目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 16
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.1.4 付録 17

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	anti-drug antibody（抗薬物抗体）
CHO	Chinese Hamster Ovary（チャイニーズハムスター卵巣）
ECL	electrochemiluminescent （電気化学発光）
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定）
EGFR	epidermal growth factor receptor（上皮成長因子受容体）
Fc	fragment crystallizable
HGFR	hepatocyte growth factor receptor（肝細胞増殖因子受容体）
mAb	monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
MET	mesenchymal-epithelial transition （間葉上皮転換因子，別名：肝細胞増殖因子受容体）
MSD	Meso Scale Discovery®
NSCLC	non-small cell lung cancer（非小細胞肺癌）
QC	quality control （品質管理）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項では，非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に実施したアミバンタマブの臨床試験においてアミバンタマブ の薬物動態（PK）及び免疫原性評価，並びに可溶性上皮成長因子受容体（EGFR）及び可溶性間葉上皮転換因子（MET）濃度評価に用いた生体試料分析法を要約する。

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。

2.7.1.1 背景及び概観

アミバンタマブ はEGFR と MET を標的とする完全ヒト型免疫グロブリン G1（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（CHO）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。

アミバンタマブ はCHO 哺乳類細胞発現系において生産され，2 本の重鎖と 2 本の軽鎖がジスルフィド架橋により結合するという典型的なモノクローナル抗体（mAb）の構造を持っている。細胞培養培地中で 2 つの低フコシルの親抗体である JNJ-55986736（zalutumumab 由来で同じ可変領域配列を持つ抗 EGFR mAb）及び JNJ-55944083（抗 MET mAb）をそれぞれ産生するよう，CHO 細胞を遺伝子組換えした。この JNJ-55986736 及び JNJ-55944083 という親抗体から，制御された Fab アーム交換酸化還元プロセスを用いて原薬を製造し，次いで精製と製剤化の工程を行った。

アミバンタマブの分子量は 148209 Da（G0/G0 グリコフォーム），等電点は 8.40~9.10 である。

本承認申請にあたって実施した進行性 NSCLC 患者を対象とした 61186372EDI1001 試験（以下，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）が供給された。第 3 相試験 61186372NSC3001 試験（以下，NSC3001 試験）では 350 mg バイアル製剤が供給された。150 mg バイアル製剤は 50 mg/mL のアミバンタマブ，ヒスチジン，精製白糖及びポリソルベート 80 を含み， pH は 5.7 であった。350 mg バイアル製剤は 50 mg/mL のアミバンタマブ，ヒスチジン，精製白糖，メチオニン，エチレンジアミン四酢酸（EDTA）及びポリソルベート 80 を含み，pH は 5.7 であった。市販製剤は EDI1001 試験及び NSC3001 試験で用いた 350 mg バイアル製剤と同一である。臨床試験で使用した製剤情報は表 2.7.1-付録-1 に記載した。

各製剤及びその製造工程の変更の詳細，並びに各製剤の同等性/同質性については【M2.3.S.2.6】に記載した。

EDI1001 試験及び NSC3001 試験ではヒト血清中のアミバンタマブ濃度，ヒト血清中のアミバンタマブに対する抗薬物抗体（ADA）を評価した。また，アミバンタマブの標的結合評価のためにヒト血清中可溶性 EGFR 及び可溶性 MET 濃度を評価した。それらの評価に用いた生体試料分析法の一覧を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 血清中アミバンタマブ濃度，血清中抗アミバンタマブ抗体，血清中可溶性 EGFR 及び可溶性 MET 濃度の生体試料分析法の一覧

分析法		報告書番号 添付資料番号
血清中アミバンタマブ濃度	ECLIA（[redacted]）法	CP2015V-077 及び補遺（A2-A6） [5.3.1.4.1]
	ECLIA（[redacted]）法	2329-15411 [5.3.1.4.2]
	ECLIA（[redacted]）法	8441-445 [5.3.1.4.9]
血清中抗アミバンタマブ抗体	ECLIA（[redacted]）法	CP2017V-003 [5.3.1.4.3]
	ECLIA（[redacted]）法	2329-15413 [5.3.1.4.4]
	ECLIA（[redacted]）法	8441-447 [5.3.1.4.10]
血清中総可溶性 EGFR	ECLIA 法	CP2016QS-130 [5.3.1.4.7]
血清中遊離型可溶性 EGFR	ECLIA 法	CP2016QS-131 [5.3.1.4.8]
血清中総可溶性 MET	ECLIA 法	CP2016QS-128 [5.3.1.4.5]
血清中遊離型可溶性 MET	ECLIA 法	CP2016QS-129 [5.3.1.4.6]

ECLIA=電気化学発光免疫測定，EGFR=上皮成長因子受容体，MET=間葉上皮転換因子

2.7.1.1.1　血清中アミバンタマブ濃度の生体試料分析法

[redacted]において，ヒト血清中アミバンタマブ濃度分析のために，Meso Scale Discovery®（MSD）プラットフォーム上での電気化学発光免疫測定（ECLIA）法が開発された。この方法を用いて， EDI1001 試験の初期に採取した試料のヒト血清中アミバンタマブ濃度を測定した。

後にこの MSD ECLIA 法は[redacted]社に技術移管され，フルバリデーションが実施された。[redacted]社の試験法と[redacted]社の試験法のクロスバリデーションを行った結果，両試験法は同等であることが示された。この方法を用いて， EDI1001 試験の残りの試料及び NSC3001 試験のヒト血清中アミバンタマブ濃度を測定した。また，中国で採取された試料の測定のため，[redacted]社に技術移管し，中国で採取された試料の血清中アミバンタマブ濃度を測定した。

血清中アミバンタマブ濃度の分析手順の概略を以下に示す。

1. ビオチン標識ヒト EGFR 由来 fragment crystallizable（Fc）融合タンパク質及び SulfoTag 標識 MET 由来 Fc 融合タンパク質のマスターミックス溶液を 100 mM Tris 溶液で調製し，各試薬の最終濃度が 0.5 µg/mL になるように希釈
2. 較正用試料，品質管理（QC）試料及び試験試料を室温に戻し， 96 穴のポリプロピレン製プレートに 100 mmol/L 酢酸とともに添加し，1 で希釈したマスターミックスと混合
3. 試料混合物を，アッセイバッファーでブロックした 96 穴の MSD プレートに移す
4. アッセイプレートを室温で振盪しながら遮光してインキュベート

5. インキュベーション後，プレートを洗浄し，基質を含んだリードバッファーをプレートに添加
6. 電気化学発光（ECL）シグナルを MSD Sector Imager で検出
7. アミバンタマブ濃度は，Watson laboratory information management system（LIMS）™において，5-パラメータ対数ロジスティック自動推定回帰（$1/y^2$ 重み付け）を用いて標準曲線から補間して算出

なお，ECLIA 法のバリデーションは，生体試料分析法バリデーションに関する米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス及び欧州医薬品庁（EMA）ガイダンスに準じて実施した。ECLIA 法のバリデーション及び ECLIA 法を用いた試料分析は「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン」で推奨される指針も満たしている（平成 26 年 4 月 1 日付け 薬食審査発 0401 第 1 号）。

2.7.1.1.1.1　ECLIA [redacted] 法　　参考資料【5.3.1.4.1】

ECLIA [redacted] 法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.1】CP2015V-077）及び補遺（A2-A6）に記載した。同補遺 A2 では -70°C での 6 カ月安定性について，補遺 A3 では-70°C での 1 年安定性について，補遺 A4 では-70°C での 2 年安定性について，補遺 A5 では-70°C での 3 年安定性について，補遺 A6 では-70°C での 4 年安定性及び室温での 3 日安定性について，それぞれ追加報告した。ECLIA [redacted] 法に関するバリデーションの概要を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2 ECLIA [redacted] 法に関するバリデーションの概要

報告書番号	CP2015V-077, CP2015V-077-A2-A6
分析法	ECLIA
較正曲線	Watson LIMS™を用い，重み $1/y^2$ を用いた 5-PL 自動推定回帰モデルにてフィッティング
較正曲線範囲	アンカーポイントを 0.00400 µg/mL として，1.02400~0.00800 µg/mL
最低希釈倍率	1:40
定量下限濃度	1:40 希釈で，0.320000 µg/mL
選択性	健常者：10 例中 10 例の個別試料（被験物質非添加）で全て LLOQ 未満 NSCLC 患者：10 例中 10 例の個別試料（被験物質非添加）で全て LLOQ 未満
最大許容希釈度	1:64,000（被験物質 1000 µg/mL 添加試料の 1:40 希釈でフック効果あり）
特異性	• 200 及び 500 ng/mL での抗 EGFR mAb の存在は MQC 濃度及び LLOQ 濃度でのアミバンタマブの回収率に影響しない。 • 200 及び 500 ng/mL での抗 MET mAb の存在は MQC 濃度及び LLOQ 濃度でのアミバンタマブの回収率に影響しない。 • 200 及び 500 ng/mL での抗ヒト Fc mAb の存在は MQC 濃度及び LLOQ 濃度でのアミバンタマブの回収率に影響しない。 • 過剰量の EGFR/MET の存在は LLOQ 濃度でのアミバンタマブの回収率に影響しない。
真度及び精度	

Control (µg/mL)	Diluted Conc. (µg/mL)	Dilution	% Bias	Inter-assay % CV	% Total Error
ULOQ (40.96000)	1.02400	40	-0.41	6.46	6.87
HQC (32.00000)	0.80000	40	-3.28	6.43	9.71
MQC (4.00000)	0.10000	40	-0.61	5.48	6.09
LQC (0.96000)	0.02400	40	-1.00	4.53	5.53
LLOQ (0.32000)	0.00800	40	-6.25	4.77	11.02

バッチサイズ	4 プレート
アッセイ用 QC 試料の安定性	ヒト血清中のアミバンタマブ： 凍結融解：8 回 室温：3 日 4°C：4 週間 -20°C：4 週間 -70°C：4 年，継続中
96 ディープウェル（1mL）内での較正用試料及び QC 試料の安定性	ヒト血清中のアミバンタマブ： 4°C ：2 週間

CV=変動係数，ECLIA=電気化学発光免疫測定，EGFR=上皮成長因子受容体，HQC=高濃度 QC 試料，LIMS=laboratory information management system，LLOQ=定量下限，LQC=低濃度 QC 試料，MET=間葉上皮転換因子，MQC=中濃度 QC 試料，NSCLC=非小細胞肺癌，5-PL=5-パラメータ対数ロジスティック，QC=品質管理，ULOQ=定量上限

2.7.1.1.1.2　ECLIA（[redacted]）法　　参考資料【5.3.1.4.2】

ECLIA（[redacted]）法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.2】2329-15411）に記載した。ECLIA（[redacted]）法に関するバリデーションの概要を表 2.7.1-3 に示す。

表 2.7.1-3 ECLIA（[redacted]）法に関するバリデーションの概要

報告書番号	2329-15411
分析法	ECLIA
較正曲線	Watson LIMS™を用い，重み $1/y^2$ を用いた 5-PL 自動推定回帰モデルにてフィッティング
較正曲線範囲	101.6 µg/mL（アンカー）~0.1600 µg/mL（アンカー）
最低希釈倍率	1:40
定量下限濃度	1:40 希釈で，0.3200 µg/mL
選択性	健常者： • 10 例中 10 例の個別試料（被験物質非添加）で全て LLOQ 未満 • 10 例中 10 例の個別試料（LLOQ：0.3200 µg/mL 及び HQC：32.00 µg/mL）で全て許容可能な回収率 NSCLC 患者： • 10 例中 10 例の個別試料（被験物質非添加）で全て LLOQ 未満 • 10 例中 10 例の個別試料（LLOQ：0.3200 µg/mL 及び HQC：32.00 µg/mL）で全て許容可能な回収率
最大許容希釈度	1:40,000（被験物質 101.6 µg/mL 添加試料の 1:40 希釈でフック効果なし）
特異性	• 抗 EGFR mAb を 200 ng/mL 及び 500 ng/mL の濃度で添加したブランク試料の定量値は LLOQ 未満。 • 抗 EGFR mAb を 200 ng/mL 及び 500 ng/mL の濃度で添加した LLOQ（0.3200 µg/mL）試料は判定基準を満たす。 • 抗 EGFR mAb を 200 ng/mL 及び 500 ng/mL の濃度で添加した ULOQ（40.96 µg/mL）試料は判定基準を満たす。 • 抗 MET mAb を 200 ng/mL 及び 500 ng/mL の濃度で添加したブランク試料の定量値は LLOQ 未満。 • 抗 MET mAb を 200 ng/mL 及び 500 ng/mL の濃度で添加した LLOQ（0.3200 µg/mL）試料は判定基準を満たす。 • 抗 MET mAb を 200 ng/mL 及び 500 ng/mL で添加した ULOQ（40.96 µg/mL）試料は判定基準をを満たす。 • 抗ヒト Fc mAb を 200 ng/mL 及び 500 ng/mL の濃度で添加したブランク試料の定量値は LLOQ 未満。 • 抗ヒト Fc mAb を 200 ng/mL 及び 500 ng/mL の濃度で添加した LLOQ（0.3200 µg/mL）試料は判定基準を満たす。 • 抗ヒト Fc mAb を 200 ng/mL 及び 500 ng/mL の濃度で添加した ULOQ（40.96 µg/mL）試料は判定基準を満たす。
真度及び精度	<table><tr><th>Control (µg/mL)</th><th>Mean (µg/mL)</th><th>%CV</th><th>%Bias</th><th>%Total Error</th></tr></table>

	LLOQ (0.3200)	Intra-assay:	0.2824 - 0.3146	3.2 - 9.2	-11.8 - -1.7	8.5 - 20.1
		Inter-assay:	0.3000	8.0	-6.2	14.2
	LQC (0.9600)	Intra-assay:	0.8620 - 0.9397	4.0 - 5.8	-10.2 - -2.1	6.5 - 16.0
		Inter-assay:	0.8958	5.9	-6.7	12.6
	MQC (4.000)	Intra-assay:	3.593 - 3.868	2.0 - 5.0	-10.2 - -3.3	7.8 - 13.3
		Inter-assay:	3.727	4.5	-6.8	11.3
	HQC (32.00)	Intra-assay:	29.05 - 31.70	2.8 - 5.5	-9.2 - -0.9	6.4 - 12.5
		Inter-assay:	30.40	4.6	-5.0	9.6
	ULOQ (40.96)	Intra-assay:	37.01 - 40.88	3.2 - 7.7	-9.6 - -0.2	6.4 - 17.4
		Inter-assay:	38.88	6.1	-5.1	11.2
試料の安定性	マトリックス中の凍結融解安定性：6 回 マトリックス中の室温安定性：24 時間 MRD 試料で希釈した試料の室温安定性：4 時間 マトリックス中の冷蔵（5℃）安定性：24 時間 MRD 試料で希釈した試料の冷蔵（5℃）安定性：4 時間					

CV=変動係数，ECLIA=電気化学発光免疫測定，EGFR=上皮成長因子受容体，HQC=高濃度 QC 試料，LIMS=laboratory information management system，LLOQ=定量下限，LQC=低濃度 QC 試料，mAb=モノクローナル抗体，MET=間葉上皮転換因子，MQC=中濃度 QC 試料，NSCLC=非小細胞肺癌，5-PL=5-パラメータ対数ロジスティック，QC=品質管理，ULOQ=定量上限，MRD＝最小希釈倍率

なお，QC 試料及びアミバンタマブ投与後に採取した試料を用いて，ECLIA（[redacted]）法と ECLIA（[redacted]）法のクロスバリデーションを行った。QC 試料 30 試料，及びアミバンタマブ投与後に採取した試料 30 試料をこれら 2 つの方法で分析したところ，QC 試料では 83.3%，アミバンタマブ投与後に採取した試料では 80.0%が判定基準に適合したことから，ヒト血清中アミバンタマブの分析に用いた ECLIA（[redacted]）法と ECLIA（[redacted]）法は同等と判断された。

2.7.1.1.2　抗アミバンタマブ抗体の生体試料分析法

[redacted]において，ヒト血清中のアミバンタマブに対する ADA を検出するために，MSD プラットフォーム上で高感度の薬物及び標的耐性 ECLIA 法が開発された。この方法は，EDI1001 試験のパート 1 で採取した試料の初期分析に用いた。

後にこの MSD ECLIA 法は[redacted]社に技術移管された。フルバリデーションは[redacted]社で実施され，最新のガイダンスに準拠するための更新が含まれている。[redacted]社から[redacted]社への技術移管に伴い， EDI1001 試験のパート 1 から採取した試料を再分析し，再分析したデータを本申請に含めた。試験試料を用いたクロスバリデーションは実施されていない。NSC3001 試験で採取した試料は[redacted]社で測定した。また，中国で採取された試料の測定のため，[redacted]社に技術移管し，中国で採取された試料の ADA を評価した。

抗アミバンタマブ抗体の分析法は，ヒト血清中のアミバンタマブに対する ADA のスクリーニング，抗体価評価，確認及び特性評価のために開発され，バリデーションが行われた。スクリーニングアッセイは，ヒト血清試料中のアミバンタマブに対する ADA 陽性の可能性のある試料を検出するために用いた。抗体価評価法はヒト血清中の ADA 反応性を準定量的に評価する方法としてバリデートした。確認アッセイは，陽性の可能性のある試料が ADA 陽性か ADA 陰性かを判別する方法としてバリデートした。この確認アッセイでは，可溶性薬物標的からの干渉を防ぐために，2 つの標的遮断薬を添加した。一つはリコンビナントヒト上皮成長因子（EGF）であり，ヒト EGFR に結合して遮断，もう一つはヤギ抗ヒト MET 抗体であり，ヒト MET に結合して遮断する標的遮断薬であった。特性評価法は，ADA 陽性試料が EGFR 及び/又は MET 結合領域に特異的であるかどうかを決定する方法としてバリデートした。

スクリーニング及び確認アッセイにおいて ADA を検出するための分析手順の概略を以下に示す。

1. 試験試料をビオチン標識アミバンタマブ及び SulfoTag 標識 アミバンタマブと同時にインキュベート
2. ビオチン標識アミバンタマブをストレプトアビジンでコーティングしたプレート上で捕捉し，非結合タンパク質を洗浄除去
3. リードバッファーの添加後，MSD Sector Imager でシグナルを検出

2.7.1.1.2.1　ECLIA（[redacted]）法　　参考資料【5.3.1.4.3】

ECLIA（[redacted]）法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.3】CP2017V-003）に記載した。ECLIA（[redacted]）法に関するバリデーションの概要を表 2.7.1-4 に示す。

表 2.7.1-4 ECLIA（[redacted]）法に関するバリデーションの概要

報告書番号	CP2017V-003
分析法	ECLIA
液体取扱い操作	手動
アッセイ結果の表示形式	未曝露血清一貫性対照試料で標準化された ECL 単位
最低希釈倍率	1:22.5
繰返し測定	未曝露血清一貫性対照試料は N=4 その他の対照試料及び試験試料は N=2
CV 基準	≤30.0%（ECL ≤100） ≤20.0%（ECL >100）
感度	0.98 ng/mL（最大感度を示した未希釈の未曝露血清中 ADA 濃度）
特異性	アミバンタマブは抗 EGFR 抗体及び抗 MET 抗体を競合的に阻害した。
選択性（回収率）	ヒト血清中のアミバンタマブ特異的 ADA に対して 57.8~76.3%
干渉	**混在薬物の許容性** • 低濃度 ADA 一貫性対照試料（10 ng/mL）：アミバンタマブ濃度 ≤200 µg/mL でも検出可能 • 高濃度 ADA 一貫性対照試料（100 ng/mL）：アミバンタマブ濃度 ≤400 µg/mL でも検出可能 • EGFR 結合ドメインに対する抗体を用いて調製した高濃度陽性対照試料（10 ng/mL）：アミバンタマブ濃度 ≤400 µg/mL でも検出可能 • MET 結合ドメインに対する抗体を用いて調製した高濃度陽性対照試料（30 ng/mL）：アミバンタマブ濃度 ≤400 µg/mL でも検出可能 • 無関係の ADA に対する許容性：無関係の ADA 100 µg/mL とのプレインキュベーションによるアッセイへの干渉は生じなかった。
対照試料に対する生体試料分析の判定基準	**スクリーニング，抗体価評価法，確認アッセイ及び特性評価法の CC** • 希釈液 CC：≤1.40 NV • 未曝露血清 CC：≤100 ECL • 低濃度 ADA CC（nNHS 中サルポリクローナル抗アミバンタマブ抗体 10 ng/mL）：2.58~6.29 NV • 高濃度 ADA CC（nNHS 中サルポリクローナル抗アミバンタマブ抗体 100 ng/mL）：≥17.04 NV **確認アッセイの追加の対照試料** • *非阻害高濃度 ADA 特異性対照試料（nNHS 中サルポリクローナル抗アミバンタマブ抗体 100 ng/mL）：≥17.04 NV • *阻害高濃度 ADA 特異性対照試料（nNHS 中サルポリクローナル抗アミバンタマブ抗体 100 ng/mL）：アミバンタマブとのインキュベーション後 ≥34.4% の阻害 • *非阻害標的特異性対照試料（nNHS 中 EGFR 250 ng/mL 及び MET 1000 ng/mL）：≥1.24 NV • *阻害標的特異性対照試料（nNHS 中 EGFR 250 ng/mL 及び MET

	1000 ng/mL）：リコンビナントヒト EGF 及びヤギ抗ヒト MET 抗体とのインキュベーション後 ≥34.4%の阻害 **特性評価法の追加の対照試料** • *非阻害抗 EGFR 特性対照試料（nNHS 中 912A68-73 100 ng/mL）：≥1.24 NV • *阻害抗 EGFR 特性対照試料（nNHS 中 912A68-73 100 ng/mL）：JNJ-55986736 とのインキュベーション後 ≥39.0%の阻害 • *非阻害抗 MET 特性対照試料（nNHS 中 911A84.1 300 ng/mL）：≥1.24 NV • *阻害抗 MET 特性対照試料（nNHS 中 911A84.1 300 ng/mL）：JNJ-55944083 とのインキュベーション後 ≥43.7%の阻害 *：確認アッセイ及び特性評価において，非阻害抗 EGFR 特性対照試料及び非阻害抗 MET 特性対照試料はリコンビナントヒト EGF 及びヤギ抗ヒト MET 抗体存在下で評価している。さらに両特性対照試料はそれぞれの特性評価のためのプレートに含まれている。
カットポイント （健常者，NSCLC 患者）	スクリーニング：≥1.24 NV （注：新規集団では，ベースライン時の偽陽性率が 1.65~25.0%の場合，このスクリーニング時のカットポイントが許容可能。） 抗体価評価法：≥1.41 NV 確認アッセイ：試料は，以下の条件を満たした場合に抗アミバンタマブ抗体陽性に分類される。 • *非阻害試料：≥1.24 NV （アミバンタマブ非存在下） • *阻害試料：シグナルが≥34.4%阻害（アミバンタマブ存在下） 特性評価法：試料は以下の条件を満たした場合にアミバンタマブの EGFR 結合ドメインへの反応性が陽性に分類される。 • *非阻害試料：≥1.24 NV （JNJ-55986736 非存在下） • *JNJ-55986736 阻害試料：シグナルが≥39.0%阻害（JNJ-55986736 存在下） 特性評価法：試料は，以下の条件を満たした場合にアミバンタマブの MET 結合ドメインへの反応性が陽性に分類される。 • *非阻害試料：≥1.24 NV （JNJ-55944083 非存在下） • *JNJ-55944083 阻害試料：シグナルが≥43.7%阻害（JNJ-55944083 存在下） 特性評価法：試料は，以下の条件を満たした場合にアミバンタマブの EGFR 結合ドメイン及び MET 結合ドメインへの反応性が陰性に分類される。 • *非阻害試料：≥1.24 NV （抗原非存在下） • *JNJ-55986736 阻害試料：シグナルが<39.0%阻害（JNJ-55986736 存在下） • *JNJ-55944083 阻害試料：シグナルが<43.7%阻害（JNJ-55944083 存在下） *：確認アッセイ及び特性評価において，非阻害試料はリコンビナントヒト EGF 及びヤギ抗ヒト MET 抗体存在下で評価している。確認アッセイ及び特性評価は同時に評価可能であるが，確認アッセイで ADA 陽性と判定されたときのみ，特性評価を実施する。
希釈性	ADA の 2 倍希釈系列でシグナルが低下し，抗体価評価法の妥当性が認められた。 アミバンタマブ非存在下での試料の NV が 51.38 NV 以上であり，かつ阻害率（%）の結果が 34.4%未満である場合には，試料の希釈度を増やして特異性試験を再度実施してもよい。51.38 NV 以上かつ阻害率が 34.4%以上であれば，結果は許容可能とする。 JNJ-55986736 非存在下での試料の NV が 46.34 NV 以上であり，かつ阻害率（%）の結果が 39.0%未満である場合は，試料の希釈度を増やして特性評価法の試験を繰り返してもよい。46.34 NV 以上かつ阻害率が 39.0%以上であれば，結果は許容可能とする。 JNJ-55944083 非存在下での試料の NV が 52.93 NV 以上であり，かつ阻害率（%）の結果が 43.7%未満である場合は，試料の希釈度を増やして特性評価法の

	試験を繰り返してもよい。52.93 NV 以上かつ阻害率が 43.7%以上であれば，結果は許容可能とする。
精度	**スクリーニング：** • アッセイ内 CV：低濃度 ADA 一貫性対照試料で 2.2% • アッセイ間 CV：低濃度 ADA 一貫性対照試料で 12.1% **確認アッセイ（%阻害）：** • アッセイ間 CV：アミバンタマブにより阻害した高濃度 ADA 特異性対照試料で 0.4% • アッセイ間 CV：標的遮断薬により阻害した標的特異性対照試料で 2.1% **特性評価法（%阻害）：** • アッセイ間 CV：JNJ-55986736 により阻害した EGFR 特性対照試料で 0.5% • アッセイ間 CV：JNJ-55944083 により阻害した MET 特性対照試料で 0.5%
頑健性	バッチサイズ：6 プレートまで プレートのブロッキング：90~240 分 プレートの乾燥（リードバッファー添加前）：8 分以内 リードバッファー中のインキュベーション：6 分以内 プレートのロット番号：Z0021201, Z0021222
試料の安定性	凍結融解： • 4°C で一晩融解した場合は少なくとも凍結融解 5 回 • 37°C，5 分で溶解した場合は少なくとも凍結融解 1 回 保存： • -70°C，-20°C，4°C では少なくとも 2 カ月 • 25°C では少なくとも 2 日

ADA=抗薬物抗体，CC=一貫性対照試料，CV=変動係数，ECL=電気化学発光，ECLIA=電気化学発光免疫測定，EGFR=上皮成長因子受容体，MET=間葉上皮転換因子，nNHS=健常者から採取した未曝露ヒト血清，NSCLC=非小細胞肺癌，NV=nNHS 対照試料で標準化された ECL 単位，911A84.1=マウスモノクローナル抗 MET 抗体，911A68-73=マウスモノクローナル抗 EGFR 抗体

2.7.1.1.2.2　ECLIA（[redacted]）法　　参考資料【5.3.1.4.4】

ECLIA（[redacted]）法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.4】2329-15413）に記載した。ECLIA（[redacted]）法に関するバリデーションの概要を表 2.7.1-5 に示す。

表 2.7.1-5 ECLIA（[redacted]）法に関するバリデーションの概要

報告書番号	2329-15413
分析法	ECLIA
カットポイント	• スクリーニング時の標準化係数：1.18 • 確認アッセイのカットポイント：29.6% • 抗体価の標準化係数：1.305
抗体価及び感度	• スクリーニング時の分析感度：2.0 ng/mL • 確認試験の感度：1.4 ng/mL • 抗体価のカットポイント中央値：64（試料希釈倍率 1:10 で補正していない）
選択性	• 非添加試料 10 例中 10 例で陰性 • 陽性対照（5.0 ng/mL）添加試料 10 例中 10 例で陽性 • 非添加脂質試料又は溶血試料 1 例中 1 例で陰性 • 陽性対照（5.0 ng/mL）添加脂質試料又は溶血試料 1 例中 1 例で陽性 • 非添加非 NSCLC 試料 10 例中 8 例で陰性 • 陰性と判断された非添加非 NSCLC 試料に陽性対照（5.0 ng/mL）を添加した試料 8 例中 8 例で陽性

薬剤耐性	• 陽性対照試料（100 ng/mL）スクリーニング試験においてアミバンタマブ 400 µg/mL まで忍容性を示した。 • 陽性対照試料（100 ng/mL）検証試験においてアミバンタマブ 400 µg/mL まで忍容性を示した。 • 陽性対照試料（40 ng/mL）はスクリーニング試験においてアミバンタマブ 400 µg/mL まで忍容性を示した。 • 陽性対照試料（40 ng/mL）による検証試験においてアミバンタマブ 400 µg/mL まで忍容性を示した。 • 陽性対照試料（5.0 ng/mL）はスクリーニング試験又は検証試験においてアミバンタマブ 200 µg/mL 以上では忍容性を示さなかった。
フック効果	陽性対照試料 10000 ng/mL までフック効果はなかった。
試料の安定性	凍結融解： • 室温，30 分~2 時間で溶解した場合は少なくとも凍結融解 6 回 保存： • 5℃では 20 時間 • 室温では 21 時間 • 長期保存評価は実施していない

ECLIA=電気化学発光免疫測定，NSCLC=非小細胞肺癌

2.7.1.1.3　ECLIA 法によるヒト血清中の可溶性 EGFR 及び可溶性 MET の検出

ヒト血清試料中の可溶性 EGFR 及び可溶性 MET を定量するため，[redacted]において MSD プラットフォーム上でのアッセイ法が開発され，適格性が確認された。総可溶性 EGFR 測定法又は総可溶性 MET 測定法は遊離型及びアミバンタマブ結合型の EGFR 又は MET を定量するために開発された。遊離可溶性 EGFR 測定法又は遊離可溶性 MET 測定法はアミバンタマブに結合していない EGFR 又は MET を定量するために開発された。

2.7.1.1.3.1　血清中総可溶性 EGFR 測定法　　参考資料【5.3.1.4.7】

血清中総可溶性 EGFR 測定法の概略を以下に示す。

1. ビオチン標識抗 EGFR 抗体をストレプトアビジン MSD プレートにコーティング
2. 全ての較正用試料，対照試料及び試験試料に過剰量のアミバンタマブを添加
3. コーティング工程後，プレートを洗浄し，可溶性 EGFR 較正用試料，対照試料及びアミバンタマブ含有試験試料をプレートに添加
4. インキュベーション後，プレートを洗浄し，SulfoTag 標識抗 EGFR mAb を添加してインキュベート
5. 最終洗浄を実施した後，MSD プレートリーダーによる ECL シグナル検出のために適切なリードバッファーを追加
6. MSD プレートリーダーで ECL シグナルを検出

血清中総可溶性 EGFR 測定法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.7】CP2016QS-130）に記載した。血清中総可溶性 EGFR 測定法に関するバリデーションの概要を表 2.7.1-6 に示す。

表 2.7.1-6 血清中総可溶性 EGFR 測定法に関するバリデーションの概要

報告書番号	CP2016QS-130

<table>
<tr><td>分析法</td><td>ECLIA</td></tr>
<tr><td>較正曲線</td><td>Watson LIMS™で重み 1/y² を用いた 5-PL 自動推定回帰モデルにてフィッティング</td></tr>
<tr><td>較正曲線範囲</td><td>0.01372~30.00000 ng/mL</td></tr>
<tr><td>最低希釈倍率</td><td>1:400</td></tr>
<tr><td>定量下限濃度</td><td>5.48800 ng/mL</td></tr>
<tr><td>真度及び精度</td><td>
<table>
<tr><th>Control (ng/mL)</th><th>Diluted Concentration (ng/mL)</th><th>Dilution</th><th>% Bias</th><th>Inter-assay %CV</th><th>% Total Error</th></tr>
<tr><td>HQC (9000.00000)</td><td>22.50000</td><td>400</td><td>-7.70000</td><td>12.48000</td><td>20.18000</td></tr>
<tr><td>MQC (296.30000)</td><td>0.74075</td><td>400</td><td>-7.85000</td><td>9.54000</td><td>17.39000</td></tr>
<tr><td>LQC (16.46000)</td><td>0.04115</td><td>400</td><td>-9.21000</td><td>7.88000</td><td>17.09000</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>選択性</td><td>
<table>
<tr><th>Spike Concentration (ng/mL)</th><th>Number of Individuals</th><th>Samples Within Performance Target</th></tr>
<tr><td>1496.00000</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>16.46000</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>5.48800</td><td>5</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Unspiked</td><td>5</td><td>N/A</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>希釈線形性</td><td>
<table>
<tr><th>Total Soluble EGFR (ng/mL)</th><th>Dilution</th><th>Result (ng/mL)</th><th>% Bias</th></tr>
<tr><td>20000.00000</td><td>400</td><td>17891.85503</td><td>-10.54</td></tr>
<tr><td>20000.00000</td><td>4000</td><td>24507.00385</td><td>22.54</td></tr>
<tr><td>20000.00000</td><td>40000</td><td>24998.35018</td><td>24.99</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>アッセイ用 QC 試料の安定性</td><td>ヒト血清中の総可溶性 EGFR
凍結融解：3 回
室温： 4 時間
4°C：48 時間</td></tr>
</table>

CV=変動係数，ECLIA=電気化学発光免疫測定，EGFR=上皮成長因子受容体，HQC=高濃度 QC 試料，LIMS=laboratory information management system，LQC=低濃度 QC 試料，MQC=中濃度 QC 試料，5-PL=5-パラメータ対数ロジスティック，QC=品質管理

2.7.1.1.3.2　血清中遊離可溶性 EGFR 測定法　　参考資料【5.3.1.4.8】

血清中遊離可溶性 EGFR 測定法の概略を以下に示す。

1. ビオチン標識抗 EGFR 抗体をストレプトアビジン MSD プレートにコーティング
2. 試験試料を Pierce Protein G プレートに添加して分離し，室温でインキュベートした後，遠心分離
3. フロースルーを採取し，過剰量のアミバンタマブを全ての較正用試料，対照試料及び試験試料に添加
4. コーティング工程後，プレートを洗浄し，可溶性 EGFR 較正用試料，対照試料及びアミバンタマブ含有試験試料をプレートに添加
5. インキュベーション後，プレートを洗浄し，SulfoTag 標識抗 EGFR mAb を添加してインキュベート

6. 最終洗浄を実施した後，MSD プレートリーダーによる ECL シグナル検出のために適切なリードバッファーを追加
7. MSD プレートリーダーで ECL シグナルを検出

血清中遊離可溶性 EGFR 測定法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.8】CP2016QS-131）に記載した。血清中遊離可溶性 EGFR 測定法に関するバリデーションの概要を表 2.7.1-7 に示す。

表 2.7.1-7 血清中遊離可溶性 EGFR 測定法に関するバリデーションの概要

<table>
<tr><td>報告書番号</td><td>CP2016QS-131</td></tr>
<tr><td>分析法</td><td>ECLIA</td></tr>
<tr><td>較正曲線</td><td>Watson LIMS™で重み 1/y² を用いた 5-PL 自動推定回帰モデルにてフィッティング</td></tr>
<tr><td>較正曲線範囲</td><td>0.01372~30.00000 ng/mL</td></tr>
<tr><td>最低希釈倍率</td><td>1:400</td></tr>
<tr><td>定量下限濃度</td><td>5.48800 ng/mL</td></tr>
<tr><td>真度及び精度</td><td>
<table>
<tr><th>Control (ng/mL)</th><th>Diluted Concentration (ng/mL)</th><th>Dilution</th><th>% Bias</th><th>Inter-assay %CV</th><th>% Total Error</th></tr>
<tr><td>HQC (9000.00000)</td><td>22.50000</td><td>400</td><td>-5.60000</td><td>-3.49000</td><td>9.09000</td></tr>
<tr><td>MQC (296.30000)</td><td>0.74075</td><td>400</td><td>-5.17000</td><td>3.14000</td><td>8.31000</td></tr>
<tr><td>LQC (16.46000)</td><td>0.04115</td><td>400</td><td>-6.80000</td><td>5.77000</td><td>12.57000</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>選択性</td><td>
<table>
<tr><th>Spike Concentration (ng/mL)</th><th>Number of Individuals</th><th>Samples Within Performance Target</th></tr>
<tr><td>1496.00000</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>16.46000</td><td>5</td><td>4</td></tr>
<tr><td>5.48800</td><td>5</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Unspiked</td><td>5</td><td>N/A</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>希釈線形性</td><td>
<table>
<tr><th>Free Soluble EGFR (ng/mL)</th><th>Dilution</th><th>Result (ng/mL)</th><th>% Bias</th></tr>
<tr><td>20000.00000</td><td>400</td><td>21730.78689</td><td>8.65</td></tr>
<tr><td>20000.00000</td><td>4000</td><td>23663.14295</td><td>18.32</td></tr>
<tr><td>20000.00000</td><td>40000</td><td>22167.85189</td><td>10.84</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>アッセイ用 QC 試料の安定性</td><td>ヒト血清中の遊離可溶性 EGFR
凍結融解：3 回
室温： 4 時間
4°C：48 時間</td></tr>
</table>

CV=変動係数，ECLIA=電気化学発光免疫測定，EGFR=上皮成長因子受容体，HQC=高濃度 QC 試料，LIMS=laboratory information management system，LQC=低濃度 QC 試料，MQC=中濃度 QC 試料，5-PL=5-パラメータ対数ロジスティック，QC=品質管理

