよう「臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について」と追記することが適切と判断した。

以上より、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下記のように整備して設定することが適切と判断した。

＜効能・効果＞

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

＜効能・効果に関連する注意＞

- 臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「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。
- 本薬の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.2　EGFRex20 挿入変異検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する EGFRex20 挿入変異検査について、以下のように説明している。

PAPILLON 試験では、各国又は地域の認定検査機関における腫瘍組織検体又は血液検体を用いた検査により EGFRex20 挿入変異陽性であることが確認された患者が対象とされ、当該患者集団における本薬/CP 投与の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。なお、組入れ時の検査に用いた①検体別（腫瘍組織検体及び血液検体）及び②検査法別（PCR 法及び NGS 法）の CP 群に対する本薬/CP 群の RECIST ver.1.1 に基づく BICR による PFS のハザード比［95%CI］は、①腫瘍組織検体及び血液検体でそれぞれ 0.395［0.295, 0.529］及び 0.308［0.095, 0.997］、②PCR 法及び NGS 法でそれぞれ 0.489［0.329, 0.727］及び 0.313［0.208, 0.471］であった[49)]。

本薬のコンパニオン診断薬等として、ライフテクノロジーズジャパン株式会社により申請された腫瘍組織検体を用いる「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」及びガーダントヘルスジャパン株式会社により申請された血液検体を用いる「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」について、いずれも PAPILLON 試験で用いられた検査法と良好な判定一致率が確認されたこと等から、本薬/CP 投与の臨床的有用性が期待できる患者集団を適切に特定可能と考える。

また、各国又は地域の認定検査機関における検査の結果に基づいて PAPILLON 試験に組み入れられた後に、中央検査として 153 例の腫瘍組織検体を用いて「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」による検査[50)]、209 例の血漿検体を用いて「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」による検査[51)]が実施された。中央検査（「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」及び「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」）により検出された EGFRex20 挿入変異の種類及び変異の種類別の PFS の結果は、それぞれ表 74 及び表 75 のとおりであった。

---

49) ①腫瘍組織検体（本薬/CP 群：145 例、CP 群：139 例、以下同順）及び血液検体（8 例、16 例）、②PCR 法（71 例、66 例）及び NGS 法（82 例、89 例）

50) PAPILLON 試験に組み入れられた 308 例から、中国において組み入れられた 87 例、腫瘍含量又は DNA 量が不十分であった 60 例及び腫瘍組織検体が得られなかった 8 例を除く 153 例の検体が使用された。EGFRex20 挿入変異陽性が 128 例、EGFRex20 挿入変異陰性が 3 例、分析失敗が 22 例であった。

51) PAPILLON 試験に組み入れられた 308 例から、中国において組み入れられた 87 例、検体の紛失や検体の状態が不良等であった 12 例を除く 209 例の検体が使用された。EGFRex20 挿入変異陽性が 155 例、EGFRex20 挿入変異陰性が 50 例、分析失敗が 4 例であった。

表 74　PAPILLON 試験における中央検査として実施された「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」及び「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」において検出された EGFRex20 挿入変異の種類

変異の種類	例数	
	オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム	Guardant360 CDx がん遺伝子パネル
A763_Y764insFQEA	2	3
A767_V769dup	47	50
S768_V769delinsIL	1	－
S768_V769insVGT	1	－
S768_D770dup	22	31
V769_D770insCV	1	1
V769_D770insGG	－	1
D770delinsANPP	1	1
D770delinsGP	1	1
D770delinsGY	1	1
D770dup	－	1
D770_N771insG	4	10
D770_N771insGF	1	1
D770_N771insGN	1	1
D770_N771insNPG	1	－
D770_P772dup	1	1
D770_V774dup	－	1
N771delinsGF	2	1
N771delinsGY	3	2
N771_P772insH	1	3
N771_P772insPHH	1	－
N771_H773dup	13	18
P772delinsRHNR	－	1
P772_H773dup	4	5
P772_H773insQ	1	1
H773delinsPNPY	2	－
H773delinsYNPY	2	2
H773dup	8	6
H773_V774insAH	1	2
H773_V774insGHPH	－	1
H773_V774insTH	－	2
H773_V774insY	1	1
H773_V774dup	3	2
V774_C775insHV	1	4

－：該当なし

表 75　PAPILLON 試験における中央検査として実施された「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」及び「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」において検出された EGFRex20 挿入変異の種類別の PFS の解析結果（BICR、FAS、2023 年 5 月 3 日データカットオフ）

検査	アミノ酸の挿入箇所	投与群	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比[*2]［95%CI］
オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム	挿入箇所を問わない	本薬/CP 群	66	35（53.0）	11.14［8.38, 17.58］	0.311［0.194, 0.495］
		CP 群	62	56（90.3）	6.67［5.55, 8.51］	
	①A767_S768	本薬/CP 群	24	12（50.0）	11.37［7.72, 未達］	0.283［0.136, 0.588］
		CP 群	23	23（100）	5.59［4.80, 8.51］	
	②S768_V769	本薬/CP 群	10	6（60.0）	11.07［0.85, 未達］	0.436［0.155, 1.232］
		CP 群	14	11（78.6）	8.84［2.69, 9.49］	
	③上記①及び②以外	本薬/CP 群	32	17（53.1）	11.14［7.20, 未達］	0.300［0.149, 0.606］
		CP 群	25	22（88.0）	6.67［4.21, 8.54］	
Guardant360 CDx がん遺伝子パネル	挿入箇所を問わない	本薬/CP 群	82	50（61.0）	11.14［8.31, 12.45］	0.374［0.253, 0.554］
		CP 群	73	67（91.8）	5.65［5.49, 7.00］	
	①A767_S768	本薬/CP 群	28	18（64.3）	11.30［7.75, 15.18］	0.231［0.113, 0.469］
		CP 群	22	22（100）	5.44［4.21, 6.70］	
	②S768_V769	本薬/CP 群	16	10（62.5）	8.28［4.30, 未達］	0.623［0.270, 1.433］
		CP 群	15	14（93.3）	7.69［4.37, 9.56］	
	③N771_P772	本薬/CP 群	14	6（42.9）	11.47［5.36, 未達］	0.308［0.104, 0.908］
		CP 群	10	10（100）	6.70［3.25, 11.07］	
	④上記①～③以外	本薬/CP 群	24	16（66.7）	12.22［6.74, 17.58］	0.414［0.208, 0.824］
		CP 群	26	21（80.8）	5.65［4.14, 8.67］	

なお、PAPILLON 試験において対象とされた EGFRex20 挿入変異並びに「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」及び「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」において本薬の投与対象と判定される EGFRex20 挿入変異は表 76 のとおりである。

表 76　PAPILLON 試験において対象とされた EGFRex20 挿入変異並びに「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」及び「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」において本薬の投与対象と判定される EGFRex20 挿入変異

