目次

2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 4
2.5.1.2 開発の科学的根拠 4
2.5.1.3 臨床開発経緯 6
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.3.1 薬物動態 12
2.5.3.2 薬力学 13
2.5.3.3 免疫原性 13
2.5.3.4 心電図 13
2.5.3.5 用法・用量の設定根拠 13
2.5.4 有効性の概括評価 15
2.5.4.1 試験デザイン 15
2.5.4.2 統計学的手法 16
2.5.4.3 有効性の結果の比較 17
2.5.4.4 有効性と用法・用量の関係 26
2.5.4.5 有効性の結論 26
2.5.5 安全性の概括評価 28
2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 28
2.5.5.2 有害事象 29
2.5.5.3 器官別の評価 35
2.5.5.4 臨床検査所見及びその他の身体的所見 40
2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下での安全性 43
2.5.5.6 世界における市販後使用経験 43
2.5.5.7 安全性の結論 43
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 46
2.5.6.1 治療の背景 46
2.5.6.2 ベネフィット 46
2.5.6.3 リスク 47
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 48
2.5.7 参考文献 49

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ACP	amivantamab + carboplatin + pemetrexed（アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド）
ADA	anti-drug antibody（抗薬物抗体）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC 5	area under the concentration-time curve 5 mg/mL per minute（濃度－時間曲線下面積 5 mg/mL/分）
BICR	Blinded Independent Central Review（盲検化独立中央評価）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	clearance（クリアランス）
CP	carboplatin + pemetrexed（カルボプラチン及びペメトレキセド）
CR	complete response（完全奏効）
CV%	coefficient of variation（変動係数）
$C_{avg, 1st\ cycle}$	average concentration in Cycle 1（サイクル 1 における平均濃度）
$C_{eoi,1st}$	end-of-infusion concentration（EOI 濃度）
$C_{trough.1st}$	trough concentration after the first actual dose（初回投与後のトラフ濃度）
$C_{trough.max}$	maximum trough concentration（最高トラフ濃度）
DLT	dose-limiting toxicity（用量制限毒性）
DOR	duration of response（奏効期間）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EGFR	epidermal growth factor receptor（上皮成長因子受容体）
EGFR-TKI	EGFR tyrosine kinase inhibitor（EGFR チロシンキナーゼ阻害薬）
EOI	end of infusion
E-R	exposure-response（曝露－反応）
HR	hazard ratio（ハザード比）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IRR	infusion related reaction
MET	mesenchymal-epithelial transition（間葉上皮転換因子，別名：肝細胞増殖因子受容体）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	not estimable（推定不能）
NSCLC	non-small cell lung cancer（非小細胞肺癌）
ORR	overall response rate（奏効率）
OS	overall survival（全生存期間）
PD	pharmacodynamics（薬力学）
PFS	progression-free survival（無増悪生存期間）
PFS2	progression free survival after the first subsequent therapy（最初の後治療を受けた後の PFS）
PK	pharmacokinetic（薬物動態）
PPK	population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
PR	partial response（部分奏効）
PT	preferred term（基本語）
QTcF	corrected QT interval according to Fridericia method（Fridericia 法による補正 QT 間隔）
Q2W	every 2 weeks（2 週間隔）
Q3W	every 3 weeks（3 週間隔）
RECIST	Response Criteria in Solid Tumors（固形がんの治療効果判定のためのガイドライン）
RP2ChD	recommended Phase 2 chemotherapy combination dose（化学療法併用時の第 2 相試験推奨用量）
RP2D	recommended Phase 2 dose（第 2 相試験推奨用量）
SD	standard deviation（標準偏差）

略号又は略称	名称及び内容
TKI	tyrosine kinase inhibitor（チロシンキナーゼ阻害薬）
TTSP	time to symptomatic progression（症状進行までの期間）
TTST	time to subsequent therapy（後治療に至るまでの期間）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1 臨床薬理学的分類

アミバンタマブは，EGFR 及び MET を標的とする低フコシル化完全ヒト IgG1 二重特異性抗体である。

2.5.1.1.2 申請効能・効果

アミバンタマブの申請効能・効果は「EGFR エクソン 20 挿入変異を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌」である。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 EGFR Exon 20 挿入変異を有する非小細胞肺癌の臨床的／病態生理学的側面

肺癌は，世界的に最も罹患数・死亡者数が多い癌腫の一つである（Globocan 2020）。日本での罹患数は年間 128,800 人と推定される（国立がん研究センター 2022）。コンピュータ断層撮影法等の技術の向上により早期に発見できるケースもあるものの，2020 年の日本での肺癌による死亡数は 75,585 人で，がん関連死における割合は男性の 24%，女性の 14%を占め（国立がん研究センター 2020），予後不良の疾患である。

肺癌は組織型により，小細胞肺癌と非小細胞肺癌（NSCLC）の 2 つに大別され，NSCLC が肺癌患者の 85%を占める（Schabath 2019）。進行性の NSCLC は，全癌死亡の約 20%を占める重篤で末期の疾患である。日本でも，NSCLC 患者の約 30%は診断時点で病期分類 Stage IV であり（国立がん研究センター 2021），手術の適応がない。

NSCLC の根本的な生物学的特性の理解が過去 10 年で大きく進み，増殖促進に関連するシグナル伝達経路の恒常的活性化を引き起こす可能性がある遺伝子変異のドライバー変異が複数同定されている。NSCLC 患者では，ドライバー変異は腺癌の約 60%に認められる（Herbst 2018）。このうち最も高頻度に認められる変異は EGFR 遺伝子変異であり，腺癌の NSCLC 患者のうち，欧米では約 15%（Pao 2011），日本では 45%（Midha 2015）に認められている。EGFR 遺伝子変異のうち約 90%が EGFR Exon 19 欠失又は Exon 21 の L858R 変異（日本肺癌学会 2022）であり，これらの変異に対しては，EGFR-TKI による治療による効果が期待できる。EGFR Exon 19 欠失又は Exon 21 の L858R 変異以外の EGFR 遺伝子変異では，EGFR Exon 20 挿入変異が高頻度（EGFR 変異全体の 5.8%）である（Kobayashi 2016）。EGFR Exon 20 挿入変異は，EGFR Exon 20 の D761～C775 間に 1～7 個のアミノ酸が不均一に挿入されることにより EGFR が活性化する変異の総称である（Vyse 2019）。EGFR Exon 20 挿入変異による EGFR タンパク質の立体構造の変化は，既承認の EGFR-TKI が EGFR 活性部位へアクセスすることを立体的に妨げると考えられ（Robichaux 2018），これは EGFR-TKI への de novo 耐性であることから，EGFR Exon 19 欠失及び Exon 21 の L858R 変異とは区別される（Vyse 2019）。

2.5.1.2.2　EGFR Exon 20 挿入変異を有する非小細胞肺癌に対する治療の現状

NSCLC の薬物治療として，2000 年代以降細胞障害性抗癌薬に加え，発癌の直接的な原因となる EGFR 遺伝子変異等のドライバー変異に対する阻害薬が使用可能となり，2022 年版肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会 2022）及び NCCN ガイドライン（NCCN 2023）では，転移性疾患を有する肺癌患者の治療レジメンの決定に際し，活性型変異を検査することが推奨されている。

2022 年版肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会 2022）では，EGFR 遺伝子変異等のドライバー変異／転座を有する場合，該当する TKI による治療を推奨／提案している。本ガイドラインでは，ECOG PS が 0 又は 1 の場合，EGFR Exon 19 欠失又は Exon 21 の L858R 変異を有する NSCLC の一次治療には，第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブを推奨，第 1 世代又は第 2 世代 EGFR-TKI の単剤療法又は他剤との併用療法を提案している。NCCN ガイドライン（NCCN 2023）でも，EGFR 遺伝子変異の EGFR Exon 19 欠失又は Exon 21 の L858R 変異を有する転移性 NSCLC 患者には，一次治療としてオシメルチニブ及びその他の EGFR-TKI を推奨している。オシメルチニブは，第 1 世代 EGFR-TKI 単剤療法との比較で，より高い有効性が認められている（Soria 2018; Ramalingam 2020）。

一方，EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC に対する既承認 EGFR-TKI の有効性は低く，第 1 世代又は第 2 世代 EGFR-TKI のゲフィチニブ，エルロチニブ及びアファチニブの ORR は 3～8%（Vyse 2019），オシメルチニブの ORR は 4.8～6.5%（van Veggel 2020; Yang 2021）であった。NCCN ガイドライン（NCCN 2023）でも，EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC は多くの場合，アファチニブ，エルロチニブ及びゲフィチニブに対して耐性を示すとされており，2022 年版肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会 2022）では EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC に対して EGFR-TKI を使用しないことが推奨されている。海外では，EGFR Exon 20 挿入変異を有し，かつプラチナ製剤を含む化学療法後の NSCLC 患者に対しアミバンタマブ及び mobocertinib が承認され，最新の NCCN ガイドライン（NCCN 2023）では，アミバンタマブ又は mobocertinib による二次治療が推奨されているが，本邦では EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC に対して現在までに承認された標的治療はない。

上述のとおり，EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC に対して，既承認の EGFR-TKI は高い有効性を期待できないことから，プラチナ製剤を含む化学療法が一次治療として用いられる（NCCN 2023; Hendriks 2023）。しかしながら，米国がん患者レジストリデータベース（2011～2020 年のデータを含む）を用いたリアルワールドデータ研究によると，一次治療としてプラチナ製剤を含む治療等を受けた EGFR Exon20 挿入変異を有する NSCLC 患者の PFS の中央値は 5.1 カ月，OS の中央値は 16.2 カ月であった。これは，一次治療として主に EGFR-TKI が用いられた TKI 感受性 EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の PFS 及び OS（中央値はそれぞれ 10.3 カ月及び 25.5 カ月）と比較して，治療による十分なベネフィットが得られているとはいえない（Bazhenovova 2021）。

EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC は重篤かつ生命を脅かす疾患であり，EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC に対する標的治療は本邦では承認されておらず，一次治療として用いられる化学療法のベネフィットも十分なものではない。このような現状から，EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC に対して良好なベネフィット・リスクバランスを有する新たな治療選択肢が切望されている。

2.5.1.2.3 アミバンタマブの作用機序

アミバンタマブは，EGFR 及び MET を標的とする低フコシル化完全ヒト IgG1 二重特異性抗体である。アミバンタマブは，リガンド結合による EGFR 及び／又は MET の活性化を阻害し，受容体である EGFR 及び／又は MET の分解を誘導することにより，これらのシグナル伝達機能を阻害し，がんの増殖及び進行を抑制する。さらに，アミバンタマブは細胞表面に EGFR 及び／又は MET が高発現した腫瘍に結合することで，免疫エフェクター細胞を介した抗体依存性細胞傷害及び抗体依存性トロゴサイトーシスを誘導し，EGFR 及び／又は MET が発現及び活性化している腫瘍を標的として抗腫瘍効果を発揮する（M2.4.1.1，M2.4.5.1）。

2.5.1.3 臨床開発経緯

2.5.1.3.1 本申請の臨床データパッケージ

本承認申請の臨床データパッケージに含めた試験を表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1 本申請の臨床データパッケージ

試験番号 実施地域	相	対象	登録例数 （日本人）	用法，用量
61186372NSC3001 国際共同	3	EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	308（34）	21 日間を 1 サイクル ACP 群：CP 併用療法[a]との併用で，Cycle 2 Day 1 までアミバンタマブ 1400 mg（体重 80 kg 以上は 1750 mg）QW で IV 投与。Cycle 3 以降は，各 Cycle の Day 1 にアミバンタマブ 1750 mg（体重 80 kg 以上は 2100 mg）IV 投与。 CP 群：CP 併用療法[a]
61186372EDI1001 国際共同 ①ACP 併用コホート ②アミバンタマブ単独コホート	1	転移性又は手術不能 NSCLC 患者	①20（4）	①21 日間を 1 サイクル， CP 併用療法[b]との併用で，Cycle 2 Day 1 までアミバンタマブ 1400 mg（体重 80 kg 以上は 1750 mg）QW で IV 投与。Cycle 3 以降は，各 Cycle の Day 1 にアミバンタマブ 1750 mg（体重 80 kg 以上は 2100 mg）IV 投与。
			②489 （37） うち， RP2D 投与は 380 （23）	②28 日間を 1 サイクル， アミバンタマブを Cycle 1 は QW で IV 投与。Cycle 2 以降は，Q2W で IV 投与。 Part 1：アミバンタマブ 140，350，700，1050，1400 又は 1750 mg Part 2：アミバンタマブ RP2D［1050 mg（体重 80 kg 以上は 1400 mg）］

ACP: アミバンタマブ，カルボプラチン，ペメトレキセド，CP: カルボプラチン，ペメトレキセド，NSCLC: 非小細胞性肺癌，IV: 静脈内，QW: 1 週間に 1 回，Q2W: 2 週間に 1 回，RP2D: 第 2 相試験推奨用量
a: Cycle 4 までは各サイクルの Day 1 にペメトレキセド 500 mg/m^2 及びカルボプラチン濃度－時間曲線下面積 5 mg/mL/min を投与，Cycle 5 以降は，各サイクルの Day 1 にペメトレキセド 500 mg/m^2 投与
b: ペメトレキセド及びカルボプラチンを各国のガイドライン等に従って投与

61186372NSC3001 試験（以下 NSC3001 試験）は，EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象に，アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド併用療法（ACP 併用療法）とカルボプラチン及びペメトレキセド併用療法（CP 併用療法）の有効性を比較する，非盲検，無作為化，第 III 相，国際共同試験である。

61186372EDI1001 試験（以下 EDI1001 試験）は，転移性又は手術不能 NSCLC 患者を対象としたアミバンタマブの first-in-human，複数コホート，国際共同試験である。EDI1001 試験は，以下の 2 つのパートで構成した。

- Part 1：用量漸増パート。アミバンタマブ単独投与又は他の抗悪性腫瘍薬との併用投与時のアミバンタマブの用量設定を行った。
- Part 2：用量拡大パート。第 2 相試験の推奨用量でのアミバンタマブ単独投与及び併用投与の安全性，PK 及び PD をさらに検討するとともに，EGFR 又は MET 活性化変異が確認され，標準治療で疾患進行が認められた転移性 NSCLC 患者を対象に臨床効果を評価した。

Part 1 の結果に基づき，アミバンタマブを単独投与するときの RP2D 及びアミバンタマブを 3 週間毎に CP 併用療法と併用投与するときの RP2ChD を決定した。

これらの試験の結果より，ACP 併用療法の有効性及び安全性が確認されたため，「EGFR エクソン 20 挿入変異を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌」を申請効能・効果として製造販売承認申請を行うこととした。

なお，EDI1001 試験の 2020 年 6 月 8 日カットオフの解析結果に基づいて，プラチナ製剤を含む化学療法後の EGFR Exon20 挿入変異を有する進行性 NSCLC に対して，米国では 2021 年 5 月，欧州では 2021 年 12 月にアミバンタマブ単剤療法が承認された。

2.5.1.3.2 対象患者の選択

EGFR Exon 20 挿入変異は，NSC3001 試験及び EDI1001 試験のいずれでも，組入れ時に，各治験実施施設の認定検査機関で確認した。

本申請と併せて申請予定のコンパニオン診断薬は，ライフテクノロジーズジャパン株式会社のオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム（ODxTT），及びガーダントヘルスジャパン株式会社（GH）の Guardant360 CDx がん遺伝子パネル（G360）である。

2.5.1.3.3 規制当局によるガイダンス及び助言

20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談[redacted]を実施し，NSC3001 試験デザイン及び臨床データパッケージの適切性について相談した。医薬品医療機器総合機構からの助言を踏まえ，日本も NSC3001 試験に参加した。

参考文献

Bazhenova L, Minchom A, Viteri S, et al. Comparative clinical outcomes for patients with advanced NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. Lung Cancer. 2021;162:154-61.

Globocan. Cancer Fact Sheets: Lung. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf. Accessed 21 September 2023.

Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. on behalf of ESMO Guidelines Committee. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(4):339-57.

Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. Nature. 2018;553(7689):446-54.

Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. Cancer Sci. 2016;107(9):1179-86.

Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). Am J Cancer Res. 2015;5(9):2892-911.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2023.

Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2011;12(2):175-80.

Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020;382(1):41-50.

Robichaux JP, Elamin YY, Tan Z, et al. Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20–selective kinase inhibitor in non–small cell lung cancer. Nat Med. 2018;24(5):638-46.

Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: lung cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019;28(10):1563-79.

Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-25.

van Veggel B, Madeira R Santos JFV, Hashemi SMS, et al. Osimertinib treatment for patients with EGFR exon 20 mutation positive non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2020;141:9-13.

Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. Signal Transduct Target Ther. 2019;4:5.

Yang GJ, Li J, Xu HY, et al. Osimertinib for Chinese advanced non-small cell lung cancer patients harboring diverse EGFR exon 20 insertion mutations. Lung Cancer. 2021;152:39-48.

国立がん研究センター (2020). 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」. 死亡数（2020 年）. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/index.html. Accessed on 21 September 2023.

国立がん研究センター (2021). 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」. 院内がん登録 2021 年全国集計. Available from: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/hosp_c/pdf/2021_report_02.pdf. Accessed on 21 September 2023

国立がん研究センター (2022). 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」. がん罹患数予測（2022 年）. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html. Accessed on 21 September 2023.

日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2022 年版. Available from: https://www.haigan.gr.jp/guideline/2022/. Accessed on 21 September 2023.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

アミバンタマブは EGFR と MET を標的とする低フコシル化完全ヒト型 IgG1 二重特異性抗体であり，遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞の培養により生産された後，単離，クロマトグラフィーによる精製後，製剤化された。本承認申請にあたって実施した EDI1001 試験では，150 mg バイアル（3 mL）又は 350 mg バイアル（7 mL）のアミバンタマブ製剤（50 mg/mL）を，NSC3001 試験では 350 mg バイアル製剤を用いた【2.7.1.1】。これら 150 mg バイアル及び 350 mg バイアル製剤については，物理化学的特性及び生物活性の検討により同等・同質であることが確認されている（M3.2.S.2.6.1.2）。市販製剤は両試験で用いた 350 mg バイアル製剤と同一である（M3.2.S.2.6.1.3）。

アミバンタマブは静脈用注射剤として投与するため，絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ試験をはじめとする生物薬剤学試験は実施していない。

EDI1001 試験及び NSC3001 試験におけるヒト血清中のアミバンタマブ濃度の分析，及びヒト血清中のアミバンタマブに対する抗薬物抗体（ADA）の分析にはバリデートした電気化学発光免疫測定法を用いた。生体試料分析法の詳細は【2.7.1.1】に記載した。

参考文献

該当なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

アミバンタマブの臨床薬理的特性は，EDI1001 試験で得られた薬物動態（PK），薬力学（PD），免疫原性に関するデータ，NSC3001 試験で得られた PK 及び免疫原性に関するデータ，並びに両試験の PK データを用いた母集団 PK（PPK）解析，曝露―反応（E-R）解析を用いて評価した。

EDI1001 試験は，局所進行性又は転移性 NSCLC 患者を対象としたアミバンタマブの first-in-human，非盲検，多施設共同，国際共同第 1 相試験であり，Part 1（用量漸増パート）及び Part 2（用量拡大パート）で構成された。Part 1 では，140，350，700，1050，1400 及び 1750 mg のアミバンタマブを，最初の 4 週間（Cycle 1）は週 1 回，その後（Cycle 2 以降）は 2 週ごとに，4 週間のサイクルで点滴静注した。Part 2 では，初期においては体重によらず 1050 mg 又は 1400 mg のアミバンタマブを投与した。その後 Part 1 及び Part 2 で得られたデータを総合的に評価し決定したアミバンタマブ単独投与時の第 2 相試験推奨用量（RP2D）として，体重 80 kg 未満の被験者には 1050 mg，体重 80 kg 以上の被験者には 1400 mg を，最初の 4 週間（Cycle 1）は週 1 回，その後（Cycle 2 以降）は 2 週ごとに，4 週間のサイクルで点滴静注した。さらに，Part 1 では，アミバンタマブとカルボプラチン及びペメトレキセド（CP）を併用したときの第 2 相試験推奨用量（RP2ChD）として，1 サイクルの期間を 3 週間とし，アミバンタマブを体重 80 kg 未満の場合は Cycle 1 の 1 日目に 350 mg，2 日目に 1050 mg，8 日目，15 日目，Cycle 2 の 1 日目に 1400 mg，Cycle 3 以降は 1 日目に 1750 mg を点滴静注，体重 80 kg 以上の場合は Cycle 1 の 1 日目に 350 mg，2 日目に 1400 mg，8 日目，15 日目，Cycle 2 の 1 日目に 1750 mg，Cycle 3 以降は 1 日目に 2100 mg を点滴静注した。RP2ChD 及び RP2D とも，Cycle 1 の初回投与は，infusion related reaction（IRR）のリスクを低減するため，2 日間に分割し，350 mg を 1 日目，残りの用量を 2 日目に投与した。【2.7.2.2.1.2】

NSC3001 試験は，EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者を対象としたランダム化，非盲検，実薬対象，国際共同，第 3 相試験であった。アミバンタマブとカルボプラチン及びペメトレキセドの併用群（ACP 群）及びカルボプラチン及びペメトレキセドの併用群（CP 群）を設けた。CP 群には任意の 2 次治療としてアミバンタマブ単独投与へのクロスオーバーを設け，BICR 判定により疾患進行が確認されたときにクロスオーバーを許容した。アミバンタマブの用法及び用量は，CP との併用及びクロスオーバーの単独投与時ともに RP2ChD とした。【2.7.2.2.1.1】

2.5.3.1 薬物動態

静脈内投与後のアミバンタマブの PK は，線形及び非線形の消失を伴う 2 コンパートメントモデルにより適切に記述された。PPK モデル解析の結果，アミバンタマブの CL 及び終末相半減期の幾何平均値（CV%）は，それぞれ 0.266 L/day（30.4%）及び 13.7 日（31.9%）であった。PPK モデルによる総分布容積の推定値の平均値（SD）は 5.13（1.78）L であった。【2.7.2.3.1】

アミバンタマブを 350，700，1050，1400 及び 1750 mg 単独静脈内投与したとき，アミバンタマブの曝露量は用量に比例して増加した。【2.7.2.3.1】

2.5.3.2 薬力学

循環血中の遊離可溶性 EGFR 及び遊離可溶性 MET の枯渇は，単回投与後に可溶性 EGFR では 350 mg 以上，可溶性 MET では 140 mg 以上の用量で認められた。臨床的ベネフィットのエビデンスが認められた 700 mg 以上の用量では，すべての被験者において投与期間を通して循環血中標的の完全な飽和が確実に達成されると考えられた。【2.7.2.2.1.2(2)3)】

2.5.3.3 免疫原性

NSC3001 試験でアミバンタマブの投与を受けた被験者 198 例に抗薬物抗体（ADA）陽性の被験者はいなかった。EDI1001 試験でアミバンタマブの投与を受けた被験者 465 例のうち，ADA 陽性と判定された被験者は 3 例であった。総じて，アミバンタマブに対する抗体産生が陽性であった患者の割合は，0.5%（3 例／663 例）であった。ADA 陽性がアミバンタマブの曝露量に影響を及ぼすことを示唆するエビデンスは認められなかったが，ADA 陽性の被験者数が少なかったため，ADA の発現が曝露量，安全性又は有効性に及ぼす影響について明確な結論を導くことはできなかった。【2.7.2.3.2.3】

2.5.3.4 心電図

アミバンタマブ単独投与時及び ACP 併用投与時に臨床的に意味のある Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）値の異常値が認められていないこと，アミバンタマブが QTcF に影響を及ぼす生物学的機序が想定されないことから，アミバンタマブは臨床的に意味のある QT 延長を引き起こさないと考えられた。【2.7.2.3.2.2】

2.5.3.5 用法・用量の設定根拠

アミバンタマブの用法及び用量（RP2ChD）の投与間隔は CP の投与間隔に合わせて 3 週間隔（Q3W）を選択し，Cycle 2 の 1 日目及び定常状態のトラフ濃度がアミバンタマブを単独投与するときの RP2D［体重 80 kg 未満では 1050 mg，体重 80 kg 以上では 1400 mg を週 1 回，Cycle 2 以降は 2 週間隔（Q2W）で投与］投与時と同等となるように用量を選択した。RP2D は，循環血中の遊離可溶性 EGFR 及び遊離可溶性 MET の枯渇が，単回投与後に可溶性 EGFR では 350 mg 以上，可溶性 MET では 140 mg 以上の用量で認められたこと（2.7.2.2.1.2(2)3)），アミバンタマブ 700 mg 以上の用量で抗腫瘍活性が認められたこと，並びに体重 80 kg 以上の被験者の曝露量は体重 80 kg 未満の被験者に比べて約 30～40%低いこと等を考慮し設定した（2.7.2.2.1.2(2)1)）。RP2D Q2W 投与時と同等のトラフ濃度を達成することで，RP2ChD Q3W でも EGFR 及び MET の飽和が達成でき，有効性が期待できると考えられた。日本人と非日本人の PK 及び PD は総じて類似していたことから（2.7.2.2.1.2(2)3)），PK 及び PD に起因した有効性及び安全性における人種差は生じないと考えられた。【2.7.2.3.2.4】

RP2ChD を投与したとき，下記に示すとおり，RP2D と同等の曝露量を達成し，有効性は検討した濃度範囲で曝露量と平坦な関係を示し，曝露量の増加に伴う有害事象発現の増加はわずかであった。これらの臨床薬理学的知見は，RP2ChD を投与したときの有効性が検証されたこと

（M2.7.3）及び安全性が確認されたこと（M2.7.4）と併せ，RP2ChD の妥当性を支持する結果であった。【2.7.2.3.2.4】

- EDI1001 試験で Q3W の RP2ChD を投与したとき，アミバンタマブの Cycle 2 の 1 日目のトラフ濃度及び定常状態のトラフ濃度は Q2W の RP2D 投与時と同程度であることが示された。CP との併用投与はアミバンタマブの曝露量に影響を及ぼさなかった。
- 体重 80 kg 未満及び 80 kg 以上のサブグループにおけるアミバンタマブの曝露量は同程度であった。
- PPK 解析に基づき，人種（日本人と非日本人を含む），年齢，血清アルブミン，軽度の腎機能障害及び軽度の肝機能障害はアミバンタマブの曝露量に影響を与えないことが示唆された。
- BICR 判定による PFS を有効性の指標とし，3 つの曝露量指標（$C_{trough,1st}$，$C_{trough,max}$，$C_{avg,1st\ cycle}$）について，$p<0.05$ の場合を有意としてログランク検定を行ったところ，BICR 判定による PFS に曝露量三分位間の有意な差は認められなかった。性別及び脳転移を変数に含めた多変量 Cox 比例ハザードモデルでも曝露量の PFS に対する有意な影響は認められなかった。総じて有効性に関する E-R 関係が有意でない（平坦である）ことから，RP2ChD は有効性に十分な曝露を与えたことが示唆された。
- 安全性について，$C_{eoi,1st}$ と IRR（全グレード）に逆相関がみられたが，IRR が発現した被験者で投与中断により EOI の濃度が低下したためと考えられた。グレードを問わない発疹，爪囲炎，低アルブミン血症及び便秘の発現割合は，アミバンタマブの曝露量の増加に伴いわずかに増加した。アミバンタマブの曝露量と悪心の発現割合との間に明らかな関連性は認められなかった。

参考文献

該当なし

2.5.4　有効性の概括評価

「EGFR エクソン 20 挿入変異を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌」患者に対する ACP 併用療法の有効性は，NSC3001 試験及び EDI1001 試験 ACP 併用コホートの試験結果に基づき評価した。

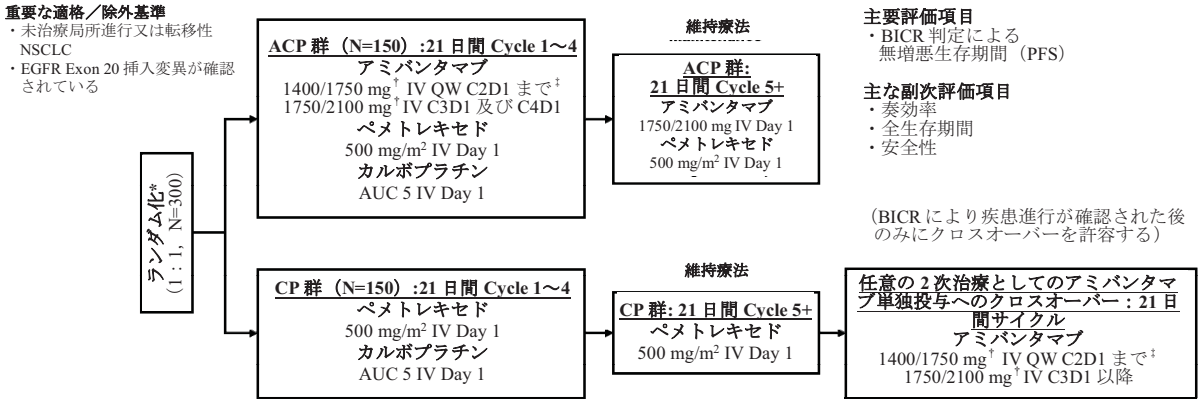
2.5.4.1　試験デザイン

【2.7.3.1.1】

2.5.4.1.1　NSC3001 試験

NSC3001 試験は，EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として ACP 併用療法と CP 併用療法を比較するランダム化，非盲検，国際共同，第 3 相試験である。試験デザインの概要を図 2.5.4-1 に，試験デザインの詳細を M2.7.3.1.1.1 に示す。

図 2.5.4-1 NSC3001 試験のデザイン



ACP：アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド，AUC 5：濃度－時間曲線下面積 5 mg/mL/分，
BICR：盲検化独立中央評価，C：Cycle，CP：カルボプラチン及びペメトレキセド，D：Day，EGFR：上皮成長因子受容体，IV：静脈内，NSCLC：非小細胞肺癌，QW：週 1 回
* 層別因子：脳転移の既往（あり又はなし），Eastern Cooperative Oncology Group performance status（0 又は 1），過去の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の使用（あり又はなし）
† 体重別用量：80 kg 未満／80 kg 以上
‡ Cycle 1：Day 1/2（分割投与），8，15，Cycle 2：Day 1

適格な被験者を，ECOG PS（0 又は 1），脳転移の既往（あり又はなし），及び EGFR-TKI の使用歴（あり又はなし）を層別因子とし，ACP 群又は CP 群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。CP 群の被験者は，BICR により疾患進行が確認された後，アミバンタマブ単独投与にクロスオーバーする選択肢を設けた。

治験治療薬（アミバンタマブ，カルボプラチン及び/又はペメトレキセド）は，21 日間を 1 サイクルとして表 2.5.4-1 に示す投与量及び投与方法で，疾患進行又は被験者が治験治療薬投与中止の他の基準を満たすまで，非盲検下で点滴静注した。

NSC3001 試験の有効性の主要評価項目は BICR 判定による PFS，副次評価項目は ORR，DOR，OS，TTST，PFS2 及び TTSP であった。抗腫瘍効果は，RECIST v1.1 に基づき BICR が評価した。

表 2.5.4-1 治験治療薬の投与量及び投与方法

（NSC3001 試験，EDI1001 試験 ACP 併用コホート）

治験治療薬		Cycle 1 D1, D2	Cycle 1 D8, D15	Cycle 2 D1	Cycle 3 以降 D1
ペメトレキセド[a]		500 mg/m^2	―	500 mg/m^2	500 mg/m^2
カルボプラチン		AUC 5 (最大 750 mg)	―	AUC 5 (最大 750 mg)	AUC 5 (最大 750 mg)[b]
アミバンタマブ (ACP 群のみ)[c]	体重 80 kg 未満	D1=350 mg D2=1050 mg	D8=1400 mg D15=1400 mg	1400 mg	1750 mg
	体重 80 kg 以上	D1=350 mg D2=1400 mg	D8=1750 mg D15=1750 mg	1750 mg	2100 mg

