令和 8 年 4 月 9 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 6 年 12 月 6 日

令和 7 年 2 月 17 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
58	14～15	ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 110（29、443）、169.5（9、512）及び 192.5（57、225）であった。	ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 78（29、457）、99.5（9、512）及び 169（57、225）であった。
61	7～8	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、それぞれ 84（6、777）、194（10、675）及び 240.5（32、774）であった。	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、それぞれ 84（6、777）、194（10、675）及び 250（32、774）であった。
65	10～11	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、それぞれ 217（29、709）、289（128、890）及び 147 であった。	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、それぞれ 282.5（29、709）、289（128、890）及び 147 であった。
67	16～17	肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 23（1、884）、113（1、841）及び 58（1、758）であった。	肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 196（1、925）、223（1、843）及び 121（1、758）であった。
70	2～3	消化管障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 14（1、822）、28.5（1、827）及び 18（1、829）であった。	消化管障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 88（1、926）、141.5（1、876）及び 83（1、829）であった。

73	5～7	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、それぞれ 13（1、813）、29（1、919）及び 29.5（1、543）であった。	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、それぞれ 144（1、938）、141（1、919）及び 121（1、833）であった。
76	13～14	心不全の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 177（25、728）、169（61、842）及び 253（84、738）であった。	心不全の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 254（25、728）、198（61、842）及び 253（84、738）であった。
77	20～21	眼障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 77（1、703）、198（3、812）及び 127.5（1、703）であった。	眼障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 128.0（1、777）、241.0（3、812）及び 254.0（1、756）であった。

（下線部変更）

以上

令和 7 年 2 月 19 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 6 年 12 月 6 日

令和 7 年 2 月 17 日付の上記品目の審査報告書の別紙について、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

<table>
<tr><th>頁</th><th>行</th><th>修正後</th><th>修正前</th></tr>
<tr><td>89</td><td>表</td><td>＜EGFR 遺伝子変異陽性の患者＞
Ami の投与量及び投与速度（Laz との併用の場合）
<table><tr><th rowspan="2">サイクル</th><th rowspan="2">投与日</th><th rowspan="2">投与量（/250 mL）</th><th colspan="2">投与速度</th></tr><tr><th>投与開始時</th><th>投与開始 2 時間後注)</th></tr><tr><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td></tr><tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr><tr><td>2 日目</td><td>700 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr><tr><td>8 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr><tr><td>15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr><tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr></table></td><td>＜EGFR 遺伝子変異陽性の患者＞
Ami の投与量及び投与速度（Laz との併用の場合）
<table><tr><th rowspan="2">サイクル</th><th rowspan="2">投与日</th><th rowspan="2">投与量（/250 mL）</th><th colspan="2">投与速度</th></tr><tr><th>投与開始時</th><th>投与開始 2 時間後注)</th></tr><tr><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td></tr><tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr><tr><td>2 日目</td><td>700 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr><tr><td>8 日目、15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>91</td><td>表</td><td>Ami の投与量及び投与速度（Laz との併用の場合）
<table><tr><th rowspan="2">サイクル</th><th rowspan="2">投与日</th><th rowspan="2">投与量（/250 mL）</th><th colspan="2">投与速度</th></tr><tr><th>投与開始時</th><th>投与開始 2 時間後注)</th></tr><tr><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td></tr><tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr><tr><td>2 日目</td><td>700 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr><tr><td>8 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr><tr><td>15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr><tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr></table></td><td>Ami の投与量及び投与速度（Laz との併用の場合）
<table><tr><th rowspan="2">サイクル</th><th rowspan="2">投与日</th><th rowspan="2">投与量（/250 mL）</th><th colspan="2">投与速度</th></tr><tr><th>投与開始時</th><th>投与開始 2 時間後注)</th></tr><tr><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td></tr><tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr><tr><td>2 日目</td><td>700 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr><tr><td>8 日目、15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>93</td><td>表</td><td>＜EGFR 遺伝子変異陽性の患者＞
Ami の投与量及び投与速度（Laz との併用の場合）
<table><tr><th rowspan="2">サイクル</th><th rowspan="2">投与日</th><th rowspan="2">投与量（/250 mL）</th><th colspan="2">投与速度</th></tr><tr><th>投与開始時</th><th>投与開始 2 時間後注)</th></tr></table></td><td>＜EGFR 遺伝子変異陽性の患者＞
Ami の投与量及び投与速度（Laz との併用の場合）
<table><tr><th rowspan="2">サイクル</th><th rowspan="2">投与日</th><th rowspan="2">投与量（/250 mL）</th><th colspan="2">投与速度</th></tr><tr><th>投与開始時</th><th>投与開始 2 時間後注)</th></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td></tr>
<tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>700 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td><td>2 日目</td><td>700 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>8 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td><td>8 日目、15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr>
<tr><td>15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>94</td><td>表</td><td colspan="5">Ami の投与量及び投与速度（Laz との併用の場合）</td><td colspan="5">Ami の投与量及び投与速度（Laz との併用の場合）</td></tr>
<tr><td>サイクル</td><td>投与日</td><td>投与量（/250 mL）</td><td colspan="2">投与速度</td><td>サイクル</td><td>投与日</td><td>投与量（/250 mL）</td><td colspan="2">投与速度</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>投与開始時</td><td>投与開始 2 時間後^{注)}</td><td></td><td></td><td></td><td>投与開始時</td><td>投与開始 2 時間後^{注)}</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td></tr>
<tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>700 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td><td>2 日目</td><td>700 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>8 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td><td>8 日目、15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr>
<tr><td>15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>119</td><td>表</td><td colspan="5">Ami の投与量及び投与速度（Laz との併用の場合）</td><td colspan="5">Ami の投与量及び投与速度（Laz との併用の場合）</td></tr>
<tr><td>サイクル</td><td>投与日</td><td>投与量（/250 mL）</td><td colspan="2">投与速度</td><td>サイクル</td><td>投与日</td><td>投与量（/250 mL）</td><td colspan="2">投与速度</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>投与開始時</td><td>投与開始 2 時間後^{注)}</td><td></td><td></td><td></td><td>投与開始時</td><td>投与開始 2 時間後^{注)}</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td></tr>
<tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>700 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td><td>2 日目</td><td>700 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>8 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td><td>8 日目、15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr>
<tr><td>15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>124</td><td>表</td><td colspan="5">本剤の投与量及び投与速度（ラゼルチニブとの併用の場合）</td><td colspan="5">本剤の投与量及び投与速度（ラゼルチニブとの併用の場合）</td></tr>
<tr><td>サイクル</td><td>投与日</td><td>投与量（/250 mL）</td><td colspan="2">投与速度</td><td>サイクル</td><td>投与日</td><td>投与量（/250 mL）</td><td colspan="2">投与速度</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>投与開始時</td><td>投与開始 2 時間後^{注)}</td><td></td><td></td><td></td><td>投与開始時</td><td>投与開始 2 時間後^{注)}</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td></tr>
<tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>700 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td><td>2 日目</td><td>700 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>8 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td><td>8 日目、15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr>
<tr><td>15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
</table>

（二重下線部変更）

以上

（修正反映版）

審査報告書

令和 7 年 2 月 17 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 6 年 12 月 6 日[1)]
［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（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
［特記事項］　なし
［審査担当部］　新薬審査第五部

［審査結果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対するラゼルチニブメシル酸塩水和物との併用投与の有効性は期待でき、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、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能又は効果］
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
EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

（下線部追加）

［用法及び用量］
＜*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＞

1) 令和 6 年 4 月 8 日に「*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」を申請効能・効果とする新有効成分含有医薬品として製造販売承認申請されたが、令和 6 年 9 月 24 日に「*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」を効能・効果として承認されたことから、新効能・新用量医薬品として製造販売承認事項一部変更承認申請された。

（修正反映版）

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

＜*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

ラゼルチニブメシル酸塩との併用において、4 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	700 mg
		8 日目、15 日目、22 日目	1,050 mg
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,050 mg
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,050 mg
		8 日目、15 日目、22 日目	1,400 mg
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,400 mg

（下線部追加）

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（修正反映版）

別　紙

審査報告（1）

令和 7 年 1 月 9 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

①［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 6 年 12 月 6 日[2)]
［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 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
EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

（下線部追加）

［申請時の用法・用量］
1. *EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の患者
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

2. *EGFR* 遺伝子変異陽性の患者
ラゼルチニブとの併用において、4 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。

2) 令和 6 年 4 月 8 日に「*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」を申請効能・効果とする新有効成分含有医薬品として承認申請されたが、令和 6 年 9 月 24 日に「*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」を効能・効果として承認されたことから、新効能・新用量医薬品として一変申請された。

（修正反映版）

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	700 mg
		8 日目、15 日目、22 日目	1,050 mg
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,050 mg
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,050 mg
		8 日目、15 日目、22 日目	1,400 mg
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,400 mg

（下線部追加）

②［販　売　名］　ラズクルーズ錠 80 mg、同錠 240 mg
［一　般　名］　ラゼルチニブメシル酸塩水和物
［申　請　者］　ヤンセンファーマ株式会社
［申請年月日］　令和 6 年 4 月 8 日
［剤形・含量］　1 錠中にラゼルチニブメシル酸塩水和物 96.48 mg 又は 289.44 mg（ラゼルチニブとして 80 mg 又は 240 mg）を含有する錠剤
［申請時の効能・効果］
EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
［申請時の用法・用量］
アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはラゼルチニブとして 240 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

［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 7
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 15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 22
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 29
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 42
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 114
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 114

［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

Ami 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）であり、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。

Laz は、米国 Genosco 社及び韓国 Oscotec 社により創製された EGFR に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、EGFR に結合し、EGFR のリン酸化及び下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、Ami は 2024 年 9 月に「*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」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する Ami/Laz 投与の臨床開発として、申請者により、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした海外第 I 相試験（EDI1001 試験）の Ami/Laz コホートが 2019 年 4 月から実施された。その後、申請者により、*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）が 2020 年 10 月から実施された。

米国及び EU では、MARIPOSA 試験を主要な試験成績として、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する Ami/Laz 投与に係る Ami 及び Laz の承認申請が 2023 年 12 月に行われ、米国では 2024 年 8 月に下表の効能・効果で承認され、EU では審査中である。なお、2024 年 11 月時点において、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する Ami/Laz 投与は米国のみで承認されている。

Ami	RYBREVANT, in combination with lazertinib, is indicated 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 19 deletions or exon 21 L858R substitution mutations, as detected by an FDA-approved test.
Laz	LAZCLUZE, in combination with amivantamab, is indicated 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 19 deletions or exon 21 L858R substitution mutations, as detected by an FDA-approved test.

本邦においては、申請者により、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 I 相試験（NSC1001 試験）及び MARIPOSA 試験への患者登録が、それぞれ 2019 年 9 月及び 2020 年 12 月から開始された。

今般、MARIPOSA 試験を主要な試験成績として、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する Ami/Laz 投与に係る Ami の一変申請及び Laz 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 Ami

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

2.2 Laz

2.2.1 原薬

2.2.1.1 特性

原薬は白色～黄淡褐色の粉末であり、性状、融点、溶解性、酸解離定数、分配係数、吸湿性及び粒子径について検討された。原薬には、7 種類の結晶形（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）が認められているが、実生産における製造方法では[redacted]のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認された。

原薬の化学構造は、MS、元素分析、IR、UV 及び NMR（^{1}H-、^{13}C-NMR）により確認された。

2.2.1.2 製造方法

原薬は出発物質A*[3]及び出発物質B*[4]を出発物質として合成され、[redacted]つの製造方法（[redacted]）が設定されている。なお、これらの製造方法で製造された原薬の品質特性は、ロット分析及び安定性試験の結果から、同等であることが確認されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの PAR の検討

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	[redacted]、規格及び試験方法
類縁物質	[redacted]、規格及び試験方法
残留溶媒	[redacted]、規格及び試験方法
無機不純物	規格及び試験方法
[redacted]	[redacted]
水分	[redacted]、規格及び試験方法
粒子径分布	[redacted]、規格及び試験方法

重要工程として、中間体A*[5][redacted]工程、中間体B*[6][redacted]工程（[redacted]のみ）、[redacted]工程及び[redacted]工程が設定されている。また、重要中間体として、[redacted]が管理されている。

2.2.1.3 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（IR）、純度試験（類縁物質（LC）、残留溶媒（GC））、水分、強熱残分、粒子径及び定量法（LC）が設定されている。

なお、審査の過程において、[redacted]が設定された。

2.2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

---

3) [redacted]

4) [redacted]

5) [redacted]

6) [redacted]

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2　原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：3 ロット	25℃	60%RH	二重の低密度ポリエチレン袋＋紙製ドラム	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、室温保存するとき、[redacted]カ月と設定された。なお、長期保存試験は[redacted]カ月まで継続予定である。

2.2.2　製剤

2.2.2.1　製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 96.48 mg 又は 289.44 mg（ラゼルチニブとして 80 mg 又は 240 mg）を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、疎水性コロイド状シリカ、結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、[redacted]（80 mg 錠のみ）及び[redacted]（240 mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。

2.2.2.2　製造方法

製剤は[redacted]、打錠、コーティング液調製、フィルムコーティング及び包装・試験・保管からなる工程により製造される。[redacted]はバッチ式で、[redacted]までは連続生産技術により連続的に製造される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP、重要物質特性の特定及び製造工程パラメータの PAR の検討
- [redacted]への RTRT の適用

表 3　製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	[redacted]、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	[redacted]、規格及び試験方法
純度試験	規格及び試験方法
製剤均一性	[redacted]、規格及び試験方法
溶出性	[redacted]、規格及び試験方法
[redacted]	[redacted]

*：[redacted]

重要工程は[redacted]工程とされ、[redacted]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.2.3　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（NIR 又は LC/紫外吸収スペクトル[7)]）、純度試験（分解生成物（LC））、製剤均一性（NIR 又は LC[8)]）、溶出性（LC）及び定量法（NIR 又は LC[8)]）が設定されている。[redacted]に対しては、工程内試験として実施される RTRT

7)　確認試験について、NIR を用いた試験が適切に実施できない場合に、LC/紫外吸収スペクトルを用いる。
8)　製剤均一性及び定量法について、NIR を用いた試験が適切に実施できない場合に、LC を用いる。

（[redacted]に対してNIR、LC/紫外吸収スペクトル[7]又はLC[8]により実施）が製剤の出荷判定試験として設定されている。

2.2.2.4　製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、加速試験の結果、[redacted]製剤の[redacted]時点で[redacted]規格逸脱が認められたものの、長期保存試験及び中間的試験の結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4　製剤の安定性試験*

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3ロット	25℃	60%RH	PTP包装（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム及びアルミニウム箔）	24カ月
中間的試験		30℃	75%RH		24カ月
加速試験		40℃	75%RH		6カ月

*：[redacted]製剤の[redacted]について、[redacted]試験の[redacted]時点まで、[redacted]試験の[redacted]時点まで及び[redacted]試験では、申請された試験方法とは異なる試験方法が用いられた。いずれの試験方法についても[redacted]に対する識別性が確認されている。

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき、24カ月と設定された。なお、長期保存試験は[redacted]カ月まで継続予定である。

2.2.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等から、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。

2.2.R.1　製剤の連続生産工程におけるロットの規定について

申請者は、製剤の連続生産工程（[redacted]の工程）におけるロットの規定について、以下のように説明している。

ロットサイズは[redacted]及び[redacted]により規定される。実生産では[redacted]を目標値として一定の値で管理するため、ロットサイズは[redacted]により変動する。なお、これまでの製造実績において[redacted]は製造工程の稼働性能及び製剤品質に影響を及ぼさなかったことから、承認申請書に[redacted]を軽微変更届出事項として記載している。

機構は、連続生産工程のロットサイズについては適切な変更管理が必要と考えること、本申請においては[redacted]が設定されておらず、[redacted]を延長させた場合の製造工程の稼働性能及び製品品質に対するリスクが小さいとは判断できないことを踏まえ、承認申請書に[redacted]を一変申請の対象事項として記載するよう求め、申請者は対応した。

2.2.R.2　製剤における原薬含量の管理について

申請者は、製剤における原薬含量の管理について、以下のように説明している。

連続生産工程では、含量規格に適合しない可能性のある素錠が系外に排出されるよう、[redacted]及び[redacted]の2カ所に系外排出ポイントを設定している。[redacted]においては、①[redacted]による[redacted]の分析結果に基づく分析モデル並びに②使用する[redacted]の[redacted]及

び[redacted]の[redacted]データに基づくプロセスモデル[9] により素錠の原薬含量が予測され、当該予測結果に基づき、原薬含量に係る工程内試験の判定基準を満たさない可能性がある素錠[10] が系外排出される。また、[redacted]においては、[redacted]で打錠機から採取されたサンプルに対して[redacted]を含む工程内試験が実施され、判定基準を満たさない素錠と[redacted]に回収されたすべての素錠が系外排出される。なお、上記の工程内試験結果は、製剤の出荷判定試験として設定された RTRT にも利用される。

機構は、申請者の提案する管理戦略の方針は受入れ可能と考えるが、当該方針におけるモデルによる[redacted]について承認申請書に記載するよう求め、申請者は対応した。

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 Ami

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、Ami 単独投与に係る「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。なお、Ami/Laz 投与に係る非臨床薬理試験については、Laz の「非臨床薬理試験に関する資料」として提出された（3.2 参照）。

3.2 Laz

本項では、特に記載のない限り、Laz の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

3.2.1 効力を裏付ける試験

3.2.1.1 EGFR 等のキナーゼのリン酸化に対する阻害作用

3.2.1.1.1 *in vitro*（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）

野生型及び変異型ヒト EGFR（組換えタンパク）のリン酸化に対する Laz、Osi、AZ5104（Osi の代謝物）、アファチニブ及びエルロチニブの阻害作用が、FRET 法により検討された。その結果、各薬剤の IC_{50} 値は表 5 のとおりであった。

表 5 EGFR のリン酸化に対する Laz 等の阻害作用

EGFR	IC_{50} 値（nmol/L）				
	Laz	Osi	AZ5104	アファチニブ	エルロチニブ
野生型	25.2	16.7	2.5	0.2	0.6
Ex19del	5.3	8.6	2.2	0.2	0.8
L858R	20.6	12.2	4.2	0.3	0.9
L858R/T790M	3.7	4.5	2.4	18.6	549.3
T790M	1.7	2.2	0.7	1.6	395.2
Ex19del/T790M	3.5	3.3	1.2	7	715.6

n＝1

ErbB ファミリーであるヒト HER2 及び HER4 並びに L858R/T790M 変異を有する EGFR（組換えタンパク）のリン酸化に対する Laz、Osi、AZ5104 及びアファチニブの阻害作用が、FRET 法により検討された。その結果、各薬剤の IC_{50} 値は表 6 のとおりであった。

---

[9] ①のモデルとは独立した方法であり、原薬含量に係る工程内試験の判定基準を満たさない可能性がある素錠の検出及び系外排出に加え、[redacted]の[redacted]を目的として使用される。

[10] 素錠における原薬含量が限度値[redacted]～[redacted]%の範囲内であることを保証するため、[redacted]を考慮し、モデルによる[redacted]が設定された。

表 6　HER2 及び HER4 のリン酸化に対する Laz 等の阻害作用

キナーゼ	IC_{50} 値（nmol/L）			
	Laz	Osi	AZ5104	アファチニブ
HER2	1,017	78.6	44.7	46.8
HER4	363.1	30.2	3.1	9.5
$EGFR^{L858R/T790M}$	3.7	4.5	2.4	18.6

n＝1

野生型 EGFR を発現するヒト NSCLC 由来 H2073 細胞株、Ex19del 変異を有する EGFR を発現するヒト NSCLC 由来 PC9 細胞株及び L858R/T790M 変異を有する EGFR を発現するヒト NSCLC 由来 H1975 細胞株を用いて、EGFR のリン酸化に対する Laz、Osi、AZ5104、アファチニブ及びエルロチニブによる阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、各薬剤の IC_{50} 値は表 7 のとおりであった。

表 7　ヒト NSCLC 由来細胞株における EGFR のリン酸化に対する Laz 等の阻害作用

細胞株	EGFR	IC_{50} 値（nmol/L）				
		Laz	Osi	AZ5104	アファチニブ	エルロチニブ
H2073	野生型	318.1	244.4	16.7	6.4	＞1,000
PC9	Ex19del	2.7	4.8	2.3	2.3	15.7
H1975	L858R/T790M	3.6	11.2	＜1	6.9	＞1,000

n＝1

304 種類の各種キナーゼのリン酸化に対する Laz の阻害作用が、HTRF 法又は放射測定法により検討された。その結果、Laz 1 μmol/L によるリン酸化阻害率[11] が 50%以上であったキナーゼにおける阻害率及び IC_{50} 値は表 8 のとおりであった。

表 8　各種キナーゼのリン酸化に対する Laz の阻害作用

キナーゼ	阻害率（%）	IC_{50} 値（nmol/L）	キナーゼ	阻害率（%）	IC_{50} 値（nmol/L）
Axl	67	523	MARK1	99	＞100,000
野生型 EGFR	86	76	Mer	71	225
$EGFR^{L858R}$	91	－	MLK1	97	17、31
$EGFR^{L861Q\ *1}$	86	－	RET	86	419、473
$EGFR^{T790M}$	101	－	$RET^{V804L\ *2}$	96	－
$EGFR^{L858R/T790M}$	98	2	$Ret^{V804M\ *3}$	82	－
Fer	85	118、154	RIPK2	53	155
JAK3	50	917	Rsk3	59	575

n＝1 又は 2（個別値）、－：検討せず、*1：EGFR の 861 番目のロイシンがグルタミンに置換、*2：RET の 804 番目のバリンがロイシンに置換、*3：RET の 804 番目のバリンがメチオニンに置換

3.2.1.1.2　*in vivo*（CTD 4.2.1.1.9）

H1975 細胞株を皮下移植したヌードマウス（9 例/群）に Laz（3 又は 10 mg/kg）が QD 3 日間経口投与され、腫瘍組織における EGFR 等のリン酸化に対する Laz 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、最終投与 2 及び 24 時間後において EGFR 並びに EGFR の下流のシグナル伝達分子である AKT 及び ERK1/2 のリン酸化に対する Laz の阻害作用が認められた。

11)　リン酸化阻害率（%）＝｛1－（Laz 存在下におけるキナーゼ活性）/（Laz 非存在下におけるキナーゼ活性）｝×100

3.2.1.2　アポトーシス誘導作用（CTD 4.2.1.1.1）

PC9 細胞株及び H1975 細胞株を用いて、Laz、Osi、アファチニブ及びエルロチニブのアポトーシス誘導作用が、カスパーゼ 3 及び 7 の活性を指標に検討された。その結果、各薬剤の EC_{50} 値は表 9 のとおりであった。

表 9　変異型 EGFR を発現するヒト NSCLC 由来細胞株における Laz 等のアポトーシス誘導作用

細胞株	EGFR	EC_{50} 値（nmol/L）			
		Laz	Osi	アファチニブ	エルロチニブ
PC9	Ex19del	14.7	31.7	2.3	35.6
H1975	L858R/T790M	38.8	94.9	370.2	23,880.0

n＝1

3.2.1.3　悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.2.1.3.1　*in vitro*（CTD 4.2.1.1.1）

H2073 細胞株、PC9 細胞株及び H1975 細胞株を用いて、Laz、Osi、AZ5104、アファチニブ及びエルロチニブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、各薬剤の GI_{50} 値は表 10 のとおりであった。

表 10　EGFR を発現するヒト NSCLC 由来細胞株に対する Laz 等の増殖抑制作用

細胞株	EGFR	GI_{50} 値（nmol/L）				
		Laz	Osi	AZ5104	アファチニブ	エルロチニブ
H2073	野生型	711.1	437.7	23.8	41.4	609.7
PC9	Ex19del	4.7	8.5	2.3	2.3	9.9
H1975	L858R/T790M	6.3	10.1	2.5	6.9	13,790.0

n＝1

3.2.1.3.2　*in vivo*

3.2.1.3.2.1　NSCLC 由来細胞株

####### 3.2.1.3.2.1.1　Laz 単独投与（CTD 4.2.1.1.4、4.2.1.1.6、4.2.1.1.11）

PC9 細胞株を皮下移植したヌードマウス（10 例/群）を用いて、Laz 及び Osi の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、平均腫瘍体積が 138 mm^3 に達した時点（第 5 日目）から Laz（0.3、1 又は 3 mg/kg）又は Osi（3 mg/kg）が QD 25 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、すべての Laz 群及び Osi 群において、対照（50 mmol/L クエン酸及び 0.5%メチルセルロースを含む水溶液）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 1）。

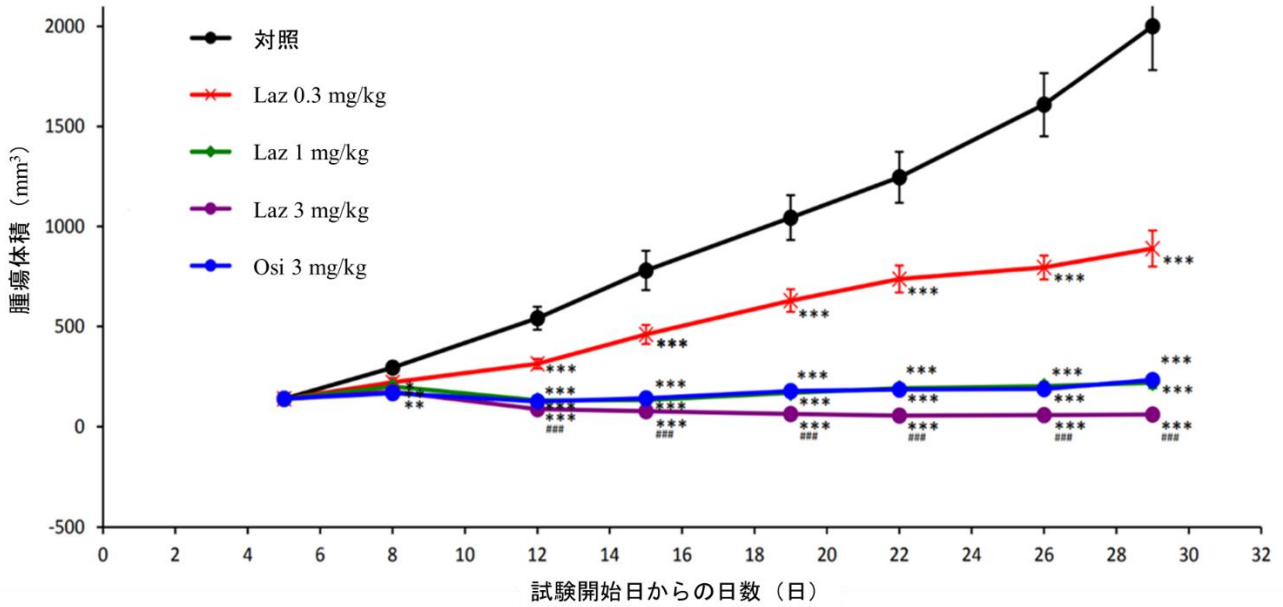

図 1　PC9 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける Laz 及び Osi の腫瘍増殖抑制作用

n＝10、平均値±標準偏差、*：対照群に対して p＜0.05（Dunnett の多重比較検定）、**：対照群に対して p＜0.01（Dunnett の多重比較検定）、***：対照群に対して p＜0.001（Dunnett の多重比較検定）、###：Osi 群に対して p＜0.001（t 検定）

H1975 細胞株を皮下移植したヌードマウス（6 又は 12 例/群）を用いて、Laz の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 200 mm^3 に達した時点から Laz（1、3 又は 10 mg/kg）が QD、又は Laz（3 mg/kg）が BID 連日経口投与され、投与開始後 13 日目[12)] に腫瘍体積が算出された。その結果、すべての Laz 群において、対照（5%NMP 水溶液）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（p＜0.01、t 検定）。

ルシフェラーゼ遺伝子を導入した H1975 細胞株を皮下及び頭蓋内に移植したヌードマウス（7 例/群）を用いて、Laz 及び Osi の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、第 13 日目から Laz（1、3 又は 10 mg/kg）又は Osi（1、3 又は 10 mg/kg）が QD 経口投与され、第 21 日目に皮下組織の腫瘍体積及び頭蓋内の生物発光量が測定された。その結果、皮下組織及び頭蓋内のいずれについても、すべての Laz 群及び Osi 群において、対照（50 mmol/L クエン酸及び 0.5%メチルセルロースを含む水溶液）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（p＜0.05、Dunnett の多重比較検定）。

3.2.1.3.2.1.2　Ami/Laz 投与（CTD 4.2.1.1.17）

H1975 細胞株を皮下移植したヌードマウス（10 例/群）を用いて、Laz 及び Ami を単独又は併用投与した際の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、第 15 日目から Laz（10 mg/kg、QD 経口投与）及び Ami（10 mg/kg、週 2 回腹腔内投与）が 21 日間単独又は併用投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 29 日目時点で、Laz 群、Ami 群及び Ami/Laz 群において、対照（0.5%メチルセルロース水溶液）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められ（Laz 群：p＜0.0001、Ami 群：p＝0.0003、Ami/Laz 群：p＜0.0001、いずれも Dunnett の多重比較検定）、また、

12)　1 mg/kg QD 群では、投与開始後 11 日目以降の薬剤に誤調製があったことから、投与開始後 10 日目に算出された数値が用いられた。

Ami/Laz 群において、Ami 群と比較して統計学的に有意に高い腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 2、p＜0.0001、Dunnett の多重比較検定）。

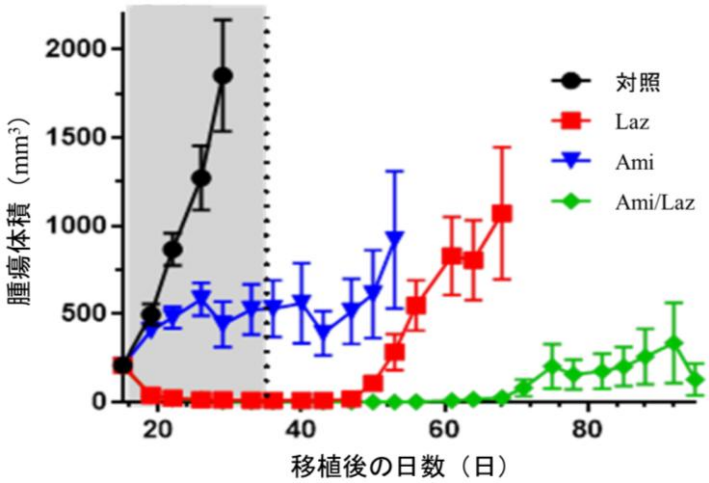

図 2　H1975 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける
Laz 又は Ami 単独投与及び Ami/Laz 投与による腫瘍増殖抑制作用
n＝10、平均値±標準偏差、灰色部分：投与期間

HGF を過剰発現させた H1975 細胞株を皮下移植したヌードマウス（10 例/群）を用いて、EGFR-TKI 耐性モデル[13)] に対する Laz 及び Ami を単独又は併用投与した際の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、第 10 日目から Laz（10 mg/kg、QD 経口投与）及び Ami（10 mg/kg、週 2 回腹腔内投与）が 21 日間単独又は併用投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 28 日目時点で、Laz 群、Ami 群及び Ami/Laz 群において、対照（0.5%メチルセルロース水溶液）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められ（Laz 群：p＝0.0030、Ami 群：p＝0.0059、Ami/Laz 群：p＜0.0001、いずれも Dunnett の多重比較検定）、また、Ami/Laz 群において、Laz 群及び Ami 群と比較して統計学的に有意に高い腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 3、いずれも p＜0.0001、Dunnett の多重比較検定）。

13) HGF は MET のリガンドであり、MET シグナル伝達経路の活性化は EGFR-TKI に対する耐性獲得機序の一つとして報告されている（Br J Cancer 2019; 121: 725-37）。

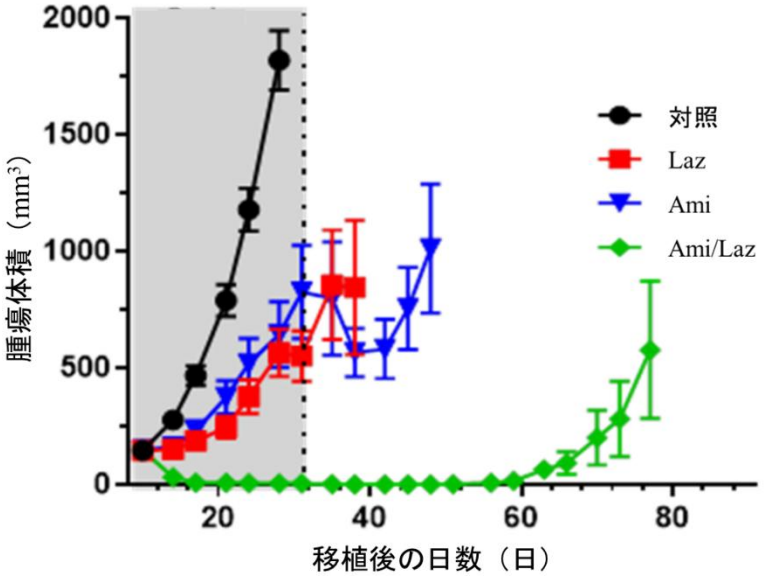

図 3　HGF を過剰発現させた H1975 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける Laz 又は Ami 単独投与及び Ami/Laz 投与による腫瘍増殖抑制作用

n＝10、平均値±標準偏差、灰色部分：投与期間

3.2.1.3.2.2　NSCLC 以外の悪性腫瘍由来細胞株（CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.10）

①L858R 変異を有する EGFR を発現させたマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株及び②野生型 EGFR を発現するヒト皮膚扁平上皮癌由来 A431 細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウス（①8 例/群及び②7 例/群）を用いて、Laz 及び Osi の腫瘍増殖抑制作用が検討され、結果はそれぞれ以下のとおりであった。

① 平均腫瘍体積が 160 mm^3 に達した時点から、Laz（1、3 又は 10 mg/kg）又は Osi（1、3 又は 10 mg/kg）が QD 11 日間経口投与された結果、すべての Laz 群及び Osi 群において、対照（0.5%メチルセルロース水溶液）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（$p<0.01$、Dunnett の多重比較検定）。また、Laz 1 mg/kg 群において、Osi 1 mg/kg 群と比較して統計学的に有意に高い腫瘍増殖抑制作用が認められた（$p<0.01$、t 検定）。

② 移植後 27 日目から、Laz（1、3 又は 10 mg/kg）又は Osi（1、3 又は 10 mg/kg）が QD 19 日間経口投与された結果、TGI[14] は Laz の各用量群でそれぞれ 9.9、51.4 及び 83.7 並びに Osi の各用量群でそれぞれ－18.2、72.6 及び 101.3%であった。

3.2.2　副次的薬理試験

3.2.2.1　各種受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに及ぼす影響（CTD 4.2.1.2.1）

80 種類の受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに及ぼす Laz の影響が、放射線標識したリガンドを用いて検討された。その結果、$5HT_{2B}$ 受容体及び 5-HT トランスポーターにおいて Laz 1 μmol/L により 50%以上の阻害作用が認められ、Laz の IC_{50} 値はそれぞれ 180 及び 40 nmol/L であった。

ラットの脳シナプトソーム及び放射線標識した 5-HT を用いて、5-HT の取込みに対する Laz の影響が検討された。その結果、5-HT の取込みに対する Laz の IC_{50} 値は 110 nmol/L であった。

---

[14] TGI（%）＝｛1－（Laz 又は Osi 群の平均腫瘍体積の変化量）／（対照（0.5%メチルセルロース水溶液）群の平均腫瘍体積の変化量）｝×100

申請者は、上記の結果について、臨床推奨用量（240 mg QD 投与）における血漿中非結合形 Laz の C_{max} は 8.2 nmol/L[15)] であったこと等を考慮すると、上記の受容体等に対する Laz の阻害作用が Laz の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.2.3 安全性薬理試験

3.2.3.1 中枢神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.5）

ラット（8 例/群）に Laz（25、50 又は 100 mg/kg）が単回経口投与され、中枢神経系に及ぼす Laz の影響が Irwin 変法により検討された。その結果、Laz 投与による影響は認められなかった。

3.2.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.2.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.1）

hERG を導入した CHO 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に及ぼす Laz の影響が検討された。その結果、Laz 1.0、2.5、4.8 及び 9.3 μmol/L による hERG カリウム電流の阻害率（n＝3、平均値±標準誤差）は、それぞれ 25.5±0.5、31.3±1.6、59.8±2.1 及び 53.2±1.3%であり、IC_{50} 値は 5.3±2.0 μmol/L であった。

3.2.3.2.2 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.2［非 GLP 試験］、4.2.1.3.3）

イヌ（4 例）に Laz（5、10 又は 20 mg/kg）が単回経口投与され、心拍数、血圧及び心電図（PR、QT、QTc 及び QRS 間隔）に及ぼす Laz の影響が検討された。その結果、Laz 20 mg/kg 投与により軽度の心拍数の減少（－19%）が認められた。

申請者は、上記の結果について、イヌにおける Laz 20 mg/kg 投与時の血漿中非結合形 Laz の C_{max}（8.3 ng/mL）が臨床推奨用量（240 mg QD 投与）における血漿中非結合形 Laz の C_{max}（4.54 ng/mL）[15)] を上回っていたこと等を考慮すると、上記の所見が Laz の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

ウサギから摘出した心臓（4 例）を用いて、心電図（QT、QRS 及び QT_{peak} 間隔、T_{peak}-T_{end} 持続時間並びに早期後脱分極の出現）並びに再分極の 30、50 及び 90%における単相活動電位持続時間に及ぼす Laz 1、3、10 及び 30 μmol/L の影響が検討された。その結果、Laz 30 μmol/L により T_{peak}-T_{end} 持続時間の延長が認められた。

申請者は、上記の結果について、臨床推奨用量（240 mg QD 投与）における血漿中非結合形 Laz の C_{max} が 8.2 nmol/L[15)] であったこと等を考慮すると、上記の所見が Laz の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.2.3.3 呼吸系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.4）

ラット（8 例/群）に Laz（25、50、79 又は 100 mg/kg）が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に及ぼす Laz の影響が検討された。その結果、Laz 79 及び 100 mg/kg 投与により平均一回換気量の減少及び分時換気量の減少が認められた。

申請者は、上記の結果について、ラットにおける Laz 50 mg/kg 投与時の血漿中非結合形 Laz の C_{max}（8.33 ng/mL）が臨床推奨用量（240 mg QD 投与）における血漿中非結合形 Laz の C_{max}（4.54 ng/mL）[15)]

---

15) NSC1001 試験において、日本人 NSCLC 患者に Laz 240 mg を QD 反復投与した際の第 22 日目における C_{max}（568 ng/mL）（6.2.2.1.2 参照）及びヒトにおける血漿タンパク結合率（99.2%）（4.2.2.2 参照）に基づき算出された。

を上回っていたこと等を考慮すると、上記の所見が Laz の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.2.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項に示す検討に基づき、Laz の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.2.R.1　Laz の作用機序並びに Laz 及び Ami/Laz 投与の有効性について

申請者は、Laz の作用機序及び *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC に対する有効性について、以下のように説明している。

NSCLC で認められる *EGFR* 遺伝子変異は、活性型変異である Ex19del 及び L858R 変異が約 90%を占めている（肺癌診療ガイドライン 2023 年版）。また、既存の EGFR-TKI であるゲフィチニブ及びエルロチニブに対する耐性獲得機序の一つとして EGFR の T790M 変異が報告されており（Transl Lung Cancer Res 2019; 8: S247-64）、T790M 変異は EGFR-TKI に対して耐性となった NSCLC 患者の 50～60%で確認されている（J Thorac Oncol 2016; 11: 2022-6、Clin Cancer Res 2013; 19: 2240-7 等）。

Laz は、Ex19del 変異、L858R 変異及び T790M 変異を有する EGFR の細胞内キナーゼドメインに結合し（Clin Cancer Res 2019; 25: 2575-87）、EGFR のリン酸化及び下流のシグナル伝達を阻害すること（3.2.1.1 参照）により、*EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

上記の作用機序に加えて、Laz は Ex19del 及び L858R/T790M 変異を有するヒト NSCLC 由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.2.1.3.2.1.1 参照）を考慮すると、T790M 変異を含む *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC に対する Laz の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、*EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC に対する Ami/Laz 投与の有効性について、以下のように説明している。

Ami/Laz 投与により、Ami 又は Laz 単独投与と比較して高い腫瘍増殖抑制作用が認められたこと（3.2.1.3.2.1.2 参照）に加えて、下記の点等を考慮すると、Ami/Laz 投与により Ami 又は Laz 単独投与と比較して高い有効性が期待できると考える。

- 以下のとおり、Laz と Ami との間で腫瘍増殖抑制作用を示す機序が異なること
  - Laz は、EGFR の細胞内キナーゼドメインに結合し、シグナル伝達を阻害することにより腫瘍増殖抑制作用を示す。
  - Ami は、EGFR 及び MET の細胞外ドメインに結合、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増殖抑制作用を示す（「令和 6 年 8 月 14 日付け審査報告書　ライブリバント点滴静注 350 mg」参照）。
- Laz に対する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おり（Br J Cancer 2019; 121: 725-37）、Ami は、MET シグナル伝達を阻害することにより、Laz に対する耐性獲得を抑制する可能性があると考えること

加えて、申請者は、Laz と既存の 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 Osi）との薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

Laz 及び既存の EGFR-TKI の薬理学的特性の異同は下記のとおりである。

- Laz、アファチニブ、ダコミチニブ及びOsiは、いずれもT790M変異を有するEGFRのリン酸化に対する阻害作用を示す（3.2.1.1.1参照、Cancer Discov 2014; 4: 1046-61）。
- ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ及びダコミチニブは、野生型EGFRと比較して変異型EGFRに対する阻害作用が弱く、Ex19del変異及びL858R変異を有するEGFRと比較してL858R/T790M変異及びEx19del/T790M変異を有するEGFRに対する阻害作用が弱いことが報告されている（Cancer Discov 2014; 4: 1046-61）。一方、Laz及びOsiは、野生型EGFRと比較して変異型EGFRに対する阻害作用が強く、Ex19del変異及びL858R変異を有するEGFRと比較してL858R/T790M変異及びEx19del/T790M変異を有するEGFRに対する阻害作用が強い傾向が認められた（3.2.1.1.1参照）。
- Laz、アファチニブ及びOsiは、EGFRに加えて、HER2及びHER4のリン酸化に対しても阻害作用を示したが、アファチニブ及びOsiと比較して、LazのHER2及びHER4のリン酸化に対する阻害作用は弱い傾向が認められた（3.2.1.1.1参照）。

機構の考察した内容は、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、Ami/Lazの*EGFR*遺伝子変異陽性のNSCLCに対する腫瘍増殖抑制作用においてAmi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

4.1 Ami

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

4.2 Laz

本項では、特に記載のない限り、Lazの投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

動物におけるLazのPKは、イヌ等において検討された。また、Lazの血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

イヌ血漿中におけるLazの定量は、LC-MS/MS法により行われた（定量下限：1又は10 ng/mL[16)]）。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィー法により行われた（定量下限：27.4又は127.9 ng Eq./g[17)]）。

4.2.1 吸収

4.2.1.1 単回投与

雄性イヌにLaz 0.3、1又は3 mg/kgを単回静脈内投与又はLaz 0.3、1、3又は10 mg/kgを単回経口投与し、血漿中Laz濃度が検討された（表11）。検討された用量範囲において、Lazの曝露量は概ね用量に比例して増加した。また、Lazを経口投与した際のBAは57.8～77.7%であった。