2.7.1.1.3.3　血清中総可溶性 MET 測定法　　参考資料【5.3.1.4.5】

血清中総可溶性 MET 測定法の概略を以下に示す。

1. ビオチン標識抗肝細胞増殖因子受容体（HGFR）/MET 抗体をストレプトアビジン MSD プレートにコーティング

2. 全ての較正用試料，対照試料及び試験試料に過剰量のアミバンタマブを添加
3. コーティング工程後，プレートを洗浄し，可溶性 MET 較正用試料，対照試料及びアミバンタマブ含有試験試料をプレートに添加
4. インキュベーション後，プレートを洗浄し，SulfoTag 標識抗 HGFR mAb を添加してインキュベート
5. 最終洗浄を実施した後，MSD プレートリーダーによる ECL シグナル検出のために適切なリードバッファーを追加
6. MSD プレートリーダーで ECL シグナルを検出

血清中総可溶性 MET 測定法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.5】CP2016QS-128）に記載した。血清中総可溶性 MET 測定法に関するバリデーションの概要を表 2.7.1-8 に示す。

表 2.7.1-8 血清中総可溶性 MET 測定法に関するバリデーションの概要

<table>
<tr><td>報告書番号</td><td>CP2016QS-128</td></tr>
<tr><td>分析法</td><td>ECLIA</td></tr>
<tr><td>較正曲線</td><td>Watson LIMS™で重み 1/y² を用いた 5-PL 自動推定回帰モデルにてフィッティング</td></tr>
<tr><td>較正曲線範囲</td><td>0.00500~20.48000 ng/mL</td></tr>
<tr><td>最低希釈倍率</td><td>1:400</td></tr>
<tr><td>定量下限濃度</td><td>2.00000 ng/mL</td></tr>
<tr><td>真度及び精度</td><td>
<table>
<tr><th>Control (ng/mL)</th><th>Diluted Concentration (ng/mL)</th><th>Dilution</th><th>% Bias</th><th>Inter-assay %CV</th><th>% Total Error</th></tr>
<tr><td>HQC (6144.00000)</td><td>15.36000</td><td>400</td><td>-5.00000</td><td>3.78000</td><td>8.78000</td></tr>
<tr><td>MQC (128.00000)</td><td>0.32000</td><td>400</td><td>-1.42000</td><td>10.17000</td><td>11.59000</td></tr>
<tr><td>LQC (6.00000)</td><td>0.01500</td><td>400</td><td>-8.13000</td><td>8.53000</td><td>16.66000</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>選択性</td><td>
<table>
<tr><th>Spike Concentration (ng/mL)</th><th>Number of Individuals</th><th>Samples Within Performance Target</th></tr>
<tr><td>128.00000</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>6.00000</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>2.00000</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Unspiked</td><td>5</td><td>N/A</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>希釈線形性</td><td>
<table>
<tr><th>Run ID</th><th>Total Soluble MET (ng/mL)</th><th>Dilution</th><th>Result (ng/mL)</th><th>% Bias</th></tr>
<tr><td>4</td><td>20000</td><td>400</td><td>22216.41726</td><td>11.08</td></tr>
<tr><td>4</td><td>20000</td><td>4000</td><td>19194.64706</td><td>-4.03</td></tr>
<tr><td>4</td><td>20000</td><td>40000</td><td>17296.87497</td><td>-13.52</td></tr>
<tr><td>5</td><td>20000</td><td>400</td><td>18150.12056</td><td>-9.25</td></tr>
<tr><td>5</td><td>20000</td><td>4000</td><td>18735.70464</td><td>-6.32</td></tr>
<tr><td>5</td><td>20000</td><td>40000</td><td>18003.8787</td><td>-9.98</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>アッセイ用 QC 試料の安定性</td><td>ヒト血清中の総可溶性 MET
凍結融解：3 回
室温： 4 時間</td></tr>
</table>

	4°C：48 時間

CV=変動係数，ECLIA=電気化学発光免疫測定，HQC=高濃度 QC 試料，LIMS=laboratory information management system，LQC=低濃度 QC 試料，MET=間葉上皮転換因子，MQC=中濃度 QC 試料，5-PL=5-パラメータ対数ロジスティック，QC=品質管理

2.7.1.1.3.4　血清中遊離可溶性 MET 測定法　　参考資料【5.3.1.4.6】

血清中遊離可溶性 MET 測定法の概略を以下に示す。

1. ビオチン標識抗 HGFR/MET 抗体をストレプトアビジン MSD プレートにコーティング
2. 試験試料を Pierce Protein G プレートに添加して分離し，室温でインキュベートした後，遠心分離
3. フロースルーを採取し，過剰量のアミバンタマブを全ての較正用試料，対照試料及び試験試料に添加
4. コーティング工程後，プレートを洗浄し，可溶性 MET 較正用試料，対照試料及びアミバンタマブ含有試験試料をプレートに添加
5. インキュベーション後，プレートを洗浄し， SulfoTag 標識抗 HGFR mAb を添加してインキュベート
6. 最終洗浄を実施した後，MSD プレートリーダーによる ECL シグナル検出のために適切なリードバッファーを追加
7. MSD プレートリーダーで ECL シグナルを検出

血清中遊離可溶性 MET 測定法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.6】CP2016QS-129）に記載した。血清中遊離可溶性 MET 測定法に関するバリデーションの概要を表 2.7.1-9 に示す。

表 2.7.1-9 血清中遊離可溶性 MET 測定法に関するバリデーションの概要

報告書番号	CP2016QS-129
分析法	ECLIA
較正曲線	Watson LIMS™で重み $1/y^2$ を用いた 5-PL 自動推定回帰モデルにてフィッティング
較正曲線範囲	0.00500~20.48000 ng/mL
最低希釈倍率	1:400
定量下限濃度	2.00000 ng/mL
真度及び精度	

Control (ng/mL)	Diluted Concentration (ng/mL)	Dilution	% Bias	Inter-assay %CV	% Total Error
HQC (6144.00000)	15.36000	400	1.22	7.29	-7.37
MQC (128.00000)	0.32000	400	-0.92	5.46	6.29
LQC (6.00000)	0.01500	400	-8.13	6.38	13.66

<table>
<tr><td>選択性</td><td>
<table>
<tr><th>Spike Concentration (ng/mL)</th><th>Number of Individuals</th><th>Samples Within Performance Target</th></tr>
<tr><td>128.00000</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>6.00000</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>2.00000</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Unspiked</td><td>5</td><td>N/A</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>希釈線形性</td><td>
<table>
<tr><th>Run ID</th><th>Free Soluble MET (ng/mL)</th><th>Dilution</th><th>Result (ng/mL)</th><th>% Bias</th></tr>
<tr><td>4</td><td>20000</td><td>400</td><td>18442.83004</td><td>-7.79</td></tr>
<tr><td>4</td><td>20000</td><td>4000</td><td>20676.24536</td><td>3.38</td></tr>
<tr><td>4</td><td>20000</td><td>40000</td><td>18703.83801</td><td>-6.48</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>アッセイ用 QC 試料の安定性</td><td>ヒト血清中の遊離可溶性 MET
凍結融解：3 回
室温： 4 時間
4°C：48 時間</td></tr>
</table>

CV=変動係数，ECLIA=電気化学発光免疫測定，HQC=高濃度 QC 試料，LIMS=laboratory information management system， LQC=低濃度 QC 試料，MET=間葉上皮転換因子，MQC=中濃度 QC 試料，5-PL=5-パラメータ対数ロジスティック，QC=品質管理

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

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。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　製剤変更の影響

2.7.1.3.1.1　臨床試験で使用した製剤

EDI1001 試験では， 150 mg バイアル及び 350 mg バイアルのアミバンタマブを，NSC3001 試験では 350 mg バイアルのアミバンタマブを静脈内投与した。製剤開発過程の包括的な概要を，製剤開発及び臨床使用歴とともに【M3.2.P.2.2.1】に示す。

350 mg バイアル製剤は市販予定製剤と同一である。

2.7.1.3.2　製造工程変更の影響

原薬及び製剤の製造工程の開発を通して実施された変更が，アミバンタマブの物理化学的特性，生物学的特性及び安定性に及ぼす影響については，【M3.2.S.2.6】で考察する。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-付録-1 臨床試験で用いた製剤情報

Description	Packaged Lot Number	Bulk Lot Number	Expiry Date
JNJ-61186372 150 mg バイアル（3 mL）			
EDI1001 試験	4371734	15B09	18-Aug-17
	4372353	15B09	18-Feb-17
	4373492	15B09	18-Feb-18
	4374217	16L05	12-Dec-19
	4374943	16L05	12-Dec-19
	4375568	17I25	04-Apr-20
	4375772	17K27	04-Dec-19
	4376661	18A29	04-Feb-20
	4376907	18E05	05-Jun-20
	4377231	18E05	23-May-21
	4377459	18I05	11-Sep-21
	4377612	18I05	11-Sep-21
	4377705	18J08	17-Oct-21
	4378220	19A28	06-Feb-22
	4378906	19F24	26-Jun-22
JNJ-61186372 350 mg バイアル（7 mL）			
EDI1001 試験	4377983	P86901A	30-Oct-20
	4379622	P86902A	13-Feb-21
	4378662	P86903A	01-Sep-20
	4379353	P86904A	31-Jul-21
	4379875	P86906A	29-Sep-21
	4377759	P86901A	30-Oct-20
	4378277	P86902A	13-Feb-20
	4378373	P86902A	13-Feb-20
	4378663	P86903A	01-Sep-20
	4380649	JJS5A	23-Apr-22
JNJ-61186372 350 mg バイアル（7 mL）			
NSC3001 試験	T302802	JJS5A_1	23-Apr-23
	T302807	KDS3E	3-Oct-22
	T307739	KDS3E	3-Apr-23
	T308411	KDS3E	3-Oct-22
	T312746	KDS3E	3-Apr-23
	T317105	KAS4P	21-Jan-23
	T317106	KAS4P	21-Jan-23
	T318508	KAS4P	21-Jan-23
	T330449	LAS50	22-Jan-24
	T338420	LCS59	11-Mar-24
	T338421	LCS59	11-Mar-24
	T339151	LCS59	11-Mar-24
	T339869	LCS59	11-Mar-24
	T342687	LHS55	11-Aug-24
	T347905	LHS55	11-Aug-24
	T349994	MFS5A	16-Jun-25
	T350808	MFS5A	16-Jun-25
	T352148	MFS5A	16-Jun-25

参考文献

「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法（リガンド結合法）のバリデーションに関するガイドライン」（平成 26 年 4 月 1 日付け 薬食審査発 0401 第 1 号）

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 45

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ACP	－（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）
AR	accumulation ratio（累積率）
AUC_{τ}	area under the serum concentration-time curve during an every-2-week dosing interval of 336 hours［2 週間隔投与時の投与間隔（336 時間）における血清中濃度－時間曲線下面積］
$AUC_{0\text{-}168h}$	area under the serum concentration-time curve during a dosing interval of 168 hours［週 1 回投与時の投与間隔（168 時間）における血清中濃度－時間曲線下面積］
$AUC_{0\text{-}14\ days,ss}$	area under the serum concentration-time curve over the dosing interval at steady state（定常状態の投与間隔における血清中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{3weeks,ss}$	3-week area under the serum concentration-time curve at steady state（定常状態における 3 週間あたりの血清中濃度－時間曲線下面積）
BICR	Blinded Independent Central Review
$C_{avg,\ 1st\ cycle}$	average concentration in Cycle 1（サイクル 1 における平均濃度）
CBR	clinical benefit rate（臨床的有用率）
$C_{eoi,1st}$	end-of-infusion concentration（EOI 濃度）
$C_{eoi.max}$	maximum end-of-infusion concentration（最高 EOI 濃度）
$C_{eoi,ss}$	end-of-infusion concentration at steady state（定常状態における EOI 濃度）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	clearance（クリアランス）
C_{max}	maximum observed serum concentration（最高血清中濃度）
CP	－（カルボプラチン及びペメトレキセド）
CRCL	creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
C_{trough}	trough concentration（トラフ濃度）
$C_{trough.1st}$	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）
CV%	coefficient of variation（変動係数）
DLT	dose-limiting toxicity（用量制限毒性）
DOR	duration of response（奏効期間）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECG	electrocardiogram
EGFR	epidermal growth factor receptor（上皮成長因子受容体）
EOI	end of infusion
E-R	exposure-response（曝露－反応）
GMR	geometric mean ratio（幾何平均比）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IIV	inter-individual variability（個体間変動）
IRR	infusion-related reaction
K_m	Michaelis-Menten constant（ミカエリス・メンテン定数）
MET	mesenchymal-epithelial transition （間葉上皮転換因子，別名：肝細胞増殖因子受容体）
NSCLC	non-small cell lung cancer（非小細胞肺癌）
OFV	objective function value
ORR	overall response rate（奏功率）
OS	overall survival（全生存期間）
PD	pharmacodynamics（薬力学）
PFS	progression-free survival（無増悪生存期間）
PK	pharmacokinetic（薬物動態）
PPK	population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
Q	intercompartment clearance（コンパートメント間のクリアランス）

略号又は略称	名称及び内容
Q2W	every 2 weeks（2 週間隔）
Q3W	every 3 weeks（3 週間隔）
QTcF	corrected QT interval according to Fridericia method（Fridericia 法による補正 QT 間隔）
RP2CD	recommended Phase 2 combination dose（lazertinib 併用投与時の第 2 相試験推奨用量）
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）
RSE	relative standard error（相対標準誤差）
SD	standard deviation（標準偏差）
TEAE	treatment-emergent adverse event
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
V_1	volume of distribution in the central compartment（中央コンパートメントの分布容積）
V_2	volume of distribution in the peripheral compartment（末梢コンパートメントの分布容積）
V_{max}	maximum velocity（最大速度）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

アミバンタマブ（以下，本薬）は，上皮成長因子受容体（EGFR）及び間葉上皮転換因子（MET）を標的とする低フコシル化の完全ヒト型免疫グロブリン G（IgG）1 二重特異性抗体である。EGFR Exon 20 挿入変異を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌（NSCLC）を効能・効果とする本薬とカルボプラチン及びペメトレキセド（CP）の併用（ACP 併用）療法の申請にあたり実施した臨床薬理評価について記載する。

本薬の臨床薬理的特性は，局所進行性又は転移性 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 1 相試験（61186372EDI1001 試験，以下 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，国際共同第 3 相試験（61186372NSC3001 試験，以下 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 解析，曝露－反応（E-R）解析を用いて評価した。

本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床薬理評価・解析一覧を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1 臨床データパッケージに含まれる臨床薬理評価・解析一覧

試験番号 [添付場所]	相	実施地域	対象／目的	臨床薬理評価・解析 （評価例数）[添付場所]
61186372EDI1001 [5.3.5.2.1-1, 5.3.5.2.1-2, 5.3.5.2.2, 5.3.5.2.3]	I	国際共同	局所進行性又は転移性 NSCLC 患者を対象とした first-in-human，非盲検，国際共同，第 1 相試験	**本薬単独投与** • 標準的な PK 解析（322 例） • 母集団 PK 解析及び E-R 解析（362 例）[5.3.3.5.1] （クリニカルカットオフ：2020 年 6 月 8 日，PK データカットオフ：2020 年 3 月 31 日） • 標準的な PK 解析のアップデート（326 例） • 母集団 PK 解析及び E-R 解析のアップデート（439 例）[5.3.3.5.2] （クリニカルカットオフ：2021 年 3 月 30 日，PK データカットオフ：2021 年 2 月 26 日） **ACP 併用** • 標準的な PK 解析のアップデート（20 例） （PK データカットオフ：2021 年 11 月 15 日）
61186372NSC3001 [5.3.5.1.1-1, 5.3.5.1.1-2, 5.3.5.1.1-3]	III	国際共同	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，実薬対照，国際共同，並行群間比較第 3 相試験	• 母集団 PK 解析及び E-R 解析（ACP：151 例，CP：55 例）[5.3.3.5.3] （クリニカルカットオフ：2023 年 5 月 3 日，PK データカットオフ：2023 年 2 月 9 日）
臨床データパッケージに含む臨床薬理解析 [添付場所]				
母集団 PK 解析及び E-R 解析（本薬単独投与）[5.3.3.5.1]	－	－	EDI1001 試験における EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC 患者を対象とした母集団 PK 解析及び有効性・安全性を指標とした E-R 解析（クリニカルカットオフ：2020 年 6 月 8 日，PK データカットオフ：2020 年 3 月 31 日） －	

試験番号 [添付場所]	相	実施地域	対象／目的	臨床薬理評価・解析 （評価例数）[添付場所]
母集団 PK 解析及び E-R 解析（本薬単独投与）[5.3.3.5.2]	－	－	上記解析の報告書補遺（クリニカルカットオフ：2021 年 3 月 30 日，PK データカットオフ：2021 年 2 月 26 日）	
母集団 PK 解析及び E-R 解析（ACP 併用及び本薬単独投与）[5.3.3.5.3]	－	－	NSC3001 試験及び EDI1001 試験における EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC 患者を対象とした母集団 PK 解析及び有効性・安全性を指標とした E-R 解析（クリニカルカットオフ：2023 年 5 月 3 日，PK データカットオフ：2023 年 2 月 9 日）	

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　患者を対象とした試験

2.7.2.2.1.1　61186372NSC3001 試験 ［5.3.5.1.1-1, 5.3.5.1.1-2, 5.3.5.1.1-3］

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，実薬対照，国際共同，第 3 相試験である。本薬とカルボプラチン及びペメトレキセドの併用群（ACP 群，Arm A）又はカルボプラチン及びペメトレキセドの併用群（CP 群，Arm B）を設けた。CP 群には任意の 2 次治療として本薬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。

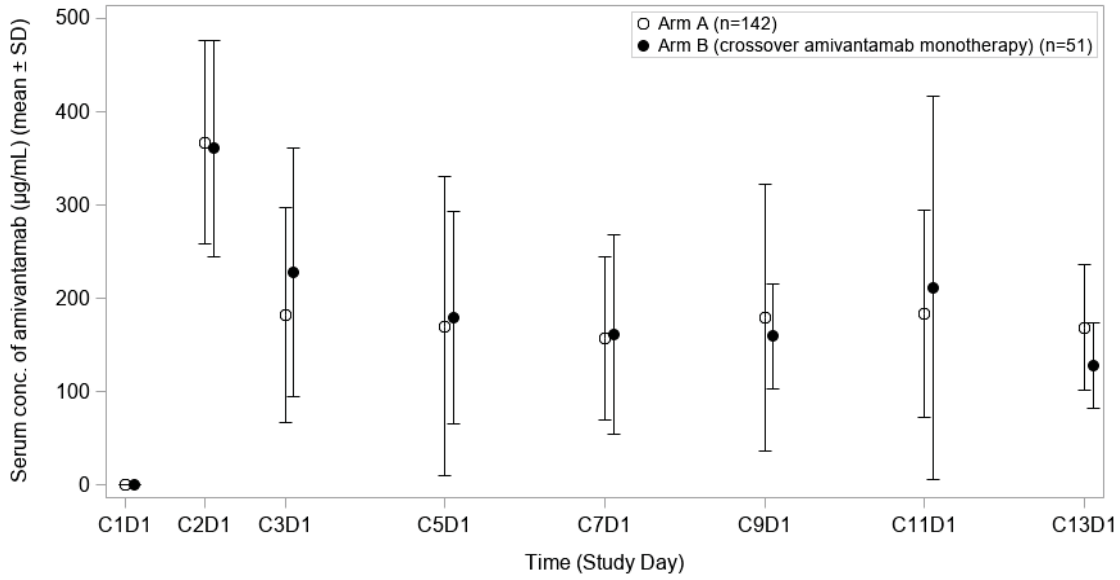
本薬の用法及び用量は，CP との併用及びクロスオーバーの単独投与ともに，1 サイクルの期間を 3 週間とし，体重 80 kg 未満の場合は本薬を Cycle 1 の 1 日目に 350 mg，2 日目に 1050 mg，8 日目，15 日目，Cycle 2 の 1 日目に 1400 mg，Cycle 3 以降は 1 日目に 1750 mg を点滴静注，体重 80 kg 以上の場合は Cycle 1 の 1 日目に 350 mg，2 日目に 1400 mg，8 日目，15 日目，Cycle 2 の 1 日目に 1750 mg，Cycle 3 以降は 1 日目に 2100 mg を点滴静注した。アミバンタマブの平均血清中濃度は，ACP 群で CP と併用投与した場合と CP 群からクロスオーバーして単独投与した場合で同程度であった（表 2.7.2-2，図 2.7.2-1）。日本人と非日本人を比較したとき，血清中アミバンタマブ濃度及び PK パラメータはいずれの時点においても同程度であった（表 2.7.2-3，表 2.7.2-4，図 2.7.2-2，図 2.7.2-3）。

表 2.7.2-2 本薬を CP と併用又は単独投与したときの PK パラメータ（NSC3001 試験）

Pharmacokinetics of amivantamab **mean (SD)**	**ACP Arm**	**CP Arm (after crossover to amivantamab monotherapy)**
Cycle 1 Day 2		
n	122[a]	46[b]
C_{trough} (µg/mL)	99.2 (72.5)	99.0 (63.5)
C_{eoi} (µg/mL)	424 (128)	433 (145)
Cycle 2 Day 1		
n	102[c]	38[d]
C_{trough} (µg/mL)	367 (109)	361 (116)
C_{eoi} (µg/mL)	896 (229)	882 (272)
Cycle 3 Day 1		
n	93[e]	36[f]
C_{trough} (µg/mL)	182 (115)	228 (134)
C_{eoi} (µg/mL)	817 (231)	838 (277)
Cycle 5 Day 1		
n	70[g]	30
C_{trough} (µg/mL)	170 (160)	179 (114)
C_{eoi} (µg/mL)	718 (227)	848 (243)
Cycle 7 Day 1		
n	61[h]	18[i]
C_{trough} (µg/mL)	157 (87.5)	161 (107)
C_{eoi} (µg/mL)	803 (226)	849 (313)

[a] n=97 for $C_{trough.}$
[b] n=41 for $C_{trough.}$
[c] n=88 for $C_{eoi.}$
[d] n=34 for $C_{eoi.}$
[e] n=88 for $C_{trough.}$
[f] n=33 for $C_{trough.}$
[g] n=53 for $C_{eoi.}$
[h] n=59 for $C_{eoi.}$
[i] n=16 for $C_{eoi.}$

図 2.7.2-1 本薬を CP と併用又は単独投与したときの血清中アミバンタマブ濃度
（NSC3001 試験）



program: F_mean_CD230007_v02.sas, output: 01, created: 28JUL2023

表 2.7.2-3 日本人及び非日本人被験者に本薬を CP と併用投与したときの PK パラメータ
（NSC3001 試験）

Pharmacokinetics of amivantamab mean (SD)	**Japanese, ACP Arm**	**non-Japanese, ACP Arm**
Cycle 1 Day 2		
n	18	104[a]
C_{trough}, µg/mL	89.6 (26.5)	101 (79.4)
C_{EOI}, µg/mL	434 (143)	423 (126)
Cycle 2 Day 1		
n	14[b]	88[c]
C_{trough}, µg/mL	393 (104)	363 (110)
C_{EOI}, µg/mL	1002 (243)	877 (223)
Cycle 3 Day 1		
n	14[d]	79[e]
C_{trough}, µg/mL	224 (62.3)	175 (121)
C_{EOI}, µg/mL	936 (177)	796 (234)
Cycle 5 Day 1		
n	6[f]	64[g]
C_{trough}, µg/mL	168 (96.4)	170 (166)
C_{EOI}, µg/mL	757 (211)	714 (230)
Cycle 7 Day 1		
n	5[h]	57[i]

Pharmacokinetics of amivantamab mean (SD)	**Japanese, ACP Arm**	**non-Japanese, ACP Arm**
C_{trough}, µg/mL	223 (15.5)	152 (88.6)
C_{EOI}, µg/mL	886 (269)	795 (223)

a n=79 for Ctrough.
b n=13 for CEOI.
c n=75 for CEOI.
d n=13 for Ctrough.
e n=75 for Ctrough.
f n=5 for CEOI.
g n=48 for CEOI.
h n=4 for Ctrough.
i n=54 for CEOI.

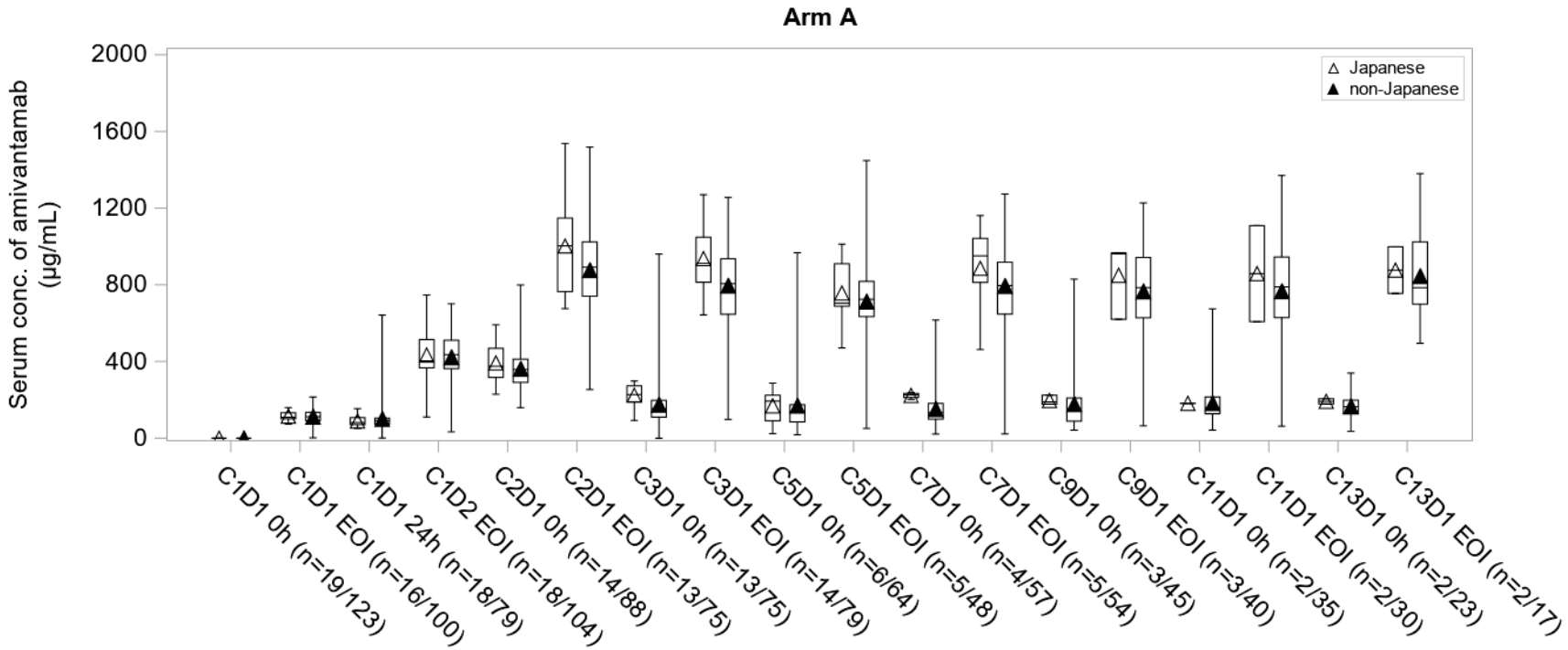
program: T_sum_CD230007_v01.sas, output: 01, created: 11AUG2023

表 2.7.2-4 日本人及び非日本人被験者に本薬を単独投与したときの PK パラメータ（NSC3001 試験）

Pharmacokinetics of amivantamab mean (SD)	**Japanese, CP Arm (after crossover to amivantamab monotherapy)**	**non-Japanese, CP Arm (after crossover to amivantamab monotherapy)**
Cycle 1 Day 2		
n	8	38[a]
C_{trough}, µg/mL	88.8 (12.9)	102 (70.5)
C_{EOI}, µg/mL	423 (69.8)	435 (157)
Cycle 2 Day 1		
n	5	33[b]
C_{trough}, µg/mL	315 (88.6)	367 (119)
C_{EOI}, µg/mL	901 (255)	879 (279)
Cycle 3 Day 1		
n	5	31[c]
C_{trough}, µg/mL	215 (52.4)	230 (144)
C_{EOI}, µg/mL	932 (218)	823 (286)
Cycle 5 Day 1		
n	3	27
C_{trough}, µg/mL	151 (39.0)	182 (119)
C_{EOI}, µg/mL	895 (80.5)	843 (255)
Cycle 7 Day 1		
n	0	18[d]
C_{trough}, µg/mL	-	161 (107)
C_{EOI}, µg/mL	-	849 (313)

a n=33 for Ctrough.
b n=29 for CEOI.
c n=28 for Ctrough.
d n=16 for CEOI.
program: T_sum_CD230007_v01.sas, output: 03, created: 11AUG2023

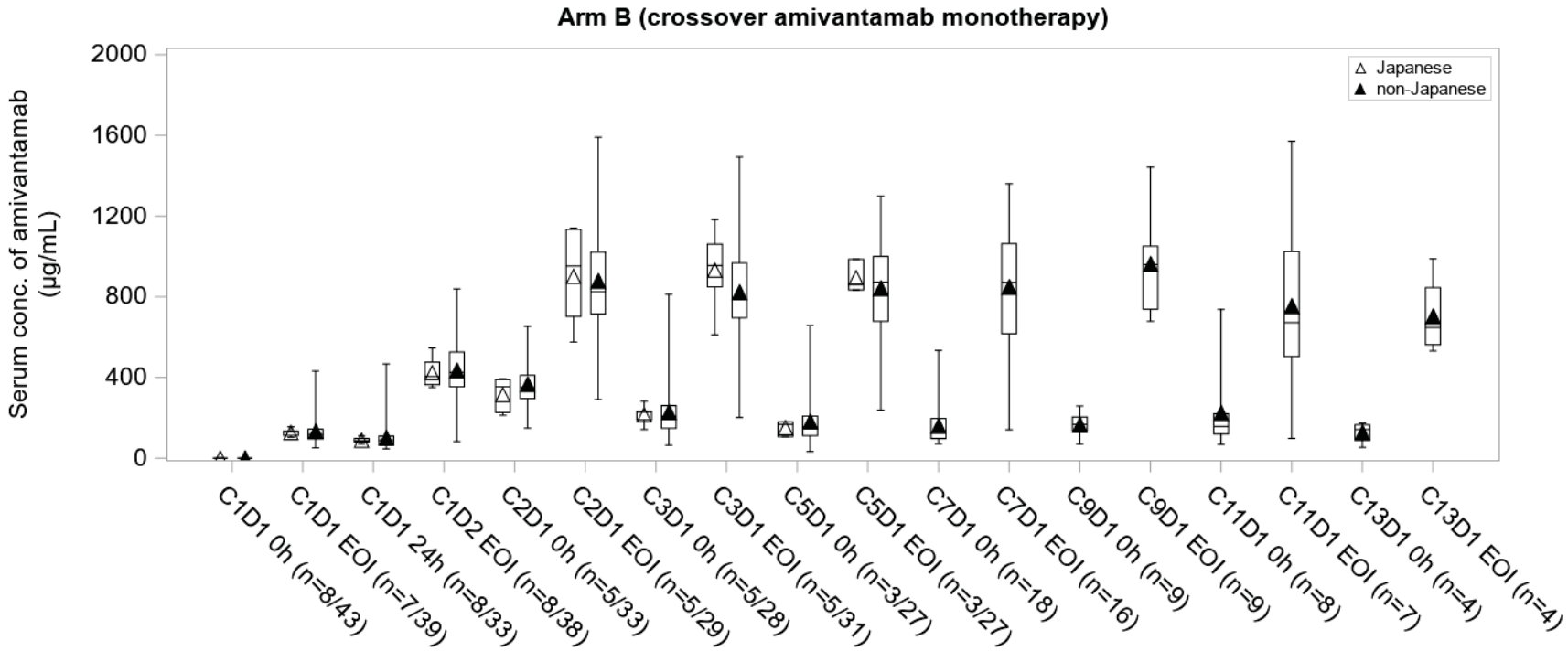
図 2.7.2-2 日本人及び非日本人被験者に本薬を CP と併用投与したときの血清中アミバンタマブ濃度（NSC3001 試験）



Legend: The bottom and top edges of the box indicate the interquartile range (the 25th and 75th percentiles). The marker indicates the mean value. The line inside the box indicates the median value. The whiskers indicate the entire range of values. The order of the n value corresponds to the order of the box plots.

program: F_box_CD230007_v01.sas, output: 01, created: 28JUL2023

図 2.7.2-3 日本人及び非日本人被験者に本薬を単独投与したときの血清中アミバンタマブ濃度（NSC3001 試験）



Legend: The bottom and top edges of the box indicate the interquartile range (the 25th and 75th percentiles). The marker indicates the mean value. The line inside the box indicates the median value. The whiskers indicate the entire range of values. The order of the n value corresponds to the order of the box plots.

program: F_box_CD230007_v01.sas, output: 02, created: 28JUL2023

2.7.2.2.1.2 61186372EDI1001 試験［5.3.5.2.1-1, 5.3.5.2.1-2, 5.3.5.2.2, 5.3.5.2.3］

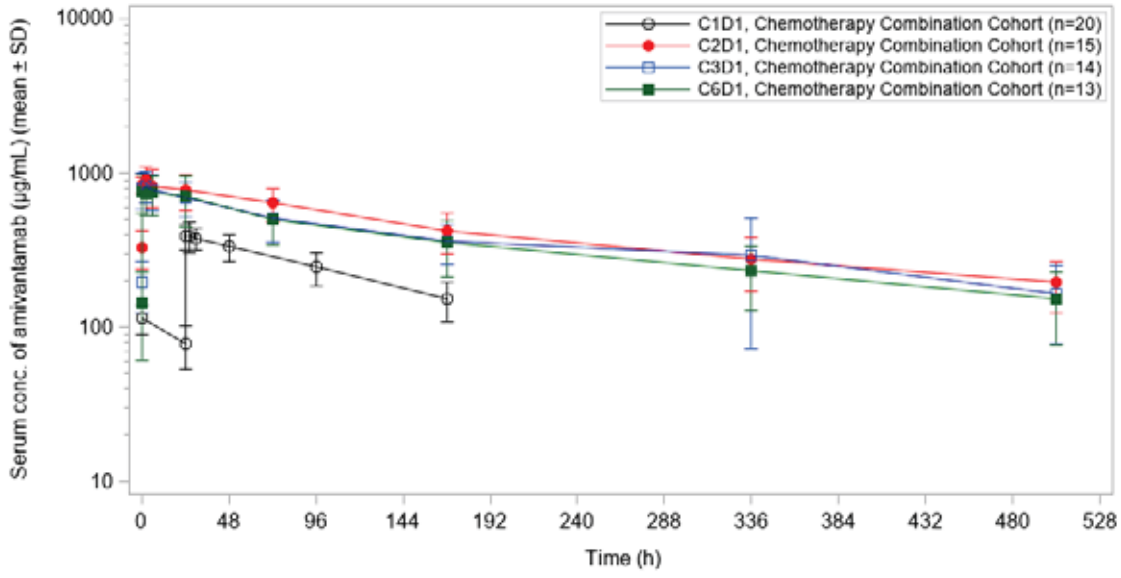
EDI1001 試験は，局所進行性又は転移性 NSCLC 患者を対象とした本薬の first-in-human，非盲検，多施設共同，国際共同第 1 相試験である。本試験は，Part 1（用量漸増パート）及び Part 2（用量拡大パート）で構成されている。Part 1 の主目的は NSCLC 患者に本薬を単独投与するときの第 2 相試験推奨用量（RP2D），本薬と lazertinib を併用したときの第 2 相推奨用量（RP2CD），並びに本薬と CP を併用したときの第 2 相推奨用量（RP2ChD）を決定すること，Part 2 の主目的は RP2D 及び RP2CD を投与したときの安全性及び PK を評価し，遺伝子変異別の腫瘍縮小効果を検討することであった。日本からは Part 1 の 700，1050，1400，1750 mg コホート，CP 併用コホート，並びに Part 2 に参加した。

本申請の申請用法・用量である本薬と CP を併用したときの薬物動態を(1)に，本薬単独投与時の薬物動態及び薬力学を(2)に示す。

(1) 本薬と CP の併用

CP との併用において，1 サイクルの期間を 3 週間とし，体重 80 kg 未満の場合は本薬を 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。20 例が 1 回以上本薬の投与を受け，薬物動態評価対象に含まれた。Cycle 1，Cycle 2，Cycle 3，及び Cycle 6 の血清中アミバンタマブ濃度推移を図 2.7.2-4 に，PK パラメータを表 2.7.2-5 に示す。日本人と非日本人の血清中アミバンタマブ濃度及び PK パラメータを比較すると，いずれの時点においても同程度であった（図 2.7.2-5，表 2.7.2-付録-2～表 2.7.2-付録-4）。

図 2.7.2-4 本薬を CP と併用投与したときの血清中アミバンタマブ濃度推移（EDI1001 試験，Semi-logarithmic Mean ± SD）



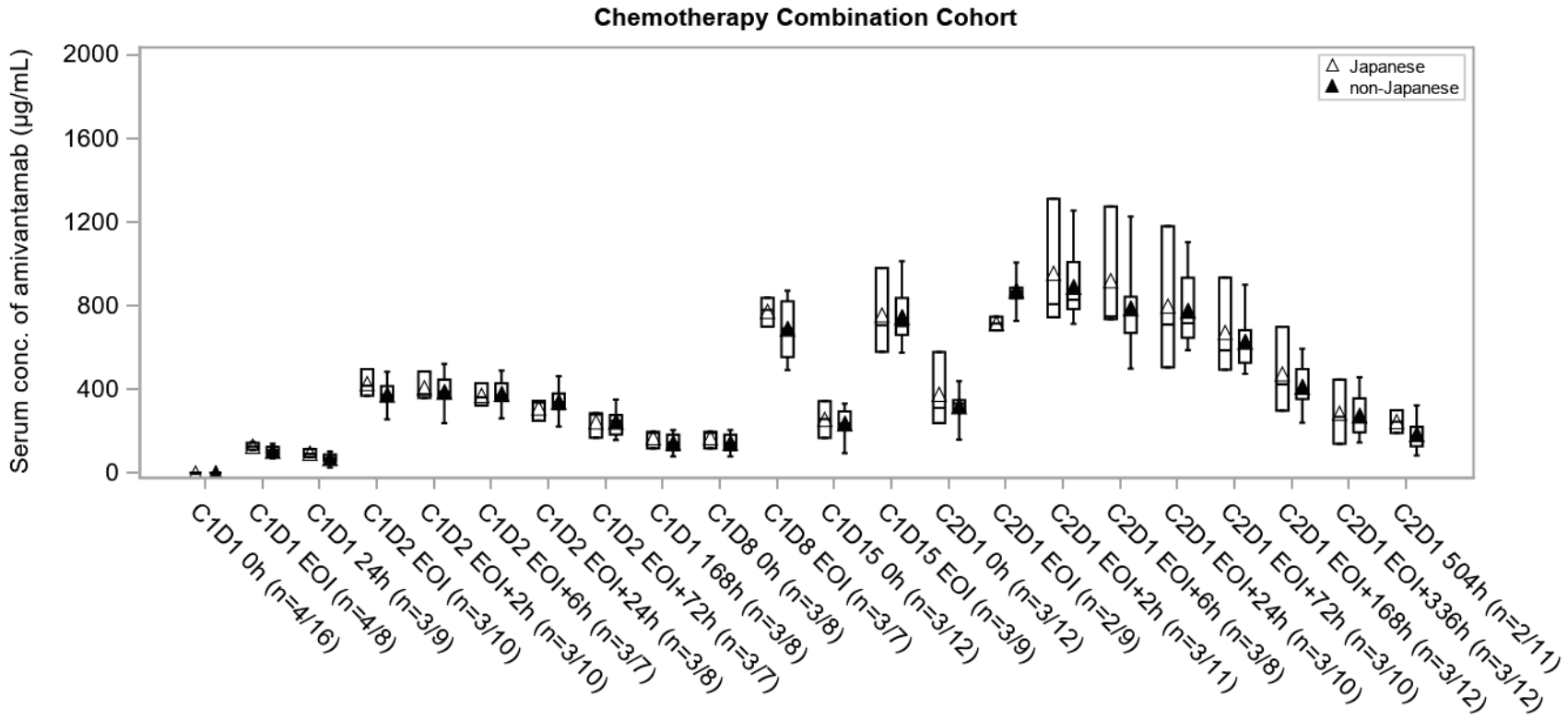
program: F_mean_CD170046_v04.sas, output: 01, created: 26APR2023

表 2.7.2-5 本薬を CP と併用投与したときの PK パラメータ（EDI1001 試験）

Pharmacokinetics of amivantamab	**ACP** mean (SD), t_{max}: median (range)
Cycle 1 Day 1	
n	12[c]
C_{max} (µg/mL)	414 (71.1)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg.h/mL)	39041 (7111)
Cycle 2 Day 1[a]	
n	15[d]
C_{trough} (µg/mL)	331 (94.1)
C_{max} (µg/mL)	923 (178)
t_{max} (h)	3.98 (2.03 - 26.02)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg.h/mL)	107290 (25855)
AUC_{τ} (µg.h/mL)[b]	217134 (54210)
$AR_{AUC0\text{-}168h(C2D1/C1D1)}$	2.62 (0.48)
Cycle 3 Day 1	
n	13[e]
C_{trough} (µg/mL)	196 (72.5)
C_{max} (µg/mL)	864 (214)
t_{max} (h)	4.20 (2.17 - 25.42)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg.h/mL)	89252 (23878)
AUC_{τ} (µg.h/mL)[a]	171746 (48646)
$AR_{AUC0\text{-}168h(C3D1/C1D1)}$	2.30 (0.48)
Cycle 6 Day 1[a]	
n	13[f]
C_{trough} (µg/mL)	144 (82.9)
C_{max} (µg/mL)	849 (277)
t_{max} (h)	4.15 (2.08 - 26.55)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg.h/mL)	89750 (25707)
AUC_{τ} (µg.h/mL)[b]	166531 (56955)
$AR_{AUC0\text{-}168h(C4D1/C1D1)}$	-
$AR_{AUC0\text{-}168h(C6D1/C1D1)}$	2.05 (0.54)

a ACP has 21-day cycle.
b Scheduled τ is 504 hours for ACP.
c n=11 for AUC0-168h.
d n=14 for Cmax, tmax, AUC0-168h, n=12 for AUCτ, and n=10 for ARAUC0-168h(C2D1/C1D1).
e n=12 for AUCτ and n=9 for ARAUC0-168h(C3D1/C1D1).
f n=12 for AUCτ, n=11 for AUC0-168h, and n=7 for ARAUC0-168h(C6D1/C1D1).

