

審議結果報告書

令和 7 年 8 月 29 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] リブロファズ配合皮下注
[一 般 名] アミバンタマブ（遺伝子組換え）/ボルヒアルロニダーゼ
 アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年10月31日

[審 議 結 果]

令和 7 年 8 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は残余期間（令和 14 年 9 月 23 日まで）、原体のうちボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] リプロファズ配合皮下注
[一 般 名] アミバンタマブ（遺伝子組換え）/ボルヒアルロニダーゼ アルファ（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 10 月 31 日

令和 7 年 8 月 12 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
2	6	B 法： <u>ラゼルチニブメシル 酸塩</u> との併用において	B 法： <u>ラゼルチニブメシル 酸塩水和物</u> との併用において
69	15	B 法： <u>ラゼルチニブメシル 酸塩</u> との併用において	B 法： <u>ラゼルチニブ</u> との併 用において

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和7年8月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] リブロファズ配合皮下注
[一 般 名] アミバンタマブ（遺伝子組換え）/ボルヒアルロニダーゼ アルファ（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10月31日
[剤 形 ・ 含 量] 1バイアル中にアミバンタマブ（遺伝子組換え）1,600 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）20,000 単位を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（2）新医療用配合剤
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び *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有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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。本品目は生物由来製品に該当し、原体のうちボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。なお、原体のうちアミバンタマブ（遺伝子組換え）は劇薬として指定済みである。

なお、静脈血栓塞栓症について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

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

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には A 法、*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・再発の非小細胞肺癌には A 法又は B 法を使用する。

A 法：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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。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	
			アミバンタマブ （遺伝子組換え）	ボルヒアルロニダーゼ アルファ （遺伝子組換え）
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	1,600 mg	20,000 単位
		8 日目、15 日目	2,400 mg	30,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目	2,400 mg	30,000 単位
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	2,240 mg	28,000 単位
		8 日目、15 日目	3,360 mg	42,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目	3,360 mg	42,000 単位

B 法：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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。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	
			アミバンタマブ （遺伝子組換え）	ボルヒアルロニダーゼ アルファ （遺伝子組換え）
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目、8 日目、 15 日目、22 日目	1,600 mg	20,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,600 mg	20,000 単位
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目、8 日目、 15 日目、22 日目	2,240 mg	28,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	2,240 mg	28,000 単位

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 7 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

[販 売 名] リプロファズ配合皮下注
[一 般 名] アミバンタマブ（遺伝子組換え）/ボルヒアルロニダーゼ アルファ（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 10 月 31 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にアミバンタマブ（遺伝子組換え）1,600 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）20,000 単位を含有する注射剤

[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

[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、*EGFR* 遺伝子変異陽性で第三世代 *EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤の投与歴を有する患者

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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。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	
			アミバンタマブ （遺伝子組換え）	ボルヒアルロニダーゼ アルファ （遺伝子組換え）
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	1,600 mg	20,000 単位
		8 日目、15 日目	2,400 mg	30,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目	2,400 mg	30,000 単位
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	2,240 mg	28,000 単位
		8 日目、15 日目	3,360 mg	42,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目	3,360 mg	42,000 単位

2. 未治療の *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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。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	
			アミバンタマブ (遺伝子組換え)	ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目、8 日目、 15 日目、22 日目	1,600 mg	20,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,600 mg	20,000 単位
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目、8 日目、 15 日目、22 日目	2,240 mg	28,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	2,240 mg	28,000 単位

[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	4
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	6
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	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
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	7
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	16
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	63
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	63

[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-SC 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 Ami と米国 Halozyme Therapeutics 社により創製された rHuPH20 を含有する配合剤である。Ami は、ヒト EGFR 及び MET に対する抗原結合部位を有する遺伝子組換えタンパク (二重特異性抗体) である。また、rHuPH20 は、結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解する酵素であり、rHuPH20 を配合することで、大容量の薬剤を短時間で投与することが可能となり、薬剤を点滴静注した際と比較して、投与時間の短縮による患者負担の軽減等が期待できると考えられている。Ami-SC は、rHuPH20 によりヒアルロン酸が加水分解され、皮下組織における浸透性が増加することで (J Control Release 2006; 114: 230-41 等)、拡散吸収された Ami が 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。

なお、本邦において、Ami-IV は、「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、2024 年 9 月に Ami-IV/CP 投与の用法・用量にて、また、「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」を効能・効果として、2025 年 3 月に Ami-IV/Laz 投与の用法・用量、2025 年 5 月に Ami-IV/CP 投与の用法・用量にて承認されている。また、rHuPH20 は [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 承認されている。

1.2 開発の経緯等

Ami-SC の臨床開発として、申請者により、Osi 及び白金系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪した EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PALOMA-3 試験) 及び EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者等を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (PALOMA-2 試験) が、それぞれ 2022 年 8 月及び 2022 年 11 月から実施された。

米国及び EU では、それぞれ 2024 年 6 月及び 2024 年 5 月に、PALOMA-3 試験及び PALOMA-2 試験を主要な試験成績として、以下①～④の承認申請が行われた。米国では①～④について現在審査中であり、EU では②及び③は 2025 年 4 月に承認され、①及び④は現在審査中である。

- ① EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する Ami-SC/CP 投与
- ② 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後に増悪した EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する Ami-SC 投与
- ③ 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-SC/Laz 投与
- ④ EGFR-TKI による治療後に増悪した EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する Ami-SC/CP 投与

なお、2025 年 5 月時点において、Ami-SC は NSCLC に係る効能・効果にて、2 の国又は地域にて承認されている。

本邦においては、PALOMA-3 試験及び PALOMA-2 試験への患者登録が、それぞれ 2022 年 10 月及び 2023 年 9 月から開始された。

今般、PALOMA-3 試験及び PALOMA-2 試験を主要な試験成績として、以下の承認申請が行われた。

- EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する Ami-SC/CP 投与
- 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-SC/Laz 投与
- EGFR-TKI による治療後に増悪した EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する Ami-SC/CP 投与

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 Ami

Ami-SC の製造に使用する Ami は、既承認の Ami-IV に用いられている原薬と、処方、製造所、製造方法、規格及び試験方法並びに貯蔵方法が異なる。

Ami-SC の製造に使用する Ami の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の Ami の同等性／同質性が確認されている。なお、[REDACTED] 試験では、変更前の製法及び変更後の製法（申請製法）の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

規格及び試験方法について、既承認の Ami-IV に用いられている原薬の規格及び試験方法から [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]（[REDACTED]、[REDACTED]）、[REDACTED]）、[REDACTED]（[REDACTED]）及び [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]）、[REDACTED]（[REDACTED]）の規格値が変更されている。

貯蔵方法について、申請製法で製造した原薬の長期保存試験成績に基づき、ポリカーボネート製容器及びポリプロピレン製スクリュウキャップを用いて、[REDACTED]～[REDACTED]℃で保存するとき、[REDACTED]カ月とされた。

2.1.2 rHuPH20

Ami-SC の製造に使用する rHuPH20 は、既承認の [REDACTED]。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（25 mL）に、内容液量 10 mL あたり Ami 1,600 mg 及び rHuPH20 20,000 単位を含有する注射剤である。製剤には、精製白糖、酢酸ナトリウム水和物、L-メチオニン、ポリソルベート 80、氷酢酸、エデト酸ナトリウム水和物及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、融解、薬液調製（予備ろ過・プール・混合）、無菌ろ過、充填・試験、二次包装及び試験・保管工程からなる。重要工程は、[REDACTED]（[REDACTED]・[REDACTED]・[REDACTED]）、[REDACTED]及び [REDACTED]工程とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。なお、[REDACTED]試験では申請製法以前の製法（申請前製法）で製造さ

れた製剤が、試験では申請前製法で製造された製剤及び申請製法で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ドットプロット及び沈殿反応）、浸透圧、pH、純度試験（濁度、CE-SDS（非還元及び還元）及び SEC）、翻訳後修飾（ペプチドマップ）、電荷不均一性（キャピラリー等電点電気泳動）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、ポリソルベート 80 含量、生物活性（EGFR ADCC 活性、MET 結合活性及び rHuPH20 活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 1 のとおりである。

表 1 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	5±3℃	■カ月*	ガラスバイアル 及びブチルゴム栓
加速試験	申請製法	3	25±2℃	■カ月	
苛酷試験	申請製法	3	40±2℃	■カ月	
光安定性	申請前製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

*：カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、キャピラリー等電点電気泳動における、SEC における及び翻訳後修飾（ペプチドマップ）におけるの増加傾向並びにキャピラリー等電点電気泳動における、活性、SEC における及び CE-SDS（非還元）におけるの減少傾向が認められた。

加速試験では、キャピラリー等電点電気泳動における及びの増加、SEC におけるの増加傾向、キャピラリー等電点電気泳動における、活性、SEC の及び CE-SDS（非還元）のの減少、活性並びに CE-SDS（還元）の（及び）の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験と同様の変化が認められたほか、結合活性の減少が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びブチルゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、18 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された。

・ CQA の特定：

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

原薬の CQA：色、pH、浸透圧、電荷不均一性、添加物濃度（酢酸、精製白糖、メチオニン及び EDTA）、ポリソルベート 80 含量、同一性、タンパク質濃度、MET 結合、EGFR 結合、EGFR

ADCC 活性、トログサイトーシス活性、FcγRI 結合、FcγRIIa 結合、FcγRIIIa 結合、FcRn 結合、純度(単量体)、HMW、LMW、宿主細胞由来 DNA、HCP、プロテイン A、残留ホモ二量体(抗 MET 抗体及び抗 EGFR 抗体)、微生物汚染(バイオバーデン及び無菌)、エンドトキシン、パイロジェン、外來性ウイルス、マイコプラズマ、内在性ウイルス、タンパク質高次構造、酸化体()、
、
及び
、脱アミド体()、異性化体()、配列変化体()、アグリコシル化体、フコシル化体、ガラクトシル化体、
体、ジスルフィド構造及び遊離チオール

製剤特有の COA:採取容量、濁度、不溶性異物、不溶性微粒子及び rHuPH20 (同一性及び生物活性)

- 工程の特性解析：

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

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、原薬（Ami 及び rHuPH20）及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、SC 投与における使用前例量を超える新添加剤である精製白糖が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、製剤に使用する精製白糖は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、精製白糖について、提出された資料に基づき、Ami-SC の使用量における安全性上の問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、Ami 及び rHuPH20 の「非臨床薬理試験に関する資料」は Ami-IV [] 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. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、Ami 及び rHuPH20 の「非臨床薬物動態試験に関する資料」は Ami-IV [REDACTED] 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。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、Ami 及び rHuPH20 の「毒性試験に関する資料」は Ami-IV XXXXXXXXXX 承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本項及び「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」の項に記載した各臨床試験における Ami-SC、Ami-IV、CP、Osi 及び Laz の用法・用量は、表 2 のとおりである。

表 2 PALOMA 試験、PALOMA-2 試験、PALOMA-3 試験、MARIPOSA-2 試験、PAPILLON 試験及び MARIPOSA 試験において用いられた Ami-SC、Ami-IV、CP、Osi 及び Laz の用法・用量

Ami-SC	• PALOMA 試験(コホート 5a)	3 週間を 1 サイクルとして、以下の用法・用量で SC 投与*1 • 80 kg 未満の患者： 第 1 サイクルの第 1、第 8 及び第 15 日目に 2,560 mg、第 2 サイクル以降の第 1 日目に 2,560 mg • 80 kg 以上の患者： 第 1 サイクルの第 1、第 8 及び第 15 日目に 3,360 mg、第 2 サイクル以降の第 1 日目に 3,360 mg
	• PALOMA 試験(コホート 2a 及び 2b)	4 週間を 1 サイクルとして、以下の用法・用量で SC 投与*2 • 80 kg 未満の患者： 第 1 サイクルの第 1、第 8、第 15 及び第 22 日目に 1,050 mg、第 2 サイクル以降は第 1 及び第 15 日目に 1,050 mg • 80 kg 以上の患者： 第 1 サイクルの第 1、第 8、第 15 及び第 22 日目に 1,400 mg、第 2 サイクル以降は第 1 及び第 15 日目に 1,400 mg
	• PALOMA-2 試験(コホート 2、3 及び 3b)	3 週間を 1 サイクルとして、以下の用法・用量で SC 投与*3 • 80 kg 未満の患者： 第 1 サイクルの第 1 日目に 1,600 mg、第 8 及び第 15 日目に 2,400 mg、第 2 サイクル以降の第 1 日目に 2,400 mg • 80 kg 以上の患者： 第 1 サイクルの第 1 日目に 2,240 mg、第 8 及び第 15 日目に 3,360 mg、第 2 サイクル以降の第 1 日目に 3,360 mg
	• PALOMA-3 試験 • PALOMA-2 試験(コホート 1 及び 6) • PALOMA 試験(コホート 3a 及び 4a)	4 週間を 1 サイクルとして、以下の用法・用量で SC 投与*4 • 80 kg 未満の患者： 第 1 サイクルの第 1、第 8、第 15 及び第 22 日目に 1,600 mg、第 2 サイクル以降は第 1 及び第 15 日目に 1,600 mg • 80 kg 以上の患者： 第 1 サイクルの第 1、第 8、第 15 及び第 22 日目に 2,240 mg、第 2 サイクル以降は第 1 及び第 15 日目に 2,240 mg
Ami-IV	• PALOMA 試験(コホート 1a 及び 1b)	4 週間を 1 サイクルとして、以下の用法・用量で SC 投与*5 • 80 kg 未満の患者： 第 1 サイクルの第 1、第 8、第 15 及び第 22 日目に 1,050 mg、第 2 サイクル以降は第 1 及び第 15 日目に 1,050 mg • 80 kg 以上の患者： 第 1 サイクルの第 1、第 8、第 15 及び第 22 日目に 1,400 mg、第 2 サイクル以降は第 1 及び第 15 日目に 1,400 mg
	• MARIPOSA-2 試験 • PAPILLON 試験	3 週間を 1 サイクルとして、以下の用法・用量で IV 投与 • 80 kg 未満の患者： 第 1 サイクルの第 1 日目に 350 mg、第 2 日目に 1,050 mg、第 8 及び第 15 日目に 1,400 mg、第 2 サイクルの第 1 日目に 1,400 mg、第 3 サイクル以降の第 1 日目に 1,750 mg • 80 kg 以上の患者： 第 1 サイクルの第 1 日目に 350 mg、第 2 日目に 1,400 mg、第 8 及び第 15 日目に 1,750 mg、第 2 サイクルの第 1 日目に 1,750 mg、第 3 サイクル以降の第 1 日目に 2,100 mg
	• PALOMA-3 試験 • MARIPOSA 試験	4 週間を 1 サイクルとして、以下の用法・用量で IV 投与 • 80 kg 未満の患者： 第 1 サイクルの第 1 日目に 350 mg、第 2 日目に 700 mg、第 8、第 15 及び第 22 日目に 1,050 mg、第 2 サイクル以降は第 1 及び第 15 日目に 1,050 mg • 80 kg 以上の患者： 第 1 サイクルの第 1 日目に 350 mg、第 2 日目に 1,050 mg、第 8、第 15 及び第 22 日目に 1,400 mg、第 2 サイクル以降は第 1 及び第 15 日目に 1,400 mg
CP		3 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1 日目に CBDCA AUC 5 mg・mL/min 相当量及び PEM 500 mg/m ² を 4 サイクル IV 投与後、各サイクルの第 1 日目に PEM 500 mg/m ² を IV 投与
Osi		Osi 80 mg を QD 経口投与
Laz		Laz 240 mg を QD 経口投与

*1：rHuPH20 として 32,000 U (体重 80kg 未満) 又は 42,000 U (体重 80kg 以上) を含有

*2：rHuPH20 としてコホート 2a では 2,000 U/mL を含有。コホート 2b は rHuPH20 非含有

*3：初回は rHuPH20 として 20,000 U (体重 80kg 未満) 又は 28,000 U (体重 80kg 以上)、2 回目以降は rHuPH20 として 30,000 U (体重 80kg 未満) 又は 42,000 U (体重 80kg 以上) を含有

*4：rHuPH20 として 20,000 U (体重 80kg 未満) 又は 28,000 U (体重 80kg 以上) を含有

*5：rHuPH20 としてコホート 1a では約 110,000 U/mL を含有。コホート 1b は rHuPH20 非含有

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

臨床試験で使用された Ami 及び rHuPH20 の SC 投与製剤として、臨床試験用製剤及び市販予定製剤があり、当該製剤を用いて Ami の PK 等が検討された（表 3）。なお、臨床試験用製剤（160 mg/mL 配合製剤）及び市販予定製剤（160 mg/mL 配合製剤）は製造工程が異なるが処方は同一である。

表 3 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
臨床試験用製剤 (Ami と rHuPH20 の 用時混合製剤)	海外第 I b 相試験 (PALOMA 試験) コホート 1a
臨床試験用製剤* (50 mg/mL 製剤)	海外第 I b 相試験 (PALOMA 試験) コホート 1b
臨床試験用製剤* (160 mg/mL 製剤)	海外第 I b 相試験 (PALOMA 試験) コホート 2b
臨床試験用製剤 (160 mg/mL 配合製剤)	海外第 I b 相試験 (PALOMA 試験) コホート 2a、3a 及び 5a、国際共同第 II 相試験 (PALOMA-2 試験)、国際共同第 III 相試験 (PALOMA-3 試験)
市販予定製剤 (160 mg/mL 配合製剤)	海外第 I b 相試験 (PALOMA 試験) コホート 4a、国際共同第 III 相試験 (PALOMA-3 試験)

*: rHuPH20 を含まない

Ami の分析法に関する資料は Ami-IV の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。ヒト血清中の抗アミバンタマブ抗体及びヒト血漿中の抗 rHuPH20 抗体の検出は、ECL 法により行われた。

申請者は、検体中の Ami が抗アミバンタマブ抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

中国以外の地域で採取された PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験の検体について、抗アミバンタマブ抗体の測定に影響を及ぼさない検体中 Ami 濃度の上限値は 1,000 µg/mL であった。当該 2 試験において抗アミバンタマブ抗体が測定された時点における検体中 Ami 濃度は、すべての検体で 1,000 µg/mL 以下であったことを考慮すると、検体中の Ami が抗アミバンタマブ抗体の測定に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

また、中国で採取された PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験の検体について、抗アミバンタマブ抗体の測定に影響を及ぼさない検体中 Ami 濃度の上限値は 200 µg/mL であった。当該 2 試験において抗アミバンタマブ抗体が測定された時点における検体中 Ami 濃度は、819 検体 (PALOMA-2 試験: 149 検体、PALOMA-3 試験: 670 検体) 中 562 検体 (PALOMA-2 試験: 88 検体、PALOMA-3 試験: 474 検体) で 200 µg/mL 以下であったこと等を考慮すると、抗アミバンタマブ抗体の発現状況を適切に評価することは可能であったと考える。

6.2 臨床薬理試験

癌患者における Ami の PK は、Ami-SC 投与時及び Ami-IV 投与時について検討された。なお、Ami-SC を SC 投与した際の rHuPH20 の全身への曝露は極めて限定的であること（XXXXXXXXXX）から、本申請において癌患者における rHuPH20 の PK は検討されていない。

6.2.1 国際共同試験

6.2.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.2.2.1 : PALOMA-2 試験 コホート 1 及び 6 <2022 年 11 月～実施中 [PK のデータカットオフ日 : 2023 年 11 月 15 日] >)

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 (コホート 1 及び 6 で、それぞれ 68 例及び 57 例、うち PK 解析対象はそれぞれ 68 及び 54 例) を対象に、Ami-SC/Laz 投与時における Ami 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。本試験において、Ami-SC 及び Laz の用法・用量は、表 2 のとおりとされ、血清中 Ami 濃度が検討された。

コホート 1 及び 6 の患者における血清中 Ami 濃度は表 4 のとおりであった。また、コホート 6 の患者における第 4 サイクル第 1 日目の Ami の C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) 及び第 4 サイクルにおける AUC_{D1-D15} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) の平均値±標準偏差は、①80 kg 未満の患者及び②80 kg 以上の患者でそれぞれ① 432 ± 145 及び $123,722\pm37,798$ 並びに② 546 ± 133 及び $132,249\pm35,514$ であった。

Ami-SC 投与開始後に抗アミバンタマブ抗体が評価された 110 例において、抗アミバンタマブ抗体は検出されなかった。また、Ami-SC 投与開始後に抗 rHuPH20 抗体が評価された 117 例のうち、13 例 (11.1%) で抗 rHuPH20 抗体が検出された。

表 4 Ami-SC/Laz 投与時における血清中 Ami 濃度

体重	投与日	コホート 1		コホート 6	
		例数	投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
80 kg 未満	第 1 サイクル第 8 日目	55	125 ± 45.1	36	135 ± 47.9
	第 1 サイクル第 15 日目	51	206 ± 65.3	35	221 ± 62.7
	第 1 サイクル第 22 日目	49	275 ± 90.4	33	300 ± 84.7
	第 2 サイクル第 1 日目	46	327 ± 107	32	362 ± 107
	第 3 サイクル第 1 日目	42	217 ± 79.7	31	236 ± 89.4
	第 4 サイクル第 1 日目	37	218 ± 85.9	29	232 ± 86.3
80 kg 以上	第 1 サイクル第 8 日目	4	102 ± 27.4	11	163 ± 42.6
	第 1 サイクル第 15 日目	5	223 ± 105	10	258 ± 41.6
	第 1 サイクル第 22 日目	4	264 ± 90.7	11	359 ± 41.1
	第 2 サイクル第 1 日目	4	339 ± 83.6	10	407 ± 65.2
	第 3 サイクル第 1 日目	3	196 ± 6.62	10	242 ± 68.2
	第 4 サイクル第 1 日目	1	219	9	246 ± 67.5

平均値±標準偏差 (1 例の場合は個別値)

6.2.1.2 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.2.2.2 : PALOMA-2 試験 コホート 2 及び 3b <2022 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 3 月 6 日] >)

化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 65 例 (コホート 2) 及び Osi 単独投与による治療後に増悪した *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 31 例 (コホート 3b) (PK 解析対象はそれぞれ 60 及び 25 例) を対象に、Ami-SC/CP 投与時における Ami 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。本試験において、Ami-SC 及び CP の用法・用量は表 2 のとおりとされ、血清中 Ami 濃度が検討された。

コホート 2 及び 3b の患者における血清中 Ami 濃度は表 5 のとおりであった。なお、抗アミバンタマブ抗体及び抗 rHuPH20 抗体は評価されなかった。