AUC 5：濃度－時間曲線下面積 5 mg/mL/分，D：Day

[a] ビタミン補充を伴う。

[b] カルボプラチンの投与は合計 4 サイクルを超えない。

[c] ACP 群の投与はペメトレキセド，カルボプラチン，アミバンタマブの順とした。アミバンタマブの初回投与は Day 1 と Day 2 に分割投与した。

2.5.4.1.2　EDI1001 試験

EDI1001 試験は，転移性又は手術不能 NSCLC 患者を対象とした first-in-human，非盲検，国際共同，第 1 相試験であり，アミバンタマブの単独投与及び併用投与の RP2D を決定する Part 1（用量漸増パート），並びに RP2D でアミバンタマブを単独投与及び併用投与するときの安全性，PK 及び遺伝子変異別の抗腫瘍効果を検討する Part 2（用量拡大パート）から構成される。ACP 併用投与は，Part 1 の ACP 併用コホートで評価した。試験デザインの詳細を M2.7.3.1.1.2 に示す。

治験治療薬（アミバンタマブ，カルボプラチン及び/又はペメトレキセド）は，21 日間を 1 サイクルとして表 2.5.4-1 に示す投与量及び投与方法で，疾患進行又はその他の治験治療薬投与中止基準を満たすまで，非盲検下で点滴静注した。抗腫瘍効果は，RECIST v1.1 に基づき治験担当医師が評価した。2.5.4 項では，Part 1 の ACP 併用コホートの被験者 20 例のうち，EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の NSCLC 患者集団 5 例の ORR 及び DOR の結果を示す。

2.5.4.2　統計学的手法

【2.7.3.1.3.2】

2.5.4.2.1　NSC3001 試験

有効性評価集団は，最大の解析対象集団（ランダム化された全被験者）とし，実際に投与された治験治療薬にかかわらず，割り付けられた投与群に従って評価した。検定は全て両側有意水準 0.05 で実施し，95% CI を示した。生存時間解析は Kaplan-Meier 法及び層別 Cox 回帰モデルを用いて，HR 及びその信頼区間を算出した。明記しない限り，生存時間の検定には，ECOG PS（0 又は 1）及び脳転移の既往（あり又はなし）を層別因子とした層別ログランク検定を用いた。ORR は，ECOG PS（0 又は 1）及び脳転移の既往（あり又はなし）を層別因子として，ロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比及び 95% CI を算出した。主要評価項目である PFS の検定で統計学的有意差が認められた場合，主な副次評価項目である ORR 及び OS を，全体の両側有意水準をそれぞれ 0.05 として逐次的に検定した。OS は中間解析であるため，非層別解析の結果を示した。日本人集団に対しては，非層別解析を用いて全体集団と同様に解析した。

2.5.4.2.2　EDI1001 試験

EDI1001 試験 ACP 併用コホートの EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の NSCLC 患者に対して，ORR 及び DOR を評価した。ORR は両側 95% CI を示した。DOR は，PR 以上の奏効が確定した奏効例について Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約し，中央値及び 95% CI を示した。

2.5.4.3　有効性の結果の比較

【2.7.3.3】

2.5.4.3.1　試験対象集団及び曝露状況

2.5.4.3.1.1　NSC3001 試験

(1) 全体集団

308 例の被験者を ACP 群及び CP 群に 1：1 の比でランダムに割り付け（ACP 群 153 例，CP 群 155 例，以下同順），306 例（151 例，155 例）に治験治療薬を 1 回以上投与した。カットオフ時点（2023 年 5 月 3 日）で，ACP 群 46.4%（70/151 例），CP 群 15.5%（24/155 例）が治験治療薬の投与を継続し，ACP 群 53.6%（81/151 例），CP 群 84.5%（131/155 例）が全ての治験治療薬の投与を中止していた。治験治療薬投与中止の主な理由は，疾患進行［33.1%（50/151 例），69.0%（107/155 例）］及び有害事象［9.3%（14/151 例），9.0%（14/155 例）］であった。CP 群の 41.9%（65/155 例）が，アミバンタマブ単独投与にクロスオーバーした。カットオフ時点の観察期間の中央値（範囲）は 14.92（0.3～27.0）カ月，治験治療薬投与期間の中央値（範囲）は，ACP 群で 9.72（0.1～26.9）カ月，CP 群で 6.74（0～25.3）カ月であった。

NSC3001 試験の被験者特性は申請適応症の患者集団を代表するもので，人口統計学的特性及びベースライン特性は群間で大きな違いはなかった。年齢の中央値（範囲）は 62.0（27～92）歳で，65 歳以上は 38.6%（119/308 例），女性は 57.8%（178/308 例）であった。人種は，アジア人が 61.4%（186/303 例），白人が 36.0%（109/303 例）であった。ベースライン時の ECOG PS が 0 の被験者は 35.4%（109/308 例），1 の被験者は 64.6%（199/308 例）であった。84.4%（260/308 例）が体重 80 kg 未満，58.1%（179/308 例）が喫煙歴なし，84.1%（254/302 例）が初回診断時にステージ IV であった。転移性 NSCLC の診断からランダム化までの期間の中央値は 1.54 カ月であった。23.1%（71/308 例）に脳転移の既往があった。

(2) 日本人集団

日本人は 34 例（19 例，15 例）を登録し，全例に治験治療薬を 1 回以上投与した。カットオフ時点で，ACP 群 52.6%（10/19 例），CP 群 6.7%（1/15 例）が治験治療薬の投与を継続し，ACP 群 47.4%（9/19 例），CP 群 93.3%（14/15 例）が全ての治験治療薬の投与を中止していた。治験治療薬投与中止の主な理由は，疾患進行［36.8%（7/19 例），93.3%（14/15 例）］及び有害事象［10.5%（2/19 例），0%］であった。CP 群の日本人の 73.3%（11/15 例）が，アミバンタマブ単独投与にクロスオーバーした。カットオフ時点の観察期間の中央値（範囲）は 17.77（4.6+～25.5+，+：打ち切り例）カ月，治験治療薬投与期間の中央値（範囲）は，ACP 群で 13.17（0.1～19.4）カ月，CP 群で 5.13（2.3～18.1）カ月であった。治験治療薬の投与中止に至った被験者の割合及び治験治療薬投与期間は，全体集団と日本人集団でおおむね同様であった。

日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は全体集団とおおむね同様であった。日本人集団の年齢の中央値（範囲）は 65.0（37～82）歳であり，65 歳以上は 52.9%（18/34 例），女性は 52.9%（18/34 例）であった。ベースライン時の ECOG PS が 0 の被験者は 47.1%（16/34 例），1 の被験者は 52.9%（18/34 例）であった。91.2%（31/34 例）が体重 80 kg 未満，41.2%（14/34 例）が喫煙歴なし，88.2%（30/34 例）が初回診断時にステージ IV であった。転移性 NSCLC の診断からランダム化までの期間の中央値は 1.25 カ月であった。26.5%（9/34 例）に脳転移の既往があった。

2.5.4.3.1.2 EDI1001 試験

カットオフ時点（2022 年 11 月 15 日）で，5 例の EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療 NSCLC 患者が登録された。年齢の中央値（範囲）は 63.0（43～70）歳で，65 歳以上は 40.0%（2/5 例），女性は 40.0%（2/5 例）であった。人種は，白人が 60.0%（3/5 例）及びアジア人が 40.0%（2/5 例）（いずれも日本人）であった。体重の中央値（範囲）は 73.20（58.8～77.0）kg であった。80.0%（4/5 例）が初回診断時にステージ IV であった。転移性 NSCLC の診断から治験治療薬の初回投与までの期間の中央値（範囲）は 1.99（0.72～3.94）カ月であった。20.0%（1/5 例）に脳転移の既往があった。

2.5.4.3.2 有効性の概要

NSC3001 試験の全体集団と日本人集団の有効性の概要を表 2.5.4-2 に，各有効性の評価項目の結果を 2.5.4.3.3 項以降に示す。

表 2.5.4-2 有効性の概要（NSC3001 試験）

	全体集団		日本人集団	
	CP 群 (N=155)	ACP 群 (N=153)	CP 群 (N=15)	ACP 群 (N=19)
Primary Endpoint				
PFS[a]				
Number of events	132 (85.2%)	84 (54.9%)	15 (100.0%)	10 (52.6%)
Median, months (95% CI)	6.70 (5.59, 7.33)	11.37 (9.79, 13.70)	5.59 (3.02, 7.00)	15.47 (7.95, NE)
HR (95% CI); p-value	0.395 (0.296, 0.528); p-value<0.0001		0.218 (0.090, 0.529)	
6-month event-free rate (95% CI)	0.51 (0.43, 0.59)	0.77 (0.69, 0.83)	0.33 (0.12, 0.56)	0.79 (0.53, 0.92)
12-month event-free rate (95% CI)	0.13 (0.08, 0.19)	0.48 (0.39, 0.56)	0.07 (0.00, 0.26)	0.53 (0.27, 0.73)
18-month event-free rate (95% CI)	0.03 (0.01, 0.09)	0.31 (0.22, 0.40)	0 (NE, NE)	0.40 (0.13, 0.66)
Secondary Endpoints				
ORR[a]				
ORR (95% CI)	47.4% (39.2, 55.6)	73.0% (65.2, 79.9)	66.7% (38.4, 88.2)	72.2% (46.5, 90.3)
Complete response	1 (0.7%)	6 (3.9%)	0 (0%)	0 (0%)
Partial response	71 (46.7%)	105 (69.1%)	10 (66.7%)	13 (72.2%)
Stable Disease	62 (40.8%)	29 (19.1%)	4 (26.7%)	4 (22.2%)
Progressive Disease	16 (10.5%)	4 (2.6%)	1 (6.7%)	1 (5.6%)

	全体集団		日本人集団	
	CP 群 (N=155)	ACP 群 (N=153)	CP 群 (N=15)	ACP 群 (N=19)
Not Evaluable	2 (1.3%)	8 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Odds ratio (95% CI); p-value	2.971 (1.844, 4.787); p-value<0.0001		1.300 (0.293, 5.761)	
DOR[a, e]				
Median, months (95% CI)	5.55 (4.44, 6.93)	10.09 (8.48, 13.90)	4.98 (4.14, NE)	9.76 (2.83, NE)
6-month event-free rate (95% CI)	0.44 (0.30, 0.56)	0.77 (0.67, 0.85)	0.17 (0.01, 0.52)	0.64 (0.30, 0.85)
12-month event-free rate (95% CI)	0.11 (0.03, 0.23)	0.45 (0.34, 0.55)	0.17 (0.01, 0.52)	0.37 (0.11, 0.63)
18-month event-free rate (95% CI)	0.05 (0.01, 0.19)	0.35 (0.24, 0.47)	0 (NE, NE)	0.37 (0.11, 0.63)
OS				
Number of events	42 (27.1%)	28 (18.3%)	5 (33.3%)	3 (15.8%)
Median, months (95% CI)	24.38 (22.08, NE)	NE (NE, NE)	25.49 (13.67, NE)	NE (18.63, NE)
HR (95% CI); p-value	0.675 (0.418, 1.090); p-value=0.1056		0.785 (0.170, 3.622)	
18-monht event-free rate (95% CI)	0.68 (0.58, 0.76)	0.74 (0.64, 0.82)	0.77 (0.45, 0.92)	0.87 (0.56, 0.97)
24-months event-free rate (95% CI)	0.54 (0.37, 0.68)	0.72 (0.61, 0.81)	0.52 (0.09, 0.83)	NE (NE, NE)
TTST[b]				
Number of participants who had subsequent therapy (%)	109 (70.3%)	58 (37.9%)	14 (93.3%)	8 (42.1%)
Median, months (95% CI)	9.89 (8.57, 11.07)	17.71 (13.67, NE)	6.67 (4.67, 12.52)	16.46 (7.72, NE)
HR (95% CI)	0.348 (0.250, 0.486)		0.258 (0.103, 0.645)	
18-month event-free rate (95% CI)	0.14 (0.07, 0.23)	0.49 (0.39, 0.59)	0.20 (0.05, 0.42)	0.47 (0.17, 0.72)
24-month event-free rate (95% CI)	0.05 (0.01, 0.13)	0.37 (0.21, 0.53)	0 (NE, NE)	0 (NE, NE)
PFS2[c]				
Number of events (%)	61 (39.4%)	33 (21.6%)	9 (60.0%)	5 (26.3%)
Median, months (95% CI)	17.25 (13.96, 21.52)	NE (22.77, NE)	13.86 (8.18, NE)	18.63 (14.62, NE)
HR (95% CI)	0.493 (0.320, 0.759)		0.441 (0.146, 1.337)	
18-month event-free rate (95% CI)	0.46 (0.35, 0.57)	0.67 (0.55, 0.76)	0.38 (0.13, 0.63)	0.60 (0.18, 0.86)
24-month event-free rate (95% CI)	0.35 (0.23, 0.48)	0.57 (0.39, 0.72)	-	-
TTSP[d]				
Number of events	64 (41.3%)	45 (29.4%)	5 (33.3%)	6 (31.6%)
Median, months (95% CI)	20.07 (13.11, NE)	NE (18.63, NE)	22.08 (9.43, NE)	18.63 (14.92, NE)
HR (95% CI)	0.669 (0.456, 0.982)		1.421 (0.411, 4.911)	
18-month event-free rate (95% CI)	0.55 (0.45, 0.63)	0.62 (0.52, 0.71)	0.79 (0.47, 0.93)	0.71 (0.39, 0.88)
24-month event-free rate (95% CI)	0.44 (0.30, 0.57)	0.53 (0.37, 0.67)	-	-

ACP：アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド，BICR：盲検化独立中央評価，CI：信頼区間，CP：カルボプラチン及びペメトレキセド，DOR：奏効期間，HR：ハザード比，NE：推定不能，PFS：無増悪生存期間，PFS2：最初の後治療を受けた後の PFS，ORR：奏効率，OS：全生存期間，TTSP：症状進行までの期間，TTST：後治療に至るまでの期間

[a] BICR assessment.

[b] Defined as time from the date of randomization to the start date of the subsequent anticancer therapy following study treatment discontinuation, or death, whichever is earlier.