PAPILLON 試験	オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム	Guardant360 CDx がん遺伝子パネル
すべての EGFRex20 挿入変異（各国又は地域の認定検査機関において用いられた各検査法で検出可能であった変異）	A763_Y764insFQEA	EGFRex20 インフレーム挿入変異（検出される具体的な変異の種類に関する情報は申請者が入手できていない）
	Y764_D770dup	
	M766_A767insAI、M766_A767insATL	
	A767_S768insSVG、A767_S768insYVM、A767_V769dup	
	S768_V769delinsIL、S768_V769insVAN、S768_V769insVDN、S768_V769insVDNP、S768_V769insVC、S768_V769insVGT、S768_V769insVGV	
	D769insASV	
	V769_D770insASV、V769_D770insGG、V769_D770insDNP、V769_D770insDG、V769_D770insDK、V769_D770insERG、V769_D770insMASVD、V769dup	
	D770_N771delinsAGH、D770_N771insNP、D770_N771insNPG、D770_N771insNPHG、D770_N771insNPP、D770_N771insQRG、D770_N771insGN、D770_N771insP、D770_N771insSVE、D770_N771insT、D770_N771insY、D770delinsANPP、D770delinsGP、D770delinsGTH、D770_N771delinsAGG、D770_N771insAPW、D770_N771insG、D770_N771insGF、D770_N771insGL、D770_N771insGT、D770_N771insH、D770_N771insMATP、D770_N771insSVD、D770>GY、D770delinsNNPH	
	N771_H773dup、N771_P772insRH、N771_P772insHH、N771_P772insL、N771_P772insPHH、N771_P772insPHV、N771_P772insPTH、N771_P772insT、N771_P772insV、N771delinsGF、N771delinsGY、N771delinsKG、N771delinsKL、N771delinsSGH、N771delinsSH、N771delinsSTH、N771delinsVH、N771dup、N771_P772insH、N771_P772insHN、N771delinsKH、N771delinsPH、N771delinsTH	
	P772_H773insGT、P772_H773insHV、P772_H773insTP、P772_H773insV、P772_H773insR、P772_H773insQ、P772_H773insGNP、P772_H773insHA、P772_H773insHN、P772_H773insTPNP	
	H773_V774insH、H773_V774insNPH、H773_V774insPH、H773_V774insPHPH、H773_V774insQ、H773_V774insTQPP、H773delinsPNPY、H773delinsRY、H773_V774dup、H773_V774insY、H773delinsNPY、H773delinsYNPY、H773delinsYDPNPY	
	V774_C775insHV、V774_C775insPR	

以上より、本薬の使用にあたっては、「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」又は「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」を用いて患者を選択することが適切であり、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する。

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

機構は、EGFRex20 挿入変異の種類と本薬の有効性との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EGFRex20 挿入変異として、EGFRex20 の C-helix 又は Loop following C-helix 領域（D761～C775）に 1 つ以上のアミノ酸が挿入した変異が報告されている（Sig Transduct Target Ther 2019; 4: 5 及び Nat Med 2018; 24: 638-46）。上記の領域にアミノ酸が挿入されると、EGFR の活性型変異として知られている EGFRex19 の欠失と同様に、EGFR の不活性化状態である C-helix out の構造が不安定化され、C-helix in の構造に変化することで EGFR を介したシグナル伝達が活性化する旨が報告されている（Sig Transduct Target Ther 2019; 4: 5）。

上記の領域にアミノ酸が挿入した変異の大部分[52)]は、EGFR のチロシンキナーゼドメインに存在するループ構造が変化するため、既存の EGFR-TKI では結合部位が失われることにより有効性が乏しくなることが報告されている（Sig Transduct Target Ther 2019; 4: 5、Cancer Sci 2016; 107: 1179-86 等）。一方、本薬は EGFR の細胞外ドメインに結合するため当該構造変化の影響を受けないことから、当該構造変化が生じた変異を含め、EGFR を介したシグナル伝達の活性化が生じた NSCLC に対して有効性が期待できると考える。なお、これまでに EGFRex20 の上記の領域以外にアミノ酸が挿入した変異は報告されておらず、EGFR を介したシグナル伝達の活性化が生じる可能性は不明であるものの、当該変異により EGFR を介したシグナル伝達の活性化が生じた NSCLC に対しては本薬の有効性が期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EGFRex20 の C-helix 又は Loop following C-helix 領域（D761～C775）にアミノ酸が挿入された NSCLC に対する本薬の有効性について、申請者の説明を了承した。

一方、EGFRex20 の上記の領域以外にアミノ酸が挿入された NSCLC に対する本薬の有効性については、現時点で得られている情報からは結論付けることが困難と考える。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を考慮すると、「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」又は「Guardant360 CDx がん遺伝子パネル」を用いて EGFRex20 挿入変異を確認することとした上で、①現時点では、EGFRex20 の C-helix 又は Loop following C-helix 領域（D761～C775）に 1 つ以上のアミノ酸が挿入されると EGFR を介したシグナル伝達が活性化することが報告されている旨及び②PAPILLON 試験に組み入れられた患者において検出された EGFRex20 挿入変異の種類を周知することにより、本薬の投与対象となる患者選択は適切になされるものと考える。

したがって、上記①及び②について資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、PAPILLON 試験に組み入れられた患者において検出された変異は EGFRex20 の C-helix 又は Loop following C-helix 領域（D761～C775）に 1 つ以上のアミノ酸が挿入した変異であった旨を添付文書の「臨床成績」の項において情報提供した上で、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することが適切と判断した。ただし、EGFRex20 の上記の領域以外にアミノ酸が挿入された NSCLC に対する本薬の有効性については、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本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、以下のように設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項について、本申請後に申請者より以下のように設定する旨が説明された。

＜用法・用量＞

52) A763 と Y764 との間にアミノ酸が挿入された場合には、EGFR のチロシンキナーゼドメインに存在するループ構造の変化は生じないことが報告されている（Sig Transduct Target Ther 2019; 4: 5）。

カルボプラチン及びペメトレキセドとの併用において、1 サイクルの期間を 3 週間とし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として、以下の通り点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,050 mg
		8 日目、15 日目	1,400 mg
	2 サイクル目	1 日目	1,400 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	1,750 mg
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,400 mg
		8 日目、15 日目	1,750 mg
	2 サイクル目	1 日目	1,750 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	2,100 mg

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬投与による infusion related reaction を軽減させるために、本薬の初回及び 2 回目の投与開始前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤を投与すること。それ以降の投与は、本薬の投与開始前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤を投与すること。また、すべての本剤の投与開始前に、必要に応じて制吐剤を投与すること。
- 初回投与時は、投与開始に可能な限り近い時点で薬剤を調製することが望ましい。調製後の本薬は 10 時間以内に投与完了する必要があるが、初回投与時は投与完了までに長時間を要し、また、infusion related reaction が発現した場合の管理のため時間を十分に確保する必要がある。
- 本薬の投与速度は以下のとおりとする。初回投与時における infusion related reaction の発現頻度を考慮し、infusion related reaction が発現した場合直ちに投与を中断するために、1 週目から 2 週目までは末梢静脈からの投与を検討すること。その後は、中心静脈ラインからの投与も可能である。