図 2.7.2-5 日本人及び非日本人被験者に本薬を CP と併用投与したときの血清中アミバンタマブ濃度（EDI1001 試験）

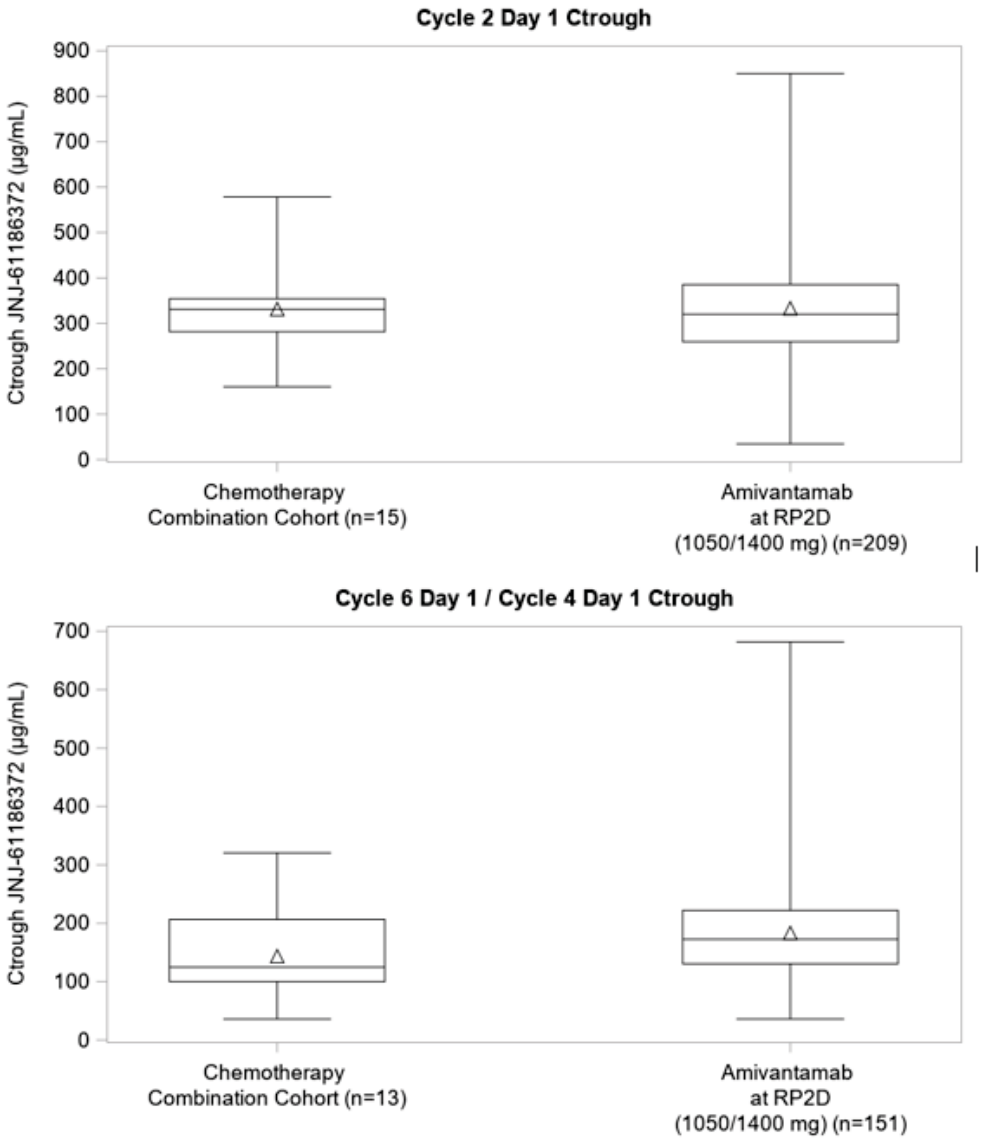


Legend: The bottom and top edges of the box indicate the interquartile range (the 25th and 75th percentiles). The marker indicates the mean value. The line inside the box indicates the median value. The whiskers indicate the entire range of values. The order of the n value corresponds to the order of the box plots.

program: F_box_CD170046_v03.sas, output: 01, created: 06APR2023

ACP コホート（RP2ChD，Q3W）における Cycle 2 Day 1 及び定常状態（Cycle 6 Day 1）のアミバンタマブの C_{trough} は，アミバンタマブ単独投与（RP2D，Q2W）の Cycle 2 Day 1 及び定常状態（Cycle 4 Day 1）のアミバンタマブの C_{trough} とそれぞれ同程度であった（図 2.7.2-6）。日本人サブグループでも同様の傾向が確認された（表 2.7.2-付録-2～表 2.7.2-付録-4）。

図 2.7.2-6 RP2ChD 及び RP2D の C_{trough} の比較（EDI1001 試験）



Chemotherapy combination cohort=Amivantamab 350 mg on Cycle 1 Day 1, 1050 mg (<80 kg) 1400 mg (≥80 kg) on Cycle 1 Day 2, 1400 mg (<80 kg) 1750 mg (≥80 kg) on Cycle 1 Day 8, Cycle 1 Day 15; Amivantamab 1750 mg (<80 kg) 2100 mg (≥80 kg) Cycle 3+ IV Q3W + standard of care carboplatin + pemetrexed
Amivantamab RP2D=Amivantamab 1050 mg (<80 kg); Amivantamab 1400 mg (≥80 kg); Amivantamab IV dosing Cycle 1 weekly, Cycle 2+ Q2W
Amivantamab RP2D (1050/1400 mg) monotherapy analysis population includes Part 1 1050 mg and 1400 mg cohorts and Part 2 cohorts A, B, C, D, and MET-1. The PK cutoff for amivantamab RP2D was 26 February 2021.
Note: The bottom and top edges of the box indicate the interquartile range (the 25th and 75th percentiles). The marker indicates the mean value. The line inside the box indicates the median value. The whiskers indicate the entire range of values.
Chemotherapy Combination Cohort has 21-day cycle and amivantamab (1050/1400 mg) at RP2D has 28-day cycle.
program: F_box2_CD170046_v02.sas, output: 10, created: 07APR2023
program: F_box2_CD170046_v02.sas, output: 14, created: 07APR2023

(2) 本薬単独投与

Part 1 では，140，350，700，1050，1400 及び 1750 mg の本薬を，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 の本薬が投与された。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 RP2D レジメンとして，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。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，700 mg（体重 80 kg 未満）又は 1050 mg（体重 80 kg 以上）を 2 日目に投与した。さらに，EGFR Exon 20 挿入変異を有する被験者を Part 2 に組み入れ，1400 mg の固定用量を検討した。

本薬単独投与時の PK 評価は，本試験の Part 1 及び Part 2 で本薬が単独投与された被験者における経時的及びスパースサンプリングで得られた血清中アミバンタマブ濃度に基づいて行った。標準的な PK 解析に用いた血清中アミバンタマブ濃度は，2020 年 3 月 31 日の PK データカットオフ日時点で本薬投与後の 1 時点以上の PK データが得られた 322 例（日本人 21 例を含む）から得られたものである。日本人の PK データは，Part 1 の 700，1050，及び 1400 mg コホート，並びに Part 2 から得られた。さらに，2021 年 2 月 26 日の PK データカットオフ日時点で得られた 1750 mg コホートの日本人（4 例）の標準的な PK 解析結果を加え，日本人の PK を評価した。

1) 本薬単独投与時の推奨用量（RP2D）の設定根拠

EDI1001 試験の Part 1 では，本薬の非臨床での安全性及び薬理活性，並びに他の EGFR 及び MET 標的薬の臨床での安全性を考慮し，本薬の開始用量を 140 mg とした。用量制限毒性（DLT）が認められない場合，用量漸増レベルは 140，350，700，1050，1400 及び 1750 mg とした。

本薬の RP2D は，計 83 例の被験者から得られた予備的な PK，PD，安全性及び有効性データの全体的な評価に基づいて設定した。Part 1 では 46 例［韓国の被験者 28 例（140 mg：3 例，350 mg：3 例，700 mg：9 例，1050 mg：7 例，1400 mg：6 例）及び米国の被験者 18 例（1050 mg：10 例，1400 mg：8 例)］，Part 2 では 37 例（全て韓国人，1050 mg）に本薬が投与された。Part 1 及び Part 2 で得られたデータを総合的に評価した結果，体重 80 kg 以上の患者には体重に基づいて用量を調節した RP2D を選択した。

以下に記載する結果から選択した RP2D レジメンが支持された。

- 循環血中の遊離可溶性 EGFR 及び遊離可溶性 MET の枯渇は 350 mg 以上の用量で達成され，700 mg 以上の用量で，第 4 サイクル（定常状態）までの投与期間を通して遊離可溶性 EGFR 及び遊離可溶性 MET の枯渇が達成された。
- 700，1050 及び 1400 mg の用量で PK パラメータの用量比例性が示された。体重 80 kg 以上の被験者におけるアミバンタマブの曝露量［初回投与後の最高血清中濃度（C_{max}）及び週 1 回投与時の投与間隔（168 時間）における血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}168h}$）］は体重 80 kg 未満の被験者に比べて約 30～40%低いことが示唆された。さらに，用量調節のための体重のカットオフ値を 80 kg とした場合，体重 80 kg 未満で 1050 mg を投与された被

験者と体重 80 kg 以上で 1400 mg を投与された被験者で，観察されたアミバンタマブの曝露量は同程度であることが明らかになった。

- 病変径のベースラインからの最大変化率を 700 mg 以上の用量において予備的に評価した結果，検討された血清中アミバンタマブトラフ濃度（C_{trough}）範囲（100～400 μg/mL）における反応は一定であり，明確な E-R 関係は認められなかった。
- 発現割合 20%以上の有害事象を用いた E-R 解析では，検討した用量範囲（140～1400 mg）で明らかな曝露量依存性は認められず，有害事象の経時的な悪化も認められなかった。
- 本薬は 1400 mg までおおむね良好な忍容性を示した。なお，その後本薬は 1750 mg まで投与され，おおむね良好な忍容性を示し，DLT は報告されず，最大耐量が決定されなかった。

これらの所見に基づき，本薬単剤療法の RP2D は，体重 80 kg 未満（ベースライン時）の被験者では 1050 mg，体重 80 kg 以上の被験者（ベースライン時）では 1400 mg とし，週 1 回投与を 4 週間，その後は 2 週間ごとの投与とした。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 2 日間に分けて行い，初回投与は Day 1 に 350 mg，Day 2 に 700 mg（体重 80 kg 未満）又は 1050 mg（体重 80 kg 以上）を投与することとした。

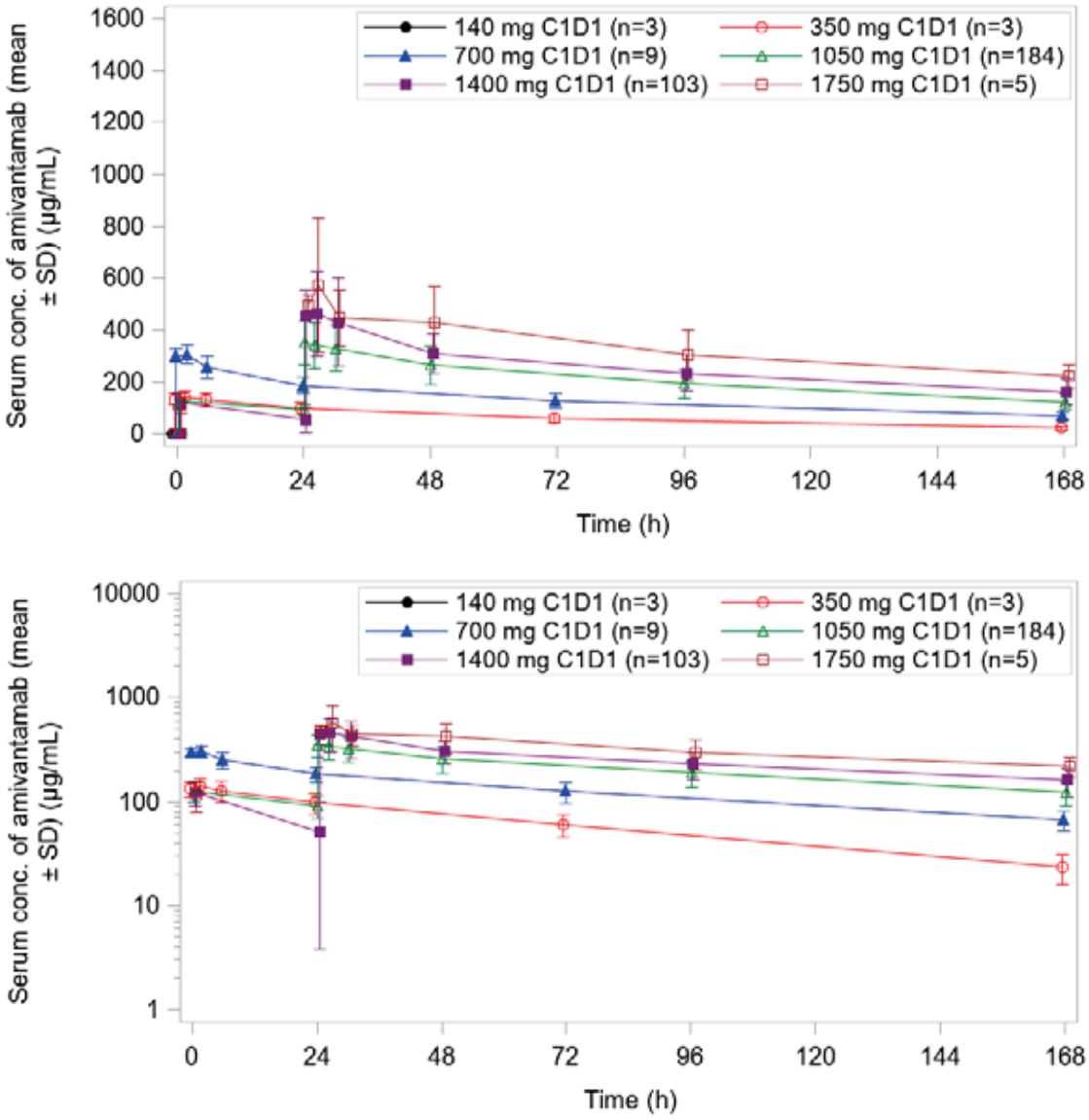
2) 薬物動態

2020 年 3 月 31 日の PK データカットオフ時点で，本薬投与後の PK データが 1 時点以上得られた 322 例のうち，76 例が Part 1（140 mg：3 例，350 mg：3 例，700 mg：14 例，1050 mg：25 例，1400 mg：26 例，及び 1750 mg：5 例），246 例が Part 2（1050 mg ：166 例及び 1400 mg ：80 例）の被験者であった。これらの被験者のうち，68 例の Cycle 1 Day1 及び Cycle 2 Day1 の PK プロファイルが評価可能であり，1 つ以上の PK パラメータの記述統計量に含めることができた。

全ての用量コホートにおけるアミバンタマブの平均血清中濃度の線形及び片対数プロファイルを図 2.7.2-7（Cycle 1 Day1）及び図 2.7.2-8（Cycle 2 Day1）に示す。また，Cycle 4 Day1 までの主要なアミバンタマブの PK パラメータの要約を図 2.7.2-6 に示し，用量補正した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ の値を用量別に図 2.7.2-9 にプロットした。

140，350，700，1050，1400 及び 1750 mg の本薬を静脈内投与したとき，end of infusion（EOI）時又は EOI 後に（IRR のリスクを適切に管理するために Cycle 1 の初回投与を分割投与したときには Day2 以降）に最高血清中濃度に達し，その後徐々に低下した（図 2.7.2-7）。1 週間隔投与の 5 回目投与後（Cycle 2 Day1 の投与後）に C_{max} の最高値に達し，その平均値［標準偏差（SD）］は 1050 mg コホートで 811（260）μg/mL，1400 mg コホートで 938 （269）μg/mL であった（表 2.7.2-6）。Cycle 2 Day1 の血清中濃度データから，140 mg コホートの被験者の血清中濃度の低下が速やかであることが示唆された（図 2.7.2-8）。140 mg コホートの用量補正した平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ は他の用量コホートで認められた値よりも低かった（図 2.7.2-9）。この結果は 140 mg と 350 mg の間に非線形性があることを示しており，標的介在性の薬物動態が示唆された。350 mg から 1750 mg の用量補正した C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168h}$ は用量によらず一定であり，アミバンタマブは 350～1750 mg の用量範囲で線形の PK を示した（図 2.7.2-9）。

図 2.7.2-7 血清中アミバンタマブ濃度推移（EDI1001 試験，本薬単独投与，Part 1 及び Part 2 併合，Cycle 1 Day 1，Linear and Semi-logarithmic Mean ± SD）



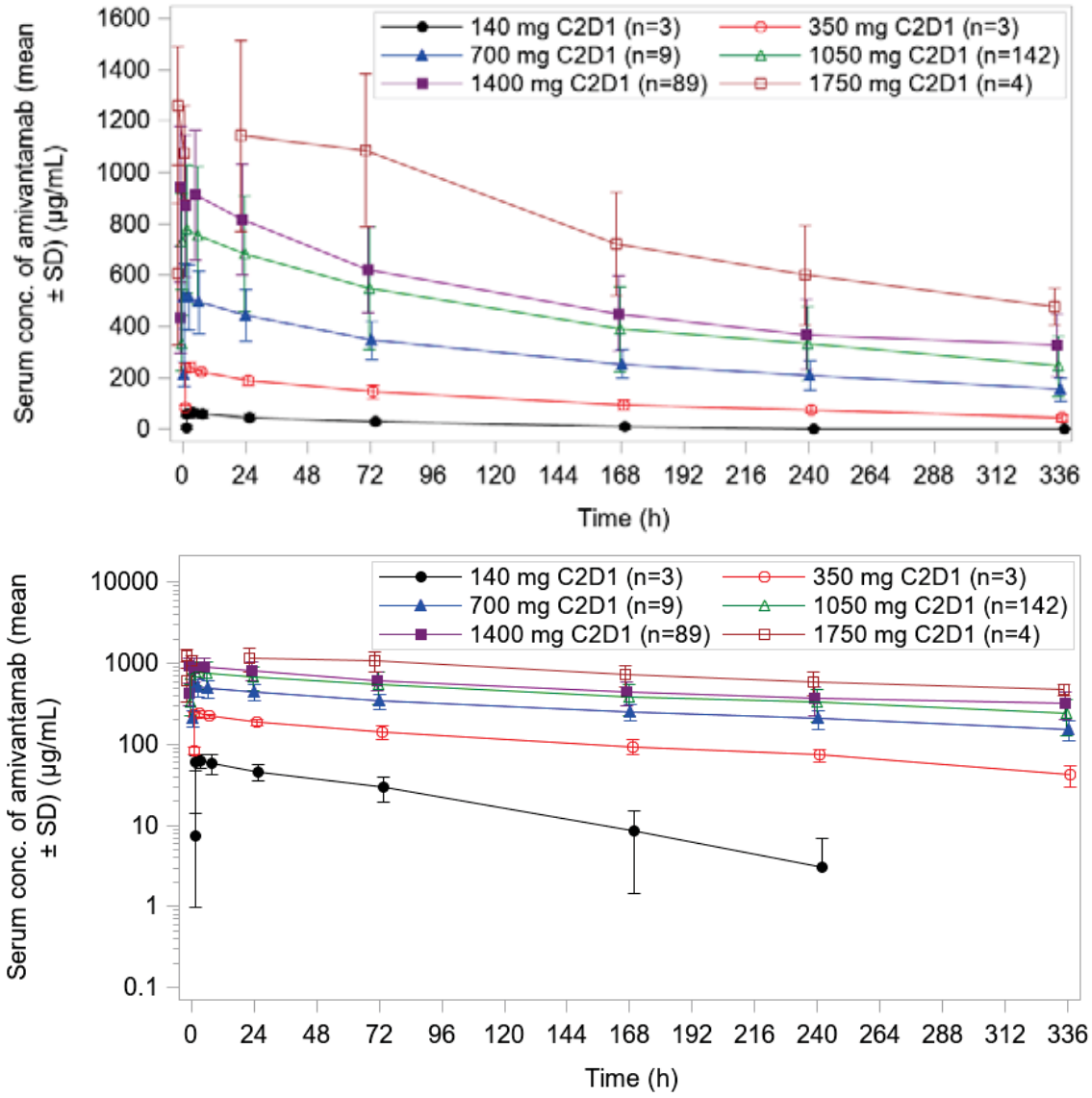
conc=concentration.

Notes: Amivantamab was administered as intravenous infusion at 140, 350, 700, 1050, 1400, and 1750 mg once weekly for 4 weeks (Cycle 1) and every 2 weeks thereafter, with doses of 1050, 1400, and 1750 mg given as a split dose at C1D1/C1D2.

Number of subjects dosed at C1D1: 3 (140 mg), 3 (350 mg), 14 (700 mg), 203 (1050 mg), 110 (1400 mg), and 5 (1750 mg). Subjects who were given a split first dose for 700 mg (n=5) and full first dose for 1050 mg (n=5) and 1400 mg (n=4) are excluded from this plot.

Post-dose samples were obtained from n < 3 at 140 mg therefore the mean values were not presented.

図 2.7.2-8 血清中アミバンタマブ濃度推移（EDI1001 試験，本薬単独投与，Part 1 及び Part 2 併合，Cycle 2 Day 1，Linear and Semi-logarithmic Mean ± SD）

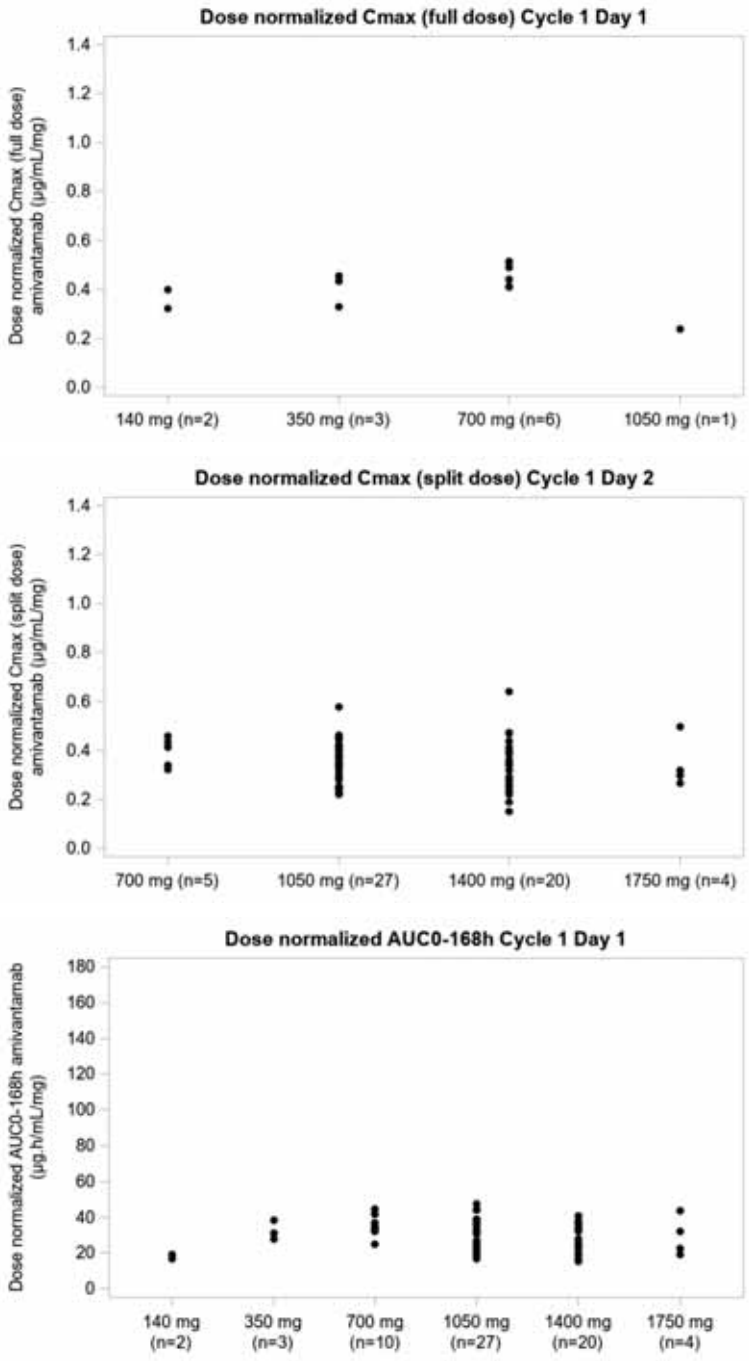


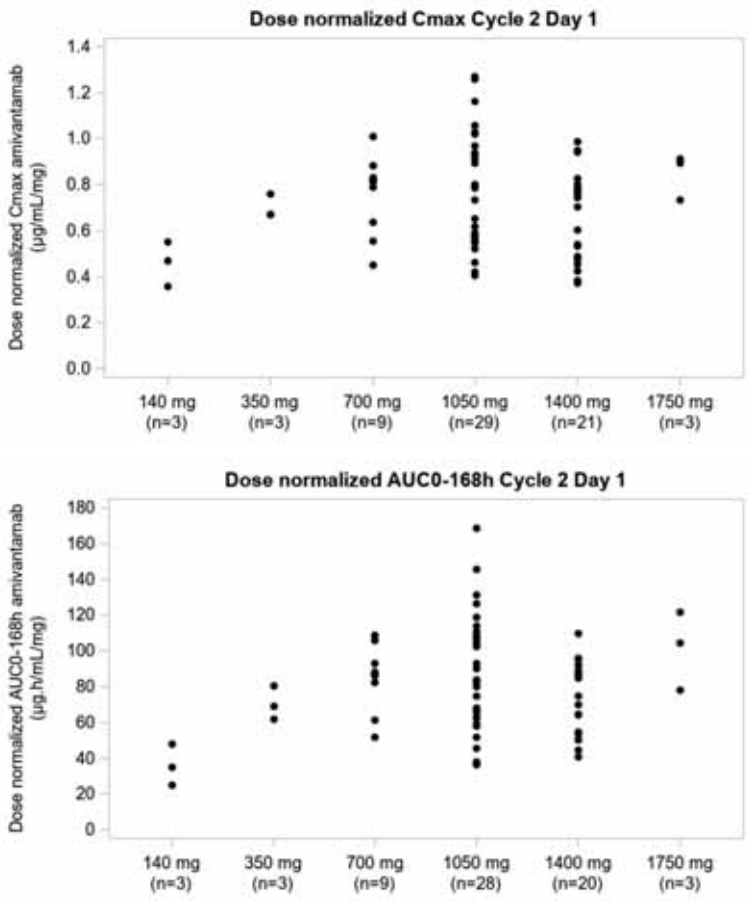
conc=concentration.

Notes: Amivantamab was administered as intravenous infusion at 140, 350, 700, 1050, 1400, and 1750 mg once weekly for 4 weeks (Cycle 1) and every 2 weeks thereafter, with doses of 1050, 1400, and 1750 mg given as a split dose at C1D1/C1D2. Number of subjects dosed at C2D1: 3 (140 mg), 3 (350 mg), 9 (700 mg), 183 (1050 mg), 100 (1400 mg), and 4 (1750 mg).

Where there is a break in the mean profile at 1750 mg, n was <3 at end-of-infusion due to a missing sample and a sample time deviation.

図 2.7.2-9 用量補正した Cmax 及び AUC（EDI1001 試験，本薬単独投与，Part 1 及び Part 2 併合，Cycle 1 Day 1 及び 2，Cycle 2 Day 1）





Notes: Amivantamab was administered as intravenous infusion once weekly for 4 weeks (Cycle 1) and every 2 weeks thereafter.
Dose normalized to 1 mg.

表 2.7.2-6 本薬を単独投与したときの PK パラメータ（EDI1001 試験，全用量，Part 1 及び Part 2 併合）

Mean (SD) T_{max}: Median (Range)[a]	Amivantamab Dose					
	140 mg	350 mg	700 mg	1050 mg	1400 mg	1750 mg
Cycle 1 Day 1						
n	2	3	11[b]	28[c]	20	4
$C_{max\ (full\ dose)}$, µg/mL	45.1-55.7	142 (23.7)	317 (29.4)	220	-	-
$C_{max\ (split\ dose)}$, µg/mL	-	-	276 (41.7)	367 (93.9)	474 (160)	605 (180)
$AUC_{0\text{-}168h}$, µg.h/mL	2361-2722	11316 (1925)	24133 (3928)	32475 (9585)	38691 (11306)	51612 (19115)
$C_{max,\ dose\text{-}normalized\ (full\ dose)}$, µg/mL/mg	0.322-0.398	0.406 (0.0677)	0.463 (0.0479)	0.238	-	-
$C_{max,\ dose\text{-}normalized\ (split\ dose)}$, µg/mL/mg	-	-	0.395 (0.0596)	0.349 (0.0894)	0.340 (0.114)	0.346 (0.103)
$AUC_{0\text{-}168h,\ dose\text{-}normalized}$, µg.h/mL/mg	16.9-19.4	32.3 (5.50)	34.9 (5.34)	31.0 (9.02)	27.7 (8.04)	29.5 (10.9)
Cycle 1 Day 8						
n	2	3	10[d]	160	86	3
C_{trough}, µg/mL	0.375-0.459	23.7 (7.73)	77.5 (16.5)	121 (32.5)	161 (49.4)	219 (46.3)
$C_{trough,dose\text{-}normalized}$, µg/mL/mg	0.00268-0.00328	0.0676 (0.0221)	0.111 (0.0245)	0.115 (0.0309)	0.115 (0.0353)	0.125 (0.0265)
Cycle 1 Day 15						
n	2	3	11[e]	166	96	5
C_{trough}, µg/mL	0.844-3.89	44.9 (9.79)	129 (48.5)	211 (72.8)	271 (93.3)	346 (106)
$C_{trough,dose\text{-}normalized}$, µg/mL/mg	0.00603-0.0278	0.128 (0.0280)	0.199 (0.0540)	0.201 (0.0706)	0.195 (0.0662)	0.198 (0.0607)
Cycle 1 Day 22						
n	3	3	10	152	94	4
C_{trough}, µg/mL	3.52 (3.44)	64.1 (7.95)	191 (50.3)	277 (81.1)	360 (115)	568 (143)
$C_{trough,dose\text{-}normalized}$, µg/mL/mg	0.0251 (0.0246)	0.183 (0.0227)	0.272 (0.0718)	0.264 (0.0772)	0.259 (0.0829)	0.324 (0.0817)
Cycle 2 Day 1						
n	3	3	9	29[f]	21[g]	3[h]
$C_{max\ (full\ dose)}$, µg/mL	64.5 (13.6)	244 (18.0)	528 (122)	811 (260)	938 (269)	1482 (172)
$T_{max\ (full\ dose)}$, h	5.92 (2.20-8.67)	3.92 (2.33-7.58)	3.97 (2.33-8.90)	4.12 (2.03-8.33)	3.87 (2.08-26.57)	7.73 (6.28-25.38)
$C_{max,\ dose\text{-}normalized\ (full\ dose)}$, µg/mL/mg	0.460 (0.0972)	0.699 (0.0515)	0.754 (0.174)	0.772 (0.248)	0.670 (0.192)	0.847 (0.0984)
C_{trough}, µg/mL	7.56 (6.58)	84.3 (8.96)	212 (49.7)	335 (109)	434 (139)	604 (276)
$AUC_{0\text{-}168h}$, µg.h/mL	5015 (1610)	24627 (3364)	59414 (12981)	92048 (34717)	104257 (28478)	177395 (38592)
AUC_{τ}, µg.h/mL	5583 (2230)	36084 (5191)	92576 (22491)	147861 (60244)	164738 (47993)	296411 (69557)
$C_{trough,\ dose\text{-}normalized}$, µg/mL/mg	0.0540 (0.0470)	0.241 (0.0256)	0.302 (0.0710)	0.319 (0.103)	0.310 (0.0990)	0.345 (0.158)
$AUC_{0\text{-}168h,\ dose\text{-}normalized}$, µg.h/mL/mg	35.8 (11.5)	70.4 (9.61)	84.9 (18.5)	87.7 (33.1)	74.5 (20.3)	101 (22.1)
$AUC_{\tau,\ dose\text{-}normalized}$, µg.h/mL/mg	39.9 (15.9)	103 (14.8)	132 (32.1)	141 (57.4)	118 (34.3)	169 (39.7)
AR $AUC_{0\text{-}168h\ (C2D1/C1D1)}$	1.47-2.46	2.19 (0.26)	2.50 (0.57)	2.89 (0.64)	2.86 (0.67)	2.78-3.42

Mean (SD) T_{max}: Median (Range)[a]	Amivantamab Dose					
	140 mg	350 mg	700 mg	1050 mg	1400 mg	1750 mg
Cycle 2 Day 15						
n	3	3	9	126	81	3
C_{trough}, µg/mL	BQL	41.9 (11.8)	154 (44.6)	245 (119)	326 (122)	478 (72.3)
$C_{trough,dose\text{-}normalized}$, µg/mL/mg	0.000928	0.120 (0.0338)	0.219 (0.0637)	0.233 (0.113)	0.233 (0.0868)	0.273 (0.0413)
Cycle 3 Day 1						
n	0	2	7	111	69	3
C_{trough}, µg/mL	-	20.4-37.4	147 (39.9)	210 (87.7)	277 (121)	485 (160)
$C_{trough,dose\text{-}normalized}$, µg/mL/mg	-	0.0584-0.107	0.211 (0.0570)	0.201 (0.0841)	0.198 (0.0867)	0.277 (0.0913)
Cycle 3 Day 15						
n	0	2	7	104	63	3
C_{trough}, µg/mL	-	14.7-28.4	188 (134)	188 (102)	246 (115)	546 (346)
$C_{trough,dose\text{-}normalized}$, µg/mL/mg	-	0.0419-0.0810	0.268 (0.191)	0.179 (0.0973)	0.176 (0.0819)	0.312 (0.198)
Cycle 4 Day 1						
n	0	2	7	6[i]	53	2
$C_{max\ (full\ dose)}$, µg/mL	-	-	-	586 (123)	-	-
$T_{max\ (full\ dose)}$, h	-	-	-	4.00 (3.92-8.33)	-	-
$C_{max,\ dose\text{-}normalized\ (full\ dose)}$, µg/mL/mg	-	-	-	0.558 (0.117)	-	-
C_{trough}, µg/mL	-	18.8-20.8	131 (41.2)	180 (92.5)	234 (103)	354-416
$C_{trough,dose\text{-}normalized}$, µg/mL/mg	-	0.0538-0.0594	0.187 (0.0588)	0.169 (0.0887)	0.167 (0.0736)	0.202-0.238
$AUC_{0\text{-}168h}$, µg.h/mL	-	-	-	66385 (15981)	-	-
AUC_{τ}, µg.h/mL	-	-	-	102954 (27665)	-	-
$AUC_{0\text{-}168h,\ dose\text{-}normalized}$, µg.h/mL/mg	-	-	-	63.2 (15.2)	-	-
$AUC_{\tau,\ dose\text{-}normalized}$, µg.h/mL/mg	-	-	-	98.1 (26.3)	-	-
AR $AUC_{0\text{-}168h\ (C4D1/C1D1)}$	-	-	-	2.44 (0.54)	-	-

BQL=below the quantification limit.