	全体集団		日本人集団	
	CP 群 (N=155)	ACP 群 (N=153)	CP 群 (N=15)	ACP 群 (N=19)

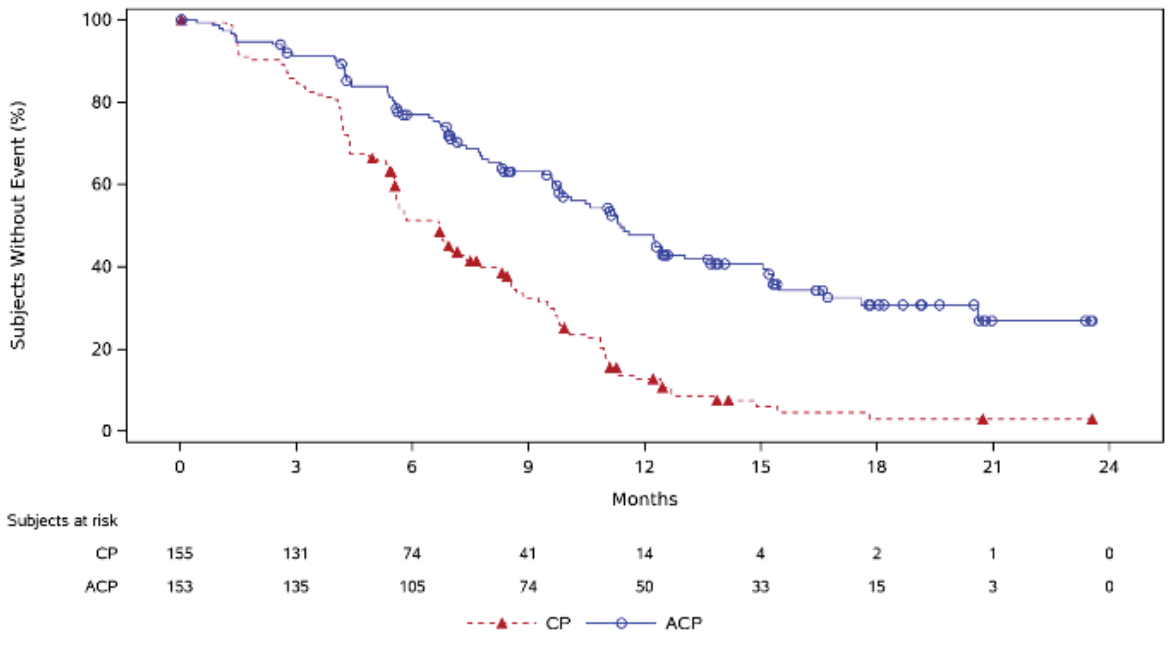
[c] Defined as time from randomization until the date of second objective disease progression, after initiation of subsequent anticancer therapy, based on investigator assessment (after that used for PFS) or death, whichever comes first.
[d] Defined as time from randomisation to onset of new or worsening symptoms that is considered by the investigator to be related to lung cancer and requires either change in anticancer treatment and/or clinical intervention to manage symptoms, or death, whichever comes first.
[e] Confirmed responders

2.5.4.3.3　無増悪生存期間（PFS）

(1) 全体集団

NSC3001 試験の主要評価項目である BICR 判定による PFS の結果を表 2.5.4-2 に，Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-2 に示す。BICR 判定による PFS は，CP 群と比較して ACP 群で統計学的に有意に延長し，かつ臨床的に意義のある改善が認められ，疾患進行又は死亡のリスクは CP 群に比べて約 60%低下した［HR=0.395（95% CI: 0.296, 0.528），層別ログランク検定，p<0.0001］。BICR 判定による PFS 中央値は，ACP 群で 11.37 カ月（95% CI: 9.79, 13.70），CP 群で 6.70 カ月（95% CI: 5.59, 7.33）であった。Kaplan-Meier 曲線は早期から分離し，ACP 群の PFS の改善が長期にわたり認められた。治験治療薬投与開始後 15 カ月以降も ACP 群の PFS 率は約 30%を維持しており，持続的な有効性が示された。18 カ月時点の PFS 率は，ACP 群で 31%，CP 群で 3%と推定された。

図 2.5.4-2 PFS の Kaplan-Meier 曲線（NSC3001 試験，BICR 判定，全体集団）

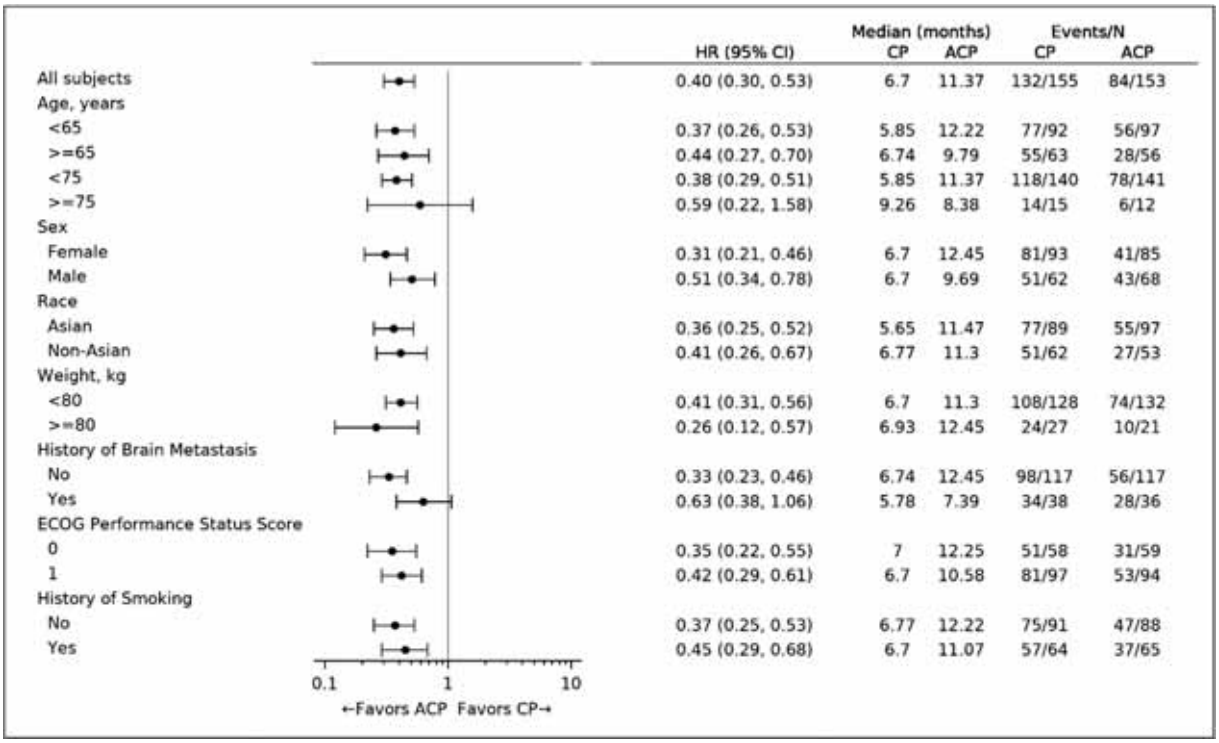


[gefpfs01r.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr_csr1/re_csr1/gefpfs01r.sas] 16JUN2023, 17:55

治験担当医師判定による PFS の中央値（95% CI）は，ACP 群で 12.91（11.37, 16.66）カ月，CP 群で 6.90（6.24, 8.31）カ月で［HR=0.383（95% CI: 0.285, 0.515）］，BICR 判定による PFS と同様であり，結果の頑健性が示された（M5.3.5.1.1_Table 15）。

NSC3001 試験の BICR 判定による PFS の部分集団解析では，人種（アジア人対アジア人以外）及び体重（80 kg 未満対 80 kg 以上）を含む事前に規定した部分集団で，75 歳以上及び脳転移の既往ありの部分集団を除き，統計学的に有意な PFS の改善が認められた（図 2.5.4-3）。

図 2.5.4-3: 部分集団別の PFS（NSC3001 試験，BICR 判定，全体集団）



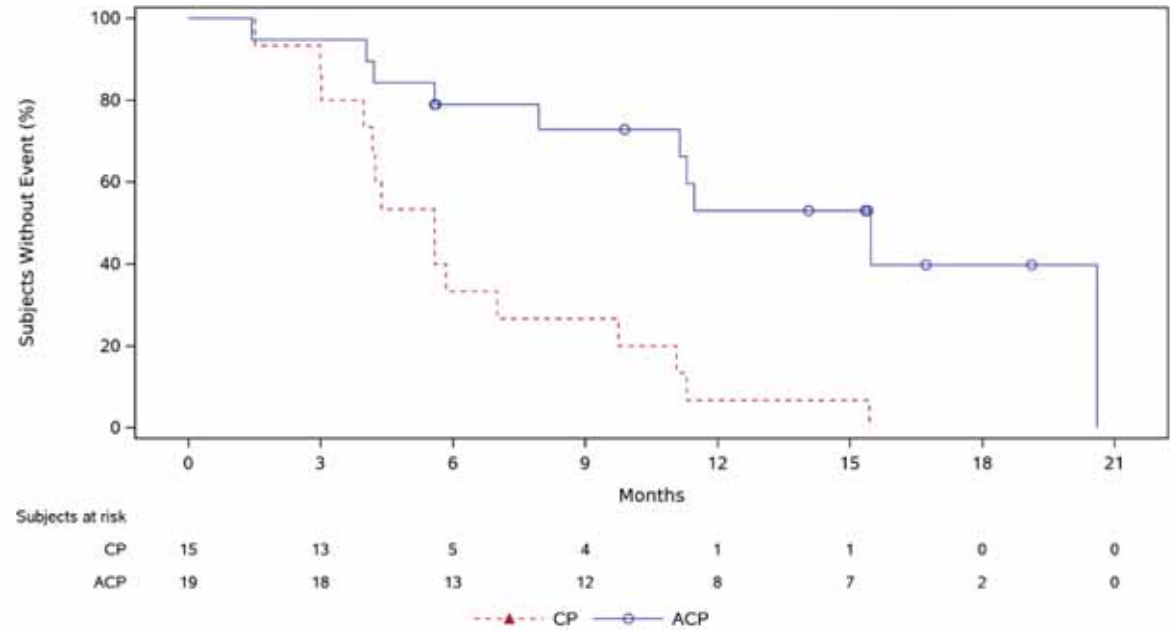
Key: ACP = Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed; CP = Carboplatin + Pemetrexed; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NE = not estimable

[gefpfs02.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr_csr1/re_csr1/gefpfs02.sas] 20JUN2023, 00:21

(2) 日本人集団

NSC3001 試験の日本人集団の BICR 判定による PFS 中央値（95% CI）は，ACP 群で 15.47（7.95, NE）カ月，CP 群で 5.59（3.02, 7.00）カ月であった［HR=0.218（95% CI: 0.090, 0.529）］（表 2.5.4-2）。日本人集団でも全体集団と同様に，CP 群と比較して ACP 群で PFS の延長が認められた。日本人集団の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-4 に示す。

図 2.5.4-4 PFS の Kaplan-Meier 曲線（NSC3001 試験，BICR 判定，日本人集団）



[gefpfs01rjpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr_csr1/re_jpn/gefpfs01rjpn.sas] 07JUL2023, 01:50

2.5.4.3.4　奏効率（ORR）

(1) 全体集団

NSC3001 試験の ACP 群 153 例中 152 例，CP 群 155 例中 152 例が，ベースライン時に BICR 判定による測定可能病変を有し，ORR の評価対象集団とした。BICR 判定による ORR（95% CI）は，ACP 群で 73.0%（65.2%, 79.9%），CP 群で 47.4%（39.2%, 55.6%）であり，ACP 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある高い奏効率を示した［オッズ比=2.971（95% CI: 1.844, 4.787），層別ロジスティック回帰，p<0.0001］（表 2.5.4-2）。最良総合効果が Progression Disease であった被験者の割合は，ACP 群で低かった（ACP 群 2.6%，CP 群 10.5%）。標的病変の径和のベースラインからの変化率でも，ACP 群は CP 群と比較して腫瘍縮小が認められた（M2.7.3.3.2.2(1)1)）。

NSC3001 試験の BICR 判定による確定 ORR（連続した評価で 4 週間以上 CR 又は PR が継続）でも，CP 群と比較して ACP 群で高い奏効率を示した［ACP 群 67.1%（95% CI: 59.0%, 74.5%），CP 群 36.2%（95% CI: 28.6%, 44.4%）］。

EDI1001 試験 ACP 併用コホートの EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の NSCLC 患者 5 例の，治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は 60.0%（14.7%，94.7%）であった。確定最良総合効果は PR が 3 例であり，CR の被験者はいなかった。Stable Disease が 11 週間以上持続している被験者は 2 例であった。

(2) 日本人集団

NSC3001 試験の日本人集団では，ACP 群 19 例中 18 例，CP 群 15 例中 15 例が，ベースライン時に BICR 判定による測定可能病変を有し，ORR の評価対象集団とした。BICR 判定による ORR（95% CI）は，ACP 群で 72.2%（46.5%, 90.3%），CP 群で 66.7%（38.4%, 88.2%）であり［オッ

ズ比=1.300（95% CI: 0.293, 5.761）］（表 2.5.4-2），日本人集団でも，CP 群と比較して ACP 群で高い奏効率が認められた。

NSC3001 試験の日本人集団の BICR 判定による確定 ORR（95% CI）は，ACP 群 66.7%（41.0%, 86.7%），CP 群 40.0%（16.3%, 67.7%）であった。

EDI1001 試験 ACP 併用コホートの EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の日本人 NSCLC 患者 2 例の確定最良総合効果は，PR が 1 例，Stable Disease が 1 例であった。

2.5.4.3.5　奏効期間（DOR）

(1) 全体集団

NSC3001 試験で BICR 判定により PR 以上の奏効が確定した被験者（ACP 群 102 例，CP 群 55 例）の DOR 中央値（95% CI）は，ACP 群で 10.09（8.48, 13.90）カ月，CP 群で 5.55（4.44, 6.93）カ月であり，CP 群と比較して ACP 群で持続的な奏効が認められた（表 2.5.4-2）。カットオフ時点で奏効が持続していた被験者は ACP 群 50 例（49.0%），CP 群 10 例（18.2%）であった。

EDI1001 試験 ACP 併用コホートの EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の NSCLC 患者 5 例のうち，治験担当医師判定により PR 以上の奏効が確定した 3 例の DOR の中央値（95% CI）は 18.14（6.64，NE）カ月であり，範囲は 6.6～21.9+カ月であった。

(2) 日本人集団

NSC3001 試験の日本人集団で BICR 判定により PR 以上の奏効が確定した被験者（ACP 群 12 例, CP 群 6 例）の DOR 中央値（95% CI）は，ACP 群で 9.76（2.83, NE）カ月，CP 群で 4.98（4.14, NE）カ月であり（表 2.5.4-2），日本人集団でも CP 群と比較して ACP 群で DOR の延長が認められた。

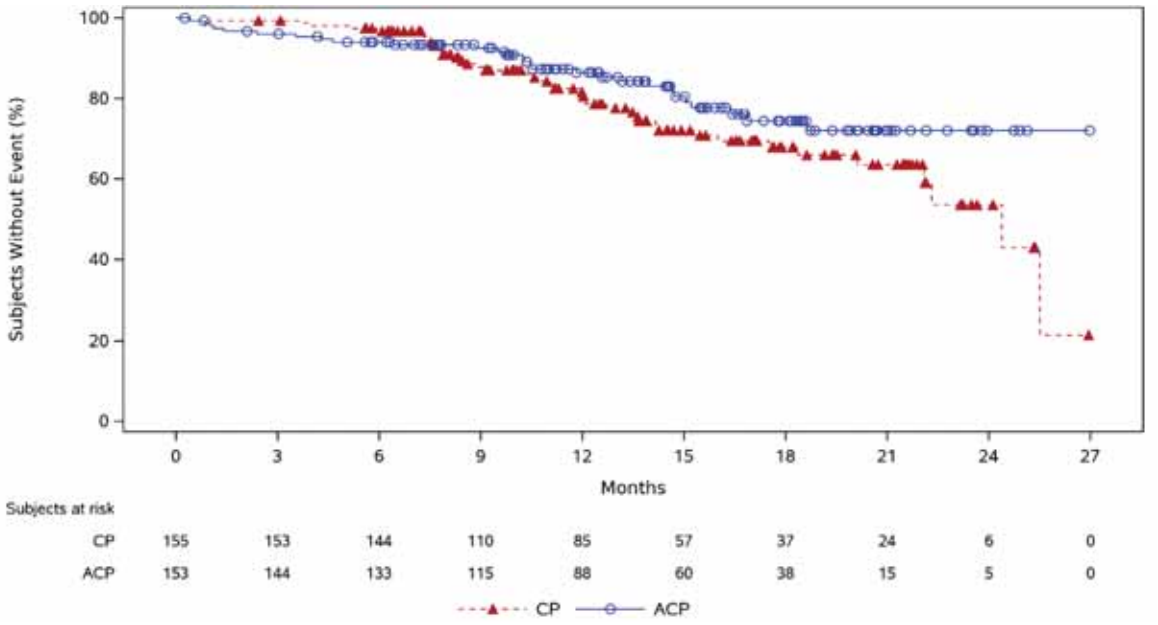
EDI1001 試験 ACP 併用コホートの EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の日本人 NSCLC 患者 2 例のうち，治験担当医師判定により奏効が確定した被験者は 1 例で，DOR は 6.64 カ月であった。

