

審査報告書

令和 8 年 7 月 29 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] ①リブロファズ配合皮下注
②リブロファズ配合皮下注 22 mL
- [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 8 年 3 月 5 日
- [剤 形 ・ 含 量] ①1 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
②1 バイアル中にアミバンタマブ（遺伝子組換え）3,520 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）44,000 単位を含有する注射剤
- [申 請 区 分] ①医療用医薬品（6）新用量医薬品
②医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
- [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、*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本品目の 4 週間間隔投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

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

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

（変更なし）

[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に従い、1 サイクル目は各週、2 サイクル目以降は 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回の投与間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2 週に 1 回投与

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

4 週に 1 回投与

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	3,520 mg	44,000 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	4,640 mg	58,000 単位

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 6 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] ①リブロファズ配合皮下注
②リブロファズ配合皮下注 22 mL
- [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 8 年 3 月 5 日
- [剤形・含量] ①1 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
②1 バイアル中にアミバンタマブ（遺伝子組換え）3,520 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）44,000 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

(変更なし)

[申請時の用法・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に従い、1 サイクル目は各週、2 サイクル目以降は 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回の投与間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2 週に 1 回投与

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

4 週に 1 回投与

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	3,520 mg	44,000 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	4,640 mg	58,000 単位

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
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	24
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	24

[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。

本邦において、Ami-SC 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」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」を効能・効果として、2025 年 12 月に承認されている。

1.2 開発の経緯等

Ami-SC Q4W 投与に関する開発は、Ami-SC Q2W 投与と比較して、投与頻度を減少させることにより、患者や医療従事者の負担を軽減すること等を目的として進められた。

Ami-SC の臨床開発として、申請者により、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に Laz との併用で Ami-SC を Q4W 投与した国際共同第Ⅱ相試験（PALOMA-2 試験のコホート 5）が、2022 年 11 月から実施された。

米国及び EU では、それぞれ 2025 年 4 月及び 2025 年 5 月に、PALOMA-2 試験のコホート 5 を主要な試験成績として Ami-SC の Q4W 投与に係る承認申請が行われ、いずれも 2026 年 2 月に承認された。

なお、2026 年 3 月時点において、Ami-SC の Q4W に関する用法・用量にて、5 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、PALOMA-2 試験のコホート 5 への患者登録が、2024 年 1 月から開始された。

今般、PALOMA-2 試験のコホート 5 を主要な試験成績として、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する Ami-SC の Q4W 投与に係る用法・用量を追加する既承認製剤（10 mL バイアル）の一変申請及び 22 mL バイアル¹⁾ の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、リブロファズ配合皮下注 22 mL については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、明らかな問題は認められなかった。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 新添加剤について

¹⁾ 10 mL バイアルと各配合成分の濃度が同一で、容量が異なる。

製剤には、皮下投与における使用前例量を超える新添加剤である酢酸ナトリウム水和物及び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、製剤に使用する酢酸ナトリウム水和物及び精製白糖はいずれも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問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、酢酸ナトリウム水和物及び精製白糖について、提出された資料に基づき、今回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

本申請は新用量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 [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。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、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

本申請は新用量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 [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。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は Ami-IV 及び Ami-SC 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。

また、rHuPH20 を皮下投与した際の全身への曝露は極めて限定的であること（[REDACTED]）から、本申請において rHuPH20 の PK は検討されていない。

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 の用法・用量は、表 1 のとおりである。

表 1 PALOMA 試験及び PALOMA-2 試験における Ami-SC の用法・用量

PALOMA 試験（コホート 4a）	4 週間を 1 サイクルとして、以下の用法・用量で皮下投与*1 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 サイクル以降の第 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 サイクル以降の第 1 及び第 15 日目に 2,240 mg
PALOMA 試験（コホート 6a）	4 週間を 1 サイクルとして、以下の用法・用量で皮下投与*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 1,600 mg、第 2 サイクル以降は第 1 日目に 3,200 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 日目に 4,320 mg
PALOMA-2 試験（コホート 5）	4 週間を 1 サイクルとして、Laz*3 との併用で、以下の用法・用量を皮下投与*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 日目に 3,520 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 日目に 4,640 mg

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

*2：第 1 サイクルは rHuPH20 として 20,000 U（体重 80 kg 未満）又は 28,000 U（体重 80 kg 以上）、第 2 サイクル以降は rHuPH20 として 40,000 U（体重 80 kg 未満）又は 54,000 U（体重 80 kg 以上）を含有

*3：Laz 240 mg を QD 経口投与

*4：第 1 サイクルは rHuPH20 として 20,000 U（体重 80 kg 未満）又は 28,000 U（体重 80 kg 以上）、第 2 サイクル以降は rHuPH20 として 44,000 U（体重 80 kg 未満）又は 58,000 U（体重 80 kg 以上）を含有

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 国際共同試験

6.1.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.2.2：PALOMA-2 試験 コホート 5＜2022 年 11 月～実施中 [PK のデータカットオフ日：2024 年 8 月 13 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 77 例（PK 解析対象は 77 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。本試験における Ami-SC 及び Laz の用法・用量は表 1 のとおりとされた。

コホート 5 の患者における血清中 Ami 濃度は表 2 のとおりであった。

Ami-SC 投与開始後に抗アミバンタマブ抗体が評価された 77 例において、抗アミバンタマブ抗体は検出されなかった。なお、Ami-SC 投与開始後に抗 rHuPH20 抗体が評価された 77 例のうち、2 例（2.6%）で抗 rHuPH20 抗体が検出された。

表 2 Ami-SC/Laz 投与時における血清中 Ami 濃度

体重	投与日	例数	投与前濃度 (µg/mL)
80 kg 未満	第 1 サイクル第 8 日目	68	125±37.1
	第 1 サイクル第 15 日目	66	217±63.2
	第 1 サイクル第 22 日目	61	298±89.3
	第 2 サイクル第 1 日目	54	365±112
	第 3 サイクル第 1 日目	55	167±79.6
	第 4 サイクル第 1 日目	44	151±78.6
	第 5 サイクル第 1 日目	38	152±86.4
80 kg 以上	第 1 サイクル第 8 日目	5	150±26.6
	第 1 サイクル第 15 日目	4	274±84.3
	第 1 サイクル第 22 日目	4	387±108
	第 2 サイクル第 1 日目	2	292、505
	第 3 サイクル第 1 日目	3	286±59.3
	第 4 サイクル第 1 日目	3	163±107
	第 5 サイクル第 1 日目	1	185