本薬の投与量及び投与速度

サイクル	投与日	投与量（/250 mL）	投与速度	
			投与開始時	投与開始 2 時間後[注 1)]
体重 80 kg 未満				
1 サイクル目	1 日目	350 mg	50 mL/時	75 mL/時
	2 日目	1,050 mg	33 mL/時	50 mL/時
	8 日目	1,400 mg	65 mL/時	
	15 日目	1,400 mg	85 mL/時	
2 サイクル目	1 日目	1,400 mg	125 mL/時	
3 サイクル目以降[注 2)]	1 日目	1,750 mg	125 mL/時	
体重 80 kg 以上				
1 サイクル目	1 日目	350 mg	50 mL/時	75 mL/時
	2 日目	1,400 mg	25 mL/時	50 mL/時
	8 日目	1,750 mg	65 mL/時	
	15 日目	1,750 mg	85 mL/時	
2 サイクル目	1 日目	1,750 mg	125 mL/時	
3 サイクル目以降[注 2)]	1 日目	2,100 mg	125 mL/時	

注 1）Infusion related reaction が認められない場合は、投与開始 2 時間後に投与速度を上げる。
注 2）3 サイクル目以降は、3 週間隔で投与する。

- 副作用発現時における本薬の減量・中断・休薬・中止の目安について（7.R.5.2 参照）

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以下のように設定することが適切と判断した。

＜用法・用量＞

カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムとの併用において、3 週間を 1 サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,050 mg
		8 日目、15 日目	1,400 mg
	2 サイクル目	1 日目	1,400 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	1,750 mg
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,400 mg
		8 日目、15 日目	1,750 mg
	2 サイクル目	1 日目	1,750 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	2,100 mg

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬投与による infusion reaction を軽減させるため、本薬投与前に、1 サイクル目の第 1 日目及び第 2 日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて H_2 受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。1 サイクル目の第 8 日目以降は、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤、H_2 受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。
- 調製後の希釈液を以下の速度で投与すること。

本薬の投与量及び投与速度

サイクル	投与日	投与量（/250 mL）	投与速度	
			投与開始時	投与開始 2 時間後[注)]
体重 80 kg 未満				
1 サイクル目	1 日目	350 mg	50 mL/時	75 mL/時
	2 日目	1,050 mg	33 mL/時	50 mL/時
	8 日目	1,400 mg	65 mL/時	
	15 日目	1,400 mg	85 mL/時	
2 サイクル目	1 日目	1,400 mg	125 mL/時	
3 サイクル目以降	1 日目	1,750 mg	125 mL/時	
体重 80 kg 以上				
1 サイクル目	1 日目	350 mg	50 mL/時	75 mL/時
	2 日目	1,400 mg	25 mL/時	50 mL/時
	8 日目	1,750 mg	65 mL/時	
	15 日目	1,750 mg	85 mL/時	
2 サイクル目	1 日目	1,750 mg	125 mL/時	
3 サイクル目以降	1 日目	2,100 mg	125 mL/時	

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

- 副作用発現時における本薬の減量・中断・休薬・中止の目安について

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・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮して用法・用量が設定された EDI1001 試験の本薬/CP コホートにおいて、本薬/CP 投与の忍容性が確認されたこと等から、当該コホートと同一の用法・用量で PAPILLON 試験が実施された。その結果、化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬/CP 投与の有効性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、当該試験における設定に基づき本薬の申請用法・用量を設定した。

- 第 1 サイクルの第 1 日目投与分の分割投与[23)]、第 1 サイクルにおける投与間隔の短縮[32)]、体重別の用量の設定[35)]、及び 3 週間を 1 サイクルとした用法・用量の設定[37)]
- EDI1001 試験の本薬単独投与コホートにおいて、第 1 サイクルの第 1 日目における infusion reaction の大部分は本薬投与開始後 2 時間以内に発現したことを踏まえ、第 1 サイクルの第 1 日目及び第 2 日目は、投与開始後 2 時間以内に infusion reaction が認められない場合に投与速度を上げる設定とし、第 1 サイクルの第 8 日目以降は、投与回ごとに徐々に投与速度を上げ、第 2 サイクルにおいて最高投与速度に到達する設定とすることとした。

また、PAPILLON 試験における設定に基づき、本薬投与による infusion reaction の発現を考慮した前投与、薬剤調製時の注意、並びに投与速度及び投与経路について、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とした。ただし、PAPILLON 試験では、前投与する薬剤の一つとして H_2 受容体拮抗剤が設定されていた（7.R.3.1 参照）ものの、いずれの投与日においても必要に応じて投与することとされていたことから、当該薬剤に関する注意喚起は不要と考える。

以上より、用法・用量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、本薬の申請用法・用量を下記のように設定した。

＜用法・用量＞

カルボプラチン及びペメトレキセドとの併用において、1 サイクルの期間を 3 週間とし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として、以下の通り点滴静注する。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＞

- 本薬投与による infusion related reaction を軽減させるために、本薬の初回及び 2 回目の投与開始前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤を投与すること。それ以降の投与は、本薬の投与開始前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤を投与すること。また、すべての本薬の投与開始前に、必要に応じて制吐剤を投与すること。
- 初回投与時は、投与開始に可能な限り近い時点で薬剤を調製することが望ましい。調製後の本薬は 10 時間以内に投与完了する必要があるが、初回投与時は投与完了までに長時間を要し、また、infusion related reaction が発現した場合の管理のため時間を十分に確保する必要がある。
- 本薬の投与速度は以下のとおりとする。初回投与時における infusion related reaction の発現頻度を考慮し、infusion related reaction が発現した場合直ちに投与を中断するために、1 週目から 2 週目までは末梢静脈からの投与を検討すること。その後は、中心静脈ラインからの投与も可能である。

本薬の投与量及び投与速度

サイクル	投与日	投与量（/250 mL）	投与速度	
			投与開始時	投与開始 2 時間後[注 1)]
体重 80 kg 未満				
1 サイクル目	1 日目	350 mg	50 mL/時	75 mL/時
	2 日目	1,050 mg	33 mL/時	50 mL/時
	8 日目	1,400 mg	65 mL/時	
	15 日目	1,400 mg	85 mL/時	
2 サイクル目	1 日目	1,400 mg	125 mL/時	
3 サイクル目以降[注 2)]	1 日目	1,750 mg	125 mL/時	
体重 80 kg 以上				
1 サイクル目	1 日目	350 mg	50 mL/時	75 mL/時
	2 日目	1,400 mg	25 mL/時	50 mL/時
	8 日目	1,750 mg	65 mL/時	
	15 日目	1,750 mg	85 mL/時	
2 サイクル目	1 日目	1,750 mg	125 mL/時	
3 サイクル目以降[注 2)]	1 日目	2,100 mg	125 mL/時	