2.5.4.3.6　全生存期間（OS）

(1) 全体集団

NSC3001 試験では，カットオフ時点で 70 例（ACP 群 28 例，CP 群 42 例）の死亡が認められ，OS 中央値（95% CI）は，ACP 群で未到達（NE, NE），CP 群で 24.38（22.08, NE）カ月であった。CP 群の 65 例（41.9%）がアミバンタマブ単独投与にクロスオーバーしたにもかかわらず，ACP 群で OS の改善傾向が認められた［HR=0.675（95% CI: 0.418, 1.090），非層別ログランク検定, p=0.1056］。18 カ月及び 24 カ月時点の全生存率はそれぞれ，ACP 群で 74%及び 72%，CP 群で 68%及び 54%であった（表 2.5.4-2）。OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-5 に示す。

図 2.5.4-5 OS の Kaplan-Meier 曲線（NSC3001 試験，全体集団）

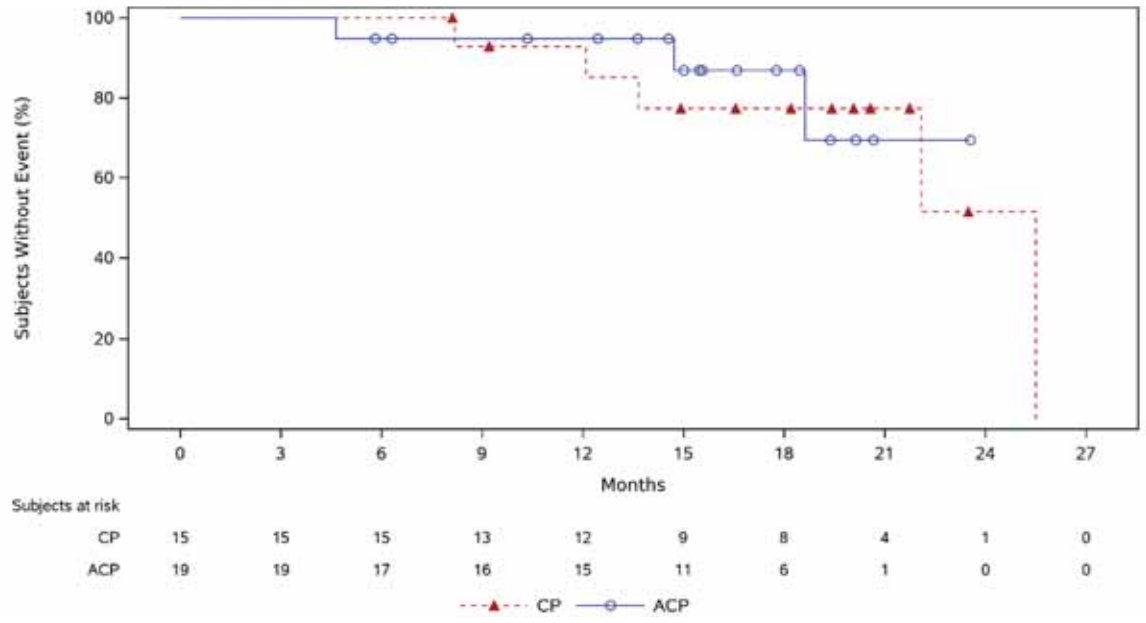


[gefos01.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr_csr1/re_csr1/gefos01.sas] 16JUN2023, 17:55

(2) 日本人集団

NSC3001 試験の日本人集団では，カットオフ時点で 8 例（ACP 群 3 例，CP 群 5 例）の死亡が認められた。OS 中央値（95% CI）は，ACP 群で未到達（18.63 カ月, NE），CP 群で 25.49（13.67, NE）カ月であった（表 2.5.4-2）。日本人集団の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-6 に示す。18 カ月及び 24 カ月時点の全生存率はそれぞれ，ACP 群で 87%及び NE，CP 群で 77%及び 52%であった。

図 2.5.4-6 OS の Kaplan-Meier 曲線（NSC3001 試験，日本人集団）



[gefos01jpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr_csr1/re_jpn/gefos01jpn.sas] 07JUL2023, 01:49

2.5.4.3.7　後治療に至るまでの期間（TTST）

(1) 全体集団

NSC3001 試験のカットオフ時点で，TTST イベント（治験治療薬投与中止後の次の抗がん治療の開始又は死亡のいずれか早い方）は 167 例（ACP 群 58 例，CP 群 109 例）に認められ，TTST 中央値（95% CI）は，ACP 群で 17.71（13.67, NE）カ月，CP 群で 9.89（8.57, 11.07）カ月であり，ACP 群で臨床的に意義のある TTST の延長が認められた［HR=0.348（95% CI: 0.250, 0.486）］（表 2.5.4-2）。なお，RECIST v1.1 に基づく疾患進行後も，治験担当医師が被験者の臨床上のベネフィットが持続していると判断する場合は，治験治療薬の投与を継続できたため，TTST は RECIST 基準とは無関係に治療ベネフィットの持続を反映している。

(2) 日本人集団

NSC3001 試験の日本人集団では，ACP 群の 8 例，CP 群の 14 例に TTST イベントが認められた。TTST 中央値（95% CI）は，ACP 群で 16.46（7.72, NE）カ月，CP 群で 6.67（4.67, 12.52）カ月であった［HR=0.258（95% CI: 0.103, 0.645）］（表 2.5.4-2）。

2.5.4.3.8　最初の後治療を受けた後の PFS（PFS2）

(1) 全体集団

NSC3001 試験のカットオフ時点で，PFS2 イベント（後治療開始後の疾患進行又は死亡のいずれか早い方）は 94 例（ACP 群 33 例，CP 群 61 例）に認められた。CP 群の 65 例（41.9%）がアミバンタマブ単独投与にクロスオーバーしたにもかかわらず，最初の後治療を受けた後の疾患進行又は死亡のリスクは，CP 群と比較して ACP 群で 51%低下した［HR：0.493（95% CI: 0.320, 0.759）］。PFS2 中央値（95% CI）は，ACP 群で未到達（22.77 カ月，NE），CP 群で 17.25（13.96, 21.52）カ月であった（表 2.5.4-2）。クロスオーバーした被験者を含めて評価した PFS2 で臨床的に意義のある改善が示されたことから，プラチナ製剤を含む化学療法とアミバンタマブの逐次投与よりも，一次療法での ACP 併用療法の有効性の方が優れていることが示唆された。

(2) 日本人集団

NSC3001 試験の日本人集団では，ACP 群の 5 例，CP 群の 9 例に PFS2 イベントが認められた。PFS2 中央値（95% CI）は，ACP 群で 18.63（14.62，NE）カ月，CP 群で 13.86（8.18，NE）カ月であった［HR=0.441（95% CI: 0.146, 1.337）］（表 2.5.4-2）。

2.5.4.3.9　症状進行までの期間（TTSP）

(1) 全体集団

カットオフ時点で，症状進行イベント（治験担当医師が肺癌に関連すると判断し，症状管理のための抗がん治療の変更又は臨床介入が必要な新規症状又は症状悪化，若しくは死亡のいずれか早い方）は，109 例（ACP 群 45 例，CP 群 64 例）に認められた。TTSP 中央値（95% CI）は，

ACP 群で未到達（18.63 カ月，NE），CP 群で 20.07（13.11, NE）カ月であり，症状進行のリスクは，CP 群と比較して ACP 群で 33%低下した［HR=0.669（95% CI: 0.456, 0.982）］（表 2.5.4-2）。これは，一次治療による症状緩和及び腫瘍縮小を反映しており，患者の生活の質及び身体機能に好影響をもたらすと考えられる。

(2) 日本人集団

NSC3001 試験の日本人集団では，カットオフ時点で ACP 群の 6 例，CP 群の 5 例に症状進行イベントが認められた。TTSP 中央値（95% CI）は，ACP 群で 18.63（14.92，NE）カ月，CP 群で 22.08（9.43，NE）カ月であった［HR=1.421（95% CI: 0.411, 4.911）］（表 2.5.4-2）。

2.5.4.4 有効性と用法・用量の関係

【2.7.3.4】

アミバンタマブをカルボプラチン及びペメトレキセドと併用するときの推奨用法・用量は，アミバンタマブ単独投与の用法・用量並びに EDI1001 試験 Part 1 の ACP 併用コホート及び NSC3001 試験の結果に基づき設定した。詳細は M2.7.3.4 に記載する。

2.5.4.5 有効性の結論

EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の NSCLC 患者を対象とした NSC3001 試験は主要目的を達成し，BICR 判定による PFS 中央値は CP 群と比較して ACP 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し，疾患進行又は死亡のリスクが約 60%低下した［HR＝0.395（95% CI: 0.296, 0.528），p<0.0001，PFS 中央値：ACP 群 11.37 カ月，CP 群 6.70 カ月］。事前に規定した年齢，性別，人種，体重，脳転移の既往，ECOG PS，喫煙歴別の部分集団解析でも，75 歳以上及び脳転移の既往ありの部分集団以外の全ての集団で HR の 95% CI の上限が 1 を下回り，CP 群と比較して ACP 群で PFS の改善が認められた。75 歳以上及び脳転移の既往ありの部分集団についても，HR の 95% CI の上限が 1 を上回ったものの HR は 1 を下回っており，改善傾向が認められた。治験担当医師判定による PFS［HR=0.383（95% CI: 0.285, 0.515），PFS 中央値：ACP 群 12.91 カ月，CP 群 6.90 カ月］でも，BICR 判定による PFS と一貫した結果が得られた。また，CP 群と比較して ACP 群で腫瘍縮小効果が認められ，CP 群と比較して ACP 群で統計学的に有意に高い奏効率［オッズ比=2.971（95% CI: 1.844, 4.787），p<0.0001，ORR：ACP 群 73.0%，CP 群 47.4%］及び持続的な奏効が認められた（DOR 中央値：ACP 群 10.09 カ月，CP 群 5.55 カ月）。これにより，後治療に至るまでの期間［HR=0.348（95% CI: 0.250, 0.486），TTST 中央値：ACP 群 17.71 カ月，CP 群 9.89 カ月］及び症状進行までの期間［HR=0.669（95% CI: 0.456, 0.982），TTSP 中央値：ACP 群未到達，CP 群 20.07 カ月］の延長が認められた。CP 群の 65 例（41.9%）の被験者がアミバンタマブ単独投与にクロスオーバーしたにもかかわらず，OS で改善傾向［HR=0.675（95% CI: 0.418, 1.090），p=0.1056，OS 中央値：ACP 群未到達，CP 群 24.38 カ月）が認められたことからも ACP 併用療法の有効性は裏付けられた。さらに，クロスオーバーした被験者を含めて評価した PFS2 で臨床的に意義のある改善が示された［HR=0.493（95% CI: 0.320, 0.759），PFS2 中央値：ACP 群未到達，CP 群 17.25 カ月］ことから，プラチナ製剤を含む化学療

法とアミバンタマブの逐次投与よりも，一次療法での ACP 併用療法の有効性の方が優れていることが示唆された。

NSC3001 試験の日本人の被験者数は限られているものの，日本人集団で認められた PFS は全体集団と一貫していた。OS 及び ORR は全体集団と同様の傾向を示した。

参考文献

該当なし

2.5.5　安全性の概括評価

「EGFR エクソン 20 挿入変異を有する手術不能又は再発 NSCLC 患者」に対する ACP 併用療法の安全性は国際共同第 3 相試験（NSC3001 試験）（カットオフ時点：2023 年 5 月 3 日）及び国際共同第 1 相試験（EDI1001 試験）の ACP 併用コホート（カットオフ時点：2022 年 11 月 15 日）の結果で評価した。また，NSC3001 試験及び EDI1001 試験 ACP 併用コホートの結果を併合して解析した。併合解析に含めた被験者はほとんどが NSC3001 試験の被験者であり，併合した ACP 併用療法の安全性プロファイルは NSC3001 試験の ACP 群の安全性プロファイルと同様であった。そのため，本項では，NSC3001 試験の結果について提示及び考察をする。安全性併合解析の結果及び EDI1001 試験 ACP 併用コホートの結果は M2.7.4 に示す。

NSCLC 患者に対するアミバンタマブ単独投与の安全性は，EDI1001 試験で RP2D のアミバンタマブを投与した被験者集団（カットオフ時点：2021 年 3 月 30 日）の結果で評価し，本項に提示する。アミバンタマブ単独投与の日本人集団の安全性の詳細は M2.7.4 に示す。

2.5.5.1　試験対象集団の特徴及び曝露の程度

【2.7.4.1.2，2.7.4.1.3】

(1) ACP 併用投与

全体集団

NSC3001 試験の安全性解析対象集団（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）のうち，カットオフ時点で治験治療薬を継続していた被験者の割合は ACP 群（46.4%）の方が，CP 群（15.5%）より多かった。治験治療薬の投与を中止した主な理由は，疾患進行（ACP 群 33.1%，CP 群 69.0%，以下同順）及び有害事象（9.3%，9.0%）であった。疾患進行で中止した被験者の割合は，CP 群で ACP 群の約 2 倍であり，有害事象による中止は両群で同程度であった。

NSC3001 試験の被験者特性は，申請適応症の患者集団を代表するもので，人口統計学的特性及びベースライン特性に群間で大きな違いはなかった。年齢の中央値（範囲）は，ACP 群 61.0（27～86）歳，CP 群 62.0（30～92）歳であった。女性の割合（55.6%，60.0%）が，男性より高かった。過半数がアジア人（64.4%，58.6%）であった。体重の中央値（範囲）は ACP 群で 61.4（39～127） kg，CP 群で 66.5（37～112） kg であり，80 kg 以上の割合は ACP 群で 13.9%，CP 群で 17.4%であった。

投与期間の中央値は，ACP 群（9.72 カ月）で CP 群（6.74 カ月）より長かった。カルボプラチンの投与期間の中央値は，両群とも 2.14 カ月であった。ペメトレキセドの投与期間の中央値は，ACP 群（8.34 カ月）で CP 群（6.74 カ月）より長かった。これらのことから，カルボプラチン及びペメトレキセドの化学療法にアミバンタマブを追加しても，カルボプラチン及びペメトレキセドの累積投与量は減少しないことが確認された。両群の被験者の大部分がカルボプラチンの全コースを完了し，ACP 群では CP 群よりもペメトレキセドの投与期間が長かった。

日本人集団

NSC3001 試験の日本人安全性解析対象集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）のうち，カットオフ時点で治験治療薬の投与を中止していた被験者の割合は ACP 群 47.4%，CP 群 93.3%であり，主

な中止理由は，疾患進行（ACP 群 36.8%，CP 群 93.3%，以下同順）及び有害事象（10.5%，0%）であり，全体集団と同様であった。

日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は，全体集団と概ね同様であった。年齢の中央値（範囲）は ACP 群 65.0（37～82）歳，CP 群 65.0（50～80）歳であった。女性の割合は ACP 群 57.9%，CP 群 46.7%であった。体重の中央値（範囲）は ACP 群で 56.4（45～88） kg，CP 群で 62.5（38～89） kg であり，80 kg 以上の割合は ACP 群で 5.3%，CP 群で 13.3%であった。

投与期間の中央値は，ACP 群 13.17 カ月，CP 群 5.13 カ月であった。カルボプラチンの投与期間の中央値は，ACP 群 2.30 カ月，CP 群 2.20 カ月，ペメトレキセドの投与期間の中央値は，ACP 群 13.17 カ月，CP 群 5.13 カ月であった。いずれの薬剤でも，日本人集団は全体集団と同様の投与期間であった。

(2) アミバンタマブ単独投与

EDI1001 試験の RP2D 集団 380 例のうち，カットオフ時点でアミバンタマブの投与を中止していた被験者の割合は 67.1%で，投与中止理由の割合は疾患進行が最も多く（54.2%），次いで有害事象が 5.8%であった。年齢の中央値は，63.0（32～87）歳であった。女性は 62.4%であり，アジア人は 60.5%であった。体重の中央値（範囲）は 60.0 （32.4～140.3）kg であった。