表 5 Ami-SC/CP 投与時における血清中 Ami 濃度

体重	投与日	コホート 2		コホート 3b	
		例数	投与前濃度 (µg/mL)	例数	投与前濃度 (µg/mL)
80 kg 未満	第 1 サイクル第 8 日目	38	112±31.2	10	117±39.5
	第 1 サイクル第 15 日目	30	299±82.9	5	305±71.7
	第 2 サイクル第 1 日目	19	424±87.7	4	519±65.4
	第 3 サイクル第 1 日目	15	264±139	1	318
	第 5 サイクル第 1 日目	12	196±73.7	0	—
80 kg 以上	第 1 サイクル第 8 日目	7	136±48.3	4	165±39.4
	第 1 サイクル第 15 日目	5	339±66.5	0	—
	第 2 サイクル第 1 日目	4	436±143	0	—
	第 3 サイクル第 1 日目	2	251、434	0	—
	第 5 サイクル第 1 日目	2	190、200	0	—

平均値±標準偏差（1 又は 2 例の場合は個別値）、—：算出せず

6.2.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.1：PALOMA-3 試験＜2022 年 8 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 1 月 3 日〕＞）

Osi 及び白金系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪した *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 416 例（Ami-SC/Laz 群 206 例、Ami-IV/Laz 群 210 例）（PK 解析対象は、Ami-SC/Laz 群 206 例、Ami-IV/Laz 群 208 例）を対象に、Ami-SC/Laz 投与と Ami-IV/Laz 投与時における Ami の PK、有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。本試験において、Ami-SC、Ami-IV 及び Laz の用法・用量は表 2 のとおりとされ、血清中 Ami 濃度が検討された。

Ami の PK パラメータは表 6 のとおりであった。

治験薬投与開始後に抗アミバンタマブ抗体が評価された患者において、抗アミバンタマブ抗体は Ami-SC/Laz 群（175 例）の 1 例（0.6%）で検出され、Ami-IV/Laz 群（182 例）では検出されなかった。また、Ami-SC 投与開始後に抗 rHuPH20 抗体が評価された 193 例のうち、15 例（7.8%）で抗 rHuPH20 抗体が検出された。

表 6 Ami-SC/Laz 又は Ami-IV/Laz 投与時における Ami の PK パラメータ

体重	投与日	投与経路*1	例数	投与前濃度 (µg/mL)	AUC _{D1-D15} (µg·h/mL)
80 kg 未満	第 2 サイクル第 1 日目	SC 投与	142	366±123	142,684±43,842*2
		IV 投与	124	316±103	136,640±33,728*3
	第 4 サイクル第 1 日目	SC 投与	133	225±90.2*4	102,041±30,236*5
		IV 投与	113	164±66.5*6	91,630±23,234*5
80 kg 以上	第 2 サイクル第 1 日目	SC 投与	18	354±89.2	138,501±43,672*7
		IV 投与	19	305±71.3*8	129,081±24,160
	第 4 サイクル第 1 日目	SC 投与	17	215±68.0*9	98,881±27,690*5
		IV 投与	19	150±71.7*10	87,511±20,657*5

平均値±標準偏差、*1：SC は Ami-SC/Laz 群、IV は Ami-IV/Laz 群、*2：125 例、*3：113 例、*4：86 例、*5：PPK 解析（6.2.3 参照）に基づく推定値、*6：84 例、*7：15 例、*8：18 例、*9：12 例、*10：14 例

なお、本試験の主要評価項目とされた、第 2 サイクル第 1 日目における Ami の投与前濃度及び第 2 サイクルにおける AUC_{D1-D15} の結果（Ami-IV/Laz 群に対する Ami-SC/Laz 群の幾何平均値の比）は、7.1.1.1 項に記載する。

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I b 相試験 (CTD5.3.5.2.1 : PALOMA 試験 パート 2<2020 年 11 月～実施中 [PK のデータカットオフ日 : 2024 年 3 月 5 日] >)

進行固形癌患者 107 例 (PK 解析対象は 107 例) を対象に、Ami-SC 投与時における Ami 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。本試験において、Ami-SC の用法・用量は、表 2 のとおりとされ、血清中 Ami 濃度が検討された。

Ami の PK パラメータは表 7 のとおりであった。

治験薬投与開始後に抗アミバンタマブ抗体が評価された 69 例において、抗アミバンタマブ抗体は検出されなかった。また、治験薬投与開始後に抗 rHuPH20 抗体が評価された 71 例のうち、8 例 (11.3%) で抗 rHuPH20 抗体が検出された。

表 7 Ami-SC 単独投与時における Ami の PK パラメータ

体重	投与日	コホート	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} ^{*1} (day)	AUC ^{*2} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
80 kg 未満	第 1 サイクル第 1 日目	2a	6	—	184 $\pm$ 125	70.9 (67.0, 97.1)	19,499 $\pm$ 11,170
		2b	5	—	109 $\pm$ 82.7	99.3 (22.4, 191)	11,460 $\pm$ 7,783
		3a	21	—	183 $\pm$ 82.7	70.2 (46.1, 193)	22,791 $\pm$ 9,620 ^{*3}
		4a	24	—	145 $\pm$ 57.4	70.9 (46.2, 198)	19,567 $\pm$ 7,242 ^{*4}
		5a	24	—	272 $\pm$ 91.2	70.3 (22.3, 192)	34,598 $\pm$ 12,420 ^{*5}
	第 2 サイクル第 1 日目	2a	7	253 $\pm$ 87.5	367 $\pm$ 124	46.6 (22.1, 70.5)	92,566 $\pm$ 38,720
		2b	4	233 $\pm$ 133	335 $\pm$ 165	71.1 (46.7, 335)	69,109 $\pm$ 25,999 ^{*6}
		3a	12	400 $\pm$ 149	648 $\pm$ 195 ^{*7}	48.1 (23.4, 73.8) ^{*7}	164,325 $\pm$ 45,606 ^{*8}
		4a	22	405 $\pm$ 113 ^{*9}	560 $\pm$ 146	68.1 (46.1, 73.3)	153,687 $\pm$ 40,954 ^{*9}
		5a	16	504 $\pm$ 129	924 $\pm$ 265 ^{*10}	70.5 (22.9, 72.2) ^{*10}	313,788 $\pm$ 80,232 ^{*11}
	第 4 サイクル第 1 日目	2a	5	195 $\pm$ 83.1	—	—	—
		2b	2	98.6, 150	—	—	—
		3a	11	384 $\pm$ 140	—	—	—
		4a	13	247 $\pm$ 79.5	—	—	—
		5a	9	257 $\pm$ 150	—	—	—
80 kg 以上	第 1 サイクル第 1 日目	2a	2	—	154, 173	67.8, 165	16,554, 18,776
		2b	3	—	69.3 $\pm$ 33.4	94.5 (91.5, 144)	7,222 $\pm$ 2,929
		3a	4	—	180 $\pm$ 90.6	71.9 (68.9, 73.3)	22,579 $\pm$ 10,737
		4a	11	—	152 $\pm$ 48.2	71.6 (46.9, 196)	20,450 $\pm$ 7,939 ^{*7}
		5a	1	—	247	164	33,076
	第 2 サイクル第 1 日目	2a	1	405	597	44.4	164,903
		2b	1	—	335	69.1	89,871
		3a	3	228, 427 ^{*12}	475 $\pm$ 159	68.9 (68.5, 72.7)	124,920 $\pm$ 39,806
		4a	7	414 $\pm$ 76.7	568 $\pm$ 105	46.8 (45.6, 71.4)	143,809 $\pm$ 28,929 ^{*13}
		5a	1	519	891	70.3	325,051
	第 4 サイクル第 1 日目 ^{*14}	4a	2	88.7, 192	—	—	—

平均値 $\pm$ 標準偏差 (1 又は 2 例の場合は個別値)、— : 算出せず、*1 : 中央値 (最小値, 最大値)、*2 : 第 1 サイクル第 1 日目は AUC_{D1-D8}、第 2 サイクル以降はコホート 5a 以外では AUC_{D1-D15}、コホート 5a では AUC_{D1-D22}、*3 : 18 例、*4 : 23 例、*5 : 22 例、*6 : 3 例、*7 : 10 例、*8 : 8 例、*9 : 21 例、*10 : 15 例、*11 : 14 例、*12 : 2 例、*13 : 5 例、*14 : コホート 2a、2b、3a 及び 5a において、PK 解析対象となる 80 kg 以上の患者は 0 例であった

6.2.3 PPK 解析

Ami-IV の申請時に提出された PPK モデルについて、PALOMA 試験コホートの 2a、3a、4a 及び 5a、PALOMA-2 試験のコホート 1 及び 6、並びに PALOMA-3 試験で得られたデータを用いて更新された。

Ami の PK データ (1,026 例 (IV 投与 620 例、SC 投与 406 例)、21,860 測定時点)¹⁾ 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)。なお、Ami-SC 投与時の Ami の PK は、ラグタイムのある一次吸収過程並びに線形消失過程及びミカエリス・メンテン型の非線形消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL、②V1 及び③V2 に対する共変量として、それぞれ①年齢、体重、アルブミン及び性別、②体重及び性別、並びに③体重を組み込んだ基本モデルを用いて、Ami の (i) CL 並びに (ii) F 及び K_a に対する共変量として、(i) 製剤並びに (ii) BMI、年齢及び製剤が検討された。その結果、Ami の F 及び K_a に対する有意な共変量として、それぞれ BMI 及び年齢が選択された。申請者は、当該解析結果について、BMI 及び年齢が F 及び K_a に及ぼす影響は限定的²⁾であったことから、当該共変量が Ami の PK に臨床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。

6.2.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

PALOMA-3 試験における Ami-SC/Laz 群の結果に基づき、Ami-SC 投与時の Ami の曝露量と安全性との関連が検討された。Ami の曝露量は PPK 解析 (6.2.3 参照) により推定された。なお、Ami-SC 投与時の Ami の曝露量と有効性との関連は検討されていない。

6.2.4.1 曝露量と安全性との関連

Ami の曝露量 (初回投与後の C_{max} 、第 1 サイクルの C_{avg} 、最大 C_{max} 及び最大 C_{trough})³⁾ と全 Grade 及び Grade 3 以上の発疹、並びに全 Grade の infusion reaction⁴⁾、低アルブミン血症、爪囲炎、悪心、便秘、口内炎及び ILD との関連について検討された。その結果、Ami の曝露量 (第 1 サイクルの C_{avg} 、最大 C_{max} 及び最大 C_{trough}) の増加に伴い、低アルブミン血症及び爪囲炎の発現割合が増加する傾向が認められた。一方、Ami の曝露量と検討された他の有害事象との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.5 Ami-SC 投与時における Ami の PK の国内外差

申請者は、PALOMA-2 試験のコホート 2 及び 3b 並びに PALOMA-3 試験の Ami-SC 群において、日本人患者と外国人患者との間で Ami の PK に明確な差異は認められなかったこと (表 8 及び表 9) から、Ami-SC を投与した際の Ami の PK に明確な国内外差はないと考える旨を説明している。

¹⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
年齢: 62.0 (28.0, 87.0) 歳、体重: 60.6 (31.5, 150) kg、アルブミン: 40.0 (22.0, 51.2) g/L、BMI: 23.1 (12.9, 48.8) kg/m²、
性別: 男性 375 例、女性 651 例、製剤: 臨床試験用製剤のみ投与された患者 987 例、市販予定製剤が 1 回以上投与された患者 39 例

²⁾ BMI が PPK 解析に含まれたデータの 5 及び 95%タイル値の患者における F は、それぞれ 73 及び 62%であった。また、年齢が PPK 解析に含まれたデータの 5 及び 95%タイル値の患者における K_a は 0.021 及び 0.015 h⁻¹、 t_{max} は Ami-SC の Q2W で 3.0 及び 3.5 日、Ami-SC の Q3W で 3.3 及び 3.9 日であった。

³⁾ infusion reaction は初回投与後の C_{max} との関連が、その他の有害事象は第 1 サイクルの C_{avg} 、最大 C_{max} 及び最大 C_{trough} との関連が検討された。

⁴⁾ 本検討において、MedDRA PT の「注入に伴う反応」と定義された。

表 8 PALOMA-2 試験のコホート 2 及び 3b における血清中 Ami 濃度

投与日	コホート 2				コホート 3b			
	日本人患者		外国人患者		日本人患者		外国人患者	
	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
第 1 サイクル第 8 日目	5	124 $\pm$ 39.3	40	115 $\pm$ 34.7	3	107 $\pm$ 53.1	11	137 $\pm$ 41.9
第 1 サイクル第 15 日目	3	273 $\pm$ 37.0	32	308 $\pm$ 83.8	1	399	4	282 $\pm$ 56.5
第 2 サイクル第 1 日目	3	359 $\pm$ 73.3	20	436 $\pm$ 95.7	1	592	3	495 $\pm$ 53.6
第 3 サイクル第 1 日目	1	158	16	280 $\pm$ 138	0	—	1	318
第 5 サイクル第 1 日目	2	91.8、162	12	208 $\pm$ 64.8	0	—	0	—

平均値 $\pm$ 標準偏差（1 又は 2 例の場合は個別値）、—：算出せず

表 9 PALOMA-3 試験の Ami-SC 群における Ami の PK パラメータ

投与日	日本人患者			外国人患者		
	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{D1-D15} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{D1-D15} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
第 2 サイクル第 1 日目	21	382 $\pm$ 164	160,345 $\pm$ 63,814 ^{*1}	139	362 $\pm$ 112	139,217 $\pm$ 38,920 ^{*2}
第 4 サイクル第 1 日目	21	251 $\pm$ 108 ^{*3}	112,431 $\pm$ 36,507 ^{*4}	129	219 $\pm$ 83.5 ^{*5}	99,933 $\pm$ 28,452 ^{*4}

平均値 $\pm$ 標準偏差、*1：20 例、*2：120 例、*3：14 例、*4：PPK 解析（6.2.3 参照）に基づく推定値、*5：84 例

6.R 機構における審査の概略

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

6.R.1 Ami-SC 投与時及び Ami-IV 投与時における Ami の PK の差異について

申請者は、Ami-SC 投与時と Ami-IV 投与時との間における Ami の PK の差異について、以下のように説明している。

下記の結果を踏まえると、Ami-SC 投与時における Ami の曝露量は、Ami-IV 投与時と比較して同程度以上であったことから、Ami-SC 投与時においても、Ami-IV 投与時と同様の有効性が期待できると考える。

<Ami-SC の Q2W 投与>

- PALOMA-3 試験において、主要評価項目である Ami の第 2 サイクル第 1 日目の投与前濃度及び第 2 サイクルの AUC_{D1-D15}について、Ami-IV 群に対する Ami-SC 群の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.145 [1.040, 1.261] 及び 1.032 [0.976, 1.090] であり、90%CI の下限値が非劣性マージン (0.80) を上回った (7.1.1.1 参照)。
- PALOMA-2 試験のコホート 1 及び 6 と PALOMA-3 試験の Ami-SC 群との間の Ami の投与前濃度は同程度であり、治療ラインによる明確な PK の差異は認められなかった (6.2.1.1 及び 6.2.1.3 参照)。
- PPK 解析 (6.2.3 参照) により、定常状態における Ami の投与前濃度及び C_{avg} について、Ami-IV 投与に対する Ami-SC 投与の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.42 [1.34, 1.51] 及び 1.12 [1.07, 1.18] と推定された⁵⁾。また、Ami-IV 投与及び Ami-SC 投与における血清中 Ami 濃度推移は図 1 のとおりであった。

⁵⁾ PALOMA-3 試験において PK データが利用可能であった患者の背景データを用いて、Ami-IV は承認用法・用量、Ami-SC は申請用法・用量を投与した際の Ami の PK が推定された。

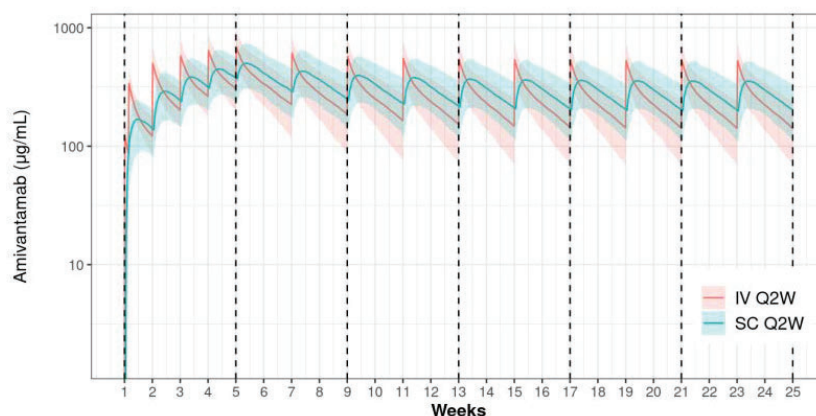


図1 Ami-IV 投与及び Ami-SC 投与における血清中 Ami 濃度推移 (推定値)

<Ami-SC の Q3W 投与>

- PALOMA-2 試験のコホート 2 における第 2 サイクル第 1 日目の Ami の投与前濃度 (80 kg 未満 : $424 \pm 87.7 \mu\text{g/mL}$ 、80 kg 以上 : $436 \pm 143 \mu\text{g/mL}$) は、PAPILLON 試験における第 2 サイクル第 1 日目の Ami の投与前濃度 (80 kg 未満 : $371 \pm 110 \mu\text{g/mL}$ 、80 kg 以上 : $332 \pm 95.3 \mu\text{g/mL}$) を上回った (6.2.1.2 及び「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)。
- PALOMA-2 試験のコホート 3b における第 2 サイクル第 1 日目の Ami の投与前濃度 (80 kg 未満 : $519 \pm 65.4 \mu\text{g/mL}$) は、国際共同第Ⅲ相試験 (MARIPOSA-2 試験) における第 2 サイクル第 1 日目の Ami の投与前濃度 (80 kg 未満 : $386 \pm 85.7 \mu\text{g/mL}$ 、80 kg 以上 : $281 \pm 81.6 \mu\text{g/mL}$) を上回った (6.2.1.2 及び「令和 7 年 4 月 9 日付け審査報告書 ライブリバント点滴静注 350 mg」参照)。
- PPK 解析 (6.2.3 参照) により、定常状態における Ami の投与前濃度及び C_{avg} について、Ami-IV 投与に対する Ami-SC 投与の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.32 [1.23, 1.42] 及び 1.01 [0.96, 1.06] と推定された⁵⁾。また、Ami-IV 投与及び Ami-SC 投与における血清中 Ami 濃度推移は図 2 のとおりであった。

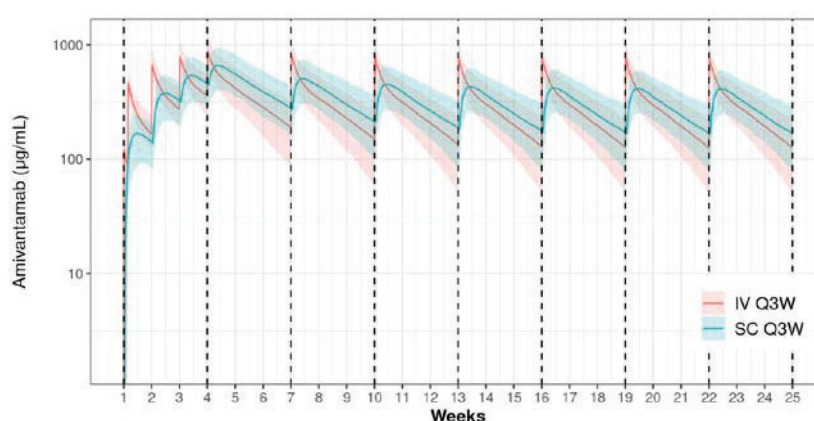


図2 Ami-IV 投与及び Ami-SC 投与における血清中 Ami 濃度推移 (推定値)

機構は、申請者の説明を了承した。なお、Ami-IV と Ami-SC との間における Ami の PK の差異を踏まえた Ami-SC の有効性及び安全性については、7.R.2 及び 7.R.3 の項に記載する。

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及び参考資料として、表 10 に示す試験が提出された。なお、PALOMA-2 試験、PALOMA-3 試験、MARIPOSA-2 試験、MARIPOSA 試験、PALOMA 試験及び PAPILLON 試験において用いられた Ami-SC、Ami-IV、CP、Osi 及び Laz の用法・用量は表 2 のとおりであった。

表 10 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	PALOMA-2 試験	II	切除不能な進行・再発の NSCLC 患者*	①68 ②65 ③31 ④70 ⑤58	①コホート 1 : Ami-SC/Laz ②コホート 2 : Ami-SC/CP ③コホート 3b : Ami-SC/CP ④コホート 3 : Ami-SC/Laz/CP ⑤コホート 6 : Ami-SC/Laz	有効性 安全性 PK
		PALOMA-3 試験	III	Osi 及び白金系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪した EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	418 ①206 ②212	①Ami-SC/Laz ②Ami-IV/Laz	PK 有効性 安全性
		MARIPOSA-2 試験	III	Osi 単独投与による治療後に増悪した EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	657 ①263 ②131 ③263	①Ami-IV/Laz/CP ②Ami-IV/CP ③CP	有効性 安全性
		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行・再発の NSCLC 患者	1,074 ①429 ②429 ③216	①Ami-IV/Laz ②Osi ③Laz	有効性 安全性
	海外	PALOMA 試験	I b	進行固形癌患者	パート 1 : 16 パート 2 : 89	<パート 1>Ami-IV <パート 2>Ami-SC	PK 安全性
参考	国際共同	PAPILLON 試験	III	化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	308 ①153 ②155	①Ami-IV/CP ②CP	有効性 安全性

* : コホート 1 及び 6 : 化学治療歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者、コホート 2 : 化学治療歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者、コホート 3 及び 3b : Osi 単独投与による治療後に増悪した EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者

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「7.2 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「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。なお、提出された試験のうち、MARIPOSA-2 試験、MARIPOSA 試験及び PAPILLON 試験は、Ami-IV の既承認効能・効果に係る承認時に評価済みであること（「令和 7 年 4 月 9 日付け審査報告書 ライブリバント点滴静注 350 mg」、「令和 7 年 2 月 17 日付け審査報告書 ライブリバント点滴静注 350 mg」及び「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）から、記載を省略する。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.1 : PALOMA-3 試験<2022 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 1 月 3 日] >)