[a] If n<3, individual results are displayed.

[b] n=6 for $C_{max\ (full\ dose)}$ and $C_{max,\ dose\ normalized\ (full\ dose)}$, n=5 for $C_{max\ (split\ dose)}$ and $C_{max,\ dose\ normalized\ (split\ dose)}$ and n=10 for $AUC_{0\text{-}168h}$ and $AUC_{0\text{-}168h,\ dose\ normalized}$.

[c] n=27 for $C_{max\ (split\ dose)}$, $C_{max,\ dose\ normalized\ (split\ dose)}$, $AUC_{0\text{-}168h}$ and $AUC_{0\text{-}168h,\ dose\ normalized}$.

[d] n=9 for $C_{trough,\ dose\ normalized}$.

[e] n=10 for $C_{trough,\ dose\ normalized}$.

[f] n=142 for C_{trough} and $C_{trough,\ dose\ normalized}$, n=28 for $AUC_{0\text{-}168h}$ and $AUC_{0\text{-}168h,\ dose\ normalized}$, n=27 for AUC_{τ} and $AUC_{\tau,\ dose\ normalized}$, and n=24 for AR $AUC_{0\text{-}168h(C2D1/C1D1)}$.

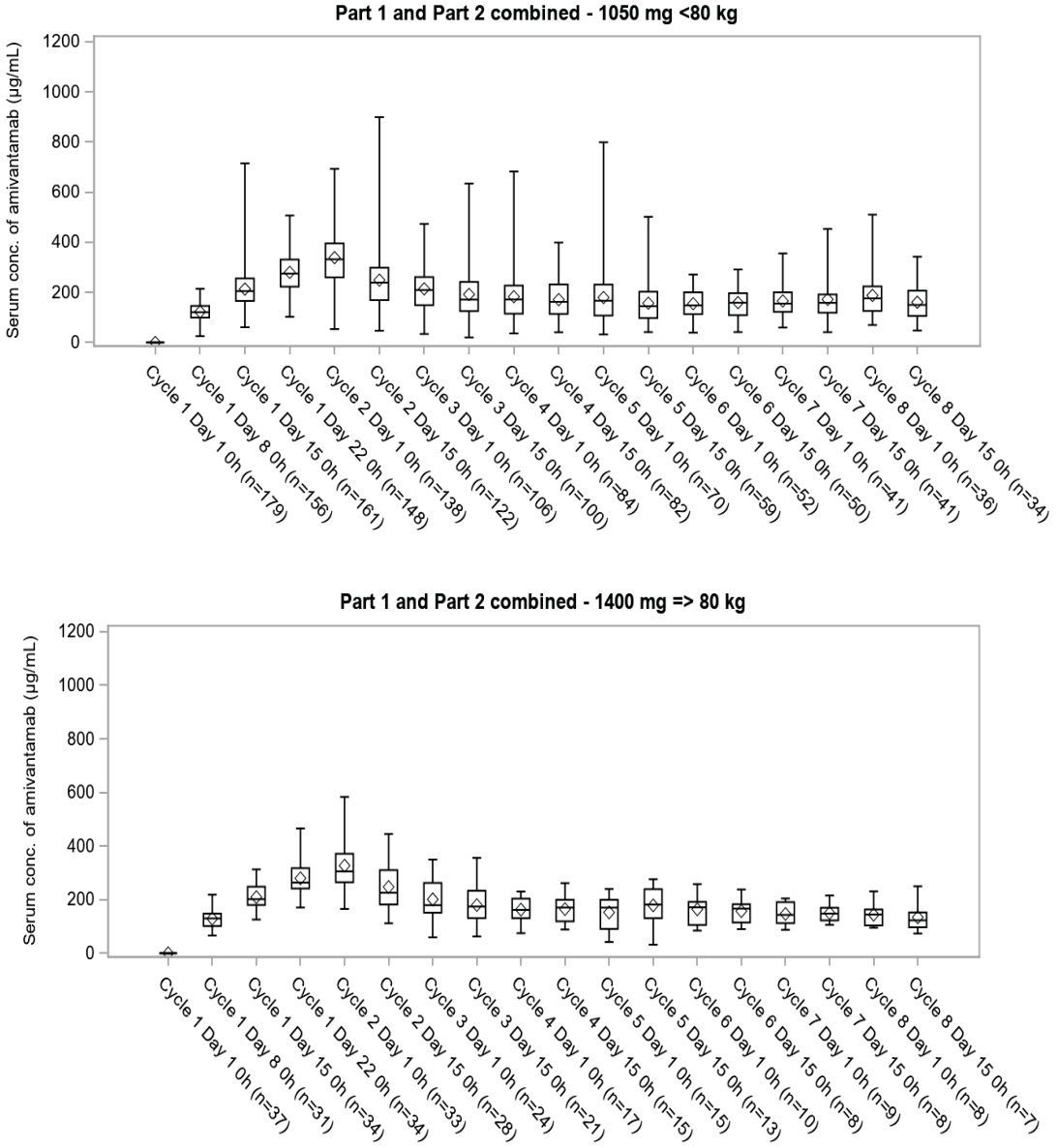
[g] n=89 for C_{trough} and $C_{trough,\ dose\ normalized}$, n=20 for $AUC_{0\text{-}168h}$ and $AUC_{0\text{-}168h,\ dose\ normalized}$, n=19 for AUC_{τ} and $AUC_{\tau,\ dose\ normalized}$, and n=17 for AR $AUC_{0\text{-}168h(C2D1/C1D1)}$.

[h] n=4 for C_{trough} and $C_{trough,\ dose\ normalized}$.

[i] n=90 for C_{trough} and n=88 for $C_{trough,\ dose\ normalized}$.

RP2D を投与したときの血清中アミバンタマブ濃度の投与前値を図 2.7.2-10 に，PK パラメータを表 2.7.2-7 に示す。血清中アミバンタマブ濃度は最初の 4 週間（週 1 回投与）に累積し，5 回目投与後（Cycle 2 Day1 の投与後）に最高値に達した。その後の 2 週間ごとの投与時に投与前値は減少し，Cycle 4 Day1 までに定常状態に達した（図 2.7.2-10）。Cycle 1 Day1 の $AUC_{0\text{-}168h}$ に対する Cycle 2 Day1 の $AUC_{0\text{-}168h}$ に基づく用量 1050 mg（体重 80 kg 未満）及び用量 1400 mg（体重 80 kg 以上）の累積率（AR）の平均値（SD）は，それぞれ 2.88（0.68）及び 3.03（0.82）であった。Cycle 1 Day1 の $AUC_{0\text{-}168h}$ に対する Cycle 4 Day1 の $AUC_{0\text{-}168h}$ に基づく用量 1050 mg（体重 80 kg 未満）の AR の平均値（SD）は 2.44（0.54）であった（表 2.7.2-7）。

図 2.7.2-10 血清中アミバンタマブ濃度の投与前値（EDI1001 試験，本薬単独投与，Part 1 及び Part 2 併合）



Note: The bottom and top edges of the box indicate the interquartile range (the 25th and 75th percentiles). The marker indicates the mean value. The line inside the box indicates the median value. The whiskers indicate the entire range of values.

[FIGPK01] [F_BOX_CD170046_V03.SAS, output: 01, created: 15OCT2020]

表 2.7.2-7 本薬を単独投与したときの PK パラメータ（EDI1001 試験，RP2D，Part 1 及び Part 2 併合）

Mean (SD) T_{max}: Median (Range)[a]	Amivantamab Dose (Weight Category) 1050 mg (<80 kg)	 1400 mg (≥80 kg)
Cycle 1 Day 1		
n	24[b]	8
$C_{max\ (full\ dose)}$, µg/mL	220	-
$C_{max\ (split\ dose)}$, µg/mL	385 (89.2)	337 (74.8)
$AUC_{0\text{-}168h}$, µg.h/mL	33663 (9424)	28062 (5612)
$C_{max,\ dose\ normalized\ (full\ dose)}$, µg/mL/mg	0.238	-
$C_{max,\ dose\ normalized\ (split\ dose)}$, µg/mL/mg	0.366 (0.0850)	0.244 (0.0592)
$AUC_{0\text{-}168h,\ dose\ normalized}$, µg.h/mL/mg	32.2 (8.83)	20.3 (4.34)
Cycle 1 Day 8		
n	156	31
C_{trough}, µg/mL	122 (32.1)	129 (34.9)
$C_{trough,\ dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.116 (0.0306)	0.0921 (0.0250)
Cycle 1 Day 15		
n	162	34
C_{trough}, µg/mL	213 (72.6)	209 (52.0)
$C_{trough,\ dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.203 (0.0704)	0.151 (0.0382)
Cycle 1 Day 22		
n	148	34
C_{trough}, µg/mL	280 (80.1)	280 (68.4)
$C_{trough,\ dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.267 (0.0763)	0.204 (0.0580)
Cycle 2 Day 1		
n	26[c]	8[d]
C_{max}, µg/mL	836 (264)	655 (109)
C_{trough}, µg/mL	338 (108)	327 (98.7)
$C_{max,\ dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.796 (0.251)	0.468 (0.0779)
$C_{trough,\ dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.322 (0.102)	0.234 (0.0705)
T_{max}, h	4.08 (2.03-8.33)	5.72 (2.28-25.47)
$AUC_{0\text{-}168h}$, µg.h/mL	94946 (35440)	76946 (14557)
AUC_{τ}, µg.h/mL	153667 (61092)	121017 (28922)
$AUC_{0\text{-}168h,\ dose\text{-}normalized}$, µg.h/mL/mg	90.4 (33.8)	55.0 (10.4)
$AUC_{\tau,\ dose\text{-}normalized}$, µg.h/mL/mg	146 (58.2)	86.4 (20.7)
AR $AUC_{0\text{-}168h(C2D1/C1D1)}$	2.88 (0.68)	3.03 (0.82)
Cycle 2 Day 15		
n	122	28
C_{trough}, µg/mL	249 (119)	247 (87.5)
$C_{trough,\ dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.204 (0.0842)	0.144 (0.0553)
Cycle 3 Day 1		
n	107	24
C_{trough}, µg/mL	214 (87.8)	201 (77.4)
$C_{trough,\ dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.204 (0.0842)	0.144 (0.0553)
Cycle 3 Day 15		
n	100	21
C_{trough}, µg/mL	192 (103)	180 (71.4)
$C_{trough,\ dose\ normalized}$	0.183 (0.0977)	0.128 (0.0510)
Cycle 4 Day 1		
n	6[e]	17
$C_{max\ (full\ dose)}$, µg/mL	586 (123)	-
$T_{max\ (full\ dose)}$, h		-
C_{trough}, µg/mL	184 (92.1)	163 (48.4)
$C_{trough,\ dose\ normalized}$	0.174 (0.0881)	0.116 (0.0346)
$AUC_{0\text{-}168h}$, µg.h/mL	66385 (15981)	-
AUC_{τ}, µg.h/mL	102954 (27665)	-
$AUC_{0\text{-}168h,\ dose\text{-}normalized}$, µg.h/mL/mg	63.2 (15.2)	-

Mean (SD) T_{max}: Median (Range)[a]	Amivantamab Dose (Weight Category) 1050 mg (<80 kg)	 1400 mg (≥80 kg)
$AUC_{\tau, dose\text{-}normalized}$, µg.h/mL/mg	98.1 (26.3)	-
AR $AUC_{0\text{-}168h(C4D1/C1D1)}$	2.44 (0.54)	-

[a] If n<3, individual results are displayed.
[b] n=23 for $C_{max\ (split\ dose)}$ and $C_{max,\ dose\ normalized\ (split\ dose)}$.
[c] n=138 for C_{trough} and $C_{trough,\ dose\ normalized}$, n=25 for $AUC_{0\text{-}168h}$ and $AUC_{0\text{-}168h,\ dose\ normalized}$, n=24 for AUC_{τ} and $AUC_{\tau,\ dose\ normalized}$ and n=21 for AR $AUC_{0\text{-}168h(C2D1/C1D1)}$.
[d] n=33 for C_{trough} and $C_{trough,\ dose\ normalized}$ and n=8 for AUC_{τ}, $AUC_{\tau,\ dose\ normalized}$ and n=7 for AR $AUC_{0\text{-}168h(C2D1/C1D1)}$.
[e] n=86 for C_{trough} and n=84 for $C_{trough,\ dose\ normalized}$.
Notes: Amivantamab was administered as intravenous infusion at 140, 350, 700, 1050, 1400, and 1750 mg once weekly for 4 weeks (Cycle 1) and every 2 weeks thereafter, with doses of 1050, 1400, and 1750 mg given as a split dose at C1D1/C1D2.
Dose normalized to 1 mg.

なお，体重によらず 1050 mg 及び 1400 mg を投与したときの薬物動態パラメータを体重 80 kg で区分して集計した結果，用量補正した C_{max}，C_{trough}，$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び AUC_{τ}は体重 80 kg 以上の被験者の方が体重 80 kg 未満の被験者よりも約 30～40%低かった（表 2.7.2-8）。体重 80 kg 未満の被験者に 1050 mg を投与した場合と体重 80 kg 以上の被験者に 1400 mg を投与した場合には同程度の曝露量が得られた（表 2.7.2-7）。

表 2.7.2-8 本薬を単独投与したときの PK パラメータ（EDI1001 試験，用量補正した値，体重別の集計，Part 1 及び Part 2 併合）

Mean (SD)	1050 mg			1400 mg		
	<80 kg	≥80 kg	% difference	<80 kg	≥80 kg	% difference
C1D1						
n	24[a]	4[b]		12	8	
$C_{max,\ dose\ normalized\ (full\ dose)}$, µg/mL/mg	0.238	-		-	-	
$C_{max,\ dose\ normalized\ (split\ dose)}$, µg/mL/mg	0.366 (0.0850)	0.249 (0.0284)	32%	0.404 (0.0965)	0.244 (0.0592)	40%
$AUC_{0\text{-}168h,\ dose\ normalized}$, µg.h/mL/mg	32.2 (8.83)	21.9 (4.31)	32%	32.7 (5.71)	20.3 (4.34)	38%
C2D1						
n	26[c]	3		13[d]	8[e]	
$C_{max,\ dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.796 (0.251)	0.568 (0.0191)	29%	0.794 (0.118)	0.468 (0.0779)	41%
$AUC_{\tau,\ dose\ normalized}$, µg.h/mL/mg	146 (58.2)	96.6 (23.7)	34%	140 (21.7)	86.4 (20.7)	38%

[a] n=23 for $C_{max,\ dose\ normalized\ (split\ dose)}$.
[b] n=3 for $AUC_{0\text{-}168h,\ dose\text{-}normalized}$.
[c] n=24 for $AUC_{\tau,\ dose\ normalized}$.
[d] n=11 for $AUC_{\tau,\ dose\text{-}normalized}$.
[e] n=8 for $AUC_{\tau,\ dose\text{-}normalized}$.
Notes: Amivantamab was administered as intravenous infusion at 1050, and 1400 mg once weekly for 4 weeks (Cycle 1) and every 2 weeks thereafter, with doses of 1050, and 1400 mg given as a split dose at C1D1/C1D2.
Dose normalized to 1 mg.

700 mg を静脈内投与したときのアミバンタマブの平均血清中濃度推移は日本人被験者と非日本人被験者で同様であった（図 2.7.2-11）。また，Cycle 1 Day1 及び Cycle 2 Day1 の $AUC_{0\text{-}168h}$ 並びに Cycle 2 Day1 の C_{max} は日本人被験者と非日本人被験者で同程度であった（表 2.7.2-9，表 2.7.2-10）。なお，日本人被験者では Cycle 1 の初回投与を 2 日間に分けて行っているのに対し，非日本人被験者では初回投与を 1 日で行っているため，Cycle 1 Day1 の C_{max} の比較は行わなかった。

1050 mg を静脈内投与したときの Cycle 1 Day1 及び Cycle 2 Day1 のアミバンタマブの平均血清中濃度推移はわずかに日本人被験者で高かったが，範囲は重なっていた（図 2.7.2-12）。また，Cycle 1 Day1 及び Cycle 2 Day1 の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} はわずかに日本人被験者の方で高値であったが，範囲は重なっていた（表 2.7.2-9，表 2.7.2-10）。

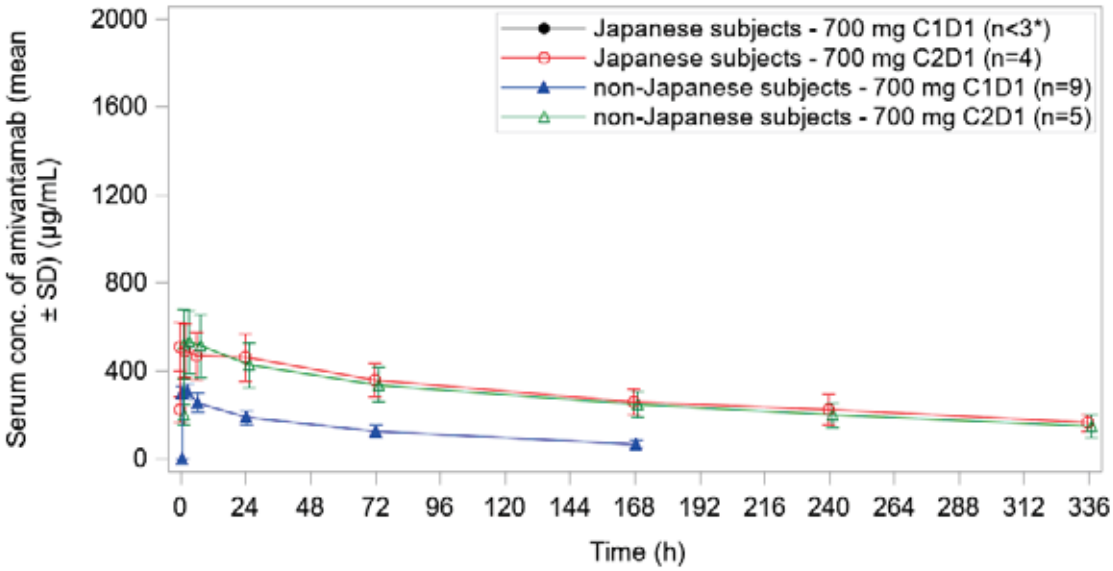
1400 mg を静脈内投与したときの Cycle 1 Day1 及び Cycle 2 Day1 のアミバンタマブの平均血清中濃度推移はわずかに日本人被験者で高かった（図 2.7.2-13）。また，Cycle 1 Day1 及び Cycle 2 Day1 の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} はわずかに日本人被験者の方で高値であった（表 2.7.2-9，表 2.7.2-10）。日本人の評価可能例数が少なく，違いについては結論づけられない。

1750 mg を静脈内投与したときの Cycle 1 Day1 及び Cycle 2 Day1 のアミバンタマブの平均血清中濃度推移はわずかに日本人被験者で高かったが，範囲は重なっていた（図 2.7.2-14）。また，Cycle 1 Day1 及び Cycle 2 Day1 の $AUC_{0\text{-}168h}$ 及び C_{max} はわずかに日本人被験者の方で高値であったが，範囲は重なっていた（表 2.7.2-9，表 2.7.2-10）。

700～1750 mg の用量で PK パラメータの用量比例性が示されていることから，Cycle 2 Day1 の曝露量を用量補正して比較すると，用量補正した $AUC_{0\text{-}168h}$ の平均値について日本人被験者は 86.7～106 µg.h/mL/mg の範囲，非日本人被験者は 70.5～101 µg.h/mL/mg の範囲であり，わずかに日本人被験者の方で高値であったが，ばらつきを考慮すると大きな違いはないと考えられた。

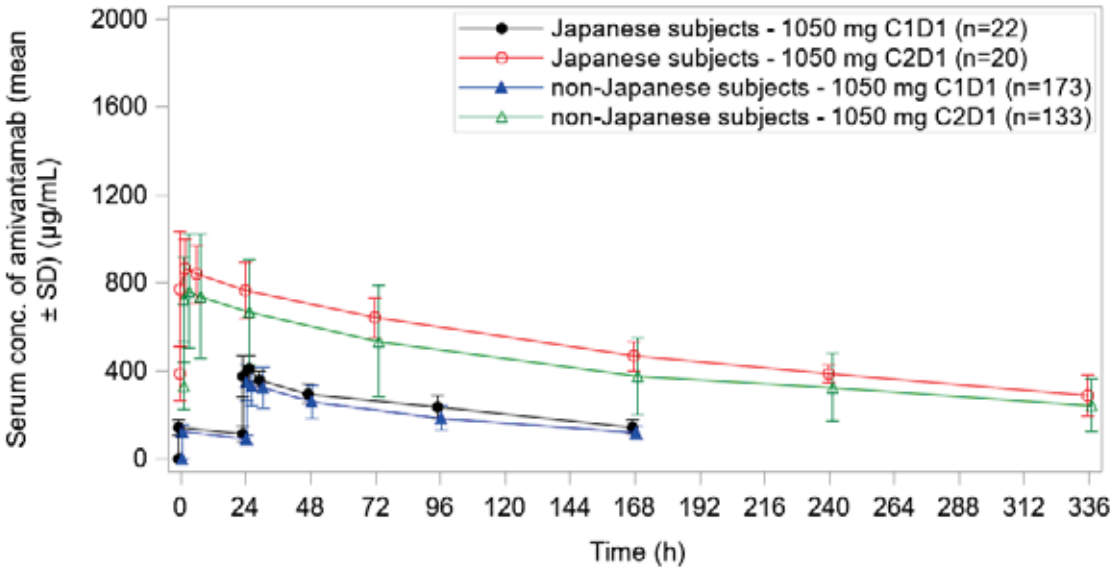
用量補正した C_{max} の平均値についても日本人被験者は 0.726～0.984 µg/mL/mg の範囲，非日本人被験者は 0.624～0.847 µg/mL/mg の範囲であり，大きな違いはないと考えられた（表 2.7.2-10）。

図 2.7.2-11 日本人及び非日本人被験者に本薬 700 mg を静脈内投与したときの血清中アミバンタマブ濃度推移（EDI1001 試験，本薬単独投与，Part 1 及び Part 2 併合，Mean ± SD）



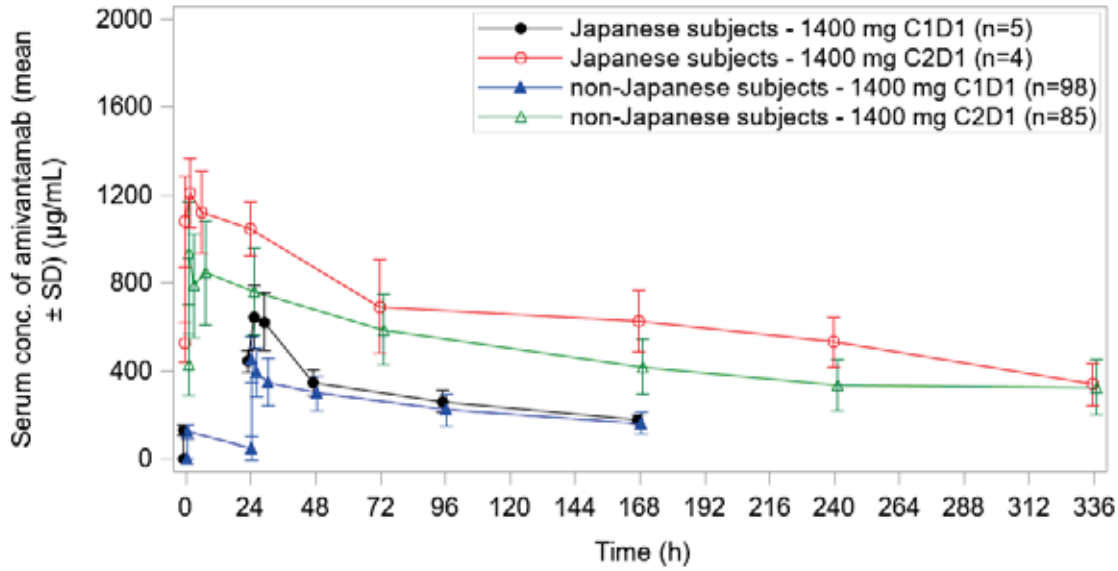
*700 mg doses were given as a full first dose at C1D1. All Japanese subjects were given a split first dose for 700 mg are excluded from this plot. Data not presented when equal to less than 3.

図 2.7.2-12 日本人及び非日本人被験者に本薬 1050 mg を静脈内投与したときの血清中アミバンタマブ濃度推移（EDI1001 試験，本薬単独投与，Part 1 及び Part 2 併合，Mean ± SD）



*1050 mg doses were given as a split first dose at C1D1.

図 2.7.2-13 日本人及び非日本人被験者に本薬 1400 mg を静脈内投与したときの血清中アミバンタマブ濃度推移（EDI1001 試験，本薬単独投与，Part 1 及び Part 2 併合， Mean ± SD）



*1400 mg doses were given as a split first dose at C1D1.

図 2.7.2-14 日本人及び非日本人被験者に本薬 1750 mg を静脈内投与したときの血清中アミバンタマブ濃度推移（EDI1001 試験，本薬単独投与，Part 1 及び Part 2 併合，Mean ± SD）

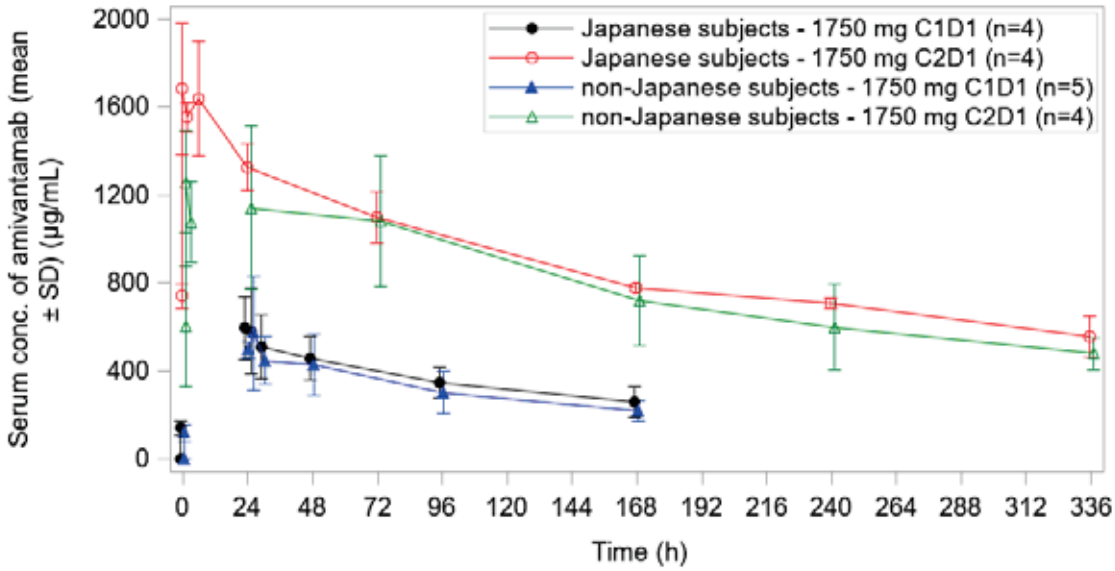


表 2.7.2-9 日本人及び非日本人被験者に本薬を単独投与したときの PK パラメータ（EDI1001 試験，Part 1 及び Part 2 併合，Cycle 1 Day 1）

Pharmacokinetics of amivantamab (C1D1) Japanese vs non-Japanese Part 1 and Part 2 (mean [SD])[a]	**700 mg Japanese**	**700 mg non-Japanese**	**1050 mg Japanese**	**1050 mg non-Japanese**	**1400 mg Japanese**	**1400 mg non-Japanese**	**1750 mg Japanese**	**1750 mg non-Japanese**
n	5	6[b]	4	24[c]	5	15	4	4
C_{max} (full dose), µg/mL	-	317 (29.4)	-	220	-	-	-	-
C_{max} (split dose), µg/mL	276 (41.7)	-	415 (51.6)	358 (97.7)	669 (135)	409 (108)	608 (158)	605 (180)
$AUC_{0\text{-}168h}$, µg.h/mL	25149 (2481)	23118 (5098)	38929 (5965)	31352 (9739)	45509 (9059)	36418 (11310)	53502 (13194)	51612 (19115)
$C_{max,\ dose\text{-}normalized}$ (full dose), µg/mL/mg	-	0.463 (0.0479)	-	0.238	-	-	-	-
$C_{max,\ dose\text{-}normalized}$ (split dose), µg/mL/mg	0.395 (0.0596)	-	0.396 (0.0491)	0.341 (0.0931)	0.478 (0.0962)	0.294 (0.0778)	0.347 (0.0902)	0.346 (0.103)
$AUC_{0\text{-}168h,\ dose\text{-}normalized}$, µg.h/mL/mg	35.9 (3.54)	33.8 (6.99)	37.1 (5.68)	30.0 (9.16)	32.5 (6.47)	26.2 (8.06)	30.6 (7.54)	29.5 (10.9)

Dose normalized to 1 mg.

[a] If n<3, individual results are displayed.

[b] n=5 for $AUC_{0\text{-}168h}$ and $AUC_{0\text{-}168h,\ dose\ normalized}$.

[c] n=23 for $C_{max\ (split\ dose)}$, $C_{max,\ dose\ normalized\ (split\ dose)}$, $AUC_{0\text{-}168h}$ and $AUC_{0\text{-}168h,\ dose\ normalized}$.

表 2.7.2-10 日本人及び非日本人被験者に本薬を単独投与したときの PK パラメータ（EDI1001 試験，Part 1 及び Part 2 併合，Cycle 2 Day 1）

Pharmacokinetics of amivantamab (C2D1) Japanese vs non-Japanese Part 1 and Part 2 (mean [SD], t_{max}: median [range])[a]	**700 mg Japanese**	**700 mg non-Japanese**	**1050 mg Japanese**	**1050 mg non-Japanese**	**1400 mg Japanese**	**1400 mg non-Japanese**	**1750 mg Japanese**	**1750 mg non-Japanese**
n	4	5	4[b]	25[c]	4[d]	17[e]	3[f]	3[f]
C_{trough}, µg/mL	224 (57.3)	201 (46.7)	386 (122)	329 (108)	530 (88.2)	429 (139)	740 (57.6)	604 (276)
C_{max}, µg/mL	508 (109)	543 (142)	891 (107)	798 (276)	1213 (158)	873 (249)	1721 (258)	1482 (172)
t_{max}, h	2.38 (2.33 - 2.50)	6.10 (3.97 - 8.90)	4.16 (2.07 - 8.15)	4.03 (2.03 - 8.33)	4.23 (2.27 - 4.33)	3.85 (2.08 - 26.57)	4.18 (2.45 - 8.13)	7.73 (6.28 - 25.38)
$AUC_{0\text{-}168h}$, µg.h/mL	60712 (13112)	58377 (14320)	106884 (14388)	89575 (36651)	135800 (16898)	98691 (26607)	185221 (7350)	177395 (38592)
AUC_{τ}, µg.h/mL	96807 (21749)	89191 (24994)	171372 (20297)	143772 (64149)	222679 (39564)	153875 (41928)	302731 (9780)	296411 (69557)
AR $AUC_{0\text{-}168h(C2D1/C1D1)}$	2.45 (0.69)	2.55 (0.53)	2.79 (0.52)	2.91 (0.67)	2.93 (0.33)	2.84 (0.73)	3.95 (0.83)	2.78 - 3.42
$C_{trough,\ dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.321 (0.0819)	0.288 (0.0667)	0.367 (0.116)	0.314 (0.103)	0.378 (0.0630)	0.307 (0.0994)	0.423 (0.0329)	0.345 (0.158)
$C_{max,\ dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.726 (0.156)	0.776 (0.203)	0.849 (0.102)	0.760 (0.263)	0.867 (0.113)	0.624 (0.178)	0.984 (0.148)	0.847 (0.0984)
$AUC_{0\text{-}168h,\ dose\ normalized}$, µg.h/mL/mg	86.7 (18.7)	83.4 (20.5)	102 (13.7)	85.3 (34.9)	97.0 (12.1)	70.5 (19.0)	106 (4.20)	101 (22.1)
$AUC_{\tau,\ dose\ normalized}$, µg.h/mL/mg	138 (31.1)	127 (35.7)	163 (19.3)	137 (61.1)	159 (28.3)	110 (29.9)	173 (5.59)	169 (39.7)

Dose normalized to 1 mg.

[a] If n<3, individual results are displayed.

[b] n=20 for C_{trough} and $C_{trough,\ dose\ normalized}$.

[c] n=133 for C_{trough} and $C_{trough,\ dose\ normalized}$, n=24 for $AUC_{0\text{-}168h}$ and $AUC_{0\text{-}168h,\ dose\ normalized}$, n=23 for AUC_{τ} and $AUC_{\tau,\ dose\ normalized}$ and n=20 for AR $AUC_{0\text{-}168h(C2D1/C1D1)}$.

[d] n=3 for $AUC_{0\text{-}168h}$, $AUC_{0\text{-}168h,\ dose\ normalized}$, AUC_{τ}, $AUC_{\tau,\ dose\ normalized}$ and AR $AUC_{0\text{-}168h(C2D1/C1D1)}$.

[e] n=85 for C_{trough} and $C_{trough,\ dose\ normalized}$, n=16 for AUC_{τ} and $AUC_{\tau,\ dose\ normalized}$ and n=14 for AR $AUC_{0\text{-}168h(C2D1/C1D1)}$.

[f] n=4 for C_{trough} and $C_{trough,\ dose\ normalized}$.