注 1）Infusion related reaction が認められない場合は、投与開始 2 時間後に投与速度を上げる。
注 2）3 サイクル目以降は、3 週間隔で投与する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、infusion reaction の発現を考慮した前投与については、PAPILLON 試験において設定された内容に従って試験が実施された結果、本薬/CP 投与の臨床的有用性が示されたことに加えて、PAPILLON 試験において H_2 受容体拮抗剤も一定程度投与されていたこと（7.R.3.1 参照）も考慮すると、PAPILLON 試験における設定と同一の対応とすることが適切と判断した。また、①薬剤調製時の注意及び②投与経路について、それぞれ下記の点から、用法・用量に関連する注意の項での注意喚起は不要と判断した。

① 薬剤調製時の注意について、添付文書の適用上の注意の項において注意喚起することが適切である。
② 投与経路について、添付文書において特記して注意喚起が必要な内容ではない。

以上より、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定することが適切と判断した。

＜用法・用量＞

カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムとの併用において、3 週間を 1 サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,050 mg
		8 日目、15 日目	1,400 mg
	2 サイクル目	1 日目	1,400 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	1,750 mg
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,400 mg
		8 日目、15 日目	1,750 mg
	2 サイクル目	1 日目	1,750 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	2,100 mg

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬投与による infusion reaction を軽減させるため、本薬投与前に、1 サイクル目の第 1 日目及び第 2 日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて H_2 受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。1 サイクル目の第 8 日目以降は、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤、H_2 受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。
- 調製後の希釈液を以下の速度で投与すること。

本薬の投与量及び投与速度

サイクル	投与日	投与量（/250 mL）	投与速度	
			投与開始時	投与開始 2 時間後[注)]
体重 80 kg 未満				
1 サイクル目	1 日目	350 mg	50 mL/時	75 mL/時
	2 日目	1,050 mg	33 mL/時	50 mL/時
	8 日目	1,400 mg	65 mL/時	
	15 日目	1,400 mg	85 mL/時	
2 サイクル目	1 日目	1,400 mg	125 mL/時	
3 サイクル目以降	1 日目	1,750 mg	125 mL/時	
体重 80 kg 以上				
1 サイクル目	1 日目	350 mg	50 mL/時	75 mL/時
	2 日目	1,400 mg	25 mL/時	50 mL/時
	8 日目	1,750 mg	65 mL/時	
	15 日目	1,750 mg	85 mL/時	
2 サイクル目	1 日目	1,750 mg	125 mL/時	
3 サイクル目以降	1 日目	2,100 mg	125 mL/時	

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

7.R.5.2　減量・中断・休薬・中止の目安について

申請者は、本薬の減量・中断・休薬・中止の目安について、以下のように説明している。

PAPILLON 試験では、有害事象が発現した際の本薬の減量・中断・休薬・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬/CP 投与の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、PAPILLON 試験における設定に下表のような変更を加えた減量・中断・休薬・中止の目安を設定した。

	PAPILLON 試験における設定からの変更内容
Infusion reaction	• PAPILLON 試験では、Grade 1 の infusion reaction による中断後の再開時における投与速度等は設定されていなかった。 しかしながら、安全性を考慮し、Grade 2 の infusion reaction による中断後における再開時と同様に、中断時の 50%の投与速度で再開した上で、再開後の投与速度の調整方法（投与速度を上げる時期及び投与速度）は医師が判断する旨を設定することとした。 • PAPILLON 試験では、Grade 2 の infusion reaction による中断後に再開し、再開後の 30 分間に infusion reaction が認められない場合には、中断時と同一の投与速度に上げることが可能な設定とされていた。また、再開後に Grade 2 の infusion reaction が再発した場合には、同日における投与は中止を検討する設定とされていた。 しかしながら、再開後の投与速度の調整方法（投与速度を上げる時期及び投与速度）は医師が判断する設定とした。 • PAPILLON 試験では、Grade 3 の infusion reaction が発現した場合には、原則として同日の投与を中止し、次回以降の投与可否についてはメディカルモニターと協議する設定とされていた。また、Grade 3 の infusion reaction による中断後の再開時における投与速度等に関する内容は設定されていなかった。 しかしながら、Grade 3 の infusion reaction の初発の場合については、PAPILLON 試験でも患者の状態に応じて再開する余地が残されていたことを踏まえ、原則として同日の投与を中止する旨等は設定しないこととした。また、Grade 3 の infusion reaction の再発の場合については、安全性を考慮して同日及び次回以降の投与は中止することとした。さらに、infusion reaction による中断後の再開時における投与速度は重要であることから、PAPILLON 試験における Grade 2 の infusion reaction 発現時の設定等を参考に、Grade 3 の infusion reaction の初発の場合の再開時における投与速度は中断前の 50%とすることとした上で、再開後の投与速度の調整方法（投与速度を上げる時期及び投与速度）は医師が判断することとした。
皮膚障害及び爪障害	• PAPILLON 試験では、Grade 1 又は 2 の皮膚障害又は爪障害が発現した場合には 2 週後に発現した事象の状態を評価することとされていたが、減量に関する内容は設定されていなかった。 しかしながら、PAPILLON 試験において Grade 1 又は 2 の皮膚障害又は爪障害が発現した患者のうち、2 週後の状態評価により減量した患者の多くは Grade 2 の皮膚障害又は爪障害が発現した患者であったことから、Grade 2 の皮膚障害又は爪障害については、2 週間後に改善が認められない場合には減量を検討することとした。 • PAPILLON 試験では、Grade 3 の皮膚障害が発現した場合には Grade 2 以下に改善するまで休薬する設定とされた一方、爪障害については同様の設定はされていなかった。 しかしながら、皮膚障害に限らず Grade 3 の爪障害が発現した場合も Grade 2 以下に改善するまで休薬することとした。
その他（infusion reaction、ILD 及び肺臓炎、並びに皮膚障害及び爪障害以外）の副作用	• PAPILLON 試験では、Grade 2 のその他の有害事象が認められた場合には①休薬を検討し、②休薬期間が 7 日間を超えた場合には減量して再開することを検討する設定とされていた。 しかしながら、上記①及び②のいずれも医師の判断により対応可能と考え、設定しないこととした。 • PAPILLON 試験では、Grade 3 のその他の有害事象により休薬し、休薬期間が 4 週間を超えた場合には減量して再開する設定とされていた。 しかしながら、4 週間を超えて持続する Grade 3 の有害事象は不可逆的である可能性があることを考慮し、投与は中止を検討することとした。 • PAPILLON 試験では、Grade 4 のその他の有害事象により休薬し、休薬期間が①7 日以下の場合には減量して再開し、②7 日間超えた場合には原則として投与中止とされていた。 しかしながら、PAPILLON 試験では上記②の患者についても状態に応じて減量して再開する余地が残されていたことを踏まえ、原則として投与中止する旨は設定しないこととした。 • PAPILLON 試験では、カルボプラチン及びペメトレキセドとの併用期間に本薬を減量した場合には、第 5 サイクル以降（ペメトレキセドのみとの併用投与又は本薬の単独投与期間）に増量可能な設定とされていた。 しかしながら、当該増量が行われた患者は限定的であったこと等を考慮し、設定しないこととした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、下記の内容については減量・中断・休薬・中止の目安として設定することが適切と判断した。