平均値±標準偏差 (1 又は 2 例の場合は個別値)

6.1.2 海外臨床試験

6.1.2.1 海外第 I b 相試験 (CTD5.3.5.2.1 : PALOMA 試験 コホート 6a<2022 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 7 月 11 日] >)

進行固形癌患者 19 例 (PK 解析対象は 19 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。本試験における Ami-SC の用法・用量は表 1 のとおりとされた。

Ami の PK パラメータは表 3 のとおりであった。

Ami-SC 投与開始後に抗アミバンタマブ抗体が評価された 18 例において、抗アミバンタマブ抗体は検出されなかった。なお、Ami-SC 投与開始後に抗 rHuPH20 抗体が評価された 18 例のうち、1 例 (5.6%) で抗 rHuPH20 抗体が検出された。

表 3 Ami-SC 単独投与時における Ami の PK パラメータ

体重	投与日	例数	投与前濃度 (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ^{*2} (µg·h/mL)
80 kg 未満	第 1 サイクル第 1 日目	15	—	142±55.7	72.1 (46.0, 195)	17,596±7,059
	第 1 サイクル第 8 日目	16	121±40.7	—	—	—
	第 1 サイクル第 15 日目	14	219±65.8	—	—	—
	第 1 サイクル第 22 日目	14	294±108	—	—	—
	第 2 サイクル第 1 日目	13	406±113	682±235 ^{*3}	70.4 ^{*3} (46.9, 71.7)	324,279±102,880 ^{*3}
	第 3 サイクル第 1 日目	9	266±110	—	—	—
	第 4 サイクル第 1 日目	7	240±112	—	—	—
80 kg 以上	第 1 サイクル第 1 日目	3	—	107±86.6	166 (164, 196)	15,518±16,134
	第 1 サイクル第 8 日目	3	107±86.6	—	—	—
	第 1 サイクル第 15 日目	3	233±150	—	—	—
	第 1 サイクル第 22 日目	3	339±298	—	—	—
	第 2 サイクル第 1 日目	2	229、258	410	68.25	188,283
	第 3 サイクル第 1 日目	1	121	—	—	—
	第 4 サイクル第 1 日目	1	117	—	—	—

平均値±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 サイクルは AUC_{168h}、第 2 サイクルは AUC_{672h}、*3 : 12 例

6.1.3 曝露量と有効性及び安全性との関連

PALOMA-2 試験のコホート 5 の結果に基づき、Ami-SC Q4W 投与時の Ami の曝露量と有効性及び安

全性との関連が検討された。Ami の曝露量は PPK 解析²⁾ により推定された。

6.1.3.1 曝露量と有効性との関連

Ami の曝露量（第 1 サイクルの第 8 日目の投与前濃度、最大 C_{trough} 及び第 1 サイクルの C_{avg} ）と奏効率との関連について検討された。その結果、Ami の曝露量（第 1 サイクルの第 8 日目の投与前濃度及び第 1 サイクルの C_{avg} ）の増加に伴い、奏効率が上昇する傾向が認められた。

6.1.3.2 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、全 Grade 及び Grade 2 以上の静脈血栓塞栓症、並びに全 Grade の infusion reaction⁴⁾、低アルブミン血症、爪囲炎、悪心、便秘及び口内炎との関連について検討された。その結果、Ami の曝露量と検討された有害事象との間に明確な関連は認められなかった。

6.1.4 Ami-SC Q4W 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 5 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 4）等から、Ami-SC を Q4W 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。

表 4 PALOMA-2 試験のコホート 5 における血清中 Ami 濃度

投与日	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 ($\mu\text{g/mL}$)
第 1 サイクル第 8 日目	10	108 $\pm$ 31.4	63	130 $\pm$ 37.1
第 1 サイクル第 15 日目	9	212 $\pm$ 77.7	61	222 $\pm$ 63.8
第 1 サイクル第 22 日目	7	286 $\pm$ 55.6	58	305 $\pm$ 95.8
第 2 サイクル第 1 日目	6	342 $\pm$ 75.5	50	369 $\pm$ 115
第 3 サイクル第 1 日目	5	178 $\pm$ 23.1	53	173 $\pm$ 86.3
第 5 サイクル第 1 日目	5	147 $\pm$ 47.3	34	154 $\pm$ 90.2

平均値 $\pm$ 標準偏差

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、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 Q4W 投与時及び Ami-IV Q2W 投与時における Ami の PK の差異について

申請者は、Ami-SC Q4W 投与時と Ami-IV Q2W 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。

²⁾ Ami-SC の初回承認時に提出された PPK モデル（「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）に対して、PALOMA 試験コホート 4a 及び 6a（2024 年 7 月 11 日データカットオフ）、並びに PALOMA-2 試験コホート 1、2、3、3b、5 及び 6（2024 年 8 月 13 日データカットオフ）で新たに得られた Ami の PK データ（463 例、3,814 測定時点）に基づき外部バリデーションを実施した PPK モデルにより推定された。

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

下記の結果を踏まえると、Ami-SC Q4W 投与時における Ami の曝露量は、Ami-IV Q2W 投与時と比較して同程度以上であったことから、Ami-SC Q4W 投与においても、Ami-IV Q2W 投与と同様の有効性が期待できると考える。

- PALOMA-2 試験のコホート 5 及び MARIPOSA 試験の Ami-IV/Laz 群における①第 2 サイクル第 1 日目及び②第 5 サイクル第 1 日目の Ami の投与前濃度（平均値±標準偏差）（ $\mu\text{g/mL}$ ）は、それぞれ① 366 ± 112 及び 317 ± 102 、並びに② 153 ± 85.4 及び 156 ± 73.7 であった。
- PPK 解析²⁾により推定された、第 2 サイクル及び第 5 サイクル時点（定常状態）における Ami の投与前濃度、 C_{avg} 及び C_{max} は表 5 のとおりであった⁵⁾。また、Ami-IV Q2W 投与及び Ami-SC Q4W 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。