3) 薬力学

アミバンタマブは，EGFR 及び MET のシグナル伝達機能を阻害することにより，リガンド誘導性の活性化遮断，並びに受容体の分解の誘導によって，腫瘍の増殖及び進行を抑制する可能性がある。EDI1001 試験では，Part 1 及び Part 2 で探索的 PD 評価のための採血を行った。本項では Part 1 の結果を用いてアミバンタマブが遊離可溶性 EGFR 及び遊離可溶性 MET に与える影響を評価した。PD 解析対象集団は，アミバンタマブを 1 回以上投与され，PD が 1 回以上測定された被験者で構成され，Part 1 における 67 例が遊離可溶性 EGFR 解析集団に，62 例が遊離可溶性 MET 解析集団にそれぞれ含まれた。

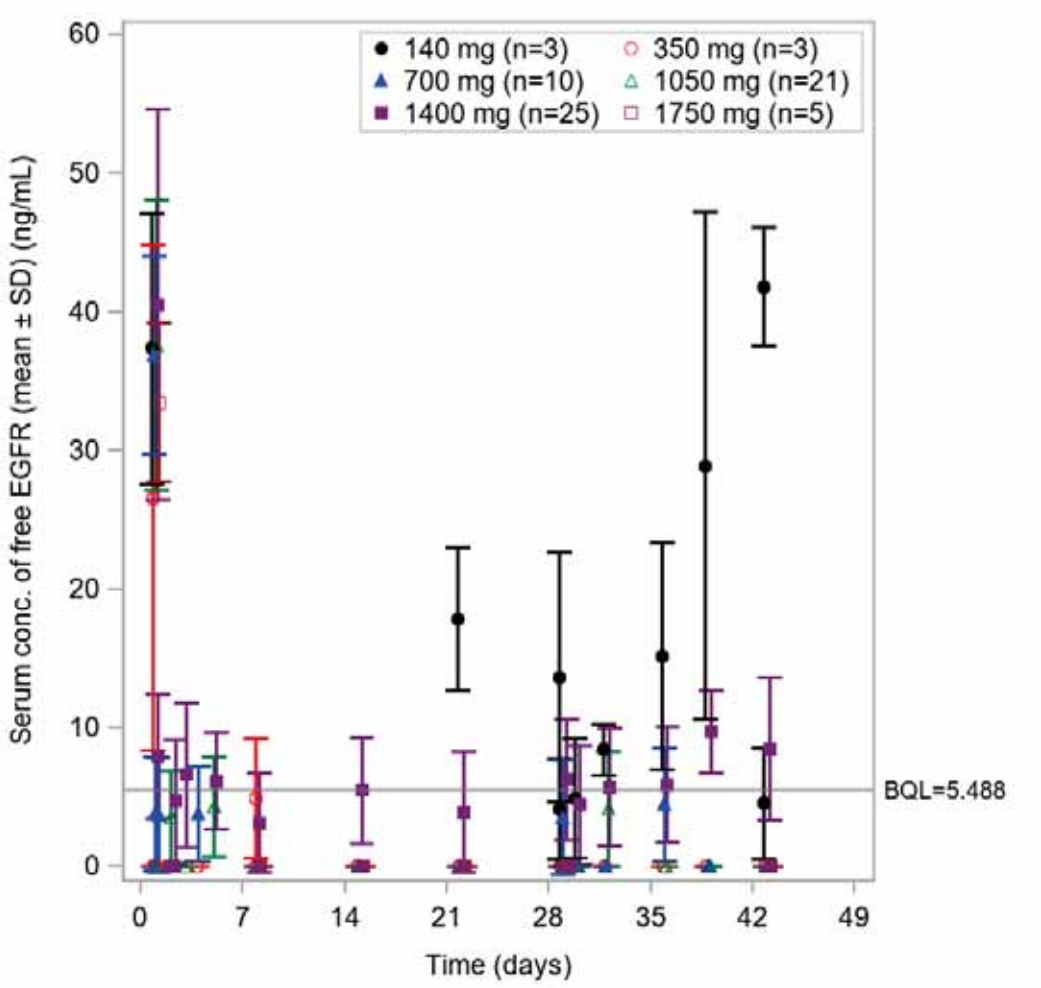
全ての用量コホートにおける遊離可溶性 EGFR 及び遊離可溶性 MET の平均血清中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2-15 及び図 2.7.2-16 に示す。遊離可溶性 EGFR 及び遊離可溶性 MET の平均血清中濃度は，概して Cycle 1 Day1 の投与前のベースライン時に最も高く，Cycle 1 Day1 の EOI 後の全ての時点で定量下限未満又は大幅に低下したことから，全ての用量で可溶性標的分子との結合が直ちに飽和することが示された。140 mg（3 例）を投与したときの血清中遊離可溶性 EGFR 濃度の平均値は他の用量のコホートと違って，次回の投与前時点までにベースライン値に回復する傾向を示した。350 mg 以上の用量では遊離可溶性 EGFR の持続的な抑制が認められた。

350～1750 mg の用量範囲で線形の PK が認められたことも考慮すると，350 mg 以上で全身でのアミバンタマブと EGFR の結合が飽和することが示唆された。遊離可溶性 MET との結合は全ての用量で飽和した。

以上より，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，投与期間を通して循環血中の遊離可溶性 EGFR 及び遊離可溶性 MET が枯渇することが示唆された。

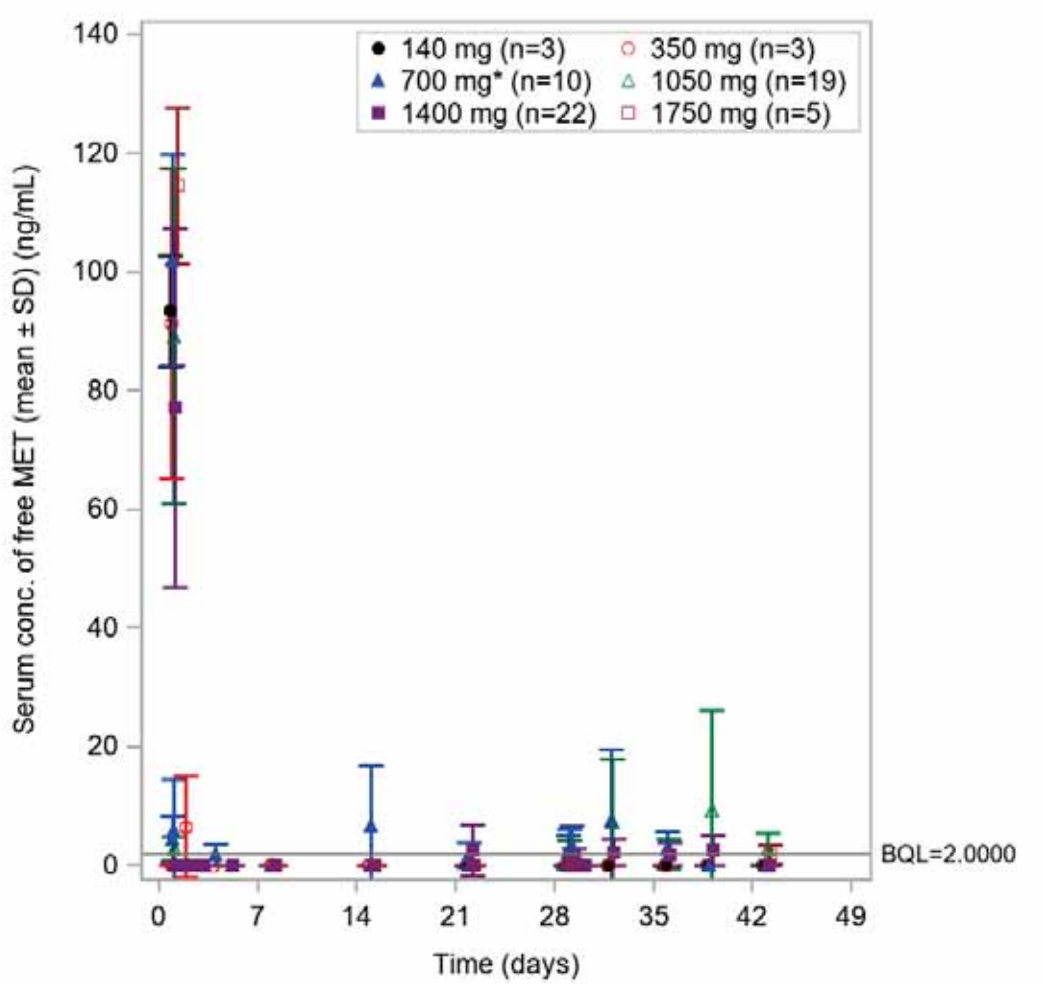
日本人被験者においても，循環血中の遊離可溶性 EGFR 及び遊離可溶性 MET の枯渇が認められた。時点ごとの平均血清中濃度は非日本人と同程度であった（図 2.7.2-17 及び図 2.7.2-18）。

図 2.7.2-15 遊離可溶性 EGFR の平均血清中濃度推移（EDI1001 試験，Part 1，Mean±SD）



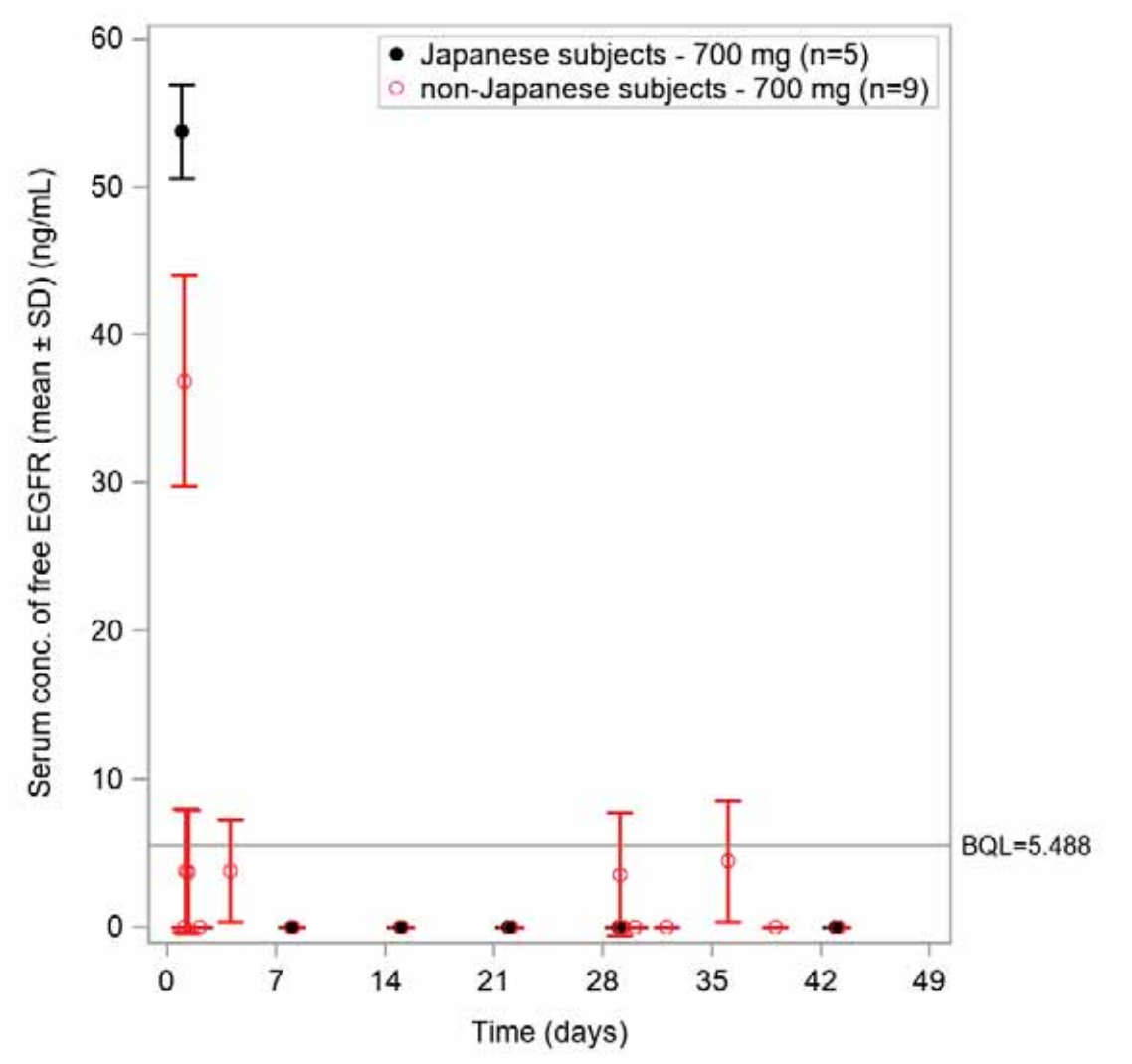
BQL=below the quantification limit.
Note: Amivantamab was administered as intravenous infusion at 140, 350, 700, 1050, 1400, and 1750 mg once weekly for 4 weeks (Cycle 1) and every 2 weeks thereafter, with doses of 1050, 1400, and 1750 mg given as a split dose at C1D1/C1D2.

図 2.7.2-16 遊離可溶性 MET の平均血清中濃度推移（EDI1001 試験，Part 1，Mean±SD）

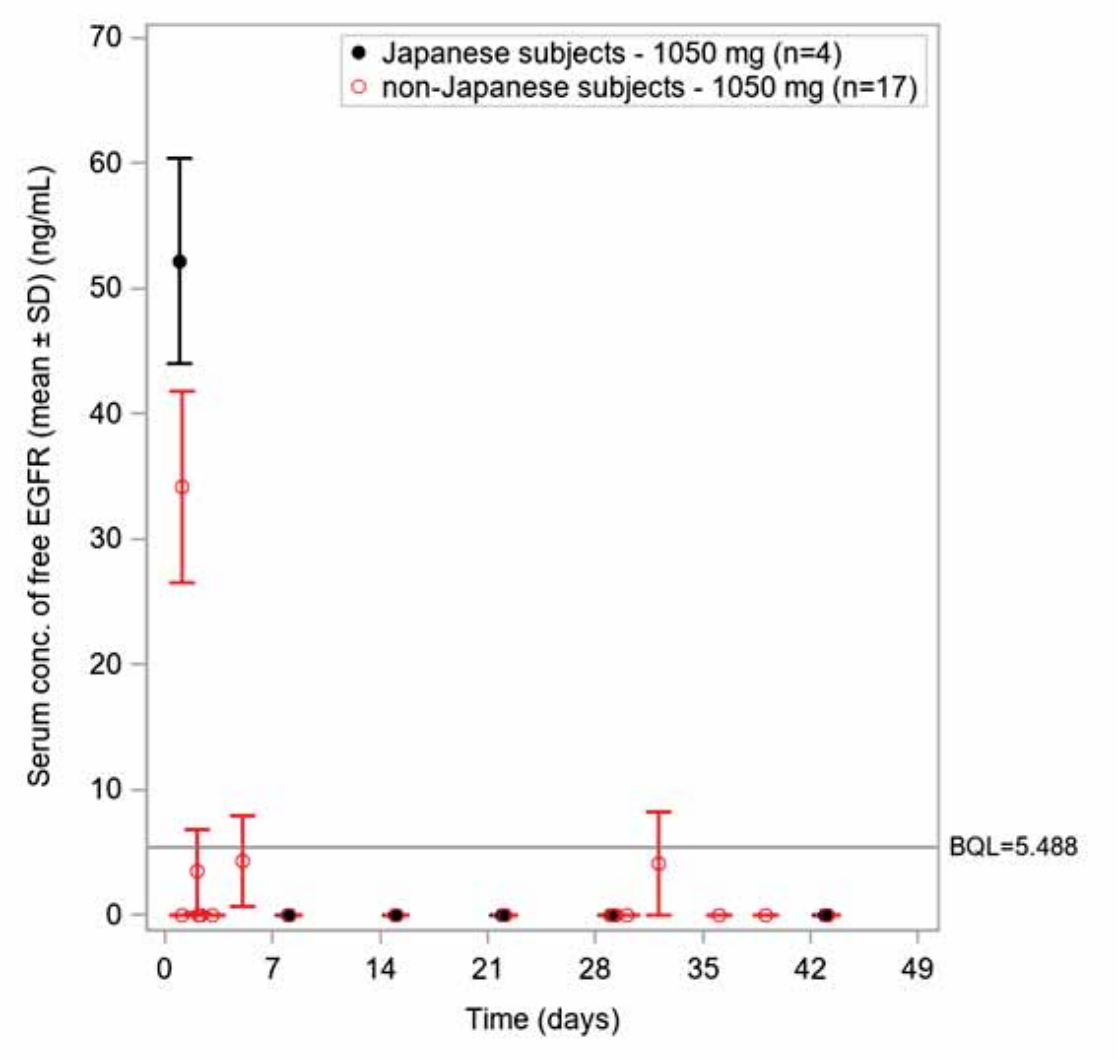


BQL=below the quantification limit.
Notes: Amivantamab was administered as intravenous infusion at 140, 350, 700, 1050, 1400, and 1750 mg once weekly for 4 weeks (Cycle 1) and every 2 weeks thereafter, with doses of 1050, 1400, and 1750 mg given as a split dose at C1D1/C1D2.
*Subject 210009 has an outlier concentration of 853.6867 ng/mL at C1D1 predose, C1D1 predose excluded from this plot.

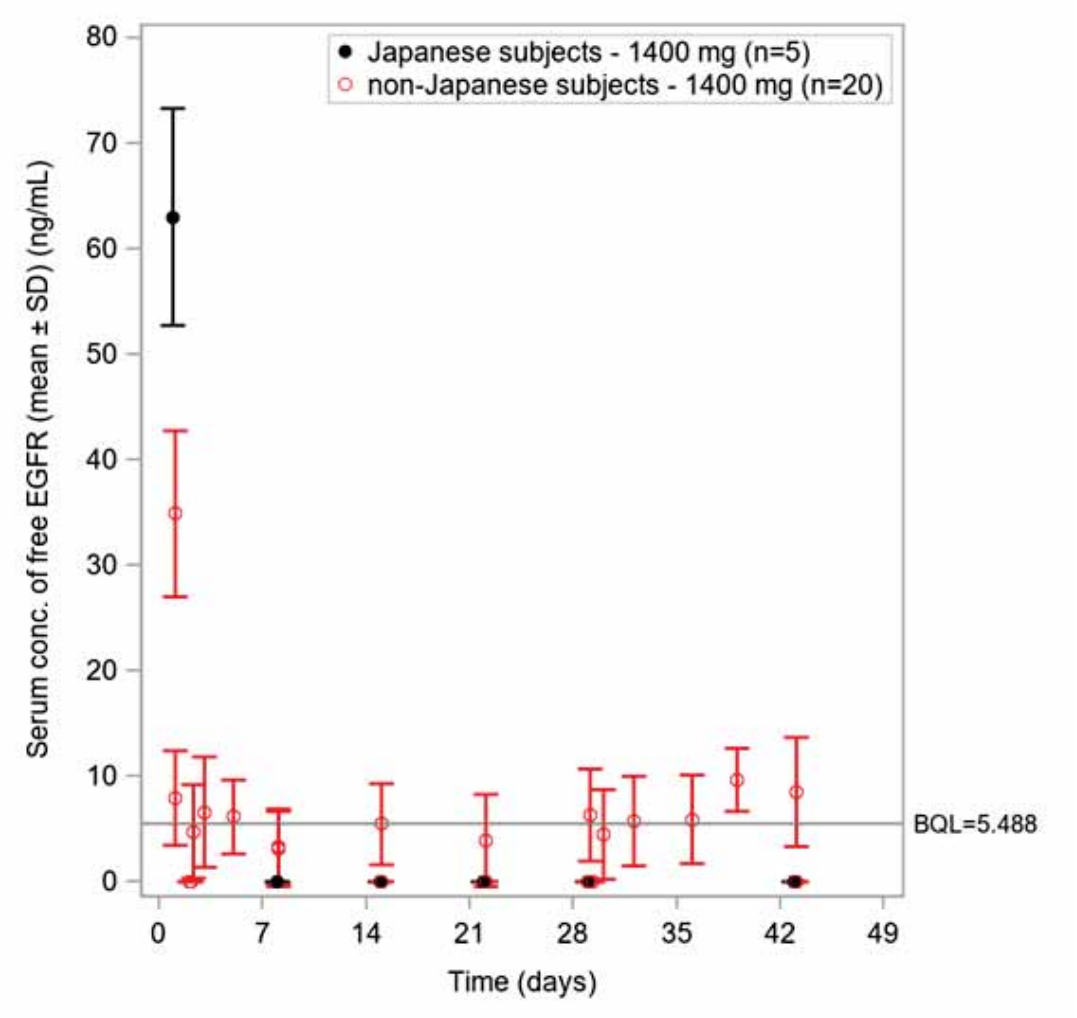
図 2.7.2-17 遊離可溶性 EGFR の平均血清中濃度推移（EDI1001 試験，Part 1，日本人及び非日本人，Mean±SD）



program: F_MEAN_CD170046_V01.SAS, output: 01, created: 23JUL2021

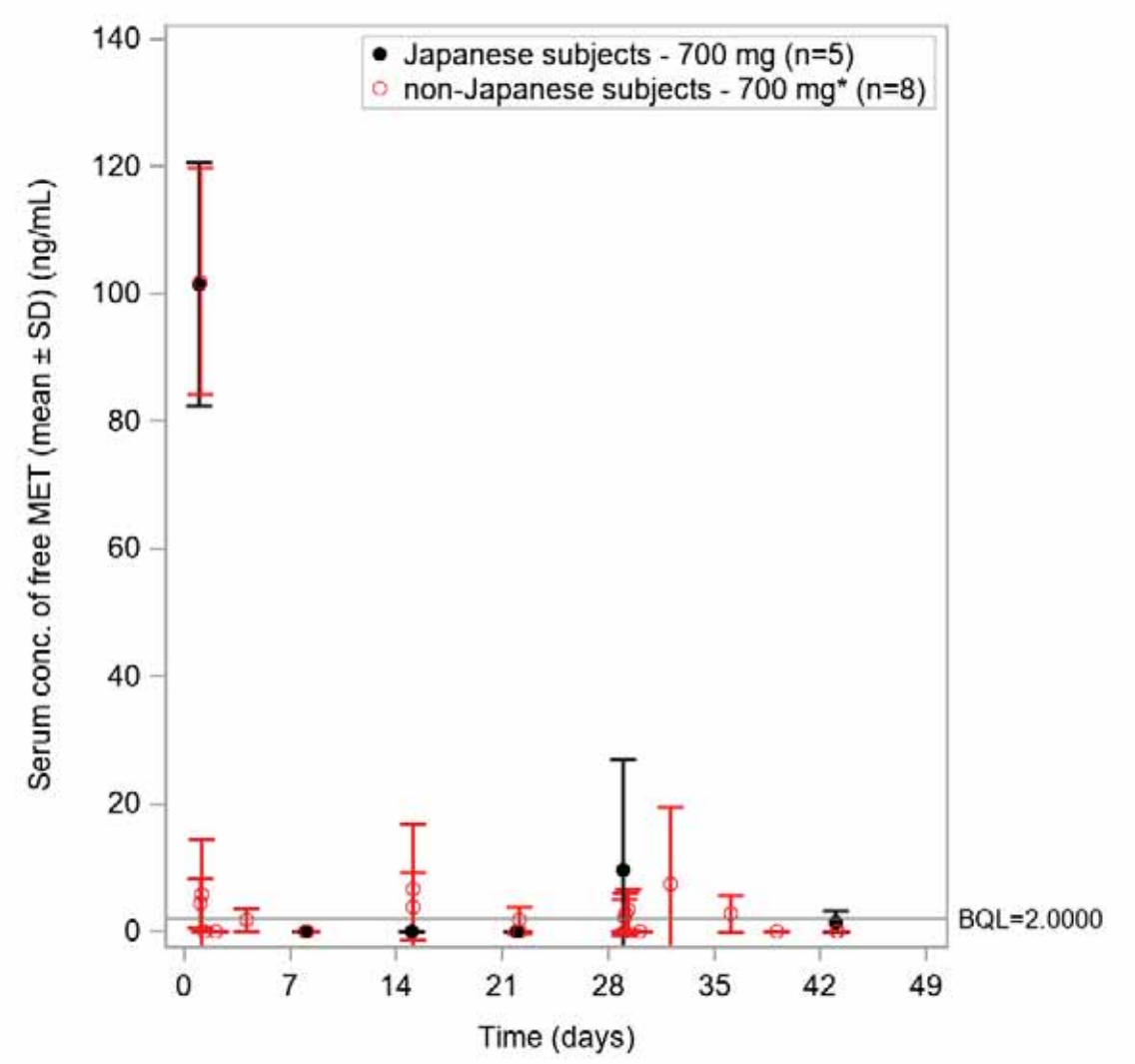


program: F_MEAN_CD170046_V01.SAS, output: 02, created: 23JUL2021



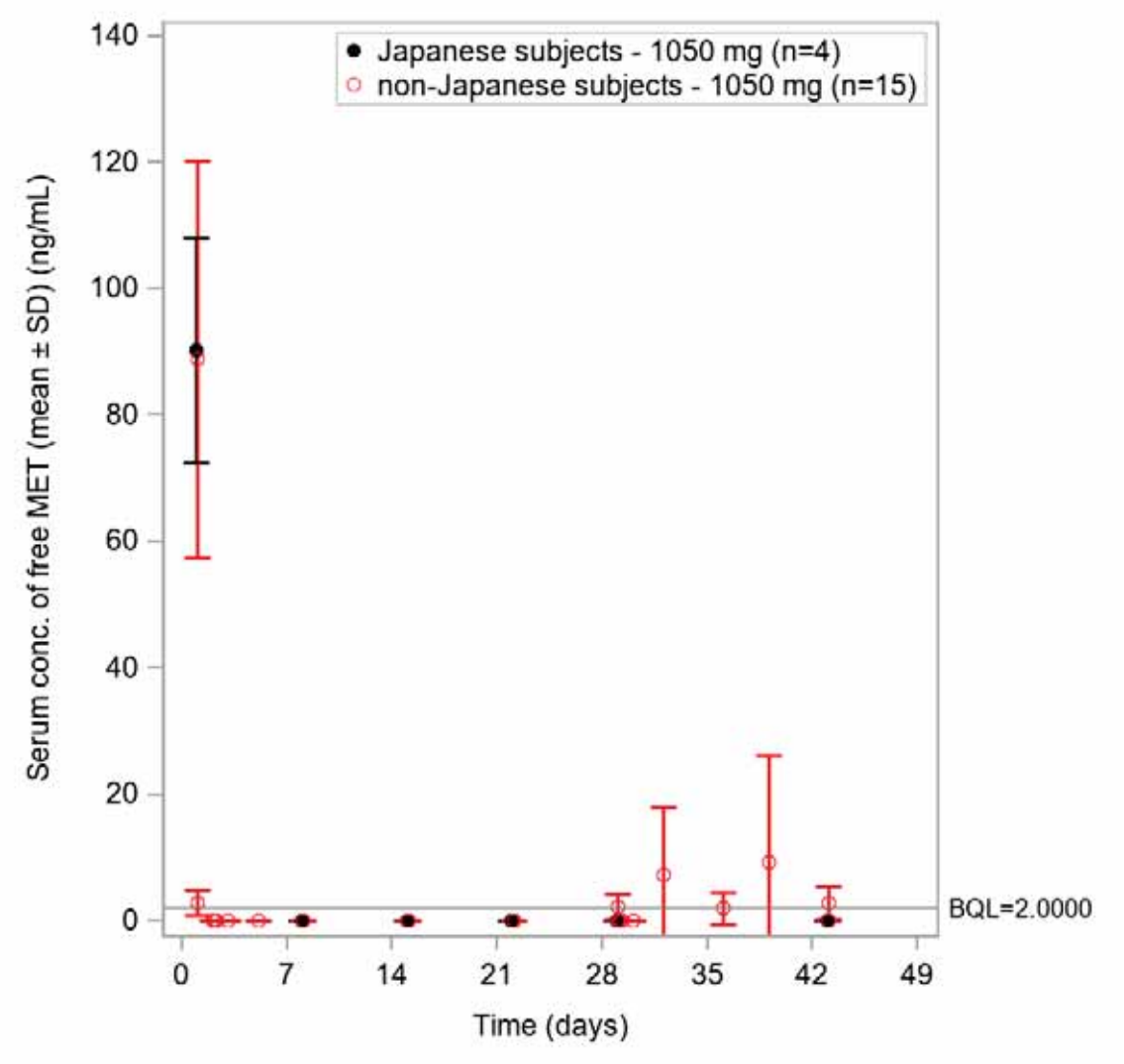
BQL=below the quantification limit.
program: F_MEAN_CD170046_V01.SAS, output: 03, created: 23JUL2021

図 2.7.2-18 遊離可溶性 MET の平均血清中濃度推移（EDI1001 試験，Part 1，日本人及び非日本人，Mean±SD）

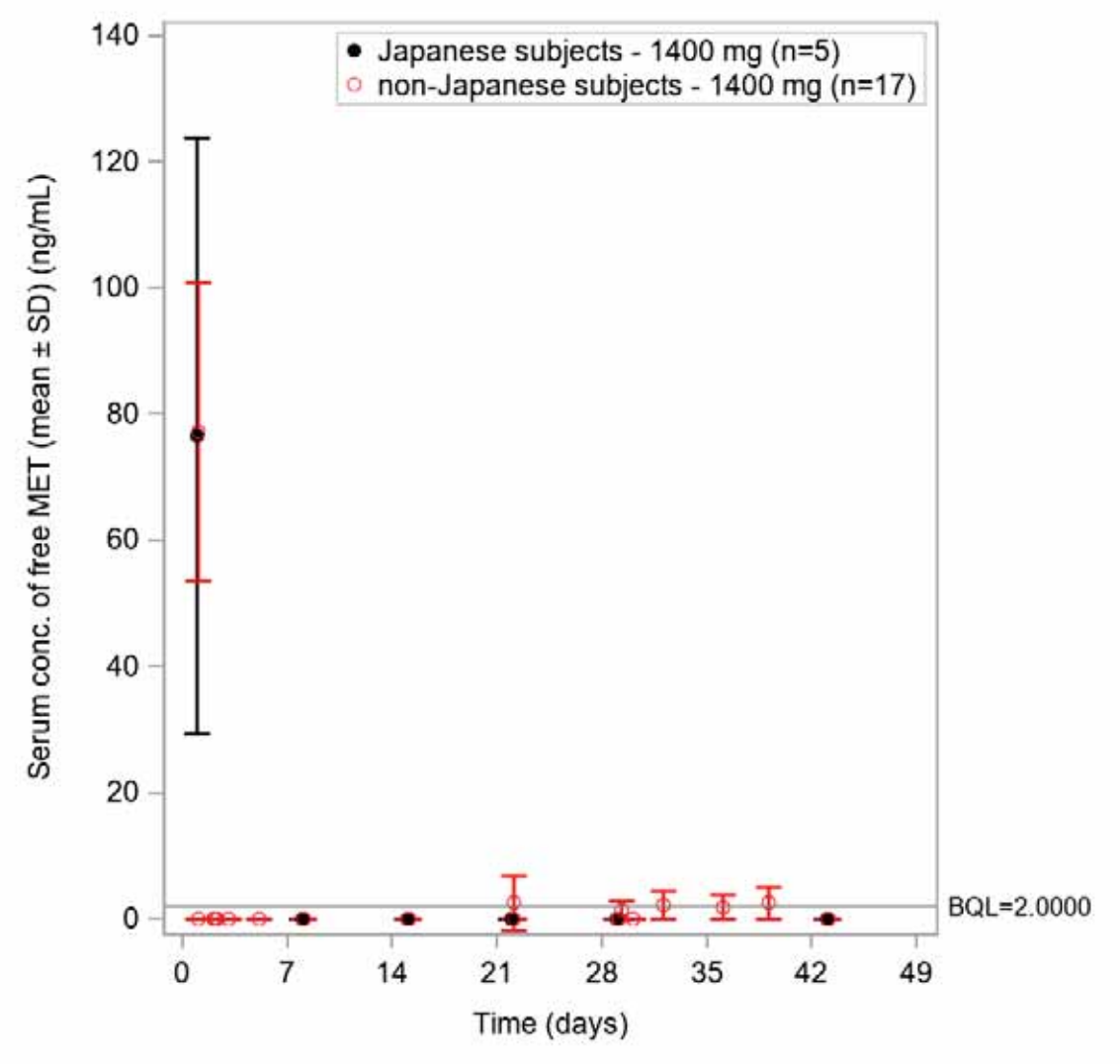


*Subject 210009 has an outlier concentration of 853.6867 ng/mL at Cycle 1 Day 1 predose, Cycle 1 Day 1 predose excluded from this plot.

program: F_MEAN_CD170046_V01.SAS, output: 01, created: 23JUL2021



program: F_MEAN_CD170046_V01.SAS, output: 02, created: 23JUL2021



BQL=below the quantification limit.
program: F_MEAN_CD170046_V01.SAS, output: 03, created: 23JUL2021

2.7.2.2.2 免疫原性

NSC3001 試験で本薬の投与を受けた被験者 198 例から免疫原性の評価可能な検体が得られた。抗薬物抗体（ADA）の発現状況を表 2.7.2-11 に示す。ADA 陽性の被験者はいなかった。

表 2.7.2-11 アミバンタマブ静脈内投与後の ADA 発現状況（NSC3001 試験）

Study ID	Amivantamab Doses Tested	Participants with Appropriate Samples[a]	Participants *Positive* for Treatment-emergent Antibodies to Amivantamab[b]	Participants *Negative* for Treatment-emergent Antibodies to Amivantamab[b]
ACP Arm	350 mg on C1D1, 1050 mg (<80 kg) or 1400 mg (≥80 kg) on C1D2, 1400 mg (<80 kg) or 1750 mg (≥80 kg) on C1D8, C1D15, C2D1; 1750 mg (<80 kg) or 2100 mg (≥80 kg) on C3D1 and onwards	143[c]	0 (0.0%)	143 (100.0%)
CP Arm (After Crossover to Amivantamab Monotherapy)	350 mg on C1D1, 1050 mg (<80 kg) or 1400 mg (≥80 kg) on C1D2, 1400 mg (<80 kg) or 1750 mg (≥80 kg) on C1D8, C1D15, C2D1; 1750 mg (<80 kg) or 2100 mg (≥80 kg) on C3D1 and onwards	55	0 (0.0%)	55 (100.0%)

a Participants who had 1 or more evaluable samples obtained after their first amivantamab administration.
b Denominator is number of participants with appropriate samples for antibodies to amivantamab.
c In 1 participant, all post-baseline ADA samples contained drug concentrations greater than the assay drug tolerance limit (>400 µg/mL). This participant was excluded from the ADA descriptive statistics.

EDI1001 試験で本薬の投与を受けた被験者 465 例から免疫原性の評価可能な検体が得られた。ADA の発現状況を表 2.7.2-12 に示す。ADA 陽性と判定された被験者は 3 例であり，1 例は 350 mg，2 例は 1400 mg が投与された被験者であった。ADA 陽性であった被験者の血清中濃度推移は ADA 陰性であった被験者の血清中濃度推移と同様であった（図 2.7.2-19）。

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は，ADA 陽性の被験者数が少なかったため，明確な結論を導くことはできなかった。

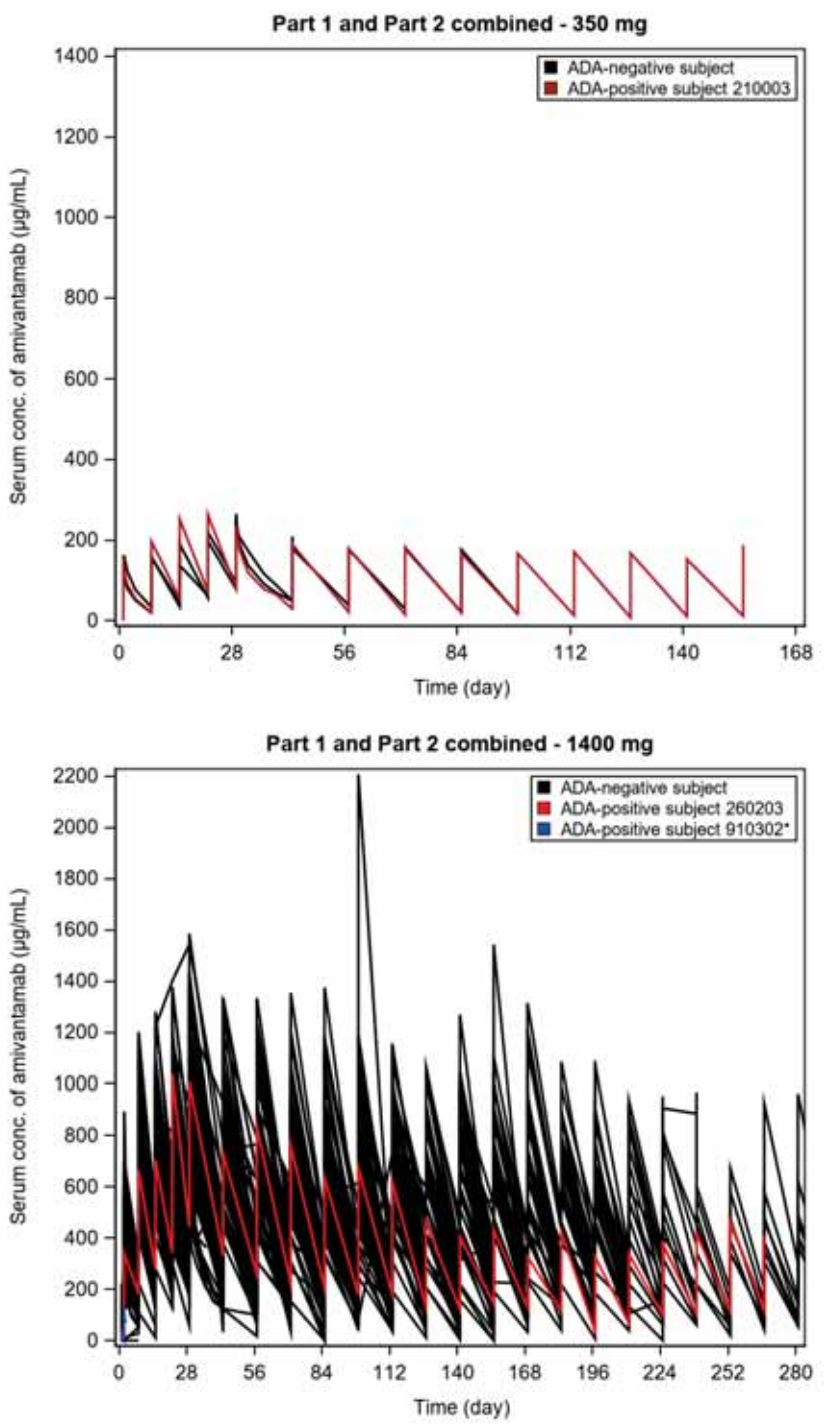
日本人被験者全例で ADA は陰性であった。

表 2.7.2-12 アミバンタマブ静脈内投与後の ADA 発現状況（EDI1001 試験）

Study ID	Amivantamab Doses Tested	Participants with Appropriate Samples[a]	Participants *Positive* for Treatment-emergent Antibodies to Amivantamab[b]	Participants *Negative* for Treatment-emergent Antibodies to Amivantamab[b]
Amivantamab Monotherapy Cohort	140 mg, 350 mg, 700 mg, 1050 mg, 1400 mg, 1750 mg IV infusion	347[c]	3 (0.9%)	344 (99.1%)
Amivantamab with lazertinib cohort	700/1050 mg (<80 kg) or 1050/1400 mg (≥80 kg) IV infusion C1 weekly, C2+ Q2W	100	0 (0.0%)	100 (100.0%)
ACP Cohort	350 mg on C1D1, 1050 mg (<80 kg) or 1400 mg (≥80 kg) on C1D2, 1400 mg (<80 kg) or 1750 mg (≥80 kg) on C1D8, C1D15, C2D1; 1750 mg (<80 kg) or 2100 mg (≥80 kg) on C3D1 and onwards	18	0 (0.0%)	18 (100.0%)

[a] Participants who had 1 or more evaluable samples obtained after their first amivantamab administration.
[b] Denominator is number of participants with appropriate samples for antibodies to amivantamab.
[c] In 25 participants, all post-baseline ADA samples contained drug concentrations greater than the assay drug tolerance limit (>400 µg/mL) and were excluded from the ADA descriptive statistics.