- PAPILLON 試験における設定等に基づく以下の内容

- Grade 1 及び 2 の infusion reaction により中断し、再開した後の具体的な投与速度の調整方法（投与速度を上げる時期及び投与速度）
- 初発の Grade 3 の infusion reaction が認められた場合には同日における投与を中止する旨、及び次回以降の投与可否及び投与速度については患者の状態に応じて判断する旨
- Grade 2 のその他の副作用が認められた場合には休薬を検討する旨、及び休薬期間が 1 週間を超えた場合には減量して再開することを検討する旨

- PAPILLON 試験において、Grade 1 の皮膚障害又は爪障害が発現した患者にも 2 週後の状態評価により減量した患者が認められたことを踏まえ、Grade 2 と同様に、2 週間後に改善が認められない場合には減量を検討する旨
- PAPILLON 試験において、Grade 4 のその他の副作用による休薬後に本薬投与を再開した患者は限られていることに加えて、当該患者において休薬に至った Grade 4 のその他の副作用の大部分は血球減少及び支持療法で管理可能な電解質異常であったことを踏まえ、Grade 4 のその他の副作用が認められた場合には休薬期間に関わらず原則として投与を中止する旨

以上の内容を変更した上で、用法・用量に関連する注意の項における本薬の減量・中断・休薬・中止の目安について、下記のように整備して設定することが適切と判断した。

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

副作用発現時に本薬を減量する場合の投与量

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

副作用発現時の本薬の処置

Infusion Reaction

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

間質性肺疾患

診断	処置
疑い	休薬する。
確定	投与を中止する。

皮膚障害又は爪障害

重症度*	処置
Grade 1 及び 2	2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。
Grade 3	• Grade 2以下に回復するまで休薬する。 • 減量して投与を再開する。
Grade 4 重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害	投与を中止する。

その他の副作用

重症度*	処置
Grade 2	• 休薬を検討する。 • 1 週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。
Grade 3	• Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 • 1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 • 1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 • 4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。
Grade 4	原則として投与を中止する。

*：Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

7.R.6　製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、PAPILLON 試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、本薬投与時に特に注意が必要と考える事象である Infusion related reaction、ILD 及び肝毒性を設定した。

目標症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する各事項の PAPILLON 試験における発現状況を考慮し、それぞれ 114 例及び 52 週と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.3　安全性について」の項における検討等を踏まえ、現時点で本薬との因果関係が明らかとなっておらず、また、発現した場合には重大な転帰に至る可能性がある静脈血栓塞栓症について、使用実態下での安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

ただし、下記の点等を考慮すると、本調査を全例調査方式の製造販売後調査とする必要性は低いと判断した。

- 国際共同試験である PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験等において、本薬の一定の安全性情報が得られており、本邦での製造販売後において全例調査を実施することにより情報収集すべき懸念事項は認められていないこと
- 本邦において既承認の EGFR 又は MET を標的とする薬剤と比較して、投与時に注意すべき有害事象の種類等に明確な差異は認められていないこと

加えて、本薬と静脈血栓塞栓症との因果関係については、比較対照を設定した検討により有用な情報が得られる可能性があることを考慮すると、本調査を製造販売後データベース調査として実施することも一案と考える。

7.2　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」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。

7.2.1　国際共同第Ⅰ相試験（EDI1001 試験）本薬単独コホート（パート 1）

有害事象は 140 mg 群で 3/3 例（100%）、350 mg 群で 3/3 例（100%）、700 mg 群で 14/14 例（100%）、1,050 mg 群で 25/25 例（100%）、1,400 mg 群で 26/26 例（100%）、1,750 mg 群で 9/9 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 140 mg 群で 3/3 例（100%）、350 mg 群で 3/3 例（100%）、700 mg 群で 13/14 例（92.9%）、1,050 mg 群で 25/25 例（100%）、1,400 mg 群で 25/26 例（96.2%）、1,750 mg 群で 9/9 例（100%）に認められた。1,050 mg 以上のいずれかの群で発現割合が 20%以上かつ 3 例以上に認められた有害事象は表 77 のとおりであった。

表 77　1,050 mg 以上のいずれかの群で発現割合が 20%以上かつ 3 例以上に認められた有害事象

SOC PT （MedDRA ver.23.0）	例数（%）					
	140 mg 群 3 例		350 mg 群 3 例		700 mg 群 14 例	
	全有害事象	Grade 3 以上	全有害事象	Grade 3 以上	全有害事象	Grade 3 以上
全有害事象	3（100）	0	3（100）	0	14（100）	5（35.7）
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	3（100）	0	2（66.7）	0	11（78.6）	0
胃腸障害						
便秘	1（33.3）	0	1（33.3）	0	2（14.3）	0
下痢	1（33.3）	0	0	0	2（14.3）	0
消化不良	1（33.3）	0	0	0	0	0
悪心	1（33.3）	0	0	0	3（21.4）	0
口内炎	0	0	0	0	1（7.1）	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	0	0	1（33.3）	0	2（14.3）	0
代謝および栄養障害						
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0
食欲減退	2（66.7）	0	0	0	2（14.3）	0
低アルブミン血症	1（33.3）	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	1（33.3）	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2（66.7）	0	3（21.4）	0
感染症および寄生虫症						
爪囲炎	0	0	1（33.3）	0	2（14.3）	0
臨床検査						
AST 増加	1（33.3）	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	0	0	0	0	2（14.3）	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	1（7.1）	0
血管障害						
低血圧	0	0	0	0	0	0