アミバンタマブの投与期間の中央値は，4.14 カ月であった。

2.5.5.2　有害事象

2.5.5.2.1　全ての有害事象

【2.7.4.2.1.1，2.7.4.2.1.2，2.7.4.2.1.3】

(1) ACP 併用投与

全体集団

NSC3001 試験（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）では，ACP 群全例，CP 群 98.1%に有害事象が認められた。ACP 群で最も多く認められた有害事象は，好中球減少症（ACP 群 58.9%，CP 群 45.2%，以下同順）で，次いで爪囲炎（56.3%，0%），発疹（53.6%，7.7%）であった。

いずれかの治験治療薬と関連性がある有害事象の発現割合は，ACP 群で 100%，CP 群で 94.2%であった。ACP 群で最も多く認められたいずれかの治験治療薬と関連性がある有害事象は，好中球減少症（56.3%，43.9%）で，次いで，爪囲炎（55.6%，0%），発疹（53.6%，6.5%）であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，ACP 群 75.5%，CP 群 53.5%であった。いずれかの群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（33.1%，22.6%），白血球減少症（11.3%，3.2%），発疹（11.3%，0%），貧血（10.6%，12.3%），血小板減少症（9.9%，10.3%），低カリウム血症（8.6%，1.3%），爪囲炎（6.6%，0%），無力症（5.3%，2.6%）であった。このうち，発疹，低カリウム血症，及び爪囲炎は，アミバンタマブ単独投与の安全性プロファイルと一致しており，投与群で発現割合に差が認められた原因と考えられる。その他の主な Grade 3 以上の有害事象は，下記の化学療法関連事象（好中球減少症，白血球減少症，貧血，血

小板減少症）及び無力症で，ほとんどは減量又は投与中断により管理可能であり，これらのGrade 3 以上の有害事象によりアミバンタマブの投与中止に至ることは少なかった。

EGFR 関連の有害事象の発現割合は，爪囲炎（56.3%，0%），発疹（53.6%，7.7%），ざ瘡様皮膚炎（31.1%，3.2%），口内炎（25.2%，5.8%），下痢（20.5%，12.9%）であった。ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であり，重篤又は治験治療薬の投与中止に至った事象は少なかった。

MET 関連の有害事象の発現割合は，低アルブミン血症（41.1%，9.7%），末梢性浮腫（29.8%，10.3%）であった。ほとんどの有害事象は Grade 1 又は 2 であり，重篤な有害事象は認められなかった。治験治療薬の投与中止に至った有害事象は，末梢性浮腫が CP 群でのみ 1 例認められた。

化学療法関連の有害事象の発現割合は，好中球減少症（58.9%，45.2%），貧血（50.3%，54.8%），白血球減少症（37.7%，32.3%），血小板減少症（36.4%，29.7%）であった。カルボプラチン及びペメトレキセドの既知の安全性プロファイルと一致し，いずれも発現割合が高い事象であった。ほとんどの有害事象が非重篤であり，アミバンタマブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。

「静脈血栓塞栓症」は grouped term として評価し，その発現割合は，ACP 群 15.9%，CP 群 9.0%と ACP 群で高かったものの，曝露期間（events per 100 人-年）で換算した発現率は，ACP 群 18.6，CP 群 13.9 であり，明らかな差は認められなかった（M5.3.5.3.1　TSFAE23f）。Grade 3 以上の発現割合は両群で低く，同程度（ACP 群 3.3%，CP 群 3.9%）であった。

ACP 併用投与の DLT は，EDI1001 試験の ACP 併用コホートで評価し，DLT は認められなかった。

日本人集団

NSC3001 試験の日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）の全例に有害事象が認められた。ACP 群で最も多く認められた有害事象は，好中球減少症（ACP 群 73.7%，CP 群 40.0%，以下同順），次いで，白血球減少症及び食欲減退（各 68.4%，各 40.0%）であった。このうち，全体集団と比較して日本人集団で 20%以上多く認められた事象は，ACP 群の白血球減少症及び食欲減退であった。

いずれかの治験治療薬と関連性がある有害事象は，全例で認められた。ACP 群で最も多く認められたいずれかの治験治療薬と関連性がある有害事象は，好中球減少症（73.7%，40.0%）及び爪囲炎（73.7%，0%）で，次いで，白血球減少症及び食欲減退（各 68.4%，各 40.0%）であった。このうち，ACP 群で全体集団と比較して日本人集団で 20%以上多く認められた事象は，白血球減少症，食欲減退であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は ACP 群 89.5%，CP 群 53.3%であった。ACP 群で最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（52.6%，26.7%）で，次いで白血球減少症（31.6%，0%），血小板減少症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 15.8%，各 6.7%），貧血，低カリウム血症，ざ瘡様皮膚炎（各 15.8%，各 0%）であった。このうち，好中球減少症，白血球減少症，血小板減少症，貧血及び低カリウム血症は，全体集団でも発現割合が高かった Grade 3 以上の有害事象であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びざ瘡様皮膚炎は，日本人集団での発現割合が全体集団より高かったが，治験治療薬の投与中止に至った事象は各 1 例のみであった。

EGFR 関連の有害事象の発現割合は，爪囲炎（73.7%，0%），発疹（31.6%，0%），ざ瘡様皮膚炎（52.6%，0%），口内炎（52.6%，6.7%），下痢（15.8%，6.7%）であった。発疹及び下痢以外の事象は，ACP 群では，日本人集団で全体集団より発現割合が高かったが，日本人集団でもほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であり，重篤又は中止に至った有害事象は少なかった。

MET 関連の有害事象の発現割合は，低アルブミン血症（47.4%，0%），末梢性浮腫（57.9%，13.3%）であった。ACP 群では，日本人集団で全体集団より末梢性浮腫の発現割合が 10%以上高かったものの，日本人集団でもほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であった。

化学療法関連の有害事象の発現割合は，好中球減少症（73.7%，40.0%），貧血（52.6%，26.7%），白血球減少症（68.4%，40.0%），血小板減少症（52.6%，26.7%）であった。ACP 群では，日本人集団で全体集団より好中球減少症，白血球減少症及び血小板減少症の発現割合が 10%以上高かったものの，日本人集団でもほとんどが非重篤であった。

「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，ACP 群で 10.5%及び CP 群で 13.3%であり，日本人集団では ACP 群及び CP 群で大きな違いは認められなかった。

(2) アミバンタマブ単独投与

EDI1001 試験の RP2D 集団（380 例）では 99.5%に有害事象が認められた。最も多く認められた事象は，注入に伴う反応（67.4%）で，次いで，爪囲炎（43.2%），発疹（35.8%）であった。

アミバンタマブと関連性がある有害事象の発現割合は 96.1%であった。最も多く認められた事象は，注入に伴う反応（67.4%），次いで，爪囲炎（41.3%），ざ瘡様皮膚炎（35.0%）であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 40.8%であった。最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は，肺炎（4.2%），次いで，呼吸困難（3.9%），肺塞栓症（3.7%）であった。

EGFR 関連の有害事象の発現割合は，爪囲炎（43.2%），発疹（35.8%），ざ瘡様皮膚炎（35.0%），口内炎（20.3%），下痢（11.1%）であった。ほとんどの有害事象は Grade 1 又は 2 であり，重篤又はアミバンタマブの投与中止に至った有害事象は少なかった。

MET 関連の有害事象の発現割合は，低アルブミン血症（30.3%），末梢性浮腫（21.1%）であった。ほとんどの有害事象は Grade 1 又は 2 であり，アミバンタマブの投与中止に至った有害事象は少なかった。また，重篤な事象はなかった。

「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，10.0%であった。Grade 3 以上の事象の発現割合は 5.0%であった。

アミバンタマブ単独投与の DLT は，アミバンタマブを単独投与した 80 例（Part 1）で評価した。1050 mg を投与した 1 例に DLT が認められ（Grade 3 の筋肉痛），関連性は「ほぼ確実」と判断され，アミバンタマブの投与を中止した。本事象は，非重篤で転帰は軽快であった。

2.5.5.2.2 重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.5.5.2.2.1 死亡

【2.7.4.2.1.4】

(1) ACP 併用投与

全体集団

NSC3001 試験（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）で，治験期間中に死亡に至った有害事象は ACP 群で 7 例（4.6%），CP 群で 4 例（2.6%）に認められた。事象の内訳は，ACP 群で，敗血症，死亡，肺炎，COVID-19，COVID-19 肺炎，心肺停止，脳血管発作が各 1 例，CP 群で，敗血症，死亡，急性心筋梗塞，呼吸困難が各 1 例であった。

死亡に至った有害事象のうち，アミバンタマブと関連性があると判断された事象は，ACP 群で認められた心肺停止の 1 例のみであった。当該被験者のベースラインスキャンについて，治験担当医師がレトロスペクティブに確認したところ，当該被験者は，その他の有害事象である嘔吐，腹痛，発熱を発現した時点で心臓に腫瘍浸潤が認められていた。治験担当医師は，心肺停止は，疾患進行による心臓への腫瘍浸潤が，制吐薬と軽度の低カリウム血症による QTcF 延長を合併して心室細動を引き起こしたことによるもので，アミバンタマブとの関連性は低いと考えた。

Cycle 1 Day 1 から 3 カ月以内に発現した死亡に至った有害事象は，ACP 群では 6 例で，CP 群では 1 例のみであったが，同一事象は認められず，死因と死亡の発現タイミングに一定の傾向は認められなかった。

EDI1001 試験 ACP 併用コホートで死亡に至った有害事象（肺炎）が 1 例に認められたが，いずれの治験治療薬とも関連性はなしと判断された。

日本人集団

NSC3001 試験及び EDI1001 試験 ACP 併用コホートの日本人集団で，治験期間中に死亡に至った有害事象は認められなかった。

(2) アミバンタマブ単独投与

EDI1001 試験の RP2D 集団（380 例）で，治験期間中に死亡に至った有害事象は 20 例（5.3%）に認められた。死亡に至った有害事象は，肺炎（5 例），呼吸不全（4 例），呼吸困難（2 例），アデノウイルス感染，異型肺炎，肺敗血症，敗血症，急性呼吸不全，誤嚥，慢性呼吸不全，誤嚥性肺炎，心肺機能窮迫及び突然死（各 1 例）であったが，いずれもアミバンタマブとの関連性はなかった。

2.5.5.2.2.2 重篤な有害事象

【2.7.4.2.1.5】

(1) ACP 併用投与

全体集団

NSC3001 試験（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）で認められた重篤な有害事象の発現割合は ACP 群 37.1%，CP 群 31.0%であった。ACP 群で最も多く認められた重篤な有害事象は，肺炎（ACP

群 4.0%，CP 群 2.6%，以下同順）で，次いで，肺塞栓症（2.6%，2.6%），肺臓炎（2.6%，0%）であった。発現割合が高かった肺炎は，肺癌に関連する一般的な併存疾患である。アミバンタマブ単独投与の安全性プロファイルと一致して，肺臓炎（2.6%），発疹（1.3%），及びざ瘡様皮膚炎（1.3%）の重篤な有害事象は ACP 群でのみ報告された。一方，呼吸困難及び胸水の重篤な有害事象の発現割合は CP 群の方が高く（ACP 群 各 0.7%，CP 群 各 3.2%），ACP 群ではこれらの疾患コントロールが良好であることが示唆された。また，好中球減少症（1.3%，0%）を除き，主な血液学的な重篤な有害事象（いずれかの群で 2 例以上）の発現割合は CP 群の方が高かった［血小板減少症（2.0%，3.2%），貧血（0.7%，3.9%），発熱性好中球減少症（0.7%，1.9%）］。

日本人集団

NSC3001 試験の日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）で認められた重篤な有害事象の発現割合は，ACP 群 47.4%，CP 群 13.3%であった。PT 別では，いずれも各 1 例での発現であった。ACP 群で重篤な有害事象の発現割合が高かったものの，症例数は限定的であり，新たな懸念となる重篤な有害事象は認められなかった。

(2) アミバンタマブ単独投与

EDI1001 試験の RP2D 集団（380 例）で認められた重篤な有害事象の発現割合は 29.2%であり，最も多く認められた重篤な有害事象は，肺炎（5.0%），次いで，呼吸困難（3.2%），肺塞栓症（2.4%）であった。

2.5.5.2.2.3　その他の重要な有害事象

【2.7.4.2.1.6】

(1) 投与中止に至った有害事象

1) ACP 併用投与

全体集団

NSC3001 試験（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）で認められたいずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ACP 群 23.8%，CP 群 10.3%であった。ACP 群で最も多く認められた投与中止に至った有害事象は，肺臓炎（ACP 群 2.6%，CP 群 0%，以下同順）で，次いで，好中球減少症（2.0%，1.3%），貧血（2.0%，0.6%），注入に伴う反応及び食欲減退（各 2.0%，0%）であった。

全ての治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ACP 群 7.9%，CP 群 7.7%で，ACP 群で CP 群よりも投与期間が長かったにもかかわらず，投与中止に至った有害事象の発現割合は ACP 群と CP 群で同程度であった。

注目すべき有害事象（「発疹」，「IRR」，「肺臓炎／間質性肺疾患」）による治験治療薬の投与中止は，CP 群では「発疹」の 1 例のみで，他はいずれも ACP 群であった。このうち，肺臓炎による治験治療薬の投与中止は ACP 群の 4 例で報告され，全例が治験実施計画書に従って治験治療薬投与を中止した（3 例がアミバンタマブ及びペメトレキセドの投与を中止，1 例はアミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドの投与を中止）。また，「IRR」による治験治

療薬の投与中止は，ACP 群の 3 例で報告された（1 例がアミバンタマブの投与を中止，1 例がカルボプラチンの投与を中止，1 例がペメトレキセドの投与を中止）。

化学療法に関連した血液学的有害事象による治験薬の投与中止の発現割合は両群で同程度であった。アミバンタマブの投与中止に至った有害事象はなかった。発熱性好中球減少症による治験治療薬の投与中止は報告されなかった。

その他の有害事象では，治験治療薬の投与中止に至った事象はまれであり，ACP 群のみで報告された食欲減退を除き，発現割合は投与群間で同程度であった。

日本人集団

NSC3001 試験の日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）で認められたいずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ACP 群 31.6%，CP 群 0%であった。ACP 群でいずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象は，いずれも PT 別では各 1 例のみであった。日本人での安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

2) アミバンタマブ単独投与

EDI1001 試験の RP2D 集団（380 例）で認められたアミバンタマブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.8%であった。最も多く認められたアミバンタマブの投与中止に至った有害事象は，肺炎（1.6%）であり，次いで注入に伴う反応（1.1%）であった。

(2) 減量に至った有害事象

1) ACP 併用投与

全体集団

NSC3001 試験（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）で認められたいずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，ACP 群 48.3%，CP 群 22.6%であった。ACP 群で最も多く認められた減量に至った有害事象は，好中球減少症（ACP 群 9.3%，CP 群 5.2%，以下同順）及び発疹（9.3%，0%）で，次いで，爪囲炎（7.9%，0%）であった。いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の多くは，各薬剤の安全性プロファイルと一致していた。

日本人集団

NSC3001 試験の日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）で認められたいずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，ACP 群 63.2%，CP 群 13.3%であった。ACP 群で最も多く認められた減量に至った有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ACP 群 15.8%，CP 群 6.7%，以下同順），好中球減少症，血小板減少症，ざ瘡様皮膚炎，爪囲炎（各 15.8%，0%）であった。

2) アミバンタマブ単独投与

EDI1001 試験の RP2D 集団（380 例）で認められたアミバンタマブの減量に至った有害事象の発現割合は 10.3%であった。最も多く認められたアミバンタマブの減量に至った有害事象は，ざ瘡様皮膚炎（3.4%），次いで，爪囲炎（2.6%），口内炎（0.8%）であった。

(3) 投与中断に至った有害事象

1) ACP 併用投与

全体集団

NSC3001 試験（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）で認められたいずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象（IRR を除く）の発現割合は，ACP 群 68.9%，CP 群 36.1%であった。ACP 群で最も多く認められた投与中断に至った有害事象は，好中球減少症（ACP 群 16.6%，CP 群 7.1%，以下同順）で，次いで，発疹（11.9%，0%），爪囲炎（8.6%，0%）であった。いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象の多くは，各薬剤の安全性プロファイルと一致していた。