図 2.7.2-19 ADA 陽性及び陰性の被験者における血清中アミバンタマブ濃度推移
（EDI1001 試験）



conc=concentration.
Notes: Actual dose deviates >20% from the scheduled dose (received 403.2 mg instead of 1400 mg) and pharmacokinetic sampling stopped at Cycle 1 Day 3 for ADA-positive Subject 910302. Amivantamab was administered as intravenous infusion once weekly for 4 weeks (Cycle 1) and every 2 weeks thereafter.

[FIGPK09 CD170046] [F_MEAN_CD170046_V02.SAS, output: 01, created: 27SEP2020]

2.7.2.2.3 QTc 評価

NSC3001 試験で本薬と CP を併用投与したときの ECG の測定値の変化について，ACP 群の 151 例中 128 例からデータが得られた。大部分の被験者でベースラインから Cycle 3 Day 1 投与後までの平均変化量は小さく，治験責任医師により臨床的に意味のあるものではないと判断された。ACP 群の 1 例で Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF 値）が 500 ms を超え，ACP 群の 3 例で QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた（M5.3.5.1.1 Section 5.2.4.3）。

EDI1001 試験で本薬と CP を併用したときのベースライン及びベースライン後の ECG 測定値は，それぞれ 20 例及び 15 例から得られた。QTcF 値が 500 ms を超えた被験者はおらず，ベースラインからの変化量 60 ms を超えた被験者もいなかった。2 例（15.4%）では，Cycle 3 Day 1 投与後に QTcF 間隔のベースラインからの変化が 30 ms 超 60 ms 以下であった（M5.3.5.2.3 Section 5.6.3.4）。

EDI1001 試験で本薬の単独投与を受けた全ての被験者を解析対象集団として，用量別の QTcF 値を表 2.7.2-13 に要約した。最高 C_{max} 時点（Cycle 2 Day1，EOI）における QTcF 値が得られた 58 例のうち，QTcF 値が 480 msec 超 500 msec 以下又は 500 msec 超であった被験者はいなかった。最高トラフ濃度（$C_{trough.\ max}$）時点（Cycle 2 Day1，投与前）において QTcF 値が評価された 234 例のうち，1050 mg が投与された 1 例（0.4%）で QTcF 値は 480 msec 超 500 msec 以下であった。ベースラインからの QTcF 値の変化量を用量別に表 2.7.2-14 に要約した。最高 C_{max}（Cycle 2 Day1，EOI）において，被験者 58 例中 1050 mg を投与された被験者 1 例（1.7%）でベースラインからの QTcF 値の変化量が 60 msec 超であった。$C_{trough.\ max}$ 時点（Cycle 2 Day1，投与前）では 234 例中 1400 mg を投与された被験者 1 例（0.4%）でベースラインからの QTcF 値の変化量が 60 msec 超であった。当該被験者は，QTcF 延長を引き起こすことが知られているアジスロマイシンの投与を QTcF 延長が認められた評価時点の前月に受けていた。$C_{trough.\ max}$ では 9 例（3.8%）の被験者において，ベースラインからの変化量が 30 msec 超 60 msec 以下であった。ベースラインからの QTcF 値の変化量が 30 msec 超 60 msec 以下となる割合について，アミバンタマブの用量との明らかな相関は認められなかった。

本薬単独投与時及び CP 併用投与時に臨床的に意味のある 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。

表 2.7.2-13 解析対象集団における補正 QT 間隔の用量別の要約（EDI1001 試験，単独投与）

	140 mg	350 mg	700 mg	1050 mg	1400 mg	1750 mg	RP2D	Total
Analysis set: all treated in monotherapy	3	3	17	221	112	6	258	362
QTcF (msec)								
Baseline								
N	3	3	17	221	112	6	258	362
≤450	3 (100.0%)	3 (100.0%)	17 (100.0%)	202 (91.4%)	109 (97.3%)	5 (83.3%)	237 (91.9%)	339 (93.6%)
>450 to ≤480	0	0	0	17 (7.7%)	3 (2.7%)	1 (16.7%)	19 (7.4%)	21 (5.8%)
>480 to ≤500	0	0	0	2 (0.9%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
>500	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 2 Day 1-start of infusion-predose (Maximum C_{trough})								
N	3	3	10	140	74	4	170	234
≤450	3 (100.0%)	3 (100.0%)	9 (90.0%)	133 (95.0%)	72 (97.3%)	4 (100.0%)	161 (94.7%)	224 (95.7%)
>450 to ≤480	0	0	1 (10.0%)	6 (4.3%)	2 (2.7%)	0	8 (4.7%)	9 (3.8%)
>480 to ≤500	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)
>500	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 2 Day 1-end of infusion-postdose (Maximum C_{max})								
N	0	0	0	33	25	0	39	58
≤450	-	-	-	27 (81.8%)	25 (100.0%)	-	33 (84.6%)	52 (89.7%)
> 450 to ≤480	-	-	-	6 (18.2%)	0	-	6 (15.4%)	6 (10.3%)
>480 to ≤500	-	-	-	0	0	-	0	0
>500	-	-	-	0	0	-	0	0

Note: N is the number of subjects with a nonmissing value for the electrocardiogram parameter at the specified time point.

[TSFECG04-DL.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS\RE_CSR_E20INS\PROD\TSFECG04-DL.SAS] 16SEP2020, 11:15

表 2.7.2-14 解析対象集団における補正 QT 間隔のベースラインからの変化量の用量別の要約（EDI1001 試験，単独投与）

	140 mg	350 mg	700 mg	1050 mg	1400 mg	1750 mg	RP2D	Total
Analysis set: All treated in monotherapy	3	3	17	221	112	6	258	362
QTcF (msec) Cycle 2 Day 1-start of infusion-predose (Maximum C_{trough})								
N	3	3	10	140	74	4	170	234
≤30	3 (100.0%)	3 (100.0%)	9 (90.0%)	134 (95.7%)	71 (95.9%)	4 (100.0%)	162 (95.3%)	224 (95.7%)
>30 to 60	0	0	1 (10.0%)	6 (4.3%)	2 (2.7%)	0	7 (4.1%)	9 (3.8%)
>60	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)	1 (0.4%)
Cycle 2 Day 1-end of infusion-postdose (Maximum C_{max})								
N	0	0	0	33	25	0	39	58
≤30	-	-	-	32 (97.0%)	20 (80.0%)	-	38 (97.4%)	52 (89.7%)
>30 to 60	-	-	-	0	5 (20.0%)	-	0	5 (8.6%)
>60	-	-	-	1 (3.0%)	0	-	1 (2.6%)	1 (1.7%)

Note: N is the number of subjects with a nonmissing change from baseline value for the electrocardiogram parameter at the specified time point.

[TSFECG05-DL.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS\RE_CSR_E20INS\PROD\TSFECG05-DL.SAS] 16SEP2020, 11:15

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 統合解析

NSC3001 試験及び EDI1001 試験で本申請の申請用法・用量である本薬と CP を併用したときのデータを含む母集団薬物動態解析及び E-R 解析結果を 2.7.2.3.1.1 及び 2.7.2.3.1.2 に，EDI1001 試験で本薬を単独投与したときの母集団薬物動態解析及び E-R 解析結果を 2.7.2.3.1.3 及び 2.7.2.3.1.4 に示す。

2.7.2.3.1.1 母集団薬物動態解析（NSC3001 試験及び EDI1001 試験，ACP 併用及び単独投与）［M5.3.3.5.3］

EDI1001 試験で本薬の単独投与を受けた 413 例，ACP の投与を受けた 20 例，NSC3001 試験で ACP 群に組み入れられた 151 例及びクロスオーバー後に本薬の単独投与を受けた 55 例，計 639 例の EGFR 変異型 NSCLC 患者から得られた 16321 測定時点の血清中アミバンタマブ濃度を用いて母集団 PK 解析を行った。線形消失過程及びミカエリス・メンテン型の非線形消失過程を有する 2 コンパートメントモデルで血清中アミバンタマブ濃度が記述され，CL，V_1，Q，V_2，V_{max} 及び K_m がモデルパラメータとして最終モデルに含まれた。最終モデルには，CL 及び V_1 に対する共変量として体重，CL に対する共変量として性別，アルブミン，及び年齢，V_1 に対する共変量

として性別，V_2に対する共変量として体重が含まれた。人種及び化学療法との併用（CPとの併用あり又はなし）を含むその他の共変量を評価したが，有意な影響は認められなかった。

最終母集団PKモデルのパラメータ推定値を表2.7.2-15に示す。

表2.7.2-15 最終母集団PKモデルのパラメータ推定値

Parameters	Estimate	Standard Error	RSE%	IIV/Residual (CV%)[a]	Shrinkage (%)
CL (L/h)	0.00956	0.000246	2.58	-	-
V_1 (L)	2.51	0.0361	1.44	-	-
V_2 (L)	2.25	0.0752	3.34	-	-
Q (L/h)	0.125	0.0147	11.7	-	-
V_{max} (mg/h)	0.596	0.0635	10.7	-	-
K_m (μg/mL)	3.71	1.61	43.3	-	-
Weight on CL (unitless)	0.531	0.0577	10.9	-	-
Weight on V_1 and V_2 (unitless)	0.468	0.0467	9.98	-	-
Sex Male on CL (unitless)	0.236	0.0328	13.9	-	-
Sex Male on V_1 (unitless)	0.150	0.0261	17.4	-	-
Age on CL (unitless)	-0.241	0.0555	23.0	-	-
Albumin on CL (unitless)	-0.489	0.115	23.5	-	-
IIV CL	0.0718	0.0073	10.2	27.3	7.4
IIV V_1	0.0463	0.00772	16.7	21.8	11.4
IIV V_2	0.258	0.0477	18.5	54.3	20.8
Residual	0.0542	0.00235	4.33	23.6	4.5

a Estimates in relative percentage scale for IIV and residual error, calculated as 100×sqrt(exp(var)-1), where var represents the variance estimate for log-normally distributed random effects and residual error as returned by NONMEM.

$CL\ (L/hr)=0.00956\times(\text{weight in kg}/60)^{0.531}\times(1+0.236\ \text{if male})\times(\text{Age in years}/63)^{-0.241}\times(\text{Albumin in g/L}/40)^{-0.489}$

$V_1\ (L)=2.51\times(\text{weight in kg}/60)^{0.468}\times(1+0.150\ \text{if male})$

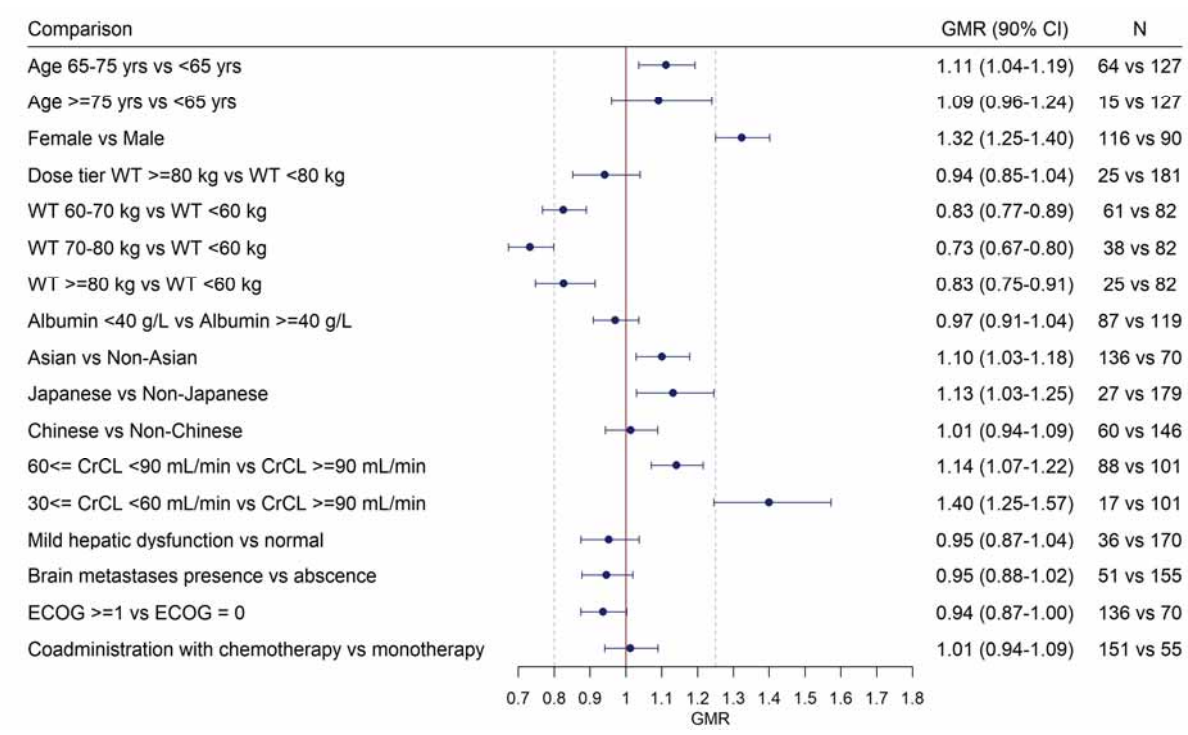
$V_2\ (L)=2.25\times(\text{weight in kg}/60)^{0.468}$

解析対象集団のうち，NSC3001試験の患者（206例）の個々のパラメータ推定値より算出した総分布容積（V_1+V_2），CL及び終末相半減期の幾何平均値（CV%）は，それぞれ5.12 L（27.8%），0.266 L/day（30.4%）及び13.7日（31.9%）であった（M5.3.3.5.3 Appendix Table 23）。

アミバンタマブの定常状態における曝露パラメータ（$AUC_{3weeks,ss}$及び$C_{eoi,ss}$）を，被験者がRP2ChDの投与を受けたと仮定して，NSC3001試験のPK解析対象集団の個々の被検者の事後PKパラメータ推定値に基づきシミュレーションし，フォレストプロットを用いてサブグループごとのGMR及びその90% CIを比較した（図 2.7.2-20，M5.3.3.5.3 Figure 10）。

$AUC_{3weeks,ss}$のGMRは，60～70 kg及び70～80 kgの体重グループで60 kg未満の体重グループと比較してそれぞれ17%及び27%低く，女性のほうが男性より32%高く（男性は女性よりも24%低く），年齢別の部分集団（65歳未満，65歳以上75歳未満，75歳以上）の曝露量は同程度であり（差は15%未満），人種の部分集団（アジア人対非アジア人，日本人対非日本人，中国人対非中国人，アフリカ系アメリカ人対非アフリカ系アメリカ人）の曝露量は同程度であった。肝機能の部分集団（米国国立がん研究所のOrgan Dysfunction Working Groupの基準に基づく，正常対軽度の機能障害）の曝露量は同程度であった。中等度腎機能障害（クレアチニンクリアランス30～60 mL/min）のグループは，腎機能正常（クレアチニンクリアランス90 mL/min以上）のグループよりも$AUC_{3weeks,ss}$が40%高かったが，中等度腎機能障害のグループの被験者数は17例と少なく，女性被験者の割合が高かったこと（76.5%，正常腎機能のグループでは51.5%）による影響が示唆された。その他の因子（脳転移あり又はなし，ECOG，CPの併用有無）について，推定GMR及び90%CIの限界値は80～125%の範囲を超えなかった。$C_{eoi,ss}$の傾向は$AUC_{3weeks,ss}$と同様であった（M5.3.3.5.3 Figure 10）。

図 2.7.2-20 RP2ChD投与後のAUC推定値のフォレストプロット



Filled circle+line represent GMR (+90% CI); vertical dashed lines represent 80% (left) and 125% (right).
Posthoc PK parameters of the PK population of the Study NSC3001 were used in the simulations (N=206). In each subgroup comparison, only participants with non-missing covariate values were included.

2.7.2.3.1.2 E-R 解析（NSC3001 試験，ACP 併用）［M5.3.3.5.3］

NSC3001 試験で ACP 群に組み入れられた 151 例から得た個々の被検者の事後 PK パラメータ，有効性，安全性のデータを用いて E-R 解析を実施した。有効性の E-R 解析には BICR が評価した主要評価項目の PFS，安全性の E-R 解析にはアミバンタマブの投与と関連のある主な有害事象を用いた。有効性及び安全性に関する E-R 解析における被験者の人口統計学的特性を表 2.7.2-16 に示す。

表 2.7.2-16 E-R 解析における被験者の人口統計学的特性（NSC3001 試験，ACP 併用）

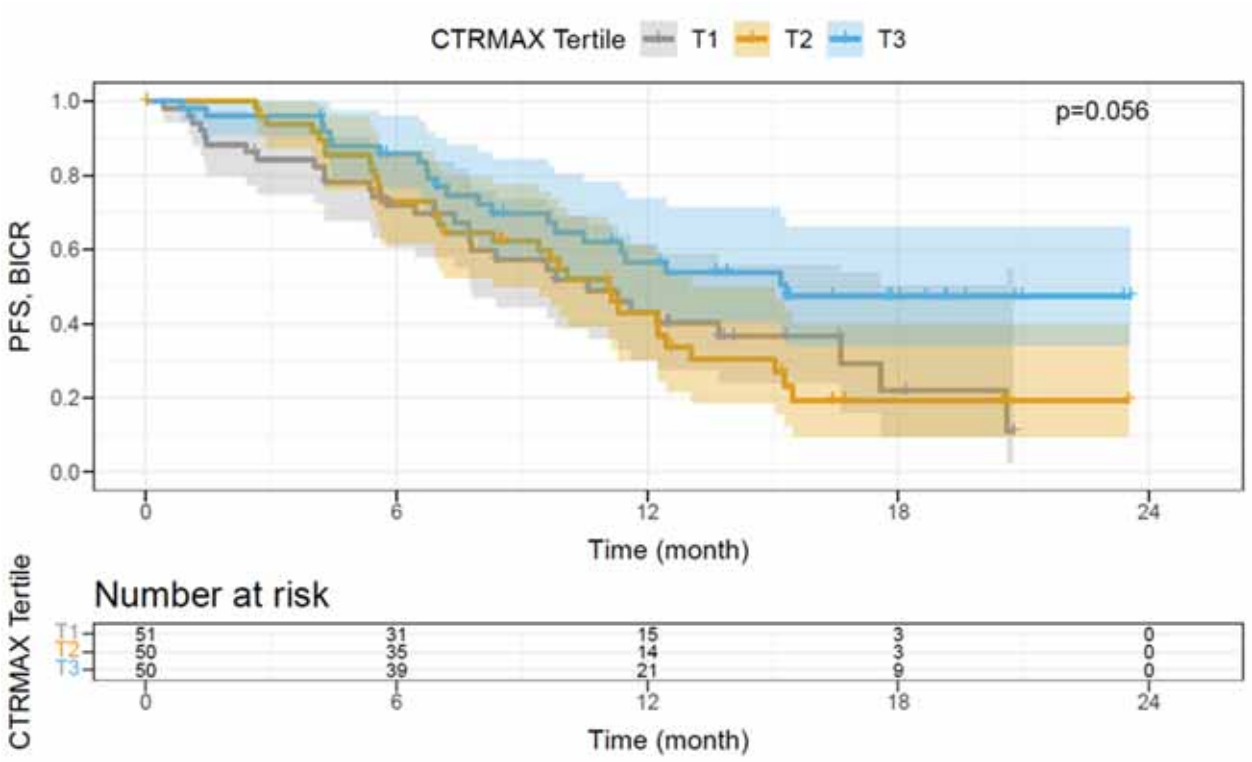
Covariate	Overall (N=151)
Sex	
Male	67 (44.4%)
Female	84 (55.6%)
Age (years)	
Median (Min, Max)	61 (27, 86)
Weight (kg)	
Median (Min, Max)	61.4 (39.0, 126.8)
Body Surface Area (m^2)	
Median (Min, Max)	1.7 (1.3, 2.6)
Body Mass Index (kg/m^2)	
Median (Min, Max)	23.4 (16.0, 38.8)
Race	
White	48 (31.8%)
Black or African American	2 (1.3%)
Asian	96 (63.6%)
Other	5 (3.3%)
Japanese	
Japanese	19 (12.6%)
Non-Japanese	132 (87.4%)
Chinese	
Chinese	39 (25.8%)
Non-Chinese	112 (74.2%)
Albumin (g/L)	
Median (Min, Max)	41.0 (25.0, 52.8)
ECOG Baseline	
0	54 (35.8%)
1	97 (64.2%)
Brain Metastases at Baseline	
Yes	34 (22.5%)
No	117 (77.5%)
Initial Cancer Stage	
Grade 0-III	19 (12.6%)
Grade IV	132 (87.4%)

(1) 有効性

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，曝露量の三分位間で BICR 判定による PFS に有意な差はなかった。ログランク検定で最小の p 値を示した曝露量指標は $C_{trough,max}$ であった（$p=0.056$）。$C_{trough,max}$ に基づく曝露量三分位別の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.2-21 に示す。$C_{trough,max}$ の三分位のうち最も高い区分（T3）の被験者の PFS は，第 2，第 1 三分位の被験者（T2，T1）の PFS よりもわずかに高かった。被験者数が少ないこと，CI の大部分が重複していること，及び曝露量区分ごとの性比に偏りがあること（T1，T2，T3 の女性被験者それぞれ 41%，42%，84%）を考慮する

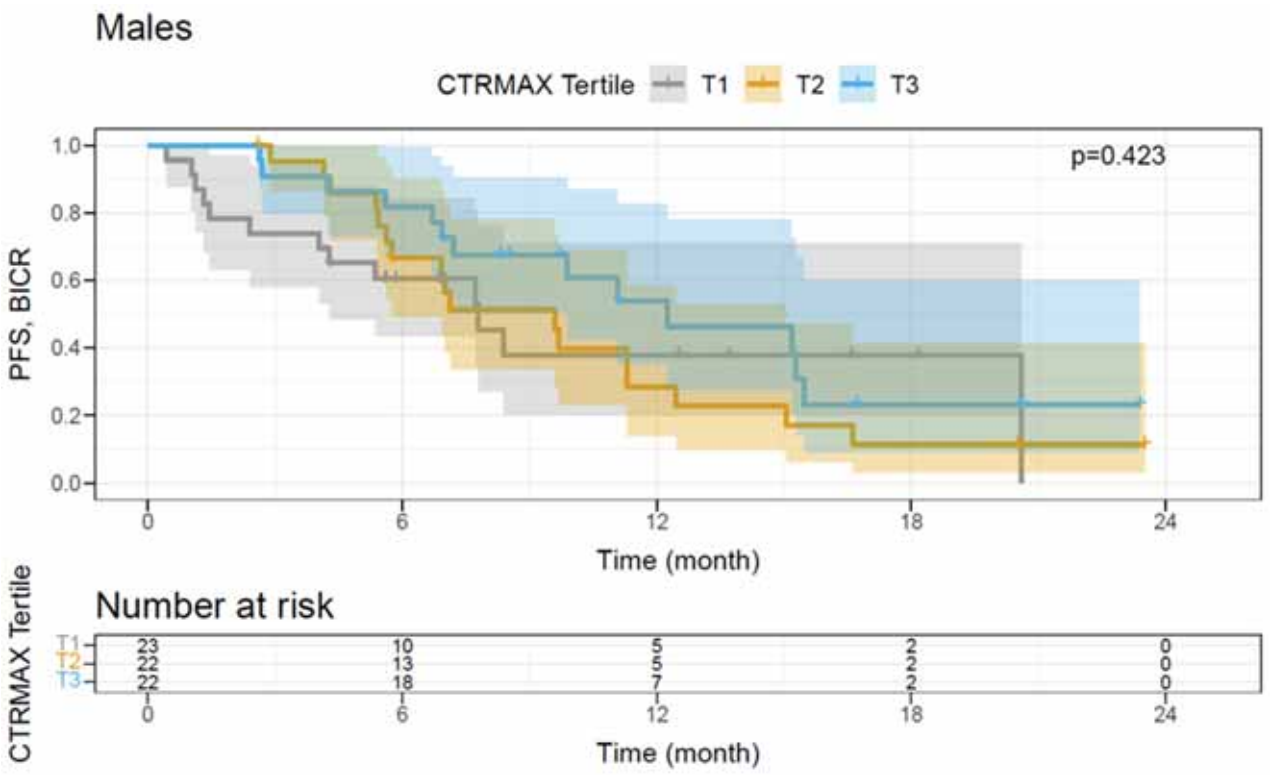
と，結果の解釈には注意が必要である。性別及び脳転移を含む交絡因子を変数として含めた多変量 Cox 比例ハザードモデルで検討すると，$C_{trough,max}$ の BICR 判定による PFS への影響は有意ではなく，E-R 関係は平坦であると考えられた（M5.3.3.5.3 Table 18）。また，男性のみを対象に E-R 関係を検討したところ $C_{trough,max}$ と BICR 判定による PFS に関連はみられなかった（図 2.7.2-22）。

図 2.7.2-21 $C_{trough,\ max}$ に基づく曝露量三分位別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（NSC3001 試験，ACP 併用）



CTRMAX=$C_{trough,max}$.
Symbols (+ sign) indicate censor times. Downward stairsteps indicate event times.
Shaded regions indicate 95% CIs. p-Value based on log-rank test.

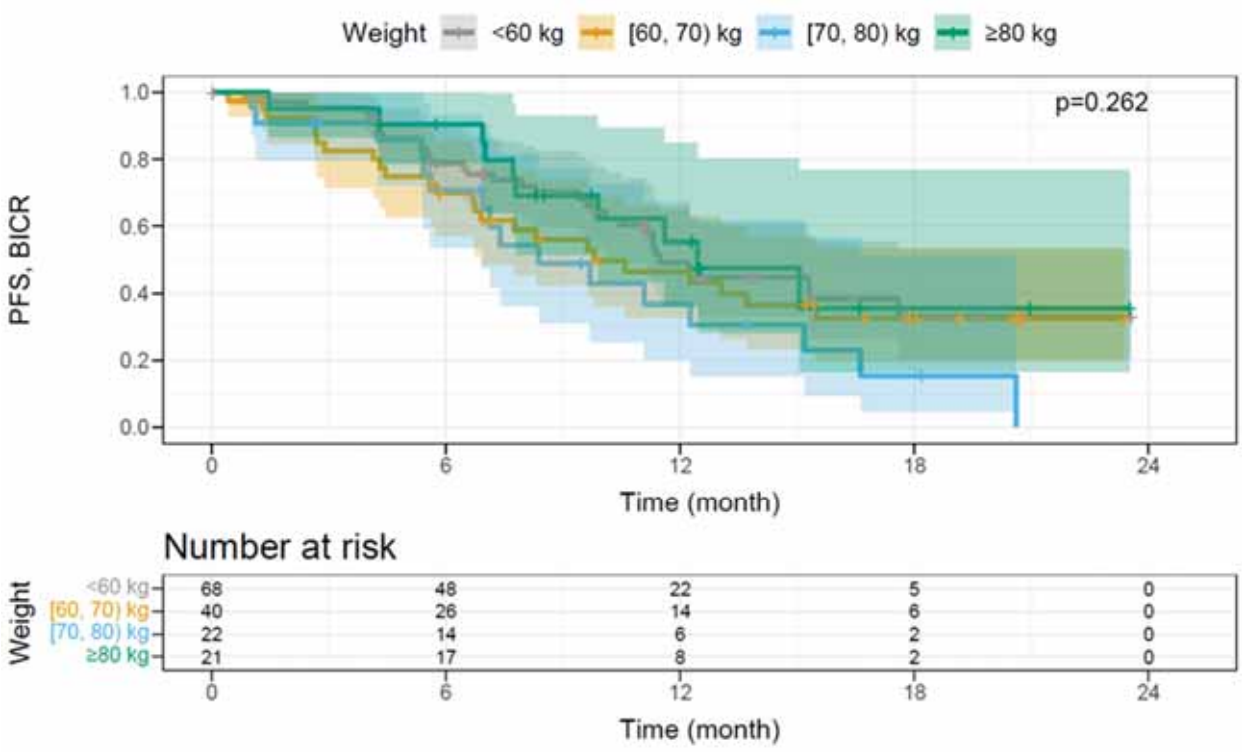
図 2.7.2-22 $C_{trough,\ max}$ に基づく曝露量三分位別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（NSC3001 試験，ACP 併用，男性被験者）



CTRMAX=$C_{trough,max}$
Symbols (+ sign) indicate censor times. Downward stairsteps indicate event times.
Shaded regions indicate 95% CIs. p-Value based on log-rank test.

体重サブグループ別の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.2-23 に示す。60～70 kg 及び 70～80 kg の体重サブグループでは，PFS は 60 kg 未満の体重サブグループと同程度であり，70～80 kg の体重サブグループで認められた曝露量の低下は臨床的に意味のあるものではないことが示唆された。

図 2.7.2-23 体重区分別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（NSC3001 試験，ACP 併用）



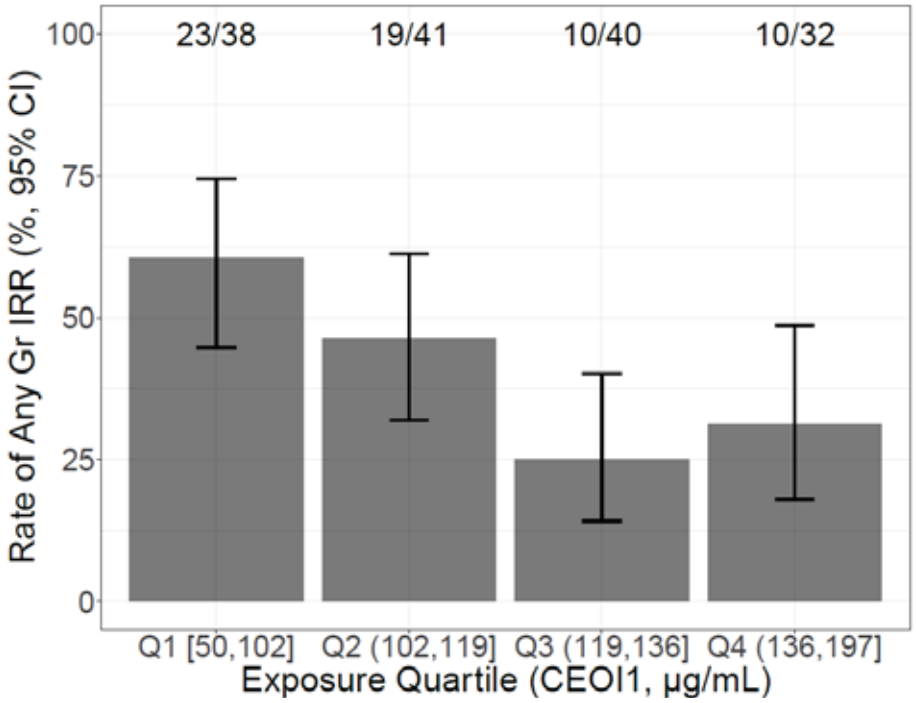
Symbols (+ sign) indicate censor times. Downward stairsteps indicate event times.
Shaded regions indicate 95% CIs. p-Value based on log-rank test.

(2) 安全性

グレードを問わない IRR について，$C_{eoi,\ 1\ st}$ との負の相関がみられた（図 2.7.2-24）。これは IRR を発現した被験者における投与中断により，EOI 濃度が低下したためと考えられる。グレード 3 以上の IRR が認められたのは 1 例のみであったため，E-R 解析は実施しなかった。

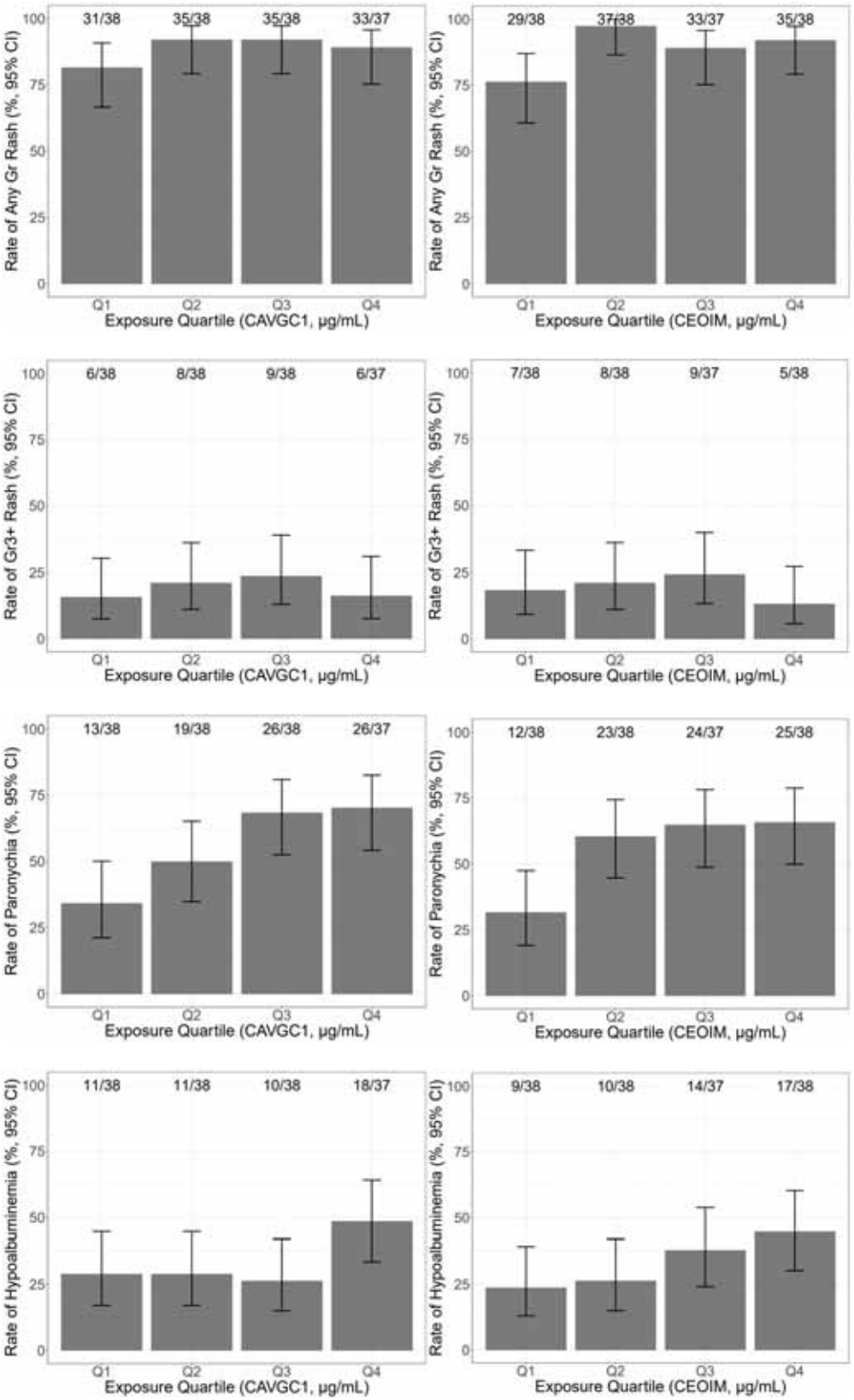
グレードを問わない発疹，爪囲炎，低アルブミン血症及び便秘について，第 4 四分位群の被験者と第 1 四分位群の被験者での発現割合の比較，並びに全体の傾向に基づき，$C_{avg,1st\ cycle}$ 及び $C_{eoi,max}$ との関連がみられた。$C_{avg,1st\ cycle}$ 及び $C_{eoi,max}$ と悪心の発現割合との間に明らかな E-R 関係は認められなかった（図 2.7.2-25）。

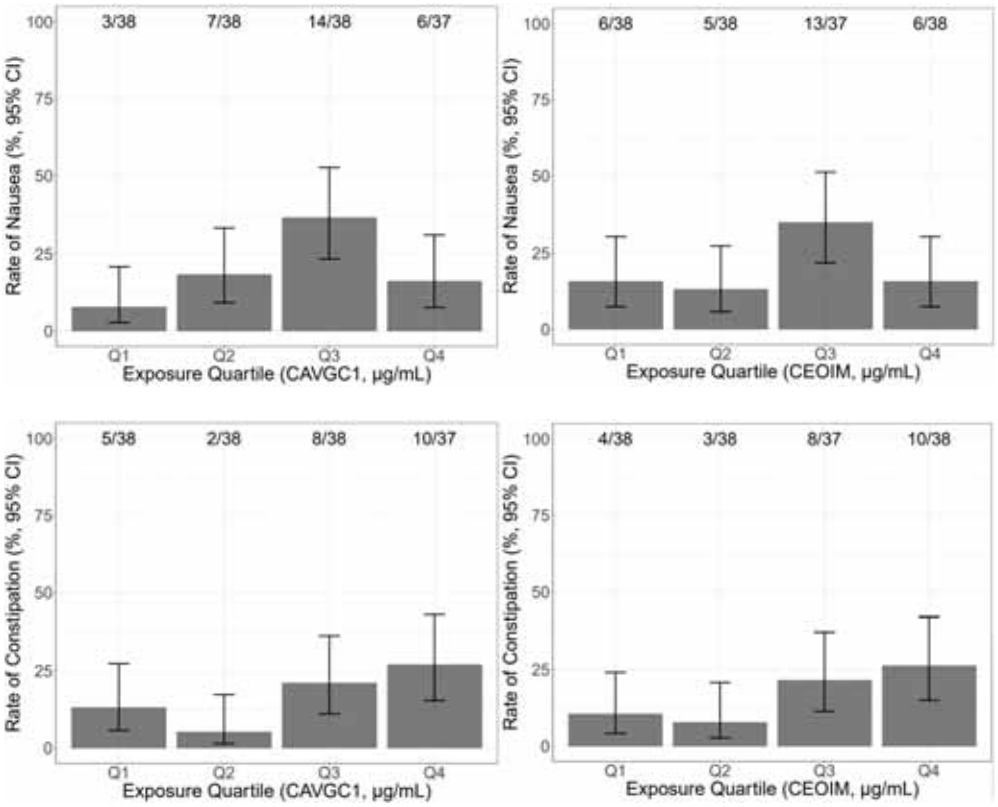
図 2.7.2-24 曝露量四分位別の IRR 発現割合（NSC3001 試験，ACP 併用）



Each bar represents the event rate per exposure quartile. The error bars represent the 95% CI for the event rate, calculated by the Wilson method. The numbers above the bars represent the number of participants with event over the total number of participants in the exposure quartile. A square bracket indicates the exposure is included in the quartile and a round bracket indicates the exposure is not included in the quartile.