16) 単回静脈内及び経口投与試験における定量下限は1 ng/mL、反復経口投与試験における定量下限は10 ng/mLであった。

17) Laz投与後8、12、24、48、72、120及び336時間時点のサンプルにおける定量下限は27.4 ng Eq./g、1、2、4、6及び168時間時点のサンプルにおける定量下限は127.9 ng Eq./gであった。

表 11　Laz の PK パラメータ（雄性イヌ、単回静脈内又は経口投与）

投与経路	投与量（mg/kg）	n	C_{max}（ng/mL）	t_{max}^{*}（h）	AUC_{inf}（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL（mL/h/kg）	V_{ss}（mL/kg）	BA（%）
静脈内	0.3	3	－	－	580±27.8	7.2±2.0	518±25.0	3,710±718	－
	1	4	－	－	2,301±279	7.2±1.1	440±54.3	2,861±453	－
	3	4	－	－	6,951±1,925	7.4±0.7	453±102	2,931±459	－
経口	0.3	4	67.0±28.1	1.0（0.5, 1.0）	341±48.7	8.3±1.7	－	－	57.8
	1	4	311±29.6	1.0（1.0, 2.0）	1,941±410	11.0±1.1	－	－	77.7
	3	4	835±175	1.0（1.0, 2.0）	5,498±1,440	10.1±4.0	－	－	73.2
	10	4	2,387±558	1.5（1.0, 2.0）	15,714±2,449	8.4±4.1	－	－	64.5

平均値±標準偏差、－：算出せず、*：中央値（最小値, 最大値）

雌雄イヌに Laz 30 mg/kg を単回経口投与し、血漿中 Laz 濃度が検討された（表 12）。Laz の PK に明確な性差は認められなかった。

表 12　Laz の PK パラメータ（雌雄イヌ、単回経口投与）

性別	C_{max}（ng/mL）	t_{max}^{*}（h）	AUC_{inf}（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）
雄	7,356±1,623	1.0（0.5, 4.0）	70,985±15,343	11.5±1.8
雌	8,852±1,266	2.0（0.5, 2.0）	67,526±13,902	13.0±1.9

平均値±標準偏差、n＝3、*：中央値（最小値, 最大値）

4.2.1.2　反復投与

雌雄イヌに Laz 2、4 又は 8 mg/kg を QD 13 週間反復経口投与し、血漿中 Laz 濃度が検討された（表 13）。検討された用量範囲において、Laz の曝露量は概ね用量に比例して増加した。また、Laz の PK に明確な性差は認められなかった。

表 13　Laz の PK パラメータ（雌雄イヌ、13 週間反復経口投与）

測定日（日）	投与量（mg/kg）	性別	n	C_{max}（ng/mL）	t_{max}^{*}（h）	AUC_{24h}（ng･h/mL）
1	2	雄	3	540±46.5	1.00（1.00, 1.00）	2,960±112
		雌	3	376±102	1.00（1.00, 1.00）	2,180±273
	4	雄	3	654±460	1.00（1.00, 4.00）	4,610±2,220
		雌	3	625±96.1	1.00（1.00, 1.00）	4,310±371
	8	雄	5	1,350±364	1.00（1.00, 1.10）	10,300±1,630
		雌	5	805±207	1.00（1.00, 4.00）	9,330±1,620
85	2	雄	3	280±23.4	1.00（1.00, 1.00）	3,380±837
		雌	3	219±29.6	2.00（2.00, 2.00）	2,400±434
	4	雄	3	520±172	1.00（1.00, 1.00）	5,780±1,720
		雌	3	520±56.6	1.00（1.00, 2.00）	5,500±1,020
	8	雄	4	975±176	2.00（1.00, 4.00）	14,600±2,080
		雌	4	897±257	1.50（1.00, 2.00）	11,700±1,180

平均値±標準偏差、*：中央値（最小値, 最大値）

4.2.1.3　*in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、Laz の膜透過性が検討された。Laz 10 µmol/L の $P_{app\ A\rightarrow B}$ は、2.90×10^{-6} cm/秒であった。申請者は、当該結果に加えて、低膜透過性のアテノロール及び高膜透過性のフェニトインの $P_{app\ A\rightarrow B}$ はそれぞれ 0.53×10^{-6} 及び 32.04×10^{-6} cm/秒であったことを考慮すると、Laz の膜透過性は中等度であると考える旨を説明している。

4.2.2 分布

4.2.2.1 組織分布

雄性有色ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 8 時間後までに最高値を示した。ブドウ膜、胃、小腸、肝臓、ハーダー腺、肺、眼、脾臓、骨髄（大腿）、甲状腺、副腎、腎臓（皮質）、腎臓、下垂体、脂肪、腎臓（髄質）、有色皮膚及び白色皮膚における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ 116,000[18)]、102,000[19)]、47,000、39,900、39,400、26,800、18,200、17,700、16,200、15,700、15,500、14,000、13,400、11,600、11,500、10,500、8,110 及び 4,000 ng Eq./g）は、血液中放射能濃度の最大値（526 ng Eq./g）と比較して特に高値を示した。投与 336 時間後においても、大部分の組織で放射能が検出されたが、ブドウ膜の組織中放射能濃度（40,819 ng Eq./g）は他の組織と比較して特に高値を示した。

以上より、申請者は、Laz 及び Laz の代謝物の両方又はいずれかはメラニンに結合することが示唆された旨を説明している。なお、皮膚及び眼に対する Laz の安全性については、「7.R.3.6　皮膚障害（爪囲炎を含む）」及び「7.R.3.10　眼障害」の項に記載する。

4.2.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ、サル又はヒトの血漿と Laz（1～10 μmol/L）を 37℃で 4 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて Laz の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける Laz の血漿タンパク結合率は、それぞれ 99.1～99.7、99.0～99.6、99.5～99.8、98.4～99.6 及び 99.1～99.7%であった。

ヒト血清アルブミン（43 mg/mL）又はヒト α1-酸性糖タンパク（0.5～2 mg/mL）と Laz（0.3～3 μmol/L）を 37℃で 6 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて Laz のヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパクへの結合が検討された。その結果、①ヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖タンパク（②0.5、③1 及び④2 mg/mL）への Laz の結合率は、それぞれ①94.1～94.9、②72.0～74.0、③83.0～86.0 及び④91.9～92.5%であった。

4.2.2.3 血球移行性

マウス、ラット、イヌ、サル又はヒトの血液と Laz（0.5 μmol/L）を 37℃で 60 分間インキュベートし、Laz の血球移行性が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける Laz の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.991、0.955、1.42、1.75 及び 1.15 であった。以上より、申請者は、ヒトにおいて、Laz の血球への分布は限定的であると考える旨を説明している。

4.2.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

Laz の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胎児の体重低値が認められたこと（5.2.5 参照）等から、Laz は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

---

18) ^{14}C 標識体投与後 6、8、24 及び 72 時間時点でのブドウ膜の組織中放射能濃度は定量上限を上回ったことから、定量上限を当該時点の放射能濃度とした。

19) ^{14}C 標識体投与後 1 時間時点での胃の組織中放射能濃度は定量上限を上回ったことから、定量上限を当該時点の放射能濃度とした。

4.2.3 代謝

4.2.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ又はヒトの肝細胞と ^{14}C 標識体（10 µmol/L）を、37℃で 6 時間[20] インキュベートし、Laz の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されず、ヒト肝細胞における主な代謝物として、M11（グルタチオン抱合体）、M12（システイニルグリシン抱合体）及び M14（システイン抱合体）が検出された。また、ヒト肝細胞と ^{14}C 標識体（10 µmol/L）を、CYP3A の阻害剤（ケトコナゾール）存在下において 37℃で 6 時間インキュベートした。その結果、Laz の代謝における CYP3A の寄与率は 21%であった。

また、ヒトにおける Laz の代謝酵素について、以下の検討が行われた。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種（1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5）と Laz（1 µmol/L）を NADPH 存在下において 37℃で 2 時間インキュベートし、Laz の代謝に関与する CYP 分子種について検討された。その結果、Laz の酸化的代謝における CYP1A2、2A6、2C9、2E1 及び 3A4 の寄与率はそれぞれ 2.38、1.72、3.46、1.72 及び 88.4%であり、検討された他の CYP 分子種の寄与率は 1%未満であった。
- 遺伝子組換えヒト GST 分子種（GST A1-1、GST P1-1 及び GST M1-1）と ^{14}C 標識体（10 µmol/L）をグルタチオン存在下において 37℃で 2 時間[21] インキュベートし、Laz の CL_{int} が検討された。その結果、GST A1-1、GST P1-1 及び GST M1-1 存在下における Laz の CL_{int} は、それぞれ 0.12、0.13 及び 5.13 µL/min/µg であった。

以上の結果より、申請者は、Laz の酸化的代謝には主に CYP3A、グルタチオン抱合には主に GST M1-1 が関与することが示された旨を説明している。

なお、Laz と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用については、「6.R.2　CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

4.2.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの血漿中には主に未変化体が検出された（血漿中総放射能の AUC_{last} に対する割合は 49%）。投与 24 時間後までの尿中には主に M14 が検出された（投与放射能に対する割合は 0.65%、以下、同様）。投与 48 時間後までの糞中には主に未変化体、M14 及び M15（モルホリノ基の酸化、分子内環化及びプロピレンアルデヒドの脱離を伴う代謝物）が検出された（それぞれ 8.93、9.24 及び 5.62%）。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの胆汁中には、主に M14 が検出され（9.44%）、未変化体も検出された（0.04%）。

[20] ラット及びイヌでは 4 時間インキュベートされた。
[21] GST M1-1 は 60 分間インキュベートされた。

4.2.4 排泄

4.2.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。胆管カニューレ未挿入の雄性ラットにおける投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 3.54 及び 102.2%であった。また、胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットにおける投与 48 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 4.38、23.9 及び 60.0%であった。以上より、申請者は、Laz は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える旨を説明している。

4.2.4.2 乳汁中排泄

Laz の乳汁中排泄は検討されていない。申請者は、Laz の物理化学的性質（分子量（遊離塩基）：554.7、logP 値：＞4.0）等を考慮すると、Laz は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.2.5 薬物動態学的相互作用

4.2.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加えて、Laz を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形 Laz の C_{max}（9.3 nmol/L[22)]）及び「「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）におけるカットオフ基準等を考慮すると、臨床使用時において、Laz による CYP3A 及び UGT1A1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性がある旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと Laz（0.04～30 µmol/L）を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質[23)] 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する Laz の阻害作用が検討された。その結果、Laz は CYP2C9、2C19 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 17.3、26.3 及び 5.18[24)] µmol/L であった。一方、その他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、Laz は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと Laz（0.04～30 µmol/L）を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質[23)] とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する Laz の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、Laz は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示した。一方、その他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、Laz は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。また、ヒト肝ミクロソームと Laz（0.1～75 µmol/L）を NADPH 存在下でインキュベートした後に、CYP3A の基質（ミダゾラム）とインキュベートした結果、K_I 値及び k_{inact} 値は、それぞれ 17.1 µmol/L 及び 0.0243 min^{-1} であった。
- ヒト肝ミクロソームと Laz（0.1～500 µmol/L）を、UGT 分子種（1A1、1A6 及び 2B7）の基質[25)] 及

22) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（NSC2001 試験）において Laz 240 mg を QD 反復経口投与した際の第 22 日目における Laz の C_{max}（6.2.2.2.1 参照）及びヒトにおける血漿タンパク非結合率（4.2.2.2 参照）を保守的に設定した値（0.01）から算出した。

23) CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、トルブタミド、*S*-メフェニトイン及びデキストロメトルファンが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

24) CYP3A の基質としてテストステロンを用いた際の IC_{50} 値。なお、ミダゾラムを用いた際の IC_{50} 値は 8.07 µmol/L であった。

25) UGT1A1 及び 2B7 の基質として、それぞれエストラジオール及びジドブジンが用いられた。また、UGT1A6 の基質としてアセトアミノフェン及びセロトニンが用いられた。

び UDPGA 存在下でインキュベートし、各 UGT 分子種に対する Laz の阻害作用が検討された。その結果、Laz は UGT1A1 及び 1A6 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 1.63 及び 202[26] μmol/L であった。一方、その他の UGT 分子種の基質の代謝に対して、Laz は明確な阻害作用を示さなかった。

4.2.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞と Laz（0.03～8 μmol/L）を 72 時間インキュベートし、CYP 分子種（1A2、2B6 及び 3A4）の mRNA 発現量等が検討された。Laz は、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量に対して、それぞれ陽性対照[27] の最大 8.8、46 及び 12.6%、CYP1A2、2B6 及び 3A の酵素活性に対して、それぞれ陽性対照の最大 40、21 及び 3.6%の誘導作用を示した。

申請者は、以上の結果に加えて、Laz を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形 Laz の C_{max}（9.3 nmol/L[22]）及び「薬物相互作用試験に関するガイドラインについて」（令和 6 年 11 月 27 日付け医薬薬審発 1127 第 2 号）を考慮すると、臨床使用時において、Laz による CYP1A2 及び 3A4 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性があると考える旨を説明している。

なお、Laz と CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.2.3　薬物相互作用試験」及び「6.R.3　CYP3A、BCRP 及び OCT1 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

4.2.5.3 トランスポーター

以下の検討結果に基づき、Laz は P-gp の基質であることが示された。

- ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCKⅡ細胞株を用いて、P-gp を介した Laz（1 μmol/L）の輸送が検討された。その結果、Laz の efflux ratio は、P-gp 阻害剤（valspodar 10 μmol/L）存在下及び非存在下でそれぞれ 1.36 及び 3.23 であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCKⅡ細胞株を用いて、BCRP を介した Laz（0.1～10 μmol/L）の輸送が検討された。その結果、BCRP 非発現細胞株に対する BCRP 発現細胞株における Laz の efflux ratio の比は 0.70～1.61 であった。
- ヒト BSEP、MRP2 又は MRP4 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株から調製した膜小胞を用いて、各トランスポーターを介した Laz（0.1～100 μmol/L[28]）の輸送が検討された。その結果、いずれの膜小胞においても、ATP 非存在下に対する ATP 存在下における Laz の取込み量の比は 2 未満であった。
- ヒト ASBT、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞株、又はヒト MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCKⅡ細胞株を用いて、各トランスポーターを介した Laz（0.05～50 μmol/L）の輸送が検討された。その結果、各トランスポーター非発現細胞株に対する各トランスポーター発現細胞株における Laz の取込み速度の比は、いずれも 2 未満であった。

---

[26] UGT1A6 の基質としてアセトアミノフェンを用いた際の IC_{50} 値。なお、セロトニンの代謝に対して、Laz は明確な阻害作用を示さなかった。

[27] CYP1A2、2B6 及び 3A4 の陽性対照として、それぞれオメプラゾール（0.5～100 μmol/L）、フェノバルビタール（5～1,000 μmol/L）及びリファンピシン（0.1～20 μmol/L）が用いられた。

[28] MRP4 の検討は 1～10 μmol/L で行われた。

また、申請者は、以下の検討結果に加え、Laz を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形 Laz の C_{max}（9.3 nmol/L[22)]）及び「「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）におけるカットオフ基準等を考慮すると、臨床使用時において、Laz による OCT1 及び BCRP の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性がある旨を説明している。

- ヒト P-gp を発現させた MDCK Ⅱ細胞株を用いて、ジゴキシン（5 μmol/L）の輸送に対する Laz（10 μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、P-gp の基質の efflux ratio は、Laz の存在下及び非存在下でそれぞれ 11.0 及び 22.5 であった。
- ヒト BCRP、BSEP、MRP2 又は MRP4 を発現させた HEK293 細胞株から調製した膜小胞を用いて、各トランスポーターの基質[29)] の輸送に対する Laz（0.05～100 μmol/L[30)]）の阻害作用が検討された。その結果、Laz は BCRP、BSEP 及び MRP4 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 0.25、5.00 及び 12.5 μmol/L であった。一方、MRP2 の基質の輸送に対して、Laz は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト ASBT、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 若しくは OCT2 を発現させた HEK293 細胞株、又はヒト MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた MDCK Ⅱ細胞株を用いて、各トランスポーターの基質[31)] の輸送に対する Laz（0.041～30 μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、Laz は OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 8.26、17.7、0.31、13.41、5.79 及び 3.16 μmol/L であった。一方、その他のトランスポーターの基質の輸送に対して、Laz は明確な阻害作用を示さなかった。

なお、OCT1 及び BCRP の阻害を介した薬物動態学的相互作用については、「6.2.2.3　薬物相互作用試験」及び「6.R.3　CYP3A、BCRP 及び OCT1 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

4.2.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項に示す検討に基づき、Laz 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。

4.2.R.1　Laz の薬物動態学的相互作用について

申請者は、Laz の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験の結果から、臨床使用時において、Laz による UGT1A1 の阻害及び CYP1A2 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現することが示唆された（4.2.5.1 及び 4.2.5.2 参照）。しかしながら、PBPK モデルによる検討結果から、Laz との併用はラルテグラビル（UGT1A1 基質）及びカフェイン（CYP1A2 基質）の曝露量に顕著な影響を及ぼさないと推定されたこと等を考慮すると、UGT1A1 基質及び CYP1A2 基質との併用投与が Laz の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

---

29) BCRP、BSEP、MRP2 及び MRP4 の基質として、それぞれエストロン-3-硫酸（1 μmol/L）、タウロコール酸（0.2 μmol/L）、エストラジオール-17β-グルクロニド（100 μmol/L）及びデヒドロエピアンドロステロン硫酸塩（0.5 μmol/L）が用いられた。

30) BCRP 及び MRP4 の検討は 0.05～40 μmol/L、BSEP 及び MRP2 の検討は 0.14～100 μmol/L で行われた。

31) ①ASBT、②OATP1B1、③OATP1B3、④OAT1、⑤OAT3、並びに⑥OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として、それぞれ①タウロコール酸（5 μmol/L）、②エストラジオール-17β-グルクロニド（1 μmol/L）、③コレシストキニン-8（1 μmol/L）、④テノホビル（5 μmol/L）、⑤メトトレキサート（1 μmol/L）及び⑥メトホルミン（10 μmol/L）が用いられた。

また、*in vitro* 試験の結果から、Laz は P-gp の基質であることが示された（4.2.5.3 参照）ものの、国際共同第Ⅲ相試験（MARIPOSA 試験）において P-gp 阻害剤との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等を考慮すると、P-gp 阻害剤との併用投与が Laz の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

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、UGT1A1 の阻害、CYP1A2 の誘導及び P-gp を介した Laz の薬物動態学的相互作用に関する *in vitro* 試験の結果は Laz の適正使用のために重要と考えることから、当該試験の結果については、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き関連する情報を収集し、有益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。

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 Ami

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

5.2 Laz

本項では、特に記載のない限り、Laz の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で記載する。

5.2.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた経口投与及び静脈内投与による単回投与毒性試験が実施された（表 14）。静脈内投与では急性症状は認められず、経口投与では一般状態悪化に伴う早期屠殺が行われた。Laz 投与における概略の致死量は、経口投与で 2,000 mg/kg、静脈内投与で 20 mg/kg 超と判断された。

表 14 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量（mg/kg/日）	主な所見	概略の致死量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
雌雄ラット（Sprague Dawley）	経口	0[*1]、200、600、2,000	≧200：体重・摂餌量低値 2,000：一般状態悪化に伴う早期屠殺[*3]	2,000	4.2.3.1.1
雌雄ラット（Sprague Dawley）	静脈内	0[*2]、20	急性症状なし	＞20	4.2.3.1.2

*1：0.5%メチルセルロース及び 50 mmol/L クエン酸含有逆浸透水（pH 3.0～3.2）、*2：50 mmol/L クエン酸含有生理食塩水（pH 2.0）、*3：一般状態悪化のため投与 8 日目に 2,000 mg/kg 群の全例を早期賭殺

5.2.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験が実施された（表 15）。ラット及びイヌに共通した主な毒性所見として、全身毒性に伴う死亡、角膜萎縮、皮膚の肥厚・潰瘍等の皮膚傷害、十二指腸の絨毛鈍化・癒合、精細管変性、精巣上体管腔内細胞残屑、並びに大腿骨及び胸骨の骨髄細胞過形成が認められた。また、ラットでは肺の肺胞マクロファージ浸潤、肝臓の肝細胞壊死、腎臓の尿細管拡張・腎乳頭壊死、子宮・腟の萎縮及び大腿骨の骨端軟骨肥大、イヌでは心臓の線維化・出血・血栓、心筋及び心臓血管の変性・壊死、肺の炎症・肺胞Ⅱ型細胞過形成、食道の上皮萎縮、空腸の絨毛鈍化・癒合、肝臓の単核細胞浸潤、腎臓の炎症・梗塞、前立腺上皮萎縮・分泌低下及び精巣上体の混合性炎症が認められた。なお、ラットを用いた 4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験の低用量で認められた所見

は、所見の程度又は関連する所見が認められていないことから、いずれも毒性学的意義が低いと判断された。

申請者は、認められた所見のうち、Laz の EGFR 阻害作用又は当該作用に伴う二次的変化ではないと考えられた所見について、以下のように説明している。

- ラットにおいて認められた大腿骨及び胸骨骨髄の骨髄細胞過形成並びに骨端軟骨肥大について、軟骨、骨、骨髄及び造血細胞における EGFR の発現は報告されていないこと、及び Laz の臨床試験においても関連する重篤な有害事象は認められないことから、臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。
- イヌにおいて認められた腎臓尿細管癌について、2 歳未満の若齢イヌで腎細胞癌の自然発生が報告されていること（Can Vet J 2004; 45: 860-2、J Am Anim Hosp Assoc 1995; 31: 29-33、Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Elsevier; 2007. p498-50）及び EGFR の阻害作用と尿細管癌又は腎細胞癌の発現との関連について検討された報告は確認できなかったことから、当該所見は偶発的な所見であると考える。

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験における無毒性量は 25 mg/kg/日と判断され、イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験では最低用量から毒性所見が認められたため、無毒性量は求められていない。ラットにおける無毒性量を反復投与した際の Laz の血漿中曝露量（AUC_{24h}）は雄で 11,600 ng･h/mL、雌で 17,500 ng･h/mL であり、臨床曝露量[32)]と比較してそれぞれ約 1.8 倍及び約 2.7 倍であった。

表 15　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
雌雄ラット（Sprague Dawley）	経口	4 週間＋回復 2 週間	0[*1]、25、50、100/75[*2]	途中剖検例 100/75：1/15（雌） 削痩、円背位、半眼、立毛、脱水、黒色便、鼻周囲汚れ、後肢痂疲、腎臓尿細管拡張・腎乳頭壊死、皮膚・皮下組織のびらん・潰瘍・混合細胞性炎症・毛包変性・浸出液、卵巣の黄体減少、子宮萎縮、腟の萎縮・浸出液 計画剖検例 ≧25：AST 高値、A/G 比低値（雌雄）、血中無機リン高値、下顎リンパ節腫大、皮膚表面滲出液（雄）、ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、網状赤血球数高値、ALT 高値、血中アルブミン・カルシウム低値、心臓重量低値（雌） ≧50：摂餌量低値、好中球数・血小板数高値、血中尿素窒素・カリウム高値、皮膚の痂皮・毛包変性・表皮肥厚・びらん・潰瘍・混合性炎症細胞浸潤、角膜萎縮、十二指腸絨毛鈍化・癒合、下顎リンパ節リンパ球過形成（雌雄）、体重・体重増加量低値、血中アルブミン・カルシウム低値、肝臓クッパー細胞肥大、精巣上体管腔内細胞残屑（雄）、透明口腔内分泌物、赤血球数低値、単球数高値、血中無機リン・グロブリン高値、子宮重量低値、下顎リンパ節腫大、皮膚表面滲出液、大腿骨骨端軟骨肥大、黄体減少、子宮・腟萎縮（雌） 100/75：脱毛、腎臓重量高値、肝臓髄外造血、腎臓尿細管拡張、大腿骨・胸骨骨髄細胞過形成（雌雄）、透明口腔内分泌物、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、網状赤血球数・単球数・白血球数高値、血中グロブリン高値、血中トリグリセ	25	4.2.3.2.3

32) 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（NSC2001 試験）において、Laz 240 mg を QD 反復経口投与した際の第 22 日目の AUC_{24h}（6,542 ng･h/mL）（6.2.2.2.1 参照）

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
				リド低値、尿 pH 低値、精巣上体・前立腺重量低値、肝細胞壊死、大腿骨骨端軟骨肥大、精細管変性（雄）、体重・体重増加量低値、MCV・MCHC 低値、大型非染色細胞数高値、血中クレアチニン高値、唾液腺重量高値、腎乳頭壊死（雌） 回復期間終了後[*5] 100/75：血中アルブミン・A/G 比低値、血中グロブリン高値、下顎リンパ節腫大、皮膚線維化、下顎リンパ節リンパ球過形成（雌雄）、肝臓小葉中心性肝細胞空胞化・クッパー細胞肥大・肝細胞壊死、皮膚毛包変性・混合細胞性炎症、精巣精細管変性、精巣上体管腔内細胞残屑・精液過少（雄）、脾臓重量高値（雌）		
雌雄 ラット （Sprague Dawley）	経口	13 週間 ＋ 回復 8 週間	0[*3]、12.5[*4]、25[*4]、50[*4]	死亡例又は途中剖検例 50： 3/15 例（雌） 削痩、眼窩周囲腫脹、流涎過多、鼻周囲皮膚褐色化、脱毛・粗毛、白血球数・好中球数・単球数・大型非染色細胞数高値、血中総タンパク質・グロブリン高値、血中アルブミン・A/G 比低値、血中 ALT・AST 高値、血中尿素窒素・無機リン・カリウム高値、肺胞マクロファージ浸潤、肝臓クッパー細胞過形成、十二指腸絨毛癒合、肛門周囲皮脂腺変性・壊死、下顎リンパ節リンパ球過形成、皮膚・皮下組織肉芽腫性炎症・毛包変性、腎乳頭壊死、子宮・腟萎縮、胸骨・大腿骨骨髄細胞過形成、角膜萎縮・びらん・潰瘍、眼瞼びらん・潰瘍・表皮表面滲出液・慢性活動性炎症、胸腺リンパ球壊死 計画剖検例 ≧12.5：血中 AST・カリウム高値、肛門周囲皮脂腺変性・壊死（雌雄）、血中 ALT 高値、尿潜血（雄）、心臓重量高値（雌） ≧25：好中球数高値、A/G 比低値、毛包肉芽腫性炎症、肺胞マクロファージ浸潤（雌雄）、血小板数高値、脾臓重量高値（雄）、体重増加量・摂餌量低値、白血球数・単球数・好塩基球数高値、血中尿素窒素高値、腎臓重量高値、毛包変性、腟萎縮（雌） 50：透明口腔内分泌物、ヘモグロビン低値、大型非染色細胞数高値、血中フィブリノゲン・グロブリン・無機リン高値、血中アルブミン低値、下顎リンパ節腫大・リンパ球過形成、角膜萎縮、肝臓クッパー細胞過形成、十二指腸絨毛鈍化・癒合（雌雄）、体重増加量低値、ヘマトクリット・MCH 低値、網状赤血球数・白血球数・リンパ球数・単球数・好塩基球数高値、血中尿素窒素高値、腎臓重量高値、毛包変性（雄）、血中カルシウム低値、肝臓・脳・胃重量高値、子宮・子宮頸部重量低値、腎乳頭壊死、卵巣黄体減少、子宮萎縮（雌） 回復期間終了後[*5] 50：卵巣黄体減少（雌）	25	4.2.3.2.5
雌雄 イヌ （ビーグル）	経口	4 週間 ＋ 回復 2 週間	0[*1]、5、10、20	途中剖検例 20：1/5 例（雄） 活動性低下、身震い、脱水、体温上昇、腹臥位、摂餌量低値、心室性期外収縮、心臓線維化・出血・血栓、心筋変性・壊死、脳・精巣上体・腎臓・脊髄・膀胱の血管/血管周囲炎症、大腿骨・胸骨骨髄・精巣上体変性・壊死、髄膜内の血管壁壊死、大動脈混合細胞性炎症 計画剖検例 ≧5：食道上皮萎縮、角膜上皮萎縮（雌雄）、血中グロブリン高値、A/G 比低値、精巣精細管変性、大腿骨・胸骨骨髄細胞過形成、肝臓単核細胞浸潤（雄）、投与時の異常発声[*6]、血中アルブミン低値（雌） ≧10：液状便、下顎リンパ節リンパ球減少（雌雄）、胸腺重量低値、精巣上体混合細胞性炎症・管腔内細胞残屑・管腔内精子減少、前立腺分泌減少、胸腺リンパ球減少（雄）、流涎過多[*6]、	—[*8]	4.2.3.2.8

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
				血中総タンパク質低値、GALT リンパ球減少、胸骨骨髄細胞過形成、肝臓単核細胞浸潤（雌） 20：十二指腸絨毛鈍化・癒合・上皮過形成、皮膚萎縮、腸間膜リンパ節リンパ球減少（雌雄）、流涎過多、投与時の異常発声、摂餌量低値、血中フィブリノゲン・トロポニンⅠ高値、精巣・精巣上体・前立腺重量低値、心臓線維化・出血・血栓・混合細胞性炎症、心筋・心臓血管変性・壊死、十二指腸好中球浸潤・びらん・潰瘍・出血、GALT リンパ球減少（雄）、腎盂炎症（雌）		
				回復性あり		
雌雄 イヌ （ビーグル）	経口	13 週間 ＋ 回復 8 週間	0[*3]、2[*4]、4[*4]、8[*4]	途中剖検例 8：1/5 例（雄） 削痩、円背位、横臥位、筋萎縮、体重減少、赤血球数低値、血中コレステロール・トリグリセリド・ALP 高値、クレアチニンキナーゼ・血中無機リン低値、肺慢性活動性炎症・Ⅱ型肺胞細胞過形成、縦隔リンパ節リンパ球増加・急性炎症、肝臓白血球増加、腸間膜リンパ節・胸腺リンパ球減少、膵臓チモーゲン顆粒減少、前立腺上皮・食道上皮萎縮 計画剖検例 2：腎臓活動性炎症（雄） ≧4：A/G 比低値、食道上皮萎縮、精巣上体血管/血管周囲炎[*7]（雄）、肺慢性活動性炎症・Ⅱ型肺胞細胞過形成[*7]（雌） 8：膵臓チモーゲン顆粒減少（雌雄）、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、血中アルブミン・カルシウム低値、肺慢性活動性炎症・Ⅱ型肺胞細胞過形成、前立腺上皮萎縮、胸腺皮質・腸間膜リンパ節リンパ球減少、縦隔リンパ節リンパ球増加・急性炎症、肝臓白血球増加、膀胱血管/血管周囲炎（雄）、血中グロブリン高値、腎臓尿細管癌、空腸絨毛鈍化・癒合（雌）	（雄）－[*8] （雌）2	4.2.3.2.9
				回復期間終了後： 8：肺慢性活動性炎症・Ⅱ型肺胞細胞過形成、腎臓梗塞・慢性活動性炎症（雌）		

*1：0.5%メチルセルロース及び 50 mmol/L クエン酸含有逆浸透水（pH 3.0～3.2）、*2：投与 21 日目に 100 mg/kg から 75 mg/kg へ減量、*3：0.5%メチルセルロース含有逆浸透水、*4：ラゼルチニブメシル酸塩としての量、*5：回復性の乏しい所見のみ記載、*6：20 mg/kg を除く、*7：8 mg/kg を除く、*8：無毒性量は評価されていない

5.2.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、チャイニーズハムスター肺細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施され、遺伝毒性は認められなかった（表 16）。

表 16　遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化（処置）	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2*uvrA*	S9－	0[*1]、2.5、8、23、70、200 μg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
			S9＋	0[*1]、2.5、8、23、70、200 μg/plate	陰性	
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺細胞（CHL 細胞）	S9－（6 時間）	0[*1]、0.5、1、2、3、4 μg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9＋（6 時間）	0[*1]、5、10、12.5、15、16 μg/mL	陰性	
			S9－（22 時間）	0[*1]、0.25、0.5、1、2、2.5 μg/mL	陰性	
in vivo	小核試験	雄ラット（Sprague Dawley）、2 日間（1 回/日）、強制経口、骨髄		0[*2]、500、1,000、2,000 mg/kg	陰性	4.2.3.3.2.1

*1：DMSO、*2：0.5%メチルセルロース及び 50 mmol/L クエン酸含有逆浸透水（pH 3.0～3.2）

5.2.4　がん原性試験

Laz 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。

5.2.5　生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 17）。

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において雌雄受胎能への影響は認められず、Laz 30 mg/kg 群で生存胎児数低値及び着床後胚死亡率高値が認められた。また、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児の体重低値又は骨格異常が認められた。なお、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の親動物、並びに胚・胎児発生に関する試験の中用量以下の用量の母動物で認められた所見は、所見の程度又は関連する所見が認められていないことから、いずれも毒性学的意義は低いと判断された。胚・胎児発生に対する無毒性量は、ラットで 30 mg/kg、ウサギで 45 mg/kg と判断された。当該用量投与時の Laz の血漿中曝露量（AUC_{24h}）は、ラットで 11,100 ng･h/mL、ウサギで 3,240 ng･h/mL であり、臨床曝露量[32)]と比較してそれぞれ約 1.7 倍及び約 0.5 倍であった。

申請者は、上記の試験成績を踏まえ、①妊娠可能な女性には Laz 投与中及び投与終了後 3 週間[33)]は適切な避妊を行うよう指導する旨、並びに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旨を説明している。

33)　「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）を踏まえ、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（NSC2001 試験）において Laz 240 mg を QD 反復投与した際の第 1 日目の $t_{1/2}$（64.7 時間、6.2.2.2.1 参照）の 5 倍（323.5 時間）を超える期間として設定された。

表 17　生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量[*1]（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雌雄ラット（Sprague Dawly）	経口	雄：交配 29 日前～剖検前日 雌：交配 15 日前～妊娠 7 日	0[*2]、7.5、15、30	親動物： 30：体重増加量・摂餌量低値（雌雄）、粗毛、痂皮、脱毛、精巣上体重量低値[*3]（雄）、痂皮（雌） 受胎能・初期胚発生： 30：精子運動率低値[*4]（雄）、生存胎児数低値、着床後胚死亡率高値（雌）	親動物（一般毒性）：30 受胎能、初期胚発生：15	4.2.3.5.1.1.
胚・胎児の発生に関する試験	雌 ラット （Sprague Dawley）	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 21 日	0[*2]、7.5、30、60	母動物： ≧7.5：粗毛 ≧30：痂皮、体重増加量・摂餌量低値 60：体重低値 胚・胎児： 60：胎児体重低値	母動物（一般毒性）：30 胚・胎児：30	4.2.3.5.2.2
	雌 ウサギ （NZW）	経口	妊娠 7～19 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	0[*2]、5、25、45	母動物： 死亡例及び途中剖検例 45：5/23 例 無摂餌、体重・摂餌量低値 生存例 ≧25：糞量減少、体重増加量・摂餌量低値 45：体重低値 胚・胎児： 45：尾椎配列異常[*5、*7]、舌骨未骨化[*6、*7]	母動物（一般毒性）：25 胚・胎児：45	4.2.3.5.2.4

*1：ラゼルチニブメシル酸塩としての量、*2：0.5%メチルセルロース含有逆浸透水、*3：体重低値に伴う影響で毒性学的意義は低いと判断された、*4：1/22 例に認められたが、当該 1 例で妊孕性が認められたこと並びに 30 mg/kg 群の精子濃度及び雄の受胎能に影響は認められなかったことから毒性学的意義は低いと判断された、*5：奇形所見、*6：変異所見、*7：対照群との比較において統計学的な有意差は認められなかったことから毒性学的意義は低いと判断された

5.2.6　その他の毒性試験

5.2.6.1　光安全性試験

Laz は、290～700 nm の波長で光吸収を示すことから、マウス線維芽細胞及び有色ラットを用いた光毒性試験が実施された（表 18）。申請者は、光毒性を示唆する所見は認められなかったことから、Laz の光毒性の懸念は低いと考える旨を説明している。

表 18　光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
in vitro	マウス線維芽細胞（BALB/c 3T3）	0[*1]、7.81、15.63、31.25、62.5、125、250、500 及び 1,000 μg/mL UVA（5 J/cm^2）を照射	PIF：1、MPE：－0.031、－0.006 光毒性なし	4.2.3.7.7.1
in vivo	有色ラット（Long-Evans）	0[*2]、25、50 及び 75 mg/kg を 6 日間経口投与 UVA（10 J/cm^2）及び UVB（145 J/cm^2）を照射[*3]	光毒性に対する NOAEL：50 mg/kg	4.2.3.7.7.2

*1：エタノール、*2：0.5%メチルセルロース含有逆浸透脱イオン水、*3：重篤な皮膚反応が認められたため、75 mg/kg は紫外線が照射されなかった。

5.2.6.2　皮膚感作性試験及び眼刺激性試験

in vivo 皮膚感作性試験としてマウスを用いた局所リンパ節試験が実施され、Laz は皮膚感作性物質であると判断された（表 19）。また、*in vitro* 眼刺激性試験として摘出ウシ角膜を用いた混濁度及び透過性試験が実施され、眼刺激性について予測不能と判断された（表 19）。

表 19　皮膚感作性試験及び眼刺激性試験成績の概略

試験の種類		試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
in vitro	摘出ウシ角膜混濁度及び透過性試験（BCOP）	摘出ウシ角膜	Laz 320.9～345.6 mg を滴下後、4 時間後に透過性及び不透明度を評価	刺激性スコア 7.8 GHS 区分：本試験単独では予測不能	4.2.3.7.7.4
in vivo	局所リンパ節試験（LLNA）	雌マウス（CBA/J）	両耳介背部に Laz 0*、2、10 及び 30%含有 DMSO 溶液を QD 3 日間塗布	SI≧3 皮膚感作性物質であると判断	4.2.3.7.7.3

*：溶媒対照

5.2.6.3　不純物の安全性評価

製造方法[redacted]（2.2.1.2 参照）で製造した原薬の出荷試験及び長期保存試験において ICH Q3A ガイドラインの報告の閾値（0.05%）を超えて認められた　不純物A*　、及び製造工程において[redacted]により生成する可能性のある　不純物B*　について、ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験により不純物に関する安全性が評価され、不純物に起因すると考えられる毒性所見は認められなかった（表 20）。

表 20　不純物試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量*1（mg/kg/日）	主な所見	添付資料 CTD
雄ラット（Sprague Dawley）	経口	4 週間（1 回/日）	0*2、25、25*3	不純物に由来する毒性所見は認められなかった	4.2.3.7.6.1
雌雄ラット（Sprague Dawley）	経口	4 週間（1 回/日）	0*2、25、25*4	不純物に由来する毒性所見は認められなかった	4.2.3.7.6.2

*1：ラゼルチニブメシル酸塩としての量、*2：0.5%（w/v）メチルセルロース含有逆浸透水（pH 3）、*3：　不純物A*　を[redacted]%含有、*4：　不純物B*　を[redacted]%含有

5.2.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項に示す検討に基づき、Laz 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。

5.2.R.1　全身毒性について

申請者は、ラット又はイヌにおいて臨床曝露量に近似した用量で認められた肺への影響（肺胞マクロファージ浸潤、炎症及び肺胞Ⅱ型細胞過形成）、心血管系への影響（心臓の線維化・出血・血栓並びに心筋及び心臓血管の変性・壊死）、皮膚傷害（炎症、潰瘍等）、肝細胞壊死、消化管傷害（食道上皮萎縮、十二指腸及び空腸絨毛の鈍化・癒合、空腸の潰瘍等）、角膜萎縮、雌雄生殖器への影響（精細管変性、精巣上体の混合細胞性炎症・管腔内細胞残屑・管腔内精子減少、前立腺分泌低下並びに子宮及び膣萎縮）、腎臓への影響（尿細管拡張、腎乳頭壊死及び腎臓の梗塞）について、以下のように説明している。

- EGFR は、全身の組織・器官の上皮細胞等に発現し、上皮細胞の正常な発達及び増殖等に関与することが報告されており（Oncol Nurs Forum 2016; 43: 235-43、EMBO J 1998; 7: 719-31 等）、Laz の EGFR 阻害作用により上皮細胞のターンオーバー及び増殖が阻害されることに伴い、上記の所見が認められた可能性が考えられる。
- ラット又はイヌで認められた肺、心血管系、皮膚組織、肝臓、消化管及び角膜への影響について、関連する有害事象として臨床試験において ILD（7.R.3.3 参照）、動脈血栓塞栓症（7.R.3.5 参照）、肝機能障害（7.R.3.6 参照）、消化管障害（7.R.3.7 参照）、皮膚障害（7.R.3.8 参照）、心不全（7.R.3.9 参照）及び眼障害（7.R.3.10 参照）が認められた。上記の有害事象のうち、ILD 及び皮膚障害については、既存の EGFR-TKI における既知のリスクであることを考慮し、Laz の添付文書において注意喚起する。また、肝機能障害及び眼障害については、臨床試験における発現状況を考慮し、臨床試験における ALT 増加・AST 増加及び角膜炎の発現状況を Laz の添付文書において情報提供する。一方、心血管系への影響については、臨床試験における心血管系障害に関連する有害事象の発現状況（7.R.3.1 参照）を考慮し、Laz の添付文書における注意喚起は不要と考える。
- ラット及びイヌで認められた腎臓への影響について、休薬による回復性が認められた可逆的な所見であったこと、及び臨床試験における腎機能障害に関連する有害事象の発現状況（7.R.3.1 参照）を考慮すると、Laz の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。
- ラット及びイヌで認められた雌雄生殖器への影響について、休薬による回復性が認められた可逆的な所見であったこと、及びラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において雌雄の受胎能に対する影響は認められなかったこと（5.2.5 参照）を考慮すると、Laz の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ラット及びイヌで認められた毒性所見が EGFR 阻害作用により発現した可能性並びに Laz がヒトの腎臓及び雌雄生殖器に及ぼす影響について、申請者の説明を了承した。一方、Laz がヒトの肺、心血管系、皮膚組織、肝臓、消化管及び角膜に及ぼす影響については、反復投与毒性試験において臨床曝露量未満又は臨床曝露量に近接した曝露量から認められていることを踏まえ、「7.R.3.3　ILD」、「7.R.3.5　動脈血栓塞栓症」、「7.R.3.6　肝機能障害」、「7.R.3.7　消化管障害」、「7.R.3.8　皮膚障害（爪囲炎を含む）」、「7.R.3.9　心不全」及び「7.R.3.10　眼障害」の項で、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえて議論する。

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　Ami

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。なお、Ami と Laz との併用に係る臨床薬理試験については 6.2.2.1 項に記載する。

6.1.1 臨床薬理試験

6.1.1.1 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（MARIPOSA 試験）の Ami/Laz 群の結果に基づき、Ami 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、Ami の曝露量は PPK 解析[34)] により推定された。

6.1.1.1.1 曝露量と有効性との関連

Ami の曝露量（第 1 サイクル第 8 日目及び第 2 サイクル第 1 日目の投与前濃度並びに第 1 サイクルの C_{avg}）と PFS との関連について検討された。その結果、Ami の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.1.1.1.2 曝露量と安全性との関連

Ami の曝露量（最大 C_{eoi} 及び第 1 サイクルの C_{avg}）と ILD、爪囲炎、低アルブミン血症、下痢、口内炎、錯感覚、全 Grade 及び Grade 3 以上の発疹、並びに全 Grade 及び Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症との関連について検討された。また、Ami の曝露量（初回投与時の C_{eoi}）と全 Grade 及び Grade 3 以上の infusion reaction との関連について検討された。その結果、Ami の曝露量の増加に伴い、爪囲炎及び口内炎の発現割合が増加する傾向が認められた。一方、Ami の曝露量と ILD、低アルブミン血症、下痢、錯感覚、並びに全 Grade 及び Grade 3 以上の発疹、静脈血栓塞栓症及び infusion reaction 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 Laz