表 5 Ami-SC Q4W 又は Ami-IV Q2W 投与時における Ami の PK パラメータ（推定値）

PK パラメータ ($\mu\text{g/mL}$)	Ami-SC Q4W	Ami-IV Q2W	幾何平均値の比* [90%CI]
第 2 サイクル第 1 日目の投与前濃度	367 (28)	305 (27)	1.20 [1.15, 1.26]
第 5 サイクル第 1 日目の投与前濃度	140 (56)	139 (40)	1.01 [0.93, 1.09]
第 2 サイクルの C_{avg}	432 (29)	333 (26)	1.30 [1.24, 1.35]
第 5 サイクルの C_{avg}	311 (32)	246 (27)	1.26 [1.20, 1.32]
第 2 サイクルの C_{max}	689 (28)	696 (20)	0.99 [0.95, 1.03]
第 5 サイクルの C_{max}	506 (29)	534 (20)	0.95 [0.91, 0.99]

幾何平均値（幾何変動係数%）、*：Ami-SC Q4W/Ami-IV Q2W

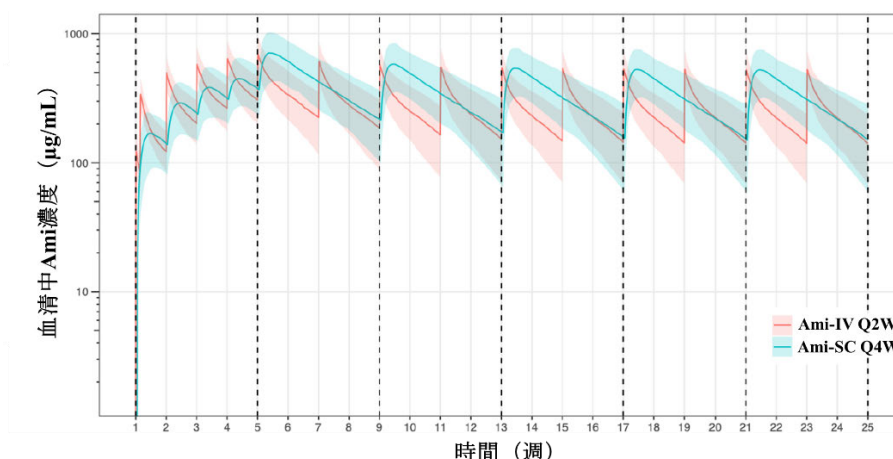


図 1 Ami-IV Q2W 投与及び Ami-SC Q4W 投与における血清中 Ami 濃度推移（推定値）

機構は、申請者の説明を了承した。なお、Ami-IV Q2W と Ami-SC Q4W 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 6 に示す試験が提出された。なお、PALOMA-2 試験及び PALOMA 試験における Ami-SC 及び Laz の用法・用量は表 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 Q2W は承認用法・用量、Ami-SC Q4W は申請用法・用量を投与した際の Ami の PK が推定された。

表 6 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 (jRCT 番号等)	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 (jRCT2051220116)	II	切除不能な 進行・再発 の NSCLC 患者*	コホート 1 : 68 コホート 2 : 66 コホート 3 : 70 コホート 3b : 77 コホート 5 : 77 コホート 6 : 67	コホート 1 : Ami-SC Q2W/Laz コホート 2 : Ami-SC Q3W/CP コホート 3 : Ami-SC Q3W/Laz/CP コホート 3b : Ami-SC Q3W/CP コホート 5 : Ami-SC Q4W/Laz コホート 6 : Ami-SC Q2W/Laz	有効性 安全性 PK
参考	海外	PALOMA 試験 (NCT04606381)	I b	進行固形癌 患者	コホート 4a : 56 コホート 6a : 19	Ami-SC	PK 安全性

* : コホート 1、5 及び 6 : 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 2 : 化学療法歴のない *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、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「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は「6.1 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、PALOMA-2 試験のコホート 1、2、3、3b 及び 6 はデータカットオフの異なる成績ではあるものの、Ami-SC の既承認の申請に係る承認時に評価済み⁶⁾ であること、及び本申請の用法・用量を踏まえ、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 II 相試験 (CTD5.3.5.2.2 : PALOMA-2 試験コホート 5 <2022 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 10 月 24 日] >)

化学療法歴のない *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 : 65 例⁸⁾) 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、12 の国又は地域、39 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 1 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 77 例全例が有効性及び安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は 10 例)。

⁶⁾ コホート 1 及び 6 は 2024 年 1 月 6 日データカットオフ、コホート 2、3 及び 3b は 2024 年 3 月 6 日データカットオフの結果に基づき評価された。

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 RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率について、PALOMA-2 試験のコホート 5 と同様の患者集団を対象とした MARIPOSA 試験における Ami-IV/Laz 投与群の治験担当医師判定による奏効率 [95%CI] (%) が 72.3 [67.8, 76.4] であったことを踏まえ、MARIPOSA 試験と同様の結果を得ることを期待して、閾値及び期待値をそれぞれ 50 及び 70%と設定し、有意水準 (両側) 0.05 とした場合に、検出力 90%以上を確保するために必要な症例数として、目標症例数は 65 例と設定された。

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⁹⁾ の解析は、患者が早期に同意撤回又は死亡した場合を除き、全ての患者が少なくとも 3 回の疾患評価を完了した時点で実施することとされ、当該結果は表 7 のとおりであった¹⁰⁾。

表 7 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 10 月 24 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	77 例
CR	0
PR	61 (79.2)
SD	14 (18.2)
PD	0
NE	2 (2.6)
奏効 (CR+PR)	61
(奏効率 [95%CI*] (%))	(79.2 [68.5, 87.6])

* : 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、2/77 例 (COVID-19 及び肺炎各 1 例) に認められ、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。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.1.1 海外第 I b 相試験 (CTD5.3.5.2.1 : PALOMA 試験コホート 4a 及び 6a <コホート 4a : 2023 年 6 月、コホート 6a : 2022 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 7 月 11 日] >)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、コホート 4a で 3/56 例 (穿孔性胃腸潰瘍、出血性ショック及び低酸素症各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。コホート 6a では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.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 Q4W 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、PALOMA-2 試験コホート 5 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-2 試験コホート 5 に基づき体系的に検討する方針とした。