日本人集団

NSC3001 試験の日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）で認められたいずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象（IRR を除く）の発現割合は，ACP 群 89.5%，CP 群 33.3%であった。ACP 群で最も多く認められた投与中断に至った有害事象は，好中球減少症（ACP 群 42.1%，CP 群 6.7%，以下同順）で，次いで，末梢性浮腫（21.1%，0%），ざ瘡様皮膚炎（15.8%，0%）であった。

2) アミバンタマブ単独投与

EDI1001 試験の RP2D 集団（380 例）で認められたアミバンタマブの投与中断に至った有害事象（IRR を除く）の発現割合は 33.9%であった。最も多く認められたアミバンタマブの投与中断に至った有害事象は，肺炎（3.4%）で，次いで，爪囲炎及びざ瘡様皮膚炎（各 2.9%）であった。

2.5.5.3 器官別の評価

【2.7.4.2.1.7】

2.5.5.3.1 注目すべき有害事象

アミバンタマブ単独投与の有害事象プロファイルを元に，ACP 併用投与でも，注目すべき有害事象として「発疹」，「IRR」及び「肺臓炎／間質性肺疾患」を評価した。「IRR」，「発疹」及び「肺臓炎／間質性肺疾患」は M2.7.4.1.1.2(4)に記載の PT をまとめて評価した。なお，ペメトレキセドの添付文書には，「発疹」及び「肺臓炎／間質性肺疾患」が，既知の有害事象として記載されている（ペメトレキセド添付文書 2022）。

全体集団

NSC3001 試験（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）では，注目すべき有害事象の発現割合は，ACP 群（92.1%）で CP 群（19.4%）より多く報告された。治験チームによる継続的な累積安全性データのレビュー及び独立データモニタリング委員会による非盲検安全性データの定期的レビューのいずれにおいても，治験期間中に新たな注目すべき有害事象は特定されなかった。

日本人集団

NSC3001 試験の日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）での注目すべき有害事象の発現割合は，ACP 群で 94.7%，CP 群で 0%であり，全体集団と同様であった。

2.5.5.3.1.1 「発疹」

EGFR は，表皮のケラチノサイト，毛包，及び脂腺に発現している（Lacouture 2018）。EGFR の阻害は，サイトカイン産生に影響を及ぼし，白血球の走化性及び皮膚への浸潤をもたらす（Gravalos 2019）。EGFR-TKI では，EGFR が発現している部位に影響が及ぶため，発疹及び他の皮膚に関する有害事象が頻繁に報告される（Lynch 2007）。アミバンタマブの単独投与でも「発疹」は発現割合が高い有害事象であり，ACP 併用投与でも注目すべき有害事象として評価した。

NSC3001 及び EDI1001 試験の治験実施計画書では，EGFR 阻害剤によって誘発される発疹関連有害事象の予防及び管理として，太陽光線への不必要な曝露を避けること，予防的治療として日焼け止め及び保湿クリームの使用を推奨した。また，発疹や皮膚毒性が発現した際には対症療法（外用コルチコステロイドの使用，抗生物質の全身投与等）を強く推奨した。

(1) ACP 併用投与

全体集団

NSC3001 試験（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）での「発疹」の発現割合は ACP 群 89.4%，CP 群 18.1%であった。ACP 群での「発疹」の多くは Grade 1 又は 2 であり，Grade 4 以上の事象はなかった。また，重篤な事象の発現割合は 5%未満と低かった。「発疹」のほぼ全ての事象は，治験治療薬の減量又は投与中断，及び支持療法により効果的に管理され，投与中止に至ることはまれであった。Grade 3 の発疹が回復するまでの期間の中央値は 20.0 日であった（M5.3.5.3.1_TSFAEttrrash）。

日本人集団

NSC3001 試験日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）での「発疹」の発現割合は ACP 群 94.7%，CP 群 0%であった。 全体集団と同様，多くの事象が Grade 1 又は 2 であった。

(2) アミバンタマブ単独投与

EDI1001 試験 RP2D 集団（380 例）での「発疹」の発現割合は 75.8%であった。ほとんどの事象が Grade 1 又は 2 で，Grade 4 以上の事象はなかった。

2.5.5.3.1.2 「Infusion related reaction（IRR）」

多くのモノクローナル抗体では，その投与によるサイトカインストームなどの免疫介在性薬物反応の発現が認められている（Cáceres 2019）。アミバンタマブで注入に伴う反応が発現する詳細な機序は不明であり，毒性試験の結果からアミバンタマブがヒトでサイトカイン放出症候群を起こすリスクは低いと考えられるが，アミバンタマブはモノクローナル抗体であることから，IRR を注目すべき有害事象として評価した。

NSC3001 及び EDI1001 試験では，IRR のリスクをより適切に管理するため，Cycle 1 の初回投与を Day 1 と Day 2 に分割し，Cycle 1 ではアミバンタマブを末梢静脈から投与することとした。また，IRR に対するアミバンタマブの投与前処置として，コルチコステロイド・抗ヒスタミン剤・解熱剤を使用することとした。初回投与で IRR が発現した場合にはアミバンタマブの投与を中断し，IRR の症状徴候消失後に中断時の投与速度の 50%の速度で投与を再開することとした。また，NSC3001 試験及び EDI1001 試験 ACP 併用コホートでは，化学療法に対して，コルチコステロイド，葉酸，ビタミン B12 を併用し，各国の診療ガイドライン又は臨床上の必要性に応じて，その他の予防投与も可能とした。

(1) ACP 併用投与

<u>全体集団</u>

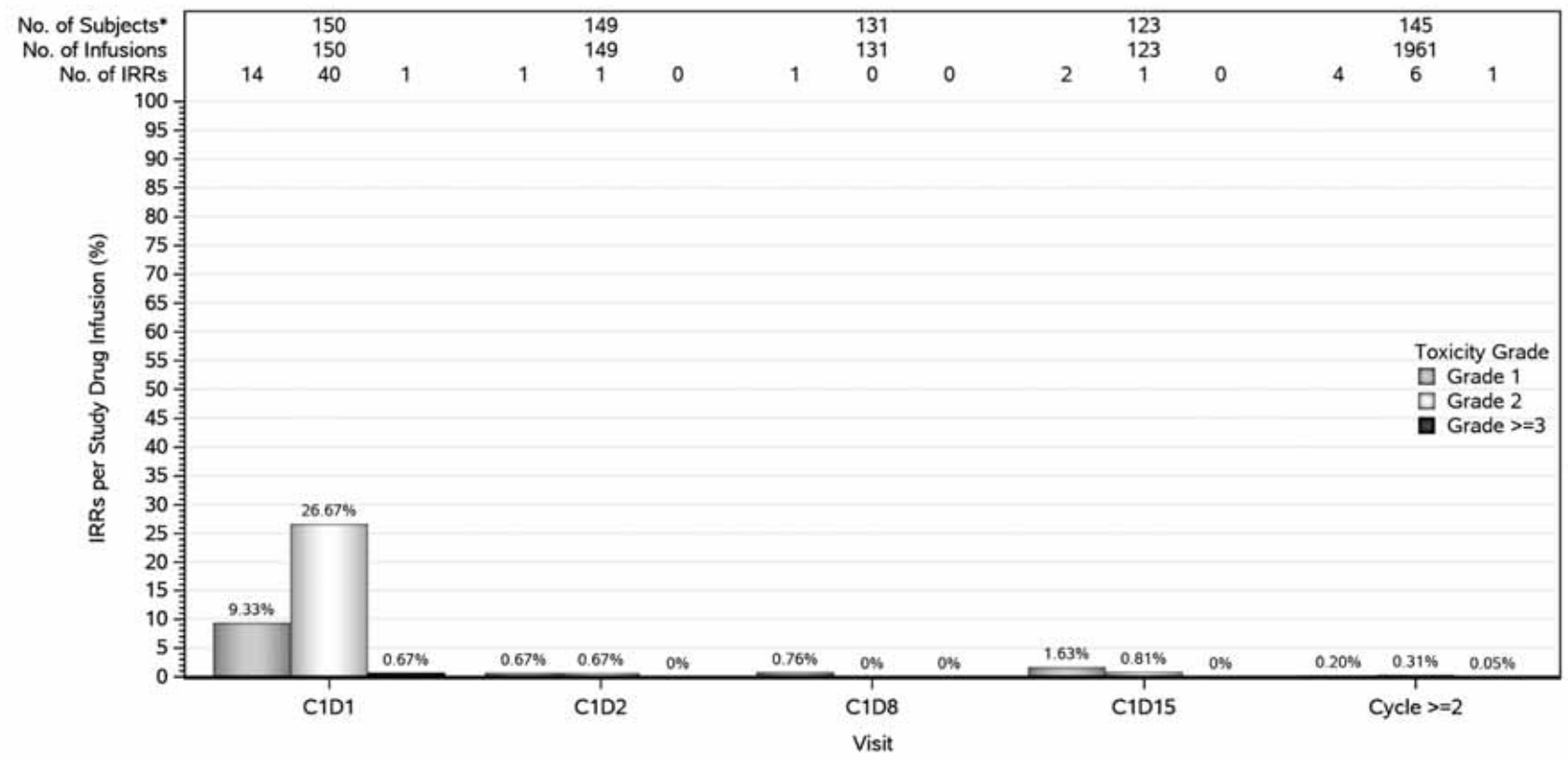
NSC3001 試験（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）での「IRR」の発現割合は ACP 群 41.7%，CP 群 1.3%であった。

ACP 群で認められた「IRR」の発現割合は，アミバンタマブ単独投与で認められた割合より低かった。これは，治験実施計画書で規定した化学療法に対して投与前後に実施する投薬規定による可能性が考えられた。ACP 群では，ほとんどの IRR が Grade 1 又は 2 で非重篤であった。投与中断又は減量及び支持療法により管理可能であり，投与中止に至ることはまれであった。ほとんどの「IRR」は初回投与時に発現した（図 2.5.5-1）。ACP 群での「IRR」回復までの中央値（範囲）は 0.8 時間（0～35 時間）であった（M5.3.5.3.1_TSFAEttrirr）。

<u>日本人集団</u>

NSC3001 試験日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）での「IRR」の発現割合は ACP 群 36.8%，CP 群 0%であった。全体集団と同様，ほとんどの事象が Grade 1 又は 2 で，Grade 3 は 1 例のみであった。

図 2.5.5-1　各治験治療薬注入時点の「IRR」発現割合（NSC3001 試験，ACP 群）



Key: IRR = Infusion Related Reaction
* Number of subjects that received study drug infusion during that cycle/day.
Note: Subjects are counted only once for any given IRR per visit, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity is used. Percentage of IRRs is calculated as number of IRRs divided by number of infusions.

Modified from [gsfaeb03b.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_papillon/re_scs_papillon/gsfaeb03b.sas] 28AUG2023, 19:37

(2) アミバンタマブ単独投与

EDI1001 試験 RP2D 集団（380 例）での「IRR」の発現割合は 67.4%であった。ほとんどの事象が Grade 1 又は 2 であった。

2.5.5.3.1.3 「肺臓炎／間質性肺疾患」

間質性肺疾患又は間質性肺疾患様の有害事象は，EGFR-TKI の使用との関連が示されており，アミバンタマブ投与でも注目すべき有害事象とした。EGFR-TKI の使用に伴う間質性肺疾患及び間質性肺疾患様症状の有害事象発現割合は 1.2～8.3%と報告されている（Min 2011; Shi 2014）。その機序は不明であるが，EGFR 阻害作用が肺胞毛細血管及び肺細胞の内皮の損傷をもたらすと考えられ，サイトカインの放出及び炎症細胞の動員により肺障害につながる可能性がある（He 2019）。

NSC3001 及び EDI1001 試験では，いずれかのグレードの「肺臓炎／間質性肺疾患」が認められた場合は直ちに治験治療薬の投与中断し，適切な治療を行うこととした。また，「肺臓炎／間質性肺疾患」と確定診断された場合は，治験治療薬の投与を中止することとした。

(1) ACP 併用投与

全体集団

NSC3001 試験（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）での「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は ACP 群 2.6%，CP 群 0%であった。

NSC3001 試験の ACP 群での「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は，アミバンタマブ単独投与時と同程度であり，ペメトレキセドとの相乗毒性のエビデンスは認められなかった。NSC3001 試験で発現した「肺臓炎／間質性肺疾患」は，いずれも治験実施計画書に従って投与中止に至り，カットオフ時点で回復していた。

日本人集団

NSC3001 試験日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）での「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は ACP 群 5.3%，CP 群 0%であった。

(2) アミバンタマブ単独投与

EDI1001 試験 RP2D 集団（380 例）での「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は 2.6%であった。

2.5.5.4　臨床検査所見及びその他の身体的所見

2.5.5.4.1　血液学的検査

【2.7.4.3.1】

(1) ACP 併用投与

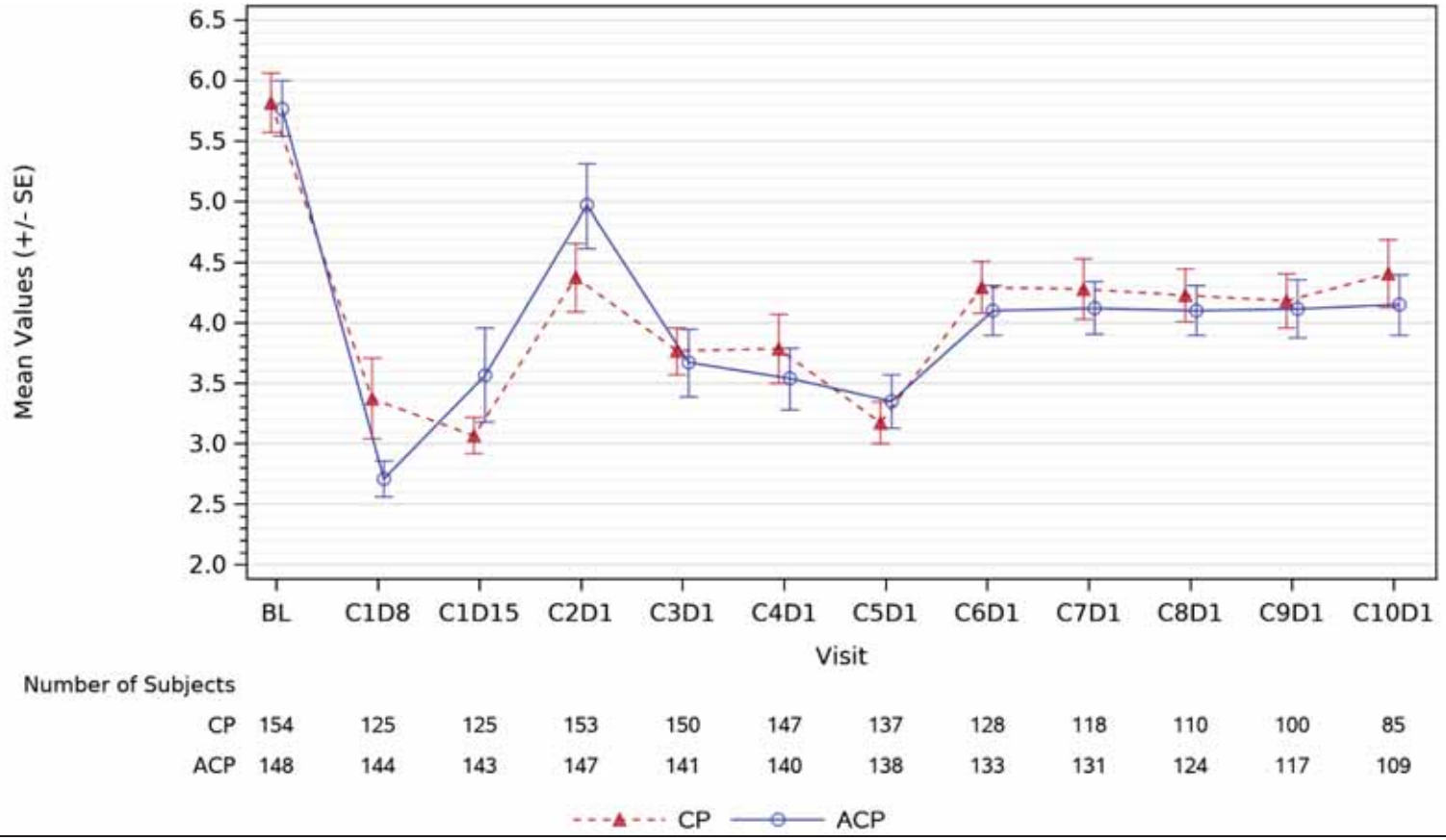
全体集団

NSC3001 試験（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）で，血液学的検査で認められた検査値異常は，ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の好中球数減少の発現割合は，CP 群と比較して ACP 群で高かった（ACP 群 36.0%，CP 群 22.7%）。好中球数平均値では，両群でサイクル 1 Day 8 に一過性の減少が認められたが，ACP 群でわずかに減少の幅が大きかった（図 2.5.5-2）。有害事象として報告された好中球減少症のほとんどは非重篤であり，減量又は投与中断に至ることはまれで，アミバンタマブの投与中止に至った事象はなかった。発熱性好中球減少症の重篤な有害事象の発現割合は低く，投与群間で同程度であった（ACP 群 0.7%，CP 群 1.9%）。

日本人集団

NSC3001 試験日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）では，全体集団と同様，血液学的検査で認められた検査値異常は，ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の好中球数減少は，CP 群と比較して ACP 群で高かった（ACP 群 52.6%，CP 群 26.7%）。有害事象として報告された好中球減少症のほとんどは非重篤であり，減量又は投与中断に至ることはまれであった。発熱性好中球減少症の重篤な有害事象は，ACP 群で 1 例のみであった。

図 2.5.5-2 Cycle 10 までの好中球数（10^9/L）の平均値 (+/- SE)の推移（NSC3001 試験）



Note: N is the number of subjects with non-missing values for the specific lab test at baseline and at each postbaseline visit within the time period.