6.2.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Laz の経口製剤として錠剤があり、当該製剤を用いて Laz の PK 等が検討された（表 21）。市販予定製剤は G004 製剤（80 mg 錠）及び G005 製剤（240 mg 錠）であり、当該製剤間の生物学的同等性は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号）に従って実施された溶出試験により確認されている。

表 21　各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
G001 製剤（80 mg 錠）	国際共同第Ⅰ相試験（EDI1001 試験）、国際共同第Ⅰ/Ⅰb 相試験（NSC1001 試験）、海外第Ⅰ相試験（101 試験、NSC1009 試験）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（NSC2001 試験）
G002 製剤（80 mg 錠）	国際共同第Ⅰ相試験（EDI1001 試験）、国際共同第Ⅰ/Ⅰb 相試験（NSC1001 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（MARIPOSA 試験）、海外第Ⅰ相試験（NSC1002 試験、NSC1003 試験、NSC1006 試験、NSC1007 試験、NSC1008 試験、NSC1009 試験）、海外第Ⅲ相試験（301 試験）
G004 製剤（80 mg 錠） G005 製剤（240 mg 錠）	海外第Ⅰ相試験（NSC1006 試験、NSC1009 試験）

ヒト血漿中における Laz の定量は LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：1.00 ng/mL）。

34) Ami の PK データ（1,327 例、27,053 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて実施された PPK 解析により推定された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4.3）。なお、当該解析で用いられた PPK モデルは、国際共同第Ⅰ相試験（EDI1001 試験：Ami 単独コホート及び Ami/CP コホート）並びに国際共同第Ⅲ相試験（PAPILLON 試験）で得られた Ami の PK データに基づき構築された PPK モデルが、EDI1001 試験（Ami 単独コホート及び Ami/Laz コホート）、国際共同第Ⅰ/Ⅰb 相試験（NSC1001 試験）及び MARIPOSA 試験を統合したデータを用いて更新されたものである。

6.2.1.1 海外臨床試験

6.2.1.1.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.1.2.3：NSC1009 試験＜2023 年 1 月～4 月＞）

健康成人 64 例[35]（PK 解析対象は 64 例）を対象に、G002 製剤と G001、G004 及び G005 製剤との間の生物学的同等性を検討することを目的とした 4 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、Laz 240 mg を空腹時[36]に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 14～21 日間とされた。

G002 製剤投与時に対する①G001 製剤、②G004 製剤及び③G005 製剤投与時における Laz の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ①1.01［0.950, 1.07］及び 1.01［0.962, 1.06］、②1.03［0.965, 1.10］及び 1.02［0.970, 1.07］並びに③1.10［1.02, 1.18］及び 1.07［1.01, 1.13］であり、いずれも生物学的同等性の判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

以上より、申請者は、G002 製剤と G001、G004 及び G005 製剤は生物学的に同等であることが示された旨を説明している。

6.2.1.1.2 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.1.1.1：101 試験＜2018 年 7 月～8 月＞）

健康成人 24 例（PK 解析対象は 24 例）を対象に、Laz の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、Laz 240 mg を空腹時[36]又は高脂肪食[37]の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 21 日間とされた。

空腹時投与に対する高脂肪食後投与における Laz の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比［90%CI］は 0.934［0.827, 1.05］及び 1.14［1.07, 1.22］であり、Laz の t_{max} の中央値は、空腹時投与及び高脂肪食後投与でそれぞれ 2 及び 3.5～4[38]時間であった。

以上より、申請者は、食事は Laz の PK に明確な影響を及ぼさなかったことから、Laz は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能と考える旨を説明している。

6.2.1.1.3 Laz の PK に及ぼす胃内 pH の影響

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（NSC2001 試験）で得られた PK データを用いた探索的な解析の結果、胃酸抑制剤（プロトンポンプ阻害剤及び H_2 受容体拮抗薬）の併用は Laz の曝露量に明確な影響を及ぼさなかった。以上より、申請者は、pH の上昇に伴い Laz の溶解度は低下するものの、胃酸抑制剤の併用による胃内 pH の上昇が Laz の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.2 臨床薬理試験

6.2.2.1 国際共同試験

6.2.2.1.1 国際共同[39]第Ⅰ相試験（CTD 5.3.5.2.4：EDI1001 試験（Ami/Laz 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］＞）

化学療法歴のある *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 108 例（PK 解析対象は 108 例）を対象に、Laz 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・

35) A 群、B 群、C 群及び D 群の各群 16 例
36) 10 時間以上（一晩）絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。
37) 総熱量 800～1,000 kcal のうち、脂質を 50%含む。
38) 白人患者と韓国人患者に分けて算出され、それぞれ 3.5 及び 4.0 時間であった。
39) Ami 単独コホート等は本邦及び海外で実施され、Ami/Laz コホートは海外で実施された。

用量は、Ami との併用[40] において Laz 240 mg を QD 反復経口投与することとされ、血漿中 Laz 濃度、血清中 Ami 濃度等が検討された。

申請用法・用量で Ami が投与された患者における Laz 及び Ami の PK パラメータは、表 22 及び表 23 のとおりであった。

表 22　Laz の PK パラメータ

測定日（日）	例数	C_{max}（ng/mL）	t_{max}*（h）	AUC_{24h}（ng･h/mL）
1	11	539±151	2.02（1.85, 4.12）	4,324±1,419
22	15	573±186	3.97（0.93, 7.90）	7,341±2,835

平均値±標準偏差、*：中央値（最小値, 最大値）

表 23　Ami 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 日目	16	－	444±95.3*3	－	37,365±7,631
	第 2 サイクル第 1 日目	14	295±94.4	859±297	4.31（2.37, 25.4）	137,967±36,267*4
	第 4 サイクル第 1 日目	10	140±57.4	642±168	4.31（2.32, 26.0）	91,073±25,912*5
80 kg 以上*6	第 2 サイクル第 1 日目	11	285±43.9	－	－	－
	第 4 サイクル第 1 日目	11	163±43.0	－	－	－

平均値±標準偏差、－：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：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}、*4：13 例、*5：9 例、*6：第 1 サイクル第 1 日目の PK パラメータは算出されなかった。

また、Ami 投与後に抗アミバンタマブ抗体が評価された 100 例において、抗アミバンタマブ抗体は検出されなかった。

6.2.2.1.2　国際共同[41] 第Ⅰ/Ⅰb 相試験（CTD 5.3.5.2.1：NSC1001 試験（国内第Ⅰ相パート及び国内第Ⅰb 相パート＜2019 年 9 月～実施中［データカットオフ日：2022 年 11 月 15 日］＞）

① 国内第Ⅰ相パート（Laz 単独投与）：

化学療法歴のある *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 12 例（PK 解析対象は 12 例）を対象に、Laz 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、Laz 160、240 又は 320 mg を QD 反復経口投与することとされ、血漿中 Laz 濃度等が検討された。

Laz の PK パラメータは表 24 のとおりであった。Laz 240 mg を QD 反復経口投与した際の Laz の蓄積率[42] は 3.05 であった。

---

40) ①パート 1 及び②2 における Ami の用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされた。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 日目に投与することとされた。
① 4 週間を 1 サイクルとして、Ami（（ⅰ）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（ⅱ）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）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
② 4 週間を 1 サイクルとして、Ami（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）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

41) 国内第Ⅰ相パート及び国内第Ⅰb 相パートは本邦で実施され、国際共同第Ⅰb 相パートは本邦及び海外で実施された。

42) 第 1 日目の AUC_{24h} に対する第 22 日目の AUC_{24h} の比

表 24　Laz の PK パラメータ

用法・用量	測定日（日）	例数	C_{max}（ng/mL）	t_{max}*1（h）	AUC_{24h}（ng･h/mL）
160 mg QD	1	3	560±146	3.95（1.87, 4.02）	3,887±1,017
	22		675±122	3.97（1.95, 4.03）	9,727±1,661
240 mg QD	1	5	451±260	2.07（1.98, 7.98）	3,360±1,314
	22		568±200	3.88（1.97, 8.05）	9,293±950*2
320 mg QD	1	3	853±174	3.85（1.93, 3.95）	7,976±3,137
	22		1,760±236	3.93（3.92, 3.98）	27,684±6,394

平均値±標準偏差、*1：中央値（最小値, 最大値）、*2：4 例

② 国内第Ⅰb 相パート（Ami/Laz 投与）：

化学療法歴のある *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 6 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、Laz 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、Ami との併用[43)]において Laz 240 mg を QD 反復経口投与することとされ、血漿中 Laz 濃度等が検討された。

Laz の PK パラメータは表 25 のとおりであった。申請者は、Ami/Laz 投与時の血漿中 Laz 濃度は、単独投与コホートにおける Laz 240 mg 単独投与時の血漿中 Laz 濃度と同様の傾向を示した旨を説明している。

表 25　Laz の PK パラメータ

Ami の用量（mg）	測定日（日）	例数	C_{max}（ng/mL）	t_{max}*（h）	AUC_{24h}（ng･h/mL）
1,050	1	3	408±116	2.00（1.00, 7.85）	4,256±351
	22		612±176	2.00（1.02, 8.05）	7,226±2803
1,400	1	3	608±199	1.95（1.90, 3.85）	5,446±865
	22		694±458	4.07（3.97, 7.93）	7,727±4,194

平均値±標準偏差、*：中央値（最小値, 最大値）

6.2.2.2　海外試験

6.2.2.2.1　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.4.2.1：NSC2001 試験＜2017 年 2 月～実施中［データカットオフ日：2021 年 1 月 8 日］＞）

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 181 例（PK 解析対象は 176 例）を対象に、Laz 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、Laz 20～320 mg を QD 反復経口投与することとされ、血漿中 Laz 濃度等が検討された。

Laz の PK パラメータは表 26 のとおりであった。Laz 240 mg を QD 反復経口投与した際の Laz の蓄積率[42)]は 2.36 であった。また、Laz 投与後第 15 日目までに Laz の曝露量は定常状態に到達した。

43) 4 週間を 1 サイクルとして、患者の体重にかかわらず Ami 1,050 又は 1,400 mg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与とされた。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 日目に投与することとされた。

表 26　Laz の PK パラメータ

用法・用量	測定日（日）	例数	C_{max}（ng/mL）	t_{max}*（h）	AUC_{24h}（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）
20 mg QD	1	3	16.3±9.68	1.97（1.97, 4.00）	142±53.1	17.5±8.33
	22	3	31.8±22.6	2.03（1.05, 3.97）	347±204	－
40 mg QD	1	6	43.5±22.1	2.03（2.02, 4.00）	362±126	58.8±29.8
	22	24	74.7±34.7	2.04（1.03, 10.1）	925±374	－
80 mg QD	1	6	119±45.0	2.04（1.00, 6.03）	914±259	79.6±23.3
	22	19	187±93.5	2.07（1.00, 8.00）	2,430±1,099	－
120 mg QD	1	6	204±83.9	2.05（1.02, 5.95）	1,517±351	68.5±21.1
	22	23	252±116	2.05（0.97, 6.07）	3,145±1,341	－
160 mg QD	1	6	179±60.9	4.09（2.03, 10.2）	1,630±430	59.9±14.8
	22	15	361±151	2.08（1.05, 8.03）	4,814±1,658	－
240 mg QD	1	4	434±126	1.99（1.98, 4.00）	2,866±973	64.7±21.2
	22	20	517±222	2.06（1.92, 6.17）	6,542±3,227	－
320 mg QD	1	5	325±156	2.00（1.93, 2.17）	2,622±701	101±81.5
	22	4	614±201	3.09（2.03, 8.13）	7,880±1,825	－

平均値±標準偏差、－：算出せず、*：中央値（最小値, 最大値）

6.2.2.2.2　海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1.1：NSC1004 試験＜2020 年 12 月～2021 年 3 月＞）

健康成人 8 例（PK 解析対象は 8 例）を対象に、マスバランスを検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、^{14}C 標識体 240 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 24 時間後までの血漿中には、主に未変化体、M12（システイニルグリシン抱合体）、M14（システイン抱合体）及び M15（モルホリノ基の酸化、分子内環化及びプロピレンアルデヒドの脱離を伴う代謝物）が検出され、血漿中総放射能に対する割合は、①GSTM1 非欠損型及び②GSTM1 欠損型の患者[44)]でそれぞれ①41.0、23.6、12.3 及び 8.04%並びに②49.3、19.6、9.06 及び 6.57%であった。

投与 696 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下、同様）はそれぞれ 3.54 及び 86.2%であった。投与 48 時間後までの尿中及び投与 336 時間後までの糞中において、未変化体の割合は、①GSTM1 非欠損型及び②GSTM1 欠損型の患者でそれぞれ①0.13 及び 5.04%並びに②0.18 及び 2.50%であった。また、糞中における主な代謝物として M14 が検出された（GSTM1 非欠損型及び GSTM1 欠損型の患者でそれぞれ 13.9 及び 11.9%）。

6.2.2.3　薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.1：NSC1003 試験＜2020 年 9 月～2021 年 1 月＞、CTD 5.3.3.4.2：NSC1008 試験＜2021 年 9 月～2022 年 2 月＞）

健康成人を対象に、Laz と他の薬剤を併用した際の薬物動態学的相互作用を検討することを目的として実施された臨床試験の結果は表 27 及び表 28 のとおりであった。

44) *in vitro* において、Laz のグルタチオン抱合には主に GST M1-1 が関与することが示された（4.2.3.1 参照）ことを踏まえ、GSTM1 非欠損型及び GSTM1 欠損型の患者における Laz のマスバランス並びに Laz の PK が検討された。

表 27　併用薬が Laz の PK に及ぼす影響（Laz の被相互作用薬としての検討）

試験名	Laz の用法・用量（すべて経口投与）	併用薬	併用薬の用法・用量（すべて経口投与）	例数（併用時/非併用時）	幾何平均値の比［90%CI］（併用時/非併用時）	
					C_{max}	AUC_{last}
NSC1003	第 1 及び 12 日目に 160 mg QD	イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）	第 8～16 日目に 200 mg QD	15/15	1.19［1.08, 1.30］	1.46［1.39, 1.53］
	第 1 及び 19 日目に 240 mg QD	リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）	第 8～22 日目に 600 mg QD	16/16	0.282［0.232, 0.343］	0.162［0.138, 0.191］

表 28　Laz が併用薬の PK に及ぼす影響（Laz の相互作用薬としての検討）

試験名	Laz の用法・用量（すべて経口投与）	併用薬	併用薬の用法・用量（すべて経口投与）	例数（併用時/非併用時）	幾何平均値の比［90%CI］（併用時/非併用時）	
					C_{max}	AUC_{last}
NSC1008	第 5～14 日目に 160 mg QD	ミダゾラム（CYP3A 基質）	第 1 及び 13 日目に 2 mg QD	19/19	1.39［1.23, 1.58］	1.47［1.34, 1.60］
		ロスバスタチン（BCRP 基質）	第 1 及び 13 日目に 10 mg QD	19/19*	2.24［1.82, 2.76］	2.02［1.70, 2.40］
		メトホルミン（OCT1 基質）	第 1 及び 13 日目に 500 mg QD	19/19	0.809［0.716, 0.913］	0.943［0.835, 1.07］

*：AUC_{last} は 18/18

6.2.2.4　肝機能障害が Laz の PK に及ぼす影響を検討する海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.3.1：NSC1007 試験＜2021 年 11 月～2022 年 7 月＞）

健康成人 8 例及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者 8 例（PK 解析対象はいずれも 8 例）を対象に、肝機能障害が Laz の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された[45)]。用法・用量は、Laz 160 mg を食後に単回経口投与することとされ、血漿中 Laz 濃度が検討された。

健康成人に対する中等度の肝機能障害を有する患者における C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ 0.796［0.608, 1.04］及び 1.03［0.827, 1.29］であった。

また、投与前から投与 6 時間後における Laz の血漿タンパク非結合率は、健康成人及び中等度の肝機能障害を有する患者でそれぞれ 0.57～1.08 及び 0.58～1.07%であった。

6.2.2.5　腎機能障害を有する患者に対する Laz の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が Laz の PK に及ぼす影響を検討することを目的と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、腎機能障害を有する患者に対する Laz の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- Laz の消失における腎排泄の寄与は低いと考えること（6.2.2.2.2 参照）
- PPK 解析（6.2.2.7 参照）により、腎機能の程度別に Laz の曝露量を推定した結果は下記のとおりであったこと
  - 腎機能[46)]が正常な患者（553 例）に対する軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者（それぞ

45)　中等度の肝機能障害は Laz の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったことを踏まえ、健康成人及び中等度の肝機能障害を有する患者を対象とした検討は実施されなかった。

46)　CrCL（mL/min）が 90 以上は正常、60 以上 90 未満は軽度、30 以上 60 未満は中等度、15 以上 30 未満は重度の腎機能障害と分類された。

れ 699 及び 123 例）における、Laz 240 mg を QD 経口投与した際の Laz の①$C_{max,ss}$ 及び②$AUC_{24h,ss}$ の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ①1.03［0.998, 1.06］及び 1.04［0.984, 1.10］並びに②1.03［0.993, 1.07］及び 1.07［1.01, 1.14］であった。

- 国際共同第Ⅲ相試験（MARIPOSA 試験）の Ami/Laz 群における腎機能の程度別の有害事象の発現状況は下記のとおりであり、腎機能の低下に伴い有害事象の発現割合が一貫して上昇する傾向は認められなかったこと
  - 腎機能[46)]が正常な患者（237 例）、並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者（それぞれ 263 及び 20 例）における①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③Grade 3 以上の有害事象、④Laz の投与中止に至った有害事象、⑤Laz の休薬に至った有害事象及び⑥Laz の減量に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①8.0、8.6 及び 5.0%、②45.1、53.4 及び 55.0%、③72.6、76.7 及び 90.0%、④19.0、21.5 及び 25.0%、⑤69.6、71.2 及び 85.0%、並びに⑥41.8、41.7 及び 45.0%であった。

6.2.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（NSC2001 試験）において心電図測定時点の血漿中 Laz 濃度が測定可能であった 243 例を対象に、血漿中 Laz 濃度と ΔQTcP との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中 Laz 濃度と ΔQTcP との間に明確な関連は認められなかった。また、Laz 240 mg を QD 経口投与した際の定常状態の C_{max}（473 ng/mL）における ΔQTcP の 90%CI の上限値は 5.83 ms と推定された。

以上より、申請者は、Laz を申請用法・用量で投与した際に、Laz が QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.2.7 PPK 解析

国際共同第Ⅰ相試験（EDI1001 試験）、国際共同第Ⅰ/Ⅰb 相試験（NSC1001 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（MARIPOSA 試験）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（NSC2001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（301 試験）で得られた Laz の PK データ（1,389 例、14,936 測定時点）[47)]に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4.3）。なお、Laz の PK は、0 次及び 1 次吸収過程を伴う 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、CL/F 及び V_2/F に体重の影響を組み込んだ基本モデルを用いて、CL/F 及び V_2/F に対する共変量として、いずれも体重、年齢、CrCL、アルブミン値、ALT、AST、ALP、性別、人種、人種（日本人又はその他）、民族、腎機能[46)]、肝機能[48)]、ECOG PS、*EGFR* 遺伝子型、臨床病期、前治療歴（未治療又は既治療）、脳転移、GSTM1 遺伝子型、喫煙歴及び Ami の併用が検討された。その結果、①CL/F

---

47) 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。体重：61.2（28.5, 122）kg、年齢：63（21, 88）歳、CrCL：78.9（19.8, 343）mL/min、アルブミン値：41（21.0, 53.8）g/L、ALT：17（2.00, 163）U/L、AST：21（4.00, 97.0）U/L、ALP：92（19.0, 3.420）U/L、性別（男性：525 例、女性：864 例）、人種（白人：415 例、アジア人：931 例（うち、日本人：89 例）、その他：43 例）、民族（ラテンアメリカ又はラテン人：81 例、その他：1,271 例、不明：37 例）、腎機能（正常：556 例、軽度：706 例、中等度：124 例、重度：3 例）、肝機能（正常：1,245 例、軽度：142 例、中等度：2 例）、ECOG PS（0：420 例、1：969 例）、*EGFR* 遺伝子型（Ex19del：766 例、L858R 変異：450 例、その他：173 例）、臨床病期（Ⅰ：58 例、Ⅱ：15 例、Ⅲ：98 例、Ⅳ：1,216 例、不明：2 例）、前治療歴（0：658 例、1：193 例、2：242 例、3：141 例、4 以上：155 例）、脳転移（あり：569 例、なし：820 例）、GSTM1 遺伝子型（非欠損型：257 例、欠損型：336 例、不明：796 例）、喫煙歴（あり：479 例、なし：890 例、不明：20 例）、Ami の併用（あり：932 例、なし：457 例）

48) NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

及び②V_2/F に対する有意な共変量として、それぞれ①性別、人種（日本人又はその他）、前治療歴（未治療又は既治療）及び GSTM1 遺伝子型並びに②性別が選択された。当該結果について、申請者は以下のように説明している。

- 性別、人種（日本人又はその他）及び前治療歴（未治療又は既治療）が Laz の曝露量に及ぼす影響はいずれも限定的[49)] であったことから、当該共変量が Laz の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い。
- GSTM1 欠損型の患者に対する GSTM1 非欠損型の患者における Laz の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24h,\ ss}$ の幾何平均値の比［90%CI］は、それぞれ 0.657［0.631, 0.684］及び 0.564［0.539, 0.591］と推定されたものの、Laz 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（6.2.2.8.1 参照）及び GSTM1 非欠損型の患者と GSTM1 欠損型の患者との間で有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかったこと[50)] を考慮すると、GSTM1 遺伝子型が Laz の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い。

6.2.2.8　曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（MARIPOSA 試験）の Ami/Laz 群の結果に基づき、Laz 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、Laz の曝露量は PPK 解析（6.2.2.7 参照）により推定された。

6.2.2.8.1　曝露量と有効性との関連

Laz の曝露量（1 日あたりの C_{avg}、第 1 サイクルの C_{trough} 及び C_{avg} 並びに第 2 サイクル第 1 日目の C_{avg}）と PFS との関連について検討された。その結果、Laz の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.2.8.2　曝露量と安全性との関連

Laz の曝露量（最大 C_{max} 及び第 1 サイクルの C_{avg}）と、ILD、爪囲炎、口内炎、下痢、錯感覚、低アルブミン血症、全 Grade 及び Grade 3 以上の発疹、並びに全 Grade 及び Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症の発現割合との関連について検討された。その結果、Laz の①最大 C_{max} 及び②第 1 サイクルの C_{avg} の増加に伴い、それぞれ①口内炎及び②錯感覚の発現割合が増加する傾向が認められた。また、Laz の第 1 サイクルの C_{avg} の第 1 四分位群における全 Grade の静脈血栓塞栓症の発現割合は第 2～4 四分位群と比較して低かったものの、第 2～4 四分位群では明確な関連は認められなかった。

6.2.2.9　PK の国内外差

申請者は、以下の点を考慮すると、Laz の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- 国際共同第Ⅰ／Ⅰb 相試験（NSC1001 試験）、海外第Ⅰ／Ⅱ相試験（NSC2001 試験）及び国際共同第

---

49)　①女性患者に対する男性患者、②外国人患者に対する日本人患者及び③未治療患者に対する前治療歴のある患者における Laz の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24h,\ ss}$ の幾何平均値の比は、それぞれ①0.830 及び 0.848、②1.21 及び 1.21 並びに③0.917 及び 0.886 と推定された。

50)　MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群における①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③Grade 3 以上の有害事象、④Laz の投与中止に至った有害事象、⑤Laz の休薬に至った有害事象及び⑥Laz の減量に至った有害事象の発現割合は、GSTM1 非欠損型及び GSTM1 欠損型の患者でそれぞれ①4.7 及び 9.9%、②43.8 及び 53.4%、③74.2 及び 77.0%、④15.6 及び 23.6%、⑤70.3 及び 73.9%並びに⑥43.0 及び 47.2%であった。

Ⅲ相試験（MARIPOSA 試験）の Ami/Laz 群の日本人患者と外国人患者との間で、Laz 240 mg を QD 経口投与した際の Laz の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（表 29 及び表 30）

表 29　Laz の PK パラメータ

試験名	測定日（日）	対象	例数	C_{max}（ng/mL）	t_{max}[*1]（h）	AUC_{24h}（ng･h/mL）
NSC1001	1	日本人患者	5	451±260	2.07（1.98, 7.98）	3,360±1,314
	22		5	568±200	3.88（1.97, 8.05）	9,293±950[*2]
NSC2001	1	外国人患者	4	434±126	1.99（1.98, 4.00）	2,866±973
	22		20	517±222	2.06（1.92, 6.17）	6,542±3,227

平均値±標準偏差、*1：中央値（最小値, 最大値）、*2：4 例

表 30　Laz の PK パラメータ

試験名	測定日（日）	対象	例数	C_{trough}（ng/mL）
MARIPOSA	29	日本人患者	24	231±101
		外国人患者	293	231±138
	57	日本人患者	16	279±133
		外国人患者	245	214±125
	113	日本人患者	12	235±113
		外国人患者	216	220±129

平均値±標準偏差

- PPK 解析の結果、Laz の CL/F に対する有意な共変量として人種（日本人又はその他）が選択されたものの、人種が Laz の曝露量に及ぼす影響は限定的であったこと（6.2.2.7 参照）

6.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、Laz の臨床薬理等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。

6.R.1　肝機能障害を有する患者に対する Laz の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する Laz の投与について、以下のように説明している。

海外第Ⅰ相試験（NSC1007 試験）の結果（6.2.2.4 参照）、健康成人と比較して軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者で Laz の曝露量が増加する傾向は認められなかったことから、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者のいずれに対しても Laz の用量調節は不要と考える。なお、国際共同第Ⅲ相試験（MARIPOSA 試験）に重度の肝機能障害を有する患者は組み入れられなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する Laz の投与について、申請者の説明を了承した。

一方、重度の肝機能障害を有する患者に対する Laz の投与について、Laz は主に肝代謝により消失すること（6.2.2.2.2 参照）及び重度の肝機能障害を有する患者における Laz の安全性情報は得られていないことを考慮すると、重度の肝機能障害を有する患者では Laz の血中濃度が上昇する可能性がある旨及び重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施されていない旨を添付文書に記載することが適切と判断した。

6.R.2　CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、Laz と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、それぞれ以下のように説明している。

① CYP3A 阻害剤：

下記の点を考慮すると、CYP3A 阻害剤との併用が Laz の曝露量に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。

- 海外第 I 相試験（NSC1003 試験）の結果、Laz 単独投与時に対するイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）併用投与時における Laz の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.19 及び 1.46 であった（6.2.2.3 参照）ものの、Laz の曝露量の増加の程度は、海外第 I 相試験（NSC1002 試験、NSC1006 試験及び NSC1009 試験）で検討された個体間変動（C_{max}：33.8～41.1%、AUC_{inf}：30.0～52.1%）の範囲内であったこと
- MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群において、中程度の CYP3A 阻害剤の併用投与の有無別の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった[51)] こと
- 「「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）に基づき、弱い CYP3A 阻害剤が Laz の AUC_{last} に及ぼす影響を強い CYP3A 阻害剤の 2/5 と想定した場合に、Laz 単独投与時に対する弱い CYP3A 阻害剤併用投与時における Laz の AUC_{last} の幾何平均値の比は最大でも 1.18 と予想されたこと

② CYP3A 誘導剤：

NSC1003 試験の結果、Laz 単独投与時に対するリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）併用投与時における Laz の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.282 及び 0.162 であった（6.2.2.3 参照）。リファンピシン併用時における Laz の曝露量の減少の程度を考慮すると、強い CYP3A 誘導剤との併用により Laz の曝露量が低下する可能性があることから、強い CYP3A 誘導剤との併用投与には注意が必要である旨を添付文書において注意喚起する。

また、Laz は CYP3A の基質であること（4.2.3.1 参照）及びリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）との併用投与は Laz の曝露量に影響を及ぼしたこと（6.2.2.3 参照）から、中程度の CYP3A 誘導剤が Laz の PK に及ぼす影響について PBPK モデル[52)] を用いて下記のとおり検討した。

Laz 単独投与時に対する CYP3A 誘導剤併用投与時における Laz の C_{max} 及び AUC_{tau} の幾何平均値の比を推定した結果は表 31 のとおりであった。

---

51) MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群における①死亡に至った有害事象、②重篤な有害事象、③Grade 3 以上の有害事象、④Laz の投与中止に至った有害事象、⑤Laz の休薬に至った有害事象及び⑥Laz の減量に至った有害事象の発現割合は、（ｉ）CYP3A 阻害剤非併用又は弱い CYP3A 阻害剤併用の患者及び（ii）中程度の CYP3A 阻害剤併用の患者でそれぞれ①8.2 及び 7.1%、②47.5 及び 55.4%、③74.0 及び 80.4%、④21.8 及び 12.5%、⑤70.9 及び 73.2%並びに⑥41.8 及び 39.3%であった。

52) PBPK モデル解析には、Simcyp version 21 が使用された。Laz の吸収モデルには 1st order absorption モデル、分布モデルには minimal PBPK モデルが選択された。Laz の代謝における①CYP3A 及び②GSTM1 の寄与率は、海外第 I 相試験（101 試験、NSC1002 試験及び NSC1003 試験）並びに海外第 I / II 相試験（NSC2001 試験）で得られた *in vivo* クリアランスから①GSTM1 非欠損型及び GSTM1 欠損型の患者でそれぞれ 28 及び 49%並びに②GSTM1 非欠損型の患者で 32%と設定された。生理学的パラメータ及び CYP3A 誘導剤に関連するパラメータは Simcyp の初期設定値を用い、CYP3A 阻害剤に関連するパラメータは公表論文（Clin Pharmacokinet 2016; 55: 735-49）に基づき設定された。

表 31　CYP3A 誘導剤が Laz の PK に及ぼす影響

併用薬	実測値又は推定値	GSTM1 遺伝子型	幾何平均値の比[*1]	
			C_{max}	AUC_{tau}[*2]
リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）	実測値[*3]	非欠損型	0.28	0.18
		欠損型	0.28	0.15
	推定値[*4]	非欠損型	0.56	0.42
		欠損型	0.44	0.27
エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）		非欠損型	0.68	0.56
		欠損型	0.56	0.41

*1：Laz 単独投与時に対する CYP3A 誘導剤併用投与時の比、*2：実測値は AUC_{120h}、*3：NSC1003 試験の成績（6.2.2.3 参照）、*4：癌患者に Laz 240 mg を QD 反復投与した際の定常状態での推定値

なお、上記の PBPK モデルを用いた解析により得られた（ⅰ）Laz 単独投与時の曝露量及び血漿中濃度推移並びに（ⅱ）Laz 単独投与時に対するイトラコナゾールとの併用投与時における Laz の曝露量の比の推定値は臨床試験[53)] で得られた実測値と概ね一致した。一方、Laz 単独投与時に対するリファンピシンとの併用投与時における Laz の曝露量の比の推定値は NSC1003 試験で得られた実測値と比較して高かったこと（表 32）から、上記の PBPK モデルはリファンピシンによる CYP3A 誘導の影響を過小評価していると考える。

表 32　リファンピシンが Laz の PK に及ぼす影響

GSTM1 遺伝子型	C_{max} の幾何平均値の比[*1]		AUC_{120h} の幾何平均値の比[*1]	
	推定値[*2]	実測値[*3]	推定値[*2]	実測値[*3]
非欠損型	0.58	0.28	0.43	0.18
欠損型	0.54	0.28	0.35	0.15

*1：Laz 単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の比、*2：健康成人に Laz 240 mg を単回投与した際の推定値、*3：NSC1003 試験の成績（6.2.2.3 参照）

以上の結果より、Laz と弱い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与について、下記のように考える。

上記の PBPK モデル解析で推定された Laz の曝露量の低下について、リファンピシンによる CYP3A 誘導の影響を過小評価した PBPK モデルを用いたことからエファビレンツによる CYP3A 誘導の影響も過小評価された可能性はあると考える。しかしながら、以下の点を考慮すると、弱い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用が Laz の曝露量に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、弱い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。

- MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群において、Laz 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（6.2.2.8.1 参照）
- MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群において、弱い又は中程度の CYP3A 誘導剤の併用例[54)] と CYP3A 誘導剤の非併用例との間で PFS が明確に異なる傾向は認められなかったこと（表 33）

53)　上記（ⅰ）は海外第Ⅰ相試験（101 試験、NSC1002 試験、NSC1003 試験、NSC1007 試験及び NSC1008 試験）並びに海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（201 試験）、上記（ⅱ）は NSC1003 試験

54)　弱い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用を開始した日の中央値は、それぞれ Laz の投与開始から 65 及び 23 日目、弱い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用期間の中央値はそれぞれ 15 及び 42 日であった。

表 33　弱い又は中程度の CYP3A 誘導剤の併用例及び CYP3A 誘導剤の非併用例における BICR による PFS の結果（MARIPOSA 試験）

	中程度の CYP3A 誘導剤併用例	弱い CYP3A 誘導剤併用例	CYP3A 誘導剤非併用例
例数	42	165	213
イベント数（%）	22（52.4）	72（43.6）	87（40.8）
中央値［95%CI］（カ月）	18.20［14.42, －］	23.92［18.43, －］	24.05［20.11, －］

－：推定不能

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①弱い又は中程度の CYP3A 阻害剤及び②弱い又は強い CYP3A 誘導剤との併用投与について、上記の申請者の説明を了承した。

一方、Laz と強い CYP3A 阻害剤との併用投与について、当該併用投与時における Laz の曝露量の増加の程度を考慮すると、強い CYP3A 阻害剤との併用が Laz の曝露量に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。したがって、強い CYP3A 阻害剤との併用投与には注意が必要である旨を添付文書において注意喚起する必要があると考える。

また、中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与について、CYP3A 誘導剤が及ぼす影響が過小評価された可能性がある PBPK モデルを用いて当該併用投与時における Laz の曝露量を推定した場合でも、Laz の曝露量の一定の減少が認められたこと、及び MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群における PFS について、CYP3A 誘導剤の非併用例と比較して中程度の CYP3A 誘導剤の併用例で短い傾向が認められたこと（表 33）を考慮すると、中程度の CYP3A 誘導剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への変更を考慮する旨を添付文書において注意喚起することが適切と考える。

なお、CYP3A を介した Laz の薬物動態学的相互作用に関する情報は、CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、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。

6.R.3　CYP3A、BCRP 及び OCT1 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、Laz と①CYP3A 若しくは BCRP 基質又は②OCT1 基質との併用投与について、それぞれ以下のように説明している。

①　CYP3A 基質（ミダゾラム）又は BCRP 基質（ロスバスタチン）：

海外第 I 相試験（NSC1008 試験）の結果、ミダゾラム又はロスバスタチン単独投与時に対する Laz 併用投与時におけるミダゾラム及びロスバスタチンの AUC_{last} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.47 及び 2.02 であった（6.2.2.3 参照）。Laz との併用投与時におけるミダゾラム又はロスバスタチンの曝露量の増加の程度を考慮すると、治療域の狭い CYP3A 又は BCRP 基質との併用投与には注意が必要であることから、当該内容を添付文書において注意喚起する。一方、上記以外の CYP3A 又は BCRP 基質について、当該基質の曝露量の増加が臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、注意喚起は不要である。

②　OCT1 基質（メトホルミン）：

海外第 I 相試験（NSC1008 試験）の結果、メトホルミン単独投与時に対する Laz 併用投与時におけるメトホルミンの AUC_{last} の幾何平均値の比は 0.943 であった（6.2.2.3 参照）。OCT1 基質との併用投与に

ついて、Laz との併用投与により OCT1 基質の曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、注意喚起は不要である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Laz と OCT1 基質との併用投与について、上記の申請者の説明を了承した。

一方、CYP3A 又は BCRP 基質との併用投与について、Laz との併用投与時におけるミダゾラム又はロスバスタチンの曝露量の増加の程度（6.2.2.3 参照）を考慮すると、治療域の広さにかかわらず、Laz が当該基質の曝露量に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は否定できないと考えること等から、治療域の広さにかかわらず CYP3A 又は BCRP 基質との併用投与には注意が必要である旨を添付文書において注意喚起することが適切であると判断した。

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 34 に示す試験が提出された。

表 34　有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概要	主な評価項目
評価	国際共同[*1]	EDI1001 試験[*2]	I	切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	＜Ami 単独コホート＞ パート 1：80 パート 2：409	＜パート 1＞ 4 週間を 1 サイクルとして、Ami 140、350、700[*3]、1,050[*3]、1,400[*3] 又は 1,750[*3] 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、Ami[*3, 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	忍容性 安全性 有効性 PK
					＜Ami/Laz コホート＞ パート 1：63 パート 2：45	＜パート 1＞ 4 週間を 1 サイクルとして、Laz 240 mg QD 経口投与との併用で、Ami[*3, 5] 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、Laz 240 mg QD 経口投与との併用で、Ami[*3, 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	
		NSC1001 試験	I / I b	*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	＜国内第 I 相パート＞ 12 ＜国内第 I b 相パート＞ 6 ＜国際共同第 I b 相パートの Ami/Laz コホート A＞ 162	＜国内第 I 相パート＞ Laz 160、240 又は 320 mg QD 経口投与 ＜国内第 I b 相パート＞ 4 週間を 1 サイクルとして、Laz 240 mg QD 経口投与との併用で、患者の体重にかかわらず Ami[*3] 1,050 又は 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 ＜国際共同第 I b 相パートの Ami/Laz コホート A＞ 4 週間を 1 サイクルとして、Laz 240 mg QD 経口投与との併用で、Ami[*3, 6] 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	忍容性 安全性 有効性 PK
		MARIPOSA 試験	III	化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進	1,074 ①429 ②429	①4 週間を 1 サイクルとして、Laz 240 mg QD 経口投与との併用で、Ami[*3, 6] 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	有効性 安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概要	主な評価項目
				行・再発の NSCLC 患者	③216	②プラセボとの併用で Osi 80 mg QD 経口投与 ③プラセボとの併用で Laz 240 mg QD 経口投与	
参考	海外	101 試験	I	健康成人	24	Laz 240 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与	PK
		NSC1002 試験	I	健康成人	48	Laz 240 mg（治験薬用スケール又は実生産スケールで製造した製剤）を単回経口投与	PK
		NSC1003 試験	I	健康成人	32	コホート 1： 第 1 及び 12 日目に Laz 160 mg を食後に QD 経口投与、第 8～16 日目にイトラコナゾール 200 mg を食後に QD 経口投与 コホート 2： 第 1 及び 19 日目に Laz 240 mg を空腹時に QD 経口投与、第 8～22 日目にリファンピシン 600 mg を空腹時に QD 経口投与	PK
		NSC1004 試験	I	健康成人	8	Laz 240 mg（^{14}C で標識された Laz と標識されていない Laz が共結晶化した製剤）を単回経口投与	PK
		NSC1006 試験	I	健康成人	18	Laz 240 mg（G002 製剤、G004 製剤又は G005 製剤）を単回経口投与	PK
		NSC1007 試験	I	肝機能障害を有する成人及び健康成人	16	Laz 160 mg を単回経口投与	PK
		NSC1008 試験	I	健康成人	20	①Laz 160 mg QD 経口投与 ②ミダゾラム 2 mg QD 経口投与、ロスバスタチン 10 mg QD 経口投与又はメトホルミン 500 mg QD 経口投与 第 1 日目に②を空腹時に、第 5～12 日目に①を食後に、第 13 日目に①及び②を空腹時に、第 14 日目に①を食後に投与	PK
		NSC1009 試験	I	健康成人	64	Laz 240 mg（G001 製剤、G002 製剤、G004 製剤又は G005 製剤）を単回経口投与	PK
		NSC2001 試験	I／II	*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	パート A：38 パート B：89 パート C：97 パート D：28	3 週間を 1 サイクルとして、Laz を以下の用量で QD 経口投与 パート A：20、40、80、120、160、240 又は 320 mg パート B：40、80、120、160 又は 240 mg パート C：240 mg パート D：240 又は 320 mg	忍容性 安全性 有効性 PK
		301 試験	III	化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	393 ①196 ②197	①Laz 240 mg 及びプラセボを QD 経口投与 ②ゲフィチニブ 250 ng 及びプラセボを QD 経口投与	有効性 安全性

*1：Ami 単独コホート等は本邦及び海外で実施され、Ami/Laz コホートは海外で実施された、*2：①Ami 単独コホート、②Ami/Laz コホート及び③Ami/CP コホートで構成され、本申請では上記①及び②が提出された、*3：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、*4：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、*5：①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、*6：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。安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3　臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は「6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2　臨床薬理試験」の項に記載した。なお、EDI1001 試験の Ami 単独コホートについては、Ami の初回承認申請時に提出され評価

済みである（「令和 6 年 8 月 14 日付け審査報告書　ライブリバント点滴静注 350 mg」参照）ことから、記載は省略する。

7.1　評価資料

7.1.1　国際共同試験

7.1.1.1　国際共同[39] 第Ⅰ相試験（CTD5.3.5.2.4：EDI1001 試験（Ami/Laz 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］＞）

化学療法歴のある *EGFR* 遺伝子変異陽性[55] の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数は、パート 1：各用量群に 6 例、パート 2：最大 100 例）を対象に、Ami/Laz 投与の忍容性、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、パート 1 は海外 12 施設、パート 2 は海外 28 施設で実施された。

用法･用量は下表のとおりとされ､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､Laz 240 mg QD 経口投与との併用で､Ami（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）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
パート 2	4 週間を 1 サイクルとして､Laz 240 mg QD 経口投与との併用で､Ami（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）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

Ami/Laz コホートに登録された 108 例（パート 1：63 例、パート 2：45 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

Ami/Laz コホートのパート 1 において、Ami/Laz 投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、DLT は認められず、Laz 240 mg QD 経口投与との併用時の Ami の RP2D は、体重 80 kg 未満の患者では 1,050 mg、体重 80 kg 以上の患者では 1,400 mg を、第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、パート 1 で 3/52 例（5.8%）、パート 2 で 5/45 例（11.1%）に認められた。疾患進行による死亡例（パート 1 の 3 例、パート 2 の 1 例）を除く患者の死因は、パート 2 で肺炎、背部痛、呼吸窮迫及びその他（肺腺癌/肺臓炎）各 1 例であり、有害事象による死因[56] について、いずれも Ami/Laz 投与との因果関係は否定された。

7.1.1.2　国際共同第Ⅰ/Ⅰb 相試験（CTD5.3.5.2.1：NSC1001 試験（国内第Ⅰ相パート、国内第Ⅰb 相パート、及び国際共同第Ⅰb 相パートの Ami/Laz コホート A）＜2019 年 9 月～実施中［データカットオフ日：2022 年 11 月 15 日］＞）

化学療法歴のある *EGFR* 遺伝子変異陽性[57] の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、Laz 単独投与、Ami/Laz 投与等の忍容性、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（国内第Ⅰ相パート、国内第Ⅰb 相パート、及び国際共同第Ⅰb 相パートの Ami/Laz コホート A）が実施され

55) Ex19del 又は L858R 変異が確認されている患者が組み入れられた。
56) 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治験薬との因果関係が評価された。
57) ①国内第Ⅰ相パート及び国内第Ⅰb 相パート並びに②国際共同第Ⅰb 相パートの Ami/Laz コホート A では、各国又は地域の認定検査機関における検査で､それぞれ①*EGFR* 遺伝子変異陽性の患者及び②Ex19del 又は L858R 変異が確認されている患者が組み入れられた。