SOC PT （MedDRA ver.23.0）	例数（%）					
	1,050 mg 群 25 例		1,400 mg 群 26 例		1,750 mg 群 9 例	
	全有害事象	Grade 3 以上	全有害事象	Grade 3 以上	全有害事象	Grade 3 以上
全有害事象	25（100）	15（60.0）	26（100）	12（46.2）	9（100）	4（44.4）
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	17（68.0）	0	15（57.7）	0	6（66.7）	0
胃腸障害						
便秘	5（20.0）	0	6（23.1）	0	3（33.3）	0
下痢	6（24.0）	1（4.0）	1（3.8）	0	2（22.2）	1（11.1）
消化不良	5（20.0）	0	2（7.7）	0	0	0
悪心	5（20.0）	0	6（23.1）	0	2（22.2）	0
口内炎	4（16.0）	0	7（26.9）	1（3.8）	2（22.2）	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	9（36.0）	0	10（38.5）	0	4（44.4）	1（11.1）
代謝および栄養障害						
低ナトリウム血症	6（24.0）	3（12.0）	2（7.7）	0	1（11.1）	0
食欲減退	5（20.0）	0	4（15.4）	0	2（22.2）	1（11.1）
低アルブミン血症	5（20.0）	0	11（42.3）	0	4（44.4）	0
低カルシウム血症	4（16.0）	0	7（26.9）	0	2（22.2）	0
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡様皮膚炎	13（52.0）	0	12（46.2）	0	5（55.6）	1（11.1）
感染症および寄生虫症						
爪囲炎	10（40.0）	1（4.0）	9（34.6）	0	5（55.6）	0
臨床検査						
AST 増加	2（8.0）	0	6（23.1）	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	11（44.0）	4（16.0）	5（19.2）	0	3（33.3）	2（22.2）
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	6（24.0）	0	1（3.8）	0	1（11.1）	0
背部痛	6（24.0）	0	5（19.2）	1（3.8）	1（11.1）	0
血管障害						
低血圧	5（20.0）	1（4.0）	3（11.5）	1（3.8）	1（11.1）	0

重篤な有害事象は 700 mg 群で 3/14 例（21.4%）、1,050 mg 群で 11/25 例（44.0%）、1,400 mg 群で 7/26 例（26.9%）、1,750 mg 群で 5/9 例（55.6%）に認められ、140 mg 群、350 mg 群では認められなかった。いずれかの群で発現割合が 5%以上かつ 2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 78 のとおりであった。

表 78　いずれかの群で発現割合が 5%以上かつ 2 例以上に認められた重篤な有害事象

SOC PT （MedDRA ver.23.0）	例数（%）							
	700 mg 群 14 例		1,050 mg 群 25 例		1,400 mg 群 26 例		1,750 mg 群 9 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	3（21.4）	2（14.3）	11（44.0）	1（4.0）	7（26.9）	0	5（55.6）	1（11.1）
感染症および寄生虫症								
肺炎	1（7.1）	0	0	0	2（7.7）	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
呼吸困難	0	0	4（16.0）	0	0	0	1（11.1）	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は 700 mg 群で 1/14 例（7.1%）、1,050 mg 群で 2/25 例（8.0%）、1,400 mg 群で 4/26 例（15.4%）に認められ、140 mg 群、350 mg 群、1,750 mg 群では認められなかった。いずれかの群で発現割合が 5%以上かつ 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。

7.2.2 国際共同第Ⅰ相試験（EDI1001 試験）本薬単独コホート（パート 2）

有害事象は 404/406 例（99.5%）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 390/406 例（96.1%）に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は表 79 のとおりであった。

表 79　発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.23.0）	例数（%） 406 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	404（99.5）	162（39.9）
皮膚および皮下組織障害		
発疹	157（38.7）	6（1.5）
ざ瘡様皮膚炎	134（33.0）	7（1.7）
胃腸障害		
悪心	93（22.9）	2（0.5）
便秘	92（22.7）	0
口内炎	81（20.0）	2（0.5）
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	271（66.7）	11（2.7）
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	178（43.8）	9（2.2）
代謝および栄養障害		
低アルブミン血症	125（30.8）	9（2.2）
一般・全身障害および投与部位の状態		
末梢性浮腫	87（21.4）	3（0.7）

重篤な有害事象は 113/406 例（27.8%）に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 80 のとおりであった。

表 80　発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

SOC PT （MedDRA ver.23.0）	例数（%） 406 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	113（27.8）	22（5.4）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	10（2.5）	0
肺塞栓症	9（2.2）	1（0.2）
肺臓炎	6（1.5）	5（1.2）
感染症および寄生虫症		
肺炎	19（4.7）	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は 32/406 例（7.9%）に認められた。発現割合が 2%以上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。

7.2.3 国際共同第Ⅰ相試験（EDI1001 試験）併用コホート（本薬/CP コホート）

有害事象は 20/20 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 20/20 例（100%）に認められた。発現割合が 20%以上に認められた有害事象は表 81 のとおりであった。

表 81　発現割合が 20%以上に認められた有害事象

SOC PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%） 20 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	20（100）	15（75.0）
胃腸障害		
悪心	16（80.0）	1（5.0）
便秘	10（50.0）	0
下痢	7（35.0）	1（5.0）
口内炎	6（30.0）	0
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡様皮膚炎	12（60.0）	0
皮膚乾燥	4（20.0）	0
発疹	6（30.0）	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	11（55.0）	0
末梢性浮腫	10（50.0）	0
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	7（35.0）	0
蜂巣炎	4（20.0）	1（5.0）
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	9（45.0）	7（35.0）
血小板減少症	9（45.0）	3（15.0）
貧血	5（25.0）	3（15.0）
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	13（65.0）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	5（25.0）	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	6（30.0）	0
低アルブミン血症	5（25.0）	2（10.0）
低カリウム血症	5（25.0）	1（5.0）
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	5（25.0）	0
神経系障害		
頭痛	5（25.0）	1（5.0）

重篤な有害事象は 10/20 例（50.0%）に認められた。発現割合が 10%以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 2 例（10.0%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 9/20 例（45.0%）に認められた。発現割合が 10%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は貧血及び肺炎各 2 例（10.0%）であった。

7.2.4 国際共同第Ⅲ相試験（PAPILLON 試験）

有害事象は本薬/CP 群で 151/151 例（100%）、CP 群で 152/155 例（98.1%）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/CP 群で 151/151 例（100%）、CP 群で 146/155 例（94.2%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は表 82 のとおりであった。

表 82　いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	151（100）	114（75.5）	152（98.1）	83（53.5）
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	89（58.9）	50（33.1）	70（45.2）	35（22.6）
貧血	76（50.3）	16（10.6）	85（54.8）	19（12.3）
白血球減少症	57（37.7）	17（11.3）	50（32.3）	5（3.2）
血小板減少症	55（36.4）	15（9.9）	46（29.7）	16（10.3）
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	85（56.3）	10（6.6）	0	0
COVID-19	36（23.8）	3（2.0）	21（13.5）	1（0.6）
一般・全身障害および投与部位の状態				
末梢性浮腫	45（29.8）	2（1.3）	16（10.3）	0
疲労	23（15.2）	1（0.7）	32（20.6）	2（1.3）
胃腸障害				
便秘	60（39.7）	0	47（30.3）	1（0.6）
悪心	55（36.4）	1（0.7）	65（41.9）	0
口内炎	38（25.2）	2（1.3）	9（5.8）	0
嘔吐	32（21.2）	5（3.3）	29（18.7）	1（0.6）
下痢	31（20.5）	5（3.3）	20（12.9）	2（1.3）
臨床検査				
ALT 増加	50（33.1）	6（4.0）	56（36.1）	2（1.3）
AST 増加	47（31.1）	1（0.7）	51（32.9）	1（0.6）
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	62（41.1）	6（4.0）	15（9.7）	0
食欲減退	54（35.8）	4（2.6）	43（27.7）	2（1.3）
低カリウム血症	32（21.2）	13（8.6）	13（8.4）	2（1.3）
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	63（41.7）	2（1.3）	2（1.3）	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹	81（53.6）	17（11.3）	12（7.7）	0
ざ瘡様皮膚炎	47（31.1）	6（4.0）	5（3.2）	0