⁹⁾ RECIST ver.1.1 に基づく画像評価は、投与開始から 18 カ月間は 8 週毎、その後は 12 週毎に実施することとされた。

¹⁰⁾ 最新のデータカットオフ時点 (2025 年 2 月 21 日) において、奏効率 [95%CI] (%) は、83.1 [72.9, 90.7] であった。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する Ami-SC Q4W と Laz との併用投与の有効性は、Ami-IV と Laz との併用投与と同様に期待できると判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目について

申請者は、PALOMA-2 試験コホート 5 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。

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において、奏効が得られることにより、呼吸困難や咳嗽、食欲減退等の疾患進行に伴う臨床症状の改善及び QOL の向上が期待できる旨の報告（J Clin Oncol 2006; 24: 3831-7, JAMA 2003; 290: 2149-58）を踏まえると、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において奏効が得られることは臨床的意義があると考えことから、PALOMA-2 試験コホート 5 における主要評価項目として奏効率を設定した。

なお、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細胞の増殖抑制作用を示すことから、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で有効性が期待できると考える。そのため、Ami-SC Q4W 投与の Ami の曝露量が MARIPOSA 試験における Ami-IV Q2W 投与の Ami の曝露量と同程度であれば、Ami-SC Q4W 投与においても MARIPOSA 試験と同程度の OS 及び PFS の延長が期待されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明について一定の理解は可能であり、Ami-SC の有効性は PALOMA-2 試験コホート 5 における奏効率の結果に加えて、臨床薬理学的評価（6 項参照）に基づき評価する必要があると判断した。

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-2 試験コホート 5 にお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の結果は表 7 のとおりであった（7.1.1.1 参照）。

なお、PALOMA-2 試験コホート 5 における目標症例数は 65 例と設定されたものの（7.1.1.1 参照）、実際には当該コホートに登録された 77 例全例が FAS として有効性の解析対象とされ、目標症例数よりも多くの患者が有効性の解析対象とされた。当該コホートに登録された順に最初の 65 例が事前に規定された解析時点（患者が早期に同意撤回又は死亡した場合を除き、全ての患者が少なくとも 3 回の疾患評価を完了した時点）に達したのは 2024 年 10 月 9 日であり、当該時点における 65 例での RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率 [95%CI]（%）は 84.6 [73.5, 92.4]（55/65 例）であったことから、症例数の超過は当該コホートにおける主要評価項目の結果解釈には影響を及ぼさないと考える。

また、PALOMA-2 試験コホート 1 及び 6、並びに MARIPOSA 試験の Ami-IV Q2W 群の奏効率 [95%CI]（%）は、それぞれ 66.4 [56.9, 75.0] 及び 72.3 [67.8, 76.4] であり、試験間の比較には限界はあるものの、Ami の有効性に明確な差異は認められなかった。

PALOMA-2 試験コホート 5 の副次評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率は表 8 のとおりであり、主要評価項目である RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率と同程度の結果が得られた。

表 8 最良総合効果及び奏効率
(PALOMA-2 試験コホート 5、RECIST ver.1.1、独立中央判定、FAS、2024 年 10 月 24 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	77 例
CR	0
PR	64 (83.1)
SD	11 (14.3)
PD	1 (1.3)
NE	1 (1.3)
奏効 (CR+PR)	64
(奏効率 [95%CI*] (%))	(83.1 [72.9, 90.7])

* : Clopper-Pearson 法

PALOMA-2 試験コホート 5 の日本人集団における RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による奏効率は表 9 のとおりであった。

表 9 最良総合効果及び奏効率
(PALOMA-2 試験コホート 5、RECIST ver.1.1、治験担当医師判定、日本人集団、2024 年 10 月 24 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	10 例
CR	0
PR	9 (90.0)
SD	1 (10.0)
PD	0
NE	0
奏効 (CR+PR)	9
(奏効率 [95%CI*] (%))	(90.0 [55.5, 99.7])

* : Clopper-Pearson 法

下記の点を考慮すると、Ami-SC Q4W 投与は、Ami-IV Q2W 投与と同様の有効性が期待できると考える。

- Ami-SC Q4W 投与時における Ami の曝露量は、Ami-IV Q2W 投与時と比較して同程度以上であること (6.R.1 参照)
- PALOMA-2 試験コホート 5 における奏効率について、既承認の Ami-IV/Laz 投与及び Ami-SC Q2W/Laz 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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明に加え、下記の理由等から、化学療歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、Ami-SC Q4W 投与は、Ami-IV Q2W 投与と同様の有効性が期待できると判断した。

- Ami-SC Q4W 投与と Ami-IV 投与の有効性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、Ami-SC Q4W 投与の有効性を評価することには限界があるものの、PALOMA-2 試験コホート 5 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、既承認の Ami-IV/Laz 投与及び Ami-SC Q2W/Laz 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 (7.1.1.1 参照)
- PALOMA-2 試験コホート 5 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 Q4W 投与は、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 Q4W 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（6.1.4 参照）
- PALOMA-2 試験コホート 5 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
- 化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対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 及び Ami-SC 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 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」、「令和 7 年 8 月 12 日付け審査報告書 リブロファズ配合皮下注」参照）

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

機構は、以下に示す検討の結果、Ami-SC Q4W 投与時に特に注意を要する有害事象は、Ami-SC の既承認の申請に係る承認時等に注意が必要と判断された事象¹¹⁾ であると判断した。

また、機構は、Ami-SC Q4W 投与にあたっては、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 Q4W 投与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-2 試験コホート 5 において認められた安全性情報を基に、Ami-SC Q4W 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

PALOMA-2 試験コホート 5 における安全性の概要は表 10 のとおりであった。また、一定以上の発現割合で認められた有害事象は表 11 のとおりであった。

表 10 安全性の概要（PALOMA-2 試験コホート 5、2025 年 2 月 21 日データカットオフ）

	例数 (%)
	77 例
全有害事象	77 (100)
Grade 3 以上の有害事象	49 (63.6)
死亡に至った有害事象	2 (2.6)
重篤な有害事象	26 (33.8)
投与中止に至った有害事象*	11 (14.3)
Ami-SC	11 (14.3)
Laz	8 (10.4)
休薬に至った有害事象*	61 (79.2)
Ami-SC	56 (72.7)
Laz	51 (66.2)
減量に至った有害事象*	42 (54.5)
Ami-SC	31 (40.3)
Laz	29 (37.7)