た。用法・用量は下表のとおりとされ、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。

国内第 I 相パート	Laz 160、240 又は 320 mg を QD 経口投与
国内第 I b 相パート	4 週間を 1 サイクルとして、Laz 240 mg QD 経口投与との併用で、患者の体重にかかわらず Ami 1,050 又は 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 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
国際共同第 I b 相パートの Ami/Laz コホート A	4 週間を 1 サイクルとして、Laz 240 mg QD 経口投与との併用で、Ami（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）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

本試験に登録された 180 例（国内第 I 相パート：12 例、国内第 I b 相パート：6 例、国際共同第 I b 相パートの Ami/Laz コホート A：162 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた（うち、国際共同第 I b 相パートの Ami/Laz コホート A における日本人患者は 27 例）。

本試験の国内第 I 相パートにおいて、Laz 投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、DLT は認められなかったこと、及び Laz の有効性の観点からの目標血漿中濃度[58)] に到達できる用量を考慮し、Laz 単独投与の RP2D は 240 mg QD 投与とされた。また、本試験の国内第 I b 相パートにおいて、Ami/Laz 投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、DLT は認められなかった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、国内第 I 相パート及び国内第 I b 相パートでは認められず、国際共同第 I b 相パートの Ami/Laz コホート A の 28/162 例（17.3%）に認められた（うち、日本人患者は 3 例）。疾患進行による死亡例（日本人患者における死亡例 3 例を含む 24 例）を除く患者の死因は急性呼吸不全、呼吸窮迫、肺炎及び COVID-19 各 1 例であり、いずれも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：MARIPOSA 試験＜2020 年 10 月～実施中［データカットオフ日：2023 年 8 月 11 日］＞）

化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性[59)] の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数：約 1,000 例[60)]）を対象に、Ami/Laz と Osi 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部分盲検[61)] 比較試験が、本邦を含む 27 の国又は地域、262 施設で実施された。

用法・用量は下表のとおりとされ、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。

Ami/Laz 群	4 週間を 1 サイクルとして、Laz 240 mg QD 経口投与との併用で、Ami（80 kg 未満の患者は 1,050 mg、80 kg 以上の患者は 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 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
Osi 群	プラセボとの併用で Osi 80 mg を QD 経口投与
Laz 群	プラセボとの併用で Laz 240 mg を QD 経口投与

58) 海外第 I／II 相試験（NSC2001 試験）で得られたデータに基づき、Laz の曝露量（定常状態における C_{trough}）と PFS との関連が検討された結果、定常状態における C_{trough} の第一四分位群では PFS が短い傾向が認められたことから、第二四分位群における C_{trough}（5 及び 95 パーセンタイル値：58.6 及び 111 ng/mL）が、有効性の観点からの目標血漿中濃度として設定された。

59) 各国又は地域の認定検査機関における検査で Ex19del 又は L858R 変異が確認された患者が対象とされた。

60) 主要評価項目とされた BICR による PFS について、Osi 群に対する Ami/Laz 群のハザード比を 0.73（中央値を Ami/Laz 群及び Osi 群でそれぞれ 26 及び 19 カ月）と仮定し、有意水準（両側）を 0.05、イベント数を Ami/Laz 群及び Osi 群で計 450 件とした場合、検出力は約 90%であったことから、Ami/Laz 群、Osi 群及び Laz 群への割付比（2：2：1）及び脱落率等を考慮して設定された。

61) Osi 群及び Laz 群への割付けは二重盲検、Ami/Laz 群への割付けは非盲検で行われた。

本試験に登録され、無作為化された 1,074 例（Ami/Laz 群 429 例、Osi 群 429 例、Laz 群 216 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 Ami/Laz 群 29 例、Osi 群 32 例、Laz 群 17 例）。また、治験薬が投与されなかった 12 例（Ami/Laz 群 8 例、Osi 群 1 例、Laz 群 3 例）を除く 1,062 例（Ami/Laz 群 421 例、Osi 群 428 例、Laz 群 213 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は Ami/Laz 群 29 例、Osi 群 32 例、Laz 群 16 例）。

本試験の主要評価項目は、Ami/Laz 群及び Osi 群における RECIST ver.1.1 に基づく BICR による PFS[62)] とされ、Ami/Laz 群と Osi 群の合計で①約 120 件、②約 280 件及び③約 450 件の PFS イベントが観察された時点で、それぞれ①無益性評価を目的とした中間解析、②有効性評価を目的とした中間解析及び③最終解析を実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、主要評価項目とされた BICR による PFS の最終解析（2023 年 8 月 11 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 35 及び図 4 のとおりであり、Osi 群に対する Ami/Laz 群の優越性が検証された[63)]。

表 35　PFS の最終解析結果（BICR、FAS、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

	Ami/Laz 群	Osi 群
例数	429	429
イベント数（%）	192（44.8）	252（58.7）
中央値［95%CI］（カ月）	23.72［19.12, 27.66］	16.59［14.78, 18.46］
ハザード比［95%CI］*1	0.70［0.58, 0.85］	
p 値（両側）*2	0.0002	

*1：*EGFR* 遺伝子変異型（Ex19del、L858R）、人種（アジア人、非アジア人）及び脳転移の既往の有無（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

62) 無作為化された日から、治験薬投与の継続の有無及び後治療の開始の有無に関わらず、①RECIST ver.1.1 に基づく BICR による疾患進行又は②あらゆる原因による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打切りとすることとされた。
- 病勢進行又は死亡が認められなかった患者、追跡不能となった患者、同意撤回した患者は、最終画像評価日
- 病勢進行又は死亡が認められたものの、2 回以上連続して①画像評価が実施されなかった又は②評価不能であった患者は、画像評価が実施されなかった又は評価不能となる前の最終画像評価日
- ベースライン時点が評価不能であった患者及びベースライン後に評価可能な時点がない患者は、無作為化された日

63) PFS の中間解析（2023 年 1 月 15 日データカットオフ）において本試験の有効中止基準を満たしたことが IDMC から申請者に通知されたものの、観察期間の中央値が 15.1 カ月と短かったことを考慮し、PFS の最終解析まで盲検性は維持することとされた。また、当該中間解析において本試験の有効性の中止基準を満たしたことから、PFS の最終解析は有意水準（両側）0.05 で評価することとされた。なお、当該中間解析における PFS のハザード比［95%CI］は 0.75［0.60, 0.93］、p＝0.0097（層別 log-rank 検定；有意水準（両側）0.0159）であった。

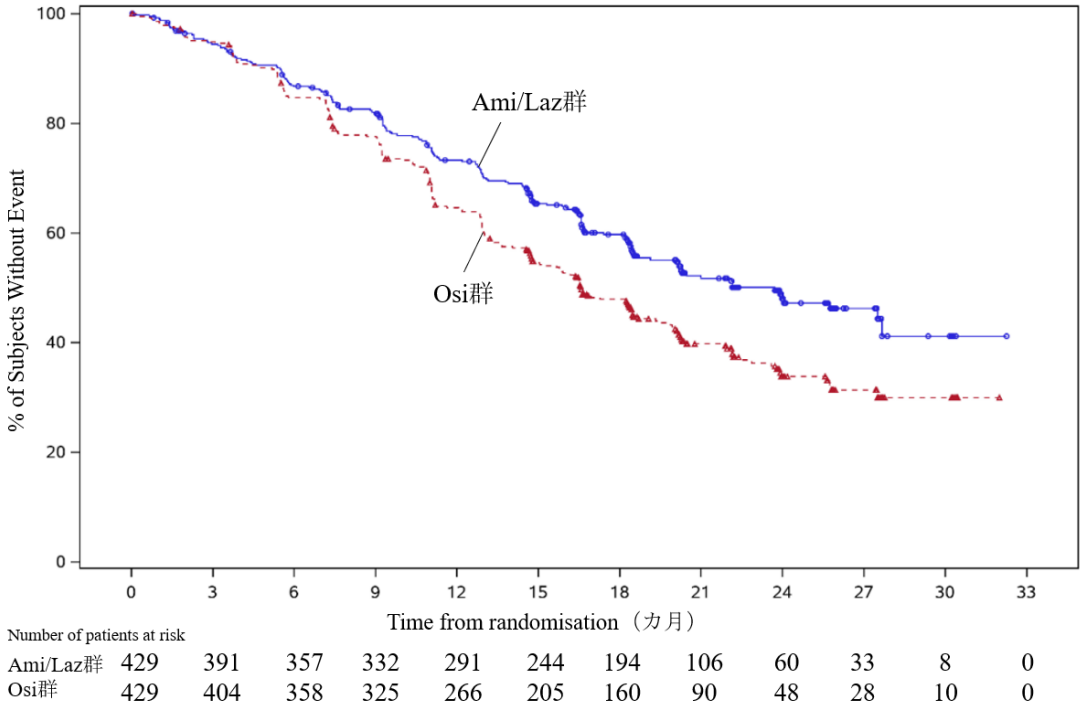

図 4　PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（BICR、FAS、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、Ami/Laz 群で 40/421 例（9.5%）、Osi 群で 45/428 例（10.5%）、Laz 群で 20/213 例（9.4%）に認められた。疾患進行による死亡例（Ami/Laz 群 6 例、Osi 群 18 例、Laz 群 7 例）を除く患者の死因は、Ami/Laz 群で肺炎、呼吸不全及び突然死各 4 例、死亡 3 例、心筋梗塞、敗血症性ショック及び肺塞栓症各 2 例、アシネトバクター敗血症、COVID-19、COVID-19 肺炎、尿路性敗血症、急性呼吸窮迫症候群、肺臓炎、冠動脈疾患/心筋梗塞/心筋断裂、冠動脈硬化症/肺炎、心肺不全、脳梗塞、虚血性脳梗塞、循環虚脱及びその他（不明[64)]）各 1 例、Osi 群で肺炎 4 例、COVID-19 3 例、呼吸不全、ILD 及び死亡各 2 例、誤嚥性肺炎、呼吸困難、胸水症、ケトアシドーシス、脳出血、喀血、脳血管発作、突然死、代謝性アシドーシス、下気道感染、敗血症、気道感染/敗血症性ショック、心不全及び肺塞栓症各 1 例、Laz 群で肺炎 3 例、肺塞栓症及び心停止各 2 例、突然死、気道感染、呼吸不全、脳血管発作、死亡及びその他（不明[64)]）各 1 例であった。このうち、有害事象による死因[56)]について、Ami/Laz 群の冠動脈疾患/心筋梗塞、肺臓炎、心筋梗塞及び突然死各 1 例、Osi 群の ILD 2 例、Laz 群の脳血管発作 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

日本人患者における治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、Ami/Laz 群 1 例、Osi 群 1 例に認められ、Laz 群では認められなかった。日本人患者における疾患進行による死亡例（Osi 群 1 例）を除く患者の死因は Ami/Laz 群で脳梗塞 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.2　参考資料

7.2.1　臨床薬理試験

臨床薬理試験 8 試験（101 試験、NSC1002 試験、NSC1006 試験、NSC1009 試験、NSC1004 試験、NSC1007 試験、NSC1003 試験及び NSC1008 試験（表 34 参照））において、治験薬投与期間中又は投与終了後 30

64)　死因が特定されなかった。

日以内の死亡は、NSC1002 試験で自殺既遂が 1/48 例（2.1%）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2 海外試験

7.2.2.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD5.3.4.2.1-1：NSC2001 試験＜2017 年 2 月～実施中［データカットオフ日：2021 年 1 月 8 日］＞）

安全性について、各パートにおける治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、下表のとおりであった。

パート A	80 mg 群で 1/6 例（16.7%）、160 mg 群で 2/6 例（33.3%）に認められ、疾患進行による死亡例（各群 1 例）を除く患者の死因は 160 mg 群で心停止 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。
パート B	40 mg 群で 1/20 例（5.0%）、80 mg 群で 1/14 例（7.1%）に認められ、疾患進行による死亡例（40 mg 群 1 例）を除く患者の死因は 80 mg 群で肺塞栓症 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。
パート C	5/97 例（5.2%）に認められ、疾患進行による死亡例（2 例）を除く患者の死因は肺炎、肺血栓塞栓症及び呼吸困難の悪化各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
パート D	240 mg 群で 1/15 例（6.7%），320 mg 群で 2/13 例（15.4%）に認められ、疾患進行による死亡例（各群 1 例）を除く患者の死因は 320 mg 群で肺血栓塞栓症 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.2.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.2：301 試験＜2020 年 2 月～実施中［データカットオフ日：2022 年 7 月 29 日］＞）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、Laz 群で 19/196 例（9.7%）、ゲフィチニブ群で 28/197 例（14.2%）に認められた。疾患進行による死亡例（Laz 群 7 例、ゲフィチニブ群 19 例）を除く患者の死因は、Laz 群で肺炎、誤嚥性肺炎、敗血症、敗血症性ショック、ILD、呼吸不全及び原発巣不明の悪性新生物各 1 例、不明 4 例、その他（自殺）1 例、ゲフィチニブ群で肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、COVID-19 の疑い、誤嚥及び肺塞栓症各 1 例、不明 4 例であった。このうち、Laz 群の ILD 1 例は Laz との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する Ami/Laz 投与の有効性及び安全性については MARIPOSA 試験を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」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、MARIPOSA 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 *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、Ami/Laz 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、MARIPOSA 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

MARIPOSA 試験の計画時点で、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（NSCLC）（v.2.2018）等）において、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して Osi が推奨されていたことから、MARIPOSA 試験の対照群として Osi を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2　有効性の評価項目について

申請者は、MARIPOSA 試験における主要評価項目の設定について、以下のように説明している。

化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において PFS が延長することは、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせること等が期待でき、臨床的意義があると考えたことから、MARIPOSA 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。

MARIPOSA 試験の対象患者における PFS の延長に一定の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が、当該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等を考慮し、審査時点の OS の結果も確認することとした。

7.R.2.3　有効性の評価結果について

MARIPOSA 試験において、主要評価項目とされた BICR による PFS について、Osi 群に対する Ami/Laz 群の優越性が検証された（7.1.1.3 参照）。

MARIPOSA 試験では、PFS について、Osi 群に対する Ami/Laz 群の優越性が検証された場合に、副次評価項目の一つとされた OS について検定を実施することとされた。OS の中間解析は PFS の最終解析時点、OS の最終解析は Ami/Laz 群と Osi 群の合計で約 390 件の OS イベントが観察された時点で実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

MARIPOSA 試験における OS の中間解析（2023 年 8 月 11 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 36 及び図 5 のとおりであった。なお、Osi 群と比較して Ami/Laz 群で死亡割合が高かった無作為化後の 6 カ月以内[65)] における死亡例（Ami/Laz 群 29 例、Osi 群 19 例）の死因は、Ami/Laz 群で疾患進行 5 例、有害事象 24 例（突然死 4 例、死亡 3 例、肺炎、肺臓炎及び呼吸不全各 2 例、アシネトバクター敗血症、急性呼吸窮迫症候群、脳梗塞、敗血症性ショック、過敏性肺臓炎、COVID-19、骨髄機能不全、冠動脈硬化症/肺炎、心肺不全、肺塞栓症及び COVID-19 肺炎各 1 例）、Osi 群で疾患進行 4 例、有害事象 14 例（肺炎 2 例、呼吸困難、胸水症、脳浮腫/脳出血、ILD、呼吸不全、突然死、代謝性アシドーシス、下気道感染、COVID-19、敗血症、気道感染/敗血症性ショック及び心不全各 1 例）並びにその他（COVID-19 関連[66)]）1 例であり、Ami/Laz 群の肺臓炎 2 例、突然死、過敏性肺臓炎及び骨髄機能不全各 1 例、Osi 群の ILD 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

---

65) 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、④9 カ月超 12 カ月以内における死亡割合（%）は、Ami/Laz 群及び Osi 群でそれぞれ①4.0 及び 2.8%、②3.0 及び 1.6%、③1.6%及び 2.6%、④1.6%及び 4.7%であった。

66) 有害事象による死亡であるが、MARIPOSA 試験における有害事象の報告対象期間（治験薬最終投与後 30 日間）外かつ治験薬との因果関係が否定されたことから、「その他」として報告された。

表 36　OS の中間解析結果（FAS、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

	Ami/Laz 群	Osi 群
例数	429	429
イベント数（%）	97（22.6）	117（27.3）
中央値［95%CI］（カ月）	－［－，－］	－［－，－］
ハザード比［95%CI］*1、2	0.80［0.61, 1.05］	
p 値（両側）*3	0.1099	

－：推定不能、*1：*EGFR* 遺伝子変異型（Ex19del、L858R）、人種（アジア人、非アジア人）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：有意水準に対応した 99.5%CI は［0.55, 1.18］、*3：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）0.005

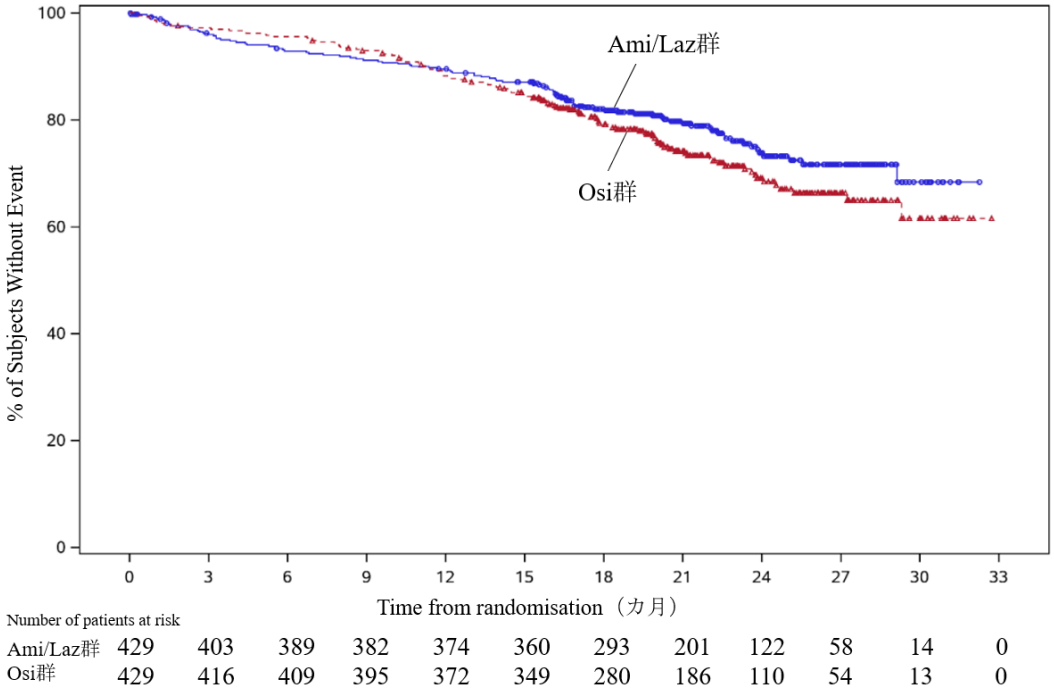

図 5　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（FAS、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

また、海外規制当局との相談を踏まえ、探索的に実施された OS の追加解析（2024 年 5 月 13 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 37 及び図 6 のとおりであった。

表 37　OS の追加解析結果（FAS、2024 年 5 月 13 日データカットオフ）

	Ami/Laz 群	Osi 群
例数	429	429
イベント数（%）	142（33.1）	177（41.3）
中央値［95%CI］（カ月）	－［－，－］	37.32［32.53，－］
ハザード比［95%CI］*	0.77［0.61, 0.96］	

－：推定不能、*：*EGFR* 遺伝子変異型（Ex19del、L858R）、人種（アジア人、非アジア人）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

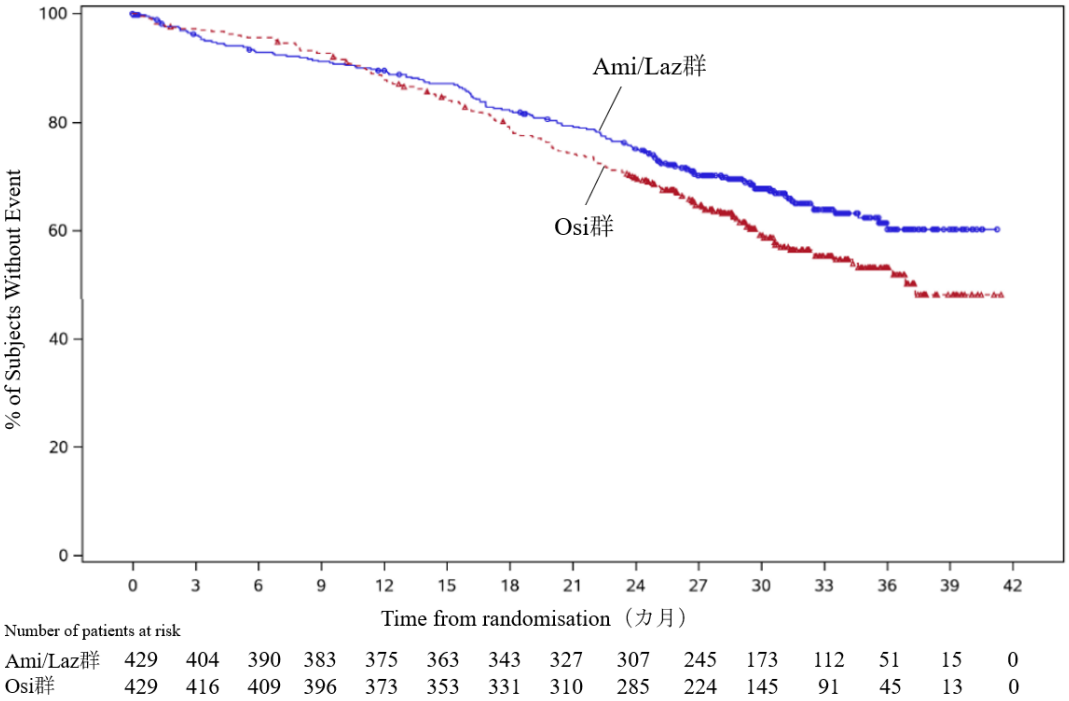

図 6　OS の追加解析時の Kaplan-Meier 曲線
（FAS、2024 年 5 月 13 日データカットオフ）

加えて、MARIPOSA 試験において、Laz に Ami を上乗せすることの臨床的意義を明らかにすることを目的として事前に計画されていた Ami/Laz 群及び Laz 群における有効性の解析結果は表 38 及び図 7 のとおりであった。

表 38　Ami/Laz 群及び Laz 群における PFS の最終解析及び OS の中間解析結果
（BICR、FAS、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

	PFS		OS	
	Ami/Laz 群	Laz 群	Ami/Laz 群	Laz 群
例数	429	216	429	216
イベント数（%）	192（44.8）	121（56.0）	97（22.6）	56（25.9）
中央値［95%CI］（カ月）	23.72 ［19.12, 27.66］	18.46 ［14.75, 20.11］	－ ［－，－］	－ ［－，－］
ハザード比［95%CI］*	0.72［0.57, 0.90］		0.82［0.59, 1.14］	

－：推定不能、*：*EGFR* 遺伝子変異型（Ex19del、L858R）、人種（アジア人、非アジア人）及び脳転移の既往の有無（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

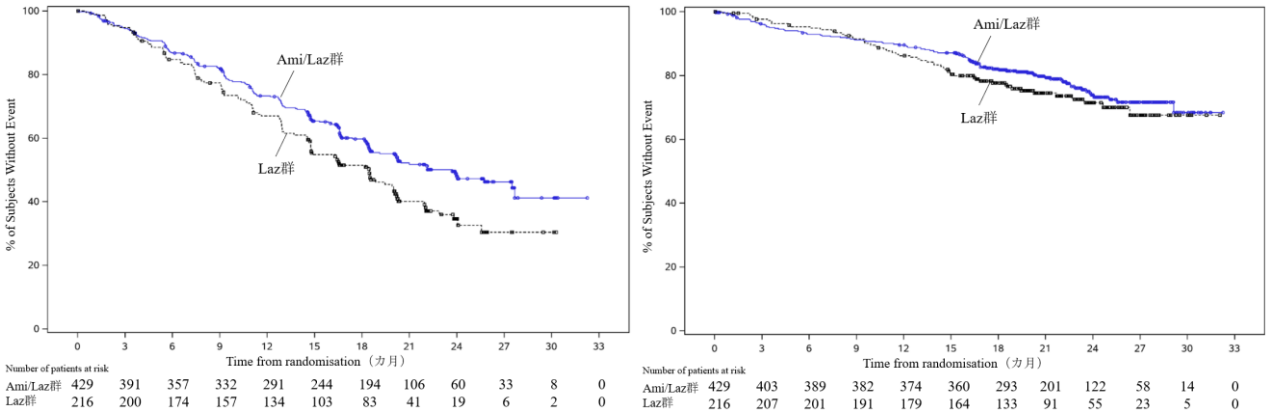

図 7　Ami/Laz 群及び Laz 群における BICR による PFS の最終解析時及び OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（左図：PFS、右図：OS）（FAS、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

さらに、MARIPOSA 試験の日本人集団における PFS の最終解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 39 及び図 8 のとおりであった。

表 39　日本人集団における PFS の最終解析結果（BICR、FAS、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

	Ami/Laz 群	Osi 群
例数	29	32
イベント数（%）	9（31.0）	16（50.0）
中央値［95%CI］（カ月）	－［20.99, －］	18.50［15.77, －］
ハザード比［95%CI］*	0.55［0.24, 1.25］	

－：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

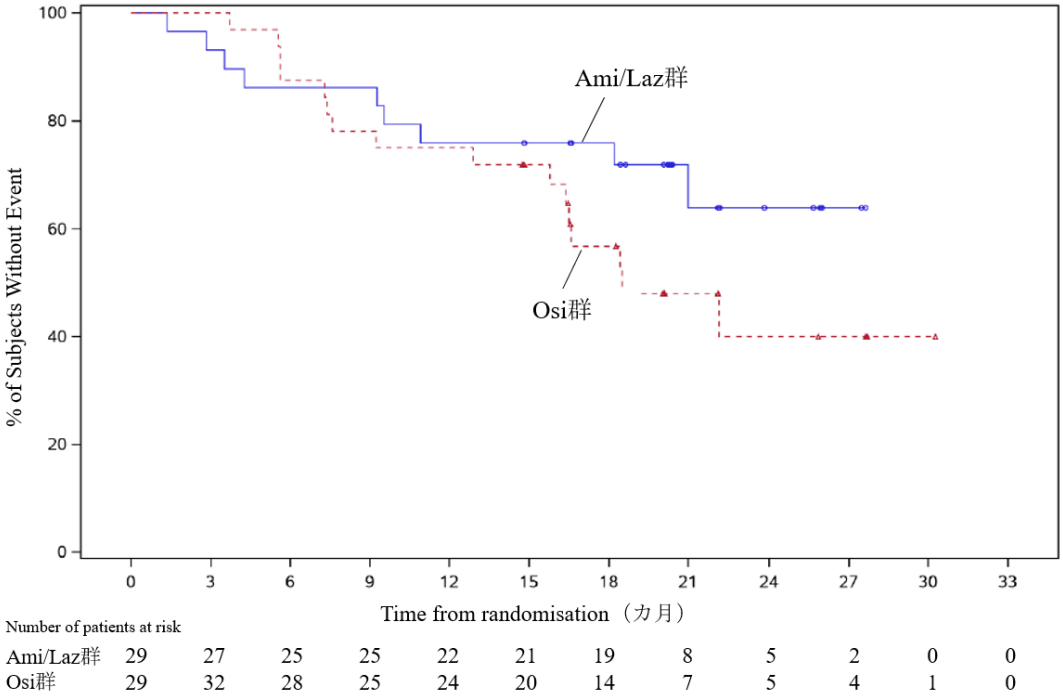

図 8　日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（BICR、FAS、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

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 *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する Ami/Laz 投与の有効性は示されたと判断した。

- MARIPOSA 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、Osi 群に対する Ami/Laz 群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと
- MARIPOSA 試験において Ami/Laz 投与された日本人患者数は限られており、MARIPOSA 試験における日本人集団の結果に基づき日本人患者に対する Ami/Laz 投与の有効性を評価することには限界があるものの、MARIPOSA 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、全体集団の結果と異なる傾向は認められなかったこと等を考慮すると、日本人患者においても Ami/Laz 投与の有効性は期待できると考えること
- MARIPOSA 試験における審査時点での OS の結果について、Osi 群と比較して Ami/Laz 群で短縮する傾向は認められなかったこと

また、MARIPOSA 試験において、無作為化後の 6 カ月以内は Osi 群と比較して Ami/Laz 群で死亡割合が高かったことについては、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　安全性について（有害事象については、「7.3　臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する Ami/Laz 投与時に特に注意を要する有害事象は、Ami 及び Laz についてそれぞれ下表の事象であると判断した。

また、機構は、Ami 及び Laz の使用にあたっては下表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、Ami 又は Laz の休薬等の適切な対応がなされる場合には、Ami/Laz 投与は忍容可能と判断した。

Ami	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（「令和 6 年 8 月 14 日付け審査報告書　ライブリバント点滴静注 350 mg」参照）に加えて、動脈血栓塞栓症（Laz 併用時）
Laz	ILD、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症（Ami 併用時）、肝機能障害、重度の下痢、皮膚障害（爪囲炎を含む）、心不全及び角膜障害

7.R.3.1　安全性プロファイルについて

申請者は、MARIPOSA 試験において認められた安全性情報を基に、Ami/Laz 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。

MARIPOSA 試験における安全性の概要は表 40 のとおりであった。また、Ami/Laz 群で一定以上の発現割合[67)]で認められた有害事象は表 41 及び表 42 のとおりであった。

67)　全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は 5%以上、死亡に至った有害事象は 1%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、Ami の投与速度の減速に至った有害事象は 10%以上

表 40　安全性の概要（MARIPOSA 試験、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

	例数（%）		
	Ami/Laz 群 421 例	Osi 群 428 例	Laz 群 213 例
全有害事象	421（100）	425（99.3）	213（100）
Grade 3 以上の有害事象	316（75.1）	183（42.8）	97（45.5）
死亡に至った有害事象	34（8.1）	31（7.2）	12（5.6）
重篤な有害事象	205（48.7）	143（33.4）	75（35.2）
投与中止に至った有害事象*	147（34.9）	58（13.6）	28（13.1）
Ami	145（34.4）	－	－
Laz	85（20.2）	－	28（13.1）
Osi	－	58（13.6）	－
休薬又は投与中断に至った有害事象*	382（90.7）	165（38.6）	92（43.2）
Ami	370（87.9）	－	－
Laz	299（71.0）	－	92（43.2）
Osi	－	165（38.6）	－
減量に至った有害事象*	249（59.1）	23（5.4）	27（12.7）
Ami	193（45.8）	－	－
Laz	176（41.8）	－	27（12.7）
Osi	－	23（5.4）	－
Ami の投与速度の減速に至った有害事象	193（45.8）	－	－

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

表 41　Ami/Laz 群で一定以上の発現割合[*1]で認められた有害事象
（MARIPOSA 試験、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）		
	Ami/Laz 群 421 例	Osi 群 428 例	Laz 群 213 例
全有害事象			
爪囲炎	288（68.4）	121（28.3）	61（28.6）
注入に伴う反応	265（62.9）	0	0
発疹	260（61.8）	131（30.6）	95（44.6）
低アルブミン血症	204（48.5）	26（6.1）	17（8.0）
ALT 増加	152（36.1）	57（13.3）	50（23.5）
末梢性浮腫	150（35.6）	24（5.6）	24（11.3）
便秘	123（29.2）	55（12.9）	37（17.4）
下痢	123（29.2）	190（44.4）	68（31.9）
ざ瘡様皮膚炎	122（29.0）	55（12.9）	45（21.1）
口内炎	122（29.0）	90（21.0）	38（17.8）
AST 増加	121（28.7）	58（13.6）	45（21.1）
COVID-19	111（26.4）	103（24.1）	42（19.7）
食欲減退	103（24.5）	76（17.8）	31（14.6）
そう痒症	99（23.5）	73（17.1）	36（16.9）
貧血	96（22.8）	91（21.3）	43（20.2）
悪心	90（21.4）	58（13.6）	38（17.8）
低カルシウム血症	88（20.9）	35（8.2）	15（7.0）
無力症	78（18.5）	46（10.7）	31（14.6）
肺塞栓症	73（17.3）	20（4.7）	15（7.0）
疲労	70（16.6）	42（9.8）	23（10.8）
筋痙縮	70（16.6）	32（7.5）	50（23.5）
皮膚乾燥	67（15.9）	60（14.0）	38（17.8）
血小板減少症	66（15.7）	84（19.6）	20（9.4）
咳嗽	65（15.4）	88（20.6）	37（17.4）
四肢痛	64（15.2）	22（5.1）	21（9.9）
GGT 増加	61（14.5）	31（7.2）	20（9.4）
深部静脈血栓症	61（14.5）	11（2.6）	7（3.3）
低カリウム血症	60（14.3）	30（7.0）	12（5.6）
錯感覚	58（13.8）	25（5.8）	33（15.5）
頭痛	55（13.1）	54（12.6）	39（18.3）
筋肉痛	53（12.6）	19（4.4）	11（5.2）
嘔吐	52（12.4）	23（5.4）	24（11.3）
血中 ALP 増加	52（12.4）	22（5.1）	16（7.5）
発熱	51（12.1）	37（8.6）	20（9.4）
呼吸困難	51（12.1）	68（15.9）	26（12.2）
血中乳酸脱水素酵素増加	49（11.6）	24（5.6）	21（9.9）
浮動性めまい	49（11.6）	31（7.2）	14（6.6）
背部痛	48（11.4）	45（10.5）	22（10.3）
結膜炎	46（10.9）	7（1.6）	7（3.3）
粘膜の炎症	44（10.5）	12（2.8）	8（3.8）
Grade 3 以上の有害事象			
発疹	65（15.4）	3（0.7）	4（1.9）
爪囲炎	46（10.9）	2（0.5）	2（0.9）
ざ瘡様皮膚炎	35（8.3）	0	0
肺塞栓症	35（8.3）	10（2.3）	8（3.8）
注入に伴う反応	27（6.4）	0	0
低アルブミン血症	22（5.2）	0	0
ALT 増加	21（5.0）	8（1.9）	6（2.8）

*1：全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は 5%以上

表 42　Ami/Laz 群で一定以上の発現割合[*1] で認められた重篤な有害事象等
（MARIPOSA 試験、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）		
	Ami/Laz 群 421 例	Osi 群 428 例	Laz 群 213 例
死亡に至った有害事象			
肺炎	5（1.2）	4（0.9）	2（0.9）
重篤な有害事象			
肺塞栓症	26（6.2）	10（2.3）	8（3.8）
肺炎	17（4.0）	21（4.9）	7（3.3）
深部静脈血栓症	12（2.9）	2（0.5）	1（0.5）
COVID-19	10（2.4）	10（2.3）	3（1.4）
胸水	9（2.1）	17（4.0）	3（1.4）
注入に伴う反応	9（2.1）	0	0
投与中止に至った有害事象[*2]			
注入に伴う反応	19（4.5）	0	0
爪囲炎	14（3.3）	0	1（0.5）
発疹	11（2.6）	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	229（54.4）	0	0
発疹	104（24.7）	4（0.9）	9（4.2）
爪囲炎	91（21.6）	4（0.9）	4（1.9）
COVID-19	63（15.0）	36（8.4）	12（5.6）
ざ瘡様皮膚炎	50（11.9）	1（0.2）	3（1.4）
ALT 増加	30（7.1）	12（2.8）	7（3.3）
低アルブミン血症	25（5.9）	0	0
AST 増加	23（5.5）	11（2.6）	5（2.3）
減量に至った有害事象[*2]			
発疹	84（20.0）	2（0.5）	3（1.4）
爪囲炎	80（19.0）	1（0.2）	0
ざ瘡様皮膚炎	38（9.0）	0	0
Ami の投与速度の減速に至った有害事象			
注入に伴う反応	191（45.4）	0	0

*1：死亡に至った有害事象は 1%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、Ami の投与速度の減速に至った有害事象は 10%以上、*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断、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。

MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群において一定以上の発現割合で認められた有害事象については、Ami/Laz 投与時に発現する可能性があることから、患者の状態を注意して観察する必要があると判断した。

7.R.3.2　安全性の国内外差について

申請者は、MARIPOSA 試験における安全性情報を基に、Ami/Laz 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。

MARIPOSA 試験の Ami/Laz 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 43 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一定以上[68)] 高かった有害事象は表 44 のとおりであった。

68)　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

表 43　安全性の概要（MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

	例数（%）	
	日本人患者 29 例	外国人患者 392 例
全有害事象	29（100）	392（100）
Grade 3 以上の有害事象	22（75.9）	294（75.0）
死亡に至った有害事象	1（3.4）	33（8.4）
重篤な有害事象	13（44.8）	192（49.0）
投与中止に至った有害事象*	6（20.7）	141（36.0）
Ami	6（20.7）	139（35.5）
Laz	4（13.8）	81（20.7）
休薬又は投与中断に至った有害事象*	28（96.6）	354（90.3）
Ami	26（89.7）	344（87.8）
Laz	26（89.7）	273（69.6）
減量に至った有害事象*	19（65.5）	230（58.7）
Ami	16（55.2）	177（45.2）
Laz	14（48.3）	162（41.3）
Ami の投与速度の減速に至った有害事象	9（31.0）	184（46.9）

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断、減量に至った有害事象

表 44　外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上*1 高かった有害事象
（MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%）	
	日本人患者 29 例	外国人患者 392 例
全有害事象		
爪囲炎	26（89.7）	262（66.8）
ざ瘡様皮膚炎	17（58.6）	105（26.8）
便秘	14（48.3）	109（27.8）
低アルブミン血症	20（69.0）	184（46.9）
リンパ球減少症	7（24.1）	15（3.8）
Grade 3 以上の有害事象		
低アルブミン血症	5（17.2）	17（4.3）
深部静脈血栓症	4（13.8）	8（2.0）
投与中止に至った有害事象*2		
深部静脈血栓症	2（6.9）	1（0.3）
肺塞栓症	2（6.9）	6（1.5）
休薬又は投与中断に至った有害事象*2		
ざ瘡様皮膚炎	8（27.6）	42（10.7）
深部静脈血栓症	4（13.8）	15（3.8）
低アルブミン血症	4（13.8）	21（5.4）
末梢性浮腫	3（10.3）	17（4.3）
肺塞栓症	3（10.3）	17（4.3）
倦怠感	2（6.9）	2（0.5）
蜂巣炎	2（6.9）	5（1.3）
貧血	2（6.9）	6（1.5）
食欲減退	2（6.9）	7（1.8）
減量に至った有害事象*2		
ざ瘡様皮膚炎	8（27.6）	30（7.7）

*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（該当する死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、及び Ami の投与速度の減速に至った有害事象は認められなかった）、*2：いずれかの治験薬の休薬又は投与中断、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。

MARIPOSA 試験において Ami/Laz 投与が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比較することには限界があるものの、MARIPOSA 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 Ami/Laz 投与時に注意する必要がある。しかしながら、Ami/Laz 投与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、日本人患者においても Ami/Laz 投与は忍容可能と判断した。

以下の項では、MARIPOSA 試験を含む Laz 単独投与の臨床試験において重篤な有害事象が一定数認められていること、既存の EGFR-TKI において注意が必要とされていること、又は Ami 及び Laz 単独投与の臨床試験における発現割合を考慮しても MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群における発現割合が明らかに高いことから、Laz 又は Ami/Laz に係る注意喚起の要否に関する検討が必要と判断した事象について記載する。

7.R.3.3　ILD

申請者は、Laz 投与による ILD[69)] について、以下のように説明している。

MARIPOSA 試験における ILD の発現状況は表 45 及び表 46 のとおりであった。MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群、Osi 群及び Laz 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、それぞれ 110（29、443）、169.5（9、512）及び 192.5（57、225）であった。

表 45　ILD の発現状況（MARIPOSA 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）					
	Ami/Laz 群 421 例		Osi 群 428 例		Laz 群 213 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	15（3.6）	7（1.7）	16（3.7）	6（1.4）	6（2.8）	3（1.4）
肺臓炎	8（1.9）	4（1.0）	8（1.9）	4（0.9）	3（1.4）	1（0.5）
間質性肺疾患	5（1.2）	2（0.5）	5（1.2）	2（0.5）	3（1.4）	2（0.9）
過敏性肺臓炎	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0
肺陰影	1（0.2）	0	0	0	0	0
細気管支炎	0	0	2（0.5）	0	0	0
放射線肺臓炎	0	0	1（0.2）	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

69)　MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」に該当する事象を集計した。

表 46　重篤な ILD 等の発現状況（MARIPOSA 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）		
	Ami/Laz 群 421 例	Osi 群 428 例	Laz 群 213 例
死亡に至った ILD	1（0.2）	2（0.5）	0
肺臓炎	1（0.2）	0	0
間質性肺疾患	0	2（0.5）	0
重篤な ILD	13（3.1）	14（3.3）	6（2.8）
肺臓炎	7（1.7）	8（1.9）	3（1.4）
間質性肺疾患	5（1.2）	5（1.2）	3（1.4）
過敏性肺臓炎	1（0.2）	0	0
放射線肺臓炎	0	1（0.2）	0
投与中止に至った ILD*	13（3.1）	12（2.8）	6（2.8）
肺臓炎	7（1.7）	7（1.6）	3（1.4）
間質性肺疾患	5（1.2）	4（0.9）	3（1.4）
過敏性肺臓炎	1（0.2）	0	0
放射線肺臓炎	0	1（0.2）	0
休薬又は投与中断に至った ILD*	2（0.5）	3（0.7）	0
肺臓炎	1（0.2）	1（0.2）	0
肺陰影	1（0.2）	0	0
間質性肺疾患	0	2（0.5）	0
減量に至った ILD*	0	0	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断、減量に至った有害事象

また、MARIPOSA 試験、NSC1001 試験及び EDI1001 試験において、Ami 又は Laz との因果関係が否定できない[70] 重篤な ILD が発現した患者の詳細は表 47 のとおりであった。

[70] 以下に該当する事象
- MARIPOSA 試験、NSC1003 試験、NSC1004 試験、NSC1006 試験、NSC1007 試験、NSC1008 試験及び NSC1009 試験では、①関連あり又は②関連なしのうち、治験担当医師により①と判断された事象
- NSC1001 試験及び EDI1001 試験では、①ほぼ確実、②可能性大、③可能性小、④多分なし又は⑤関連なしのうち、治験担当医師により①～③と判断された事象
- 101 試験、NSC2001 試験及び 301 試験では、①ほぼ確実、②可能性大、③可能性小、④判定不能、⑤多分なし又は⑥関連なしのうち、治験担当医師により①～④と判断された事象