重篤な有害事象は本薬/CP 群で 56/151 例（37.1%）、CP 群で 48/155 例（31.0%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 83 のとおりであった。

表 83　いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

SOC PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	56（37.1）	36（23.8）	48（31.0）	16（10.3）
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	3（2.0）	3（2.0）	5（3.2）	5（3.2）
貧血	1（0.7）	1（0.7）	6（3.9）	5（3.2）
感染症および寄生虫症				
肺炎	6（4.0）	2（1.3）	4（2.6）	1（0.6）
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
肺臓炎	4（2.6）	4（2.6）	0	0
肺塞栓症	4（2.6）	2（1.3）	4（2.6）	0
呼吸困難	1（0.7）	0	5（3.2）	0
胸水	1（0.7）	0	5（3.2）	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/CP 群で 36/151 例（23.8%）、CP 群で 16/155 例（10.3%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は表 84 のとおりであった。

表 84　いずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象

SOC PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	本薬/CP 群 151 例		CP 群 155 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	36（23.8）	31（20.5）	16（10.3）	13（8.4）
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	3（2.0）	3（2.0）	2（1.3）	2（1.3）
貧血	3（2.0）	2（1.3）	1（0.6）	0
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	3（2.0）	3（2.0）	0	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	3（2.0）	3（2.0）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
肺臓炎	4（2.6）	4（2.6）	0	0

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適合性書面調査を実施した。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 EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺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考える。本薬は、EGFR 及び MET に結合することでそれらを介したシグナル伝達を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌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る。また、機構は、本薬の投与対象選択のための EGFRex20 挿入変異検査等については、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

（修正反映版）

審査報告（2）

令和 6 年 8 月 13 日

申請品目

［販　売　名］　ライブリバント点滴静注 350 mg
［一　般　名］　アミバンタマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　ヤンセンファーマ株式会社
［申請年月日］　令和 5 年 11 月 17 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、化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PAPILLON 試験）において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR による PFS について、CP 群に対する本薬/CP 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/CP 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/CP 投与時に特に注意を要する有害事象は、infusion reaction、ILD、皮膚障害（爪囲炎を含む）、静脈血栓塞栓症、体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）及び下痢であると判断した。

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る必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬/CP 投与は忍容可能と判断した。

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、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	• 臨床試験に組み入れられた患者の組織型、遺伝子変異の種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本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。 • 本薬の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。 • 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

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。

- 本薬と併用されるペメトレキセドは国内診療ガイドラインにおいて非扁平上皮 NSCLC 患者に対して推奨されていること、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、臨床試験に組み入れられた患者の組織型について「臨床成績」の項の内容を熟知等した上で本薬の適応患者を選択する旨を効能・効果に関連する注意の項において注意喚起する必要性は乏しいと考える。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	• 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本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。 • 本薬の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。 • 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

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について、下表のように設定することが適切と判断した。

＜用法・用量＞

カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムとの併用において、3 週間を 1 サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,050 mg
		8 日目、15 日目	1,400 mg
	2 サイクル目	1 日目	1,400 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	1,750 mg
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,400 mg
		8 日目、15 日目	1,750 mg
	2 サイクル目	1 日目	1,750 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	2,100 mg

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬投与による infusion reaction を軽減させるため、本薬投与前に、1 サイクル目の第 1 日目及び第 2 日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて H_2 受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。1 サイクル目の第 8 日目以降は、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤、H_2 受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。
- 調製後の希釈液を以下の速度で投与すること。

本薬の投与量及び投与速度

サイクル	投与日	投与量（/250 mL）	投与速度	
			投与開始時	投与開始 2 時間後[注)]
体重 80 kg 未満				
1 サイクル目	1 日目	350 mg	50 mL/時	75 mL/時
	2 日目	1,050 mg	33 mL/時	50 mL/時
	8 日目	1,400 mg	65 mL/時	
	15 日目	1,400 mg	85 mL/時	
2 サイクル目	1 日目	1,400 mg	125 mL/時	
3 サイクル目以降	1 日目	1,750 mg	125 mL/時	
体重 80 kg 以上				
1 サイクル目	1 日目	350 mg	50 mL/時	75 mL/時
	2 日目	1,400 mg	25 mL/時	50 mL/時
	8 日目	1,750 mg	65 mL/時	
	15 日目	1,750 mg	85 mL/時	
2 サイクル目	1 日目	1,750 mg	125 mL/時	
3 サイクル目以降	1 日目	2,100 mg	125 mL/時	

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

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

副作用発現時に本薬を減量する場合の投与量

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

副作用発現時の本薬の処置

Infusion Reaction

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

間質性肺疾患

診断	処置
疑い	休薬する。
確定	投与を中止する。

皮膚障害又は爪障害

重症度*	処置
Grade 1 及び 2	2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。
Grade 3	• Grade 2以下に回復するまで休薬する。 • 減量して投与を再開する。
Grade 4 重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害	投与を中止する。

その他の副作用

重症度*	処置
Grade 2	• 休薬を検討する。 • 1 週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。
Grade 3	• Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 • 1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 • 1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 • 4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。
Grade 4	原則として投与を中止する。

*：Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

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

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての患者を対象に、安全性検討事項を Infusion related reaction、ILD 及び肝毒性、調査予定症例数を 114 例、観察期間を 52 週間とする製造販売後調査の実施を計画している。

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、現時点で本薬との因果関係が明らかとなっておらず、また、発現した場合には重大な転帰に至る可能性がある静脈血栓塞栓症について、使用実態下での安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実

施する必要があると判断した。

また、本薬と静脈血栓塞栓症との因果関係については、比較対照を設定した検討により有用な情報が得られる可能性があることを考慮すると、本調査を製造販売後データベース調査として実施することが適切と判断した。

なお、下記の点等を考慮すると、本調査を全例調査方式の製造販売後調査とする必要性は低いと判断した。

- 国際共同試験である PAPILLON 試験を含む本薬の臨床試験等において、本薬の一定の安全性情報が得られており、本邦での製造販売後において全例調査を実施することにより情報収集すべき懸念事項は認められていないこと
- 本邦において既承認の EGFR 又は MET を標的とする薬剤と比較して、投与時に注意すべき有害事象の種類等に明確な差異は認められていないこと