Osi 及び白金系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪した⁶⁾ *EGFR* 遺伝子変異陽性⁷⁾ の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 400 例⁸⁾) を対象に、Ami-SC/Laz 投与と Ami-IV/Laz 投与の PK、有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 20 の国又は地域、186 施設で実施された。

本試験において、Ami-SC/Laz 投与及び Ami-IV/Laz 投与で用いる各薬剤の用法・用量は表 2 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投与することとされた⁹⁾。

本試験に登録され、無作為化¹⁰⁾ された 418 例 (Ami-SC/Laz 群 206 例、Ami-IV/Laz 群 212 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-SC/Laz 群 26 例、Ami-IV/Laz 群 30 例)。また、治験薬が投与されなかった 2 例 (Ami-IV/Laz 群 2 例) を除く 416 例 (Ami-SC/Laz 群 206 例、Ami-IV/Laz 群 210 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は Ami-SC/Laz 群 26 例、Ami-IV/Laz 群 30 例)。なお、治験薬が 1 回以上投与され、投与後の評価可能な濃度測定値が 1 つ以上ある 414 例 (Ami-SC/Laz 群 206 例、Ami-IV/Laz 群 208 例) が PK 解析対象集団とされた。このうち、第 1 サイクルに Ami-SC 又は Ami-IV が減量及び投与中断なく投与された 302 例 (Ami-SC/Laz 群 160 例、Ami-IV/Laz 群 142 例) が第 2 サイクル第 1 日目の Ami の投与前濃度の解析対象とされた。また、AUC_{D1-D15} の算出に必要な濃度測定値が得られた 272 例 (Ami-SC/Laz 群 140 例、Ami-IV/Laz 群 132 例) が第 2 サイクルの AUC_{D1-D15} の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、第 2 サイクル第 1 日目における Ami の投与前濃度¹¹⁾ 及び第 2 サイクルにおける AUC_{D1-D15} とされ、Ami-IV/Laz 群に対する Ami-SC/Laz 群の投与前濃度及び AUC_{D1-D15} の幾何平均比の 90%CI の下限値が非劣性マージン (0.80) を上回る場合に、非劣性が示されたと判断することとされた。また、Ami の投与前濃度及び AUC_{D1-D15} のいずれも非劣性が示された場合、副次評価項目である奏効率の非劣性を逐次的に検定することとされた。

⁶⁾ 切除不能な進行・再発の NSCLC に対して、Osi (若しくは各国又は地域で承認されている *EGFR*-TKI) 及び化学療法を受け、当該治療中又は治療後に疾患進行が認められた患者が対象とされた。周術期治療終了後 6 カ月以内に疾患進行が認められた場合には、当該治療を治療歴の 1 つとみなすこととされた。

⁷⁾ 各国又は地域の認定検査機関における腫瘍組織検体又は血液検体を用いた検査により、*EGFR* 遺伝子の活性型変異のうち、Ex19del 又は L858R が確認された患者が対象とされた。

⁸⁾ 主要評価項目とされた第 2 サイクル第 1 日目における Ami の投与前濃度及び AUC_{D1-D15} について、Ami-IV/Laz 群に対する Ami-SC/Laz 群の幾何平均比を 1、幾何平均値の変動係数を 56%と仮定し、非劣性マージンを 0.8、有意水準を片側 5%とした場合に、検出力が 95%を上回る症例数として 400 例が設定された。また、副次評価項目として設定された奏効率について、リスク比における非劣性マージンを 60%、有意水準を片側 2.5%と設定した場合に、当該目標症例数で約 80%の検出力が担保された。

⁹⁾ Ami と Laz との併用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た。

¹⁰⁾ 層別因子はベースラインの脳転移 (あり、なし)、*EGFR* 遺伝子変異型 (Ex19del、L858R)、人種 (アジア人、非アジア人)、直近の治療 (Osi (若しくは各国又は地域で承認されている *EGFR*-TKI)、化学療法) とされた。

¹¹⁾ 投与前濃度の評価時点について、試験開始時は第 4 サイクル第 1 日目とされていたが、当該時点における PK 評価が可能な患者数が想定よりも少なくなると予想されたことから、試験開始後に本邦及び欧州等の一部の国又は地域においては第 2 サイクル第 1 日目に変更された。

Ami-SC/Laz 群及び Ami-IV/Laz 群の第 2 サイクル第 1 日目における Ami の投与前濃度は表 11 のとおりであり、幾何平均比の 90%CI の下限値は非劣性マージン (0.8) を上回った¹²⁾。

表 11 Ami の投与前濃度

	Ami-SC/Laz 群	Ami-IV/Laz 群
例数	160	142
投与前濃度 (µg/mL)	335 (32.7)	293 (31.7)
幾何平均比 [90%CI]	1.145 [1.040, 1.261]	
幾何平均値 (幾何変動係数%)		

また、Ami-SC/Laz 群及び Ami-IV/Laz 群の第 2 サイクルにおける AUC_{D1-D15} は表 12 のとおりであり、幾何平均比の 90%CI の下限値は非劣性マージン (0.8) を上回った。

表 12 Ami の AUC_{D1-D15}

	Ami-SC/Laz 群	Ami-IV/Laz 群
例数	140	132
AUC _{D1-D15} (µg・h/mL)	135,861 (30.7)	131,704 (24.0)
幾何平均比 [90%CI]	1.032 [0.976, 1.090]	
幾何平均値 (幾何変動係数%)		

有効性について、副次評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率の主要解析 (2024 年 1 月 3 日データカットオフ) の結果は、表 13 のとおりであった¹³⁾。なお、リスク差 [95%CI] は -2.45 [-11.34, 6.44] であった。

表 13 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、FAS、2024 年 1 月 3 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	Ami-SC/Laz 群 206 例	Ami-IV/Laz 群 212 例
CR	1 (0.5)	1 (0.5)
PR	61 (29.6)	68 (32.1)
SD	93 (45.1)	81 (38.2)
PD	37 (18.0)	42 (19.8)
NE	14 (6.8)	20 (9.4)
奏効 (CR+PR)	62	69
(奏効率 [95%CI*1] (%))	(30.1 [23.9, 36.9])	(32.5 [26.3, 39.3])
リスク比 [95%CI] *2	0.92 [0.70, 1.23]	

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 非層別解析を用いて算出

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-SC/Laz 群で 23/206 例 (11.2%)、Ami-IV/Laz 群で 37/210 例 (17.6%) に認められた。疾患進行による死亡例 (Ami-SC/Laz 群 16 例、Ami-IV/Laz 群 26 例) を除く患者の死因は、Ami-SC/Laz 群で肺臓炎、肺炎、呼吸不全、突然死、ウイルス性肺炎、呼吸障害及び心停止各 1 例、Ami-IV/Laz 群で肺臓炎 3 例、脳梗塞 2 例、突然死、呼吸不全、急性心筋梗塞、尿路性敗血症、腫瘍出血及び無力症各 1 例であった。このうち、有害事象による

¹²⁾ 第 4 サイクル第 1 日目における Ami の投与前濃度の幾何平均値 (幾何変動係数%) は Ami-SC/Laz 群及び Ami-IV/Laz 群で、それぞれ 206 (39.1) 及び 144 (41.5) µg/mL であり、Ami-IV/Laz 群に対する Ami-SC/Laz 群の投与前濃度の幾何平均比 [90%CI] は 1.427 [1.266, 1.610] であった。

¹³⁾ リスク比について、一部の層の患者数が少ないことから非層別解析にて算出された。Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて算出された層別リスク比 [95%CI] は、0.91 [0.68, 1.21] であった。

死因について、Ami-SC/Laz 群の肺臓炎、呼吸不全、突然死各 1 例、Ami-IV/Laz 群の肺臓炎 3 例、脳梗塞 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-SC/Laz 群 1 例、Ami-IV/Laz 群 3 例に認められた。日本人患者における疾患進行による死亡例（Ami-IV/Laz 群 2 例）を除く患者の死因は、Ami-SC 群で肺臓炎 1 例、Ami-IV/Laz 群で腫瘍出血 1 例であり、Ami-SC/Laz 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。

7.1.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.2.2.1：PALOMA-2 試験コホート 1 及び 6＜2022 年 11 月～実施中 [データカットオフ日：2024 年 1 月 6 日]＞）

化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性¹⁴⁾ の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数：コホート 1 65 例、コホート 6 65 例）を対象に Ami-SC/Laz 投与の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、9 の国又は地域、46 施設で実施された。

本試験において、Ami-SC/Laz 投与で用いる各薬剤の用法・用量は表 2 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¹⁵⁾。

本試験に登録された 126 例（コホート 1：68 例、コホート 6：58 例）のうち、2023 年 7 月 20 日までに割り付けられ、データカットオフ日までにベースライン後の疾患評価を 3 回以上受ける可能性のある 113 例（コホート 1：68 例、コホート 6：45 例）が有効性の解析対象（Full Efficacy Analysis Set）とされた。また、治験薬が投与されなかったコホート 6 の 1 例を除く 125 例が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率は表 14 のとおりであった¹⁶⁾。

表 14 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、Full Efficacy Analysis Set、2024 年 1 月 6 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	コホート 1 68 例	コホート 6 45 例
CR	0	0
PR	46 (67.6)	29 (64.4)
SD	18 (26.5)	16 (35.6)
PD	2 (2.9)	0
NE	2 (2.9)	0
奏効 (CR+PR)	46	29
(奏効率 [95%CI*] (%))	(67.6 [55.2, 78.5])	(64.4 [48.8, 78.1])

* : Clopper-Pearson 法

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、コホート 1 で 1/68 例 (1.5%)、コホート 6 で 1/57 例 (1.8%) に認められた。コホート 1 及び 6 の 1 例の死因はそれぞれ心停止及び敗血症であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

¹⁴⁾ 各国又は地域の認定検査機関における腫瘍組織検体又は血液検体を用いた検査により、*EGFR* 遺伝子の活性型変異のうち、Ex19del 又は L858R が確認された患者が対象とされた。

¹⁵⁾ Ami と Laz との併用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、コホート 1 では推奨され、コホート 6 では必須とされた。

¹⁶⁾ 最新のデータカットオフ時点（2024 年 10 月 24 日）において、コホート 1 及び 6 に登録された症例のうち、それぞれ 68 例及び 67 例が有効性の解析対象集団とされ、奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 72.1 [59.9, 82.3] 及び 67.2 [54.6, 78.2] であった。

7.1.1.3 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.2.2.2 : PALOMA-2 試験コホート 2、3 及び 3b<2022 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 3 月 6 日] >)

以下の患者 (目標症例数 : コホート 2 65 例、コホート 3 65 例、コホート 3b 65 例) を対象に Ami-SC/CP 投与の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 12 の国又は地域、69 施設で実施された。以下、本審査報告書では、コホート 2 及び 3b の結果を記載する。

- コホート 2 : 化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性¹⁷⁾ の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者
- コホート 3 及び 3b : Osi 単独投与による治療後に増悪した¹⁸⁾ EGFR 遺伝子変異陽性¹⁹⁾ の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者

本試験において、Ami-SC/CP 投与で用いる各薬剤の用法・用量は表 2 のとおりとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 96 例 (コホート 2 : 65 例、コホート 3b : 31 例) のうち、2023 年 10 月 30 日までに割り付けられ、データカットオフ日までにベースライン後の疾患評価を 3 回以上受ける可能性のある 24 例 (コホート 2 : 24 例、コホート 3b : 0 例) が有効性の解析対象 (Full Efficacy Analysis Set) とされた (うち、日本人患者はコホート 2 : 2 例)。また、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、日本人患者はコホート 2 : 7 例、コホート 3b : 3 例)。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率は表 15 のとおりであった²⁰⁾。

表 15 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、Full Efficacy Analysis Set、2024 年 3 月 6 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	コホート 2 24 例
CR	0
PR	15 (62.5)
SD	8 (33.3)
PD	0
NE	1 (4.2)
奏効 (CR+PR)	15
(奏効率 [95%CI*] (%))	(62.5 [40.6, 81.2])

* : Clopper-Pearson 法

¹⁷⁾ 各国又は地域の認定検査機関における腫瘍組織検体又は血液検体を用いた検査により、EGFRex20 挿入変異陽性であることが確認された患者が対象とされた。

¹⁸⁾ 切除不能な進行・再発の NSCLC に対する一次治療又は他の EGFR-TKI による一次治療後の二次治療として Osi が単独投与され、投与期間中又は投与終了後に疾患進行が認められた患者が対象とされた。NSCLC に対する周術期治療を受けた場合には、周術期治療の最終投与から 12 カ月以降に再発し、切除不能な進行・再発の NSCLC に対する一次又は二次治療として Osi が単独投与され、投与期間中又は投与終了後に疾患進行が認められた患者が対象とされた。

¹⁹⁾ 各国又は地域の認定検査機関における腫瘍組織検体又は血液検体を用いた検査により、EGFR 遺伝子の活性型変異のうち、Ex19del 又は L858R が確認された患者が組み入れられた。

²⁰⁾ 最新のデータカットオフ時点 (2024 年 10 月 24 日) において、コホート 2 及び 3b に登録された症例のうち、それぞれ 66 例及び 77 例が有効性の解析対象集団とされ、奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 71.2 [58.7, 81.7] 及び 40.3 [29.2, 52.1] であった。

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、コホート 2 で 2/65 例 (3.1%)、コホート 3b で 1/31 例 (3.2%) に認められた。患者の死因は、コホート 2 で遊走性血栓性静脈炎及び気道感染各 1 例、コホート 3b で突然死 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外試験

7.1.2.1 海外第 I b 相試験 (CTD5.3.5.2.1 : PALOMA 試験パート 1 及び 2<2020 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 10 月 30 日] >)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 166 例) を対象に、Ami-IV 又は Ami-SC の SC 投与の安全性、PK 及び有効性を評価することを目的²¹⁾とした非盲検非対照試験が、海外 12 施設で実施された。

本試験において、Ami-IV 又は Ami-SC の用法・用量は表 2 のとおりとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 105 例 (パート 1 : 16 例、パート 2 : 89 例) 全例に Ami-IV 又は Ami-SC が SC 投与され、安全性の解析対象とされた。DLT 評価期間は、パート 1 (コホート 1a、1b) 及びパート 2 (コホート 2a、2b、3a、4a) では第 28 日目まで、パート 2 (コホート 5a) では第 21 日目までとされた。その結果、DLT 評価対象とされた 105 例全例で DLT は認められず、Ami-SC Q2W 投与及び Q3W 投与の RP2D として、PK 及び安全性データに基づき、以下の用法・用量が選択された。

(Ami-SC Q2W 投与)

- 80 kg 未満の患者 :
第 1 サイクルの第 1、第 8、第 15 及び第 22 日目に 1,600mg、第 2 サイクル以降は第 1 及び第 15 日目に 1,600 mg
- 80 kg 以上の患者 :
第 1 サイクルの第 1、第 8、第 15 及び第 22 日目に 2,240mg、第 2 サイクル以降は第 1 及び第 15 日目に 2,240 mg

(Ami-SC Q3W 投与)

- 80 kg 未満の患者 :
第 1 サイクルの第 1 日目に 1,600 mg²²⁾、第 8 及び第 15 日目に 2,400 mg、第 2 サイクル以降は Q3W で 2,400 mg
- 80 kg 以上の患者 :
第 1 サイクルの第 1 日目に 2,240 mg²²⁾、第 8 及び第 15 日目に 3,360 mg、第 2 サイクル以降 Q3W で 3,360 mg

²¹⁾ パート 1 は rHuPH20 含有又は非含有の Ami-IV 50 mg/mL を SC 投与した際の PK、安全性等々を評価することを、パート 2 は rHuPH20 含有又は非含有の Ami-SC 160 mg/mL を SC 投与した際の PK、安全性等々を評価することを目的として実施された。

²²⁾ パート 2 (コホート 5a) において、第 1 サイクル第 1 日目から Ami-SC を 2,560 mg (体重 80 kg 未満) 又は 3,360 mg (体重 80 kg 以上) 投与した結果、infusion reaction (MedDRA PT の「注入に伴う反応」又は「投与に伴う反応」) の発現割合が Q2W 投与と比較して高く (Q2W 投与 : 12.0%、Q3W 投与 : 20.0%)、初回投与時の infusion reaction のリスクの増加が示唆されたことから、infusion reaction を低減するために Ami-SC の Q3W 投与の RP2D における第 1 サイクル第 1 日目の投与量は 1,600 mg (体重 80 kg 未満) 又は 2,240 mg (体重 80 kg 以上) とされた。なお、Q3W 投与の RP2D で Ami-SC が投与された PALOMA-2 試験コホート 2 及び 3b における infusion reaction の発現割合は、それぞれ 7.7 及び 9.7%であった。

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、コホート 1a、1b、2a、2b、3a、4a 及び 5a でそれぞれ 1/8 例 (12.5%)、1/8 例 (12.5%)、1/9 例 (11.1%)、0/8 例 (0%)、5/25 例 (20.0%)、1/22 例 (4.5%) 及び 2/25 例 (8.0%) に認められた。疾患進行による死亡例 (コホート 2a の 1 例、コホート 3a の 3 例及びコホート 5a の 1 例) を除く患者の死因は、コホート 1a で処置後合併症 1 例、コホート 1b で上部消化管出血 1 例、コホート 3a で肺炎 2 例、コホート 4a で低酸素症 1 例、コホート 5a で髄膜転移 1 例であり、いずれも Ami-SC 投与との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、Ami-SC の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、PALOMA-3 試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」の一部改正について」(令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号)等を踏まえ、PALOMA-3 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

また、PALOMA-3 試験と Ami-IV の承認時に評価された主要な臨床試験(MARIPOSA-2 試験、MARIPOSA 試験及び PAPILLON 試験)との間で、対象患者の治療ライン、投与間隔及び併用薬が異なることから、PALOMA-2 試験の結果についても確認し、Ami-IV の既承認効能・効果に対する Ami-SC と Laz 又は CP との併用投与の有効性及び安全性について評価する必要があると判断した。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、以下の対象患者に対する Ami-SC と Laz 又は CP との併用投与の有効性は、Ami-IV と Laz 又は CP との併用投与と同様に期待できると判断した。

- 化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する、Ami と CP との併用投与
- 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 と Laz との併用投与
- Osi 単独投与による治療後に増悪した EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する、Ami と CP との併用投与

7.R.2.1 有効性の評価項目について

申請者は、PALOMA-3 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、Ami-IV 投与時の Ami の曝露量(投与前濃度及び AUC_{D1-D15})に対する Ami-SC 投与時の Ami の曝露量(投与前濃度及び AUC_{D1-D15})の非劣性を評価することにより Ami-SC の有効性を推測可能と考え、PALOMA-3 試験の主要評価項目として第 2 サイクル第 1 日目における Ami の投与前濃度及び第 2 サイクルにおける AUC_{D1-D15}を設定した。また、副次評価項目として治験担当医師判定による奏効率及び PFS を設定した。

- Ami は、EGFR 及び MET へ結合し EGFR 及び MET 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ことから、有効性を得るためには、一定の曝露量を維持し、EGFR 及び MET を介したシグナル伝達を継続的に抑制することが重要と考えること
- Ami-IV 投与の有効性は、化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者、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 患者及び Osi 単独投与による治療後に増悪した *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、time to event に関する評価項目等を指標とした臨床試験において既に示されていること
- Ami-SC 及び Ami-IV は、いずれも腫瘍増殖抑制作用を有する Ami を含有することを考慮すると、Ami-SC 投与時に Ami-IV 投与時と同等以上の曝露量が得られれば、Ami-IV 投与時と同程度以上の有効性が Ami-SC 投与時にも期待できると考えること

①Ami-IV 群に対する Ami-SC 群の投与前濃度及び AUC_{D1-D15} 、並びに②奏効率に関する非劣性の判定基準については、下記の点を考慮し、Ami-IV 群に対する Ami-SC 群の①投与前濃度及び AUC_{D1-D15} の幾何平均比の 90%CI の下限値が 0.8 以上、並びに②奏効率のリスク比の 95%CI の下限値が 0.6 以上を満たすことと設定した。

- ①投与前濃度及び AUC_{D1-D15} について、生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号）において、生物学的同等性の判定基準として、曝露量のパラメータの比の 90%CI が 0.8～1.25 の場合に生物学的に同等とみなせるとされていたこと
- ②奏効率について、PALOMA-3 試験と同様の患者を対象とした国際共同第 I / I b 相試験（CHRYSLIS-2 試験コホート A）において、Ami-IV/Laz 投与で観察された奏効率の 95%CI の下限値は 23%であり、当該下限値の 60%である奏効率 13.8%は、PALOMA-3 試験の対象患者における現在の標準的治療であるドセタキセル等の奏効率（10%未満²³⁾）を上回っていることから、臨床的意義があると考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Ami の投与前濃度及び AUC_{D1-D15} の非劣性の評価に基づき Ami-SC の有効性を推測可能とする申請者の説明、並びに投与前濃度及び AUC_{D1-D15} の非劣性マージンの設定について、一定の理解は可能である。一方、奏効率の評価について、非劣性マージンの設定根拠に用いられた臨床試験は比較試験ではなく、非対照試験の結果に基づき非劣性マージンを設定したことが適切であったとは判断できない。したがって、Ami-SC の有効性については、PALOMA-3 試験における Ami の投与前濃度及び AUC_{D1-D15} の結果に加えて、奏効率のリスク差や time to event に関する結果も踏まえて総合的に評価することが適切と判断した。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

申請者は、Ami-SC の有効性について、以下のように説明している。

PALOMA-3 試験において主要評価項目とされた、第 2 サイクル第 1 日目における Ami の投与前濃度及び第 2 サイクルにおける AUC_{D1-D15} の結果から、Ami-IV/Laz 群に対する Ami-SC/Laz 群の非劣性が示さ

²³⁾ J Clin Oncol 2004; 22: 1589-97

れた (7.1.1.1 参照)。また、副次評価項目とされた奏効率について、Ami-IV/Laz 群に対する Ami-SC/Laz 群の奏効率のリスク比 [95%CI] は、0.92 [0.70, 1.23]²⁴⁾ であった (7.1.1.1 参照)。

副次評価項目の一つとされた PFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線 (2024 年 1 月 3 日データカットオフ) は、それぞれ表 16 及び図 3 のとおりであった。

表 16 PFS の解析結果
(PALOMA-3 試験、RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、FAS、2024 年 1 月 3 日データカットオフ)