表 47　Ami 又は Laz 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

試験名	年齢	性別	人種	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	Ami の処置	Laz の処置	転帰	因果関係が否定できない治験薬
MARIPOSA（Laz 群）	7[redacted]	女性	日本人	肺臓炎	1	225	43	－	投与中止	回復	Laz
	6[redacted]	女性	外国人	肺臓炎	3	216	36	－	投与中止	軽快	Laz
	6[redacted]	女性	外国人	間質性肺疾患	1	221	279	－	投与中止	回復	Laz
	6[redacted]	女性	外国人	間質性肺疾患	3	97	29	－	投与中止	軽快	Laz
				間質性肺疾患	2	125	23	－	該当なし	軽快	Laz
	5[redacted]	女性	外国人	間質性肺疾患	3	169	22	－	投与中止	回復	Laz
MARIPOSA（Ami/Laz 群）	6[redacted]	女性	外国人	肺臓炎	2	283	27	投与中止	投与中止	回復	Laz
	7[redacted]	男性	日本人	肺臓炎	1	43	7	休薬	休薬	未回復	Ami 及び Laz
				肺臓炎	3	50	11	投与中止	投与中止	軽快	Ami 及び Laz
				肺臓炎	2	61	95	該当なし	該当なし	回復	Ami 及び Laz
	5[redacted]	女性	外国人	間質性肺疾患	2	166	19	投与中止	投与中止	回復	Ami 及び Laz
	6[redacted]	女性	外国人	間質性肺疾患	2	110	不明	投与中止	投与中止	未回復	Ami 及び Laz
	7[redacted]	男性	外国人	肺臓炎	4	78	不明	投与中止	投与中止	未回復	Ami 及び Laz
	6[redacted]	男性	外国人	間質性肺疾患	1	56	8	投与中止	投与中止	未回復	Ami 及び Laz
				間質性肺疾患	2	63	13	該当なし	該当なし	未回復	Ami 及び Laz
				間質性肺疾患	3	75	27	該当なし	該当なし	軽快	Ami 及び Laz
	6[redacted]	男性	外国人	間質性肺疾患	2	29	不明	投与中止	投与中止	未回復	Ami 及び Laz
	6[redacted]	女性	外国人	肺臓炎	2	114	191	投与中止	投与中止	軽快	Ami 及び Laz
	7[redacted]	女性	外国人	肺臓炎	3	82	17	投与中止	投与中止	未回復	Ami 及び Laz
				肺臓炎	5	99	1	該当なし	該当なし	死亡	Ami 及び Laz
	7[redacted]	女性	外国人	肺臓炎	3	39	31	投与中止	投与中止	未回復	Ami 及び Laz
	7[redacted]	女性	外国人	間質性肺疾患	3	443	14	投与中止	投与中止	軽快	Ami 及び Laz
	4[redacted]	男性	外国人	肺臓炎	1	280	不明	投与中止	投与中止	未回復	Ami
	6[redacted]	女性	外国人	過敏性肺臓炎	4	39	14	投与中止	投与中止	軽快	Ami
				過敏性肺臓炎	2	52	5	該当なし	該当なし	未回復	Ami
				過敏性肺臓炎	4	56	28	該当なし	該当なし	未回復	Ami
NSC1001（Ami/Laz 投与*）	6[redacted]	女性	日本人	肺臓炎	3	254	23	該当なし	該当なし	軽快	Laz
	5[redacted]	男性	日本人	肺臓炎	3	84	6	投与中止	投与中止	軽快	Ami 及び Laz
	6[redacted]	女性	外国人	肺臓炎	3	34	10	投与中止	投与中止	未回復	Ami 及び Laz
				肺臓炎	4	43	不明	該当なし	該当なし	未回復	Ami 及び Laz
	6[redacted]	男性	外国人	肺臓炎	2	115	10	変更なし	変更なし	未回復	Ami 及び Laz
	7[redacted]	女性	外国人	間質性肺疾患	4	115	14	投与中止	投与中止	回復	Ami 及び Laz
	6[redacted]	女性	外国人	間質性肺疾患	4	43	不明	投与中止	投与中止	未回復	Ami 及び Laz
	5[redacted]	女性	外国人	肺臓炎	4	43	12	休薬	休薬	未回復	Ami 及び Laz
				肺臓炎	5	55	1	投与中止	投与中止	死亡	Ami 及び Laz
	6[redacted]	女性	外国人	肺臓炎	2	124	47	投与中止	投与中止	未回復	Ami 及び Laz
	5[redacted]	女性	外国人	肺臓炎	3	59	27	投与中止	投与中止	未回復	Ami 及び Laz
				肺臓炎	4	86	不明	該当なし	該当なし	未回復	Ami 及び Laz
	4[redacted]	女性	外国人	肺臓炎	1	54	不明	投与中止	投与中止	回復	Ami 及び Laz
	4[redacted]	男性	外国人	肺臓炎	4	14	不明	休薬	休薬	未回復	Ami 及び Laz
	7[redacted]	男性	外国人	肺臓炎	2	40	26	投与中止	投与中止	回復	Ami 及び Laz
EDI1001（Ami/Laz コホート）	4[redacted]	男性	外国人	肺臓炎	3	25	9	投与中止	投与中止	未回復	Ami 及び Laz
				肺臓炎	5	34	1	該当なし	該当なし	死亡	Ami 及び Laz
	5[redacted]	男性	外国人	間質性肺疾患	3	81	不明	投与中止	投与中止	未回復	Ami 及び Laz

*：国内第 I b 相パート及び国際共同第 I b 相パートの Ami/Laz コホート A

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MARIPOSA 試験を含む Laz 単独投与の臨床試験において、Laz との因果関係が合理的に説明可能と判断された重篤な ILD が複数例に認められていること、及び ILD は既存の EGFR-TKI において既知のリスクであることを考慮すると、Laz 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、Laz 単独

投与の臨床試験における ILD の発現状況及び対処法について、Laz の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、Laz 投与及び Ami/Laz 投与による静脈血栓塞栓症[71)]について、以下のように説明している。

MARIPOSA 試験における静脈血栓塞栓症の発現状況は表 48 及び表 49 のとおりであった。MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群、Osi 群及び Laz 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、それぞれ 84（6、777）、194（10、675）及び 240.5（32、774）であった。治験薬投与開始後の約 4 カ月間において、Osi 群及び Laz 群と比較して Ami/Laz 群で静脈血栓塞栓症の発現が多い傾向が認められた（図 9 参照）。

表 48　静脈血栓塞栓症の発現状況[*1]（MARIPOSA 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）					
	Ami/Laz 群 421 例		Osi 群 428 例		Laz 群 213 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症[*2]	157（37.3）	47（11.2）	39（9.1）	15（3.5）	30（14.1）	12（5.6）
肺塞栓症	73（17.3）	35（8.3）	20（4.7）	10（2.3）	15（7.0）	8（3.8）
深部静脈血栓症	61（14.5）	12（2.9）	11（2.6）	2（0.5）	7（3.3）	2（0.9）
四肢静脈血栓症	17（4.0）	2（0.5）	1（0.2）	0	4（1.9）	3（1.4）
血栓症	9（2.1）	0	1（0.2）	0	2（0.9）	0
静脈血栓症	8（1.9）	2（0.5）	1（0.2）	0	0	0
表在性静脈血栓症	6（1.4）	0	0	0	2（0.9）	0
血栓性静脈炎	6（1.4）	0	4（0.9）	0	0	0
塞栓症	4（1.0）	0	3（0.7）	3（0.7）	0	0
静脈塞栓症	4（1.0）	1（0.2）	1（0.2）	0	2（0.9）	0
頚静脈血栓症	3（0.7）	0	0	0	0	0
肺梗塞	2（0.5）	0	0	0	0	0

*1：PT 別の発現状況はいずれかの群で 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

[71)] 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。

表 49　重篤な静脈血栓塞栓症等の発現状況（MARIPOSA 試験）

PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%） Ami/Laz 群 421 例	 Osi 群 428 例	 Laz 群 213 例
死亡に至った静脈血栓塞栓症	2（0.5）	2（0.5）	2（0.9）
肺塞栓症	2（0.5）	2（0.5）	2（0.9）
重篤な静脈血栓塞栓症	46（10.9）	15（3.5）	11（5.2）
肺塞栓症	26（6.2）	10（2.3）	8（3.8）
深部静脈血栓症	12（2.9）	2（0.5）	1（0.5）
静脈血栓症	4（1.0）	0	0
四肢静脈血栓症	4（1.0）	0	3（1.4）
頚静脈血栓症	2（0.5）	0	0
静脈塞栓症	1（0.2）	0	0
上矢状洞血栓症	1（0.2）	0	0
血栓症	1（0.2）	0	0
塞栓症	0	2（0.5）	0
上大静脈症候群	0	1（0.2）	0
投与中止に至った静脈血栓塞栓症*	12（2.9）	2（0.5）	3（1.4）
肺塞栓症	8（1.9）	2（0.5）	3（1.4）
深部静脈血栓症	3（0.7）	0	0
上矢状洞血栓症	1（0.2）	0	0
大静脈血栓症	1（0.2）	0	0
四肢静脈血栓症	1（0.2）	0	0
休薬又は投与中断に至った静脈血栓塞栓症*	47（11.2）	10（2.3）	5（2.3）
肺塞栓症	20（4.8）	9（2.1）	3（1.4）
深部静脈血栓症	19（4.5）	2（0.5）	1（0.5）
四肢静脈血栓症	7（1.7）	1（0.2）	2（0.9）
塞栓症	2（0.5）	0	0
頚静脈血栓症	2（0.5）	0	0
静脈血栓症	2（0.5）	0	0
腋窩静脈血栓症	1（0.2）	0	0
静脈塞栓症	1（0.2）	0	0
門脈血栓症	1（0.2）	0	0
上矢状洞血栓症	1（0.2）	0	0
血栓性静脈炎	1（0.2）	0	0
血栓症	1（0.2）	0	0
減量に至った静脈血栓塞栓症*	5（1.2）	0	2（0.9）
深部静脈血栓症	2（0.5）	0	0
肺塞栓症	2（0.5）	0	1（0.5）
四肢静脈血栓症	1（0.2）	0	1（0.5）

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断、減量に至った有害事象

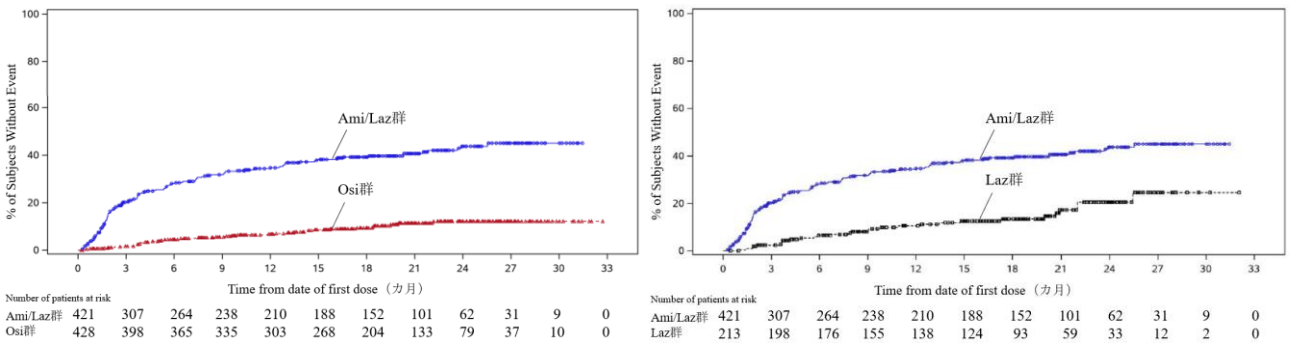

図 9　静脈血栓塞栓症の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（MARIPOSA 試験）
（左図：Ami/Laz 群と Osi 群との比較、右図：Ami/Laz 群と Laz 群との比較）
（安全性解析対象集団、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

また、MARIPOSA 試験、NSC1001 試験及び EDI1001 試験において、Ami 又は Laz との因果関係が否定できない[70] 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 50 のとおりであった。

表 50　Ami 又は Laz 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	人種	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	血栓症の既往/合併	発現時点での抗凝固薬投与	Ami の処置	Laz の処置	転帰	因果関係が否定できない治験薬
MARIPOSA（Laz 群）	7■	女性	外国人	肺塞栓症	3	111	15	なし	なし	－	休薬	軽快	Laz
	6■	女性	外国人	肺塞栓症	3	112	14	なし	なし	－	休薬	軽快	Laz
				四肢静脈血栓症	3	721	不明	なし	なし	－	休薬	回復	Laz
	6■	女性	外国人	四肢静脈血栓症	3	57	9	なし	なし	－	休薬	軽快	Laz
				四肢静脈血栓症	2	65	不明	なし	あり	－	減量	未回復	Laz
	6■	男性	外国人	四肢静脈血栓症	3	774	不明	なし	なし	－	変更なし	未回復	Laz
	7■	女性	外国人	深部静脈血栓症	3	609	不明	なし	なし	－	変更なし	未回復	Laz
MARIPOSA（Ami/Laz 群）	6■	男性	外国人	上矢状洞血栓症	2	278	10	なし	なし	休薬	休薬	軽快	Laz
	6■	女性	外国人	肺塞栓症	3	353	9	なし	なし	変更なし	変更なし	軽快	Laz
	6■	男性	日本人	肺塞栓症	3	112	19	なし	なし	投与中止	投与中止	軽快	Ami 及び Laz
	5■	女性	日本人	深部静脈血栓症	3	61	9	なし	なし	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
				深部静脈血栓症	2	70	不明			変更なし	変更なし	未回復	Ami 及び Laz
	7■	男性	日本人	肺塞栓症	3	96	11	あり	なし	投与中止	休薬	回復	Ami 及び Laz
	8■	女性	外国人	肺塞栓症	3	175	8	なし	なし	休薬	休薬	後遺症あり	Ami 及び Laz
	6■	男性	外国人	肺塞栓症	3	43	7	なし	なし	変更なし	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	7■	女性	外国人	静脈塞栓症	3	43	5	なし	なし	休薬	休薬	回復	Ami 及び Laz
	5■	男性	外国人	肺塞栓症	2	450	6	なし	なし	変更なし	変更なし	回復	Ami 及び Laz
	6■	男性	外国人	肺塞栓症	3	335	17	なし	なし	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	7■	男性	外国人	四肢静脈血栓症	3	260	28	なし	あり	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
				四肢静脈血栓症	2	287	51			休薬	変更なし	軽快	Ami
				四肢静脈血栓症	1	337	不明			変更なし	変更なし	未回復	Ami 及び Laz
	6■	女性	外国人	肺塞栓症	3	301	不明	なし	あり	変更なし	休薬	未回復	Ami 及び Laz
	5■	女性	外国人	肺塞栓症	3	54	11	あり	なし	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	5■	女性	外国人	肺塞栓症	3	112	22	なし	なし	休薬	変更なし	回復	Ami 及び Laz
				四肢静脈血栓症	2	134	不明		あり	休薬	変更なし	未回復	Ami 及び Laz
	6■	女性	外国人	深部静脈血栓症	2	44	29	なし	なし	休薬	変更なし	回復	Ami 及び Laz
				四肢静脈血栓症	2	674	4	なし	なし	変更なし	変更なし	軽快	Ami 及び Laz
	6■	女性	外国人	肺塞栓症	3	95	9	なし	なし	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
				静脈血栓症	2	128	7			変更なし	変更なし	軽快	Ami 及び Laz
	8■	女性	外国人	肺塞栓症	3	283	13	なし	なし	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	7■	女性	外国人	深部静脈血栓症	3	320	6	なし	なし	休薬	変更なし	回復	Ami 及び Laz
	5■	女性	外国人	頚静脈血栓症	2	148	2	なし	あり	変更なし	変更なし	回復	Ami 及び Laz
	6■	女性	外国人	肺塞栓症	3	12	不明	なし	なし	変更なし	変更なし	未回復	Ami
	6■	男性	外国人	肺塞栓症	2	70	45	なし	なし	変更なし	変更なし	回復	Ami
	5■	女性	外国人	四肢静脈血栓症	2	75	不明	なし	なし	変更なし	変更なし	未回復	Ami
	7■	男性	外国人	肺塞栓症	3	51	90	なし	あり	休薬	休薬	回復	Ami
	3■	女性	外国人	静脈血栓症	3	631	5	なし	なし	変更なし	変更なし	回復	Ami
	7■	女性	外国人	深部静脈血栓症	2	30	3	なし	なし	休薬	変更なし	未回復	Ami
				深部静脈血栓症	3	33	10			休薬	休薬	軽快	Ami
	6■	女性	外国人	肺塞栓症	4	217	10	あり	なし	休薬	休薬	軽快	Ami
	4■	女性	外国人	肺塞栓症	3	332	5	なし	なし	休薬	変更なし	軽快	Ami
NSC1001（Ami/Laz 投与*）	7■	女性	外国人	肺塞栓症	3	22	3	なし	不明	変更なし	減量	軽快	Laz
	7■	男性	外国人	肺塞栓症	3	50	不明	なし	不明	変更なし	休薬	未回復	Laz
	6■	男性	日本人	深部静脈血栓症	2	215	53	あり	不明	休薬	休薬	回復	Ami 及び Laz

試験名	年齢	性別	人種	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	血栓症の既往/合併	発現時点での抗凝固薬投与	Ami の処置	Laz の処置	転帰	因果関係が否定できない治験薬
	6[redacted]	男性	外国人	肺塞栓症	3	25	5	なし	不明	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
				肺塞栓症	2	29	不明	なし	不明	変更なし	変更なし	未回復	Ami 及び Laz
	6[redacted]	男性	外国人	肺塞栓症	3	42	9	なし	不明	休薬	休薬	回復	Ami 及び Laz
	5[redacted]	男性	外国人	塞栓症	3	58	7	あり	不明	変更なし	変更なし	軽快	Ami 及び Laz
	8[redacted]	女性	外国人	肺塞栓症	3	96	20	なし	不明	変更なし	変更なし	未回復	Ami 及び Laz
	7[redacted]	男性	外国人	肺塞栓症	2	56	不明	なし	不明	休薬	休薬	未回復	Ami 及び Laz
EDI1001（Ami/Laz コホート）	6[redacted]	男性	外国人	肺塞栓症	3	483	16	なし	不明	休薬	休薬	回復	Ami 及び Laz
	5[redacted]	男性	外国人	肺塞栓症	3	209	14	なし	不明	投与中止	投与中止	軽快	Ami 及び Laz

*：国内第Ⅰb 相パート及び国際共同第Ⅰb 相パートの Ami/Laz コホート A

MARIPOSA 試験では、Osi 群及び Laz 群と比較して Ami/Laz 群で静脈血栓塞栓症の発現割合が高いことが IDMC から指摘されたこと、及び Ami/Laz 群における静脈血栓塞栓症の多くは Ami/Laz 投与開始から 4 カ月以内に認められていたことを踏まえ、治験実施計画書改訂第 3 版（2022 年 8 月 22 日付け）において、Ami/Laz 投与開始後 4 カ月間は静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした抗凝固薬の投与が推奨される旨が追記された。なお、ワルファリン等のビタミン K 拮抗薬は、薬物相互作用が多いことを考慮し推奨されなかった。

上記の抗凝固薬の投与が推奨された時点で、MARIPOSA 試験への患者登録は完了しており、Ami/Laz 投与開始から 4 カ月以内の患者は 12 例であった。また、当該 12 例を含め、MARIPOSA 試験において Ami/Laz 投与開始時点で抗凝固薬が投与された患者は 21 例であり、投与された抗凝固薬の内訳は、リバーロキサバン 7 例、アピキサバン 5 例、エノキサパリンナトリウム 6 例、エドキサバン、ワルファリン及びフォンダパリヌクスナトリウム各 1 例であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、Laz 投与に際しては静脈血栓塞栓症の発現に注意が必要であることから、Laz 単独投与の臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現状況及び対処法について Laz の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。また、Laz 投与と静脈血栓塞栓症の発現との因果関係は現時点で明確ではないことを考慮すると、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。

- MARIPOSA 試験の Laz 群において、Garde 3 以上の静脈血栓塞栓症が一定の割合で認められていること
- MARIPOSA 試験を含む Ami/Laz 投与の臨床試験において、Laz 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
- 既存の EGFR-TKI においても静脈血栓塞栓症の発現が報告されていること

また、Ami 投与による静脈血栓塞栓症については、Ami の初回承認時に添付文書等を用いた注意喚起が行われているものの、下記の点を考慮すると、Ami/Laz 投与に際しては静脈血栓塞栓症の発現に特に注意が必要である。したがって、Ami/Laz 投与の臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現状況及び対処法について、Ami 及び Laz の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。なお、Ami/Laz 投与による静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした抗凝固薬の投与については、「7.R.5.2 Ami/Laz 投与による静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした抗凝固薬の投与について」の項に記載する。

- MARIPOSA 試験を含む Laz 単独投与の臨床試験、及び Ami の初回承認時に評価済みの臨床試験（「令和 6 年 8 月 14 日付け審査報告書　ライブリバント点滴静注 350 mg」参照）と比較して、MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群で静脈血栓塞栓症が高い発現割合で認められていること
- MARIPOSA 試験を含む Ami/Laz 投与の臨床試験において Ami 又は Laz との因果関係が合理的に説明可能と判断された重篤な静脈血栓塞栓症が一定数集積していること

7.R.3.5　動脈血栓塞栓症

申請者は、Laz 投与及び Ami/Laz 投与による動脈血栓塞栓症[72)]について、以下のように説明している。

MARIPOSA 試験における動脈血栓塞栓症の発現状況は表 51 及び表 52 のとおりであった。MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群、Osi 群及び Laz 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、それぞれ 217（29、709）、289（128、890）及び 147 であった。

表 51　動脈血栓塞栓症の発現状況（MARIPOSA 試験）

PT（MedDRAver.25.0）	例数（%）					
	Ami/Laz 群 421 例		Osi 群 428 例		Laz 群 213 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
動脈血栓塞栓症*	17（4.0）	6（1.4）	6（1.4）	4（0.9）	1（0.5）	0
心筋梗塞	4（1.0）	4（1.0）	1（0.2）	1（0.2）	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	3（0.7）	0	1（0.2）	1（0.2）	0	0
虚血性脳卒中	2（0.5）	0	0	0	1（0.5）	0
ラクナ梗塞	2（0.5）	0	0	0	0	0
肺動脈血栓症	2（0.5）	0	0	0	0	0
急性冠動脈症候群	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0
虚血性脳梗塞	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0
大脳基底核梗塞	1（0.2）		0	0	0	0
末梢動脈血栓症	1（0.2）		0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1（0.2）	0	0	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	2（0.5）	2（0.5）	0	0
一過性黒内障	0	0	1（0.2）	0	0	0
大動脈血栓症	0	0	1（0.2）	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

72)　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。

表 52　重篤な動脈血栓塞栓症等の発現状況（MARIPOSA 試験）

PT（MedDRAver.25.0）	例数（%）		
	Ami/Laz 群 421 例	Osi 群 428 例	Laz 群 213 例
死亡に至った動脈血栓塞栓症	4（1.0）	0	0
心筋梗塞	3（0.7）	0	0
虚血性脳梗塞	1（0.2）	0	0
重篤な動脈血栓塞栓症	7（1.7）	3（0.7）	0
心筋梗塞	4（1.0）	0	0
急性冠動脈症候群	1（0.2）	0	0
虚血性脳梗塞	1（0.2）	0	0
末梢動脈血栓症	1（0.2）	0	0
急性心筋梗塞	0	2（0.5）	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1（0.2）	0
投与中止に至った動脈血栓塞栓症*	5（1.2）	0	0
心筋梗塞	3（0.7）	0	0
虚血性脳梗塞	1（0.2）	0	0
虚血性脳卒中	1（0.2）	0	0
休薬又は投与中断に至った動脈血栓塞栓症*	3（0.7）	2（0.5）	0
急性冠動脈症候群	1（0.2）	0	0
末梢動脈血栓症	1（0.2）	0	0
肺動脈血栓症	1（0.2）	0	0
急性心筋梗塞	0	1（0.2）	0
一過性黒内障	0	1（0.2）	0
減量に至った動脈血栓塞栓症*	0	0	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断、減量に至った有害事象

また、MARIPOSA 試験を含む Ami/Laz 投与又は Laz 単独投与の臨床試験[73)]において、Ami 又は Laz との因果関係が否定できない[70)]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 53 のとおりであった。

表 53　Ami 又は Laz 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	人種	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	Ami の処置	Laz の処置	転帰	因果関係が否定できない治験薬
NSC2001（Laz 単独投与）	6■	女性	外国人	心筋梗塞	3	209	6	－	休薬	軽快	Laz
MARIPOSA（Ami/Laz 群）	6■	女性	外国人	心筋梗塞	3	285	5	変更なし	投与中止	未回復	Ami 及び Laz
				心筋梗塞	5	289	1	投与中止	変更なし	死亡	Ami 及び Laz
	8■	女性	外国人	心筋梗塞	5	524	1	投与中止	投与中止	死亡	Ami 及び Laz
NSC1001（Ami/Laz 投与*）	8■	女性	日本人	心筋梗塞	3	6	10	投与中止	投与中止	軽快	Ami 及び Laz
	7■	男性	日本人	末梢血管塞栓症	3	492	8	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
PALOMA-3（Ami/Laz 投与）	8■	男性	外国人	虚血性脳卒中	3	299	7	投与中止	休薬	回復	Ami 及び Laz
	3■	女性	外国人	動脈塞栓症	2	41	不明	変更なし	変更なし	未回復	Ami 及び Laz

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

73) Ami/Laz 投与の臨床試験：
MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群、NSC1001 試験の国内第Ⅰb 相パート及び国際共同第Ⅰb 相パートの Ami/Laz コホート A、EDI1001 試験、NSC1003 試験、及び PALOMA-3 試験
Laz 単独投与の臨床試験：
MARIPOSA 試験の Laz 群、NSC1001 試験の国内第Ⅰ相パート、101 試験、NSC1002 試験、NSC1003 試験、NSC1004 試験、NSC1006 試験、NSC1007 試験、1008 試験、NSC1009 試験、NSC2001 試験及び 301 試験の Laz 群

MARIPOSA 試験を含む Laz 単独投与の臨床試験において認められた Laz との因果関係が否定できない重篤な動脈血栓塞栓症は 1 例であったことを考慮すると、Laz 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。

一方、下記の点を考慮すると、Ami/Laz 投与に際しては動脈血栓塞栓症の発現に注意が必要であることから、Ami/Laz 投与の臨床試験における動脈血栓塞栓症の発現状況及び対処法について Ami 及び Laz の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。また、Ami/Laz 投与と動脈血栓塞栓症の発現との因果関係は現時点では明確ではないことを考慮すると、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。

- MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群において、Garde 3 以上の動脈血栓塞栓症が一定の割合で認められていること
- 既存の EGFR を標的とする薬剤においても動脈血栓塞栓症の発現が報告されていること

7.R.3.6　肝機能障害

申請者は、Laz 投与及び Ami/Laz 投与による肝機能障害[74)] について、以下のように説明している。

MARIPOSA 試験における肝機能障害の発現状況は表 54 及び表 55 のとおりであった。MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群、Osi 群及び Laz 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、それぞれ 23（1、884）、113（1、841）及び 58（1、758）であった。

表 54　肝機能障害の発現状況[*1]（MARIPOSA 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）					
	Ami/Laz 群 421 例		Osi 群 428 例		Laz 群 213 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害[*2]	289（68.6）	57（13.5）	113（26.4）	19（4.4）	81（38.0）	9（4.2）
低アルブミン血症	204（48.5）	22（5.2）	26（6.1）	0	17（8.0）	0
ALT 増加	152（36.1）	21（5.0）	57（13.3）	8（1.9）	50（23.5）	6（2.8）
AST 増加	121（28.7）	14（3.3）	58（13.6）	5（1.2）	45（21.1）	3（1.4）
GGT 増加	61（14.5）	12（2.9）	31（7.2）	6（1.4）	20（9.4）	2（0.9）
血中 ALP 増加	52（12.4）	5（1.2）	22（5.1）	2（0.5）	16（7.5）	1（0.5）
高ビリルビン血症	28（6.7）	1（0.2）	14（3.3）	0	18（8.5）	1（0.5）
脂肪肝	5（1.2）	0	0	0	0	0
肝機能異常	4（1.0）	1（0.2）	5（1.2）	2（0.5）	3（1.4）	0
胆汁うっ滞	3（0.7）	0	0	0	0	0
肝炎	3（0.7）	0	0	0	0	0
腹水	2（0.5）	0	1（0.2）	0	0	0
肝細胞融解	2（0.5）	0	1（0.2）	0	0	0
肝毒性	2（0.5）	0	2（0.5）	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	2（0.5）	0	2（0.5）	1（0.2）	0	0
血中ビリルビン増加	1（0.2）	0	1（0.2）	1（0.2）	2（0.9）	0

*1：PT 別の発現状況はいずれかの群で 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

74) 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」、「非感染性肝炎」及び「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状」に該当する事象を集計した。

表 55　重篤な肝機能障害等の発現状況（MARIPOSA 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）		
	Ami/Laz 群 421 例	Osi 群 428 例	Laz 群 213 例
死亡に至った肝機能障害	0	0	0
重篤な肝機能障害	14（3.3）	9（2.1）	5（2.3）
ALT 増加	8（1.9）	6（1.4）	4（1.9）
低アルブミン血症	5（1.2）	0	0
AST 増加	1（0.2）	4（0.9）	4（1.9）
肝機能異常	1（0.2）	1（0.2）	0
高ビリルビン血症	0	1（0.2）	1（0.5）
GGT 増加	0	1（0.2）	1（0.5）
投与中止に至った肝機能障害*	9（2.1）	0	0
低アルブミン血症	6（1.4）	0	0
ALT 増加	3（0.7）	0	0
AST 増加	1（0.2）	0	0
GGT 増加	1（0.2）	0	0
肝毒性	1（0.2）	0	0
休薬又は投与中断に至った肝機能障害*	60（14.3）	16（3.7）	8（3.8）
ALT 増加	30（7.1）	12（2.8）	7（3.3）
低アルブミン血症	25（5.9）	0	0
AST 増加	23（5.5）	11（2.6）	5（2.3）
GGT 増加	13（3.1）	5（1.2）	2（0.9）
血中 ALP 増加	3（0.7）	1（0.2）	1（0.5）
肝機能異常	2（0.5）	1（0.2）	0
高ビリルビン血症	2（0.5）	2（0.5）	1（0.5）
血中ビリルビン増加	1（0.2）	1（0.2）	0
血中コリンエステラーゼ減少	1（0.2）	0	0
肝炎	1（0.2）	0	0
肝毒性	1（0.2）	0	0
高トランスアミナーゼ血症	0	1（0.2）	0
減量に至った肝機能障害*	21（5.0）	0	2（0.9）
低アルブミン血症	11（2.6）	0	1（0.5）
ALT 増加	8（1.9）	0	1（0.5）
AST 増加	5（1.2）	0	1（0.5）
GGT 増加	2（0.5）	0	1（0.5）

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断、減量に至った有害事象

また、MARIPOSA 試験、NSC1001 試験及び EDI1001 試験において、Ami 又は Laz との因果関係が否定できない[70] 重篤な肝機能障害の発現が認められた患者の詳細は表 56 のとおりであった。

表 56　Ami 又は Laz 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	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	Ami の処置	Laz の処置	転帰	因果関係が否定できない治験薬
MARIPOSA（Laz 群）	4[redacted]	女性	ALT 増加	1	29	29	－	変更なし	回復	Laz
			AST 増加	1	29	29	－	変更なし	回復	Laz
	6[redacted]	男性	GGT 増加	3	282	8	－	休薬	回復	Laz
			高ビリルビン血症	3	282	8	－	休薬	回復	Laz
			ALT 増加	4	282	12	－	休薬	回復	Laz
			AST 増加	4	282	12	－	休薬	回復	Laz
	5[redacted]	女性	AST 増加	3	57	3	－	休薬	回復	Laz
	5[redacted]	女性	AST 増加	2	29	1	－	休薬	軽快	Laz
			ALT 増加	3	29	4	－	休薬	軽快	Laz
	6[redacted]	女性	ALT 増加	3	29	5	－	休薬	回復	Laz
MARIPOSA（Ami/Laz 群）	6[redacted]	女性	ALT 増加	3	463	8	休薬	休薬	軽快	Laz
	4[redacted]	男性	AST 増加	4	239	1	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	5[redacted]	男性	低アルブミン血症	2	83	85	変更なし	変更なし	軽快	Ami
			ALT 増加	3	126	4	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	5[redacted]	女性	低アルブミン血症	2	42	7	変更なし	変更なし	軽快	Ami 及び Laz
	5[redacted]	男性	ALT 増加	3	225	8	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	3[redacted]	女性	ALT 増加	2	8	7	休薬	休薬	回復	Ami 及び Laz
	7[redacted]	女性	ALT 増加	2	99	8	変更なし	変更なし	軽快	Ami 及び Laz
	6[redacted]	男性	低アルブミン血症	2	28	21	休薬	休薬	軽快	Ami
	7[redacted]	男性	低アルブミン血症	2	42	19	変更なし	変更なし	軽快	Ami
			低アルブミン血症	1	60	25	変更なし	変更なし	未回復	Ami
			低アルブミン血症	2	84	57	休薬	変更なし	軽快	Ami
			低アルブミン血症	1	140	134	減量	変更なし	回復	Ami
	4[redacted]	男性	ALT 増加	2	8	1	休薬	休薬	軽快	Ami
NSC1001（Ami/Laz 投与*）	5[redacted]	男性	低アルブミン血症	3	60	37	該当なし	該当なし	回復	Ami 及び Laz

*：国内第Ⅰb 相パート及び国際共同第Ⅰb 相パートの Ami/Laz コホート A

なお、MARIPOSA 試験を含む Ami/Laz 投与又は Laz 単独投与の臨床試験[73)]のうち、MARIPOSA 試験において Ami/Laz 群 1 例及び Laz 群 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、Ami/Laz 群の 1 例では併用薬による影響も考えられ、いずれも治験薬の再開後は投与継続が可能であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MARIPOSA 試験を含む Laz 単独投与の臨床試験において、Laz との因果関係が合理的に説明可能と判断された重篤な肝機能障害が複数例に認められていること、及び肝機能障害は既存の EGFR-TKI において既知のリスクであることを踏まえると、Laz 投与に際しては肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、Laz 単独投与の臨床試験における肝機能障害の発現状況及び対処法について、Laz の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.3.7　消化管障害

申請者は、Laz 投与及び Ami/Laz 投与による消化管障害[75)]について、以下のように説明している。

75)　MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する事象に該当する事象を集計した。

MARIPOSA 試験における消化管障害の発現状況は表 57 及び表 58 のとおりであった。MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群、Osi 群及び Laz 群における消化管障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 14（1、822）、28.5（1、827）及び 18（1、829）であった。

表 57　消化管障害の発現状況[*1]（MARIPOSA 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）					
	Ami/Laz 群 421 例		Osi 群 428 例		Laz 群 213 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害[*2]	326（77.4）	35（8.3）	298（69.6）	14（3.3）	142（66.7）	8（3.8）
便秘	123（29.2）	0	55（12.9）	0	37（17.4）	1（0.5）
下痢	123（29.2）	9（2.1）	190（44.4）	3（0.7）	68（31.9）	4（1.9）
口内炎	122（29.0）	5（1.2）	90（21.0）	1（0.2）	38（17.8）	1（0.5）
悪心	90（21.4）	5（1.2）	58（13.6）	1（0.2）	38（17.8）	1（0.5）
嘔吐	52（12.4）	2（0.5）	23（5.4）	0	24（11.3）	1（0.5）
痔核	41（9.7）	1（0.2）	9（2.1）	1（0.2）	8（3.8）	0
消化不良	32（7.6）	0	18（4.2）	0	9（4.2）	0
上腹部痛	26（6.2）	0	18（4.2）	0	9（4.2）	0
口腔内潰瘍形成	20（4.8）	0	12（2.8）	1（0.2）	8（3.8）	0
歯肉出血	19（4.5）	0	2（0.5）	0	2（0.9）	0
腹痛	17（4.0）	0	18（4.2）	0	5（2.3）	0
裂肛	17（4.0）	0	0	0	2（0.9）	0
胃食道逆流性疾患	15（3.6）	0	15（3.5）	0	3（1.4）	0
胃炎	13（3.1）	1（0.2）	9（2.1）	0	4（1.9）	0
口内乾燥	10（2.4）	0	10（2.3）	0	4（1.9）	0
腹部膨満	5（1.2）	0	9（2.1）	0	4（1.9）	0

*1：PT 別の発現状況はいずれかの群で 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 58　重篤な消化管障害等の発現状況[*1]（MARIPOSA 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）		
	Ami/Laz 群 421 例	Osi 群 428 例	Laz 群 213 例
死亡に至った消化管障害	0	0	0
重篤な消化管障害	21（5.0）	7（1.6）	4（1.9）
下痢	4（1.0）	2（0.5）	1（0.5）
腸炎	2（0.5）	0	0
悪心	2（0.5）	0	1（0.5）
胃腸出血	0	2（0.5）	0
投与中止に至った消化管障害[*2]	5（1.2）	2（0.5）	0
休薬又は投与中断に至った消化管障害[*2]	66（15.7）	20（4.7）	12（5.6）
下痢	19（4.5）	6（1.4）	5（2.3）
口内炎	13（3.1）	4（0.9）	2（0.9）
嘔吐	9（2.1）	2（0.5）	4（1.9）
悪心	8（1.9）	2（0.5）	3（1.4）
腹痛	2（0.5）	1（0.2）	0
嚥下障害	2（0.5）	1（0.2）	0
胃炎	2（0.5）	1（0.2）	0
裂肛	2（0.5）	0	0
肛門発疹	2（0.5）	0	0
口唇炎	2（0.5）	0	0
大腸炎	2（0.5）	0	0
便秘	2（0.5）	0	0
十二指腸潰瘍	2（0.5）	0	0
食道炎	2（0.5）	0	0
減量に至った消化管障害[*2]	26（6.2）	4（0.9）	4（1.9）
口内炎	5（1.2）	0	1（0.5）
下痢	3（0.7）	2（0.5）	1（0.5）
悪心	3（0.7）	1（0.2）	0
裂肛	2（0.5）	0	0
肛門の炎症	2（0.5）	0	0
口唇炎	2（0.5）	0	0
口腔内潰瘍形成	2（0.5）	0	0
嘔吐	2（0.5）	0	1（0.5）

*1：PT 別の発現状況はいずれかの群で 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、休薬又は投与中断、減量に至った有害事象

また、MARIPOSA 試験、NSC1001 試験及び EDI1001 試験において Ami 又は Laz との因果関係が否定できない[70)] 重篤な消化管障害、並びに Laz 単独投与の臨床試験[73)] において Laz との因果関係が否定できない[70)] 重篤な消化管障害の発現が認められた患者の詳細は表 59 のとおりであった。

表 59　Ami 又は Laz との因果関係が否定できない重篤な消化管障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	Ami の処置	Laz の処置	転帰	因果関係が否定できない治験薬
MARIPOSA（Laz 群）	8■	女性	下痢	3	407	8	－	休薬	回復	Laz
	7■	女性	嘔吐	3	52	6	－	休薬	回復	Laz
NSC2001（Laz 単独投与）	6■	女性	消化不良	2	22	12	－	変更なし	回復	Laz
	7■	女性	下痢	3	8	2	－	休薬	軽快	Laz
	6■	女性	胃炎	3	22	11	－	休薬	軽快	Laz
YH25448-301（Laz 群）	7■	男性	下痢	1	1	161	－	変更なし	未回復	Laz
			下痢	3	162	6	－	変更なし	軽快	Laz
			下痢	1	168	2	－	休薬	回復	Laz
	7■	女性	嘔吐	3	25	5	－	休薬	軽快	Laz
			嘔吐	1	30	25	－	変更なし	未回復	Laz
			嘔吐	3	55	4	－	減量	軽快	Laz
			嘔吐	1	59	21	－	変更なし	回復	Laz
	6■	男性	下痢	2	356	23	－	変更なし	軽快	Laz
			下痢	1	379	6	－	変更なし	未回復	Laz
			下痢	3	385	40	－	休薬	軽快	Laz
			下痢	1	425	80	－	減量	回復	Laz
	8■	女性	下痢	2	39	19	－	変更なし	回復	Laz
			下痢	3	338	3	－	休薬	回復	Laz
MARIPOSA（Ami/Laz 群）	6■	男性	痔出血	2	149	3	変更なし	休薬	回復	Laz
			腸出血	2	149	6	変更なし	休薬	回復	Laz
	6■	女性	悪心	2	524	4	変更なし	休薬	回復	Laz
	6■	男性	嘔吐	3	162	25	休薬	変更なし	軽快	Ami 及び Laz
			大腸炎	4	171	17	休薬	変更なし	回復	Ami 及び Laz
	6■	女性	下痢	3	147	18	休薬	休薬	回復	Ami 及び Laz
	7■	女性	下痢	3	23	13	減量	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	6■	女性	胃炎	3	158	不明	変更なし	休薬	未回復	Ami 及び Laz
	6■	女性	悪心	3	15	7	休薬	減量	回復	Ami 及び Laz
	8■	女性	下痢	3	72	2	変更なし	休薬	回復	Ami 及び Laz
			下痢	3	87	5	投与中止	休薬	回復	Ami 及び Laz
	6■	男性	下痢	3	12	5	変更なし	変更なし	回復	Ami 及び Laz
			下痢	3	27	4	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
NSC1001（Ami/Laz 投与*）	7■	女性	下痢	3	260	7	投与中止	休薬	回復	Ami
			下痢	3	405	6	該当なし	休薬	回復	Laz
			大腸炎	3	419	10	該当なし	休薬	回復	Laz
	6■	女性	胃穿孔	4	51	120	休薬	休薬	未回復	Ami 及び Laz
	6■	女性	急性膵炎	4	23	7	変更なし	変更なし	回復	Ami 及び Laz
	4■	男性	悪心	2	9	3	変更なし	変更なし	軽快	Ami 及び Laz
			悪心	1	11	不明	変更なし	変更なし	未回復	Ami 及び Laz
	7■	女性	口内炎	3	40	56	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	6■	女性	悪心	3	29	6	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
EDI1001（Ami/Laz コホート）	3■	女性	嘔吐	2	177	4	変更なし	変更なし	回復	Ami 及び Laz
	6■	男性	口内炎	2	12	39	休薬	変更なし	軽快	Ami 及び Laz

*：国内第Ⅰb 相パート及び国際共同第Ⅰb 相パートの Ami/Laz コホート A

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MARIPOSA 試験を含む Laz 投与の臨床試験において、Laz との因果関係が合理的に説明可能と判断された重篤な下痢が複数例に認められていること、及び下痢は既存の EGFR-TKI において既知のリスクであることを考慮すると、Laz 投与に際しては重篤な下痢の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における重篤な下痢の発現状況及び対処法について、Laz の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.3.8　皮膚障害（爪囲炎を含む）

申請者は、Laz 投与による皮膚障害（爪囲炎を含む）[76] について、以下のように説明している。

MARIPOSA 試験における皮膚障害（爪囲炎を含む）の発現状況は表 60 及び表 61 のとおりであった。MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群、Osi 群及び Laz 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、それぞれ 13（1、813）、29（1、919）及び 29.5（1、543）であった。