(2) アミバンタマブ単独投与

EDI1001 試験 RP2D 集団（380 例）では，血液学的検査で認められた検査値異常は，ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の好中球数減少の発現割合は 1.6%であった。

2.5.5.4.2 血液生化学検査

【2.7.4.3.2】

(1) ACP 併用投与

全体集団

NSC3001 試験（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）で，臨床的に意義のある臨床検査値異常は認められず，両群で認められた検査値異常は，各薬剤で認められる検査値異常と同様であった。AST 増加及び ALT 増加はアミバンタマブ単独投与でも認められる検査値異常であり，カルボプラチンやペメトレキセドでも発現することが各薬剤の添付文書で周知されている（カルボプラチン添付文書 2023; ペメトレキセド添付文書 2022）。NSC3001 試験で有害事象として報告されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（ACP 群 31.1%，CP 群 32.9%，以下同順），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（33.1%，36.1%）の発現割合は，両群で同様であり，ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。

日本人集団

NSC3001 試験の日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）でも，臨床的に意義のある臨床検査値異常は認められなかった。NSC3001 試験の日本人集団では，有害事象として報告されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（ACP 群 52.6%，CP 群 33.3%，以下同順），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（52.6%，40.0%）は，ACP 群で高い傾向が認められたが，多くが Grade 1 又は 2 であった。

(2) アミバンタマブ単独投与

EDI1001 試験 RP2D 集団（380 例）では，臨床的に意義のある臨床検査値異常は認められなかった。肝機能に関連する有害事象の発現割合は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 12.9%，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 14.7%であった。

2.5.5.4.3 心電図

【2.7.4.4.1】

NSC3001 試験及び EDI1001 試験のいずれも，QT 延長の所見は認められなかった。

2.5.5.5　特別な患者集団及び状況下での安全性

【2.7.4.5.1】

年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別，体重，喫煙歴，ベースライン時の脳転移及び肝機能障害別の部分集団でも，ACP 併用療法の安全性プロファイルは同様であった。有害事象の発現割合は，非アジア人，軽度の腎機能障害を有する被験者，ECOG PS スコアが 1 の被験者で高かった。

2.5.5.6　世界における市販後使用経験

【2.7.4.6】

本申請時点では，いずれの国でも，アミバンタマブをカルボプラチン及びペメトレキセドと併用した市販後使用経験はない。

アミバンタマブは国内では製造販売承認を取得していないが，海外では単剤療法として承認されており，国際誕生日（2021 年 5 月 21 日）から 2023 年 5 月 31 日までの累積出荷量（22,364,767 mg）に基づく，アミバンタマブの推定曝露は 1825 treatment courses であった。アミバンタマブ単剤療法の市販後データから特筆すべき安全性に関する重大な懸念は確認されていない。

2.5.5.7　安全性の結論

EDI1001 試験で RP2D のアミバンタマブを単独投与した被験者での発現した有害事象の多くは，アミバンタマブが EGFR 及び MET を標的とすることによる事象であったが，これらの事象の多くは Grade 1 又は 2 であり，アミバンタマブの投与中止に至った事象は少なかった。「IRR」は発現割合が高い有害事象であったが，複数の予防処置によって管理可能と考えられた。また，アミバンタマブと関連性があると判断された死亡に至った有害事象はなかった。これらのことから，アミバンタマブの単剤投与の忍容性は良好であると考えた。日本人集団でもアミバンタマブ単独投与での安全性は全体集団と同様であり，忍容性は良好であった。

NSC3001 試験の結果から，カルボプラチン及びペメトレキセドと併用したときのアミバンタマブの安全性プロファイルは，各薬剤の安全性プロファイルと一致していた。ACP 群で発現割合が高かった有害事象は，EGFR 関連事象（発疹，ざ瘡様皮膚炎，口内炎，爪囲炎），MET 関連事象（低アルブミン血症及び末梢性浮腫）及び「IRR」であった。これらの事象の多くは Grade 1 又は 2，かつ非重篤であり，治験治療薬の投与中止に至った事象は少なかった。「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は，ACP 群ではアミバンタマブ単独投与で観察された発現割合と同程度であり，ペメトレキセドとの併用で「肺臓炎／間質性肺疾患」に関する毒性が高くなるエビデンスは認められなかった。非重篤な好中球減少症の一過性の増加が ACP 群でより顕著に認められたが，その他のカルボプラチン及びペメトレキセドに関連する毒性については，アミバンタマブの併用による明らかな影響はなかった。アミバンタマブと関連性ありと判断された死亡に至った有害事象が 1 例で報告されたが，疾患進行と併用薬による可能性が高く，アミバンタマブとの関連性は低いと考えられた。以上より，認められた有害事象は支持療法及び適切な用量調節により概ね管理可能であり，忍容性は良好であると考えた。NSC3001 試験及び EDI1001 試験 ACP 併用コホー

トを併合したACP群でも，安全性プロファイルは同様であった。また，NSC3001試験の日本人集団でも全体集団と概ね同様の安全性が示され，忍容性は良好であると考えた。

参考文献

Cáceres MC, et al. The importance of early identification of infusion-related reactions to monoclonal antibodies. Ther Clin Risk Manag. 2019;15:965-77.

Grávalos C, et al. Clinical management of cutaneous adverse events in patients on targeted anticancer therapies and immunotherapies: a national consensus statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and the Spanish Society of Medical Oncology. Clin Transl Oncol. 2019;21(5):556-71.

He Y, et al. Tyrosine kinase inhibitors interstitial pneumonitis: diagnosis and management. Transl Lung Cancer Res. 2019;8(Suppl 3): S318-20.

Lacouture ME, et al. Dermatologic toxicity occurring during anti-EGFR monoclonal inhibitor therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review. Clin Colorectal Cancer. 2018;17(2):85-96.

Lynch TJ Jr, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor–associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. Oncologist. 2007;12(5):610-21.

Min JH, et al. Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: a review on current insight. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;68(5):1099-109.

Shi L, et al. Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Lung Cancer. 2014;83:231-9.

アリムタ®注射用 添付文書. 第 1 版. 日本イーライリリー株式会社. 2022 年 6 月改訂. Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471_4229401D1020_1_15. Access on 26 September 2023

パラプラチン注射液 添付文書. 第 3 版. クリニジェン株式会社. 2023 年 5 月改訂. Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/850372_4291403A1088_2_01 Access on 11 October 2023

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

【2.5.1.2.1】

肺癌は世界的に最も罹患数・死亡数が多い癌腫の一つであり，日本での罹患数は年間 128,800 人と推定される。NSCLC が肺癌患者の 85%を占め，進行性の NSCLC は全癌死亡の約 20%を占める重篤で末期の疾患である。日本でも，NSCLC 患者の約 30%は診断時点で病期分類 Stage IV で手術の適応がない。

EGFR 遺伝子変異は NSCLC 患者で最も高頻度に認められるドライバー変異であり，腺癌の NSCLC 患者のうち欧米では約 15%，日本では 45%に認められている。EGFR 遺伝子変異の約 90%は EGFR Exon 19 欠失及び Exon 21 の L858R 変異であり，その他の EGFR 遺伝子変異では EGFR Exon 20 挿入変異が高頻度である。EGFR Exon 20 挿入変異による EGFR タンパク質の立体構造の変化によって，既承認 EGFR-TKI の EGFR 活性部位へのアクセスが立体的に妨げられると考えられ，これは EGFR-TKI への de novo 耐性であることから，EGFR Exon 20 挿入変異は EGFR Exon 19 欠失又及び Exon 21 の L858R 変異とは区別される。

2.5.6.1.2 現行の治療

【2.5.1.2.2】

EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC に対して現在までに国内で承認された標的治療はなく，治療選択肢は限られている。EGFR Exon 19 欠失及び Exon 21 の L858R 変異を有する TKI 感受性 EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に広く使われる既承認の EGFR-TKI は，EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC に対する有効性は低く，2022 年版肺癌診療ガイドラインでは EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC 患者に対し EGFR-TKI を使用しないことが推奨されている。このため，EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC 患者にはプラチナ製剤を含む化学療法が一次治療として用いられる。しかしながら，一次治療として EGFR-TKI が用いられる TKI 感受性 EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者と比較して，EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC 患者は，治療による十分なベネフィットが得られていない。このような現状から，EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC に対して良好なベネフィット・リスクバランスを有する新たな治療選択肢が切望されている。

2.5.6.2 ベネフィット

【2.5.4.3, 2.5.4.5】

EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした NSC3001 試験は主要目的を達成し，BICR 判定による PFS は CP 群と比較して ACP 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し，疾患進行又は死亡のリスクは CP 群に比べて約 60%低下した（HR=0.395，p<0.0001）。事前に規定した年齢，性別，人種，体重，脳転移の既往，

ECOG PS，喫煙歴別の部分集団解析でも ACP 群で PFS の改善が認められ，治験担当医師判定による PFS からも，結果の頑健性が確認された。副次評価項目の ORR 及び DOR でも，CP 群と比較して ACP 群で統計学的に有意に高い奏効率（オッズ比=2.971，p<0.0001）及び持続的な奏効が認められ，後治療に至るまでの期間及び症状進行までの期間の延長も認められた。CP 群の多数の被験者がアミバンタマブ単独投与にクロスオーバーしたにもかかわらず，OS で改善傾向が認められたことからも ACP 併用療法の有効性が裏付けられた。さらに，クロスオーバーした被験者を含めて評価した PFS2 で臨床的に意義のある改善が示されたことから，プラチナ製剤を含む化学療法とアミバンタマブの逐次投与よりも，一次療法での ACP 併用療法の有効性の方が優れていることが示唆された。

EDI1001 試験 ACP 併用コホートの EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の NSCLC 患者集団の ORR 及び DOR の結果からも，NSC3001 試験の結果が裏付けられた。

NSC3001 試験の日本人被験者数は限られているものの，日本人集団で認められた PFS は，NSC3001 試験の全体集団と一貫していた。OS 及び ORR は全体集団と同様の傾向を示した。

新たに診断された NSCLC 患者は症候性であることが多く，NSCLC に伴う症状を緩和するために最大限の腫瘍縮小効果を必要とする。NSC3001 試験の EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC 患者に対する一次治療において，ACP 併用療法は CP 併用療法と比較して臨床的に意義がある改善を示し，深く持続的な奏効が得られ，長期間にわたり病勢をコントロールできた。以上より，ACP 併用療法は EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC 患者に対する新たな治療選択肢となり得ると考える。

2.5.6.3　リスク

【2.5.5.2, 2.5.5.3, 2.5.5.7】

EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートにおいて，アミバンタマブ単剤療法の忍容性は良好であり，安全性プロファイルは他の EGFR 及び MET 標的治療薬で報告されている安全性プロファイルと同様であった。

EDI1001 試験 ACP 併用コホート及び NSC3001 試験において，ACP 併用療法の忍容性は良好であり，アミバンタマブをカルボプラチン及びペメトレキセドと併用したときの安全性プロファイルは個々の薬剤の安全性プロファイルと同様であった。ACP 併用療法で報告が多かった有害事象は，EGFR 関連事象（発疹，ざ瘡様皮膚炎，口内炎，爪囲炎），MET 関連事象（低アルブミン血症及び末梢性浮腫）及び「IRR」であった。これらの事象は，ほとんどが低 Grade で非重篤であり，治験治療薬の投与中止に至った事象は少なかった。注目すべき有害事象として「発疹」，「IRR」及び「肺臓炎／間質性肺疾患」を評価した。「発疹」及び「肺臓炎／間質性肺疾患」は，ペメトレキセドの既知の副作用でもある。「発疹」及び「IRR」はほとんどが低 Grade で非重篤であり，支持療法及び適切な用量調節により管理可能であった。「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は低く，アミバンタマブ単剤療法で観察された発現割合と同程度で，ペメトレキセドとの併用による相乗毒性は認められなかった。非重篤な好中球減少症の一過性の増加が ACP 群でより顕著に認められたが，その他のカルボプラチン及びペメトレキセドに関連する毒性については，アミバンタマブの併用による明らかな影響はなかった。曝露期間で調整した「静脈血栓塞栓症」

の発現割合はACP群とCP群で同様であった。発現した有害事象は，支持療法及び適切な用量調節によりおおむね管理可能であり，アミバンタマブ投与のリスクは国内添付文書等に記載予定の予防措置，観察及び処置，並びにリスク管理計画の遂行により管理可能と考える。

EDI1001試験及びNSC3001試験の日本人症例数は限られているものの，アミバンタマブ単剤療法及びACP併用療法の安全性プロファイルは，日本人集団と全体集団でおおむね同様であった。日本人被験者においても全体集団と同様にアミバンタマブと化学療法との併用療法の忍容性は良好であり，毒性は管理可能と考えられる。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

以上のとおり，EGFR Exon 20挿入変異を有する局所進行又は転移性NSCLC患者の一次治療において，ACP併用療法の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。

NSC3001試験において，主要評価項目のPFSは，CP群と比較してACP群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。主要な副次評価項目のORRでも，ACP群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある高い奏効率を示し，OSでも改善傾向が認められ，その他の副次評価項目でも一貫して優れた有効性を示した。日本人被験者数は限られているものの，日本人集団の有効性は全体集団と一貫しており，日本人患者においても全体集団と同様の有効性が期待される。

アミバンタマブ単剤療法は忍容性があり，安全性プロファイルは他のEGFR及びMET標的治療薬と同様であった。アミバンタマブをカルボプラチン及びペメトレキセドと併用したときの安全性プロファイルは，個々の薬剤の安全性プロファイルと同様であり，毒性は管理可能であった。日本人被験者数は限られているものの，アミバンタマブ単剤療法及びACP併用療法の安全性プロファイルは全体集団とおおむね同様であり，日本人特有の安全性シグナルは認められなかった。

以上より，アミバンタマブは，カルボプラチン及びペメトレキセドとの併用において，EGFR Exon 20挿入変異を有するNSCLC患者に対する新たな治療選択肢となると考える。

参考文献

該当なし

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：「参考文献」の項
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：「参考文献」の項
2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項