	Ami-SC/Laz 群	Ami-IV/Laz 群
例数	206	212
イベント数 (%)	103 (50.0)	116 (54.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	6.11 [4.30, 8.11]	4.30 [4.14, 5.72]
ハザード比 [95%CI] *	0.84 [0.64, 1.10]	

*: ベースラインの脳転移 (あり、なし)、EGFR 遺伝子変異型 (Ex19del, L858R 変異)、人種 (アジア人、非アジア人)、直近の治療 (Osi (若しくは各国又は地域で承認されている EGFR-TK)、化学療法) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

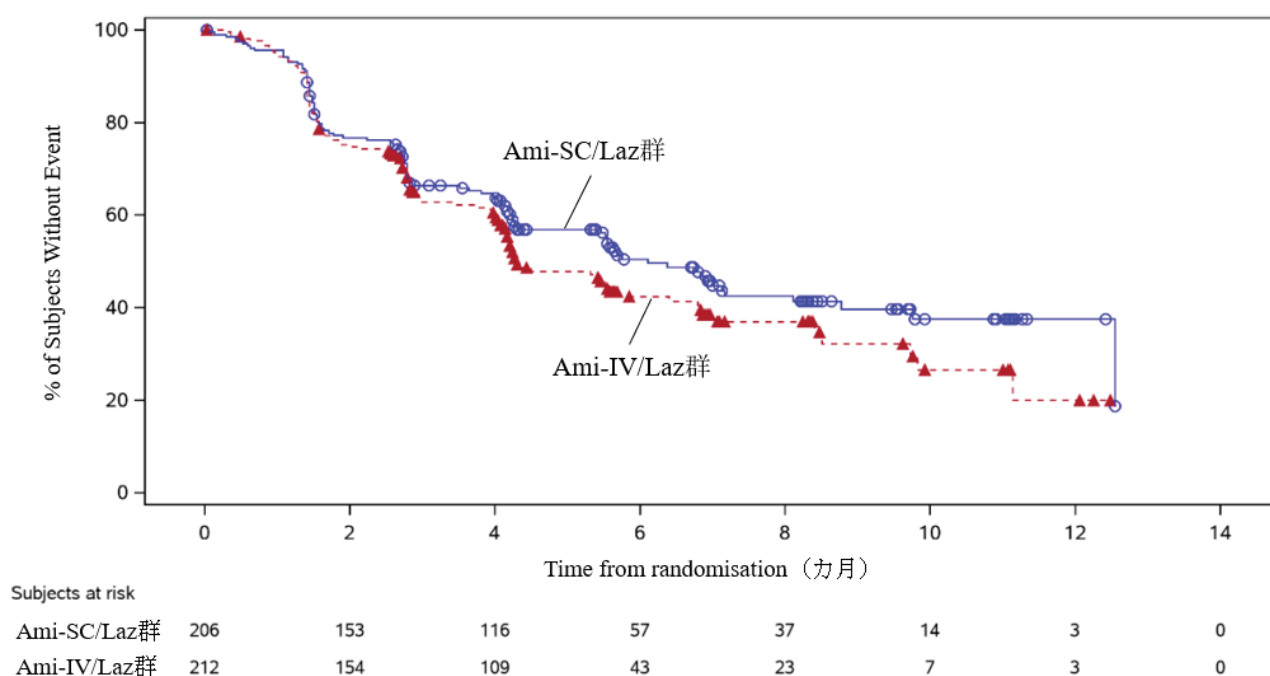


図 3 PFS の Kaplan-Meier 曲線
(PALOMA-3 試験、RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、FAS、2024 年 1 月 3 日データカットオフ)

また、PALOMA-3 試験において探索的評価項目とされた OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線 (2024 年 1 月 3 日データカットオフ) は、それぞれ表 17 及び図 4 のとおりであった。

²⁴⁾ Wilson 法を用いて算出した奏効率の群間差 [95%CI] (%) は、-2.45 [-11.34, 6.44] であった。

表 17 OS の解析結果 (PALOMA-3 試験、FAS、2024 年 1 月 3 日データカットオフ)

	Ami-SC/Laz 群	Ami-IV/Laz 群
例数	206	212
イベント数 (%)	43 (20.9)	62 (29.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.85 [12.85, -]	- [10.18, -]
ハザード比 [95%CI] *1	0.62 [0.42, 0.92]	

—: 推定不能、*1: ベースラインの脳転移 (あり、なし)、EGFR 遺伝子変異型 (Ex19del, L858R)、人種 (アジア人、非アジア人)、直近の治療 (Osi (若しくは各国又は地域で承認されている EGFR-TKI)、化学療法) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

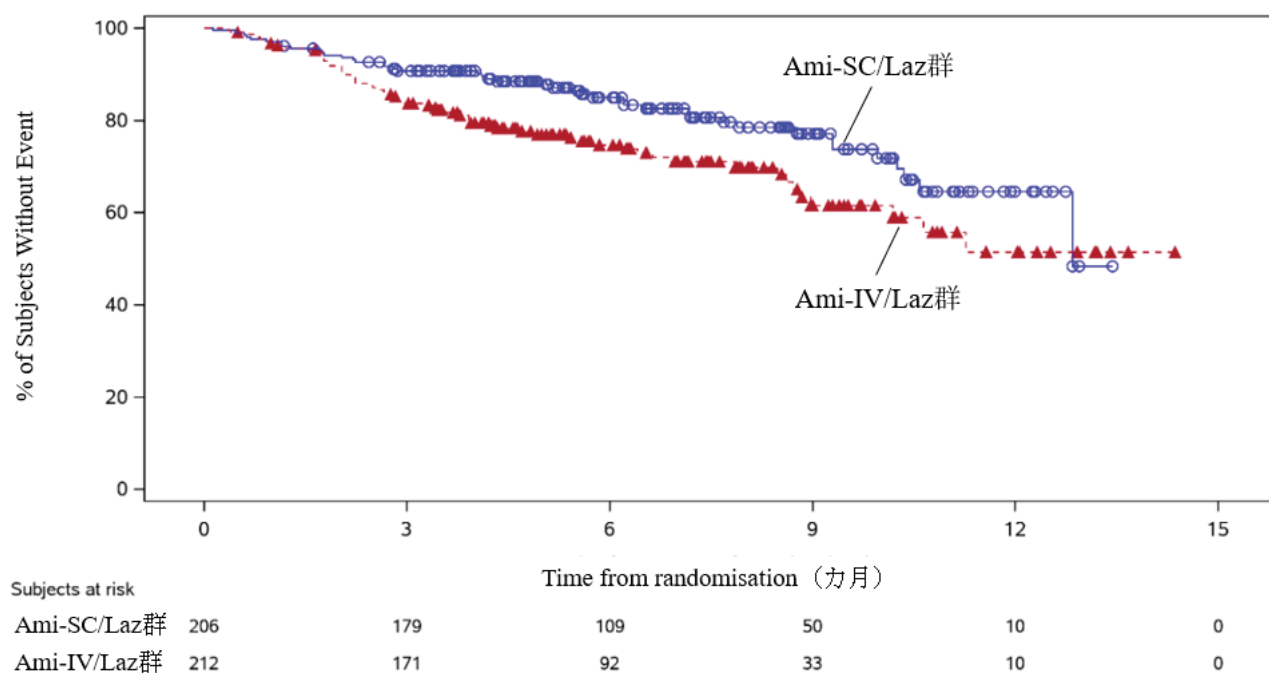


図 4 OS の Kaplan-Meier 曲線
(PALOMA-3 試験、FAS、2024 年 1 月 3 日データカットオフ)

PALOMA-3 試験の日本人集団における奏効率及び PFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 18、表 19 及び図 5 のとおりであった。

表 18 最良総合効果及び奏効率
(PALOMA-3 試験、RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、日本人集団、2024 年 1 月 3 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	Ami-SC/Laz 群 26 例	Ami-IV/Laz 群 30 例
CR	0	0
PR	10 (38.5)	9 (30.0)
SD	13 (50.0)	11 (36.7)
PD	1 (3.8)	6 (20.0)
NE	2 (7.7)	4 (13.3)
奏効 (CR+PR)	10	9
(奏効率 [95%CI*] (%))	(38.5 [20.2, 59.4])	(30.0 [14.7, 49.4])

* : Clopper-Pearson 法

表 19 PFS の解析結果
(PALOMA-3 試験、RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、日本人集団、2024 年 1 月 3 日データカットオフ)

	Ami-SC/Laz 群	Ami-IV/Laz 群
例数	26	30
イベント数 (%)	7 (26.9)	14 (46.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [4.24, —]	4.50 [2.66, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.44 [0.18, 1.10]	

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

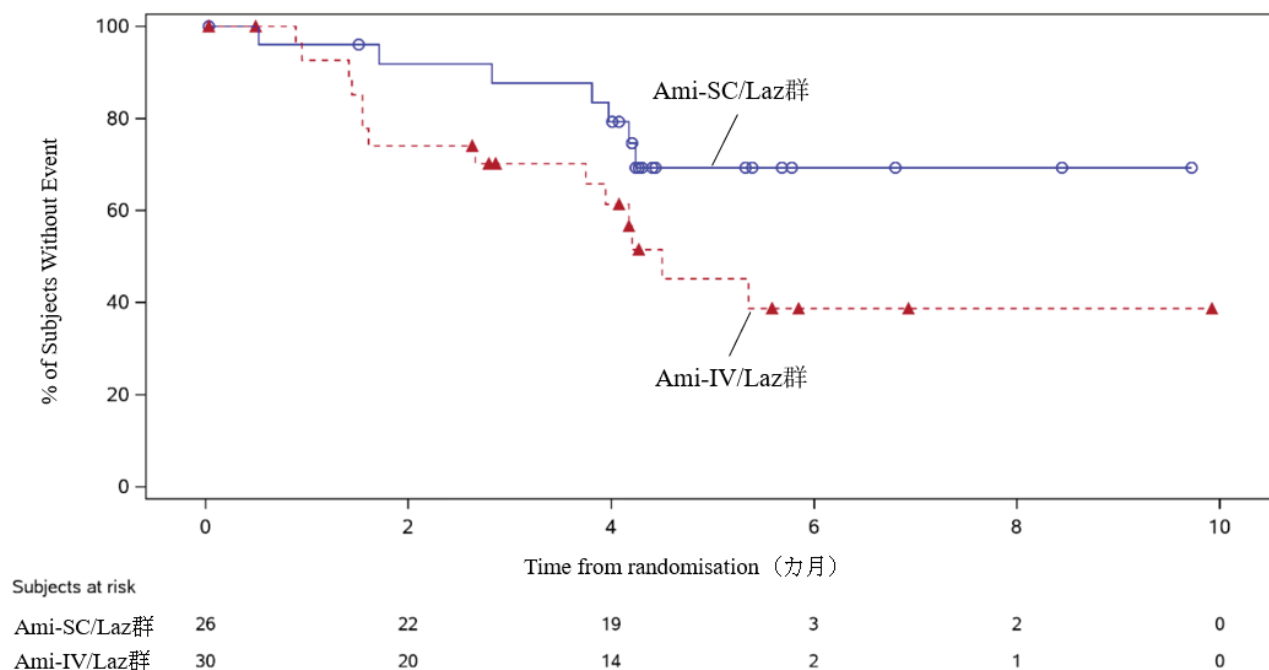


図 5 PFS の Kaplan-Meier 曲線
(PALOMA-3 試験、日本人集団、RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、2024 年 1 月 3 日データカットオフ)

機構は、PALOMA-3 試験の対象患者は Osi 及び白金系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪した *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者であること、当該試験は Laz の併用下で Ami-SC を Q2W 投与した際の PK 等を検討することを目的とした試験であることから、①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、②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 患者及び③Osi 単独投与による治療後に増悪した *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して Ami-SC の有効性が期待できるか否かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を考慮すると、上記①～③の患者に対しても Ami-SC 投与時には、Ami-IV 投与時と同様の有効性が期待できると考える。

- 治療ラインや用法・用量によらず、Ami の曝露量は概ね同程度であること (6.R.1 参照)

- PALOMA-2 試験のコホート 1 及び 6、コホート 2、並びにコホート 3b における奏効率（7.1.1.2 及び 7.1.1.3 参照）について、既承認の Ami-IV/Laz 投与又は Ami-IV/CP 投与時の奏効率と比較して明確な差異は認められなかったこと²⁵⁾

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、PALOMA-3 試験及び PALOMA-2 試験における検討の結果、①化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者、②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 患者及び③Osi 単独投与による治療後に増悪した EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、Ami-SC は、Ami-IV と同様の有効性が期待できると判断した。

- PALOMA-3 試験の主要評価項目とされた、第 2 サイクル第 1 日目における Ami の投与前濃度及び第 2 サイクルにおける AUC_{D1-D15}について、事前に設定された非劣性の判定基準を満たしたこと（7.1.1.1 参照）
- PALOMA-3 試験の副次評価項目とされた治験担当医師判定による奏効率について、Ami-SC/Laz 群と Ami-IV/Laz 群との間で明確に異なる傾向は認められなかったこと（7.1.1.1 参照）
- PALOMA-3 試験の副次評価項目とされた治験担当医師判定による PFS 及び探索的評価項目とされた OS について、Ami-IV/Laz 群と比較して Ami-SC/Laz 群で明らかに劣る傾向は認められなかったこと
- PALOMA-2 試験の主要評価項目とされた治験担当医師判定による奏効率について、上記①、②及び③の集団において、既承認の Ami-IV 投与時の奏効率と比較して明確に異なる傾向は認められなかったこと
- PALOMA-3 試験及び PALOMA-2 試験に組み入れられた日本人患者数は限られており、日本人集団の評価には限界があるものの、以下の点等を考慮すると、日本人患者においても Ami-SC は、Ami-IV 投与と同様の有効性が期待できると考えること
 - Ami-SC 投与後の Ami の曝露量について、明確な国内外差は認められていないこと（6.2.5 参照）
 - PALOMA-3 試験の Ami-SC/Laz 群と Ami-IV/Laz 群の奏効率について、全体集団と日本人集団との間で明確な差異は認められなかったこと
 - 上記①、②及び③に対する診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと
 - Ami-IV の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「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」等参照）
 - Ami-IV の既承認の効能・効果及び用法・用量において、有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「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」等参照）

²⁵⁾ PALOMA-2 試験のコホート 1 及び 6 と同様の患者集団を対象とした MARIPOSA 試験の Ami-IV/Laz 群における治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は 72.3 [67.8, 76.4]、PALOMA-2 試験のコホート 2 と同様の患者集団を対象とした PAPILLON 試験の Ami-IV/CP 群における治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は 62.1 [53.9, 69.8]、PALOMA-2 試験のコホート 3b と同様の患者集団を対象とした MARIPOSA-2 試験の Ami-IV/CP 群における治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は 44.3 [35.6, 53.2] であった

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、Ami-SC 投与時に特に注意を要する有害事象は、Ami-IV の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象²⁶⁾であると判断した。

また、機構は、Ami-SC の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、Ami-SC の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、Ami-SC は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、PALOMA-3 試験において認められた安全性情報を基に、Ami-SC 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。

PALOMA-3 試験における安全性の概要は表 20 のとおりであった。また、Ami-SC/Laz 群で一定以上の発現割合で認められた有害事象は表 21 及び表 22 のとおりであった。

表 20 安全性の概要（PALOMA-3 試験、2024 年 4 月 16 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	Ami-SC/Laz 群 206 例	Ami-IV/Laz 群 210 例
全有害事象	204 (99.0)	210 (100)
Grade 3 以上の有害事象	118 (57.3)	127 (60.5)
死亡に至った有害事象	9 (4.4)	12 (5.7)
重篤な有害事象	68 (33.0)	73 (34.8)
投与中止に至った有害事象*	29 (14.1)	39 (18.6)
Ami-SC 又は Ami-IV	26 (12.6)	36 (17.1)
Laz	29 (14.1)	35 (16.7)
休薬又は投与中断に至った有害事象*	129 (62.6)	174 (82.9)
Ami-SC 又は Ami-IV	111 (53.9)	158 (75.2)
Laz	116 (56.3)	121 (57.6)
減量に至った有害事象*	71 (34.5)	62 (29.5)
Ami-SC 又は Ami-IV	41 (19.9)	31 (14.8)
Laz	63 (30.6)	52 (24.8)

*：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

²⁶⁾ 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）、下痢及び動脈血栓塞栓症（Laz 併用時）（「令和 7 年 2 月 17 日付け審査報告書 ライブリバント点滴静注 350 mg」等参照）

表 21 Ami-SC/Laz 群で一定以上の発現割合*で認められた有害事象
(PALOMA-3 試験、2024 年 4 月 16 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	Ami-SC/Laz 群 206 例	Ami-IV/Laz 群 210 例
全有害事象		
爪囲炎	116 (56.3)	112 (53.3)
低アルブミン血症	98 (47.6)	81 (38.6)
発疹	96 (46.6)	93 (44.3)
ざ瘡様皮膚炎	67 (32.5)	71 (33.8)
悪心	61 (29.6)	53 (25.2)
末梢性浮腫	60 (29.1)	65 (31.0)
口内炎	58 (28.2)	69 (32.9)
疲労	47 (22.8)	45 (21.4)
ALT 増加	47 (22.8)	58 (27.6)
食欲減退	46 (22.3)	53 (25.2)
便秘	45 (21.8)	42 (20.0)
下痢	45 (21.8)	40 (19.0)
嘔吐	45 (21.8)	42 (20.0)
AST 増加	43 (20.9)	46 (21.9)
頭痛	43 (20.9)	38 (18.1)
貧血	39 (18.9)	44 (21.0)
そう痒症	35 (17.0)	26 (12.4)
低カルシウム血症	35 (17.0)	28 (13.3)
筋肉痛	33 (16.0)	14 (6.7)
無力症	32 (15.5)	23 (11.0)
血小板減少症	29 (14.1)	36 (17.1)
四肢痛	27 (13.1)	21 (10.0)
注入に伴う反応	27 (13.1)	139 (66.2)
発熱	26 (12.6)	23 (11.0)
体重減少	26 (12.6)	16 (7.6)
皮膚乾燥	24 (11.7)	25 (11.9)
低カリウム血症	24 (11.7)	25 (11.9)
低マグネシウム血症	24 (11.7)	16 (7.6)
浮動性めまい	24 (11.7)	25 (11.9)
血中 ALP 増加	23 (11.2)	21 (10.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	22 (10.7)	13 (6.2)
GGT 増加	21 (10.2)	14 (6.7)
咳嗽	21 (10.2)	20 (9.5)
鼻出血	21 (10.2)	16 (7.6)
Grade 3 以上の有害事象		
ざ瘡様皮膚炎	21 (10.2)	15 (7.1)
低アルブミン血症	11 (5.3)	10 (4.8)
発疹	10 (4.9)	9 (4.3)
爪囲炎	8 (3.9)	6 (2.9)

* : 全有害事象は 10%以上、Grade3 以上の有害事象は 3%以上

表 22 Ami-SC/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
(PALOMA-3 試験、2024 年 4 月 16 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	Ami-SC/Laz 群 206 例	Ami-IV/Laz 群 210 例
死亡に至った有害事象		
肺臓炎	2 (1.0)	3 (1.4)
重篤な有害事象		
肺臓炎	9 (4.4)	7 (3.3)
ALT 増加	4 (1.9)	3 (1.4)
COVID-19	4 (1.9)	4 (1.9)
間質性肺疾患	4 (1.9)	1 (0.5)
肺炎	4 (1.9)	8 (3.8)
投与中止に至った有害事象*2		
肺臓炎	8 (3.9)	7 (3.3)
ざ瘡様皮膚炎	4 (1.9)	4 (1.9)
間質性肺疾患	3 (1.5)	1 (0.5)
休薬又は投与中断に至った有害事象*2		
爪囲炎	32 (15.5)	16 (7.6)
ざ瘡様皮膚炎	29 (14.1)	19 (9.0)
発疹	28 (13.6)	19 (9.0)
ALT 増加	10 (4.9)	8 (3.8)
COVID-19	9 (4.4)	14 (6.7)
末梢性浮腫	9 (4.4)	7 (3.3)
発熱	7 (3.4)	5 (2.4)
減量に至った有害事象*2		
発疹	20 (9.7)	11 (5.2)
爪囲炎	17 (8.3)	13 (6.2)
ざ瘡様皮膚炎	15 (7.3)	11 (5.2)

*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 1.5%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 3%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

機構は、①化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者、②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 患者及び③Osi 単独投与による治療後に増悪した EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における Ami-SC と既承認の Ami-IV との間での安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PALOMA-2 試験及び既承認の Ami-IV の臨床試験において上記①～③を対象に Ami-SC 又は Ami-IV を投与した際の安全性の概要は、それぞれ表 23～表 25 のとおりであった。

表 23 安全性の概要 (PALOMA-2 試験コホート 2、PAPILLON 試験 Ami-IV/CP 群^{*1})

	例数 (%)	
	PALOMA-2 試験 コホート 2 Ami-SC/CP 66 例	PAPILLON 試験 Ami-IV/CP 群 151 例
全有害事象	66 (100)	151 (100)
Grade 3 以上の有害事象	47 (71.2)	114 (75.5)
死亡に至った有害事象	3 (4.5)	7 (4.6)
重篤な有害事象	28 (42.4)	56 (37.1)
投与中止に至った有害事象 ^{*2}	18 (27.3)	36 (23.8)
Ami-SC 又は Ami-IV	12 (18.2)	17 (11.3)
CP	17 (25.8)	31 (20.5)
休薬又は投与中断に至った有害事象 ^{*2}	49 (74.2)	122 (80.8)
Ami-SC 又は Ami-IV	48 (72.7)	117 (77.5)
CP	35 (53.0)	88 (58.3)
減量に至った有害事象 ^{*2}	39 (59.1)	73 (48.3)
Ami-SC 又は Ami-IV	27 (40.9)	54 (35.8)
CP	25 (37.9)	43 (28.5)

*1 : PALOMA-2 試験は 2024 年 10 月 24 日データカットオフ、PAPILLON 試験は 2023 年 5 月 3 日データカットオフ、

*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 24 安全性の概要 (PALOMA-2 試験コホート 1 及び 6、MARIPOSA 試験 Ami-IV/Laz 群^{*1})