表 60　皮膚障害（爪囲炎を含む）の発現状況*1（MARIPOSA 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）					
	Ami/Laz 群 421 例		Osi 群 428 例		Laz 群 213 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害（爪囲炎を含む）*2	395（93.8）	151（35.9）	293（68.5）	9（2.1）	166（77.9）	8（3.8）
爪囲炎	288（68.4）	46（10.9）	121（28.3）	2（0.5）	61（28.6）	2（0.9）
発疹	260（61.8）	65（15.4）	131（30.6）	3（0.7）	95（44.6）	4（1.9）
ざ瘡様皮膚炎	122（29.0）	35（8.3）	55（12.9）	0	45（21.1）	0
そう痒症	99（23.5）	2（0.5）	73（17.1）	1（0.2）	36（16.9）	0
皮膚乾燥	67（15.9）	1（0.2）	60（14.0）	1（0.2）	38（17.8）	0
皮膚亀裂	40（9.5）	3（0.7）	23（5.4）	0	5（2.3）	0
斑状丘疹状皮疹	27（6.4）	4（1.0）	8（1.9）	0	8（3.8）	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	24（5.7）	1（0.2）	15（3.5）	0	13（6.1）	2（0.9）
皮膚潰瘍	22（5.2）	3（0.7）	2（0.5）	0	4（1.9）	0
皮膚病変	19（4.5）	4（1.0）	5（1.2）	0	2（0.9）	0
ざ瘡	18（4.3）	1（0.2）	7（1.6）	0	3（1.4）	0
紅斑	16（3.8）	0	4（0.9）	0	4（1.9）	0
脱毛症	15（3.6）	0	20（4.7）	0	27（12.7）	0
爪の障害	15（3.6）	1（0.2）	13（3.0）	0	4（1.9）	0
多毛症	12（2.9）	0	0	0	1（0.5）	
男性型多毛症	11（2.6）	0	0	0	1（0.5）	
褥瘡性潰瘍	9（2.1）	1（0.2）	4（0.9）	0	1（0.5）	0
皮膚炎	9（2.1）	2（0.5）	11（2.6）	0	3（1.4）	0
爪甲剥離症	9（2.1）	1（0.2）	8（1.9）	0	2（0.9）	0
そう痒性皮疹	9（2.1）	0	4（0.9）	0	6（2.8）	0
爪破損	4（1.0）	0	6（1.4）	0	6（2.8）	0
湿疹	5（1.2）	0	5（1.2）	0	5（2.3）	0
蕁麻疹	5（1.2）	0	7（1.6）	0	5（2.3）	0

*1：PT 別の発現状況はいずれかの群で 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

[76] 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。

表 61　重篤な皮膚障害（爪囲炎を含む）等の発現状況[*1]（MARIPOSA 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）		
	Ami/Laz 群 421 例	Osi 群 428 例	Laz 群 213 例
死亡に至った皮膚障害（爪囲炎を含む）	0	0	0
重篤な皮膚障害（爪囲炎を含む）	11（2.6）	0	0
発疹	7（1.7）	0	0
褥瘡性潰瘍	1（0.2）	0	0
皮膚炎	1（0.2）	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1（0.2）	0	0
薬疹	1（0.2）	0	0
投与中止に至った皮膚障害（爪囲炎を含む）[*2]	34（8.1）	0	1（0.5）
爪囲炎	14（3.3）	0	1（0.5）
発疹	11（2.6）	0	0
ざ瘡様皮膚炎	6（1.4）	0	0
皮膚病変	3（0.7）	0	0
皮膚亀裂	2（0.5）	0	0
皮膚潰瘍	2（0.5）	0	0
休薬又は投与中断に至った皮膚障害（爪囲炎を含む）[*2]	232（55.1）	17（4.0）	20（9.4）
発疹	104（24.7）	4（0.9）	9（4.2）
爪囲炎	91（21.6）	4（0.9）	4（1.9）
ざ瘡様皮膚炎	50（11.9）	1（0.2）	3（1.4）
皮膚潰瘍	10（2.4）	0	0
斑状丘疹状皮疹	9（2.1）	0	0
皮膚亀裂	8（1.9）	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	7（1.7）	1（0.2）	2（0.9）
そう痒症	6（1.4）	3（0.7）	2（0.9）
皮膚病変	6（1.4）	0	0
ざ瘡	3（0.7）	0	0
皮膚炎	3（0.7）	2（0.5）	0
褥瘡性潰瘍	2（0.5）	0	0
薬疹	2（0.5）	1（0.2）	1（0.5）
紅斑	2（0.5）	0	0
爪甲剥離症	2（0.5）	0	0
紅斑性皮疹	2（0.5）	0	0
皮膚剥脱	2（0.5）	0	0
減量に至った皮膚障害（爪囲炎を含む）[*2]	190（45.1）	3（0.7）	5（2.3）
発疹	84（20.0）	2（0.5）	3（1.4）
爪囲炎	80（19.0）	1（0.2）	0
ざ瘡様皮膚炎	38（9.0）	0	0
斑状丘疹状皮疹	6（1.4）	0	0
皮膚病変	5（1.2）	0	0
皮膚乾燥	4（1.0）	0	0
皮膚亀裂	4（1.0）	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3（0.7）	0	2（0.9）
そう痒症	3（0.7）	1（0.2）	0
皮膚炎	2（0.5）	0	0
皮膚剥脱	2（0.5）	0	0

*1：PT 別の発現状況はいずれかの群で 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、休薬又は投与中断、減量に至った有害事象

また、MARIPOSA 試験、NSC1001 試験及び EDI1001 試験において、Ami/Laz 投与され Ami 又は Laz との因果関係が否定できない[70)] 重篤な皮膚障害の発現が認められた患者の詳細は表 62 のとおりであった。なお、Laz 単独投与の臨床試験[73)] において、Laz との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害は認められなかった。

表 62　Ami 又は Laz 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

試験名	年齢	性別	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	Ami の処置	Laz の処置	転帰	因果関係が否定できない治験薬
MARIPOSA（Ami/Laz 群）	6[redacted]	男性	発疹	3	37	22	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	4[redacted]	男性	発疹	3	40	29	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	6[redacted]	男性	発疹	1	107	不明	休薬	休薬	未回復	Ami 及び Laz
	7[redacted]	男性	薬疹	3	206	33	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	6[redacted]	女性	発疹	3	66	14	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
			発疹	3	149	16	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
			発疹	2	164	3	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	7[redacted]	男性	発疹	3	399	23	休薬	休薬	回復	Ami 及び Laz
	6[redacted]	女性	発疹	3	345	17	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	7[redacted]	男性	皮膚炎	3	240	14	休薬	休薬	回復	Ami 及び Laz
	6[redacted]	男性	ざ瘡様皮膚炎	3	185	41	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	7[redacted]	女性	発疹	3	22	20	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
NSC1001（Ami/Laz 投与*）	3[redacted]	女性	ざ瘡様皮膚炎	3	293	9	変更なし	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	5[redacted]	男性	発疹	3	34	27	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
			発疹	1	60	49	該当なし	該当なし	回復	Ami 及び Laz
	6[redacted]	女性	発疹	3	56	12	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	7[redacted]	女性	爪囲炎	2	26	不明	変更なし	変更なし	未回復	Ami 及び Laz
	6[redacted]	女性	発疹	3	92	23	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
	6[redacted]	女性	発疹	3	142	10	休薬	休薬	回復	Ami 及び Laz
	5[redacted]	男性	爪囲炎	3	84	15	休薬	休薬	回復	Ami 及び Laz
	6[redacted]	女性	ざ瘡様皮膚炎	2	352	68	休薬	減量	未回復	Ami 及び Laz
			爪囲炎	2	352	110	休薬	減量	未回復	Ami 及び Laz
	7[redacted]	女性	ざ瘡様皮膚炎	3	112	16	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
EDI1001（Ami/Laz コホート）	7[redacted]	女性	皮膚炎	3	161	21	該当なし	該当なし	回復	Ami 及び Laz
	6[redacted]	男性	ざ瘡様皮膚炎	3	183	15	休薬	休薬	軽快	Ami

*：国内第Ⅰb 相パート及び国際共同第Ⅰb 相パートの Ami/Laz コホート A

MARIPOSA 試験を含む Ami/Laz 投与又は Laz 単独投与の臨床試験[73)]において、特に重度な皮膚障害である中毒性表皮壊死融解症（TEN）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）は認められなかった。

MARIPOSA 試験では、皮膚障害の発症抑制を目的として、日光への曝露を避けること、帽子やサングラスの着用、SPF 30 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等が推奨された。また、MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群では、第 1 サイクルの第 1 日目から抗菌薬の局所投与及び経口投与を開始し、最初の 8 週間は継続することが推奨された。MARIPOSA 試験において、皮膚障害の発症抑制を目的として局所投与又は経口投与の少なくとも一方の抗菌薬が治験薬投与開始時に処方された患者の割合は、Ami/Laz 群で 22.3%（94/421 例）、Osi 群で 6.1%（26/428 例）、Laz 群で 8.9%（19/213 例）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、Laz 投与に際しては皮膚障害の発現に注意が必要であることから、Laz 単独投与の臨床試験における皮膚障害の発現状況について Laz の添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

- Laz は EGFR を標的とする薬剤であること、及び EGFR は皮膚の表皮基底層、外毛根鞘、エクリン腺、脂腺細胞等に広範に発現していること（臨床医薬 2016; 32: 941-9）を考慮すると、Laz は皮膚の広範に影響を及ぼすと考えられること
- 重篤な皮膚障害は既存の EGFR-TKI において既知のリスクであること
- MARIPOSA 試験の Laz 群において、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群及び多形紅斑が重要な特定されたリスクに設定されている Osi（「令和 6 年 7 月 12 日付け RMP　タグリッソ錠 40 mg、同錠 80 mg」参照）群と比較して Grade 3 以上の皮膚障害の発現割合が高い傾向が認められていること

7.R.3.9　心不全

申請者は、Laz 投与及び Ami/Laz 投与による心不全[77)]について、以下のように説明している。

MARIPOSA 試験における心不全の発現状況は表 63 及び表 64 のとおりであった。MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群、Osi 群及び Laz 群における心不全の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 177（25、728）、169（61、842）及び 253（84、738）であった。

表 63　心不全の発現状況（MARIPOSA 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）					
	Ami/Laz 群 421 例		Osi 群 428 例		Laz 群 213 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心不全*	28（6.7）	9（2.1）	26（6.1）	9（2.1）	9（4.2）	4（1.9）
駆出率減少	18（4.3）	2（0.5）	20（4.7）	4（0.9）	8（3.8）	3（1.4）
心不全	5（1.2）	2（0.5）	7（1.6）	6（1.4）	3（1.4）	1（0.5）
肺水腫	2（0.5）	2（0.5）	0	0	0	0
急性心不全	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0
慢性心不全	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0
心肺不全	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0
うっ血性心不全	1（0.2）	0	1（0.2）	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

77)　MedDRA SOC の「心不全（狭域）」に該当する事象を集計した。

表 64　重篤な心不全等の発現状況[*1]（MARIPOSA 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）		
	Ami/Laz 群 421 例	Osi 群 428 例	Laz 群 213 例
死亡に至った心不全	1（0.2）	1（0.2）	0
心肺不全	1（0.2）	0	0
心不全	0	1（0.2）	0
重篤な心不全	3（0.7）	5（1.2）	1（0.5）
心不全	1（0.2）	5（1.2）	1（0.5）
心肺不全	1（0.2）	0	0
肺水腫	1（0.2）	0	0
投与中止に至った心不全[*]	5（1.2）	3（0.7）	0
駆出率減少	2（0.5）	2（0.5）	0
心不全	1（0.2）	1（0.2）	0
心肺不全	1（0.2）	0	0
肺水腫	1（0.2）	0	0
休薬又は投与中断に至った心不全[*]	10（2.4）	14（3.3）	4（1.9）
駆出率減少	8（1.9）	11（2.6）	4（1.9）
心不全	1（0.2）	3（0.7）	1（0.5）
急性心不全	1（0.2）	0	0
減量に至った心不全[*]	1（0.2）	2（0.5）	1（0.5）
駆出率減少	1（0.2）	2（0.5）	1（0.5）

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断、減量に至った有害事象

また、MARIPOSA 試験を含む Ami/Laz 投与又は Laz 単独投与の臨床試験[73)]において、Ami 又は Laz との因果関係が否定できない[70)]重篤な心不全の発現が認められた患者の詳細は表 65 のとおりであった。

表 65　Ami 又は Laz との因果関係が否定できない重篤な心不全が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	Ami の処置	Laz の処置	転帰	因果関係が否定できない治験薬
MARIPOSA（Ami/Laz 群）	7[redacted]	男性	心不全	4	78	不明	投与中止	投与中止	未回復	Ami 及び Laz

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、Laz 投与に際しては心不全の発現に注意が必要であることから、Laz 単独投与の臨床試験における心不全の発現状況について Laz の添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

- 心不全は既存の EGFR-TKI において発現が報告されていること
- MARIPOSA 試験の Laz 群において、心不全が重要な特定されたリスクに設定されている Osi（「令和 6 年 7 月 12 日付け RMP　タグリッソ錠 40 mg、同錠 80 mg」参照）群と同程度の割合で Grade 3 以上の心不全が認められていること

7.R.3.10　眼障害

申請者は、Laz 投与及び Ami/Laz 投与による眼障害[78)]について、以下のように説明している。

MARIPOSA 試験における眼障害の発現状況は表 66 及び表 67 のとおりであった。MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群、Osi 群及び Laz 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、それぞれ 77（1、703）、198（3、812）及び 127.5（1、703）であった。

78)　MedDRA SOC の「眼障害」に該当する事象を集計した。

表 66　眼障害の発現状況[*1]（MARIPOSA 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）					
	Ami/Laz 群 421 例		Osi 群 428 例		Laz 群 213 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害[*2]	133（31.6）	6（1.4）	63（14.7）	2（0.5）	32（15.0）	1（0.5）
ドライアイ	37（8.8）	1（0.2）	18（4.2）	0	7（3.3）	0
白内障	17（4.0）	2（0.5）	12（2.8）	1（0.2）	2（0.9）	1（0.5）
眼瞼炎	15（3.6）	0	6（1.4）	0	0	0
霧視	12（2.9）	0	6（1.4）	0	6（2.8）	0
角膜炎	11（2.6）	2（0.5）	2（0.5）	0	1（0.5）	0
流涙増加	9（2.1）	0	0	0	3（1.4）	0
眼充血	8（1.9）	1（0.2）	2（0.5）	0	0	0
結膜出血	6（1.4）	0	3（0.7）	0	1（0.5）	0
結膜充血	6（1.4）	0	0	0	0	0
眼そう痒症	6（1.4）	0	1（0.2）	0	1（0.5）	0
長睫毛症	6（1.4）	0	0	0	1（0.5）	0
眼脂	5（1.2）	0	0	0	1（0.5）	0
眼瞼浮腫	5（1.2）	0	0	0	0	0
眼球乾燥症	5（1.2）	0	0	0	1（0.5）	0
アレルギー性結膜炎	4（1.0）	0	2（0.5）	0	0	0
視力低下	4（1.0）	0	0	0	3（1.4）	0
視力障害	3（0.7）	0	4（0.9）	0	4（1.9）	0

*1：PT 別の発現状況はいずれかの群で 1%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 67　重篤な眼障害等の発現状況（MARIPOSA 試験）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）		
	Ami/Laz 群 421 例	Osi 群 428 例	Laz 群 213 例
死亡に至った眼障害	0	0	0
重篤な眼障害	2（0.5）	0	1（0.5）
巨大乳頭結膜炎	1（0.2）	0	0
角膜炎	1（0.2）	0	0
視神経乳頭浮腫	1（0.2）	0	0
視神経萎縮	0	0	1（0.5）
虚血性視神経症	0	0	1（0.5）
投与中止に至った眼障害[*]	1（0.2）	0	1（0.5）
眼瞼炎	1（0.2）	0	0
視神経萎縮	0	0	1（0.5）
虚血性視神経症	0	0	1（0.5）
休薬又は投与中断に至った眼障害[*]	9（2.1）	2（0.5）	0
眼充血	3（0.7）	0	0
眼瞼炎	2（0.5）	0	0
白内障	1（0.2）	0	0
ドライアイ	1（0.2）	0	0
巨大乳頭結膜炎	1（0.2）	0	0
角膜炎	1（0.2）	0	0
眼窩周囲浮腫	1（0.2）	0	0
視力低下	1（0.2）	0	0
一過性黒内障	0	1（0.2）	0
緑内障	0	1（0.2）	0
減量に至った眼障害[*]	3（0.7）	0	0
眼瞼炎	1（0.2）	0	0
視神経乳頭浮腫	1（0.2）	0	0
霧視	1（0.2）	0	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断、減量に至った有害事象

また、MARIPOSA 試験を含む Ami/Laz 投与又は Laz 単独投与の臨床試験[73)]において、Ami 又は Laz との因果関係が否定できない[70)]重篤な眼障害の発現が認められた患者の詳細は表 68 のとおりであった。

表 68　Ami 又は Laz 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	PT（MedDRA ver.25.0）	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	Ami の処置	Laz の処置	転帰	因果関係が否定できない治験薬
MARIPOSA（Laz 群）	6■	女性	視神経委縮	3	456	不明	－	投与中止	未回復	Laz
			虚血性視神経症	3	486	不明	－	投与中止	未回復	Laz
MARIPOSA（Ami/Laz 群）	7■	男性	角膜炎	3	463	33	休薬	変更なし	軽快	Ami
			巨大乳頭結膜炎	3	485	11	休薬	変更なし	軽快	Ami
NSC1001（Ami/Laz 投与*）	7■	女性	角膜びらん	3	127	3	休薬	休薬	軽快	Ami 及び Laz
			角膜びらん	3	179	3	休薬	休薬	回復	Ami 及び Laz
			角膜びらん	3	277	42	休薬	投与中止	回復	Ami 及び Laz
	7■	女性	潰瘍性角膜炎	3	72	14	休薬	休薬	未回復	Ami 及び Laz

*：国内第Ⅰb 相パート及び国際共同第Ⅰb 相パートの Ami/Laz コホート A

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、臨床試験における角膜障害の発現状況について Laz の添付文書等を用いて医療現場に適切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。

- 既存の EGFR-TKI においても角膜障害の発現が報告されていること
- ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量に近似した用量から角膜への影響が認められていること（5.2.2 参照）

7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る Ami 及び Laz の効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、申請者により、それぞれ下表のように設定された。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Ami*	• *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 NSCLC • *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	• Ami 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。 • 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、Ami 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。 • 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 挿入変異又は *EGFR* 遺伝子変異陽性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。
Laz	*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	• Laz 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。 • 「臨床成績」の項の内容を熟知し、Laz 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。 • 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* 遺伝子変異陽性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。

*：既承認の内容に下線部追加

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、Ami 及び Laz の効能・効果に関連する注意を下表のように設定した上で、Ami 及び Laz の効能・効果を申請どおり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
Ami*	• *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 NSCLC • *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	＜*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 NSCLC＞ • Ami 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。 • 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、Ami 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。 • 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。 ＜*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC＞ • Ami 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* 遺伝子変異（エクソン 20 挿入変異を除く）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。
Laz	*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	• Laz 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。

*：既承認の内容に下線部追加

7.R.4.1 Ami/Laz 投与の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書[79)]における、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する Ami/Laz 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（NSCLC）（v.1.2025）
  - *EGFR* 遺伝子変異（Ex19del 又は L858R 変異）陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として、Ami/Laz 投与は強く推奨される。また、抗悪性腫瘍剤による治療中に *EGFR* 遺伝子変異（Ex19del 又は L858R 変異）陽性が判明した切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、当該治療を中断し、Osi 又は Ami/Laz 投与に変更することが治療選択肢の一つとして推奨される。

＜教科書＞

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology（12th ed., J.B.Lippencott Company, 2023, USA）
  - MARIPOSA 試験において、*EGFR* 遺伝子変異（Ex19del 又は L858R 変異）陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 1,074 例を対象に、一次治療としての Ami/Laz、Osi、Laz が比較された。Ami/Laz 群は Osi 群に対して PFS で優越性を示し、OS は良好な傾向であった。Laz の有効性は Osi と同等であった。

申請者は、Ami/Laz 投与の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

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 MARIPOSA 試験の結果、Ami/Laz 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、Ami/Laz 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。

79) NCCN ガイドライン（NSCLC）（v.1.2025）、NCI-PDQ（2024 年 8 月 30 日版）、ESMO ガイドライン（2023 年版）、国内診療ガイドライン（2024 年版）、DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology（12th ed., J.B.Lippencott Company, 2023, USA）、新臨床腫瘍学（改訂第 7 版、南江堂）等

また、①NSCLC に対する術前・術後補助療法としての Ami/Laz 投与並びに②MARIPOSA 試験の対象とされなかった（ⅰ）*EGFR* 遺伝子変異のうち Ex19del 又は L858R 変異が確認されていない患者及び（ⅱ）化学療法歴のある患者に対する Ami/Laz 投与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、上記①及び②の Ami/Laz 投与は推奨されないと考える。

加えて、MARIPOSA 試験では、各国又は地域の認定検査機関における検査によって Ex19del 又は L858R 変異が確認された患者が組み入れられた。Ami/Laz 投与にあたっては、Ami/Laz 投与の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬として、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社より 2024 年 5 月 7 日に一変申請された「コバス EGFR 変異検出キット v2.0」を用いて適応患者を選択することが適切と考える。

以上より、MARIPOSA 試験では①*EGFR* 遺伝子変異のうち Ex19del 又は L858R 変異が確認された患者及び②化学療法歴がない患者が対象とされたことを添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、Ami 及び Laz の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のように設定した。なお、Ami の効能・効果に関連する注意については、初回承認時に設定された内容に下線部を追記することとし、上記①及び②は纏めて初回承認時に設定された「遺伝子変異の種類等」として注意喚起することとした。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Ami*	• *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 NSCLC • <u>*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC</u>	• Ami 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。 • 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、Ami 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。 • 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<u>又は *EGFR* 遺伝子変異陽性</u>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。
Laz	*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	• Laz 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。 • 「臨床成績」の項の内容を熟知し、Laz 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。 • 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* 遺伝子変異陽性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。

*：既承認の内容に下線部追加

また、申請者は、Ami/Laz 投与と本邦において *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・効果で承認されている①EGFR-TKI 及び②Osi、白金系抗悪性腫瘍剤及び PEM との併用投与との使い分けについて、それぞれ以下のように説明している。

① EGFR-TKI：

国内外の診療ガイドラインにおいて、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC に対する投与について下記のように記載されていること、及び MARIPOSA 試験において、主要評価項目とされた BICR による PFS について、Osi 群に対する Ami/Laz 群の優越性が検証されたことを考慮すると、既存の EGFR-TKI より Ami/Laz 投与が優先されると考える。

- 国内診療ガイドライン（2024 年版）において、Osi が強く推奨され、他の EGFR-TKI に関する推奨は記載されていない。
- NCCN ガイドライン（NSCLC）（v.10.2024）において、Osi が「Preferred」として推奨され、他の EGFR-TKI は「Other Recommended」として推奨されている。
- ESMO ガイドライン（2023 年版）において、Osi はより強く推奨されている。また、一次治療として第三世代 EGFR-TKI が依然として標準的治療である旨が記載されている。

② Osi、白金系抗悪性腫瘍剤及び PEM との併用投与：
Osi、白金系抗悪性腫瘍剤及び PEM との併用投与と Ami/Laz 投与の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、Ami/Laz 投与との使い分けは不明であり、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。
申請者の説明を概ね了承した。ただし、効能・効果に関連する注意について下記のように判断した。

- MARIPOSA 試験の対象とされた患者の遺伝子変異の種類について、添付文書の臨床成績の項における情報提供は必要と考える一方、Ami/Laz 投与はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、コンパニオン診断薬等を用いて *EGFR* 遺伝子変異を有することが確認された患者にして使用されることを考慮すると、添付文書の臨床成績の項を熟知した上で適応患者の選択を行う旨を効能・効果に関連する注意として設定する必要性は乏しい。
- MARIPOSA 試験では化学療法歴のない患者が対象とされたことについて、Ami/Laz 投与はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって使用されることを考慮すると、効能・効果に関連する注意として設定する必要がある内容ではない。

以上の内容等より、Ami 及び Laz の効能・効果に関連する注意を下表のように設定した上で、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る Ami 及び Laz の効能・効果を申請どおり「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC」と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
Ami*	• *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 NSCLC • *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	＜*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 NSCLC＞ • Ami 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。 • 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、Ami 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。 • 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。 ＜*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC＞ • Ami 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* 遺伝子変異（エクソン 20 挿入変異を除く）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。
Laz	*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	• Laz 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。

*：既承認の内容に下線部追加

なお、Ami/Laz 投与の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として一変申請された「コバス EGFR 変異検出キット v2.0」を用いて Ami/Laz 投与の対象となる患者を選択することの適切性については審査報告（2）に記載する。

7.R.4.2　65 歳以上の患者に対する Ami/Laz 投与について

機構は、MARIPOSA 試験における OS の追加解析（2024 年 5 月 13 日データカットオフ）の部分集団解析の結果、65 歳以上の患者では OS のハザード比の点推定値が 1 を上回ったことから、年齢別の Ami/Laz 投与の有効性及び安全性、並びに Ami/Laz の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① 有効性：

MARIPOSA 試験における年齢別の PFS の最終解析（2023 年 8 月 11 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線（それぞれ表 69 及び図 10）並びに OS の追加解析（2024 年 5 月 13 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線（それぞれ表 70 並びに図 11）は下記のとおりであった。

表 69　年齢別の PFS の最終解析結果（BICR、FAS、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

年齢	投与群	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比*［95%CI］
65 歳未満	Ami/Laz 群	235	94（40.0）	－［20.47, －］	0.50［0.39, 0.65］
	Osi 群	237	153（64.6）	14.75［12.91, 16.59］	
65 歳以上 75 歳未満	Ami/Laz 群	143	71（49.7）	18.43［14.55, 25.76］	1.19［0.85, 1.67］
	Osi 群	139	67（48.2）	22.14［16.95, 27.50］	
75 歳以上	Ami/Laz 群	51	27（52.9）	20.30［16.46, －］	0.77［0.46, 1.30］
	Osi 群	53	32（60.4）	15.90［11.17, 20.40］	

－：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

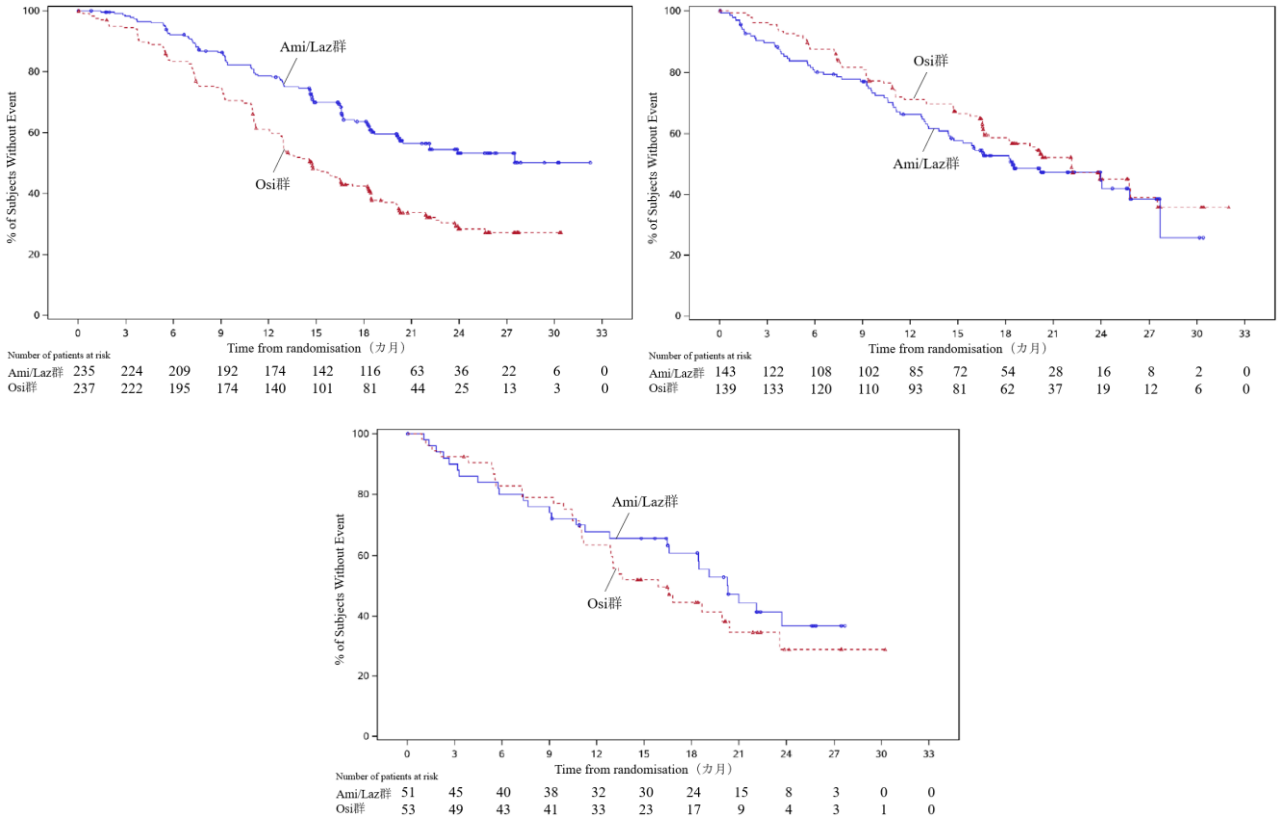

図 10　年齢別の PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（BICR、FAS、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）
（左上図：65 歳未満、右上図：65 歳以上 75 歳未満、下図：75 歳以上）

表 70　年齢別の OS の追加解析結果（FAS、2024 年 5 月 13 日データカットオフ）

年齢	投与群	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比*［95%CI］
65 歳未満	Ami/Laz 群	235	59（25.1）	－［－，－］	0.51［0.37, 0.70］
	Osi 群	237	102（43.0）	36.86［30.62，－］	
65 歳以上 75 歳未満	Ami/Laz 群	143	61（42.7）	－［29.14，－］	1.33［0.91, 1.92］
	Osi 群	139	51（36.7）	－［34.63，－］	
75 歳以上	Ami/Laz 群	51	22（43.1）	36.01［23.85，－］	0.93［0.52, 1.66］
	Osi 群	53	24（45.3）	－［23.36，－］	

－：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

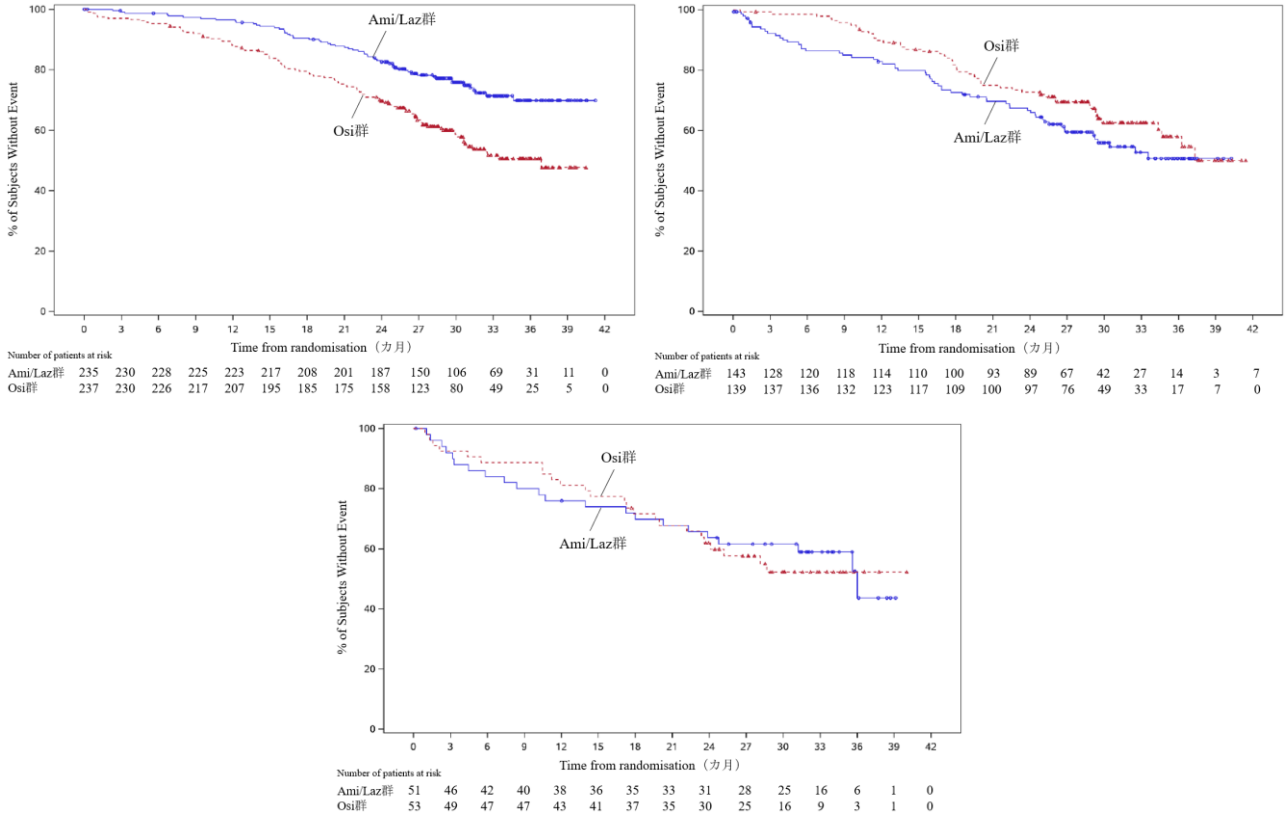

図 11　年齢別の OS の追加解析時の Kaplan-Meier 曲線（FAS、2024 年 5 月 13 日データカットオフ）
（左上図：65 歳未満、右上図：65 歳以上 75 歳未満、下図：75 歳以上）

（ｉ）65 歳未満の患者と比較して（ii）65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上の患者において、Osi 群に対する Ami/Laz 群の PFS 及び OS のハザード比が大きい傾向が認められた理由として、Osi 群における PFS 及び OS が、上記（ｉ）の患者と比較して上記（ii）の患者で長い傾向が認められたことが考えられる。しかしながら、年齢別の各集団間及び当該各集団における投与群間において、Ami/Laz 投与の有効性に影響を及ぼすと考えられる主な患者背景因子の分布に明確な差異は認められなかったこと、及び 65 歳以上 75 歳未満の患者の投与群間における患者背景因子の分布の不均衡を考慮した解析の結果[80)]を考慮すると、上記の傾向が認められた理由は不明であり、偶然による可能性も考えられることから、65 歳以上の患者に対する Ami/Laz 投与の有効性が否定されるものではないと考える。

②　安全性：

MARIPOSA 試験における年齢別の安全性の概要は表 71 のとおりであり、Ami/Laz 群において、65 歳未満の患者と比較して 65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上の患者で、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。しかしながら、下記の点を考慮すると、65 歳以上においても Ami/Laz 投与は忍容可能と考える。なお、65 歳未満の患者と 65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上の患者との間において、年齢以外の患者背景因子の分布の不均衡は認められなかった。

80)　65 歳以上 75 歳未満の患者において、投与群間で分布に一定の不均衡が認められ、かつ全体集団の Osi 群において予後が良好な傾向が認められた患者背景因子（性別：女性、人種：アジア人、脳転移：なし）について、当該患者の投与群間における不均衡を考慮した解析を行った結果、OS のハザード比［95%CI］は 1.32［0.91, 1.93］であり、不均衡を考慮しない解析結果と明確な差異は認められなかった。

- 治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は、65 歳以上 75 歳未満の患者で 2 例（突然死及び冠動脈疾患/心筋梗塞各 1 例）、75 歳以上の患者で 2 例（心筋梗塞及び肺臓炎各 1 例）であり、肺臓炎の 1 例以外は合併症又は高齢の NSCLC 患者における疾患進行による影響も考えられる患者であったこと
- 上記の傾向が認められた静脈血栓塞栓症について、MARIPOSA 試験では、Ami/Laz 投与による当該事象の発症抑制を目的とした抗凝固薬が投与された患者は限られていた一方、製造販売後には、抗凝固薬の投与を推奨すること（7.R.5.2 参照）
- （ⅰ）動脈血栓塞栓症、（ⅱ）呼吸不全及び（ⅲ）突然死又は死亡が発現した 65 歳以上の患者は、それぞれ（ⅰ）合併症の影響も考えられる患者であったこと、（ⅱ）疾患進行の影響も考えられる患者であったこと及び（ⅲ）死因に関する詳細な情報が得られていない患者であったこと

表 71　安全性の概要（MARIPOSA 試験、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

	例数（%）					
	Ami/Laz 群			Osi 群		
	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上
	233 例	139 例	49 例	237 例	139 例	52 例
全有害事象	233（100）	139（100）	49（100）	234（98.7）	139（100）	52（100）
Grade 3 以上の有害事象	163（70.0）	109（78.4）	44（89.8）	91（38.4）	68（48.9）	24（46.2）
死亡に至った有害事象	8（3.4）	15（10.8）	11（22.4）	16（6.8）	5（3.6）	10（19.2）
因果関係が否定できない有害事象[*1]	0	2（1.4）	2（4.1）	1（0.4）	0	1（1.9）
重篤な有害事象	89（38.2）	85（61.2）	31（63.3）	78（32.9）	42（30.2）	23（44.2）
因果関係が否定できない有害事象[*1]	41（17.6）	41（29.5）	15（30.6）	11（4.6）	8（5.8）	5（9.6）
投与中止に至った有害事象[*2]	59（25.3）	59（42.4）	29（59.2）	30（12.7）	13（9.4）	15（28.8）
Ami	58（24.9）	58（41.7）	29（59.2）	－	－	－
Laz	28（12.0）	40（28.8）	17（34.7）	－	－	－
Osi	－	－	－	30（12.7）	13（9.4）	15（28.8）
休薬又は投与中断に至った有害事象[*2]	217（93.1）	122（87.8）	43（87.8）	82（34.6）	58（41.7）	25（48.1）
Ami	213（91.4）	116（83.5）	41（83.7）	－	－	－
Laz	171（73.4）	91（65.5）	37（75.5）	－	－	－
Osi	－	－	－	82（34.6）	58（41.7）	25（48.1）
減量に至った有害事象[*2]	147（63.1）	76（54.7）	26（53.1）	13（5.5）	5（3.6）	5（9.6）
Ami	114（48.9）	57（41.0）	22（44.9）	－	－	－
Laz	102（43.8）	53（38.1）	21（42;9）	－	－	－
Osi	－	－	－	13（5.5）	5（3.6）	5（9.6）

－：該当なし、*1：いずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象、*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断、減量に至った有害事象

表 72　いずれかの年齢集団において一定以上の発現割合で認められた重篤な有害事象等*
（MARIPOSA 試験、2023 年 11 月 17 日データカットオフ）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）					
	Ami/Laz 群			Osi 群		
	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上
	233 例	139 例	49 例	237 例	139 例	52 例
死亡に至った有害事象	8（3.4）	15（10.8）	12（24.5）	17（7.2）	5（3.6）	10（19.2）
肺炎	3（1.3）	1（0.7）	2（4.1）	1（0.4）	1（0.7）	2（3.8）
呼吸不全	1（0.4）	3（2.2）	0	2（0.8）	0	0
突然死	1（0.4）	2（1.4）	1（2.0）	0	0	1（1.9）
死亡	0	3（2.2）	0	1（0.4）	0	1（1.9）
心筋梗塞	0	1（0.7）	2（4.1）	0	0	0
肺塞栓症	1（0.4）	0	1（2.0）	1（0.4）	1（0.7）	0
敗血症性ショック	0	0	2（4.1）	1（0.4）	0	0
アシネトバクター敗血症	0	0	1（2.0）	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1（0.4）	0	0	0	0	0
冠動脈硬化症	1（0.4）	0	0	0	0	0
COVID-19	0	0	1（2.0）	1（0.4）	1（0.7）	1（1.9）
COVID-19 肺炎	0	1（0.7）	0	0	0	0
心肺不全	0	1（0.7）	0	0	0	0
脳梗塞	0	1（0.7）	0	0	0	0
循環虚脱	0	1（0.7）	0	0	0	0
冠動脈疾患	0	1（0.7）	0	0	0	0
虚血性脳梗塞	1（0.4）	0	0	0	0	0
心筋断裂	0	1（0.7）	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	1（0.7）	0	1（0.4）	0	0
肺臓炎	0	0	1（2.0）	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	1（2.0）	0	0	0
心停止	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	93（39.9）	86（61.9）	32（65.3）	80（33.8）	43（30.9）	24（46.2）
肺塞栓症	9（3.9）	13（9.4）	4（8.2）	5（2.1）	4（2.9）	1（1.9）
肺炎	8（3.4）	7（5.0）	5（10.2）	10（4.2）	8（5.8）	4（7.7）
深部静脈血栓症	7（3.0）	4（2.9）	1（2.0）	1（0.4）	0	1（1.9）
胸水	6（2.6）	4（2.9）	0	7（3.0）	7（5.0）	3（5.8）
ALT 増加	6（2.6）	2（1.4）	0	4（1.7）	2（1.4）	0
注入に伴う反応	5（2.1）	4（2.9）	0	0	0	0
COVID-19	4（1.7）	3（2.2）	3（6.1）	3（1.3）	3（2.2）	3（5.8）
発疹	4（1.7）	1（0.7）	2（4.1）	0	0	0
肺臓炎	3（1.3）	2（1.4）	3（6.1）	2（0.8）	3（2.2）	3（5.8）
低ナトリウム血症	2（0.9）	3（2.2）	0	2（0.8）	0	2（3.8）
間質性肺疾患	2（0.9）	3（2.2）	0	3（1.3）	1（0.7）	1（1.9）
呼吸不全	1（0.4）	5（3.6）	0	2（0.8）	0	0

*：死亡に至った有害事象は Ami/Laz 群のいずれかの年齢集団において認められた事象、重篤な有害事象はいずれかの年齢集団で発現割合が 2%以上の有害事象

上記①及び②の検討結果から、*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、Ami/Laz 投与は年齢にかかわらず推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MARIPOSA 試験において、65 歳未満の患者と比較して 65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上の患者で、Osi 群に対する Ami/Laz 群の PFS 及び OS のハザード比が大きい傾向が認められた理由は特定されていないものの、少なくとも下記の点を考慮すると、Ami 及び Laz の添付文書等を用いて、65 歳以上の患者

に対する Ami/Laz 投与は個々の患者の状態を踏まえて慎重に判断する必要がある旨の注意喚起及び MARIPOSA 試験における年齢別の有害事象の発現状況に関する情報提供を行うことが適切と判断した。

- Ami/Laz 群では、65 歳未満の患者と比較して 65 歳以上 75 歳未満の患者で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められている一方、Osi 群では同様の傾向は認められていないこと
- Ami/Laz 投与は、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する現時点における標準的治療である EGFR-TKI に対する Ami の上乗せ投与であり、MARIPOSA 試験の全体集団においても、Osi 群及び Laz 群と比較して Ami/Laz 群で重篤な有害事象等の発現割合が高い傾向が認められていること

7.R.5　用法・用量について

本一変申請に係る Ami 及び Laz の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、申請者により、それぞれ下表のように設定された。