図 2.7.2-25 曝露量四分位別の発疹，爪囲炎，低アルブミン血症，悪心，便秘の発現割合
（NSC3001 試験，ACP 併用）





Each bar represents the event rate per exposure quartile. The error bars represent the 95% CI for the event rate, calculated by the Wilson method. The numbers above the bars represent the number of participants with event over the total number of participants in the exposure quartile. For CAVGC1, Q1=[21,272], Q2=(272,337], Q3=(337,409], and Q4=(409,641] (units=µg/mL). For CEOIM, Q1=[77,729], Q2=(729,861], Q3=(861,980], Q4=(981,1.556] (units=µg/mL). A square bracket indicates the exposure is included in the quartile and a round bracket indicates the exposure is not included in the quartile.

(3) 結論

有効性について，3 つの曝露量指標（$C_{trough,\ 1st}$，$C_{trough,\ max}$，$C_{avg,\ 1st\ cycle}$）を用いて，$p<0.05$ 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。

安全性について，$C_{eoi,\ 1\ st}$ 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。

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。安全性の E-R 関係は本薬単独投与でみられた傾向と同様であった。

2.7.2.3.1.3 母集団薬物動態解析（EDI1001 試験，単独投与）［M5.3.3.5.1］

進行性 NSCLC 患者にアミバンタマブを静脈内投与したときのアミバンタマブの PK の特性を明らかにするため，母集団 PK モデルを構築し，アミバンタマブの PK に対する共変量の影響を評価した。

(1) データと方法

母集団 PK 解析は，EDI1001 試験において，単剤療法としてアミバンタマブの静脈内投与を受けた進行性 NSCLC 患者 362 例から採取した血清中濃度試料 8,756 検体のデータに基づいて行った（2020 年 3 月 31 日カットオフデータ）。母集団 PK 解析において日本人部分集団は 25 例（6.9%）含まれた。

EDI1001 試験に組み入れられた以下の 4 つの被験者群のデータを母集団 PK 解析に用いた。

・E 20：RP2D を投与した EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC 患者
・E 20-NR：RP2D 以外の用量を投与した EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC 患者
・E 20-others：E 20 群及び E20-NR 群の両方から除外された EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC 患者（有効性評価不能）
・E 20 以外：EGFR Exon 20 挿入変異を有しない NSCLC 患者

非線形混合効果モデリングソフトウェア NONMEM®（ICON plc，Version 7.3）を用い相互作用推定を用いた一次条件付き推定法によりパラメータ推定を行った。探索的解析の結果に基づき，いくつかの構造 PK モデルを検討し，アミバンタマブの PK を記述した。ベースモデル構築の際には，1 及び 2 コンパートメント線形モデルを検討した後，線形及び非線形（ミカエリス・メンテン）CL 機構を有する 2 コンパートメントモデルを検討した。

母集団 PK モデルパラメータに対する共変量候補として，年齢，性別，人種，体重，血清アルブミン，クレアチニンクリアランス（CRCL），肝機能障害，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）及び化学療法歴について，ベースライン値を用いて検討した。日本人と非日本人の比較（被験者の 6.9%が日本人），並びにベースライン時の可溶性 EGFR 及び MET については，共変量検索には含めなかった。変数増加法に基づく検討で objective function value（OFV）を有意（$p<0.01$）に改善させた共変量候補を全て含めたフルモデルを構築した後，変数減少法による検討で OFV の有意（$p<0.001$）な増加をもたらさなかった共変量候補を削除し，最終母集団 PK モデルとした。

(2) パラメータ推定

静脈内投与後のアミバンタマブの PK は，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。CL 及び中央コンパートメントの分布容積（V1）に対して，標準アロメトリー係数（CL は 0.75，V1 は 1）を用いて体重を共変量として組み込んだ。共変量検索で検討したその他の被験者背景（年齢，性別，人種，CRCL，肝機能障害，アルブミン，ECOG 及び化学療法歴）のうち，性別は CL に対して有意な共変量であったが（CL は男性の方が女性より 24%高かった），その他に統計学的に有意な共変量はなかった。

最終母集団 PK モデルのパラメータを表 2.7.2-17 に示す。全てのパラメータ推定値の相対標準誤差（RSE）は 50%未満であった。残差プロットはほぼゼロ中心であり，低濃度では過剰予測の傾向がわずかにみられたことを除き，集団レベルでも個体レベルでも系統的なバイアスは示さなかった。低濃度で過剰予測の傾向がわずかにみられたことは，最低用量（140 mg）で認められた非線形の PK プロファイルによるものと考えられた。アミバンタマブは 350～1750 mg の用量範囲で線形の PK を示した。最終モデルで推定された個体間変動変量効果は，ほぼゼロ中心で正規

分布しており，変量効果の間に相関はみられなかった（相関係数の絶対値は＜30%）。変量効果を検討した共変量に対してプロットしたところ，両者に関連は認められなかった。母集団 PK 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（M5.3.3.5.1 Table14）。

Visual predictive check プロットに基づくと，最終母集団 PK モデルは，データの中心傾向及び変動を適切に捉えていた。

表 2.7.2-17 最終母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値（EDI1001 試験，単独投与）

Parameter	Estimate	Standard Error	RSE%	Estimate (%)[a]	Shrinkage (%)[b]
CL (L/h)[c]	0.012	0.000	2	-	-
V1 (L)[c]	2.410	0.051	2	-	-
Q (L/h)[c]	0.300	0.023	8	-	-
V2 (L)[c]	2.330	0.092	4	-	-
Weight on CL (unitless)[d]	0.75 (fixed)	-	-	-	-
Weight on V1 (unitless)[e]	1 (fixed)	-	-	-	-
Sex on CL (unitless)[d]	0.237	0.050	21	-	-
IIV CL	0.098	0.009	9	32	8
IIV V1	0.054	0.006	12	24	17
IIV V2	0.313	0.038	12	61	20
Residual error	0.082	0.001	2	29	-

Q=intercompartmental clearance; V2=volume of distribution in the peripheral compartment.
IIV CL, IIV V1, IIV V2=random effects related to interindividual variability.

[a] Estimates in relative percentage scale for IIV and residual error, calculated as 100×sqrt(exp(var)-1), where var represents the variance estimate for log-normally distributed random effects and residual error as returned by NONMEM.

[b] Subjects who did not have observations and hence had estimated random effects (ETA's) equal to 0 were removed from shrinkage calculation.

[c] Typical parameter values.

[d] Weight and sex effects on the typical value of CL were modeled as follows: $TVCL=\theta_{CL}\times(WT/WT_{med})^{\theta wt,CL}\times(1+\theta_{sex}\times sex)$, where TV stands for "typical value," θ_{CL} is the clearance value in a typical subject with weight (WT) equal to WT_{med}, $\theta_{wt,CL}$ is the allometric coefficient for clearance (fixed to 0.75), *sex* is an indicator variable for female (*sex*=0; reference category) or male (*sex*=1) subjects, and θ_{sex} is the multiplicative term for male sex effect on TVCL.

[e] Weight effect on the typical value of V1 was modeled as follows: $TVV1=\theta_{V1}\times(WT/WT_{med})^{\theta wt,V1}$, where TV stands for "typical value", θ_{V1} is the central volume of distribution value in a typical subject with weight (WT) equal to WT_{med}, and $\theta_{wt,V1}$ is the allometric coefficient for the central volume of distribution (fixed to 1).

(3) 共変量解析

母集団 PK パラメータの個別推定値に基づき，RP2D を投与した際の，定常状態における曝露量パラメータ［定常状態の投与間隔における血清中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}14\ days,ss}$）及び定常状態における EOI 濃度（$C_{eoi,ss}$）］を予測した。共変量として体重，年齢，性別，人種，CRCL，肝機能障害，アルブミン，ECOG 及び化学療法歴について，部分集団における定常状態の曝露量パラメータの比較を，フォレストプロットを用いて実施した（図 2.7.2-26，図 2.7.2-27）。連続変数の共変量については，体重を除いて被験者全体の中央値で区分した。体重は 80 kg で区分した。$AUC_{0\text{-}14\ days,ss}$（図 2.7.2-26）及び $C_{eoi,ss}$（図 2.7.2-27）のフォレストプロットでは，$AUC_{0\text{-}14\ days,ss}$ の性別比較を除き，推定幾何平均比（GMR）信頼区間（CI）の限界値が完全に 80～125%の範囲を外れることはなかった（$AUC_{0\text{-}14\ days,ss}$ の性別比較：GMR：1.34，90% CI：1.26,

1.42）。性別は CL に対する有意な共変量であったことからも，これは予測されたものであった。以上より，性別を除く全ての共変量について，他の共変量の影響を調整した場合，アミバンタマブの曝露量は部分集団間で類似していることが確認された。

1） 体重

標準アロメトリー係数（CL は 0.75，V1 は 1）を用いて CL 及び分布容積の共変量として体重を含めた。すなわち具体的には，体重が 50%増加したとき（例：60 kg から 90 kg），CL が 36%増加，V1 は 50%増加するとして記述された。

2） 性別

性別は CL に対する有意な共変量であった。CL は女性よりも男性で 24%高かった。個々の母集団 PK 解析から得られた $AUC_{0\text{-}14\ days,ss}$ の推定値に基づくと，$AUC_{0\text{-}14\ days,ss}$ は男性よりも女性の方が 34%高かった。しかしながら，EDI1001 試験の臨床的有効性解析から，男女の奏功率（ORR）は同程度であり，有効性解析対象集団全体の ORR と一致することが示唆された（男性 39.4%，女性 33.3%）。全体的な treatment-emergent adverse event （TEAE）プロファイルは男女で概して同様であった。

3） 年齢

母集団 PK 解析では，年齢は統計学的に有意な共変量として検出されなかった。

4） 人種

母集団 PK 解析では，人種は統計学的に有意な共変量として検出されなかった。

5） 肝機能

母集団 PK 解析では，軽度の肝機能障害（［総ビリルビンが基準値上限（ULN）以下かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが ULN 超］又は［総ビリルビン＞ULN~≤1.5×ULN］，37 例）によるアミバンタマブの PK に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。

6） 腎機能

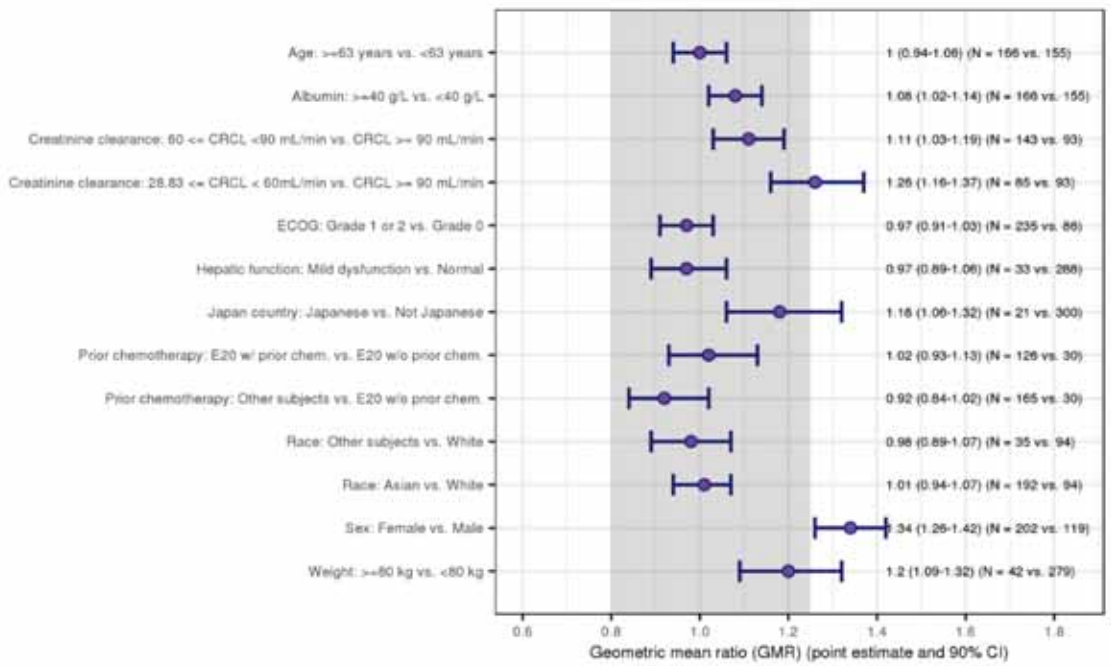
母集団 PK 解析では，CRCL を指標にした腎機能障害は統計学的に有意な共変量として検出されなかった。

7） その他の共変量

母集団 PK 解析では，ベースラインの ECOG，ベースラインのアルブミン及び化学療法歴は有意な共変量として検出されなかった。ADA が認められたのは 3 例と被験者数が少なかったため，ADA によるアミバンタマブの PK に対する影響は評価しなかった。約 11～22%の被験者でベースラインの可溶性 EGFR 及び MET の値が得られていないため，母集団 PK 解析では，可溶性

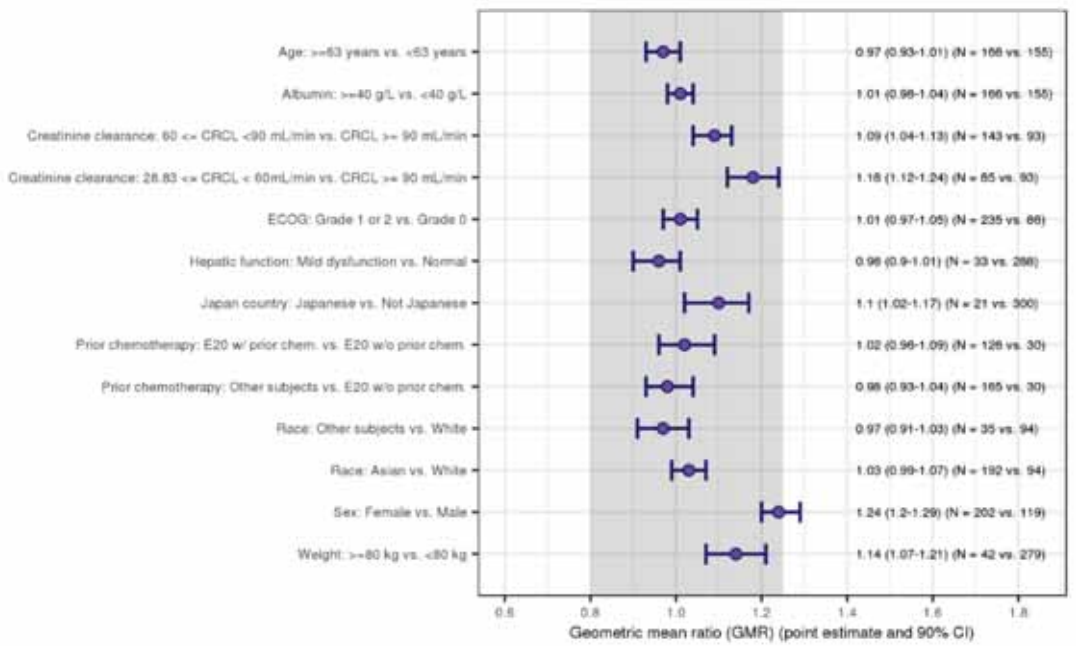
EGFR 及び MET を共変量解析に含めなかった。

図 2.7.2-26 RP2D レジメンに基づく $AUC_{0\text{-}14\ days,ss}$ のフォレストプロット（EDI1001 試験，単独投与）



chem=chemotherapy; E20=exon 20 insertion mutation.
Note: RP2D regimen: 1050 mg for subjects <80 kg body weight (at baseline) or 1400 mg for subjects ≥80 kg body weight (at baseline), administered as an intravenous infusion once weekly for 4 weeks, then every 2 weeks thereafter.

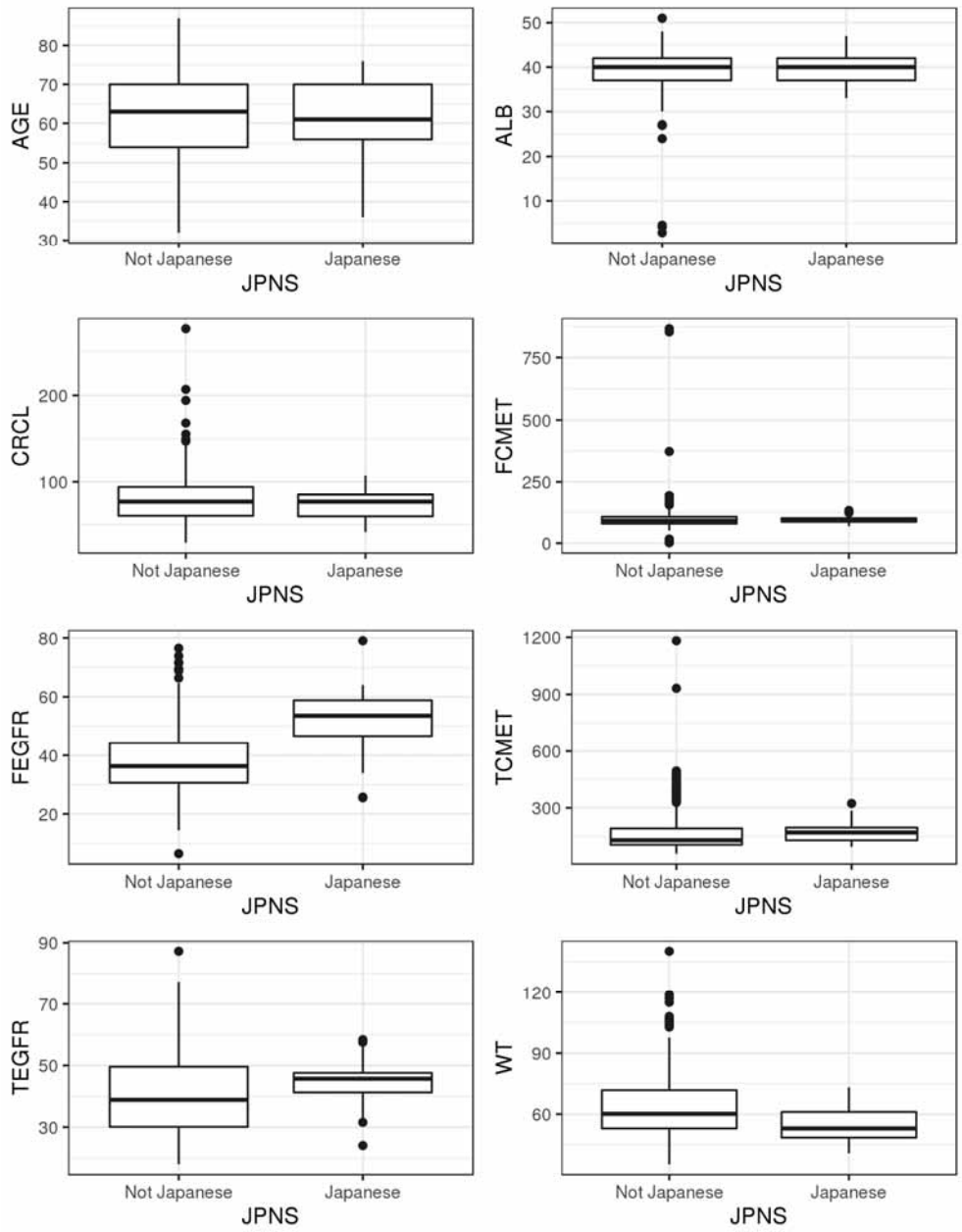
図 2.7.2-27 RP2D レジメンに基づく $C_{eoi,ss}$ のフォレストプロット（EDI1001 試験，単独投与）



chem=chemotherapy; E20=exon 20 insertion mutation.
Note: RP2D regimen: 1050 mg for subjects <80 kg body weight (at baseline) or 1400 mg for subjects ≥80 kg body weight (at baseline), administered as an intravenous infusion once weekly for 4 weeks, then every 2 weeks thereafter.

母集団 PK 解析において検討した共変量候補のベースライン値を，日本人と非日本人の別に集計した結果を図 2.7.2-28 に示す。日本人では非日本人よりも体重が低い傾向がみられた。なお，日本人で遊離可溶性 EGFR の値が高い傾向も示唆されたが，遊離可溶性 EGFR は血清中アミバンタマブ濃度に影響を与えなかったことから（M5.3.3.5.1 Figure 38），遊離可溶性 EGFR の違いによる血清中アミバンタマブ濃度の差は生じないと考えられた。年齢，血清アルブミン，CRCL は日本人と非日本人で同程度であった。

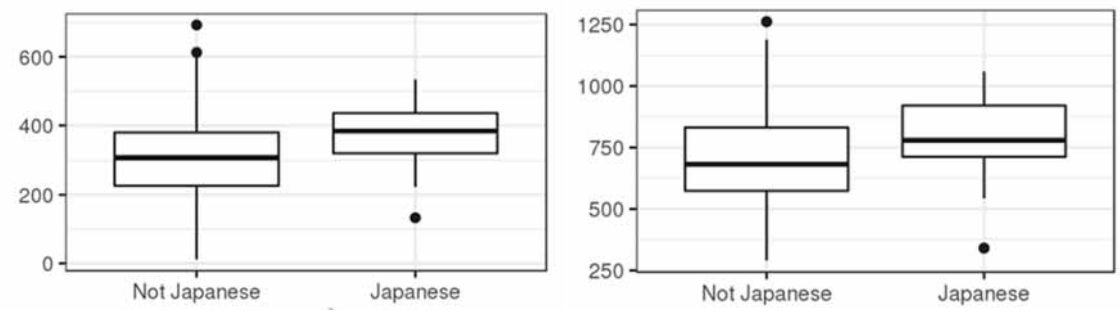
図 2.7.2-28 共変量候補として検討した因子のベースライン値（EDI1001 試験，単独投与，日本人と非日本人）



箱の上限と下限はそれぞれ四分位範囲の Q3 と Q1 を，箱中央の線は中央値を，点は外れ値を示す。四分位範囲の 1.5 倍をひげの長さの上下限とした。
ALB=albumin; FCMET=free soluble MET; FEGFR=free soluble EGFR; JPNS=NONMEM variable name for Japan country; TCMET=total soluble MET; TEGFR=total soluble EGFR; WT=weight

母集団 PK パラメータの個別推定値を用いて血清中アミバンタマブ濃度をシミュレーションし，日本人と非日本人の別に集計した結果を図 2.7.2-29 に示す。日本人被験者の方が非日本人被験者よりも濃度値がわずかに高い傾向が認められたが，日本人の濃度値は非日本人の濃度値の範囲に含まれた。

図 2.7.2-29 日本人と非日本人の血清中アミバンタマブ濃度の推定値［Cycle 2 Day 1 の Predose（左）及び Postdose（右）］（EDI1001 試験，単独投与）



縦軸：用量補正した血清中アミバンタマブ濃度の推定値（1050 mg 投与時に換算，μg/mL）
箱の上限と下限はそれぞれ四分位範囲の Q3 と Q1 を，箱中央の線は中央値を，点は外れ値を示す。四分位範囲の 1.5 倍をひげの長さの上下限とした。
1050 mg 投与時に換算した曝露量を用いた。

以上，日本人では非日本人より血清中アミバンタマブ濃度がわずかに高い傾向がみられたが，日本人では非日本人より体重が低く，体重の差に起因して濃度値の違いがみられたものと考えられた。

(4) 2021 年 2 月 26 日の PK カットオフデータを用いたアップデート［M5.3.3.5.2］

EDI1001 試験において，単剤療法としてアミバンタマブの静脈内投与を受けた進行性 NSCLC 患者 439 例から採取した血清中濃度試料 13440 検体のデータ（2020 年 3 月 31 日カットオフデータ）に最終母集団 PK モデルを適用し，モデルパラメータを再推定した。アップデートした母集団 PK パラメータの推定値を付録に示す（表 2.7.2-付録-1）。全てのパラメータ推定値の RSE は 50%未満であり，最終モデル（2.7.2.3.1.3(2)）と一貫した結果が示された。なお，アップデートしたモデルでは，体重が CL 及び V1 に及ぼす影響を固定せず，それぞれ 0.457 及び 0.638 と推定された。

2.7.2.3.1.4　E-R 解析（EDI1001 試験，単独投与）［M5.3.3.5.2］

母集団 PK 解析により推定した曝露量の指標を用いて E-R 解析を実施した。本解析の目的はアミバンタマブの曝露量と有効性及び安全性の関係を探索し，RP2D の妥当性を検討することであった。

E-R 解析には 2021 年 3 月 30 日のクリニカルカットオフデータを用いた。曝露量の指標として 2021 年 2 月 26 日の PK カットオフデータを用いてアップデートした母集団 PK パラメータを用いた（2.7.2.3.1.3(4)）。

データ及び方法

RP2D を投与された被験者（以下，RP2D 集団）（n=150）だけでなく，RP2D 以外を投与された被験者（以下，non-RP2D 集団）（n=41）のデータも含めた。RP2D 以外の投与レジメンは，体重 80 kg 以上の被験者に対して 1050 mg を投与した場合（n=3），体重 80 kg 未満の被験者に対して 1400 mg を投与した場合（n=35），並びに 1750 mg を投与した場合（n=3）であった。

曝露量の指標として，実際の用量を用いて予測した個々の曝露量を用いた。

- 1 日目の初回投与後の EOI 濃度（$C_{eoi,1st}$）及び初回投与後のトラフ濃度（$C_{trough.\ 1st}$）
- 個々の被験者における最高 EOI 濃度（$C_{eoi.max}$）及び $C_{trough.max}$

有効性に関する E-R 解析では，Exon 20 挿入変異を有する被験者でアミバンタマブの投与を受け，アミバンタマブの PK，曝露量と有効性の主要評価項目である ORR（治験責任医師判定）及びその他の探索的な有効性評価項目［臨床的有用率（CBR），奏効期間（DOR），無増悪生存期間（PFS）］が評価可能であった被験者を対象とした（n=191）。ORR と CBR は二値変数としてプロット及びロジスティック回帰により評価した。Time-to-event 変数（DOR 及び PFS）については，データを曝露量で層別化し，Kaplan-Meier プロットにより評価した。

安全性に関する E-R 解析では，母集団 PK 解析に含めた全被験者（アミバンタマブを投与され，PK が評価可能であった全被験者，n=439）を対象とし，臨床的に注目すべき特定の有害事象（IRR 及び発疹）並びに発現割合が 20%を超えるその他の有害事象（爪囲炎，低アルブミン血症，悪心，便秘等）について曝露量との関連を検討した。有害事象とアミバンタマブの曝露量との間の関連性については，データを曝露量で層別化し，有害事象の発現割合を比較した。

(1) 有効性

ORR と $C_{trough.\ 1st}$ 及び $C_{trough.max}$ の関係を最大効果モデルにより検討した。ORR と $C_{trough.\ 1st}$ との関連は明確ではなかったが，$C_{trough.max}$ の増加に伴い ORR が増加する傾向が認められた。総じて，RP2D 投与時及び RP2D 以外の投与時（ほとんどは体重 80 kg 未満の被験者に対して 1400 mg を投与した場合）の曝露量範囲において良好な治療効果が認められた。

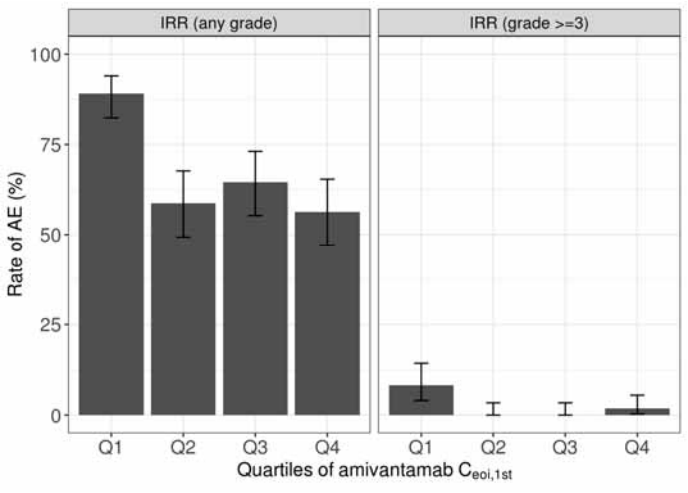
体重 80 kg 未満の被験者では，1400 mg を投与したときに認められた ORR［42.9%（95%CI：28.0, 59.1%），non-RP2D 集団］は，RP2D の 1050 mg を投与したとき［35.7%（95%CI：27.9, 44.4%），RP2D 集団］よりも数値的に高かった。このときアミバンタマブの全身曝露量は，non-RP2D 集団の 1400 mg が RP2D 集団の 1050 mg よりも高かった。しかしながら，両集団の ORR の 95%CI が重なっていることを考慮すると両者の ORR に差があるとは結論づけられず，この ORR の数値的な差は例数が少ないために認められたものであり，用量間の曝露量の差に起因したものではないことが示唆された。

有効性の探索的評価項目である CBR，PFS，全生存期間（OS）及び DOR に関する E-R 解析では，検討した $C_{trough.max}$ 及び初回投与後のトラフ濃度（$C_{trough.1st}$）の濃度範囲において明確な E-R 関係はみられなかった。

(2) 安全性

IRR の発現割合と $C_{eoi,1st}$ との間に明らかな関連は認められなかった。$C_{eoi,1st}$ の第 1 四分位群の被験者で IRR の発現割合が高かったが，これは低用量のアミバンタマブを投与した被験者では初回投与の際に分割投与やステロイド事前投与等のリスク軽減のための手段を講じなかったためと考えられる。報告された IRR は主にグレード 1 又は 2 であり，グレード 3 以上の事象と曝露量との相関は認められなかった（図 2.7.2-30）。

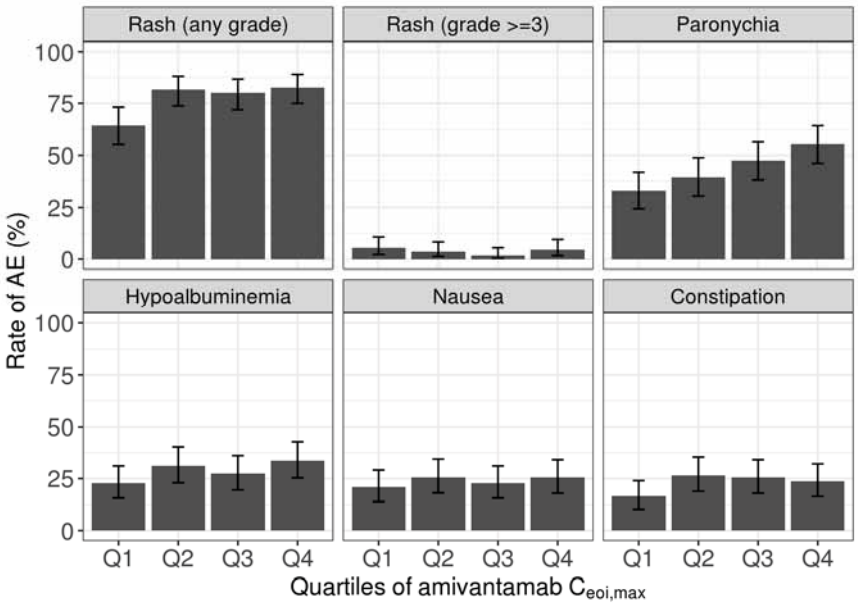
図 2.7.2-30 $C_{eoi,1st}$ の推定値と IRR の関係（EDI1001 試験，単独投与）



$C_{eoi,1st}$ の値に応じて四分位に区分したときの発現割合とその 95%CI を示す（低：Q1～高：Q4）。

曝露量と悪心又は便秘の発現割合の間に明らかな E-R 関係は認められなかった（図 2.7.2-31）。発疹，爪囲炎，低アルブミン血症の発現割合は $C_{eoi.max}$ の上昇に伴い，やや上昇した。発疹は主にグレード 1 又は 2 であり，グレード 3 以上の事象と曝露量との関連は認められなかった。

図 2.7.2-31 $C_{eoi.max}$ の推定値とその他の有害事象の発現割合（%）の関係（EDI1001 試験，単独投与）



$C_{eoi.max}$ の値に応じて四分位に区分したときの発現割合とその 95%CI を示す（低：Q1～高：Q4）。

2.7.2.3.2 結論

2.7.2.3.2.1 薬物動態

(1) 吸収

全ての試験で静脈内投与したため，吸収に関するデータは得られていない。

(2) 分布

母集団 PK モデルによる総分布容積の推定値の幾何平均値（CV%）は 5.12 L（27.8%）であった（2.7.2.3.1.1）。

(3) 代謝

本薬は IgG1κ モノクローナル抗体であり，内因性 IgG と同様に生体内の非特異的な異化経路を介して小ペプチド，さらにはアミノ酸レベルへと分解されるものと考えられた（Mascelli 2007）。

(4) 排泄・消失

母集団 PK モデルによる 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（2.7.2.3.1.1）。

(5) 用量比例性

350～1750 mg の用量範囲で用量比例性が認められた（2.7.2.2.1.2(2)2)）。

2.7.2.3.2.2 心電図

本薬単独投与時及び ACP 併用投与時に臨床的に意味のある 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（2.7.2.2.3）。

2.7.2.3.2.3 免疫原性

NSC3001 試験で本薬の投与を受けた被験者 198 例に ADA 陽性の被験者はいなかった。EDI1001 試験で本薬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，本薬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（2.7.2.2.2）。

2.7.2.3.2.4 用法・用量の設定根拠

本薬の用法及び用量（RP2ChD）は，1 サイクルの期間を 3 週間とし，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，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，CP との併用において点滴静注することとした。Cycle 2 以降の投与間隔は 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本薬の 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）で単独投与するとき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)），本薬 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（表 2.7.2-8）等を考慮した（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。

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。

- EDI1001 試験で Q3W の RP2ChD を投与したとき，本薬の 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（図 2.7.2-6）。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（表 2.7.2-2，図 2.7.2-1，図 2.7.2-20）。
- 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（図 2.7.2-20）。体重 70～80 kg のサブグループで 60 kg 未満の体重グループと比較して 27%曝露量が低かったが，PFS は 60 kg 未満の体重サブグループと同程度であったことから，曝露量の低下は有効性に意味のある影響を与えないことが示唆された（図 2.7.2-23，2.7.2.3.1.1，2.7.2.3.1.2(1)）。
- 母集団 PK 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（2.7.2.3.1.1）。
- 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（2.7.2.3.1.2(1)）。
- 安全性について，$C_{eoi,\,1\,st}$ 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（2.7.2.3.1.2(2)）。安全性の E-R 関係は本薬単独投与でみられた傾向と同様であった（2.7.2.3.1.2(2)，2.7.2.3.1.4(2)）。

参考文献

Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. J Clin Pharmacol. 2007;47(5):553-565.