	例数 (%)	
	PALOMA-2 試験 コホート 1 及び 6 Ami-SC/Laz 135 例	MARIPOSA 試験 Ami-IV/Laz 群 421 例
全有害事象	135 (100)	421 (100)
Grade 3 以上の有害事象	86 (63.7)	316 (75.1)
死亡に至った有害事象	2 (1.5)	34 (8.1)
重篤な有害事象	46 (34.1)	205 (48.7)
投与中止に至った有害事象 ^{*2}	25 (18.5)	147 (34.9)
Ami-SC 又は Ami-IV	25 (18.5)	145 (34.4)
Laz	15 (11.1)	85 (20.2)
休薬又は投与中断に至った有害事象 ^{*2}	110 (81.5)	382 (90.7)
Ami-SC 又は Ami-IV	103 (76.3)	370 (87.9)
Laz	83 (61.5)	299 (71.0)
減量に至った有害事象 ^{*2}	79 (58.5)	249 (59.1)
Ami-SC 又は Ami-IV	68 (50.4)	193 (45.8)
Laz	54 (40.0)	176 (41.8)

*1 : PALOMA-2 試験は 2024 年 10 月 24 日データカットオフ、MARIPOSA 試験は 2023 年 8 月 11 日データカットオフ、

*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 25 安全性の概要 (PALOMA-2 試験コホート 3b、MARIPOSA-2 試験 Ami-IV/CP 群^{*1})

	例数 (%)	
	PALOMA-2 試験コホート 3b Ami-SC/CP 77 例	MARIPOSA-2 試験 Ami-IV/CP 群 130 例
全有害事象	77 (100)	130 (100)
Grade 3 以上の有害事象	53 (68.8)	94 (72.3)
死亡に至った有害事象	4 (5.2)	3 (2.3)
重篤な有害事象	25 (32.5)	42 (32.3)
投与中止に至った有害事象 ^{*2}	19 (24.7)	24 (18.5)
Ami-SC 又は Ami-IV	7 (9.1)	20 (15.4)
CP	18 (23.4)	16 (12.3)
休薬又は投与中断に至った有害事象 ^{*2}	47 (61.0)	107 (82.3)
Ami-SC 又は Ami-IV	46 (59.7)	104 (80.0)
CP	31 (40.3)	65 (50.0)
減量に至った有害事象 ^{*2}	38 (49.4)	53 (40.8)
Ami-SC 又は Ami-IV	24 (31.2)	22 (16.9)
CP	31 (40.3)	41 (31.5)

^{*1} : PALOMA-2 試験は 2024 年 10 月 24 日データカットオフ、MARIPOSA-2 試験は 2023 年 7 月 10 日データカットオフ、^{*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。

PALOMA-3 試験の Ami-SC 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-SC 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。しかしながら、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-SC の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、Ami-SC は忍容可能であると判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、PALOMA-3 試験における安全性情報を基に、Ami-SC 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。

PALOMA-3 試験の Ami-SC 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 26 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高かった有害事象は表 27 のとおりであった。

表 26 安全性の概要 (PALOMA-3 試験の Ami-SC/Laz 群、2024 年 4 月 16 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 26 例	外国人患者 180 例
全有害事象	26 (100)	178 (98.9)
Grade 3 以上の有害事象	14 (53.8)	104 (57.8)
死亡に至った有害事象	1 (3.8)	8 (4.4)
重篤な有害事象	8 (30.8)	60 (33.3)
投与中止に至った有害事象 [*]	5 (19.2)	24 (13.3)
Ami-SC	5 (19.2)	21 (11.7)
Laz	5 (19.2)	24 (13.3)
休薬又は投与中断に至った有害事象 [*]	21 (80.8)	108 (60.0)
Ami-SC	18 (69.2)	93 (51.7)
Laz	20 (76.9)	96 (53.3)
減量に至った有害事象 [*]	9 (34.6)	62 (34.4)
Ami-SC	6 (23.1)	35 (19.4)
Laz	8 (30.8)	55 (30.6)

^{*} : 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 27 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
(PALOMA-3 試験の Ami-SC/Laz 群、2024 年 4 月 16 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	日本人患者 26 例	外国人患者 180 例
全有害事象		
ざ瘡様皮膚炎	19 (73.1)	48 (26.7)
低アルブミン血症	18 (69.2)	80 (44.4)
口内炎	15 (57.7)	43 (23.9)
末梢性浮腫	12 (46.2)	48 (26.7)
倦怠感	11 (42.3)	6 (3.3)
皮膚乾燥	8 (30.8)	16 (8.9)
Grade 3 以上の有害事象		
ざ瘡様皮膚炎	7 (26.9)	14 (7.8)
低アルブミン血症	6 (23.1)	5 (2.8)
死亡に至った有害事象		
肺臓炎	1 (3.8)	1 (0.6)
重篤な有害事象		
間質性肺疾患	2 (7.7)	2 (1.1)
投与中止に至った有害事象 ^{*2}		
間質性肺疾患	2 (7.7)	1 (0.6)
ざ瘡様皮膚炎	1 (3.8)	3 (1.7)
肝機能異常	1 (3.8)	0
休薬又は投与中断に至った有害事象 ^{*2}		
ざ瘡様皮膚炎	11 (42.3)	18 (10.0)
爪囲炎	9 (34.6)	23 (12.8)
低アルブミン血症	5 (19.2)	1 (0.6)
減量に至った有害事象 ^{*2}		
ざ瘡様皮膚炎	4 (15.4)	11 (6.1)
低アルブミン血症	3 (11.5)	0
下痢	2 (7.7)	2 (1.1)

*1：全有害事象は 15%以上、Grade 3 以上の有害事象は 10%以上、死亡に至った有害事象は 1%、重篤な有害事象は 5%以上、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 2%以上、いずれかの治験薬の休薬又は投与中断に至った有害事象は 10%以上、いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は 5%以上、*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬、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。

PALOMA-3 試験において Ami-SC が投与された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、PALOMA-3 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-SC 投与時に注意する必要がある。しかしながら、Ami-SC 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-SC は忍容可能と判断した。

以下の項では、Ami-SC と Ami-IV で投与経路及び投与速度が異なることにより発現状況に影響する可能性があると考えられる infusion reaction 及び注射部位反応、並びに PALOMA-3 試験等において Ami-SC 投与時に発現割合が高かった有害事象、EGFR 又は MET を標的とする薬剤において注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 infusion reaction

申請者は、Ami-SC 投与による infusion reaction²⁷⁾ について、以下のように説明している。

PALOMA-3 試験における infusion reaction の発現状況は表 28 及び表 29 のとおりであった。PALOMA-3 試験の Ami-SC/Laz 群及び Ami-IV/Laz 群における infusion reaction の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 1（1、305）及び 1（1、469）であった。

表 28 infusion reaction の発現状況（PALOMA-3 試験）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)			
	Ami-SC/Laz 群 206 例		Ami-IV/Laz 群 210 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction*	27 (13.1)	1 (0.5)	139 (66.2)	8 (3.8)
注入に伴う反応	27 (13.1)	1 (0.5)	139 (66.2)	8 (3.8)
蕁麻疹	1 (0.5)	0	2 (1.0)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 29 重篤な infusion reaction 等の発現状況（PALOMA-3 試験）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	Ami-SC/Laz 群 206 例	Ami-IV/Laz 群 210 例
死亡に至った infusion reaction	0	0
重篤な infusion reaction	0	2 (1.0)
注入に伴う反応	0	2 (1.0)
投与中止に至った infusion reaction*	0	4 (1.9)
注入に伴う反応	0	4 (1.9)
休薬又は投与中断に至った infusion reaction*	2 (1.0)	117 (55.7)
注入に伴う反応	2 (1.0)	117 (55.7)
減量に至った infusion reaction*	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、PALOMA-3 試験を含む Ami-SC の臨床試験²⁸⁾ において、Ami-SC との因果関係が否定できない²⁹⁾ 重篤な infusion reaction の発現が認められた患者の詳細は、表 30 のとおりであった。

表 30 Ami-SC との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用薬	PT (MedDRA ver.25.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Ami-SC の処置	転帰
PALOMA-2 コホート 1	5	女性	Laz	投与に伴う反応	2	1	1	変更なし	回復
PALOMA-2 コホート 6	5	女性	Laz	投与に伴う反応	2	1	1	変更なし	回復
	4	女性	Laz	投与に伴う反応	2	1	1	変更なし	回復

PALOMA-3 試験では、Ami-SC 投与による infusion reaction の軽減を目的として下表の前投与が行われた。Ami-SC/Laz 群における前投与が行われた患者の割合は、副腎皮質ホルモン剤が 98.5%、抗ヒスタミン剤が 94.7%、解熱鎮痛剤が 100%であった。

²⁷⁾ MedDRA PT の「注入に伴う反応」（PALOMA-3 試験及び PALOMA 試験のみ）、「投与に伴う反応」（PALOMA-2 試験のみ）、「蕁麻疹」、「注入部位蕁麻疹」、「免疫グロブリン療法アレルギー」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「交差感受性反応」、「薬物過敏症」、「過敏症」、「血清病」、「血清病様反応」、「全身免疫活性化」、「1 型過敏症」、「2 型過敏症」、「4 型過敏症」、「3 型免疫複合体型反応」、「薬疹」及び「輸注関連過敏反応」を集計した。

²⁸⁾ PALOMA 試験パート 1 及び 2、PALOMA-2 試験コホート 1、2、3b 及び 6

²⁹⁾ 治験担当医師により因果関係ありと判断された有害事象

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PALOMA-3 試験において、Ami-IV/Laz 群と比較して Ami-SC/Laz 群で infusion reaction の発現割合は低く、Ami-SC/Laz 群では Grade 3 以上の infusion reaction、死亡に至った infusion reaction 及び重篤な infusion reaction は認められていないものの、PALOMA-3 試験以外の Ami-SC の臨床試験において、重篤な infusion reaction が認められていること等を考慮すると、Ami-SC 投与時には Ami-IV 投与時と同様に、infusion reaction の発現に注意が必要である。

したがって、Ami-SC の臨床試験における infusion reaction の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 注射部位反応

申請者は、Ami-SC 投与による注射部位反応³⁰⁾について、以下のように説明している。

PALOMA-3 試験における注射部位反応の発現状況は表 31 及び表 32 のとおりであった。PALOMA-3 試験の Ami-SC/Laz 群における注射部位反応の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、14 (1、210)であった。Ami-IV/Laz 群では注射部位反応に関連する事象は認められなかった。

表 31 注射部位反応の発現状況 (PALOMA-3 試験)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)			
	Ami-SC/Laz 群 206 例		Ami-IV/Laz 群 210 例	
	全有害事象	Grade 3 以上	全有害事象	Grade 3 以上
注射部位反応*	23 (11.2)	0	0	0
投与に伴う反応	20 (9.7)	0	0	0
注射部位血腫	2 (1.0)	0	0	0
注射部位出血	1 (0.5)	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 32 重篤な注射部位反応等の発現状況*1 (PALOMA-3 試験)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	Ami-SC/Laz 群 206 例	Ami-IV/Laz 群 210 例
	全有害事象	全有害事象
休薬又は投与中断に至った注射部位反応*2	1 (0.5)	0
投与に伴う反応	1 (0.5)	0

*1 : 死亡に至った注射部位反応、重篤な注射部位反応、並びに治験薬の投与中止又は減量に至った注射部位反応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に至った有害事象

また、PALOMA-3 試験を含む Ami-SC の臨床試験²⁸⁾において、Ami-SC との因果関係が否定できない²⁹⁾重篤な注射部位反応、並びに治験薬の投与中止又は休薬に至った注射部位反応は認められなかった。

³⁰⁾ MedDRA HLT の「注射部位反応」に該当する事象及び MedDRA PT の「投与に伴う反応」(PALOMA-3 試験のみ)を集計した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PALOMA-3 試験において、Grade 3 以上の注射部位反応及び重篤な注射部位反応は認められていないものの、Ami-SC は SC 投与製剤であることを考慮すると、Ami-SC の臨床試験における注射部位反応の発現状況に関して添付文書等を用いて情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.5 ILD

申請者は、Ami-SC 投与による ILD³¹⁾ について、以下のように説明している。

PALOMA-3 試験における ILD の発現状況は表 33 及び表 34 のとおりであった。PALOMA-3 試験の Ami-SC/Laz 群及び Ami-IV/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 85（10、253）及び 105（8、454）であった。

表 33 ILD の発現状況（PALOMA-3 試験）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)			
	Ami-SC/Laz 群 206 例		Ami-IV/Laz 群 210 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	15 (7.3)	8 (3.9)	10 (4.8)	3 (1.4)
肺臓炎	9 (4.4)	6 (2.9)	7 (3.3)	3 (1.4)
間質性肺疾患	4 (1.9)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
肺陰影	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
放射線肺臓炎	1 (0.5)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 34 重篤な ILD 等の発現状況（PALOMA-3 試験）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	Ami-SC/Laz 群 206 例	Ami-IV/Laz 群 210 例
死亡に至った ILD	2 (1.0)	3 (1.4)
肺臓炎	2 (1.0)	3 (1.4)
重篤な ILD	13 (6.3)	8 (3.8)
肺臓炎	9 (4.4)	7 (3.3)
間質性肺疾患	4 (1.9)	1 (0.5)
放射線肺臓炎	1 (0.5)	0
投与中止に至った ILD*	11 (5.3)	8 (3.8)
肺臓炎	8 (3.9)	7 (3.3)
間質性肺疾患	3 (1.5)	1 (0.5)
放射線肺臓炎	1 (0.5)	0
休薬又は投与中断に至った ILD*	2 (1.0)	2 (1.0)
間質性肺疾患	1 (0.5)	0
肺陰影	1 (0.5)	1 (0.5)
肺臓炎	0	1 (0.5)
減量に至った ILD*	0	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PALOMA-3 試験を含む Ami-SC の臨床試験²⁸⁾ において、Ami-SC との因果関係が否定できない²⁹⁾ 重篤な ILD の発現が認められた患者の詳細は、表 35 のとおりであった。

³¹⁾ MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」に該当する事象を集計した。

表 35 Ami-SC 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	併用薬	PT (MedDRA ver.25.1)	Grade	発現 時期 (日)	持続期間 (日)	Ami-SC の 処置	転帰
PALOMA-3	61	男性	外国人	Laz	肺臓炎	2	113	不明	投与中止	未回復
	51	男性	外国人	Laz	間質性肺疾患	4	10	不明	投与中止	未回復
	81	女性	日本人	Laz	肺臓炎	3	22	29	投与中止	未回復
	61	女性	日本人	Laz	肺臓炎	5	51	1	該当なし	死亡
	61	女性	日本人	Laz	間質性肺疾患	1	134	不明	投与中止	未回復
	71	男性	日本人	Laz	間質性肺疾患	3	107	3	投与中止	未回復
	61	女性	外国人	Laz	間質性肺疾患	4	109	68	該当なし	未回復
	61	女性	外国人	Laz	肺臓炎	1	66	不明	投与中止	未回復
	51	女性	外国人	Laz	間質性肺疾患	2	171	不明	休薬	未回復
	61	女性	外国人	Laz	肺臓炎	4	148	2	投与中止	未回復
	61	女性	外国人	Laz	肺臓炎	5	149	1	該当なし	死亡
	61	男性	外国人	Laz	肺臓炎	3	20	不明	変更なし	未回復
	61	女性	外国人	Laz	肺臓炎	3	13	8	投与中止	回復
PALOMA-2 (コホート 1 及び 6)	51	女性	外国人	Laz	肺臓炎	3	166	7	投与中止	回復
	71	女性	外国人	Laz	肺臓炎	2	221	不明	投与中止	未回復
	61	女性	外国人	Laz	間質性肺疾患	3	260	不明	休薬	未回復
PALOMA-2 (コホート 2)	51	女性	外国人	Laz	間質性肺疾患	3	88	不明	投与中止	未回復
	61	女性	外国人	Laz	肺臓炎	3	123	不明	投与中止	未回復
	71	男性	外国人	CP	間質性肺疾患	2	133	133*	投与中止	回復
	51	女性	外国人	CP	肺臓炎	2	253	28	投与中止	回復
PALOMA (コホート 3a)	81	男性	日本人	CP	肺臓炎	4	124	不明	投与中止	未回復
	71	男性	日本人	CP	肺臓炎	2	119	114	投与中止	回復
	61	女性	外国人		肺臓炎	1	134	不明	投与中止	未回復
	51	女性	外国人		肺臓炎	2	30	不明	投与中止	未回復

*: 補完した値

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PALOMA-3 試験における ILD の発現例は限られているものの、PALOMA-3 試験を含む Ami-SC 投与の臨床試験において Ami-SC との因果関係が否定できない重篤な ILD が複数認められていること、ILD は他の EGFR 又は MET を標的とする薬剤において既知のリスクであること等を踏まえると、Ami-SC 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、Ami-SC の臨床試験における ILD の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 皮膚障害（爪囲炎を含む）

申請者は、Ami-SC 投与による皮膚障害（爪囲炎を含む）³²⁾ について、以下のように説明している。

³²⁾ 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。

PALOMA-3 試験における皮膚障害（爪囲炎を含む）の発現状況は表 36 及び表 37 のとおりであった。PALOMA-3 試験の Ami-SC/Laz 群及び Ami-IV/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 72.5（1、458）及び 54（1、418）であった。

表 36 皮膚障害（爪囲炎を含む）の発現状況^{*1}（PALOMA-3 試験）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)			
	Ami-SC/Laz 群 206 例		Ami-IV/Laz 群 210 例	
	全有害事象	Grade 3 以上	全有害事象	Grade 3 以上
皮膚障害（爪囲炎を含む） ^{*2}	176 (85.4)	41 (19.9)	186 (88.6)	31 (14.8)
爪囲炎	116 (56.3)	8 (3.9)	112 (53.3)	6 (2.9)
発疹	96 (46.6)	10 (4.9)	93 (44.3)	9 (4.3)
ざ瘡様皮膚炎	67 (32.5)	21 (10.2)	71 (33.8)	15 (7.1)
そう痒症	35 (17.0)	0	26 (12.4)	0
皮膚乾燥	24 (11.7)	0	25 (11.9)	0
皮膚亀裂	15 (7.3)	0	15 (7.1)	0
斑状丘疹状皮疹	11 (5.3)	1 (0.5)	10 (4.8)	0
爪の障害	6 (2.9)	0	6 (2.9)	0
皮膚潰瘍	6 (2.9)	1 (0.5)	5 (2.4)	0
脱毛症	5 (2.4)	0	1 (0.5)	0
丘疹性皮疹	5 (2.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
皮膚炎	4 (1.9)	0	8 (3.8)	2 (1.0)
紅斑	4 (1.9)	0	6 (2.9)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.9)	0	4 (1.9)	0
多毛症	3 (1.5)	0	2 (1.0)	0
紅斑性皮疹	3 (1.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
痘瘡状ざ瘡	2 (1.0)	0	0	0
褥瘡性潰瘍	2 (1.0)	0	3 (1.4)	0
湿疹	2 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
爪甲剥離症	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
爪甲脱落症	2 (1.0)	0	0	0
点状出血	2 (1.0)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0
皮膚びらん	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0
皮膚剥脱	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
皮膚毒性	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0

*1：PT 別の発現状況は Ami-SC 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 37 重篤な皮膚障害（爪囲炎を含む）等の発現状況^{*1}（PALOMA-3 試験）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	Ami-SC/Laz 群 206 例	Ami-IV/Laz 群 210 例
死亡に至った皮膚障害（爪囲炎を含む）	0	0
重篤な皮膚障害（爪囲炎を含む）	1 (0.5)	3 (1.4)
投与中止に至った皮膚障害（爪囲炎を含む） ^{*2}	7 (3.4)	8 (3.8)
ざ瘡様皮膚炎	4 (1.9)	4 (1.9)
発疹	2 (1.0)	2 (1.0)
休薬又は投与中断に至った皮膚障害（爪囲炎を含む） ^{*2}	71 (34.5)	54 (25.7)
爪囲炎	32 (15.5)	16 (7.6)
ざ瘡様皮膚炎	29 (14.1)	19 (9.0)
発疹	28 (13.6)	19 (9.0)
斑状丘疹状皮疹	3 (1.5)	2 (1.0)
丘疹性皮疹	3 (1.5)	0
皮膚亀裂	3 (1.5)	1 (0.5)
そう痒症	2 (1.0)	1 (0.5)
皮膚びらん	2 (1.0)	2 (1.0)
皮膚潰瘍	2 (1.0)	1 (0.5)
減量に至った皮膚障害（爪囲炎を含む） ^{*2}	46 (22.3)	36 (17.1)
発疹	20 (9.7)	11 (5.2)
爪囲炎	17 (8.3)	13 (6.2)
ざ瘡様皮膚炎	15 (7.3)	11 (5.2)
皮膚亀裂	2 (1.0)	0

^{*1}：PT 別の発現状況は Ami-SC/Laz 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、PALOMA-3 試験を含む Ami-SC の臨床試験²⁸⁾において、Ami-SC との因果関係が否定できない²⁹⁾ 重篤な皮膚障害（爪囲炎を含む）の発現が認められた患者の詳細は、表 38 のとおりであった。

表 38 Ami-SC 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	人種	併用薬	PT (MedDRA ver.25.1)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	Ami-SC の 処置	転帰
PALOMA-3	6	女性	外国人	Laz	皮膚潰瘍	3	244	不明	投与中止	未回復
	7	女性	外国人	Laz	爪囲炎	3	451	8	変更なし	回復
PALOMA-2 (コホート 1 及 び 6)	7	男性	外国人	Laz	慢性色素性紫斑	3	67	13	休薬	回復
	3	女性	外国人	Laz	発疹	3	330	9	変更なし	回復
	7	女性	外国人	Laz	皮膚病変	3	113	21	休薬	回復
	8	女性	外国人	Laz	発疹	3	52	不明	投与中止	未回復
PALOMA-2 (コホート 2)	5	女性	外国人	CP	皮膚毒性	3	86	55	休薬	回復
	5	男性	外国人	CP	偽性蜂巣炎	3	117	7	投与中止	回復
PALOMA-2 (コホート 3b)	7	男性	外国人	CP	皮膚炎	3	43	3	減量	回復
	6	男性	外国人	CP	皮膚潰瘍	3	79	21	休薬	回復
PALOMA (コホート 4a)	6	男性	外国人		ざ瘡様皮膚炎、爪 囲炎	2	64	不明	変更なし	未回復

PALOMA-3 試験を含む Ami-SC の臨床試験において、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。