<table>
<tr><th></th><th>用法・用量</th><th>用法・用量に関連する注意</th></tr>
<tr><td>Ami*</td><td>
＜EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の患者＞
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 Ami 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。
<table>
<tr><th>体重</th><th>サイクル</th><th>投与日</th><th>用量</th></tr>
<tr><td rowspan="4">80 kg 未満</td><td rowspan="3">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1,050 mg</td></tr>
<tr><td>8 日目、15 日目</td><td>1,400 mg</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>1,400 mg</td></tr>
<tr><td>3 サイクル目以降</td><td>1 日目</td><td>1,750 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="4">80 kg 以上</td><td rowspan="3">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1,400 mg</td></tr>
<tr><td>8 日目、15 日目</td><td>1,750 mg</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>1,750 mg</td></tr>
<tr><td>3 サイクル目以降</td><td>1 日目</td><td>2,100 mg</td></tr>
</table>
＜EGFR 遺伝子変異陽性の患者＞
Laz との併用において、4 週間を 1 サイクルとし、通常、成人には Ami 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。
<table>
<tr><th>体重</th><th>サイクル</th><th>投与日</th><th>用量</th></tr>
<tr><td rowspan="3">80 kg 未満</td><td rowspan="2">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>700 mg</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目以降</td><td>8 日目、15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="3">80 kg 以上</td><td rowspan="2">1 サイクル目</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td></tr>
<tr><td>1 日目</td><td>350 mg</td></tr>
<tr><td>1 サイクル目</td><td>2 日目</td><td>1,050 mg</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目以降</td><td>8 日目、15 日目、22 日目</td><td>1,400 mg</td></tr>
</table>
</td><td>
• 調製後の希釈液を以下の速度で投与すること。
＜EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の患者＞
Ami の投与量及び投与速度（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の場合）
<table>
<tr><th rowspan="2">サイクル</th><th rowspan="2">投与日</th><th rowspan="2">投与量（/250 mL）</th><th colspan="2">投与速度</th></tr>
<tr><th>投与開始時</th><th>投与開始 2 時間後[注)]</th></tr>
<tr><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td></tr>
<tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1,050 mg</td><td>33 mL/時</td><td>50 mL/時</td></tr>
<tr><td>8 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">65 mL/時</td></tr>
<tr><td>15 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>3 サイクル目以降</td><td>1 日目</td><td>1,750 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td colspan="5">体重 80 kg 以上</td></tr>
<tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1,400 mg</td><td>25 mL/時</td><td>50 mL/時</td></tr>
<tr><td>8 日目</td><td>1,750 mg</td><td colspan="2">65 mL/時</td></tr>
<tr><td>15 日目</td><td>1,750 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>1,750 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>3 サイクル目以降</td><td>1 日目</td><td>2,100 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
</table>
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。

＜EGFR 遺伝子変異陽性の患者＞
Ami の投与量及び投与速度（Laz との併用の場合）
<table>
<tr><th rowspan="2">サイクル</th><th rowspan="2">投与日</th><th rowspan="2">投与量（/250 mL）</th><th colspan="2">投与速度</th></tr>
<tr><th>投与開始時</th><th>投与開始 2 時間後[注)]</th></tr>
<tr><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td></tr>
<tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>700 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>8 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr>
<tr><td>15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td colspan="5">体重 80 kg 以上</td></tr>
<tr><td rowspan="5">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1,050 mg</td><td>35 mL/時</td><td>50 mL/時</td></tr>
<tr><td>8 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">65 mL/時</td></tr>
<tr><td>15 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr>
<tr><td>22 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
</table>
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。

• Ami 投与による infusion reaction を軽減させるため、Ami 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。
• Ami と Laz を併用投与する際は、静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、投与開始後 4 カ月間はアピキサバン 1 回 2.5 mg BID 経口投与又はエドキサバン 1 回 30 mg QD 経口投与を推奨する。
• 副作用発現時における Ami の減量・中断・休薬・中止の目安について
</td></tr>
</table>

Laz	Ami との併用において、通常、成人には Laz として 240 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	• Laz の単独投与時の有効性及び安全性は確立していない。 • Laz と Ami を併用投与する際は、静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、投与開始後 4 カ月間はアピキサバン 1 回 2.5 mg BID 経口投与又はエドキサバン 1 回 30 mg QD 経口投与を推奨する。 • 副作用発現時における Laz の減量・休薬・中止の目安について

*：既承認の内容に下線部追加

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、Ami 及び Laz の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

<table>
<tr><th></th><th>用法・用量</th><th>用法・用量に関連する注意</th></tr>
<tr><td>Ami*</td><td>
＜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 NSCLC＞
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 Ami 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。
<table>
<tr><th>体重</th><th>サイクル</th><th>投与日</th><th>用量</th></tr>
<tr><td rowspan="5">80 kg 未満</td><td rowspan="3">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1,050 mg</td></tr>
<tr><td>8 日目、15 日目</td><td>1,400 mg</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>1,400 mg</td></tr>
<tr><td>3 サイクル目以降</td><td>1 日目</td><td>1,750 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="5">80 kg 以上</td><td rowspan="3">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1,400 mg</td></tr>
<tr><td>8 日目、15 日目</td><td>1,750 mg</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>1,750 mg</td></tr>
<tr><td>3 サイクル目以降</td><td>1 日目</td><td>2,100 mg</td></tr>
</table>
＜EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC＞
Laz との併用において、4 週間を 1 サイクルとし、通常、成人には Ami 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。
<table>
<tr><th>体重</th><th>サイクル</th><th>投与日</th><th>用量</th></tr>
<tr><td rowspan="5">80 kg 未満</td><td rowspan="3">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>700 mg</td></tr>
<tr><td>8 日目、15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="5">80 kg 以上</td><td rowspan="3">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1,050 mg</td></tr>
<tr><td>8 日目、15 日目、22 日目</td><td>1,400 mg</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,400 mg</td></tr>
</table>
</td><td>
• 調製後の希釈液を以下の速度で投与すること。
Ami の投与量及び投与速度（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の場合）
<table>
<tr><th rowspan="2">サイクル</th><th rowspan="2">投与日</th><th rowspan="2">投与量（/250 mL）</th><th colspan="2">投与速度</th></tr>
<tr><th>投与開始時</th><th>投与開始 2 時間後注)</th></tr>
<tr><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td></tr>
<tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1,050 mg</td><td>33 mL/時</td><td>50 mL/時</td></tr>
<tr><td>8 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">65 mL/時</td></tr>
<tr><td>15 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>3サイクル目以降</td><td>1 日目</td><td>1,750 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td colspan="5">体重 80 kg 以上</td></tr>
<tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1,400 mg</td><td>25 mL/時</td><td>50 mL/時</td></tr>
<tr><td>8 日目</td><td>1,750 mg</td><td colspan="2">65 mL/時</td></tr>
<tr><td>15 日目</td><td>1,750 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>1,750 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>3サイクル目以降</td><td>1 日目</td><td>2,100 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
</table>
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。
Ami の投与量及び投与速度（Laz との併用の場合）
<table>
<tr><th rowspan="2">サイクル</th><th rowspan="2">投与日</th><th rowspan="2">投与量（/250 mL）</th><th colspan="2">投与速度</th></tr>
<tr><th>投与開始時</th><th>投与開始 2 時間後注)</th></tr>
<tr><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td></tr>
<tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>700 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>8 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr>
<tr><td>15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>2サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td colspan="5">体重 80 kg 以上</td></tr>
<tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1,050 mg</td><td>35 mL/時</td><td>50 mL/時</td></tr>
<tr><td>8 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">65 mL/時</td></tr>
<tr><td>15 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr>
<tr><td>22 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>2サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
</table>
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。
• Ami 投与による infusion reaction を軽減させるため、Ami 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。
• Laz との併用投与による静脈血栓塞栓症の発症を抑制するため、当該併用投与開始後 4 カ月間は、アピキサバン 1 回 2.5 mg を BID 経口投与すること。
• 副作用発現時における Ami の減量・休薬・中止の目安について
</td></tr>
<tr><td>Laz</td><td>Ami との併用において、通常、成人には Laz として 240 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</td><td>• Ami との併用投与による静脈血栓塞栓症の発症を抑制するため、当該併用投与開始後 4 カ月間は、アピキサバン 1 回 2.5 mg を BID 経口投与すること。
• 副作用発現時における Laz の減量・休薬・中止の目安について</td></tr>
</table>

*：既承認の内容に下線部追加

7.R.5.1 Ami 及び Laz の用法・用量について

申請者は、Ami 及び Laz の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下表の点等を考慮して用法・用量が設定された EDI1001 試験の Ami/Laz コホート及び NSC1001 試験の国内第Ⅰb 相パートにおいて、Ami/Laz 投与の忍容性が確認されたことから、当該コホートと同一の用法・用量で MARIPOSA 試験が実施された。その結果、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する Ami/Laz 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いて Ami 及び Laz の用法・用量及び Ami の投与速度に関する用法・用量に関連する注意を設定した。

Ami	• EDI1001 試験の Ami 単独コホートにおいて、4 週間を 1 サイクルとした Ami 単独投与の RP2D は、体重 80 kg 未満の患者では 1,050 mg、体重 80 kg 以上の患者では 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（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）とされた（「令和 6 年 8 月 14 日付け審査報告書　ライブリバント点滴静注 350 mg」参照）。 • EDI1001 試験の Ami 単独コホートにおいて、第 1 サイクルの第 1 日目における infusion reaction の大部分は Ami 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。
Laz	• NSC1001 試験の国内第Ⅰ相パートにおいて、Laz 単独投与の RP2D は 240 mg QD 経口投与とされた。

また、Ami について、MARIPOSA 試験では、infusion reaction の発現を考慮した前投与に関して Ami の既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定されたことから、用法・用量に関連する注意として既承認の効能・効果と同一の内容を設定した。Laz について、Laz 単独投与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、Laz の単独投与の有効性及び安全性は確立していない旨を用法・用量に関連する注意として設定した。

以上より、Ami 及び Laz の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定した。

<table>
<tr><th></th><th>用法・用量</th><th>用法・用量に関連する注意</th></tr>
<tr><td>Ami*</td><td>＜EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の患者＞
省略（7.R.5 参照）

＜EGFR 遺伝子変異陽性の患者＞
Laz との併用において、4 週間を 1 サイクルとし、通常、成人には Ami 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。
<table>
<tr><th>体重</th><th>サイクル</th><th>投与日</th><th>用量</th></tr>
<tr><td rowspan="4">80 kg 未満</td><td rowspan="3">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>700 mg</td></tr>
<tr><td>8 日目、15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="4">80 kg 以上</td><td rowspan="3">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1,050 mg</td></tr>
<tr><td>8 日目、15 日目、22 日目</td><td>1,400 mg</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,400 mg</td></tr>
</table></td><td>• 調製後の希釈液を以下の速度で投与すること。
＜EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の患者＞
Ami の投与量及び投与速度（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の場合）
<table>
<tr><th rowspan="2">サイクル</th><th rowspan="2">投与日</th><th rowspan="2">投与量（/250 mL）</th><th colspan="2">投与速度</th></tr>
<tr><th>投与開始時</th><th>投与開始 2 時間後注）</th></tr>
<tr><td colspan="5">省略（7.R.5 参照）</td></tr>
</table>
＜EGFR 遺伝子変異陽性の患者＞
Ami の投与量及び投与速度（Laz との併用の場合）
<table>
<tr><th rowspan="2">サイクル</th><th rowspan="2">投与日</th><th rowspan="2">投与量（/250 mL）</th><th colspan="2">投与速度</th></tr>
<tr><th>投与開始時</th><th>投与開始 2 時間後注）</th></tr>
<tr><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td></tr>
<tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>700 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>8 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr>
<tr><td>15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td colspan="5">体重 80 kg 以上</td></tr>
<tr><td rowspan="5">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 日目</td><td>1,050 mg</td><td>35 mL/時</td><td>50 mL/時</td></tr>
<tr><td>8 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">65 mL/時</td></tr>
<tr><td>15 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr>
<tr><td>22 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
<tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr>
</table>
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。

• Ami 投与による infusion reaction を軽減させるための前投与について</td></tr>
<tr><td>Laz</td><td>Ami との併用において、通常、成人には Laz として 240 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</td><td>• Laz の単独投与時の有効性及び安全性は確立していない。</td></tr>
</table>

*：既承認の内容に下線部追加

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、Laz を Ami と併用投与する旨は Laz の用法・用量に明記されることから、Laz 単独投与の有効性及び安全性は確立していない旨を Laz の用法・用量に関連する注意として設定する必要はないと考える。

以上より、Ami 及び Laz の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

<table>
<tr><th></th><th>用法・用量</th><th>用法・用量に関連する注意</th></tr>
<tr><td>Ami*</td><td>＜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 NSCLC＞
省略（7.R.5 参照）

＜EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC＞
Laz との併用において、4 週間を 1 サイクルとし、通常、成人には Ami 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。
<table><tr><th>体重</th><th>サイクル</th><th>投与日</th><th>用量</th></tr><tr><td rowspan="4">80 kg 未満</td><td rowspan="3">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td></tr><tr><td>2 日目</td><td>700 mg</td></tr><tr><td>8 日目、15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td></tr><tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td></tr><tr><td rowspan="4">80 kg 以上</td><td rowspan="3">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td></tr><tr><td>2 日目</td><td>1,050 mg</td></tr><tr><td>8 日目、15 日目、22 日目</td><td>1,400 mg</td></tr><tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,400 mg</td></tr></table></td><td>• 調製後の希釈液を以下の速度で投与すること。
Ami の投与量及び投与速度（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の場合）
<table><tr><th rowspan="2">サイクル</th><th rowspan="2">投与日</th><th rowspan="2">投与量（/250 mL）</th><th colspan="2">投与速度</th></tr><tr><th>投与開始時</th><th>投与開始 2 時間後注)</th></tr><tr><td colspan="5">省略（7.R.5 参照）</td></tr></table>
Ami の投与量及び投与速度（Laz との併用の場合）
<table><tr><th rowspan="2">サイクル</th><th rowspan="2">投与日</th><th rowspan="2">投与量（/250 mL）</th><th colspan="2">投与速度</th></tr><tr><th>投与開始時</th><th>投与開始 2 時間後注)</th></tr><tr><td colspan="5">体重 80 kg 未満</td></tr><tr><td rowspan="4">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr><tr><td>2 日目</td><td>700 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr><tr><td>8 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr><tr><td>15 日目、22 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr><tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,050 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr><tr><td colspan="5">体重 80 kg 以上</td></tr><tr><td rowspan="5">1 サイクル目</td><td>1 日目</td><td>350 mg</td><td>50 mL/時</td><td>75 mL/時</td></tr><tr><td>2 日目</td><td>1,050 mg</td><td>35 mL/時</td><td>50 mL/時</td></tr><tr><td>8 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">65 mL/時</td></tr><tr><td>15 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">85 mL/時</td></tr><tr><td>22 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr><tr><td>2 サイクル目以降</td><td>1 日目、15 日目</td><td>1,400 mg</td><td colspan="2">125 mL/時</td></tr></table>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。

• Ami 投与による infusion reaction を軽減させるための前投与について</td></tr>
<tr><td>Laz</td><td>Ami との併用において、通常、成人には Laz として 240 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</td><td>－</td></tr>
</table>

*：既承認の内容に下線部追加、－：該当なし

7.R.5.2　Ami/Laz 投与による静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした抗凝固薬の投与について

申請者は、Ami/Laz 投与による静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした抗凝固薬の投与の必要性について、以下のように説明している。

MARIPOSA 試験では、静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした抗凝固薬の投与が推奨された時点で患者登録が完了しており、Ami/Laz 投与開始時点で抗凝固薬の投与が行われた患者は限られていた（7.R.3.4 参照）。一方、MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群と同一の用法・用量が設定された、化学療法歴のある *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に Laz 併用下で Ami の静脈内投与製剤と皮下投与製剤の PK 等を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-3 試験）では、試験開始時点から、Ami/Laz 投与開始後 4 カ月間における上記の抗凝固薬の投与が推奨されていた。以下、PALOMA-3 試験に関しては、Ami の静脈内投与製剤が投与された患者における結果について記載する。

PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群の安全性解析対象集団 210 例のうち、治験薬投与開始時点で抗凝固薬が投与された患者 171 例[81] 及び MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群全体 421 例における静脈血栓塞栓症出血[82]の発現状況は、それぞれ表 73 及び表 74 のとおりであった。

表 73　静脈血栓塞栓症の発現状況
（PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群のうち治験薬投与開始時点で抗凝固薬が投与された患者：2024 年 1 月 3 日データカットオフ、MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群全体：2023 年 8 月 11 日データカットオフ、安全性解析対象集団）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
	PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群のうち治験薬投与開始時点で抗凝固薬が投与された患者 171 例	MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群全体 421 例	PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群のうち治験薬投与開始時点で抗凝固薬が投与された患者 9 例	MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群全体 29 例
全 Grade の静脈血栓塞栓症	20（11.7）	157（37.3）	1（11.1）	11（37.9）
Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症	2（1.2）	47（11.2）	0	5（17.2）
死亡に至った静脈血栓塞栓症	0	2（0.5）	0	0
重篤な静脈血栓塞栓症	3（1.8）	46（10.9）	0	5（17.2）
治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症	0	12（2.9）	0	3（10.3）

表 74　出血の発現状況
（PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群のうち治験薬投与開始時点で抗凝固薬が投与された患者：2024 年 1 月 3 日データカットオフ、MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群全体：2023 年 8 月 11 日データカットオフ、安全性解析対象集団）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	全体集団		日本人集団	
	PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群のうち治験薬投与開始時点で抗凝固薬が投与された患者 171 例	MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群全体 421 例	PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群のうち治験薬投与開始時点で抗凝固薬が投与された患者 9 例	MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群全体 29 例
全 Grade の出血	48（28.1）	116（27.6）	4（44.4）	10（34.5）
Grade 3 以上の出血	1（0.6）	6（1.4）	0	0
死亡に至った出血	0	1（0.2）	0	0
重篤な出血	2（1.2）	7（1.7）	0	0
治験薬の投与中止に至った出血	0	1（0.2）	0	0

試験間の比較には限界があるものの、①PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群のうち治験薬投与開始時点で抗凝固薬が投与された患者及び②治験薬投与開始時点で抗凝固薬の投与が行われた患者が限られていた MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群において、（ｉ）上記②の患者と比較して上記①の患者で静脈血栓塞栓症の発現割合が低かったこと及び（ii）上記②の患者と①の患者との間で出血の発現状況に明確な差異は認められなかったことに加えて、海外診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（NSCLC）（v.10.2024））等において、Ami/Laz 投与開始時に静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした抗凝固薬の投与が推奨されていることも考慮すると、Ami/Laz 投与開始後 4 カ月間は静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした抗凝固薬の投与が推奨されると考える。

81) 3 例以上に投与された抗凝固薬の内訳（重複あり）は、リバーロキサバン 76 例（36.2%）、アピキサバン 54 例（25.7%）、エノキサパリンナトリウム 35 例（16.7%）、エドキサバン 17 例（8.1%）、フォンダパリヌクスナトリウム及び bemiparin sodium（本邦未承認）3 例（1.4%）であった。

82) MedDRA SMQ の「出血（狭域）」並びに MedDRA PT の「腫瘍出血」、「血尿」、「結膜出血」、「血便排泄」、「喀血」、「肺出血」、「歯肉出血」、「脳出血」、「鼻出血」、「出血性卒中」、「硬膜下出血」、「肛門出血」、「痔出血」、「出血」、「膣出血」、「胃腸出血」、「腹腔内出血」、「皮膚出血」、「眼出血」、「肺胞出血」、「耳出血」、「舌出血」、「血胸」、「上部消化管出血」、「直腸出血」、「外陰部出血」、「皮下出血」、「口腔内出血」、「虹彩出血」及び「喉頭出血」に該当する事象を集計した。

機構は、Ami/Laz 投与による静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的として用いる抗凝固薬の種類及び用法・用量について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本邦において、抗悪性腫瘍薬による静脈血栓塞栓症の発症抑制に係る効能・効果で承認されている薬剤はなく、また、国内診療ガイドライン等において、抗悪性腫瘍薬による静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的として投与が推奨される抗凝固薬に関する記載はない。一方、海外診療ガイドライン[83)]においては、がん患者を対象に静脈血栓塞栓症の発症抑制に関するアピキサバンの有効性及び安全性を検討することを目的とした下表の海外臨床試験の結果に基づき、抗悪性腫瘍薬による治療を受ける固形癌患者のうち静脈血栓塞栓症の発現リスクを有する患者[84)]に対して投与が推奨される抗凝固薬の一つとして、アピキサバン 2.5 mg BID 経口投与が記載されている。

試験名 （公表論文）	試験デザイン	用法・用量	対象患者	結果
AVERT試験 （N Engl J Med 2019; 380: 711-9）	無作為化二重盲検第Ⅱ相試験	アピキサバン2.5 mg BID又はプラセボを180日間投与	化学療法を実施予定のKhoranaスコアが2以上のがんの外来患者	＜有効性＞ 無作為化後180日以内の静脈血栓塞栓症（近位深部静脈血栓症又は肺塞栓症）の発現割合は、アピキサバン群で4.2%（12/288例）、プラセボ群で10.2%（28/275例）であり、アピキサバン群で統計学的に有意な低下が認められた（ハザード比［95%CI］：0.41［0.26, 0.65］）。 ＜安全性＞ 重大な出血は、アピキサバン群で3.5%（10例）、プラセボ群で1.8%（5例）に認められた。

以上の状況に加えて下記の点等を考慮すると、日本人の *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する Ami/Laz 投与による静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした抗凝固薬として、アピキサバン 2.5 mg を BID 経口投与する旨を注意喚起することが適切と考える。

- 試験間の比較には限界があるものの、①PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群の安全性解析対象集団のうち治験薬投与開始時点でアピキサバンが投与された患者及び②治験薬投与開始時点で抗凝固薬の投与が行われた患者が限られていた MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群において、（ⅰ）上記②の患者と比較して上記①の患者で静脈血栓塞栓症の発現割合が低かったこと及び（ⅱ）上記②の患者と①の患者との間で出血の発現状況に明確な差異は認められなかったこと（表 75 及び表 76 参照）
- PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群において用いられたアピキサバンの主な用法・用量[85)]は、2.5 mg BID 投与であること

83) NCCN ガイドライン（がん関連血栓塞栓症）（v.2.2024）及び ASCO ガイドライン（2023 年版）

84) 下記の 5 項目から構成される Khorana score（Blood 2008; 111: 4902-7）が 2 点以上の患者
- 癌の原発部位
  - 胃癌、膵癌：2 点
  - 肺癌、悪性リンパ腫、婦人科癌、膀胱癌、精巣癌：1 点
- 化学療法前の血小板数 350×10^9/L 以上：1 点
- ヘモグロビン濃度 10 g/dL 未満、又は赤血球造血刺激因子製剤の使用：1 点
- 化学療法前の白血球数 11×10^9/L 超：1 点
- BMI 35 kg/m^2 以上：1 点

85) アピキサバンが投与された 54 例のうち、2.5 mg BID 投与が 36 例、5 mg BID 投与が 10 例、2.5 mg QD 投与が 4 例、5 mg QD 投与が 2 例、10 mg BID 及び 10 mg QD 投与が各 1 例に用いられた。

表 75　静脈血栓塞栓症の発現状況
（PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群のうち治験薬投与開始時点でアピキサバンが投与された患者：2024 年 1 月 3 日データカットオフ、MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群全体：2023 年 8 月 11 日データカットオフ、安全性解析対象集団）

PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%） 全体集団 PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群のうち治験薬投与開始時点でアピキサバンが投与された患者 54 例	例数（%） 全体集団 MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群全体 421 例
全 Grade の静脈血栓塞栓症	4（7.4）	157（37.3）
Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症	0	47（11.2）
死亡に至った静脈血栓塞栓症	0	2（0.5）
重篤な静脈血栓塞栓症	0	46（10.9）
治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症	0	12（2.9）

表 76　出血の発現状況
（PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群のうち治験薬投与開始時点でアピキサバンが投与された患者：2024 年 1 月 3 日データカットオフ、MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群全体：2023 年 8 月 11 日データカットオフ、安全性解析対象集団）

PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%） 全体集団 PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群のうち治験薬投与開始時点でアピキサバンが投与された患者 54 例	例数（%） 全体集団 MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群全体 421 例
全 Grade の出血	14（25.9）	116（27.6）
Grade 3 以上の出血	0	6（1.4）
死亡に至った出血	0	1（0.2）
重篤な出血	0	7（1.7）
治験薬の投与中止に至った出血	0	1（0.2）

- アピキサバンの既承認効能・効果において、アピキサバンの PK に明確な国内外差は認められておらず、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制に係る用法・用量は国内外で同一であること
- 以下の点を考慮すると、アピキサバンと Ami 及び Laz との間で臨床上問題となる薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えること
  - *in vitro* において、アピキサバンは CYP3A、P-gp 及び BCRP の基質であるが、弱い CYP3A 阻害剤及び BCRP 阻害剤との併用に対する注意喚起はされていないこと（「令和 6 年 7 月 17 日付け添付文書　エリキュース錠 2.5 mg、同錠 5 mg」参照）
  - *in vitro* において Laz は CYP3A、P-gp 及び BCRP に対する阻害作用を示したものの、CYP3A に対する阻害作用は弱いと考えること、並びに臨床使用時において Laz による P-gp の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えること（4.2.5.1、4.2.5.3 及び 6.2.2.3 並びに「「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）参照）
  - Laz の酸化的代謝には主に CYP3A、グルタチオン抱合には主に GST M1-1 が関与する一方、アピキサバンは CYP3A に対する阻害作用及び誘導作用を示さず、GST への影響は報告されていないこと（4.2.3.1 及び「平成 23 年 12 月 21 日付け申請資料概要　エリキュース錠 2.5 mg、同錠 5 mg」参照）

- Ami 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、消失すると考えられること（「令和6年8月14日付け審査報告書　ライブリバント点滴静注350 mg」参照）

- アピキサバンの既承認の効能・効果に係る日本人患者に対する安全性情報は一定程度得られていること（「令和 4 年 5 月 17 日付け再審査報告書　エリキュース錠 2.5 mg、同錠 5 mg」参照）、及び既承認の効能・効果に対する用法・用量と比較して低用量であること

また、下記の点等を考慮すると、エドキサバン 30 mg QD 経口投与についても、Ami/Laz 投与による静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした抗凝固薬として使用可能と考える。

- 静脈血栓塞栓症を有するがん患者等を対象としたエドキサバン 30 mg を QD 経口投与した製造販売後調査及び特定臨床研究の結果（Circ Rep 2020; 2: 192-202、BMC Cancer 2022; 22: 1322、Circulation 2023; 148: 1665-76）が得られていること
- 試験間の比較には限界があるものの、①PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群の安全性解析対象集団のうち治験薬投与開始時点でエドキサバンが投与された患者及び②治験薬投与開始時点で抗凝固薬の投与が行われた患者が限られていた MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群において、（ⅰ）上記②の患者と比較して上記①の患者で静脈血栓塞栓症の発現割合が低かったこと及び（ⅱ）上記①の患者において重篤な出血等は認められなかったこと（表 77 及び表 78 参照）
- PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群において用いられたエドキサバンの主な用法・用量[86)] は、30 mg QD 投与であること

表 77　静脈血栓塞栓症の発現状況
（PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群のうち治験薬投与開始時点でエドキサバンが投与された患者：2024 年 1 月 3 日データカットオフ、MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群全体：2023 年 8 月 11 日データカットオフ、安全性解析対象集団）

PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%） 全体集団 PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群のうち治験薬投与開始時点でエドキサバンが投与された患者 17 例	例数（%） 全体集団 MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群全体 421 例
全 Grade の静脈血栓塞栓症	2（11.8）	157（37.3）
Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症	0	47（11.2）
死亡に至った静脈血栓塞栓症	0	2（0.5）
重篤な静脈血栓塞栓症	0	46（10.9）
治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症	0	12（2.9）

86) エドキサバンが投与された 17 例のうち、30 mg QD 投与が 12 例、60 mg QD 投与が 4 例、30 mg BID 投与が 1 例に用いられた。

表 78　出血の発現状況
（PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群のうち治験薬投与開始時点でのエドキサバンが投与された患者：2024 年 1 月 3 日データカットオフ、MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群全体：2023 年 8 月 11 日データカットオフ、安全性解析対象集団）

PT（MedDRA ver.25.0）	例数（%）	
	全体集団	
	PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群のうち治験薬投与開始時点でエドキサバンが投与された患者 17 例	MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群全体 421 例
全 Grade の出血	8（47.1）	116（27.6）
Grade 3 以上の出血	0	6（1.4）
死亡に至った出血	0	1（0.2）
重篤な出血	0	7（1.7）
治験薬の投与中止に至った出血	0	1（0.2）

- PALOMA-3 試験の Ami/Laz 群において、治験薬投与開始時点で抗凝固薬が投与された日本人患者 9 例中 8 例で投与されたこと
- エドキサバンと Ami 及び Laz との間で臨床上問題となる薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えること
- 既承認の効能・効果に係る日本人患者に対する安全性情報は一定程度得られていること（「令和 4 年 7 月 15 日付け再審査報告書　リクシアナ錠 15 mg、同錠 30 mg、同錠 60 mg、同 OD 錠 15 mg、同 OD 錠 30 mg、同 OD 錠 60 mg」参照）、及び本邦における下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制に係る用法・用量と同一であること

以上より、Ami 及び Laz の用法・用量に関連する注意として、それぞれ下表のように設定した。なお、アピキサバン及びエドキサバンの用法・用量については、「他の医薬品を併用する医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認申請等の取扱いについて」（令和 6 年 5 月 31 日付け医薬薬審発 0531 第 1 号、医薬機審発 0531 第 3 号、医薬安発 0531 第 1 号）に基づき、Ami 及び Laz の用法・用量に関連する注意に記載する。

Ami	Ami と Laz を併用投与する際は、静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、投与開始後 4 カ月間はアピキサバン 1 回 2.5 mg BID 経口投与又はエドキサバン 1 回 30 mg QD 経口投与を推奨する。
Laz	Laz と Ami を併用投与する際は、静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、投与開始後 4 カ月間はアピキサバン 1 回 2.5 mg BID 経口投与又はエドキサバン 1 回 30 mg QD 経口投与を推奨する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

アピキサバンについて上記の申請者の説明を了承し、Ami/Laz 投与による静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした Ami/Laz 投与の併用薬としてアピキサバン 2.5 mg BID 経口投与を設定することは可能と判断した。一方、エドキサバンについては、がん患者を対象に静脈血栓塞栓症の発症抑制に関する有効性及び安全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おらず、国内外の診療ガイドラインにおける推奨もないこと等を考慮すると、上記の目的とした Ami/Laz 投与の併用薬として設定することは現時点では不可と判断した。

以上より、Ami 及び Laz の用法・用量に関連する注意として、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

Ami	Laz との併用投与による静脈血栓塞栓症の発症を抑制するため、当該併用投与開始後 4 カ月間は、アピキサバン 1 回 2.5 mg を BID 経口投与すること。
Laz	Ami との併用投与による静脈血栓塞栓症の発症を抑制するため、当該併用投与開始後 4 カ月間は、アピキサバン 1 回 2.5 mg を BID 経口投与すること。

また、Ami/Laz 投与による静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的としたアピキサバンが投与された日本人の *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者数は限られていることから、上記の目的でアピキサバンが投与された日本人患者における静脈血栓塞栓症及び出血の発現状況については、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判断した。

7.R.5.3　減量・休薬・中止等の目安について

申請者は、Ami 及び Laz の減量・休薬・中止等の目安について、以下のように説明している。

MARIPOSA 試験では、有害事象が発現した際の Ami 及び Laz の減量・休薬・中止等の基準が設定され、当該基準に従うことにより Ami/Laz 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、MARIPOSA 試験の設定に下記の変更を加えた Ami 及び Laz の減量・休薬・中止等の目安を設定した。

静脈血栓塞栓症	MARIPOSA 試験では、Ami/Laz 投与により発現した静脈血栓塞栓症に対する抗凝固薬による治療中に静脈血栓塞栓症が再発した場合には Ami/Laz 投与を中止する旨が設定されていた一方、医師の判断により Ami 又は Laz のいずれかの投与を継続することも可能とされていた。しかしながら、MARIPOSA 試験の対象患者に対する現時点における標準的治療は EGFR-TKI であること、Ami 単独投与の有効性及び安全性に関する情報は限られていること等を考慮し、減量・休薬・中止等の目安では、Ami の投与は中止する設定とし、Laz の投与は継続することもできる設定とした。
Grade 2 の皮膚障害又は爪障害	MARIPOSA 試験では、Grade 2 の皮膚障害又は爪障害が発現した場合には Ami 又は Laz の減量[87)] を考慮し、2 週間ごとに再評価する旨が設定されていたものの、以下のように変更することとした。 • MARIPOSA 試験では用量の継続又は減量の判断は治験担当医師に委ねられていたことから、Grade 2 の皮膚障害又は爪障害の発現時点ではなく、発現から 2 週後の再評価において改善が認められない場合に Ami を減量する設定とした。 • MARIPOSA 試験の対象患者に対する現時点における標準的治療は EGFR-TKI であること、Ami 単独投与の有効性及び安全性に関する情報は限られていること等を考慮し、減量する場合には Ami を先に減量した上で、改善が認められない場合には Grade 1 以下に回復するまで Laz を減量する設定とした。
Grade 3 の皮膚障害又は爪障害	MARIPOSA 試験では、Grade 3 の皮膚障害又は爪障害が発現した場合には Ami 及び Laz を休薬し、週 1 回の再評価及びメディカルモニターとの協議を踏まえ、Ami 及び Laz を当該副作用発現時の用量又は減量[87)] して再開する旨が設定されていたものの、以下のように変更することとした。 • Grade 2 の皮膚障害又は爪障害が発現した場合と同様に、減量する場合には最初に Ami を減量することが望ましい旨の設定とした。 • MARIPOSA 試験における週 1 回の再評価の実施状況は不明であるものの、MARIPOSA 試験では最終的に治験担当医師の判断で対応することが許容されていたことから、週 1 回の再評価は設定しないこととした。 • これまでに実施された臨床試験の結果を踏まえ保守的に、2 週間以内に Grade 2 以下に回復しない場合には Ami 及び Laz の投与を中止する設定とした。
Grade 2 のその他*の副作用	MARIPOSA 試験では、Grade 2 のその他の副作用が発現した際には投与を継続又は Ami 若しくは Laz の休薬若しくは減量を考慮し[87)]、休薬期間が 28 日未満の場合には当該副作用発現時の用量又は減量して投与を再開する旨が設定されていた。しかしながら、有害事象の種類によって管理方法が異なること等から、Grade 2 のその他の副作用が発現した際の減量・休薬・中止等の目安は設定しないこととした。
Grade 3 又は 4 のその他*の副作用	MARIPOSA 試験では、Grade 3 又は 4 のその他の副作用が発現した際の Ami 及び Laz の投与中止に関する設定はなかった。しかしながら、保守的に、28 日以内に回復しない場合は Ami 及び Laz の投与中止を検討する設定とした。

*：infusion reaction、ILD、静脈血栓塞栓症（Ami/Laz 投与時）及び皮膚障害又は爪障害以外

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下表の点以外について、上記の申請者の説明を概ね了承した。

全般（Ami 及び Laz）	Ami に関する処置については Ami の添付文書、Laz に関する処置については Laz の添付文書に、それぞれ記載することが適切と判断した。
静脈血栓塞栓症（Ami 及び Laz）	MARIPOSA 試験では、Ami/Laz 投与により発現した静脈血栓塞栓症に対する抗凝固薬による治療中に静脈血栓塞栓症が再発した場合には Ami 及び Laz の投与を中止する旨が設定されていたことを考慮すると、上記の事象が認められた場合には Ami だけでなく Laz の投与も中止する旨を記載した上で、医師の判断により同じ用量で Laz の投与を継続することもできる旨を設定することが適切と判断した。
Grade 1 の皮膚障害又は爪障害（Ami 及び Laz）	MARIPOSA 試験では、Grade 1 の皮膚障害又は爪障害が発現した場合には 2 週後に再評価する旨が設定されていた。しかしながら、Ami/Laz 投与に際して、Ami は少なくとも 2 週間ごとに来院して投与する必要があること及び MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群において上記の再評価に基づき Laz の処置を行った患者は限られていたことを考慮すると、減量・休薬・中止等の目安として設定する必要性は乏しいと判断した。
Grade 2 の皮膚障害又は爪障害（Ami 及び Laz）	MARIPOSA 試験において、Grade 2 の皮膚障害又は爪障害により Ami 又は Laz を減量した患者が一定数認められていることを考慮すると、MARIPOSA 試験における設定に基づき、Ami/Laz 投与時に上記の事象が認められた場合には、Ami 又は Laz の減量を検討する旨を設定することが適切と判断した。

87) 発現した副作用について、Laz との因果関係が強く疑われる場合には Laz の減量を考慮することとされた。

Grade 3 の 皮膚障害又は爪障害 （Ami 及び Laz）	MARIPOSA 試験において、Grade 3 の皮膚障害又は爪障害が発現した患者における週 1 回の再評価の実施状況は不明であることを考慮すると、MARIPOSA 試験における設定に基づき、Ami/Laz 投与時に上記の事象が認められた場合には、Ami 及び Laz を休薬し、週 1 回の観察を行う旨を設定することが適切と判断した。また、MARIPOSA 試験において、Grade 3 の皮膚障害又は爪障害により Ami 及び Laz のいずれか又は両方を減量した患者が一定数認められていることを考慮すると、減量を検討した上で投与を再開する旨を設定することが適切と判断した。
Grade 4 の皮膚障害又は爪障害 及び重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害 （Ami 及び Laz）	MARIPOSA 試験では、Grade 4 及び重度の皮膚障害又は爪障害が発現した場合に、週 1 回の再評価を行う旨は設定されていなかった。また、Ami を中止及び Laz を休薬し、Grade 2 以下に回復した場合に Laz を同一用量又は減量して再開する旨が設定されていた。 しかしながら、下記の点を考慮すると、Grade 4 の皮膚障害又は爪障害について、Grade 3 の場合と同様の内容を設定することが適切と判断した。 • MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群及び Laz 群において、Grade 4 の皮膚障害又は爪障害は認められなかったものの、Grade 3 の皮膚障害又は爪障害が発現した患者において Ami 及び Laz のいずれか又は両方を減量した患者が一定数認められていること • Ami/Laz 投与により Grade 4 の皮膚障害又は爪障害が発現した場合には、Ami の投与は中止されること • MARIPOSA 試験の Laz 群において、死亡に至った皮膚障害及び重篤な皮膚障害は認められなかったこと また、MARIPOSA 試験の Ami/Laz 群及び Laz 群において、重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害は認められなかったものの、重篤性を考慮し、当該事象が発現した場合には Laz の投与も中止する旨を設定することが適切と判断した。
Grade 2 の その他*の副作用 （Ami 及び Laz）	MARIPOSA 試験において、Grade 2 のその他の副作用により Ami 又は Laz を休薬又は減量した患者、及び休薬期間が 28 日未満で Ami 又は Laz を減量して投与再開した患者が一定数認められていることを考慮すると、MARIPOSA 試験における設定と同様の内容を設定することが適切と判断した。
Grade 4 の その他*の副作用 （Laz）	MARIPOSA 試験において Grade 4 のその他の副作用により Laz の投与を中止した患者が一定数認められていることに加えて、Laz の休薬後に Laz の投与を再開した患者において認められた Grade 4 のその他の副作用は主に臨床検査値異常であったことを考慮すると、上記の事象が認められた場合には原則として投与を中止する旨を記載した上で、休薬後に再開する場合の目安を設定することが適切と判断した。

*：infusion reaction、ILD、静脈血栓塞栓症（Ami/Laz 投与時）及び皮膚障害又は爪の障害以外

以上より、用法・用量に関連する注意の項における Ami 及び Laz の減量・休薬・中止等の目安について、それぞれ下記のように設定することが適切と判断した。

＜Ami＞（既承認の内容に下線部追記）

- Ami 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 Ami を減量、中断、休薬又は中止すること。

副作用発現時に Ami 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 Ami 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。

ILD

診断	処置
疑い	休薬する。
確定	投与を中止する。

静脈血栓塞栓症（Laz との併用時）

状況	処置
臨床的に不安定な事象が発現した場合（例：呼吸不全、心機能障害）	発現した事象が臨床的に安定するまで休薬する。
抗凝固剤による治療中に静脈血栓塞栓症が再発した場合	投与を中止する。

皮膚障害又は爪障害

重症度*	処置
Grade 1	2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。
Grade 2	• Lazとの併用時は、減量を検討する。 • 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し、減量して投与を再開する。 • Lazとの併用時は休薬し、週1回の観察を行う。2週間以内にGrade 2以下に回復した場合には減量を検討した上で投与を再開し、2週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は投与を中止する。
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 週間より後に改善した場合、減量して投与を再開することを検討する。 • Laz との併用時は、休薬又は減量を検討する。28 日以内に改善した場合は同じ用量又は減量して投与を再開することを検討し、28 日より後に改善した場合は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 v5.0 に準じる。

＜Laz＞

- Laz 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 Laz を減量、休薬又は中止すること。

副作用発現時に Laz を減量する場合の投与量

減量段階	1 段階減量	2 段階減量	3 段階減量
投与量	160 mg/日	80 mg/日	中止

副作用発現時の処置

ILD

診断	処置
疑い	休薬する。
確定	投与を中止する。

静脈血栓塞栓症（Ami との併用時）

状況	処置
臨床的に不安定な事象が発現した場合（例：呼吸不全、心機能障害）	発現した事象が臨床的に安定するまで休薬する。
抗凝固剤による治療中に静脈血栓塞栓症が再発した場合	投与を中止する。ただし、医師の判断により、同じ用量で投与を継続することもできる。

皮膚障害又は爪障害

重症度[*1]	処置
Grade 2	• 減量[*2]を検討する。 • 2週間後に観察を行う。
Grade 3	休薬し、週1回の観察を行う。2週間以内にGrade 2以下に回復した場合は減量[*2]を検討した上で投与を再開し、2週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は投与を中止する。
Grade 4	休薬し、週1回の観察を行う。2週間以内にGrade 2以下に回復した場合は減量を検討した上で投与を再開し、2週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は投与を中止する。
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[*1]	処置
Grade 2	• 休薬又は減量を検討する。 • 28 日以内に改善した場合は同一の用量又は減量して投与を再開することを検討し、28 日より後に改善した場合は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。 • 4週間以内に回復した場合は減量して投与を再開[*3]することを検討し、4週間以内に回復しない場合は投与の中止を検討する。
Grade 4	• 原則として投与を中止する。 • 投与を中止しない場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。4週間以内に回復した場合は減量して投与を再開[*3]し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。

*1：Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる、*2：Laz との因果関係が強く疑われない場合は Ami を先に減量する、*3：Laz との因果関係が強く疑われない場合は Laz を再開した後に Ami を減量して投与を再開する

7.R.6　RMP（案）について

Ami 及び Laz は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定される。

機構は、「7.R.3　安全性について」の項における検討等を踏まえ、現時点における Ami 及び Laz の RMP（案）について、それぞれ表 79 及び表 80 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 79　Ami の RMP（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（Laz 併用時）	• 静脈血栓塞栓症（Laz 併用時を除く） • 動脈血栓塞栓症（Laz 併用時） • 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		

下線：本一変申請において追加する事項

表 80　Laz の RMP（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
• ILD • 静脈血栓塞栓症（Ami 併用時） • 肝機能障害 • 重度の下痢 • 重度の皮膚障害 • 心不全	• 静脈血栓塞栓症（Ami 併用時を除く） • 動脈血栓塞栓症（Ami 併用時） • 角膜障害 • 重度の肝機能障害患者への使用 • 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

7.R.7　製造販売後の検討事項について

申請者は、本申請に係る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。

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する Ami/Laz 投与に際しては静脈血栓塞栓症の発現に注意が必要であり（7.R.3.4 参照）、Ami/Laz 投与による静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした抗凝固薬の投与が推奨されると考える（7.R.5.2 参照）。しかしながら、MARIPOSA 試験において上記の目的で抗凝固薬が投与された患者は限られていたことを考慮し、静脈血栓塞栓症を本調査の安全性検討事項として設定し、製造販売後の使用実態下における抗凝固薬の投与の有無別の静脈血栓塞栓症の発現状況等について検討することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

目標症例数及び観察期間については、MARIPOSA 試験における静脈血栓塞栓症の発現割合及び発現時期を考慮し、それぞれ 100 例及び 1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、Ami/Laz 投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.3 参照）に関する医療現場への情報提供、Ami/Laz 投与に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策が確実に実施されることを前提とすれば、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと判断した。