*：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

¹¹⁾ 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 8 月 12 日付け審査報告書 リブロファズ配合皮下注」等参照）

表 11 一定以上の発現割合*1で認められた有害事象
(PALOMA-2 試験コホート 5、2025 年 2 月 21 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)
	77 例
全有害事象	
爪囲炎	60 (77.9)
低アルブミン血症	49 (63.6)
発疹	46 (59.7)
ALT 増加	31 (40.3)
ざ瘡様皮膚炎	31 (40.3)
末梢性浮腫	31 (40.3)
口内炎	29 (37.7)
そう痒症	28 (36.4)
AST 増加	27 (35.1)
下痢	25 (32.5)
皮膚乾燥	19 (24.7)
悪心	17 (22.1)
四肢痛	17 (22.1)
貧血	17 (22.1)
Grade 3 以上の有害事象	
発疹	11 (14.3)
ざ瘡様皮膚炎	6 (7.8)
爪囲炎	6 (7.8)
低アルブミン血症	5 (6.5)
口内炎	4 (5.2)
低カリウム血症	4 (5.2)
ALT 増加	4 (5.2)
死亡に至った有害事象	
COVID-19	1 (1.3)
肺炎	1 (1.3)
重篤な有害事象	
肺臓炎	3 (3.9)
爪囲炎	2 (2.6)
肺炎	2 (2.6)
中止に至った有害事象*2	
肺臓炎	3 (3.9)
休薬に至った有害事象*2	
発疹	17 (22.1)
爪囲炎	14 (18.2)
ざ瘡様皮膚炎	9 (11.7)
ALT 増加	5 (6.5)
低アルブミン血症	5 (6.5)
口内炎	4 (5.2)
下痢	4 (5.2)
減量に至った有害事象*2	
発疹	17 (22.1)
爪囲炎	11 (14.3)
ざ瘡様皮膚炎	8 (10.4)
ALT 増加	3 (3.9)
低アルブミン血症	3 (3.9)

*1：全有害事象は 20%以上、Grade 3 以上の有害事象及び休薬に至った有害事象は 5%以上、死亡に至った有害事象は 0%以上、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は 2%以上、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、減量に至った有害事象

PALOMA-2 試験及び既承認の Ami-IV の臨床試験において Ami-SC/Laz 又は Ami-IV/Laz を投与した際の安全性の概要は、それぞれ表 12 のとおりであった。

表 12 安全性の概要
(PALOMA-2 試験コホート 5、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 5 Ami-SC/Laz 77 例	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	77 (100)	135 (100)	421 (100)
Grade 3 以上の有害事象	49 (63.6)	86 (63.7)	316 (75.1)
死亡に至った有害事象	2 (2.6)	2 (1.5)	34 (8.1)
重篤な有害事象	26 (33.8)	46 (34.1)	205 (48.7)
投与中止に至った有害事象 ^{*2}	11 (14.3)	25 (18.5)	147 (34.9)
Ami-SC 又は Ami-IV	11 (14.3)	25 (18.5)	145 (34.4)
Laz	8 (10.4)	15 (11.1)	85 (20.2)
休薬又は投与中断に至った有害事象 ^{*2}	61 (79.2)	110 (81.5)	382 (90.7)
Ami-SC 又は Ami-IV	56 (72.7)	103 (76.3)	370 (87.9)
Laz	51 (66.2)	83 (61.5)	299 (71.0)
減量に至った有害事象 ^{*2}	42 (54.5)	79 (58.5)	249 (59.1)
Ami-SC 又は Ami-IV	31 (40.3)	68 (50.4)	193 (45.8)
Laz	29 (37.7)	54 (40.0)	176 (41.8)

*1 : PALOMA-2 試験コホート 5 は 2025 年 2 月 21 日データカットオフ、PALOMA-2 試験コホート 1 及び 6 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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PALOMA-2 試験コホート 5 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 Q4W 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-2 試験コホート 5 における安全性情報を基に、Ami-SC Q4W 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-2 試験コホート 5 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 13 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 14 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 1%以上高い死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 13 安全性の概要 (PALOMA-2 試験コホート 5、2025 年 2 月 21 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 10 例	外国人患者 67 例
全有害事象	10 (100)	67 (100)
Grade 3 以上の有害事象	6 (60.0)	43 (64.2)
死亡に至った有害事象	0	2 (3.0)
重篤な有害事象	3 (30.0)	23 (34.3)
投与中止に至った有害事象*	3 (30.0)	8 (11.9)
Ami-SC	3 (30.0)	8 (11.9)
Laz	3 (30.0)	5 (7.5)
休薬に至った有害事象*	9 (90.0)	52 (77.6)
Ami-SC	9 (90.0)	47 (70.1)
Laz	9 (90.0)	42 (62.7)
減量に至った有害事象*	3 (30.0)	39 (58.2)
Ami-SC	1 (10.0)	30 (44.8)
Laz	3 (30.0)	26 (38.8)

* : 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

表 14 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-2 試験コホート 5、2025 年 2 月 21 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	日本人患者 10 例	外国人患者 67 例
全有害事象		
爪囲炎	10 (100)	50 (74.6)
ざ瘡様皮膚炎	8 (80.0)	23 (34.3)
静脈塞栓症	4 (40.0)	1 (1.5)
味覚不全	3 (30.0)	3 (4.5)
上咽頭炎	3 (30.0)	1 (1.5)
足部白癬	2 (20.0)	0
Grade 3 以上の有害事象		
爪囲炎	2 (20.0)	4 (6.0)
低アルブミン血症	2 (20.0)	3 (4.5)
ALT 増加	2 (20.0)	2 (3.0)
AST 増加	1 (10.0)	0
肺臓炎	1 (10.0)	0
重篤な有害事象		
肺臓炎	2 (20.0)	1 (1.5)
ALT 増加	1 (10.0)	0
COVID-19 肺炎	1 (10.0)	0
投与中止に至った有害事象*2		
肺臓炎	2 (20.0)	1 (1.5)
ALT 増加	1 (10.0)	0
休薬に至った有害事象*2		
ALT 増加	2 (20.0)	3 (4.5)
低アルブミン血症	2 (20.0)	3 (4.5)
味覚不全	2 (20.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (20.0)	0
気管支炎	1 (10.0)	0
COVID-19 肺炎	1 (10.0)	0
静脈塞栓症	1 (10.0)	0
リンパ球減少症	1 (10.0)	0
減量に至った有害事象*2		
ざ瘡様皮膚炎	2 (20.0)	6 (9.0)
嘔吐	1 (10.0)	0