PALOMA-3 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、PALOMA-3 試験では、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。PALOMA-3 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-SC/Laz 群で 5.3% (11/206 例)、Ami-IV/Laz 群で 10.5% (22/210 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PALOMA-3 試験における皮膚障害の発現例は限られているものの、Grade 3 以上のご瘡様皮膚炎、発疹等が認められていること、PALOMA-3 試験を含む Ami-SC の臨床試験において Ami-SC との因果関係が否定できない皮膚潰瘍等の重篤な皮膚障害が複数認められていること、皮膚障害は他の EGFR 又は MET を標的とする薬剤において既知のリスクであること等を踏まえると、Ami-SC 投与に際しては皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、Ami-SC の臨床試験における皮膚障害の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 静脈血栓塞栓症

申請者は、Ami-SC 投与による静脈血栓塞栓症³³⁾について、以下のように説明している。

PALOMA-3 試験における静脈血栓塞栓症の発現状況は表 39 及び表 40 のとおりであった。PALOMA-3 試験の Ami-SC/Laz 群及び Ami-IV/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 114（17、390）及び 117（12、325）であった。

表 39 静脈血栓塞栓症の発現状況*1（PALOMA-3 試験）

PT (MedDRA ver. 25.1)	例数 (%)			
	Ami-SC/Laz 群 206 例		Ami-IV/Laz 群 210 例	
	全有害事象	Grade 3 以上	全有害事象	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症*2	24 (11.7)	3 (1.5)	37 (17.6)	10 (4.8)
深部静脈血栓症	8 (3.9)	0	13 (6.2)	1 (0.5)
肺塞栓症	8 (3.9)	2 (1.0)	14 (6.7)	7 (3.3)
静脈塞栓症	3 (1.5)	0	3 (1.4)	0
四肢静脈血栓症	3 (1.5)	0	6 (2.9)	1 (0.5)
塞栓症	2 (1.0)	0	3 (1.4)	0
血栓症	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0
静脈血栓症	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.4)	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：集計対象とされた事象の合計

³³⁾ 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 40 重篤な静脈血栓塞栓症等の発現状況 (PALOMA-3 試験)

PT (MedDRA ver. 25.1)	例数 (%)	
	Ami-SC/Laz 群 206 例	Ami-IV/Laz 群 210 例
死亡に至った静脈血栓塞栓症	0	0
重篤な静脈血栓塞栓症	5 (2.4)	10 (4.8)
深部静脈血栓症	2 (1.0)	4 (1.9)
肺塞栓症	1 (0.5)	5 (2.4)
静脈血栓症	1 (0.5)	0
四肢静脈血栓症	1 (0.5)	1 (0.5)
肺梗塞	0	1 (0.5)
血栓症	0	1 (0.5)
投与中止に至った静脈血栓塞栓症*	0	3 (1.4)
肺塞栓症	0	2 (1.0)
肺梗塞	0	1 (0.5)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.5)
休薬又は投与中断に至った静脈血栓塞栓症*	6 (2.9)	9 (4.3)
肺塞栓症	4 (1.9)	7 (3.3)
深部静脈血栓症	3 (1.5)	2 (1.0)
四肢静脈血栓症	1 (0.5)	1 (0.5)
静脈塞栓症	0	1 (0.5)
血栓症	0	1 (0.5)
減量に至った静脈血栓塞栓症*	1 (0.5)	1 (0.5)
肺塞栓症	1 (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、PALOMA-3 試験を含む Ami-SC の臨床試験²⁸⁾において、Ami-SC との因果関係が否定できない²⁹⁾ 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 41 のとおりであった。

表 41 Ami-SC 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	併用薬	PT (MedDRA ver.25.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	発現時点での抗凝固薬投与	Ami-SC の処置	転帰
PALOMA-3 試験	7	男性	外国人	Laz	四肢静脈血栓症	2	156	不明	あり	変更なし	未回復
	6	女性	外国人	Laz	深部静脈血栓症	2	17	253	なし	休薬	回復
	5	男性	外国人	Laz	肺塞栓症	3	169	7	あり	休薬	回復
	5	男性	日本人	Laz	深部静脈血栓症	2	22	不明	なし	休薬	未回復
	6	女性	外国人	Laz	静脈血栓症	3	115	13	なし	—	回復
PALOMA-2 試験 (コホート 1 及び 6)	5	女性	外国人	Laz	深部静脈血栓症	2	155	2	なし	変更なし	回復
	6	女性	外国人	Laz	肺塞栓症	2	279	111	なし	休薬	回復
	3	男性	外国人	Laz	深部静脈血栓症	2	281	109	なし	休薬	回復
	7	女性	外国人	Laz	深部静脈血栓症	2	52	5	なし	休薬	回復
	5	男性	外国人	Laz	肺塞栓症	3	227	14	なし	変更なし	回復
	5	男性	外国人	Laz	深部静脈血栓症	3	231	10	なし	変更なし	回復
	7	男性	外国人	Laz	四肢静脈血栓症	2	144	39	なし	休薬	回復
PALOMA-2 試験 (コホート 2)	7	女性	外国人	CP	深部静脈血栓症	3	48	不明	なし	休薬	未回復
	5	男性	外国人	CP	肺塞栓症	3	253	8	なし	休薬	回復

静脈血栓塞栓症は Ami-IV/Laz 投与時のリスクとして特に注意が必要とされていたこと³⁴⁾ から、PALOMA-3 試験では、投与開始から最初の 4 カ月間は、静脈血栓塞栓症に対する抗凝固薬の予防投与が推奨された。抗凝固薬の予防投与が行われた患者の割合は、Ami-SC/Laz 群及び Ami-IV/Laz 群でそれぞれ 79.6%及び 81.4%であった³⁵⁾。

抗凝固薬の予防投与を受けなかった患者における静脈血栓塞栓症の発現割合は、Ami-SC/Laz 群及び Ami-IV/Laz 群でそれぞれ 16.7% (7/42 例) 及び 30.8% (12/39 例) であった (以下同順)。一方、抗凝固薬の予防投与を 4 カ月間にわたり受けた³⁶⁾ 患者では、それぞれ 9.4% (10/106 例) 及び 17.0% (19/112 例)、抗凝固薬の予防投与を部分的³⁷⁾ に受けた患者では、それぞれ 12.1% (7/58 例) 及び 10.2% (6/59 例) であり、抗凝固薬の予防投与を受けた患者で静脈血栓塞栓症の発現割合が低い傾向が認められた。

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、Ami-SC/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、Ami-SC/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、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-SC/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.5.1 Ami-SC の用法・用量について」の項に記載する。

- Ami-IV/Laz 投与の承認時に添付文書等を用いた注意喚起が行われていること
- PALOMA-3 試験を含む Ami-SC/Laz 投与の臨床試験において、Ami-SC 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

また、Ami-SC/CP 投与の臨床試験においても Ami-SC との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が認められているものの、1 例は併用された CP との因果関係も否定されず、Ami-SC/CP 投与による静脈血栓塞栓症の発現リスクについて現時点において明確に結論付けることは困難と考える。しかしながら、静脈血栓塞栓症が発現した場合には重大な転帰に至る可能性があること、Ami-IV/CP 投与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こと等を考慮すると、Ami-IV と同様に、Ami-SC/CP 投与の臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現状況、対処法等について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 動脈血栓塞栓症

申請者は、Ami-SC 投与による動脈血栓塞栓症³⁸⁾ について、以下のように説明している。

³⁴⁾ MARIPOSA 試験では、Osi 群及び Laz 群と比較して Ami-IV/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-IV/Laz 群における静脈血栓塞栓症の多くは Ami-IV/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-IV/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。

³⁵⁾ 抗凝固薬の予防投与が行われた日本人患者の割合は、Ami-SC/Laz 群及び Ami-IV/Laz 群でそれぞれ 26.9%及び 30.0%であった

³⁶⁾ 第 1 サイクルの 1 日目以前又は第 1 サイクルの 1 日目から 3 日以内の期間に予防的抗凝固療法を受け、進行、死亡、治験中止、静脈血栓塞栓症の発現又は第 5 サイクル目の 1 日目まで中断なく継続した患者

³⁷⁾ 第 1 サイクルの 1 日目以前又は第 1 サイクルの 1 日目から 3 日以内の期間に予防的抗凝固療法を受け、第 5 サイクル目の 1 日目までに中断した患者

³⁸⁾ 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。

PALOMA-3 試験における動脈血栓塞栓症の発現状況は表 42 及び表 43 のとおりであった。PALOMA-3 試験の Ami-SC/Laz 群及び Ami-IV/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 181（63、299）及び 108（37、327）であった。

表 42 動脈血栓塞栓症の発現状況（PALOMA-3 試験）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)			
	Ami-SC/Laz 群 206 例		Ami-IV/Laz 群 210 例	
	全有害事象	Grade 3 以上	全有害事象	Grade 3 以上
動脈血栓塞栓症*	2 (1.0)	2 (1.0)	7 (3.3)	3 (1.4)
急性心筋梗塞	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
虚血性脳卒中	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
動脈塞栓症	0	0	1 (0.5)	0
虚血性脳梗塞	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
心筋梗塞	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)
末梢血管塞栓症	0	0	1 (0.5)	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.5)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 43 重篤な動脈血栓塞栓症等の発現状況（PALOMA-3 試験）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	Ami-SC/Laz 群 206 例	Ami-IV/Laz 群 210 例
死亡に至った動脈血栓塞栓症	0	1 (0.5)
急性心筋梗塞	0	1 (0.5)
重篤な動脈血栓塞栓症	2 (1.0)	4 (1.9)
急性心筋梗塞	1 (0.5)	1 (0.5)
虚血性脳卒中	1 (0.5)	0
動脈塞栓症	0	1 (0.5)
虚血性脳梗塞	0	1 (0.5)
心筋梗塞	0	1 (0.5)
投与中止に至った動脈血栓塞栓症*	0	2 (1.0)
急性心筋梗塞	0	1 (0.5)
虚血性脳梗塞	0	1 (0.5)
休薬又は投与中断に至った動脈血栓塞栓症*	2 (1.0)	1 (0.5)
急性心筋梗塞	1 (0.5)	0
虚血性脳卒中	1 (0.5)	0
心筋梗塞	0	1 (0.5)
減量に至った動脈血栓塞栓症*	0	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断、減量に至った有害事象

また、PALOMA-3 試験を含む Ami-SC の臨床試験²⁸⁾において、Ami-SC との因果関係が否定できない²⁹⁾ 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 44 のとおりであった。

表 44 Ami-SC 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	併用薬	PT (MedDRA ver.25.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Ami-SC の処置	転帰
PALOMA-3 試験	81	男性	外国人	Laz	虚血性脳卒中	3	299	7	休薬	回復

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、Ami-SC/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-SC/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-SC の添

付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

- Ami-IV/Laz 投与の承認時に添付文書等を用いた注意喚起が行われていること
- PALOMA-3 試験の Ami-SC/Laz 群において、Ami-SC との因果関係が否定できない重篤な動脈血栓塞栓症が認められていること

一方、Ami-IV/CP 投与の承認時において、動脈血栓塞栓症に関する注意喚起は不要と判断していること、Ami-SC/CP 投与の臨床試験において Ami-SC との因果関係が否定できない重篤な動脈血栓塞栓症は認められていないことを踏まえると、Ami-SC/CP 投与による動脈血栓塞栓症について、現時点においても特段の注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3.9 体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）

申請者は、Ami-SC 投与による体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）³⁹⁾ について、以下のよう説明している。

PALOMA-3 試験における体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）の発現状況は表 45 及び表 46 のとおりであった。PALOMA-3 試験の Ami-SC/Laz 群及び Ami-IV/Laz 群における体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 62（17、204）及び 44.5（1、256）であった。

表 45 体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）の発現状況（PALOMA-3 試験）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)			
	Ami-SC/Laz 群 206 例		Ami-IV/Laz 群 210 例	
	全有害事象	Grade 3 以上	全有害事象	Grade 3 以上
体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）*	12 (5.8)	3 (1.5)	11 (5.2)	0
胸水	8 (3.9)	3 (1.5)	9 (4.3)	0
浮腫	5 (2.4)	0	3 (1.4)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 46 重篤な体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）等の発現状況（PALOMA-3 試験）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	Ami-SC/Laz 群 206 例	Ami-IV/Laz 群 210 例
死亡に至った体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）	0	0
重篤な体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）	1 (0.5)	1 (0.5)
胸水	1 (0.5)	1 (0.5)
投与中止に至った体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）*	0	0
休薬又は投与中断に至った体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）*	1 (0.5)	1 (0.5)
胸水	1 (0.5)	1 (0.5)
減量に至った体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）*	0	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PALOMA-3 試験を含む Ami-SC の臨床試験²⁸⁾ において、Ami-SC との因果関係が否定できない²⁹⁾ 重篤な体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）は認められなかった。

³⁹⁾ 体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）として、MedDRA HLT の「全体液量増加」に該当する事象、並びに MedDRA PT の「低アルブミン血症」、「血中アルブミン減少」、「浮腫」、「胸水」、「心嚢液貯留」及び「腹水」に該当する事象を集計した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PALOMA-3 試験の Ami-SC/Laz 群と Ami-IV/Laz 群との間で重篤な体液貯留の発現割合に明確な差異は認められなかったこと、Ami-IV 投与と体液貯留との関連性は結論付けられていないことを踏まえると、Ami-SC 投与による重篤な体液貯留の発現リスクについて現時点において明確に結論付けることは困難である。しかしながら、PALOMA-3 試験における全 Grade の体液貯留の発現割合は Ami-SC/Laz 群と Ami-IV/Laz 群で同程度であったこと、体液貯留は他の MET を標的とする薬剤において既知のリスクであること等を考慮すると、Ami-IV と同様に、臨床試験における体液貯留の発現状況について添付文書等を用いて医療現場に情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.10 下痢

申請者は、Ami-SC 投与による下痢⁴⁰⁾について、以下のように説明している。

PALOMA-3 試験における下痢の発現状況は表 47 及び表 48 のとおりであった。PALOMA-3 試験の Ami-SC/Laz 群及び Ami-IV/Laz 群における下痢の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 37（1、276）及び 18.5（1、338）であった。

表 47 下痢の発現状況（PALOMA-3 試験）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)			
	Ami-SC/Laz 群 206 例		Ami-IV/Laz 群 210 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	45 (21.8)	3 (1.5)	40 (19.0)	2 (1.0)

表 48 重篤な下痢の発現状況（PALOMA-3 試験）

	例数 (%)	
	Ami-SC/Laz 群 206 例	Ami-IV/Laz 群 210 例
死亡に至った下痢	0	0
重篤な下痢	1 (0.5)	0
投与中止に至った下痢*	0	0
休薬又は投与中断に至った下痢*	5 (2.4)	2 (1.0)
減量に至った下痢*	4 (1.9)	0

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PALOMA-3 試験を含む Ami-SC の臨床試験²⁸⁾において、Ami-SC との因果関係が否定できない²⁹⁾ 重篤な下痢の発現が認められた患者の詳細は、表 49 のとおりであった。

⁴⁰⁾ MedDRA PT の「下痢」に該当する事象を集計した。

表 49 Ami-SC との因果関係が否定できない重篤な下痢が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	併用薬	PT (MedDRA ver.25.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Ami-SC の処置	転帰
PALOMA-2 (コホート 2)	61	男性	外国人	CP	下痢	3	3	5	休薬	回復
PALOMA-2 (コホート 3b)	61	女性	外国人	CP	下痢	3	10	8	休薬	回復
					下痢	3	51	3	変更なし	回復
					下痢	3	55	16	休薬	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PALOMA-3 試験の Ami-SC/Laz 群と Ami-IV/Laz 群との間で重篤な下痢の発現割合に明確な差異は認められなかったこと、Ami-IV 投与と下痢との関連性は結論付けられていないことを踏まえると、Ami-SC 投与による重篤な下痢の発現リスクについて現時点において明確に結論付けることは困難である。しかしながら、Ami-SC の臨床試験において Ami-SC との因果関係が否定できない重篤な下痢が認められていること、下痢は他の EGFR を標的とする薬剤において既知のリスクであること等を考慮すると、Ami-IV と同様に、臨床試験における下痢の発現状況について添付文書等を用いて医療現場に情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

Ami-SC の申請効能・効果は下表のように設定されていた。また、本承認申請後に、効能・効果に関連する注意を、下表のように設定する旨が説明された。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
- EGFR 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	〈EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC〉 - 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、EGFRex20 挿入変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。 - 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Ami-SC 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。 - Ami-SC 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 NSCLC〉 - 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。 - EGFR-TKI による治療後に増悪した患者に対して CBDCA 及び PEM と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Ami-SC 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。 - Ami-SC 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。

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-SC の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を申請者の設定どおり設定することが適切と判断した。

7.R.4.1 Ami-SC の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン⁴¹⁾における、①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、②化学療法歴のない *EGFR*ex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者及び③Osi 単独投与による治療後に増悪した *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する Ami-IV 投与に関する記載内容は以下のとおりであった。なお、Ami-SC 投与に関する記載は認められなかった。

<診療ガイドライン>

	診療ガイドラインにおける記載			
	NCCN ガイドライン (v.3.2025)	NCI-PDQ (2025 年 3 月 5 日 版)	ESMO ガイドライン (2025 年版)	国内診療ガイド ライン (2024 年版)
①に対する Ami-IV/Laz 投与	「Other recommended」として推奨される	治療選択肢の一つである	推奨される	—
②に対する Ami-IV/CP 投与	「Preferred」として推奨される	治療選択肢の一つである	推奨される	強く推奨される
③に対する Ami-IV/CP 投与	「Preferred」として推奨される	治療選択肢の一つである	推奨される	—

—：記載なし

申請者は、Ami-SC の臨床的位置付け及び Ami-IV との使い分けについて、以下のように説明している。

PALOMA-3 試験において、Ami-SC 群と Ami-IV 群との間で PK の非劣性が示され、Ami-SC 投与により Ami-IV 投与と同様の有効性及び安全性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等を踏まえると、Ami-SC は①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、②化学療法歴のない *EGFR*ex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者及び③Osi 単独投与による治療後に増悪した *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対しても Ami-IV 投与と同様の臨床的有用性が期待できることから、Ami-SC は Ami-IV と同様の臨床的位置付けで使用可能と考える。

なお、Ami-SC と Ami-IV との使い分けについて、Ami-SC は SC 投与製剤であり、infusion reaction の発現リスクの低下が期待できるとともに、Ami-IV 投与の長時間の点滴静注・観察等を回避できることから、患者の負担軽減及び医療機関における薬剤投与に要する時間的・人的資源の削減につながることを期待され、Ami-SC が選択されるものとする。

以上より、Ami-SC の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項については、Ami-IV と同一の内容を設定した。なお、添付文書の「臨床成績」の項には、PALOMA-3 試験の成績を記載した上で、Ami-IV の臨床試験成績についても参考情報として記載する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、Ami-SC と Ami-IV との使い分けに関しては、PALOMA-3 試験等において、Ami-SC 群で注射部位反応、Ami-IV 群では Infusion reaction が多く認められたこと等から、当該安全性プロファイルの差異も踏まえ、患者の希望や状態等に応じて選択されるものとする。

⁴¹⁾ NCCN ガイドライン (NSCLC) (v.3.2025)、NCI-PDQ (2025 年 3 月 5 日版)、ESMO ガイドライン (2025 年版) 及び国内診療ガイドライン (2024 年版)

7.R.5 用法・用量について

Ami-SC の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、本承認申請後に、下表のように設定する旨が説明された。

用法・用量					用法・用量に関連する注意
<i>EGFR</i> 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌には A 法、<i>EGFR</i> 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・再発の非小細胞肺癌には A 法又は B 法を使用する。 A 法: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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。					• Ami-SC 投与による infusion reaction を軽減させるため、Ami-SC 投与前に、1 サイクル目の第 1 日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて H₂ 受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。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、H₂ 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。 • EGFR-TKI による治療歴のない<i>EGFR</i> 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 に対する A 法の有効性及び安全性は確立していない。 • Ami-SC、Laz、CBDCA 及び PEM の併用投与は行わないこと。 • 副作用発現時における Ami-SC の減量・中断・休薬・中止の目安について（7.R.5.3 参照）
体重	サイクル	投与日	用量（アミバンタマブ（遺伝子組換え））	用量（ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え））	
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	1,600 mg	20,000 単位	
		8 日目、15 日目	2,400 mg	30,000 単位	
	2 サイクル目以降	1 日目	2,400 mg	30,000 単位	
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	2,240 mg	28,000 単位	
		8 日目、15 日目	3,360 mg	42,000 単位	
	2 サイクル目以降	1 日目	3,360 mg	42,000 単位	
B 法：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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。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（アミバンタマブ（遺伝子組換え））	用量（ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え））	
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目、8 日目、15 日目、22 日目	1,600 mg	20,000 単位	
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,600 mg	20,000 単位	
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目、8 日目、15 日目、22 日目	2,240 mg	28,000 単位	
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	2,240 mg	28,000 単位	

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-SC の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請者の設定どおり設定することが適切と判断した。

7.R.5.1 Ami-SC の用法・用量について

申請者は、Ami-SC 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。

PALOMA 試験で得られた Ami-SC 単独投与の PK 及び安全性データに基づき RP2D として選択された用法・用量で、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験が実施された。その結果、①化学療法歴のない EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者、②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 患者及び③Osi 単独投与による治療後に増悪した EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する Ami-SC 投与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、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験における設定に基づいて Ami-SC の用法・用量を設定した。

また、下記の点を踏まえ、Ami-SC の用法・用量に関連する注意として、Ami-IV と同一の内容を設定した。なお、アピキサバンの用法・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 日付け医薬品審発 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-SC の用法・用量に関連する注意に記載する。

- PALOMA-3 試験では、infusion reaction の発現を考慮した前投与に関して、Ami-IV の承認時に評価された主要な臨床試験と同様の内容が設定されたこと
- PALOMA-3 試験において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結果、抗凝固薬の予防投与を受けた患者では、静脈血栓塞栓症の発現割合が低くなる傾向が認められた(7.R.3.7 項参照) こと、及び Ami-IV/Laz 投与の承認時の議論(「令和 7 年 2 月 17 日付け審査報告書 ライブリバント点滴静注 350 mg」参照)を踏まえ、Ami-IV/Laz 投与と同様に Ami-SC/Laz 投与時に併用する抗凝固薬としてのアピキサバン投与に関する注意喚起が必要と考えること
- EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る Ami-IV/CP 投与の承認時に設定された以下の内容は Ami-SC にも該当し、当該内容を変更する根拠は現在までに得られていないこと
 - EGFR-TKI による治療歴のない 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 に対する CP との併用投与の有効性及び安全性は確立していないこと。
 - Ami-SC、Laz、CBDCA 及び PEM の併用投与は行わないこと。