- Ami/Laz 投与の臨床試験成績から、Ami/Laz 投与の安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること
- Ami/Laz 投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.3 参照）について、Ami 及び Laz と同様に EGFR を標的とする既存の薬剤又は Ami と同様に MET を標的とする既存の薬剤と比較して、投与時に注意すべき有害事象の種類に明確な差異は認められていないこと

- 既存の EGFR-TKI について製造販売後の一定の使用実績がある[88] こと

ただし、Ami/Laz 投与の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第 I 相試験（EDI1001 試験）

7.3.1.1 Ami/Laz コホートのパート 1

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、Ami 700/1,050 mg 群[89] 及び Ami 1,050/1,400 mg 群[90] の全例に認められた。いずれかの群で発現割合が 30%以上の有害事象は表 81 のとおりであった。

88) それぞれ以下の効能・効果で承認されている。
Osi：2016 年 3 月に「EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」、2018 年 8 月に「*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」、2022 年 8 月に「*EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」、ゲフィチニブ：2002 年 7 月に「手術不能又は再発非小細胞肺癌」、2011 年 11 月に「*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」、エルロチニブ：2007 年 10 月に「切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌」、2011 年 7 月に「治癒切除不能な膵癌」、2013 年 6 月に「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌」、アファチニブ：2014 年 1 月に「*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」、ダコミチニブ：2019 年 1 月に「*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」

89) 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

90) 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

表 81　いずれかの群で発現割合が 30%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	Ami 700 mg/1,050 mg 群 11 例		Ami 1,050 mg/1,400 mg 群 52 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	11（100）	7（63.6）	52（100）	27（51.9）
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡様皮膚炎	4（36.4）	0	25（48.1）	3（5.8）
発疹	7（63.6）	1（9.1）	21（40.4）	4（7.7）
そう痒症	4（36.4）	0	19（36.5）	0
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	6（54.5）	0	37（71.2）	3（5.8）
食欲減退	4（36.4）	0	11（21.2）	0
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	8（72.7）	1（9.1）	42（80.8）	2（3.8）
胃腸障害				
口内炎	5（45.5）	0	18（34.6）	0
臨床検査				
ALT 増加	2（18.2）	2（18.2）	27（51.9）	3（5.8）
AST 増加	2（18.2）	1（9.1）	25（48.1）	2（3.8）
神経系障害				
錯感覚	6（54.5）	0	14（26.9）	0
浮動性めまい	4（36.4）	0	9（17.3）	0
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	8（72.7）	1（9.1）	29（55.8）	0

重篤な有害事象は、Ami 700/1,050 mg 群で 5/11 例（45.5%）、Ami 1,050/1,400 mg 群で 19/52 例（36.5%）に認められた。各群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、Ami 700/1,050 mg 群で胸水、呼吸困難、発熱、不整脈、肺炎、関節痛、喉頭の良性新生物及び血栓症各 1 例（9.1%）、Ami 1,050/1,400 mg 群で胸水、肺塞栓症、頭痛及び心嚢液貯留各 2 例（3.8%）であり、うち、Ami 1,050/1,400 mg 群の肺塞栓症及び頭痛各 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、Ami 700/1,050 mg 群で 3/11 例（27.3%）、Ami 1,050/1,400 mg 群で 9/52 例（17.3%）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、Ami 700/1,050 mg 群で錯感覚、呼吸困難及び不整脈各 1 例（9.1%）、Ami 1,050/1,400 mg 群で認められず、Ami 700/1,050 mg 群の錯感覚 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.2　Ami/Laz コホートのパート 2

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は表 82 のとおりであった。

表 82　発現割合が 30%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%） 45 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	45（100）	31（68.9）
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	35（77.8）	0
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡様皮膚炎	24（53.3）	2（4.4）
皮膚乾燥	14（31.1）	0
そう痒症	14（31.1）	0
胃腸障害		
悪心	21（46.7）	0
便秘	14（31.1）	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
末梢性浮腫	17（37.8）	0
疲労	14（31.1）	0
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	23（51.1）	2（4.4）
代謝および栄養障害		
低アルブミン血症	18（40.0）	2（4.4）
臨床検査		
AST 増加	17（37.8）	2（4.4）
ALT 増加	16（35.6）	6（13.3）

重篤な有害事象は 22/45 例（48.9%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 5 例（11.1%）、呼吸困難、胸水、肺塞栓症及び脊髄圧迫各 2 例（4.4%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 15/45 例（33.3%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎 4 例（8.9%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.2　国際共同第Ⅰ／Ⅰb 相試験（NSC1001 試験）

7.3.2.1　国内第Ⅰ相パート

有害事象は 160 mg 群で 3/3 例（100%）、240 mg 群で 5/5 例（100%）、320 mg 群で 3/4 例（75.0%）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 160 mg 群で 3/3 例（100%）、240 mg 群で 5/5 例（100%）、320 mg 群で 2/4 例（50.0%）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 83 のとおりであった。

表 83　いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%）					
	160 mg 群 3 例		240 mg 群 5 例		320 mg 群 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3（100）	1（33.3）	5（100）	0	3（75.0）	1（25.0）
胃腸障害						
下痢	1（33.3）	0	3（60.0）	0	2（50.0）	0
嘔吐	0	0	0	0	2（50.0）	0
神経系障害						
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	2（50.0）	0
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡様皮膚炎	0	0	3（60.0）	0	1（25.0）	0
発疹	0	0	2（40.0）	0	1（25.0）	0
血液およびリンパ系障害						
白血球減少症	0	0	2（40.0）	0	1（25.0）	0
臨床検査						
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	0	0	2（40.0）	0	0	0

重篤な有害事象は、160 mg 群で膝蓋骨骨折 1 例（33.3%）、240 mg 群で認められず、320 mg 群で疲労 1 例（25.0%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2.2　国内第Ⅰb 相パート

有害事象は及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は Ami 1,050 mg 群及び Ami 1,400 mg 群の全例に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 84 のとおりであった。

表 84　いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%）			
	Ami 1,050 mg 群 3 例		Ami 1,400 mg 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3（100）	2（66.7）	3（100）	3（100）
胃腸障害				
下痢	1（33.3）	0	2（66.7）	0
便秘	2（66.7）	0	1（33.3）	0
口内炎	3（100）	1（33.3）	1（33.3）	0
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	2（66.7）	0	3（100）	0
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	2（66.7）	0	3（100）	2（66.7）
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡様皮膚炎	3（100）	1（33.3）	2（66.7）	0
皮膚潰瘍	1（33.3）	0	2（66.7）	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
末梢性浮腫	1（33.3）	0	2（66.7）	0
臨床検査				
ALT 増加	0	0	2（66.7）	1（33.3）
AST 増加	0	0	2（66.7）	0

重篤な有害事象は、Ami 1,050 mg 群で 1 例（33.3%）、Ami 1,400 mg 群で 3 例（100%）に認められた。認められた重篤な有害事象は Ami 1,050 mg 群で痙攣発作及びざ瘡様皮膚炎各 1 例（33.3%）、Ami 1,400 mg

群で憩室炎、脳梗塞、胸水及び末梢血管塞栓症各 1 例（33.3%）であり、うち、Ami 1,050 mg 群のざ瘡様皮膚炎 1 例、Ami 1,400 mg 群の末梢血管塞栓症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、Ami 1,050 mg 群で 2 例（66.7%）、Ami 1,400 mg 群で 2 例（66.7%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は Ami 1,050 mg 群で肺臓炎及び口内炎各 1 例（33.3%）、Ami 1,400 mg 群で胸水及び末梢血管塞栓症各 1 例（33.3%）であり、うち、Ami 1,050 mg 群の肺臓炎及び口内炎各 1 例、Ami 1,400 mg 群の末梢血管塞栓症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2.3 国際共同第Ⅰb 相パートの Ami/Laz コホート A

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 161/162 例（99.4%）に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は表 85 のとおりであった。

表 85 発現割合が 30%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%） 162 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	162（100）	120（74.1）
皮膚および皮下組織障害		
発疹	73（45.1）	4（2.5）
ざ瘡様皮膚炎	56（34.6）	8（4.9）
胃腸障害		
口内炎	64（39.5）	3（1.9）
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	84（51.9）	8（4.9）
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	110（67.9）	15（9.3）
代謝および栄養障害		
低アルブミン血症	76（46.9）	16（9.9）
臨床検査		
ALT 増加	51（31.5）	6（3.7）

重篤な有害事象は 88 例（54.3%）に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、呼吸困難 12 例（7.4%）、肺炎 10 例（6.2%）、肺臓炎、全身健康状態悪化及び注入に伴う反応各 6 例（3.7%）、胸水及び背部痛各 4 例（2.5%）であり、うち、肺臓炎及び注入に伴う反応各 6 例、肺炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 37 例（22.8%）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、注入に伴う反応 7 例（4.3%）であり、うち、注入に伴う反応 7 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験（MARIPOSA 試験）

有害事象は、Ami/Laz 群で 421/421 例（100%）、Osi 群で 425/428 例（99.3%）、Laz 群で 213/213 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、Ami/Laz 群で 414/421 例（98.3%）、Osi 群で 378/428 例（88.3%）、Laz 群で 201/213 例（94.4%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 30%以上の有害事象は表 86 のとおりであった。

表 86　いずれかの群で発現割合が 30%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%）					
	Ami/Laz 群 421 例		Osi 群 428 例		Laz 群 213 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	421（100）	316（75.1）	425（99.3）	183（42.8）	213（100）	97（45.5）
皮膚および皮下組織障害						
発疹	260（61.8）	65（15.4）	131（30.6）	3（0.7）	95（44.6）	4（1.9）
感染症および寄生虫症						
爪囲炎	288（68.4）	46（10.9）	121（28.3）	2（0.5）	61（28.6）	2（0.9）
胃腸障害						
下痢	123（29.2）	9（2.1）	190（44.4）	3（0.7）	68（31.9）	4（1.9）
一般・全身障害および投与部位の状態						
末梢性浮腫	150（35.6）	8（1.9）	24（5.6）	0	24（11.3）	0
代謝および栄養障害						
低アルブミン血症	204（48.5）	22（5.2）	26（6.1）	0	17（8.0）	0
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	265（62.9）	27（6.4）	0	0	0	0
臨床検査						
ALT 増加	152（36.1）	21（5.0）	57（13.3）	8（1.9）	50（23.5）	6（2.8）

重篤な有害事象は、Ami/Laz 群で 205/421 例（48.7%）、Osi 群で 143/428 例（33.4%）、Laz 群で 75/213 例（35.2%）に認められた。各群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、Ami/Laz 群で肺塞栓症 26 例（6.2%）、肺炎 17 例（4.0%）、深部静脈血栓症 12 例（2.9%）、COVID-19 10 例（2.4%）、胸水及び注入に伴う反応各 9 例（2.1%）、Osi 群で肺炎 21 例（4.9%）、胸水 17 例（4.0%）、呼吸困難 11 例（2.6%）、肺塞栓症及び COVID-19 各 10 例（2.3%）、Laz 群で肺塞栓症 8 例（3.8%）、肺炎 7 例（3.3%）であり、うち、Ami/Laz 群の肺塞栓症 17 例、注入に伴う反応 9 例、深部静脈血栓症 4 例、胸水 2 例、肺炎 1 例、Osi 群の胸水 2 例、肺炎及び深部静脈血栓症各 1 例、Laz 群の肺塞栓症 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、Ami/Laz 群で 147/421 例（34.9%）、Osi 群で 58/428 例（13.6%）、Laz 群で 28/213 例（13.1%）に認められた。各群で発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、Ami/Laz 群で注入に伴う反応 19 例（4.5%）、爪囲炎 14 例（3.3%）、発疹 11 例（2.6%）、Osi 群及び Laz 群で認められず、Ami/Laz 群の注入に伴う反応 19 例、爪囲炎 13 例、発疹 11 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（NSC2001 試験）

7.3.4.1　パート A

有害事象は 20 mg 群で 3/3 例（100%）、40 mg 群で 4/7 例（57.1%）、80 mg 群で 6/6 例（100%）、120 mg 群で 6/6 例（100%）、160 mg 群で 5/6 例（83.3%）、240 mg 群で 5/5 例（100%）、320 mg 群で 5/5 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 mg 群で 2//3 例（66.7%）、40 mg 群で 2/7 例（28.6%）、80 mg 群で 4/6 例（66.7%）、120 mg 群で 5/6 例（83.3%）、160 mg 群で 4/6 例（66.7%）、240 mg 群で 5/5 例（100%）、320 mg 群で 4/5 例（80.0%）に認められた。

各群で発現割合が 30%以上の有害事象は、80 mg 群で消化不良、頭痛、咳嗽及び呼吸困難各 2 例（33.3%）、120 mg 群で悪心及び発疹各 3 例（50.0%）、嘔吐、錯感覚、爪囲炎、上気道感染、咳嗽及び関節痛各 2 例（33.3%）、160 mg 群でそう痒症 3 例（50.0%）、消化不良、食欲減退、発疹及び爪の障害各 2 例（33.3%）、240 mg

群で下痢 3 例（60.0%）、上腹部痛、頭痛、錯感覚、そう痒症、ドライアイ、羞明及び筋痙縮各 2 例（40.0%）、320 mg 群で便秘、消化不良、食欲減退、浮動性めまい、肺炎及び発疹各 2 例（40.0%）であった。

重篤な有害事象は、20 mg 群で 1/3 例（33.3%）、40 mg 群で 2/7 例（28.6%）、80 mg 群で 2/6 例（33.3%）、120 mg 群で 4/6 例（66.7%）、320 mg 群で 1/5 例（20.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は 20 mg 群で肺炎 1 例（33.3%）、40 mg 群で背部痛及び胆嚢癌各 1 例（14.3%）、80 mg 群で消化不良、口の感覚鈍麻及び腰部脊柱管狭窄症各 1 例（16.7%）、120 mg 群で肺炎、胃腸炎、発熱及び硬膜下出血各 1 例（16.7%）、320 mg 群で肺炎 1 例（20.0%）であり、うち、80 mg 群の消化不良 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 40 mg 群で 1/7 例（14.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は胆嚢癌 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.4.2　パート B

有害事象は 40 mg 群で 20/20 例（100%）、80 mg 群で 12/14 例（85.7%）、120 mg 群で 19/19 例（100%）、160 mg 群で 16/17 例（94.1%）、240 mg 群で 19/19 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、40 mg 群で 13/20 例（65.0%）、80 mg 群で 9/14 例（64.3%）、120 mg 群で 17/19 例（89.5%）、160 mg 群で 14/17 例（82.4%）、240 mg 群で 17/19 例（89.5%）に認められた。

各群で発現割合が 30%以上の有害事象は、80 mg 群で便秘 6 例（42.9%）、160 mg 群でそう痒症 6 例（35.3%）、240 mg 群でそう痒症及び錯感覚各 9 例（47.4%）、筋痙縮及び食欲減退各 6 例（31.6%）であった。

重篤な有害事象は 40 mg 群で 6/20 例（30.0%）、80 mg 群で 3/14 例（21.4%）、120 mg 群で 4/19 例（21.1%）、160 mg 群で 4/17 例（23.5%）、240 mg 群で 5/19 例（26.3%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 40 mg 群で 2/20 例（10.0%）、80 mg 群で 1/14 例（7.1%）、240 mg 群で 1/19 例（5.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は 40 mg 群で肺臓炎及び肝細胞癌各 1 例（5.0%）、80 mg 群で悪心 1 例（7.1%）、240 mg 群で肺臓炎 1 例（5.3%）であり、うち、40 mg 群の肺臓炎 1 例、80 mg 群の悪心 1 例、240 mg 群の肺臓炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4.3　パート C

有害事象は一次治療患者群で 43/43 例（100%）、二次治療患者群で 52/54 例（96.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は一次治療患者群で 41/43 例（95.3%）、二次治療患者群で 47/54 例（87.0%）に認められた。

各群で発現割合が 30%以上の有害事象は、一次治療患者群で発疹 23 例（53.5%）、そう痒症及び下痢 20 例（46.5%）、錯感覚 15 例（34.9%）、食欲減退 13 例（30.2%）、二次治療患者群で発疹 24 例（44.4%）であった。

重篤な有害事象は一次治療患者群で 15/43 例（34.9%）、二次治療患者群で 14/54 例（25.9%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は一次治療患者群で肺炎及び無力症各 3 例（7.0%）、敗血症、尿路感染及び肺塞栓症各 2 例（4.7%）、二次治療患者群で肺炎 4 例（7.4%）、肺塞栓症 2 例（3.7%）であり、うち、二次治療患者群の肺炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は一次治療患者群で 7/43 例（16.3%）、二次治療患者群で 5/54 例（9.3%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は一次治療患者群で肺塞栓症 2 例（4.7%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.4.4　パート D

有害事象は 240 mg 群及び 320 mg 群の全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 240 mg 群で 15/15 例（100%）、320 mg 群で 11/13 例（84.6%）に認められた。

各群で発現割合が 30%以上の有害事象は、240 mg 群で下痢 6 例（40.0%）、悪心、呼吸困難及び貧血各 5 例（33.3%）、320 mg 群で悪心 8 例（61.5%）、下痢 7 例（53.8%）、呼吸困難 4 例（30.8%）であった。

重篤な有害事象は 240 mg 群で 7/15 例（46.7%）、320 mg 群で 6/13 例（46.2%）に認められた。認められた重篤な有害事象は 240 mg 群で呼吸困難及び疼痛各 2 例（13.3%）、肺塞栓症、脳卒中、腹痛、悪心、嘔吐、無力症、四肢痛、病的骨折及び副腎摘除各 1 例（6.7%）、320 mg 群で気管支炎、COVID-19、上気道感染、肺塞栓症、動悸、悪性新生物進行及び認知障害各 1 例（7.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 240 mg 群で 2/15 例（13.3%）、320 mg 群で 1/13 例（7.7%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は 240 mg 群で無力症及びトロポニン I 増加各 1 例（6.7%）、320 mg 群で COVID-19 1 例（7.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.3.5　海外第Ⅲ相試験（301 試験）

有害事象は、Laz 群で 189/196 例（96.4%）、ゲフィチニブ群で 188/197 例（95.4%）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、Laz 群で 172/196 例（87.8%）、ゲフィチニブ群で 168/197 例（85.3%）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 87 のとおりであった。

表 87　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（%）			
	Laz 群 196 例		ゲフィチニブ群 197 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	189（96.4）	80（40.8）	188（95.4）	84（42.6）
皮膚および皮下組織障害				
発疹	71（36.2）	2（1.0）	72（36.5）	5（2.5）
そう痒症	52（26.5）	1（0.5）	36（18.3）	0
神経系障害				
錯感覚	77（39.3）	5（2.6）	13（6.6）	0
胃腸障害				
下痢	51（26.0）	5（2.6）	77（39.1）	1（0.5）
臨床検査				
ALT 増加	30（15.3）	2（1.0）	59（29.9）	18（9.1）
AST 増加	22（11.2）	1（0.5）	52（26.4）	13（6.6）

重篤な有害事象は Laz 群で 51/196 例（26.0%）、ゲフィチニブ群で 51/197 例（25.9%）に認められた。各群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、Laz 群で肺塞栓症及び肺炎各 8 例（4.1%）、ゲフィチニ

ブ群で急性腎障害 4 例（2.0%）であり、うち、Laz 群の肺塞栓症 1 例、ゲフィチニブ群の急性腎障害 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は Laz 群で 19/196 例（9.7%）に認められ、ゲフィチニブ群で認められなかった。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。

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（CTD5.3.5.1.1）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、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する Ami/Laz 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、Laz の原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。Ami/Laz 投与は *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 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、Ami/Laz 投与による静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした抗凝固薬の投与等については、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 7 年 2 月 14 日

申請品目

①［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 6 年 12 月 6 日 [2)]

②［販　売　名］　ラズクルーズ錠 80 mg、同錠 240 mg
　［一　般　名］　ラゼルチニブメシル酸塩水和物
　［申　請　者］　ヤンセンファーマ株式会社
　［申請年月日］　令和 6 年 4 月 8 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 *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）において、主要評価項目とされた BICR による PFS について、Osi 群に対する Ami/Laz 群の優越性が検証され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと等から、当該患者に対する Ami/Laz 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、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する Ami/Laz 投与時に特に注意を要する有害事象は、Ami 及び Laz についてそれぞれ下表の事象であると判断した。また、機構は、Ami 及び Laz の使用にあたっては下表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、Ami 又は Laz の休薬等の適切な対応がなされる場合には、Ami/Laz 投与は忍容可能と判断した。

Ami	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（「令和 6 年 8 月 14 日付け審査報告書　ライブリバント点滴静注 350 mg」参照）に加えて、動脈血栓塞栓症（Laz 併用時）
Laz	ILD、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症（Ami 併用時）、肝機能障害、重度の下痢、皮膚障害（爪囲炎を含む）、心不全及び角膜障害

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。また、専門委員から、以下の意見が出された。

- MARIPOSA 試験における有害事象の発現状況を踏まえると、Ami/Laz 投与の可否は患者の状態を踏まえて慎重に判断する必要があり、また、Ami/Laz 投与により有害事象が発現した際に迅速かつ適切に対応する必要がある。したがって、Ami/Laz 投与の可否の判断にあたって参考となる情報（MARIPOSA 試験における有害事象の発現状況、MARIPOSA 試験に組み入れられた高齢者において得られた情報、MARIPOSA 試験を踏まえた Ami/Laz 投与が推奨される投与対象等）及び Ami/Laz 投与により有害事象が発現した際に参考となる情報（MARIPOSA 試験において行われた有害事象発現時の対処法等）について、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

以上より、機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、Ami/Laz 投与を行う上で参考となる情報について医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3　臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4　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、Ami 及び Laz の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した。また、機構は、Ami 及び Laz の添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項等を用いて、65 歳以上の患者に対する Ami/Laz 投与は個々の患者の状態を踏まえて慎重に判断する必要がある旨の注意喚起及び MARIPOSA 試験における年齢別の有害事象の発現状況に関する情報提供を行う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
Ami*	• *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 NSCLC • *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	＜*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 NSCLC＞ • Ami 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。 • 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、Ami 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。 • 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。 ＜*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC＞ • Ami 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* 遺伝子変異（エクソン 20 挿入変異を除く）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。
Laz	*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC	• Laz 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。

*：既承認の内容に下線部追加

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。また、機構は、Ami 及び Laz の添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項等において、65 歳以上の患者に対する Ami/Laz 投与に関する注意喚起等を行うように指示し、申請者はこれに従う旨に加えて以下のように回答した。

審査報告（1）の確定以降に得られた MARIPOSA 試験における OS の最終解析（2024 年 12 月 4 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 88 及び図 12 のとおりであった。OS の最終解析（2024 年 12 月 4 日データカットオフ）及び PFS の最終解析（2023 年 8 月 11 日データカットオフ）における年齢別（カットオフ値：65 歳、70 歳、75 歳）の部分集団解析結果はそれぞれ表 89 及び表 90 のとおりであり、65 歳以上の患者では OS 及び PFS のハザード比が 1 を上回ったものの、より年齢が高い 70 歳以上の患者及び 75 歳以上の患者では全体集団における結果と同様の傾向が認められていることを考慮すると、上記の部分集団解析結果は高齢者における Ami/Laz 投与の有効性を否定するものではないと考える。

表 88　OS の最終解析結果（FAS、2024 年 12 月 4 日データカットオフ）

	Ami/Laz 群	Osi 群
例数	429	429
イベント数（%）	173（40.3）	217（50.6）
中央値［95%CI］（カ月）	－［42.94, －］	36.73［33.41, 41.03］
ハザード比［95%CI］*1、2	0.75［0.61, 0.92］	
p 値（両側）*3	0.0048	

－：推定不能、*1：*EGFR* 遺伝子変異型（Ex19del、L858R）、人種（アジア人、非アジア人）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：有意水準に対応した 95.16%CI は［0.61, 0.92］、*3：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）0.0484

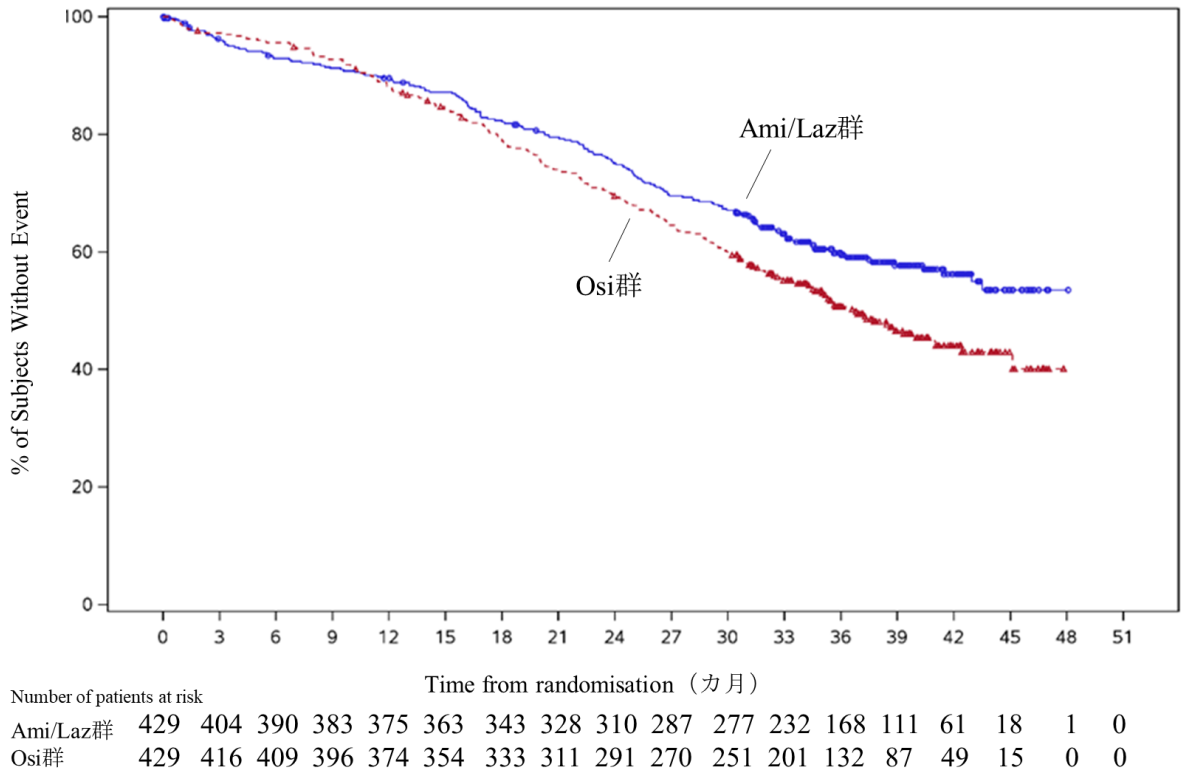

図 12　OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
（FAS、2024 年 12 月 4 日データカットオフ）

表 89　年齢別の OS の最終解析結果（FAS、2024 年 12 月 4 日データカットオフ）

年齢	投与群	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比*［95%CI］
65 歳未満	Ami/Laz 群	235	76（32.3）	－［－，－］	0.53［0.40, 0.70］
	Osi 群	237	123（51.9）	35.61［31.05, 42.41］	
65 歳以上	Ami/Laz 群	194	97（50.0）	35.61［30.42，－］	1.11［0.84, 1.48］
	Osi 群	192	94（49.0）	37.72［34.23，－］	
70 歳未満	Ami/Laz 群	320	125（39.1）	－［42.94，－］	0.72［0.57, 0.91］
	Osi 群	310	156（50.3）	36.73［32.43, 45.11］	
70 歳以上	Ami/Laz 群	109	48（44.0）	43.50［31.21，－］	0.86［0.59, 1.26］
	Osi 群	119	61（51.3）	37.32［29.77，－］	
75 歳未満	Ami/Laz 群	378	147（38.9）	－［42.94，－］	0.75［0.60, 0.93］
	Osi 群	376	185（49.2）	37.22［34.37, 45.11］	
75 歳以上	Ami/Laz 群	51	26（51.0）	37.59［23.85，－］	0.79［0.47, 1.33］
	Osi 群	53	32（60.4）	32.76［23.36, 39.79］	

－：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

表 90　年齢別の PFS の最終解析結果（BICR、FAS、2023 年 8 月 11 日データカットオフ）

年齢	投与群	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比*［95%CI］
65 歳未満	Ami/Laz 群	235	94（40.0）	－［20.47, －］	0.50［0.39, 0.65］
	Osi 群	237	153（64.6）	14.75［12.91, 16.59］	
65 歳以上	Ami/Laz 群	194	98（50.5）	19.12［16.07, 24.05］	1.06［0.80, 1.41］
	Osi 群	192	99（51.6）	20.14［16.59, 23.92］	
70 歳未満	Ami/Laz 群	320	142（44.4）	23.98［18.53, －］	0.67［0.54, 0.83］
	Osi 群	310	186（60.0）	15.87［13.57, 18.43］	
70 歳以上	Ami/Laz 群	109	50（45.9）	20.30［16.62, －］	0.83［0.58, 1.20］
	Osi 群	119	66（55.5）	18.66［16.36, 23.59］	
75 歳未満	Ami/Laz 群	378	165（43.7）	24.05［18.66, －］	0.70［0.57, 0.85］
	Osi 群	376	220（58.5）	16.62［14.78, 18.50］	
75 歳以上	Ami/Laz 群	51	27（52.9）	20.30［16.46, －］	0.77［0.46, 1.30］
	Osi 群	53	32（60.4）	15.90［11.17, 20.40］	

－：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

機構は、申請者の説明を了承した。

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、Ami 及び Laz の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Ami*	＜*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 NSCLC＞ 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 Ami 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 80 kg 未満** 1 サイクル目 1 日目 350 mg 1 サイクル目 2 日目 1,050 mg 1 サイクル目 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 **体重 80 kg 以上** 1 サイクル目 1 日目 350 mg 1 サイクル目 2 日目 1,400 mg 1 サイクル目 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 ＜*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC＞ Laz との併用において、4 週間を 1 サイクルとし、通常、成人には Ami 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。 **80 kg 未満** 1 サイクル目 1 日目 350 mg 1 サイクル目 2 日目 700 mg 1 サイクル目 8 日目、15 日目、22 日目 1,050 mg 2 サイクル目以降 1 日目、15 日目 1,050 mg **80 kg 以上** 1 サイクル目 1 日目 350 mg 1 サイクル目 2 日目 1,050 mg 1 サイクル目 8 日目、15 日目、22 日目 1,400 mg 2 サイクル目以降 1 日目、15 日目 1,400 mg	• 調製後の希釈液を以下の速度で投与すること。 Ami の投与量及び投与速度（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の場合） **体重 80 kg 未満** 1 サイクル目 1 日目 350 mg 50 mL/時 75 mL/時 1 サイクル目 2 日目 1,050 mg 33 mL/時 50 mL/時 1 サイクル目 8 日目 1,400 mg 65 mL/時 1 サイクル目 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 1 サイクル目 2 日目 1,400 mg 25 mL/時 50 mL/時 1 サイクル目 8 日目 1,750 mg 65 mL/時 1 サイクル目 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。 Ami の投与量及び投与速度（Laz との併用の場合） **体重 80 kg 未満** 1 サイクル目 1 日目 350 mg 50 mL/時 75 mL/時 1 サイクル目 2 日目 700 mg 50 mL/時 75 mL/時 1 サイクル目 8 日目 1,050 mg 85 mL/時 1 サイクル目 15 日目、22 日目 1,050 mg 125 mL/時 2 サイクル目以降 1 日目、15 日目 1,050 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 1 サイクル目 2 日目 1,050 mg 35 mL/時 50 mL/時 1 サイクル目 8 日目 1,400 mg 65 mL/時 1 サイクル目 15 日目 1,400 mg 85 mL/時 1 サイクル目 22 日目 1,400 mg 125 mL/時 2 サイクル目以降 1 日目、15 日目 1,400 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。 • Ami 投与による infusion reaction を軽減させるため、Ami 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。 • Laz との併用投与による静脈血栓塞栓症の発症を抑制するため、当該併用投与開始後 4 カ月間は、アピキサバン 1 回 2.5 mg を BID 経口投与すること。 • 副作用発現時における Ami の減量・休薬・中止の目安について（審査報告（1）の「7.R.5.3　減量・休薬・中止等の目安について」の項参照）

Laz	Ami との併用において、通常、成人には Laz として 240 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	• Ami との併用投与による静脈血栓塞栓症の発症を抑制するため、当該併用投与開始後 4 カ月間は、アピキサバン 1 回 2.5 mg を BID 経口投与すること。 • 副作用発現時における Laz の減量・休薬・中止の目安について（審査報告（1）の「7.R.5.3　減量・休薬・中止等の目安について」の項参照）

*：既承認の内容に下線部追加

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　RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6　RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点における Ami 及び Laz の RMP（案）について、それぞれ表 91 及び表 92 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 91　Ami の RMP（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（Laz 併用時）	• 静脈血栓塞栓症（Laz 併用時を除く） • 動脈血栓塞栓症（Laz 併用時） • 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		

下線：本一変申請において追加する事項

表 92　Laz の RMP（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
• ILD • 静脈血栓塞栓症（Ami 併用時） • 肝機能障害 • 重度の下痢 • 重度の皮膚障害 • 心不全	• 静脈血栓塞栓症（Ami 併用時を除く） • 動脈血栓塞栓症（Ami 併用時） • 角膜障害 • 重度の肝機能障害患者への使用 • 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7　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、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はなく、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、Ami/Laz 投与時に特に注意を要する有害事象（審査報告（1）の「7.R.3　安全性について」の項参照）に関する医療現場への情報提供、Ami/Laz 投与に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策を確実に行うことで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における Ami 及び Laz の RMP（案）について、それぞれ表 93 及び表 94 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 93　Ami の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（*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 NSCLC） • 市販直後調査（*EGFR* 遺伝子変異（エクソン 20 挿入変異を除く）陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC） • 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（*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 NSCLC） • 市販直後調査による情報提供（*EGFR* 遺伝子変異（エクソン 20 挿入変異を除く）陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC） • 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

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 94　Laz の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	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

1.6　その他

1.6.1　Ami/Laz 投与の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等について

申請者は、Ami/Laz 投与の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等としてロシュ・ダイアグノスティックス株式会社により一変申請された「コバス EGFR 変異検出キット v2.0」について、腫瘍組織検体を用いた同等性試験において MARIPOSA 試験で用いられた検査法との良好な判定一致率が確認されたこと等に基づき、当該一変申請が承認された場合には、「コバス EGFR 変異検出キット v2.0」を用いて Ami/Laz の投与対象となる患者を選択することが適切と考える旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

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、Ami 及び Laz 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。なお、Ami の再審査期間は残余期間（令和 14 年 9 月 23 日まで）と設定する。Laz 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 年と判断する。

（ライブリバント点滴静注 350 mg）

［効能・効果］（下線部追加）

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

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

［用法・用量］（下線部追加）

＜*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＞

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

＜*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

ラゼルチニブメシル酸塩との併用において、4 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	700 mg
		8 日目、15 日目、22 日目	1,050 mg
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,050 mg
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	350 mg
		2 日目	1,050 mg
		8 日目、15 日目、22 日目	1,400 mg
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,400 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］（下線部追加）

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。
4. ラゼルチニブとの併用投与により、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、静脈血栓塞栓症の既往歴の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等の静脈血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。

［禁　　忌］（変更なし）

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］（下線部追加）

＜*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＞

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。

＜*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

4. 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* 遺伝子変異（エクソン 20 挿入変異を除く）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。
5. 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］（下線部追加、取消線部削除）

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（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の場合）

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。

本剤の投与量及び投与速度（ラゼルチニブとの併用の場合）

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	700 mg	50 mL/時	75 mL/時
	8 日目	1,050 mg	85 mL/時	
	15 日目、22 日目	1,050 mg	125 mL/時	
2 サイクル目以降[注)]	1 日目、15 日目	1,050 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	1,050 mg	35 mL/時	50 mL/時
	8 日目	1,400 mg	65 mL/時	
	15 日目	1,400 mg	85 mL/時	
	22 日目	1,400 mg	125 mL/時	
2 サイクル目以降[注)]	1 日目、15 日目	1,400 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. ラゼルチニブとの併用投与による静脈血栓塞栓症の発現を抑制するため、当該併用投与開始後 4 カ月間は、アピキサバン 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与すること。

~~3~~4. 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。

静脈血栓塞栓症（ラゼルチニブとの併用時）

状況	処置
臨床的に不安定な事象が発現した場合（例:呼吸不全、心機能障害）	発現した事象が臨床的に安定するまで休薬する。
抗凝固剤による治療中に静脈血栓塞栓症が再発した場合	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 2	• ラゼルチニブとの併用時は、減量を検討する。 • 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し、~~する。~~減量して投与を再開する。 • ラゼルチニブとの併用時は休薬し、週1回の観察を行う。2週間以内にGrade 2以下に回復した場合は減量を検討した上で投与を再開し、2週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は投与を中止する。
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 週間より後に改善~~回復~~した場合、減量して投与を再開することを検討する。 • ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28 日以内に改善した場合は同じ用量又は減量して投与を再開することを検討し、28 日より後に改善した場合は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 v5.0~~4.03~~に準じる。

（ラズクルーズ錠 80 mg、同錠 240 mg）

［効能・効果］

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

［用法・用量］

アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはラゼルチニブとして 240 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

［警　　告］

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。
4. アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与により、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、静脈血栓塞栓症の既往歴の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等の静脈血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。

［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. 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. アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与による静脈血栓塞栓症の発症を抑制するため、当該併用投与開始後 4 カ月間は、アピキサバン 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与すること。
2. 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、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

減量段階	1 段階減量	2 段階減量	3 段階減量
投与量	160 mg/日	80 mg/日	中止

副作用発現時の処置

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。

静脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用時）

状況	処置
臨床的に不安定な事象が発現した場合（例：呼吸不全、心機能障害）	発現した事象が臨床的に安定するまで休薬する。
抗凝固薬による治療中に静脈血栓塞栓症が再発した場合	投与を中止する。ただし、医師の判断により、同じ用量で投与を継続することもできる。

皮膚障害又は爪障害

重症度[注1)]	処置
Grade 2	• 減量[注2)]を検討する。 • 2週間後に観察を行う。
Grade 3	休薬し、週1回の観察を行う。2週間以内にGrade 2以下に回復した場合は減量[注2)]を検討した上で投与を再開し、2週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は投与を中止する。
Grade 4	休薬し、週 1 回の観察を行う。2 週間以内に Grade 2 以下に回復した場合は減量を検討した上で投与を再開し、2 週間以内に Grade 2 以下に回復しない場合は投与を中止する。
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[注1)]	処置
Grade 2	• 休薬又は減量を検討する。 • 28 日以内に改善した場合は同一の用量又は減量して投与を再開することを検討し、28 日より後に改善した場合は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。 • 4週間以内に回復した場合は減量して投与を再開[注3)]することを検討し、4週間以内に回復しない場合は投与の中止を検討する。
Grade 4	• 原則として投与を中止する。 • 投与を中止しない場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。4週間以内に回復した場合は減量して投与を再開[注3)]し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。

注 1）Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる、注 2）本剤との因果関係が強く疑われない場合、アミバンタマブ（遺伝子組換え）を先に減量する、注 3）本剤との因果関係が強く疑われない場合、本剤を再開した後にアミバンタマブ（遺伝子組換え）を減量して投与を再開する

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
AKT	protein kinase B	
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
Ami	amivantamab (genetical recombination)	アミバンタマブ（遺伝子組換え）
Ami/Laz		Ami と Laz との併用
ASBT	apical sodium-dependent bile acid transporter	頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター
ASCO ガイドライン	Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Guideline Update	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC_{24h}	AUC from time zero to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
$AUC_{24h, ss}$	AUC from time zero to 24 hours at steady state	定常状態における AUC_{24h}
AUC_{120h}	AUC from time zero to 120 hours	投与 0 時間後から 120 時間後までの AUC
AUC_{168h}	AUC from time zero to 168 hours	投与 0 時間後から 168 時間後までの AUC
AUC_{inf}	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC_{last}	AUC from time zero to the last measureable time	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
AUC_{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BID	bis in die	1 日 2 回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C_{avg}	average concentration	平均濃度
C_{eoi}	serum concentration at the end of infusion	注入終了時の血清中濃度
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
$C_{max, ss}$	maximum concentration at steady state	定常状態における C_{max}
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL_{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス

CL/F	apparent total body clearance	見かけのクリアランス
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
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
^{14}C 標識体		^{14}C 標識した Laz
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EGF	epidermal growth factor	上皮増殖因子
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EGFR-TKI	epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor	EGFR チロシンキナーゼ阻害剤
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
ESMO ガイドライン	Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up	
EU	European Union	欧州連合
Ex19del		*EGFR* 遺伝子のエクソン 19 の欠失変異
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動
GALT	Gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GHS	Globally Harmonized System	世界調和システム
GI_{50}		50%増殖阻害濃度
GST	glutathione *S*-transferase	グルタチオン *S*-転移酵素
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮細胞増殖因子受容体
hERG	human *ether-a-go-go* related gene	ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子
HGF	hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
HTRF	homogeneous time-resolved fluorescence	均一系時間分解蛍光
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）

ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号）
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K_I	concentration causing half-maximaml inactivation	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
k_{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
Laz	lazertinib mesilate hydrate	ラゼルチニブメシル酸塩水和物
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
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
L858R		EGFR の 858 番目のロイシン（L）がアルギニン（R）に置換された変異
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
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
MPE	mean photo effect	
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
MS	mass spectrum	質量スペクトル
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン（がん関連血栓塞栓症）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease	
NCCN ガイドライン（NSCLC）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NIR	near infrared spectrum	近赤外吸収スペクトル
NMP	N-methylpyrrolidone	N－メチルピロリドン
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル

NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
Osi	osimertinib mesylate	オシメルチニブメシル酸塩
$P_{app\ A→B}$	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
PAR	proven acceptable range	立証された許容範囲
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PIF	photo irritation factor	光毒性係数
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
PTP	press through packaging	
QD	quaque die	1 日 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcP	Population-specific heart rate correction for QT	母集団データに基づき心拍数補正した QT 間隔
ΔQTcP		QTcP のベースラインからの変化量
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
RP2D	recommended PhaseII dose	第Ⅱ相パートの推奨用量
RTD	residence time distribution	滞留時間分布
RTRT	real time release testing	リアルタイムリリース試験
SI	stimulation index	皮膚刺激指数
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T790M		EGFR の 790 番目のスレオニン（T）がメチオニン（M）に置換された変異
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV	ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
V_2/F	apparent central compartment volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積

V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
アファチニブ		アファチニブマレイン酸塩
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
エルロチニブ		エルロチニブ塩酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		肺癌診療ガイドライン　日本肺癌学会編
101 試験		YH25448-101 試験
301 試験		YH25448-301 試験
EDI1001 試験		61186372EDI1001 試験
MARIPOSA 試験		73841937NSC3003 試験
NSC1001 試験		73841937NSC1001 試験
NSC1002 試験		73841937NSC1002 試験
NSC1003 試験		73841937NSC1003 試験
NSC1004 試験		73841937NSC1004 試験
NSC1006 試験		73841937NSC1006 試験
NSC1007 試験		73841937NSC1007 試験
NSC1008 試験		73841937NSC1008 試験
NSC1009 試験		73841937NSC1009 試験
NSC2001 試験		YH25448-201 試験
PAPILLON 試験		61186372NSC3001 試験
PALOMA-3 試験		61186372NSC3004 試験
承認申請		製造販売承認申請
メトホルミン		メトホルミン塩酸塩
ロスバスタチン		ロスバスタチンカルシウム