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。

機構は、上記の検討を踏まえ、製造販売後調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 当該調査の安全性検討事項として静脈血栓塞栓症を設定する。
- 当該調査を全例調査方式ではない製造販売後調査として実施する。また、静脈血栓塞栓症の情報を取得可能なデータベースが存在することから、当該データベースを用いた調査の実現可能性を確認した後に、EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における本薬と静脈血栓塞栓症の因果関係を検討することを目的とした製造販売後データベース調査を実施する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 85 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 86 に示す追加の医薬品安全性監視活動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 85　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
• infusion reaction • ILD • 重度の皮膚障害	• 静脈血栓塞栓症 • 体液貯留 • 重度の下痢 • 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 86　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
• 市販直後調査 • 製造販売後データベース調査（静脈血栓塞栓症）	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

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、がん化学療法に対して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。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

［効能・効果］

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

［用法・用量］

カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムとの併用において、3 週間を 1 サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,050 mg
		8 日目、15 日目	1,400 mg
	2 サイクル目	1 日目	1,400 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	1,750 mg
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,400 mg
		8 日目、15 日目	1,750 mg
	2 サイクル目	1 日目	1,750 mg
	3 サイクル目以降	1 日目	2,100 mg

［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］

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. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。
3. 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴の有無を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

［禁　　忌］

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

［効能・効果に関連する注意］

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

［用法・用量に関連する注意］

1. 本剤投与による infusion reaction を軽減させるため、本剤投与前に、1 サイクル目の第 1 日目及び第 2 日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて H_2 受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。1 サイクル目の第 8 日目以降は、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤、H_2 受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。
2. 調製後の希釈液を以下の速度で投与すること。

本剤の投与量及び投与速度

サイクル	投与日	投与量（/250 mL）	投与速度	
			投与開始時	投与開始 2 時間後[注)]
体重 80 kg 未満				
1 サイクル目	1 日目	350 mg	50 mL/時	75 mL/時
	2 日目	1,050 mg	33 mL/時	50 mL/時
	8 日目	1,400 mg	65 mL/時	
	15 日目	1,400 mg	85 mL/時	
2 サイクル目	1 日目	1,400 mg	125 mL/時	
3 サイクル目以降	1 日目	1,750 mg	125 mL/時	
体重 80 kg 以上				
1 サイクル目	1 日目	350 mg	50 mL/時	75 mL/時
	2 日目	1,400 mg	25 mL/時	50 mL/時
	8 日目	1,750 mg	65 mL/時	
	15 日目	1,750 mg	85 mL/時	
2 サイクル目	1 日目	1,750 mg	125 mL/時	
3 サイクル目以降	1 日目	2,100 mg	125 mL/時	

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

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

副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量

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

副作用発現時の本剤の処置

Infusion Reaction

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

間質性肺疾患

診断	処置
疑い	休薬する。
確定	投与を中止する。

皮膚障害又は爪障害

重症度*	処置
Grade 1 及び 2	2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。
Grade 3	• Grade 2以下に回復するまで休薬する。 • 減量して投与を再開する。
Grade 4 重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害	投与を中止する。

その他の副作用

重症度*	処置
Grade 2	• 休薬を検討する。 • 1 週間より後に回復した場合、減量して投与を再開することを検討する。
Grade 3	• Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 • 1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 • 1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 • 4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。
Grade 4	原則として投与を中止する。

*：Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
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
AKT	protein kinase B	プロテインキナーゼ B
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
C_{avg}	average serum concentration	平均血清中濃度
$C_{eoi,}$	serum concentration at the end of infusion	注入終了時の血清中濃度
CE-SDS	capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	キャピラリーSDS ゲル電気泳動
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CP		カルボプラチンとペメトレキセドとの併用
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
DF	diafiltration	ダイアフィルトレーション
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EFD	embryo-fetal development	胚・胎児発生
EGF	epidermal growth factor	上皮増殖因子
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EGFRex19		*EGFR* 遺伝子エクソン 19
EGFRex20		*EGFR* 遺伝子エクソン 20
EGFR-TKI	epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor	EGFR チロシンキナーゼ阻害剤
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EOP	End of Production	生産培養終了時
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
ePPND	enhanced pre- and postnatal developmental	拡充型出生前及び出生後の発生
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体

略語	英語	日本語
FEED	fertility and early embryonic development	受胎能および着床までの初期胚発生
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動
GGT	γ-glutamyl transferase	γーグルタミルトランスフェラーゼ
HCC	hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HGF	hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
HI-HPLC	hydrophobic interaction high performance liquid chromatography	疎水性相互作用高速液体クロマトグラフィー
HILIC	hydrophobic interaction liquid chromatography	疎水性相互作用液体クロマトグラフィー
HMW	high molecular weight forms	高分子量体
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A（R1）ガイドライン		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン		組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH-Q5D ガイドライン		「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICI	immune checkpoint inhibitor	免疫チェックポイント阻害剤
IFN	Interferon	インターフェロン
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LMW	low molecular weight forms	低分子量体
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MEA	mercaptoethylamine	メルカプトエタノールアミン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MET	mesenchymal epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NGS	next generation sequencing	次世代シークエンサー
NFAT	nuclear factor of activated T-cells	活性化 T 細胞核因子

略語	英語	日本語
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ	non-squamous	非扁平上皮
NSQ-NSCLC	non-squamous non-small cell lung cancer	非扁平上皮非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PBS	phosphate buffer saline	リン酸緩衝生理食塩液
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
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
QD	quaque die	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20	遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH20
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RP2D	recommended Phase Ⅱ dose	第Ⅱ相パートの推奨用量
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SEC	size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SHO マウス	severe combined immunodeficient hairless outbred mouse	重症複合型免疫不全を伴う無毛の近交系マウス
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPF	sun protection factor	
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TR-FRET	Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer	時間分解蛍光共鳴エネルギー移動
TUNEL	terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling	
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
UF	ultrafiltration	限外ろ過
V1	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
V2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメント分布容積
アファチニブ		アファチニブマレイン酸塩
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
機構		独立行政法人　医薬品医療機器総合機構

略語	英語	日本語
国内診療ガイドライン		肺癌診療ガイドライン　日本肺癌学会編
CHRYSALIS-2 試験		73841937NSC1001 試験
EDI1001 試験		61186372EDI1001 試験
MARIPOSA 試験		73841937NSC3003 試験
MARIPOSA-2 試験		61186372NSC3002 試験
PAPILLON 試験		61186372NSC3001 試験
承認申請		製造販売承認申請
セツキシマブ		セツキシマブ（遺伝子組換え）
ダコミチニブ		ダコミチニブ水和物
ペメトレキセド		ペメトレキセドナトリウム
本薬		アミバンタマブ（遺伝子組換え）
本薬/CP		本薬と CP との併用
本薬/lazertinib		本薬と lazertinib との併用