以上より、Ami-SC 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。

用法・用量					用法・用量に関連する注意
<i>EGFR</i> 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌には A 法、<i>EGFR</i> 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・再発の非小細胞肺癌には A 法又は B 法を使用する。 A 法: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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。					• Ami-SC 投与による infusion reaction を軽減させるため、Ami-SC 投与前に、1 サイクル目の第 1 日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて H₂ 受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。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、H₂ 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。 • EGFR-TKI による治療歴のない <i>EGFR</i> 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 に対する A 法の有効性及び安全性は確立していない。 • Ami-SC、Laz、CBDCA 及び PEM の併用投与は行わないこと。
体重	サイクル	投与日	用量（アミバンタマブ（遺伝子組換え））	用量（ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え））	
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	1,600 mg	20,000 単位	
		8 日目、15 日目	2,400 mg	30,000 単位	
	2 サイクル目以降	1 日目	2,400 mg	30,000 単位	
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	2,240 mg	28,000 単位	
		8 日目、15 日目	3,360 mg	42,000 単位	
	2 サイクル目以降	1 日目	3,360 mg	42,000 単位	
B 法：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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。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（アミバンタマブ（遺伝子組換え））	用量（ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え））	
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目、8 日目、15 日目、22 日目	1,600 mg	20,000 単位	
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,600 mg	20,000 単位	
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目、8 日目、15 日目、22 日目	2,240 mg	28,000 単位	
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	2,240 mg	28,000 単位	

機構が考察した内容は以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、Ami-SC の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請者の設定どおり設定することが適切と判断した。

また、Ami-SC/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.5.2 Ami-IV と Ami-SC との切替えについて

申請者は、Ami-IV と Ami-SC との切替えについて、以下のように説明している。

Ami-IV から Ami-SC へ切り替えた際の安全性等を評価する試験として、PALOMA-2 試験コホート 4 が実施中である。2024 年 10 月 24 日時点で 29 例（Ami-SC 単独投与：25 例、Ami-SC/Laz 投与：4 例）が登録され、Ami-IV から Ami-SC への切替え後に 1 回以上 Ami-SC を投与された。Ami-IV から Ami-SC 単独投与への切替え後に認められた有害事象は表 50 のとおりであり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

**表 50 Ami-IV から Ami-SC 単独投与への切替え後に一定以上*の発現割合で認められた有害事象
(PALOMA-2 試験のコホート 4、2024 年 10 月 24 日データカットオフ)**

MedDRA PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	25 例	
	全有害事象	Grade 3 以上
爪周囲炎	11 (44.0)	1 (4.0)
皮疹	5 (20.0)	0
低アルブミン血症	10 (40.0)	1 (4.0)
呼吸困難	6 (24.0)	1 (4.0)
AST 上昇	6 (24.0)	0
低カルシウム血症	5 (20.0)	0
ALT 上昇	5 (20.0)	0

*：全有害事象が 20%以上

以上に加え、PALOMA-3 試験において Ami-SC 群と Ami-IV 群との間で PK の非劣性が示されたこと等も考慮すると、Ami-IV と Ami-SC との間で切替えを行った場合でも、同程度の有効性が期待でき、かつ安全性上重大な問題が生じる可能性は低いと考えることから、Ami-IV と Ami-SC との切替えは可能と考える。したがって、Ami-IV と Ami-SC との切替えに関する注意喚起は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.3 減量・休薬・中止等の目安について

申請者は、Ami-SC 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。

PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験では、有害事象が発現した際の Ami-SC 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-SC 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、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験の設定に下表の変更を加えた Ami-SC の減量・休薬・中止等の目安を設定した。

infusion reaction	PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験では、Grade 3 の infusion reaction*が発現した場合にメディカルモニターとの協議により再開は可能とされていたが、添付文書（案）では Ami-IV の添付文書も参照し、患者の安全性を最大限に高めるために Grade 3 再発後の Ami 投与を中止する旨を設定とした。
Grade 3 の皮膚障害又は爪障害	PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験では、発疹が Grade 2 以下に回復するまで休薬する旨が規定されていたが、爪の障害を含む皮膚障害全般について同様の対応をすることが適切と考えたため、添付文書（案）では発疹に限らず Grade 2 以下に回復するまで休薬する旨を設定した。

*：MedDRA PT の「注入に伴う反応」又は「投与に伴う反応」

機構は、申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項における Ami-SC の休薬・減量・中止の目安を、以下のように設定することが適切と判断した。

- 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
1,600 mg	1,050 mg	700 mg	中止
2,240 mg	1,600 mg	1,050 mg	
2,400 mg	1,600 mg	1,050 mg	
3,360 mg	2,240 mg	1,600 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。 • 症状が改善した場合、投与を再開する。
Grade 3	• 投与を中断する。 • 症状が改善した場合、投与を再開する • 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	投与を中止する。
重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害	

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。

7.R.6 RMP（案）について

Ami-SC 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」の項における検討を踏まえ、現時点における Ami-SC の RMP（案）において、表 51 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 51 RMP（案）における安全性検討事項

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 - 静脈血栓塞栓症（Laz 併用時） - ILD - 重度の皮膚障害	- 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		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

Ami-SC の臨床試験において認められた有害事象の発現状況等を踏まえると、Ami-IV の製造販売後においてさらに検討が必要と Ami-IV の承認時に判断された Ami と静脈血栓塞栓症との因果関係以外に、Ami-SC の製造販売後に明らかにすべき新たな懸念事項は認められていないと考える。また、Ami-SC の承認後には Ami-IV の使用患者の減少が想定され、Ami-IV の製造販売後調査として計画している製造販売後データベース調査を完遂することは困難と考えることを踏まえ、Ami-IV において計画されている Ami と静脈血栓塞栓症との因果関係を検討することを目的とした製造販売後データベース調査を Ami-IV 及び Ami-SC を対象とした製造販売後データベース調査に変更し、Ami に対する調査として実施することを計画している。

機構は、申請者の説明を了承した。

なお、情報収集の手法等の詳細については、引き続き検討が必要と判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (PALOMA-3 試験)

有害事象は Ami-SC/Laz 群で 204/206 例 (99.0%)、Ami-IV/Laz 群で 210/210 例 (100%) に認められ、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は Ami-SC/Laz 群で 196/206 例 (95.1%)、Ami-IV/Laz 群で 207/210 例 (98.6%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 52 のとおりであった。

表 52 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象 (PALOMA-3 試験、2024 年 4 月 16 日データカットオフ)

SOC PT (MedDRA ver. 25.1)	例数 (%)			
	Ami-SC/Laz 群 206 例		Ami-IV/Laz 群 210 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	204 (99.0)	118 (57.3)	210 (100)	127 (60.5)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	96 (46.6)	10 (4.9)	93 (44.3)	9 (4.3)
ざ瘡様皮膚炎	67 (32.5)	21 (10.2)	71 (33.8)	15 (7.1)
そう痒症	35 (17.0)	0	26 (12.4)	0
皮膚乾燥	24 (11.7)	0	25 (11.9)	0
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	116 (56.3)	8 (3.9)	112 (53.3)	6 (2.9)
COVID-19	19 (9.2)	2 (1.0)	21 (10.0)	2 (1.0)
胃腸障害				
悪心	61 (29.6)	1 (0.5)	53 (25.2)	3 (1.4)
口内炎	58 (28.2)	1 (0.5)	69 (32.9)	5 (2.4)
便秘	45 (21.8)	0	42 (20.0)	1 (0.5)
下痢	45 (21.8)	3 (1.5)	40 (19.0)	2 (1.0)
嘔吐	45 (21.8)	2 (1.0)	42 (20.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	98 (47.6)	11 (5.3)	81 (38.6)	10 (4.8)
食欲減退	46 (22.3)	1 (0.5)	53 (25.2)	3 (1.4)
低カルシウム血症	35 (17.0)	0	28 (13.3)	0
低カリウム血症	24 (11.7)	6 (2.9)	25 (11.9)	4 (1.9)
低マグネシウム血症	24 (11.7)	0	16 (7.6)	1 (0.5)
低ナトリウム血症	18 (8.7)	1 (0.5)	21 (10.0)	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
末梢性浮腫	60 (29.1)	6 (2.9)	65 (31.0)	1 (0.5)
疲労	47 (22.8)	3 (1.5)	45 (21.4)	5 (2.4)
無力症	32 (15.5)	4 (1.9)	23 (11.0)	2 (1.0)
発熱	26 (12.6)	0	23 (11.0)	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋肉痛	33 (16.0)	0	14 (6.7)	0
四肢痛	27 (13.1)	2 (1.0)	21 (10.0)	3 (1.4)
背部痛	19 (9.2)	1 (0.5)	26 (12.4)	3 (1.4)
臨床検査				
ALT 増加	47 (22.8)	6 (2.9)	58 (27.6)	8 (3.8)
AST 増加	43 (20.9)	2 (1.0)	46 (21.9)	4 (1.9)
体重減少	26 (12.6)	0	16 (7.6)	0
血中 ALP 増加	23 (11.2)	1 (0.5)	21 (10.0)	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	22 (10.7)	0	13 (6.2)	0
GGT 増加	21 (10.2)	3 (1.5)	14 (6.7)	1 (0.5)
神経系障害				
頭痛	43 (20.9)	1 (0.5)	38 (18.1)	1 (0.5)
浮動性めまい	24 (11.7)	0	25 (11.9)	0
末梢性感覚ニューロパチー	16 (7.8)	1 (0.5)	22 (10.5)	2 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	21 (10.2)	0	20 (9.5)	0
鼻出血	21 (10.2)	0	16 (7.6)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	39 (18.9)	6 (2.9)	44 (21.0)	5 (2.4)
血小板減少症	29 (14.1)	4 (1.9)	36 (17.1)	2 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	27 (13.1)	1 (0.5)	139 (66.2)	8 (3.8)
血管障害				
低血圧	7 (3.4)	0	23 (11.0)	2 (1.0)

7.2.2 国際共同第Ⅱ相試験 (PALOMA-2 試験コホート 1 及び 6)

有害事象はコホート 1 及び 6 で、それぞれ 68/68 例 (100%) 及び 67/67 例 (100%) に認められ、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は 68/68 例 (100%) 及び 67/67 例 (100%) に認められた。

いずれかのコホートで発現割合が 15%以上に認められた有害事象は表 53 のとおりであった。

表 53 いずれかのコホートで発現割合が 15%以上の有害事象
(PALOMA-2 試験コホート 1 及び 6、2024 年 10 月 24 日データカットオフ)

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)			
	コホート 1		コホート 6	
	68 例		67 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	68 (100)	44 (64.7)	67 (100)	42 (62.7)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	53 (77.9)	11 (16.2)	40 (59.7)	7 (10.4)
ざ瘡様皮膚炎	34 (50.0)	10 (14.7)	28 (41.8)	3 (4.5)
そう痒症	24 (35.3)	1 (1.5)	19 (28.4)	0
皮膚乾燥	14 (20.6)	1 (1.5)	12 (17.9)	1 (1.5)
斑状丘疹状皮疹	4 (5.9)	1 (1.5)	12 (17.9)	2 (3.0)
胃腸障害				
口内炎	20 (29.4)	3 (4.4)	40 (59.7)	1 (1.5)
便秘	19 (27.9)	0	23 (34.3)	0
悪心	18 (26.5)	0	18 (26.9)	1 (1.5)
下痢	17 (25.0)	0	19 (28.4)	2 (3.0)
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	56 (82.4)	4 (5.9)	50 (74.6)	7 (10.4)
上気道感染	20 (29.4)	0	6 (9.0)	0
結膜炎	11 (16.2)	0	7 (10.4)	1 (1.5)
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	40 (58.8)	3 (4.4)	36 (53.7)	1 (1.5)
食欲減退	18 (26.5)	1 (1.5)	17 (25.4)	0
低カルシウム血症	14 (20.6)	0	11 (16.4)	0
低ナトリウム血症	11 (16.2)	1 (1.5)	5 (7.5)	0
低カリウム血症	9 (13.2)	1 (1.5)	11 (16.4)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
末梢性浮腫	28 (41.2)	1 (1.5)	21 (31.3)	1 (1.5)
疲労	3 (4.4)	0	13 (19.4)	2 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害				
筋肉痛	19 (27.9)	1 (1.5)	16 (23.9)	0
背部痛	12 (17.6)	1 (1.5)	9 (13.4)	1 (1.5)
筋痙縮	12 (17.6)	1 (1.5)	8 (11.9)	0
関節痛	7 (10.3)	0	11 (16.4)	0
臨床検査				
ALT 増加	30 (44.1)	2 (2.9)	25 (37.3)	4 (6.0)
AST 増加	28 (41.2)	1 (1.5)	24 (35.8)	2 (3.0)
神経系障害				
錯感覚	16 (23.5)	0	10 (14.9)	0
末梢性感覚ニューロパチー	13 (19.1)	1 (1.5)	9 (13.4)	1 (1.5)
頭痛	10 (14.7)	0	12 (17.9)	0
浮動性めまい	7 (10.3)	0	11 (16.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	15 (22.1)	0	7 (10.4)	0
鼻出血	5 (7.4)	0	11 (16.4)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	16 (23.5)	0	9 (13.4)	3 (4.5)
傷害、中毒および処置合併症				
投与に伴う反応	13 (19.1)	0	7 (10.4)	0

7.2.3 国際共同第Ⅱ相試験 (PALOMA-2 試験コホート 2、3 及び 3b)

有害事象はコホート 2、3b 及び 3 で、それぞれ 66/66 例 (100%)、77/77 例 (100%) 及び 70/70 例 (100%) に認められ、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は 66/66 例 (100%)、75/77 例 (97.4%) 及び 70/70 例 (100%) に認められた。

いずれかのコホートで発現割合が 15%以上に認められた有害事象は表 54 のとおりであった。

表 54 いずれかのコホートで発現割合が 15%以上の有害事象
(PALOMA-2 試験コホート 2、3b 及び 3、2024 年 10 月 24 日データカットオフ)

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)					
	コホート 2 66 例		コホート 3b 77 例		コホート 3 70 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	66 (100)	47 (71.2)	77 (100)	53 (68.8)	70 (100)	62 (88.6)
胃腸障害						
悪心	31 (47.0)	1 (1.5)	35 (45.5)	2 (2.6)	42 (60.0)	4 (5.7)
口内炎	24 (36.4)	4 (6.1)	27 (35.1)	3 (3.9)	29 (41.4)	2 (2.9)
便秘	23 (34.8)	0	32 (41.6)	0	24 (34.3)	0
嘔吐	15 (22.7)	1 (1.5)	20 (26.0)	6 (7.8)	20 (28.6)	3 (4.3)
下痢	12 (18.2)	2 (3.0)	15 (19.5)	2 (2.6)	14 (20.0)	3 (4.3)
感染症および寄生虫症						
爪囲炎	45 (68.2)	3 (4.5)	42 (54.5)	2 (2.6)	42 (60.0)	3 (4.3)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	30 (45.5)	6 (9.1)	39 (50.6)	3 (3.9)	27 (38.6)	3 (4.3)
ざ瘡様皮膚炎	26 (39.4)	3 (4.5)	16 (20.8)	2 (2.6)	22 (31.4)	4 (5.7)
そう痒症	8 (12.1)	0	12 (15.6)	0	4 (5.7)	0
代謝および栄養障害						
低アルブミン血症	36 (54.5)	7 (10.6)	27 (35.1)	5 (6.5)	31 (44.3)	9 (12.9)
食欲減退	16 (24.2)	0	25 (32.5)	1 (1.3)	26 (37.1)	3 (4.3)
低カルシウム血症	14 (21.2)	4 (6.1)	10 (13.0)	2 (2.6)	9 (12.9)	0
低カリウム血症	11 (16.7)	5 (7.6)	14 (18.2)	4 (5.2)	17 (24.3)	5 (7.1)
低マグネシウム血症	7 (10.6)	3 (4.5)	4 (5.2)	1 (1.3)	12 (17.1)	0
低ナトリウム血症	7 (10.6)	4 (6.1)	13 (16.9)	1 (1.3)	17 (24.3)	6 (8.6)
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	33 (50.0)	19 (28.8)	43 (55.8)	26 (33.8)	50 (71.4)	35 (50.0)
貧血	30 (45.5)	10 (15.2)	27 (35.1)	5 (6.5)	32 (45.7)	6 (8.6)
血小板減少症	27 (40.9)	9 (13.6)	31 (40.3)	10 (13.0)	30 (42.9)	11 (15.7)
白血球減少症	18 (27.3)	4 (6.1)	24 (31.2)	12 (15.6)	20 (28.6)	13 (18.6)
リンパ球減少症	7 (10.6)	2 (3.0)	3 (3.9)	1 (1.3)	17 (24.3)	9 (12.9)
一般・全身障害および投与部位の状態						
末梢性浮腫	27 (40.9)	1 (1.5)	19 (24.7)	0	20 (28.6)	4 (5.7)
疲労	11 (16.7)	3 (4.5)	22 (28.6)	4 (5.2)	23 (32.9)	10 (14.3)
無力症	10 (15.2)	1 (1.5)	16 (20.8)	2 (2.6)	25 (35.7)	7 (10.0)
発熱	9 (13.6)	0	6 (7.8)	1 (1.3)	13 (18.6)	1 (1.4)
臨床検査						
ALT 増加	21 (31.8)	1 (1.5)	25 (32.5)	4 (5.2)	26 (37.1)	3 (4.3)
AST 増加	19 (28.8)	1 (1.5)	20 (26.0)	3 (3.9)	22 (31.4)	3 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	12 (18.2)	0	14 (18.2)	1 (1.3)	8 (11.4)	2 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻出血	4 (6.1)	0	7 (9.1)	0	14 (20.0)	0
神経系障害						
浮動性めまい	5 (7.6)	0	9 (11.7)	1 (1.3)	12 (17.1)	1 (1.4)

7.2.4 海外第 I b 相試験 (PALOMA 試験パート 1 及び 2)

有害事象はコホート 1a、1b、2a、2b、3a、4a 及び 5a で、それぞれ 8/8 例 (100.0%)、8/8 例 (100.0%)、9/9 例 (100.0%)、8/8 例 (100.0%)、25/25 例 (100.0%)、55/56 例 (98.2%) 及び 25/25 例 (100.0%) 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、それぞれ 8/8 例 (100.0%)、8/8 例 (100.0%)、9/9 例 (100.0%)、8/8 例 (100.0%)、21/25 例 (84.0%)、52/56 例 (92.9%) 及び 23/25 例 (92.0%) に認められた。

いずれかのコホートで発現割合が 15%以上の有害事象は表 55～表 59 のとおりであった。

表 55 いずれかのコホートで発現割合が 15%以上の有害事象
(PALOMA 試験コホート 1a 及び 1b、2023 年 10 月 30 日データカットオフ)

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	コホート 1a		コホート 1b	
	8 例		8 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	8 (100)	5 (62.5)	8 (100)	1 (12.5)
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	4 (50.0)	0	3 (37.5)	0
上気道感染	2 (25.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡様皮膚炎	4 (50.0)	0	4 (50.0)	0
ざ瘡	2 (25.0)	0	0	0
皮膚乾燥	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0
発疹	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0
皮膚亀裂	2 (25.0)	0	0	0
そう痒症	0	0	2 (25.0)	0
一般・全身障害および投与部位の 状態				
末梢性浮腫	3 (37.5)	0	1 (12.5)	0
胃腸障害				
腹部不快感	2 (25.0)	0	0	0
口内炎	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0
下痢	0	0	2 (25.0)	0
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	3 (37.5)	0	0	0
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	2 (25.0)	0	3 (37.5)	0
低カルシウム血症	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0
食欲減退	0	0	2 (25.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	2 (25.0)	0	0	0
胸水	2 (25.0)	2 (25.0)	0	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	2 (25.0)	0	0	0
神経系障害				
頭痛	2 (25.0)	0	0	0
浮動性めまい	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0
精神障害				
不眠症	2 (25.0)	0	1 (12.5)	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0
関節痛	0	0	2 (25.0)	0
筋肉痛	0	0	3 (37.5)	0
血管障害				
深部静脈血栓症	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0

表 56 いずれかのコホートで発現割合が 15%以上の有害事象
(PALOMA 試験コホート 2a 及び 2b、2023 年 10 月 30 日データカットオフ)

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	コホート 2a		コホート 2b	
	9 例		8 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	9 (100.0)	4 (44.4)	8 (100.0)	2 (25.0)
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	1 (11.1)	0	3 (37.5)	0
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡様皮膚炎	5 (55.6)	0	6 (75.0)	0
皮膚乾燥	2 (22.2)	0	1 (12.5)	0
発疹	2 (22.2)	0	0	0
そう痒症	2 (22.2)	0	3 (37.5)	0
一般・全身障害および投与部位の 状態				
末梢性浮腫	2 (22.2)	0	1 (12.5)	0
疲労	3 (33.3)	0	4 (50.0)	0
発熱	2 (22.2)	0	2 (25.0)	0
胃腸障害				
口内炎	3 (33.3)	0	3 (37.5)	0
下痢	2 (22.2)	0	0	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	1 (11.1)	0	2 (25.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (12.5)
咳嗽	1 (11.1)	0	2 (25.0)	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	2 (22.2)	0	1 (12.5)	0
関節痛	1 (11.1)	0	2 (25.0)	0
筋肉痛	1 (11.1)	0	3 (37.5)	0
臨床検査				
ALT 増加	0	0	2 (25.0)	0
眼障害				
ドライアイ	2 (22.2)	0	0	0

表 57 いずれかのコホートで発現割合が 15%の有害事象
(PALOMA 試験コホート 3a、2023 年 10 月 30 日データカットオフ)

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	コホート 3a	
	25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	25 (100.0)	10 (40.0)
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	7 (28.0)	0
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡様皮膚炎	16 (64.0)	0
そう痒症	5 (20.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
末梢性浮腫	6 (24.0)	0
疲労	8 (32.0)	1 (4.0)
胃腸障害		
便秘	6 (24.0)	0
悪心	7 (28.0)	1 (4.0)
口内炎	6 (24.0)	0
歯肉出血	4 (16.0)	0
代謝および栄養障害		
低アルブミン血症	5 (20.0)	1 (4.0)
食欲減退	4 (16.0)	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	5 (20.0)	1 (4.0)
咳嗽	4 (16.0)	0
神経系障害		
浮動性めまい	4 (16.0)	0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	5 (20.0)	0
筋肉痛	5 (20.0)	0
臨床検査		
ALT 増加	4 (16.0)	0