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	日本人患者 10 例	外国人患者 67 例

*1：全有害事象は 20%以上、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象は 10%以上、*2：いずれかの治験薬の投与中止、休薬、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-2 試験コホート 5 において Ami-SC Q4W 投与がされた日本人患者数は限られており、安全性の国内外差を比較することには限界があるものの、PALOMA-2 試験コホート 5 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 Q4W 投与時に注意する必要がある。しかしながら、Ami-SC Q4W 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。

7.R.4 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、下表のように設定する旨が説明された（現行の内容に下線部追加）。

用法・用量					用法・用量に関連する注意
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。					• 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。アピキサバンの電子添文を参照して、出血リスクに十分注意すること。ただし、腎不全（クレアチニンクリアランス（CLcr）15 mL/min 未満）の患者では、アピキサバンは投与できないことから、Ami と Laz との併用投与以外の治療選択肢を考慮すること。 • 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 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.4.3 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に従い、1 サイクル目は各週、2 サイクル目以降は 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回の投与間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。					

2 週に 1 回投与				
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
4 週に 1 回投与				
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	3,520 mg	44,000 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	4,640 mg	58,000 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について、申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.4.1 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 試験コホート 6a のデータを用いた PPK 解析の結果等に基づき PALOMA-2 試験コホート 5 の用法・用量を設定した。また、PALOMA-2 試験コホート 5 において化学療法歴のない EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する Ami-SC Q4W/Laz 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、当該試験における設定に基づき、本申請に係る Ami-SC の用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 Ami-SC Q4W/Laz 投与による静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした抗凝固薬の投与について

申請者は、Ami-SC Q4W/Laz 投与による静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした抗凝固薬の投与の必要性について、以下のように説明している。

Ami-IV 及び Ami-SC Q2W においては、MARIPOSA 試験等の結果を踏まえ、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 経口投与することを推奨している。また、腎機能障害を有する患者において、出血リスクに十分注意すること、及び腎不全（クレアチニンクリアランス（CLcr）15 mL/min 未満）の患者には投与できない旨が注意喚起されている。

PALOMA-2 試験コホート 5 では、試験開始時点から Ami-SC Q4W/Laz 投与開始後 4 カ月間における抗凝固薬の投与が推奨された。PALOMA-2 試験コホート 5 の安全性解析対象集団 77 例のうち、治験薬投与開始時点で抗凝固薬が投与された患者は 67 例¹²⁾であった。また、静脈血栓塞栓症¹³⁾ 及び出血¹⁴⁾ の発現状況は、それぞれ表 15 及び表 16 のとおりであった。PALOMA-2 試験コホート 5 における静脈血栓塞栓症及び出血の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）はそれぞれ 102.5（6、338）及び 18（3、169）であった。

表 15 静脈血栓塞栓症の発現状況（PALOMA-2 試験コホート 5、2025 年 2 月 21 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)		
	抗凝固薬が投与された患者 67 例	抗凝固薬が投与されなかつ た患者 10 例	全体集団 77 例
全 Grade の静脈血栓塞栓症	10 (14.9)	4 (40.0)	14 (18.2)
Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症	1 (1.5)	0	1 (1.3)
死亡に至った静脈血栓塞栓症	0	0	0
重篤な静脈血栓塞栓症	1 (1.5)	0	1 (1.3)
いずれかの治験薬の投与中止に至つ た静脈血栓塞栓症	1 (1.5)	0	1 (1.3)

¹²⁾ 3 例以上に投与された抗凝固薬の内訳（重複あり）は、リバーロキサバン 42 例（54.5%）、アピキサバン 12 例（15.6%）、エノキサパリンナトリウム 13 例（16.9%）、エドキサバン 3 例（3.9%）及び bemiparin sodium（本邦未承認）3 例（3.9%）であった。

¹³⁾ MedDRA SMQ の「静脈の塞栓および血栓（狭域）」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。

¹⁴⁾ MedDRA SMQ の「出血（狭域）」並びに MedDRA PT の「腫瘍出血」、「血尿」、「結膜出血」、「血便排泄」、「喀血」、「肺出血」、「歯肉出血」、「脳出血」、「鼻出血」、「出血性卒中」、「硬膜下出血」、「肛門出血」、「痔出血」、「出血」、「腔出血」、「胃腸出血」、「腹腔内出血」、「皮膚出血」、「眼出血」、「肺胞出血」、「耳出血」、「舌出血」、「血胸」、「上部消化管出血」、「直腸出血」、「外陰部出血」、「皮下出血」、「口腔内出血」、「虹彩出血」及び「喉頭出血」に該当する事象を集計した。

表 16 出血の発現状況 (PALOMA-2 試験コホート 5、2025 年 2 月 21 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)		
	抗凝固薬が投与された患者 67 例	抗凝固薬が投与されなかつ た患者 10 例	全体集団 77 例
全 Grade の出血	25 (37.3)	2 (20.0)	27 (35.1)
Grade 3 以上の出血	1 (1.5)	0	1 (1.3)
死亡に至った出血	0	0	0
重篤な出血	1 (1.5)	0	1 (1.3)
いずれかの治験薬の投与中止に至つ た出血	0	0	0

静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした予防的抗凝固療法を受けた患者において、予防的抗凝固療法を受けなかった患者と比較して静脈血栓塞栓症の発現割合が低い傾向が認められた。一方で、出血事象の発現割合は予防的抗凝固療法を受けた患者において高い傾向がみられたものの、大部分は Grade 1 又は 2 であり、出血のリスクは限定的であった。

上記の内容を踏まえると Ami-SC Q4W においても Ami-IV 及び Ami-SC Q2W と同様に、Ami/Laz 投与開始後 4 カ月間は出血リスクに注意した上で、静脈血栓塞栓症の発症抑制を目的とした抗凝固薬として、アピキサバン 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与する旨を注意喚起することが適切と考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、Ami-SC Q4W の用法・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、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、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.4.3 用量調節について