表 58 発現割合が 15%以上の有害事象 (PALOMA 試験コホート 4a、2024 年 7 月 11 日データカットオフ)

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	コホート 4a	
	56 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	55 (98.2)	23 (41.1)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡様皮膚炎	41 (73.2)	3 (5.4)
そう痒症	9 (16.1)	1 (1.8)
胃腸障害		
便秘	17 (30.4)	0
悪心	14 (25.0)	0
口内炎	10 (17.9)	1 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	14 (25.0)	1 (1.8)
末梢性浮腫	12 (21.4)	0
悪寒	9 (16.1)	0
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	25 (44.6)	1 (1.8)
代謝および栄養障害		
低アルブミン血症	16 (28.6)	3 (5.4)
神経系障害		
頭痛	9 (16.1)	1 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	9 (16.1)	2 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	14 (25.0)	0

表 59 発現割合が 15%以上の有害事象 (PALOMA 試験コホート 5a、2023 年 10 月 30 日データカットオフ)

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	コホート 5a	
	25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	25 (100.0)	13 (52.0)
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	9 (36.0)	0
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡様皮膚炎	14 (56.0)	0
そう痒症	4 (16.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	8 (32.0)	0
胃腸障害		
便秘	5 (20.0)	0
悪心	6 (24.0)	2 (8.0)
嘔吐	4 (16.0)	0
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	5 (20.0)	0
代謝および栄養障害		
低アルブミン血症	5 (20.0)	0
食欲減退	5 (20.0)	1 (4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	7 (28.0)	1 (4.0)
神経系障害		
頭痛	5 (20.0)	1 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	6 (24.0)	0
臨床検査		
ALT 増加	7 (28.0)	0
AST 増加	5 (20.0)	0

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目は、EGFR^{Ex20} 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 及び EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対して、Ami-IV と同様の有効性が期待され、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、原体のうち rHuPH20 は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。なお、原体のうち Ami は劇薬として指定済みである。本品目は、①EGFR 及び MET に結合することでそれらを介したシグナル伝達を阻害するこ

と等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている Ami と、②結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解することにより、Ami の SC 投与時における拡散吸収促進作用を示すと考えられている rHuPH20 を含有する新医療用配合剤であり、EGFRex20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 及び EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、Ami-SC の有効性、臨床的位置付け及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 8 月 8 日

申請品目

[販 売 名] リブロファズ配合皮下注
 [一 般 名] アミバンタマブ（遺伝子組換え）/ボルヒアルロニダーゼ アルファ（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 10 月 31 日

[略語等一覧]
 別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、Osi 及び白金系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪した *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PALOMA-3 試験）、並びに①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、②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 患者及び③Osi 単独投与による治療後に増悪した *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（PALOMA-2 試験）における以下の結果等から、上記①～③の患者に対して、Ami-SC は Ami-IV と同様の有効性が期待できると判断した。

- PALOMA-3 試験の主要評価項目とされた、第 2 サイクル第 1 日目における Ami の投与前濃度及び第 2 サイクルにおける AUC_{D1-D15} について、事前に設定された非劣性の判定基準を満たしたこと
- PALOMA-3 試験の副次評価項目とされた治験担当医師判定による奏効率について、Ami-SC/Laz 群と Ami-IV/Laz 群との間で明確に異なる傾向は認められなかったこと
- PALOMA-3 試験の副次評価項目とされた治験担当医師判定による PFS 及び探索的評価項目とされた OS について、Ami-IV/Laz 群と比較して Ami-SC/Laz 群で明らかに劣る傾向は認められなかったこと
- PALOMA-2 試験の主要評価項目とされた治験担当医師判定による奏効率について、上記①～③の患者において、既承認の Ami-IV 投与時の奏効率と比較して明確に異なる傾向は認められなかったこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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、Ami-SC投与に特に注意を要する有害事象は、Ami-IVの既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象⁴²⁾であると判断した。

また、機構は、Ami-SCの使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、Ami-SCの休薬等の適切な対応がなされるのであれば、Ami-SCは忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、Ami-SC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することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
- EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 - 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	〈EGFRx20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC〉 - 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、EGFRx20 挿入変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。 - 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Ami-SC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。 - Ami-SC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 NSCLC〉 - 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。 - EGFR-TKI による治療後に増悪した患者に対して CBDCA 及び PEM と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Ami-SC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。 - Ami-SC 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。

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。

1.4 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-SCの用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

⁴²⁾ 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）、下痢及び動脈血栓塞栓症（Laz 併用時）（「令和 7 年 2 月 17 日付け審査報告書 ライブリバント点滴静注 350 mg」等参照）

用法・用量					用法・用量に関連する注意				
<i>EGFR</i> 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌には A 法、<i>EGFR</i> 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・再発の非小細胞肺癌には A 法又は B 法を使用する。 A 法：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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。					• Ami-SC 投与による infusion reaction を軽減させるため、Ami-SC 投与前に、1 サイクル目の第 1 日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて H₂ 受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。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、H₂ 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。 • EGFR-TKI による治療歴のない <i>EGFR</i> 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 に対する A 法の有効性及び安全性は確立していない。 • Ami-SC、Laz、CBDCA 及び PEM の併用投与は行わないこと。 • 副作用発現時における Ami-SC の減量・中断・休薬・中止の目安について				
体重	サイクル	投与日	用量（アミバンタマブ（遺伝子組換え））	用量（ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え））					
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	1,600 mg	20,000 単位					
		8 日目、15 日目	2,400 mg	30,000 単位					
	2 サイクル目以降	1 日目	2,400 mg	30,000 単位					
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	2,240 mg	28,000 単位					
		8 日目、15 日目	3,360 mg	42,000 単位					
	2 サイクル目以降	1 日目	3,360 mg	42,000 単位					
B 法：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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。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（アミバンタマブ（遺伝子組換え））	用量（ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え））					
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目、8 日目、15 日目、22 日目	1,600 mg	20,000 単位					
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,600 mg	20,000 単位					
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目、8 日目、15 日目、22 日目	2,240 mg	28,000 単位					
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	2,240 mg	28,000 単位					

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。

1.5 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-SC の RMP（案）について、表 60 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 60 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 - 静脈血栓塞栓症（Laz 併用時） - ILD - 重度の皮膚障害	- 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		

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、Ami-IV において計画されている Ami と静脈血栓塞栓症との因果関係を検討することを目的とした製造販売後データベース調査を Ami-IV 及び Ami-SC を対象とした製造販売後データベース調査に変更し、Ami に対する調査として実施することが適切と判断した。

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 RMP（案）について、表 61 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 61 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 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 患者を対象とした製造販売後データベース調査（静脈血栓塞栓症） - 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 患者（CP 投与時）を対象とした製造販売後データベース調査（静脈血栓塞栓症）	該当なし	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、Ami-SC 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、本品目の申請区分は医療用医薬品（2）新医療用配合剤であるものの、再審査期間は Ami-IV の再審査期間の残余期間（令和 14 年 9 月 23 日まで）と設定する。

[効能・効果]

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

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]

EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌には A 法、*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・再発の非小細胞肺癌には A 法又は B 法を使用する。

A 法：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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。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	
			アミバンタマブ （遺伝子組換え）	ボルヒアルロニダーゼ アルファ （遺伝子組換え）
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	1,600 mg	20,000 単位
		8 日目、15 日目	2,400 mg	30,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目	2,400 mg	30,000 単位
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	2,240 mg	28,000 単位
		8 日目、15 日目	3,360 mg	42,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目	3,360 mg	42,000 単位

B 法：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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。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	
			アミバンタマブ （遺伝子組換え）	ボルヒアルロニダーゼ アルファ （遺伝子組換え）
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目、8 日目、 15 日目、22 日目	1,600 mg	20,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,600 mg	20,000 単位
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目、8 日目、 15 日目、22 日目	2,240 mg	28,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	2,240 mg	28,000 単位

[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. 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]

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]

＜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. EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に増悪した患者に対してカルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムと併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本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。
6. 本剤の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]

1. 本剤投与による infusion reaction を軽減させるため、本剤投与前に、1 サイクル目の第 1 日目及び第 2 日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて H₂ 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、H₂ 受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。

- ラゼルチニブ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か月間は、アピキサバン1回2.5mgを1日2回経口投与すること。
- 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
1,600 mg	1,050 mg	700 mg	中止
2,240 mg	1,600 mg	1,050 mg	
2,400 mg	1,600 mg	1,050 mg	
3,360 mg	2,240 mg	1,600 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。 - 症状が改善した場合、投与を再開する。
Grade 3	- 投与を中断する。 - 症状が改善した場合、投与を再開する。 - 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	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、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	投与を中止する。
重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害	

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。 - 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 に準じる。

4. EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のない *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・再発の非小細胞肺癌に対する A 法の有効性及び安全性は確立していない。
5. 本剤、ラゼルチニブ、カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムの併用投与は行わないこと。

以上

[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
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-IV		Ami の静脈内投与製剤
Ami-IV/CP		Ami-IV と CP との併用
Ami-IV/Laz		Ami-IV と Laz との併用
Ami-SC		Ami 及び rHuPH20 を含有する皮下投与製剤
Ami-SC/CP		Ami-SC と CP との併用
Ami-SC/Laz		Ami-SC と Laz との併用
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{D1-D8}	AUC from day 1 to day 8	第 1 日目投与後から第 8 日目投与直前までの AUC
AUC _{D1-D15}	AUC from day 1 to day 15	第 1 日目投与後から第 15 日目投与直前までの AUC
AUC _{D1-D22}	AUC from day 1 to day 22	第 1 日目投与後から第 22 日目投与直前までの AUC
BID	bis in die	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
C _{avg}	average concentration	平均濃度
CE-SDS	capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	キャピラリー SDS ゲル電気泳動
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CP		カルボプラチンとペメトレキセドとの併用
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
		を含有する 製剤
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EGFRex20		EGFR 遺伝子エクソン 20

EGFR-TKI	epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor	EGFR チロシンキナーゼ阻害剤
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Living Guideline	
Ex19del		EGFR 遺伝子のエクソン 19 の欠失変異
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
Fc γ R	Fc γ receptor	Fc γ 受容体
GGT	γ -glutamyl transferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HI-HPLC	hydrophobic interaction high performance liquid chromatography	疎水性相互作用高速液体クロマトグラフィー
HILIC	hydrophobic interaction liquid chromatography	疎水性相互作用液体クロマトグラフィー
HMW	high molecular weight forms	高分子量体
ICH Q5E ガイドライン		生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IV 投与		静脈内投与
K _a	absorption rate constant	吸収速度定数
Laz	lazertinib mesilate hydrate	ラゼルチニブメシル酸塩水和物
LMW	low molecular weight forms	低分子量体
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MET	mesenchymal epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
NCCN ガイドライン (NSCLC)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
Osi	osimertinib mesylate	オシメルチニブメシル酸塩
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
PK	pharmacokinetics	薬物動態

PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間に 1 回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
rHuPH20		ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RP2D	recommended Phase II dose	第Ⅱ相パートの推奨用量
SC 投与		皮下投与
SEC	size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
t _{max}	time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
U	unit	単位
V1	volume of distribution in the central compartment	中央コンパートメントの分布容積
V2	volume of distribution in the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
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
CHRYSALIS-2 試験		73841937NSC1001 試験
MARIPOSA 試験		73841937NSC3003 試験
MARIPOSA-2 試験		61186372NSC3002 試験
PALOMA 試験		61186372NSC1003 試験
PALOMA-2 試験		61186372NSC2002 試験
PALOMA-3 試験		61186372NSC3004 試験
PAPILLON 試験		61186372NSC3001 試験
承認申請		製造販売承認申請
ドセタキセル		ドセタキセル水和物
白金系抗悪性腫瘍剤		CBDCA 又は CDDP
ペメトレキセド		ペメトレキセドナトリウム

審査報告書（2）

令和 7 年 10 月 20 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] リブロファズ配合皮下注
[一 般 名] アミバンタマブ（遺伝子組換え）/ボルヒアルロニダーゼ アルファ（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 10 月 31 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にアミバンタマブ（遺伝子組換え）1,600 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）20,000 単位を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（2）新医療用配合剤
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

令和 7 年 8 月 22 日に開催された薬事審議会医薬品第二部会における審議後に、申請者から体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）に関する有害事象の集計結果に誤りがあった旨が報告された。別紙のとおり、追加提出された資料を含めた承認申請資料から、本品目の *EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び *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有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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

[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には A 法、*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・再発の非小細胞肺癌には A 法又は B 法を使用する。

A 法：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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。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	
			アミバンタマブ （遺伝子組換え）	ボルヒアルロニダーゼ アルファ （遺伝子組換え）
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	1,600 mg	20,000 単位
		8 日目、15 日目	2,400 mg	30,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目	2,400 mg	30,000 単位
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	2,240 mg	28,000 単位
		8 日目、15 日目	3,360 mg	42,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目	3,360 mg	42,000 単位

B 法：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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。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	
			アミバンタマブ （遺伝子組換え）	ボルヒアルロニダーゼ アルファ （遺伝子組換え）
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目、8 日目、 15 日目、22 日目	1,600 mg	20,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,600 mg	20,000 単位
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目、8 日目、 15 日目、22 日目	2,240 mg	28,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	2,240 mg	28,000 単位

審査報告

令和 7 年 10 月 20 日

申請品目

[販 売 名] リプロファズ配合皮下注

[一 般 名] アミバンタマブ（遺伝子組換え）/ボルヒアルロニダーゼ アルファ（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 10 月 31 日

[剤形・含量] 1 バイアル中にアミバンタマブ（遺伝子組換え）1,600 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）20,000 単位を含有する注射剤

[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

[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、*EGFR* 遺伝子変異陽性で第三世代 *EGFR* チロシンキナーゼ阻害剤の投与歴を有する患者
- 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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。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	
			アミバンタマブ （遺伝子組換え）	ボルヒアルロニダーゼ アルファ （遺伝子組換え）
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目	1,600 mg	20,000 単位
		8 日目、15 日目	2,400 mg	30,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目	2,400 mg	30,000 単位
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目	2,240 mg	28,000 単位
		8 日目、15 日目	3,360 mg	42,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目	3,360 mg	42,000 単位

2. 未治療の *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）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で皮下投与する。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	
			アミバンタマブ (遺伝子組換え)	ボルヒアルロニダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
80 kg 未満	1 サイクル目	1 日目、8 日目、 15 日目、22 日目	1,600 mg	20,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	1,600 mg	20,000 単位
80 kg 以上	1 サイクル目	1 日目、8 日目、 15 日目、22 日目	2,240 mg	28,000 単位
	2 サイクル目以降	1 日目、15 日目	2,240 mg	28,000 単位

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

Osi 及び白金系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪した *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PALOMA-3 試験) 等に基づき、Ami-SC 投与による有害事象である体液貯留 (浮腫及び低アルブミン血症を含む) について、以下のように判断し (「令和 7 年 8 月 12 日付け審査報告書 リプロファズ配合皮下注」参照)、機構における審査結果を踏まえ、厚生労働省は本品目の承認の可否等を薬事審議会に諮問し、令和 7 年 8 月 22 日に開催された薬事審議会医薬品第二部会において本品目に係る審議がなされた。

- PALOMA-3 試験の Ami-SC/Laz 群と Ami-IV/Laz 群との間で重篤な体液貯留の発現割合に明確な差異は認められなかったこと、Ami-IV 投与と体液貯留との関連性は結論付けられていないことを踏まえると、Ami-SC 投与による重篤な体液貯留の発現リスクについて現時点において明確に結論付けることは困難である。しかしながら、PALOMA-3 試験における全 Grade の体液貯留の発現割合は Ami-SC/Laz 群と Ami-IV/Laz 群で同程度であったこと、体液貯留は他の MET を標的とする薬剤において既知のリスクであること等を考慮すると、Ami-IV と同様に、臨床試験における体液貯留の発現状況について添付文書等を用いて医療現場に情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要がある。
- 「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、現時点における Ami-SC の RMP (案) において体液貯留を重要な潜在的リスクに設定することが適切である。

しかしながら、当該部会後に申請者より、体液貯留 (浮腫及び低アルブミン血症を含む) に関する集計結果に誤りがあった旨の報告がされた。機構は、訂正後の結果に基づき、再度 Ami-SC 投与による体液貯留 (浮腫及び低アルブミン血症を含む) のリスク等を評価した。

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。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 体液貯留 (浮腫及び低アルブミン血症を含む) について

申請者より提出された訂正後の結果は以下のとおりである。

PALOMA-3 試験における体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）⁴³⁾ の発現状況は表 1 及び表 2 のとおりであった。PALOMA-3 試験の Ami-SC/Laz 群及び Ami-IV/Laz 群における体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 91.0（3～435）及び 70.5（1～485）であった。

表 62 体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）の発現状況（PALOMA-3 試験）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)			
	Ami-SC/Laz 群 206 例		Ami-IV/Laz 群 210 例	
	全有害事象	Grade 3 以上	全有害事象	Grade 3 以上
体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）*	132 (64.1)	19 (9.2)	125 (59.5)	12 (5.7)
低アルブミン血症	98 (47.6)	11 (5.3)	81 (38.6)	10 (4.8)
末梢性浮腫	60 (29.1)	6 (2.9)	65 (31.0)	1 (0.5)
胸水	8 (3.9)	3 (1.5)	9 (4.3)	0
浮腫	5 (2.4)	0	3 (1.4)	0
全身性浮腫	4 (1.9)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
体液貯留	1 (0.5)	0	0	0
限局性浮腫	0	0	2 (1.0)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 63 重篤な体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）等の発現状況（PALOMA-3 試験）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	Ami-SC/Laz 群 206 例	Ami-IV/Laz 群 210 例
死亡に至った体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）	0	0
重篤な体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）	2 (1.0)	2 (1.0)
末梢性浮腫	1 (0.5)	0
胸水	1 (0.5)	1 (0.5)
低アルブミン血症	0	2 (1.0)
投与中止に至った体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）*	1 (0.5)	2 (1.0)
末梢性浮腫	1 (0.5)	2 (1.0)
休薬又は投与中断に至った体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）*	14 (6.8)	13 (6.2)
末梢性浮腫	9 (4.4)	7 (3.3)
低アルブミン血症	6 (2.9)	6 (2.9)
胸水	1 (0.5)	1 (0.5)
減量に至った体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）*	5 (2.4)	7 (3.3)
低アルブミン血症	3 (1.5)	4 (1.9)
末梢性浮腫	2 (1.0)	3 (1.4)

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断、又は減量に至った有害事象

また、PALOMA-3 試験を含む Ami-SC の臨床試験⁴⁴⁾において、Ami-SC との因果関係が否定できない⁴⁵⁾ 重篤な体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）の発現が認められた患者の詳細は表 3 のとおりであった。

⁴³⁾ 体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）として、MedDRA HLT の「全液体量増加」に該当する事象、並びに MedDRA PT の「低アルブミン血症」、「血中アルブミン減少」、「浮腫」、「胸水」、「心嚢液貯留」及び「腹水」に該当する事象を集計した。

⁴⁴⁾ PALOMA 試験パート 1 及び 2、PALOMA-2 試験コホート 1、2、3b 及び 6

⁴⁵⁾ 治験担当医師により因果関係ありと判断された有害事象

表 64 Ami-SC との因果関係が否定できない重篤な体液貯留が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	併用薬	PT (MedDRA ver.25.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	Ami-SC の 処置	転帰
PALOMA-2 (コホート 1)	5	女性	外国人	Laz	末梢性浮腫	3	57	14	変更なし	回復
PALOMA-2 (コホート 2)	7	男性	外国人	CP	全身性浮腫	3	103	不明	投与中止	未回復*
	6	男性	外国人	CP	低アルブミン血症	3	258	不明	変更なし	未回復*

*：体液貯留が未回復のまま死亡した

申請者より提出された訂正後の結果を踏まえ、機構は以下のとおり判断した。

- Ami-SC の臨床試験において、Ami-SC との因果関係が否定できない重篤な体液貯留が複数例認められていること、体液貯留は他の MET を標的とする薬剤において既知のリスクであること等を考慮すると、Ami-SC 投与に際しては体液貯留の発現に注意が必要である。したがって、Ami-SC 投与の臨床試験における体液貯留の発現状況及び対処法について Ami-SC の添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要がある。
- Ami-SC と同じ Ami を含有する Ami-IV の投与に際しても、Ami-SC と同様に体液貯留の発現に注意が必要であり、体液貯留の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する等の対応が必要である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

機構は、「1.1 体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）について」の項における検討を踏まえても、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされることにより、審査報告書、審査報告（2）の「1.3.臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「1.4 用法・用量について」の項に記載した、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に係る結論に影響はないと判断した。

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。

1.3 RMP（案）について

機構は、「1.1 体液貯留（浮腫及び低アルブミン血症を含む）について」の項における検討を踏まえ、体液貯留を重要な特定されたリスクとして設定することが適切と判断した。したがって、機構は、現時点における Ami-SC の RMP（案）について、表 4 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表4 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 • 静脈血栓塞栓症（Laz 併用時） • ILD • 重度の皮膚障害 • 体液貯留	• 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		

（審査報告書 p68 表 60 から下線部追記、取消線部削除）

また、機構は、Ami-SC と同じ Ami を含有する Ami-IV の RMP についても、Ami-SC と同様に体液貯留を重要な潜在的リスクではなく、重要な特定されたリスクとして設定することが適切と判断した。

なお、上記より、RMP（案）における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に係る機構の判断に変更はない。

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。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査報告書、審査報告（2）の「2. 総合評価」に記載した評価結果に変更はないと判断した。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
Ami	amivantamab (genetical recombination)	アミバンタマブ（遺伝子組換え）
Ami-IV		Ami の静脈内投与製剤
Ami-IV/CP		Ami-IV と CP との併用
Ami-IV/Laz		Ami-IV と Laz との併用
Ami-SC		Ami 及び rHuPH20 を含有する皮下投与製剤
Ami-SC/CP		Ami-SC と CP との併用
Ami-SC/Laz		Ami-SC と Laz との併用
CP		カルボプラチンとペメトレキセドとの併用
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
Laz	lazertinib mesilate hydrate	ラゼルチニブメシル酸塩水和物
MET	mesenchymal epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
Osi	osimertinib mesylate	オシメルチニブメシル酸塩
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
PALOMA 試験		61186372NSC1003 試験
PALOMA-2 試験		61186372NSC2002 試験
PALOMA-3 試験		61186372NSC3004 試験