申請者は、Ami-SC Q4W 投与における用量調節について、以下のように説明している。

有害事象発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について、PALOMA-2 試験のコホート 5 では、既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、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-SC Q4W 投与の臨床的有用性が示されたことから、Ami-SC Q4W 投与時における休薬・減量・中止の目安については既承認の効能・効果と同一の内容を設定する。また、Ami-SC Q4W 投与の減量時の用量は、下記の PALOMA-2 試験のコホート 5 における設定のとおりとする。

副作用発現時に Ami-SC 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	
3,520 mg	2,400 mg	1,600 mg	
4,640 mg	3,360 mg	2,240 mg	

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 RMP（案）について

Ami-SC は、初回審査を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る RMP（案）において、現在公表されている RMP（表 17）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

表 17 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） • 重度の下痢 • 胚・胎児毒性	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本一変申請に係る製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

PALOMA-2 試験コホート 5 における安全性プロファイルは、PALOMA-2 試験コホート 1 及び 6 における安全性プロファイルと概ね一致していたこと（7.R.3.1 参照）等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、Ami-SC Q4W 投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.3.1 国際共同第Ⅱ相試験（PALOMA-2 試験コホート 5）

有害事象は 77/77 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 77/77 例（100%）に認められた。

発現割合が 10%以上に認められた有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 発現割合が 10%以上の有害事象 (PALOMA-2 試験コホート 5、2025 年 2 月 21 日データカットオフ)

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	コホート 5	
	77 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	77 (100)	49 (63.6)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	46 (59.7)	11 (14.3)
ざ瘡様皮膚炎	31 (40.3)	6 (7.8)
そう痒症	28 (36.4)	1 (1.3)
皮膚乾燥	19 (24.7)	0
胃腸障害		
口内炎	29 (37.7)	4 (5.2)
下痢	25 (32.5)	2 (2.6)
悪心	17 (22.1)	0
嘔吐	14 (18.2)	0
歯肉出血	13 (16.9)	0
便秘	11 (14.3)	0
痔核	8 (10.4)	0
口腔内潰瘍形成	8 (10.4)	0
感染症および寄生虫症		
爪囲炎	60 (77.9)	6 (7.8)
代謝および栄養障害		
低アルブミン血症	49 (63.6)	5 (6.5)
食欲減退	14 (18.2)	0
低カルシウム血症	14 (18.2)	0
低カリウム血症	8 (10.4)	4 (5.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
末梢性浮腫	31 (40.3)	0
疲労	8 (10.4)	1 (1.3)
無力症	8 (10.4)	1 (1.3)
臨床検査		
ALT 増加	31 (40.3)	4 (5.2)
AST 増加	27 (35.1)	1 (1.3)
体重減少	9 (11.7)	0
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	17 (22.1)	1 (1.3)
筋肉痛	12 (15.6)	0
筋痙攣	9 (11.7)	1 (1.3)
血液およびリンパ系障害		
貧血	17 (22.1)	2 (2.6)
白血球減少症	8 (10.4)	0
血小板減少症	8 (10.4)	0
神経系障害		
末梢性感覚ニューロパチー	10 (13.0)	0
頭痛	10 (13.0)	0
傷害、中毒および処置合併症		
投与に伴う反応	10 (13.0)	1 (1.3)

重篤な有害事象は 26/77 例 (33.8%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、肺臓炎 3 例 (3.9%)、爪囲炎及び肺炎各 2 例 (2.6%) であった。このうち、肺臓炎 3 例及び爪囲炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 11/77 例 (14.3%) に認められた。複数例に認められた投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 3 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第 I b 相試験 (PALOMA 試験コホート 4a 及び 6a)

有害事象はコホート 4a 及び 6a で、それぞれ 55/56 例 (98.2%) 及び 19/19 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 52/56 例 (92.9%) 及び 19/19 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 19 のとおりであった。

表 19 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 4a 及び 6a、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		コホート 6a 19 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	55 (98.2)	23 (41.1)	19 (100)	10 (52.6)
皮膚および皮下組織障害				
ご瘡様皮膚炎	41 (73.2)	3 (5.4)	14 (73.7)	2 (10.5)
そう痒症	9 (16.1)	1 (1.8)	5 (26.3)	0
胃腸障害				
便秘	17 (30.4)	0	3 (15.8)	0
口内炎	10 (17.9)	1 (1.8)	6 (31.6)	0
悪心	12 (21.4)	0	6 (31.6)	1 (5.3)
嘔吐	3 (5.4)	0	4 (21.1)	1 (5.3)
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	25 (44.6)	1 (1.8)	12 (63.2)	1 (5.3)
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	16 (28.6)	3 (5.4)	4 (21.1)	0
低マグネシウム血症	4 (7.1)	0	3 (15.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	14 (25.0)	1 (1.8)	6 (31.6)	1 (5.3)
末梢性浮腫	12 (21.4)	0	6 (31.6)	0
発熱	6 (10.7)	0	5 (26.3)	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋肉痛	14 (25.0)	0	9 (47.4)	0
背部痛	4 (7.1)	0	6 (31.6)	1 (5.3)
臨床検査				
ALT 増加	5 (8.9)	0	4 (21.1)	0
神経系障害				
頭痛	8 (14.3)	1 (1.8)	4 (21.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	8 (14.3)	2 (3.6)	5 (26.3)	2 (10.5)
咳嗽	6 (10.7)	0	4 (21.1)	0
胸水	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (15.8)	1 (5.3)
傷害、中毒および処置合併症				
投与に伴う反応	8 (14.3)	0	3 (15.8)	0

重篤な有害事象は、コホート 4a 及び 6a でそれぞれ 18/56 例 (32.1%) 及び 5/19 例 (26.3%) に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、コホート 4a で呼吸困難、低酸素症、肺炎、肺塞栓症各 2 例 (3.6%)、コホート 6a で呼吸困難 2 例 (10.5%) であった。コホート 4a 及びコホート 6a で複数例に認められたいずれの重篤な有害事象も、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート 4a 及び 6a でそれぞれ 9/56 例 (16.1%) 及び 3/19 例 (15.8%) に認められた。複数例に認められた投与中止に至った有害事象は、コホート 4a では認められず、コホート 6a で呼吸困難 2 例 (10.5%) であった。コホート 6a で認められた呼吸困難 2 例について、治験薬との因果関係は否定された。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果に対して、Ami-SC Q4W 投与の用法・用量を追加することは可能と考える。

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 8 年 7 月 29 日

申請品目

[販 売 名] ①リブロファズ配合皮下注
②リブロファズ配合皮下注 22 mL
[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 8 年 3 月 5 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、Ami-SC Q4W 投与時における Ami の曝露量は、Ami-IV Q2W 投与時と比較して同程度以上であったことに加え、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、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国際共同第 II 相試験（PALOMA-2 試験コホート 5）において、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について、既承認の Ami-IV/Laz 投与及び Ami-SC Q2W/Laz 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等から、当該患者に対する Ami-SC Q4W と Laz との併用投与の有効性は、Ami-IV と Laz との併用投与と同様に期待できると判断した。

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

- 申請者が PALOMA-2 試験コホート 5 の主要評価項目として奏効率を設定した理由として、臨床症状の改善及び QOL の向上を挙げていることを踏まえると、PALOMA-2 試験コホート 5 において、臨床症状に関する検討がされていないこと及び QOL を有効性の評価項目として設定していないことの適切性を説明する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Ami の有効性は time to event を主要評価項目とした Ami-IV の臨床試験により確認されていること等から、本一変申請における有効性の評価においては、Ami-SC 投与時の PK が Ami-IV 投与時と同程度以上であることが重要であり、奏効率の結果は Ami-IV と同様の有効性が期待できることを補足するもの

であると考えられる。そのため、Ami-SC Q4W と Laz との併用投与の有効性を評価する際に、PALOMA-2 試験コホート 5 において、臨床症状に関する検討がされていないこと及び QOL を有効性の評価項目として設定していないことに特段の懸念はないと判断した。

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、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-SC Q4W と Laz との併用投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象¹¹⁾ であると判断した。

また、機構は、Ami-SC Q4W 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えられるものの、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、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において Ami-SC Q4W と Laz との併用投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、化学療法歴のない *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に係る Ami-SC の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した（既承認の内容から下線部追加）。

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。アピキサバンの電子添文を参照して、出血リスクに十分注意すること。ただし、腎不全（クレアチニンクリアランス (CLcr) 15 mL/min 未満）の患者では、アピキサバンは投与できないことから、Ami と Laz との併用投与以外の治療選択肢を考慮すること。 <i>EGFR</i>-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.4.3 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に従い、<u>1 サイクル目は各週、2 サイクル目以降は 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回の投与間隔</u>で皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。				
2 週に 1 回投与				
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
4 週に 1 回投与				
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	3,520 mg	44,000 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	4,640 mg	58,000 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。

1.4 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.5 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る Ami-SC の RMP（案）において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 20）を変更する必要はないと判断した。

表 20 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） - 重度の下痢 - 胚・胎児毒性	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、Ami-SC Q4W 投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、本申請に係る Ami-SC の RMP（案）において、表 21 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 21 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）	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

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、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・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、以下の用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は 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。また、リブプロファズ配合皮下注 22 mL は生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

〔効能・効果〕（変更なし）

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

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

〔用法・用量〕（下線部追加）

EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌には 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に従い、1 サイクル目は各週、2 サイクル目以降は 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回の投与間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

2 週に 1 回投与

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

4 週に 1 回投与

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	3,520 mg	44,000 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	4,640 mg	58,000 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] (変更なし)

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。
3. 本剤投与開始前に、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴の有無を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
4. ラゼルチニブとの併用投与により、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、静脈血栓塞栓症の既往歴の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等の静脈血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。

[禁 忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (変更なし)

＜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] (下線部追加)

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。
2. 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 カ月間は、アピキサバン 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回経口投与すること。アピキサバンの電子添文を参照して、出血リスクに十分注意すること。ただし、腎不全（クレアチニンクリアランス（CLcr）15 mL/min 未満）の患者では、アピキサバンは投与できないことから、アミバンタマブ（遺伝子組換え）とラゼルチニブとの併用投与以外の治療選択肢を考慮すること。
3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の表を参考に本剤を減量、中断、休薬又は中止すること。

副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量

副作用発現時の投与量	1 段階減量	2 段階減量	3 段階減量
1,600 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	
<u>3,520 mg</u>	<u>2,400 mg</u>	<u>1,600 mg</u>	
<u>4,640 mg</u>	<u>3,360 mg</u>	<u>2,240 mg</u>	

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	投与を中止する。

その他の副作用

重症度*	処置
Grade 2	- 休薬を検討する。1 週間より後に改善した場合、減量して投与を再開することを検討する。 - 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。

- 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。
- 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
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/Laz		Ami-IV と Laz との併用
Ami-IV Q2W		Ami-IV を第 2 サイクル以降 Q2W で投与
Ami-SC		Ami 及び rHuPH20 を含有する皮下投与製剤
Ami-SC/Laz		Ami-SC と Laz との併用
Ami-SC Q2W		Ami-SC を第 2 サイクル以降 Q2W で投与
Ami-SC Q2W/Laz		Laz との併用で Ami-SC Q2W 投与
Ami-SC Q3W		Ami-SC を第 2 サイクル以降 Q3W で投与
Ami-SC Q3W/CP		CP との併用で Ami-SC Q3W 投与
Ami-SC Q3W/Laz/CP		Laz と CP との併用で Ami-SC Q3W 投与
Ami-SC Q4W		Ami-SC を第 2 サイクル以降 Q4W で投与
Ami-SC Q4W/Laz		Laz との併用で Ami-SC Q4W 投与
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 _{168h}	AUC from time zero to 168 hours	投与 0 時間後から 168 時間後までの AUC
AUC _{672h}	AUC from time zero to 672 hours	投与 0 時間後から 672 時間後までの AUC
BID	bis in die	1 日 2 回
C _{avg}	average concentration	平均濃度
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
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
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
■		■ を含 有する■製剤
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
Ex19del		EGFR 遺伝子のエクソン 19 の欠失変異
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
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
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
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
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 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
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
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
MARIPOSA 試験		73841937NSC3003 試験
PALOMA 試験		61186372NSC1003 試験
PALOMA-2 試験		61186372NSC2002 試験
PALOMA-3 試験		61186372NSC3004 試験
承認申請		製造販売承認申請