表 2.7.2-付録-1 最終母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値（2021 年 2 月 26 日カットオフ PK データによるアップデート）

Parameter	Estimate	SE	RSE (%)	CV (%)[a]	Shrinkage (%)[b]
CL (L/h)[c]	0.0121	0.000212	2	-	-
V1 (L)[c]	2.5	0.0511	2	-	-
Q (L/h)[c]	0.319	0.0289	9	-	-
V2 (L)[c]	2.32	0.0801	3	-	-
Weight on CL (unitless)[d]	0.457	0.0727	16	-	-
Weight on V1 (unitless)[e]	0.638	0.0669	10	-	-
Sex on CL (unitless)[d]	0.303	0.0483	16	-	-
IIV CL	0.0831	0.0101	12	29	8
IIV V1	0.0555	0.00781	14	24	19
IIV V2	0.426	0.0572	13	73	20
Residual error	0.112	0.00845	8	34	-

CL=clearance; Q=intercompartmental clearance; V1=volume of distribution in the central compartment; V2=volume of distribution in the peripheral compartment; IIV=inter-individual variability; SE=standard error; RSE=relative standard error; CV=coefficient of variation for inter-interindividual variability and residual error.

[a] Estimates in relative percentage scale for IIV and residual error, calculated as 100×sqrt(exp(var)-1), where var represents the variance estimate for log-normally distributed random effects and residual error as returned by NONMEM.

[b] Subjects who did not have observations and hence had estimated random effects (ETA's) equal to 0 were removed from shrinkage calculation.

[c] Typical parameter values.

[d] Weight and sex effects on the typical value of CL were modeled as follows: $TVCL=\theta_{CL}\times(WT/WT_{med})^{\theta wt,CL}\times(1+\theta_{sex}\times sex)$, where TV stands for "typical value," θ_{CL} is the clearance value in a typical subject with weight (WT) equal to median value (WT_{med}), $\theta_{wt,CL}$ is the allometric coefficient for clearance, sex is an indicator variable for female (sex=0; reference category) or male (sex=1) subjects, and θ_{sex} is the multiplicative term for male sex effect on TVCL.

[e] Weight effect on the typical value of V1 was modeled as follows: $TVV1=\theta_{V1}\times(WT/WT_{med})^{\theta wt,V1,}$ θ_{V1} is the central volume of distribution value in a typical subject with WT equal to WT_{med}, and $\theta_{wt,V1}$ is the allometric coefficient for the central volume of distribution.

表 2.7.2-付録-2 日本人と非日本人に本薬と CP を併用又は単独投与したときの PK パラメータ（EDI1001 試験）（1/3）

Pharmacokinetics of amivantamab mean (SD)	**Japanese, Chemotherapy Combination Cohort**	**non-Japanese, Chemotherapy Combination Cohort**	**Japanese, amivantamab at RP2D (1050/1400 mg)**	**non-Japanese, amivantamab at RP2D (1050/1400 mg)**
Cycle 1 Day 1				
n	3	9[a]	4	29[b]
C_{max}, µg/mL	428 (64.1)	409 (76.3)	415 (51.6)	368 (88.8)
$AUC_{0\text{-}168h}$, µg.h/mL	40498 (6247)	38494 (7735)	38929 (5965)	31443 (8775)
$C_{max,dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.306 (0.0458)	0.280 (0.0604)	0.396 (0.0491)	0.328 (0.0966)
$AUC_{0\text{-}168h,dose\ normalized}$, µg.h/mL/mg	28.9 (4.46)	26.2 (6.44)	37.1 (5.68)	28.3 (9.29)
Cycle 1 Day 2				
n	3	9	-	-
C_{trough}, µg/mL	94.4 (19.3)	72.3 (24.7)	-	-
$C_{trough,dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.0674 (0.0138)	0.0498 (0.0191)	-	-
Cycle 1 Day 8				
n	3	8	14	201
C_{trough}, µg/mL	169 (44.2)	145 (45.0)	153 (34.0)	124 (49.4)
$C_{trough,dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.121 (0.0316)	0.0982 (0.0303)	0.146 (0.0324)	0.113 (0.0471)
Cycle 1 Day 15				
n	3	12	12	216
C_{trough}, µg/mL	257 (87.9)	237 (70.5)	267 (58.8)	209 (71.2)
$C_{trough,dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.183 (0.0628)	0.160 (0.0546)	0.254 (0.0560)	0.192 (0.0702)

Number of subjects dosed at C1D1 = 4 (Chemotherapy Combination Cohort, Japanese), 16 (Chemotherapy Combination Cohort, non-Japanese), 14 (Amivantamab monotherapy at RP2D, Japanese), and 244 (Amivantamab monotherapy at RP2D, non-Japanese).
The n for time-points which are not applicable according to sampling scheme are indicated with '-'.
Dose normalized to 1 mg.
[a] n=8 for $AUC_{0\text{-}168h}$ and $AUC_{0\text{-}168h,dose\ normalized}$.
[b] n=28 for C_{max} and $C_{max,dose\ normalized}$.

program: T_sum_CD170046_v03.sas, output: 01, created: 06APR2023

表 2.7.2-付録-3 日本人と非日本人に本薬と CP を併用又は単独投与したときの PK パラメータ（EDI1001 試験）（2/3）

Pharmacokinetics of amivantamab (mean [SD], tmax: median [range])	**Japanese, Chemotherapy Combination Cohort**	**non-Japanese, Chemotherapy Combination Cohort**	**Japanese, amivantamab at RP2D (1050/1400 mg)**	**non-Japanese, amivantamab at RP2D (1050/1400 mg)**
Cycle 2 Day 1[a]				
n	3	12[c]	12[d]	197[e]
C_{trough}, µg/mL	376 (179)	320 (69.1)	377 (131)	330 (110)
C_{max}, µg/mL	956 (310)	914 (147)	891 (107)	780 (259)
t_{max}, h	4.30 (4.20 - 8.13)	2.32 (2.03 - 26.02)	4.16 (2.07 - 8.15)	4.02 (2.03 - 25.47)
$AUC_{0\text{-}168h}$, µg.h/mL	112439 (43698)	105886 (21841)	106884 (14388)	88333 (33679)
AUC_{τ}, µg.h/mL[b]	194176 - 327158	208427 (45868)	171372 (20297)	142952 (58205)
$AR_{AUC0\text{-}168h(C2D1/C1D1)}$	2.73 (0.72)	2.58 (0.41)	2.79 (0.52)	2.94 (0.74)
$C_{trough,dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.269 (0.128)	0.214 (0.0536)	0.360 (0.125)	0.300 (0.102)
$C_{max,dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.683 (0.221)	0.619 (0.130)	0.849 (0.102)	0.702 (0.274)
$AUC_{0\text{-}168h,dose\ normalized}$, µg.h/mL/mg	80.3 (31.2)	71.5 (17.2)	102 (13.7)	79.1 (34.5)
$AUC_{\tau,dose\ normalized}$, µg.h/mL/mg[b]	139 - 234	143 (35.5)	163 (19.3)	128 (59.2)
Cycle 3 Day 1				
n	2	11[f]	-	-
C_{trough}, µg/mL	192 - 300	187 (71.7)	-	-
C_{max}, µg/mL	815 - 1322	827 (179)	-	-
t_{max}, h	2.45 - 2.45	4.23 (2.17 - 25.42)	-	-
$AUC_{0\text{-}168h}$, µg.h/mL	72346 - 138135	86345 (20183)	-	-
AUC_{τ}, µg.h/mL[b]	144336 - 270952	164567 (40719)	-	-
$AR_{AUC0\text{-}168h(C3D1/C1D1)}$	1.69 - 3.05	2.28 (0.39)	-	-
$C_{trough,dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.109 - 0.171	0.103 (0.0429)	-	-
$C_{max,dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.465 - 0.755	0.451 (0.109)	-	-
$AUC_{0\text{-}168h,dose\ normalized}$, µg.h/mL/mg	41.3 - 78.9	47.3 (12.7)	-	-
$AUC_{\tau,dose\ normalized}$, µg.h/mL/mg[b]	82.5 - 155	89.8 (25.5)	-	-

Individual values are shown for n<3.
The n for time-points which are not applicable according to sampling scheme are indicated with '-'.
Dose normalized to 1 mg.
[a] Chemotherapy Combination Cohort has 21-day cycle and amivantamab (1050/1400 mg) at RP2D has 28-day cycle.
[b] Scheduled τ is 504h for Chemotherapy Combination Cohort and 336h for Amivantamab monotherapy at RP2D.
[c] n=11 for C_{max}, t_{max}, $AUC_{0\text{-}168h}$, $C_{max,dose\ normalized}$, and $AUC_{0\text{-}168h,dose\ normalized}$, n=10 for AUC_{τ} and $AUC_{\tau,dose\ normalized}$, and n=7 for $AR_{AUC0\text{-}168h(C2D1/C1D1)}$.
[d] n=4 for t_{max}, C_{max}, $AR_{AUC0\text{-}168h(C2D1/C1D1)}$, AUC_{τ}, $AUC_{0\text{-}168h}$, $C_{max,dose\ normalized}$, $AUC_{\tau,dose\ normalized}$, and $AUC_{0\text{-}168h,dose\ normalized}$.
[e] n=30 for t_{max}, C_{max}, and $C_{max,dose\ normalized}$, n=29 for AUC_{τ}, $AUC_{0\text{-}168h}$, $AUC_{\tau,dose\ normalized}$, and $AUC_{0\text{-}168h,dose\ normalized}$, and n=24 for $AR_{AUC0\text{-}168h(C2D1/C1D1)}$.
[f] n=10 for AUC_{τ} and $AUC_{\tau,dose\ normalized}$ and n=7 for $AR_{AUC0\text{-}168h(C3D1/C1D1)}$.

program: T_sum_CD170046_v03.sas, output: 02, created: 06APR2023

表 2.7.2-付録-4 日本人と非日本人に本薬と CP を併用又は単独投与したときの PK パラメータ（EDI1001 試験）（3/3）

Pharmacokinetics of amivantamab (mean [SD], tmax: median [range])	**Japanese, Chemotherapy Combination Cohort**	**non-Japanese, Chemotherapy Combination Cohort**
Cycle 4 Day 1		
n	2	11
C_{trough}, µg/mL	156 - 245	159 (91.1)
$C_{trough,dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.0889 - 0.140	0.0871 (0.0544)
Cycle 5 Day 1		
n	2	8
C_{trough}, µg/mL	147 - 248	160 (60.3)
$C_{trough,dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.0839 - 0.142	0.0948 (0.0443)
Cycle 6 Day 1 / Cycle 4 Day 1[a]		
n	2	11[c]
C_{trough}, µg/mL	131 - 232	137 (86.1)
C_{max}, µg/mL	785 - 1173	826 (284)
t_{max}, h	2.28 - 26.55	4.15 (2.08 - 25.33)
AUC_{0-168h}, µg.h/mL	104091 - 120767	84711 (25524)
AUC_{τ}, µg.h/mL[b]	216386 - 235482	154650 (54804)
$AR_{AUC0-168h(C6D1/C1D1)}$	2.44 - 2.66	1.85 (0.51)
$C_{trough,dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.0749 - 0.133	0.0826 (0.0566)
$C_{max,dose\ normalized}$, µg/mL/mg	0.449 - 0.670	0.493 (0.191)
$AUC_{0-168h,dose\ normalized}$, µg.h/mL/mg	59.5 - 69.0	51.4 (16.8)
$AUC_{\tau,dose\ normalized}$, µg.h/mL/mg[b]	124 - 135	89.8 (34.8)

Individual values are shown for n<3.
The n for time-points which are not applicable according to sampling scheme are indicated with '-'.
Dose normalized to 1 mg.
[a] Chemotherapy Combination Cohort has 21-day cycle and amivantamab (1050/1400 mg) at RP2D has 28-day cycle.
[b] Scheduled τ is 504h for Chemotherapy Combination Cohort and 336h for Amivantamab monotherapy at RP2D.
[c] n=10 for AUC_{τ} and $AUC_{\tau,dose\ normalized}$, n=9 for AUC_{0-168h} and $AUC_{0-168h,dose\ normalized}$, and n=5 for $AR_{AUC0-168h(C6D1/C1D1)}$.

program: T_sum_CD170046_v03.sas, output: 03, created: 06APR2023
TABPKCC11

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験デザイン 8
2.7.3.1.2 有効性評価項目 13
2.7.3.1.3 統計解析 14
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.3.2.1 NSC3001 試験 14
2.7.3.2.2 EDI1001 試験（ACP 併用コホート） 15
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.3.3.1 試験対象集団 15
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 17
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 29
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 30
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 32

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ACP	－（アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド）
ALK	anaplastic lymphoma kinase（未分化リンパ腫キナーゼ）
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）
CP	－（カルボプラチン及びペメトレキセド）
CR	complete response（完全奏効）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
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）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
HR	hazard ratio（ハザード比）
IHC	immunohistochemistry（免疫組織化学法）
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）
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（－）
NE	not estimable（推定不能）
NSCLC	non-small cell lung cancer（非小細胞肺癌）
ORR	objective response rate（奏効率）
OS	overall survival（全生存期間）
PD-1/L1	programmed cell death-1/ ligand-1（－）
PFS	progression-free survival（無増悪生存期間）
PFS2	progression-free survival after first subsequent therapy（最初の後治療を受けた後の PFS）
PR	partial response（部分奏効）
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）
RP2CD	recommended Phase 2 combination dose（lazertinib 併用投与時の第 2 相試験推奨用量）
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）
SAP	statistical analysis plan（統計解析計画書）
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）
WT-Ad	wild-type adenocarcinoma（野生型腺癌）
WT-Sq	wild-type squamous cell carcinoma（野生型扁平上皮細胞癌）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

「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」患者に対するアミバンタマブとカルボプラチン及びペメトレキセド（ACP）の併用療法の有効性は，日本を含む国際共同第 3 相試験（61186372NSC3001 試験，以下，NSC3001 試験）及び日本を含む国際共同第 1 相試験（61186372EDI1001 試験，以下，EDI1001 試験）の ACP を併用投与したコホート（以下，ACP 併用コホート）の試験結果に基づき評価した。有効性評価に用いた臨床試験を表 2.7.3-1 に示す。いずれの試験も実施中に新型コロナウイルス感染症の世界的流行が発生したが，有効性の評価への明らかな影響はなかった。

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号／資料区分／実施地域／開発の相／カットオフ日	試験デザイン／対象患者／有効性評価項目	用法・用量及び投与期間	被験者数（日本人）
61186372NSC3001 （PAPILLON） 評価資料 国際共同 第 3 相 2023 年 5 月 3 日 試験継続中	ランダム化，非盲検，実薬対照，国際共同，多施設共同，並行群間比較 [a] EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者 PFS，奏効率，奏効期間，全生存期間，後治療に至るまでの期間，最初の後治療を受けた後の PFS，疾患進行までの期間	1 サイクル：21 日間 ACP 群： アミバンタマブは 1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）[b] を，Cycle 2 Day 1 までは週 1 回，Cycle 3 以降は，1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）を各サイクルの Day 1 に点滴静注 カルボプラチン及びペメトレキセドは CP 群と同じ用法・用量で投与 CP 群： カルボプラチンは AUC 5 を，Cycle 4 まで，各サイクルの Day 1 に点滴静注 ペメトレキセドは 500 mg/m^2（ビタミン補充を伴う）を，Cycle 4 まではカルボプラチンと併用し，その後は単剤維持療法として，各サイクルの Day 1 に点滴静注 放射線画像により確認された RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行，許容できない毒性の発現，投与を継続できない病状変化，妊娠，同意撤回，治験実施計画書で許容されていない抗癌剤治療の開始，又は治験治療薬 [c] 投与の不遵守のいずれかに該当するまで	ランダム化例 308 例 ACP 群：153 例（19 例） CP 群：155 例（15 例） 治験治療薬 [c] 投与例 306 例 ACP 群：151 例（19 例） CP 群：155 例（15 例）

試験番号／資料区分／実施地域／開発の相／カットオフ日	試験デザイン／対象患者／有効性評価項目	用法・用量及び投与期間	被験者数（日本人）
61186372EDI1001 （CHRYSALIS） 評価資料 国際共同 第 1 相 2022 年 11 月 15 日（併用コホートを対象とした解析） 試験継続中	First-in-human，非盲検，国際共同，多施設共同 Part 1（用量漸増パート） ・アミバンタマブ単独コホート ・アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート ・ACP 併用コホート Part 2（用量拡大パート） ・アミバンタマブ単独コホート ・アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート 転移性又は手術不能非小細胞肺癌患者 （ACP 併用コホートの対象は，標準治療の CP 併用投与に適格である転移性又は手術不能非小細胞肺癌患者）[d] 奏効率，臨床的有用率，奏効期間，PFS，全生存期間及び治療成功期間	ACP 併用コホート[d] 1 サイクル：21 日間 アミバンタマブは 1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）[b]を，Cycle 2 Day 1 までは週 1 回，Cycle 3 以降は，1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）を各サイクルの Day 1 に点滴静注 カルボプラチンは AUC 5 を，Cycle 4 まで各サイクルの Day 1 に点滴静注 ペメトレキセドは 500 mg/m^2（ビタミン補充を伴う）を，各サイクルの Day 1 に点滴静注 臨床的評価又は画像診断により確認された RECIST v1.1 に基づく疾患進行，許容できない毒性の発現，投与を継続できない病状変化，妊娠，投与継続に支障をきたす併存疾患，同意撤回，治験実施計画書で許容されていない抗癌剤治療の開始，又は治験治療薬[c]の投与や治験手順の不遵守のいずれかに該当するまで	ACP 併用コホート[d] 20 例（4 例）このうち，EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の患者集団は 5 例（2 例）

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，EGFR：上皮成長因子受容体，CP：カルボプラチン及びペメトレキセド，PFS：無増悪生存期間，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，RP2ChD：化学療法併用時の第 2 相試験推奨用量

a 61186372NSC3001 試験では，RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行が認められた CP 群の被験者を対象に，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（本 2.7.3 項では当該結果は含めない）。

b 初回投与は Day 1 及び Day 2 に分割投与し，Cycle 1 Day 1 は体重を問わず 350 mg，Cycle 1 Day 2 は 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）とした。

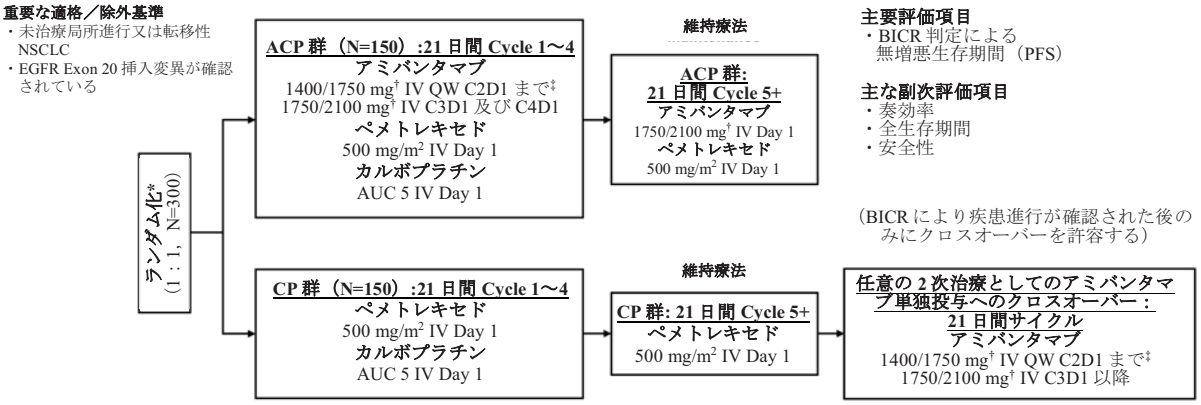
c 治験治療薬は，アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドとした。

d 本 2.7.3 項には，ACP 併用コホートの被験者のうち，EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の患者集団のデータのみ含めた。アミバンタマブの他の投与方法の対象集団及び投与方法は 2.7.3.1.1.2 参照。

2.7.3.1.1 試験デザイン

2.7.3.1.1.1 NSC3001 試験

NSC3001 試験は，18 歳以上の 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，化学療法（カルボプラチン及びペメトレキセド，CP）にアミバンタマブを併用した際の有効性及び安全性を評価する，ランダム化，非盲検，国際共同，第 3 相試験である。ECOG PS（0 又は 1），脳転移の既往（有又は無）及び過去の EGFR-TKI の使用（有又は無）を層別因子とし，被験者を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）又はカルボプラチン及びペメトレキセドの併用群（CP 群）のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けた。主要評価項目は，BICR 判定による PFS とした。NSC3001 試験のデザインを図 2.7.3-1 に示す。



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（有又は無），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（有又は無）
† 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

図 2.7.3-1 NSC3001 試験のデザイン

対象患者は，局所進行又は転移性非扁平上皮 NSCLC を有することが組織学的又は細胞学的に確認され，かつ 1 次 EGFR Exon 20 挿入変異を有することが確認され，さらに，RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を有し，ECOG PS が 0 又は 1 で，局所進行又は転移性 NSCLC に対する未治療（治験実施計画書で規定した例外を除く）の NSCLC 患者とした。

治験治療薬は，アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドとした。21 日間を 1 サイクルとして，アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドを点滴静注した。各治験治療薬のサイクルごとの投与量及び投与方法を表 2.7.3-2 に示す。治験治療薬の投与は，放射線画像により確認された RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行，許容できない毒性の発現，投与を継続できない病状変化，妊娠，同意撤回，治験実施計画書で許容されていない抗癌剤治療の開始，又は治験治療薬投与の不遵守のいずれかに該当するまで継続することとした。なお，

BICR により疾患進行が確認された後も，被験者が臨床上のベネフィットを得ていると治験担当医師が考える場合，治験治療薬の投与継続を可能とした。

表 2.7.3-2 投与量及び投与方法

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 (max 750 mg)	―	AUC 5 (max 750 mg)	AUC 5 (max 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，max：最大
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 及び Day 2 に分割投与とした。

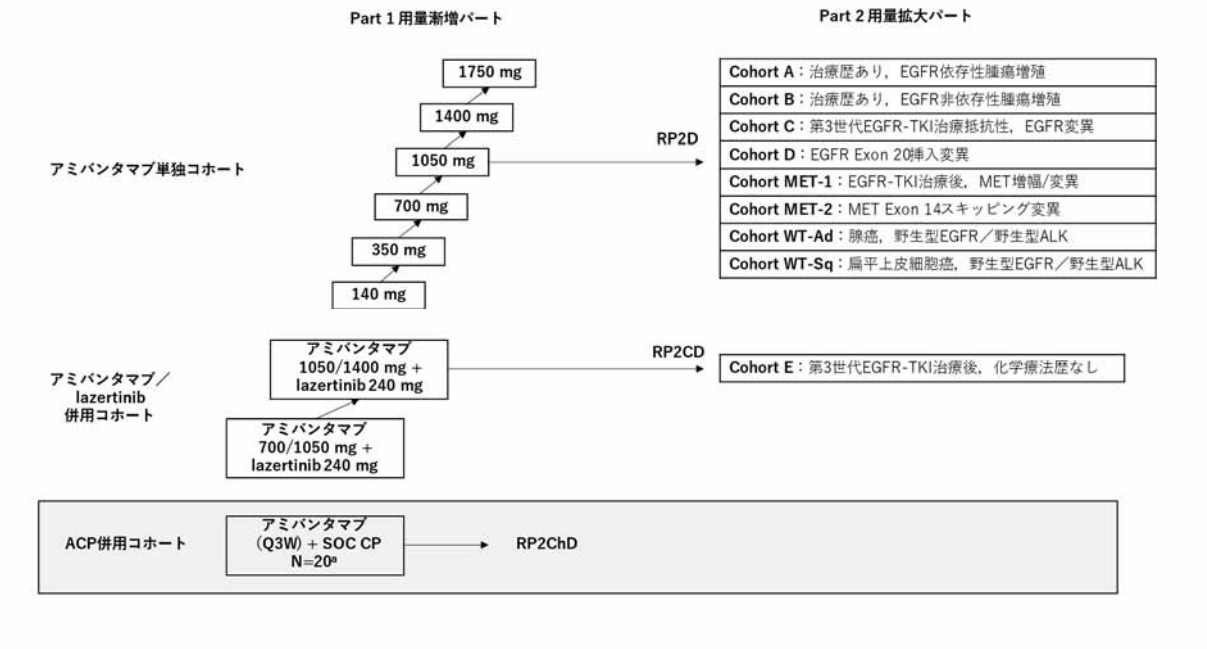
抗腫瘍効果は，RECIST v1.1 に基づき，BICR 及び治験担当医師が評価した。画像検査による疾患評価は，投与開始にできるだけ近い時点（ランダム化前 28 日以内）でベースラインの評価を行い，ランダム化後最初の 18 カ月は 6 週間ごと，その後は 12 週間ごとに，BICR が放射線画像に基づく疾患進行を確認するまで行うこととした。

安全性及び忍容性データの定期的レビュー，並びに予定された有効性解析を行うため，独立データモニタリング委員会を設置した。

NSC3001 試験では，RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行が認められた CP 群の被験者を対象に，アミバンタマブ単独投与にクロスオーバーすることを可能とした（本 2.7.3 項では当該結果は含めない）。CP 群からクロスオーバー期に移行する被験者は，前治療による未回復の毒性が全て NCI CTCAE Grade 1 以下（ただし，脱毛症は Grade 2 でも可）まで回復する等のクロスオーバー適格基準を全て満たす必要があった。疾患進行の時点にかかわらず，アミバンタマブ単独投与は化学療法最終投与後 22 日から 89 日までに開始することとした。投与量及び投与方法は ACP 群のアミバンタマブ投与と同様とした（表 2.7.3-2）。

2.7.3.1.1.2　EDI1001 試験

EDI1001 試験は，18 歳以上の転移性又は手術不能 NSCLC 患者を対象として，アミバンタマブを単独投与，lazertinib と併用投与，及び化学療法（CP）と併用投与した際の安全性，忍容性，薬物動態，予備的な抗腫瘍活性を検討する first-in-human，非盲検，国際共同，第 1 相試験である。本試験は Part 1（用量漸増パート）及び Part 2（用量拡大パート）の 2 つのパートから構成される。EDI1001 試験のデザインを図 2.7.3-2 に示す。



ACP：アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド，ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，CP：カルボプラチン及びペメトレキセド，EGFR：上皮成長因子受容体，EGFR-TKI：EGFR チロシンキナーゼ阻害薬，MET：間葉上皮転換因子，NSCLC：非小細胞肺癌，RP2CD：lazertinib 併用投与時の第 2 相試験推奨用量，RP2ChD：化学療法併用時の第 2 相試験推奨用量，RP2D：第 2 相試験推奨用量，Q3W：3 週間に 1 回，SOC：標準治療，WT-Ad：野生型腺癌，WT-Sq：野生型扁平上皮細胞癌
a ACP 併用コホート（N=20）に，本 2.7.3 項で示した EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療被験者 5 例が含まれる。

図 2.7.3-2 EDI1001 試験のデザイン

Part 1 では，アミバンタマブを単独投与するときの RP2D，アミバンタマブを lazertinib と併用投与するときの RP2CD，アミバンタマブを 3 週間ごとに CP と併用投与するときの RP2ChD を決定した。Part 1 は 3＋3 デザインを用い，1 用量で DLT 評価可能例を 3 例以上確保するために各コホート最大 6 例を登録し，安全性を確認した。ACP 併用コホートでは，RP2ChD が決定され，ACP 併用投与の忍容性が確認された場合，RP2ChD での薬物動態及び安全性データを得るために最大 20 例に拡大可能とした。Part 2 は Part 1 で決定した RP2D 及び RP2CD を用いて，アミバンタマブの安全性及び薬物動態の特性を更に明らかにし，分子生物学的に定義された腫瘍を有する部分集団における臨床活性を探索することとした。

日本が参加したコホートは，Part 1 用量漸増パートのアミバンタマブ単独コホート（700，1050，1400 及び 1750 mg），ACP 併用コホート，並びに Part 2 用量拡大パートの Cohort C，D，MET-1，MET-2，WT-Ad 及び WT-Sq である。本 2.7.3 項では，Part 1 で実施した ACP 併用コホートのうち，EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の被験者 5 例での結果を述べる。

抗腫瘍効果は，RECIST v1.1 に基づき，治験担当医師及び BICR が評価した。画像検査による疾患評価は，スクリーニング，及び Cycle 1 Day 1 を起点に 6 週間ごとに行い，12 サイクル後に臨床的に安定である（臨床症状及び放射線画像の両方）被験者に対しては，メディカルモニターに確認した上で，治験担当医師等の判断により 12 週間ごとに減らすことを可能とした。画像検

査による疾患評価は，放射線画像に基づく疾患進行又は新規抗癌剤の治療開始のいずれか早い時点まで行うこととした。

安全性のモニタリング，治験データの評価並びにコホートの追加，中止及び被験者数の追加について助言を行うため，安全性評価チームを設置した。

(1) 対象

各コホート共通：

18 歳以上で，転移性又は手術不能 NSCLC を有することが組織学的又は細胞学的に確認されており，評価可能病変（Part 1）又は RECIST v1.1 に基づく測定可能病変（Part 2）を有し，ECOG PS が 0 又は 1 で，Part 1 の ACP 併用コホートを除き，前治療後に疾患進行が確認された又は他の治療法のない患者を対象とした。

1) Part 1 用量漸増パート

アミバンタマブ単独コホート

上記基準を満たす患者

アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート

EGFR Exon 19 欠失変異若しくは L858R 活性化変異を有し，免疫療法による全身抗癌剤治療歴がなく，かつ 1 次治療として第 3 世代 EGFR-TKI の投与がなく転移性疾患に対して未治療，第 1 世代若しくは第 2 世代 EGFR-TKI の 1 次治療後に疾患進行，又は 1 次治療若しくは 2 次治療で第 3 世代 EGFR-TKI の投与を受けている患者

ACP 併用コホート

EGFR 変異又は野生型 EGFR を有し，標準治療のカルボプラチンとペメトレキセドの併用投与に適格で，過去 3 カ月以内に免疫療法による全身抗癌剤治療，又は過去 6 カ月以内に肺への局所放射線療法の治療歴のない患者

2) Part 2 用量拡大パート

アミバンタマブ単独コホート

- Cohort A：EGFR 阻害薬による治療歴があり，EGFR 依存性の腫瘍増殖が認められる患者
- Cohort B：EGFR 阻害薬による治療歴があり，EGFR 非依存性の腫瘍増殖が認められる患者
- Cohort C：第 3 世代 EGFR-TKI（オシメルチニブ等）治療抵抗性 EGFR 変異（C797S 等）を有する患者。EGFR Exon 20 挿入変異を有する場合で，EGFR Exon 20 挿入変異に活性を有する EGFR-TKI（poziotinib 等）治療後に EGFR 変異が生じた患者。
- Cohort D：EGFR Exon 20 挿入変異を有し，EGFR Exon 20 挿入変異に活性を有する EGFR-TKI（poziotinib 等）による治療歴がなく，プラチナ製剤を含む化学療法後に疾患進行した患者
- Cohort MET-1：1 次 EGFR 変異を有し，EGFR-TKI による治療後に疾患進行し，その後に MET 増幅又は変異が判明した患者
- Cohort MET-2：1 次 MET Exon 14 スキッピング変異を有し，標準治療後に疾患進行した患者

・ Cohort WT-Ad：組織型が腺癌で，IHC アッセイで EGFR，MET 又はその両方の発現が確認され，野生型 EGFR／野生型 ALK を有し，MET Exon 14 スキッピング変異を有さず，プラチナ製剤を含む化学療法及び PD-1/L1 療法後に疾患進行した患者

・ Cohort WT-Sq：組織型が扁平上皮細胞癌で，IHC アッセイで EGFR，MET 又はその両方の発現が確認され，野生型 EGFR／野生型 ALK を有し，MET Exon 14 スキッピング変異を有さず，プラチナ製剤を含む化学療法及び PD-1/L1 療法後に疾患進行した患者

アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート

・ Cohort E：EGFR Exon 19 欠失変異若しくは L858R 活性化変異を有し，第 3 世代 EGFR-TKI（オシメルチニブ等）を使用した 1 次又は 2 次治療後に疾患進行した患者

(2) 治験治療薬の投与方法

いずれの投与方法も，臨床的評価又は画像診断により確認された RECIST v1.1 に基づく疾患進行，許容できない毒性の発現，投与を継続できない病状変化，妊娠，投与継続に支障をきたす併存疾患，同意撤回，治験実施計画書で許容されていない抗癌剤治療の開始，又は治験治療薬の投与や治験手順の不遵守のいずれかに該当するまで，治験治療薬の投与を継続した。なお，RECIST v1.1 に基づく疾患進行が確認された後も，被験者が臨床上のベネフィットを得ていると治験担当医師が考える場合，治験治療薬の投与継続を可能とした。コホートごとの投与量，投与方法を以下に示す。

アミバンタマブ単独コホート

28 日間を 1 サイクルとして，アミバンタマブを Cycle 1 は週 1 回（Cycle 1 Day 1*，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（Day 1 及び 15），点滴静注した（*700 mg 以上の初回投与では，350 mg を Cycle 1 Day 1 に，残りを Day 2 で分割投与した）。

各パートの投与量を以下に示す。

Part 1：140，350，700，1050，1400 及び 1750 mg

Part 2：RP2D［1050 mg（体重 80 kg 未満）／1400 mg（体重 80 kg 以上）］

アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート

28 日間を 1 サイクルとして，投与方法は，アミバンタマブは単独投与と同様とし，lazertinib は連日経口投与した。

各パートの投与量を以下に示す。

Part 1：

・ アミバンタマブ 700 mg（体重 80 kg 未満）／1050 mg（体重 80 kg 以上）及び lazertinib 240 mg の併用

・ アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）／1400 mg（体重 80 kg 以上）及び lazertinib 240 mg の併用

Part 2：

・ RP2CD［アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）／1400 mg（体重 80 kg 以上）及び lazertinib 240 mg の併用］

ACP 併用コホート

21 日間を 1 サイクルとして，アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドを併用投与した（Part 1 のみ）。NSC3001 試験の ACP 群と同様の投与量及び投与方法（表 2.7.3-2）のみ実施し，RP2ChD とした。

2.7.3.1.2 有効性評価項目

2.7.3.1.2.1 NSC3001 試験

有効性評価項目は，主要評価項目を BICR 判定による PFS，副次評価項目を ORR，DOR，OS，TTST，PFS2 及び TTSP とした。それぞれの定義を以下に示す。

- PFS：ランダム化日から，客観的な疾患進行日又は死亡日（死因不問）のいずれか早い時点までの期間
- ORR：CR 又は PR と評価された被験者の割合
- DOR：CR 又は PR と評価された被験者（奏効例）を対象に，最初の奏効（CR 又は PR）が得られた日から，疾患進行日又は死亡日（死因不問）のいずれか早い時点までの期間
- OS：ランダム化日から死亡日（死因不問）までの期間
- TTST：ランダム化日から，後治療である抗癌剤治療開始日又は死亡日のいずれか早い時点までの期間
- PFS2：ランダム化日から，後治療である抗癌剤治療開始後，PFS の評価に用いた疾患進行後に発生した，治験担当医師判定に基づく 2 回目の客観的な疾患進行日又は死亡日のいずれか早い時点までの期間
- TTSP：ランダム化日から，症状進行日（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癌剤治療の変更及び／若しくは臨床的介入を必要とする，新たな症状の発現若しくは症状悪化）又は死亡日のいずれか早い時点までの期間

2.7.3.1.2.2 EDI1001 試験（ACP 併用コホート）

ACP 併用コホートの有効性評価項目は，ORR，DOR，臨床的有用率，PFS，OS 及び治療成功期間とした。PFS 及び OS の開始時点は治験治療薬初回投与日とし，終了時点は NSC3001 試験と同様であった。その他の有効性評価項目の定義を以下に示す。なお，EDI1001 試験では，TTST，PFS2 及び TTSP を評価しなかった。

- ORR：CR 又は PR が確定した被験者の割合
- DOR：CR 又は PR が確定した被験者（奏効例）を対象に，最初の奏効（CR 又は PR）が得られた日から，疾患進行日又は死亡日（死因不問）のいずれか早い時点までの期間
- 臨床的有用率：CR 若しくは PR が確定又は 11 週間以上の stable disease が認められた被験者の割合
- 治療成功期間：治験治療薬初回投与日から投与中止日（中止理由不問）までの期間

2.7.3.1.3 統計解析

本 2.7.3 項で結果を示した統計解析について示す。

2.7.3.1.3.1 有効性解析集団

(1) NSC3001 試験

有効性解析対象集団は，FAS（ランダム化された全被験者，実際に投与された投与群にかかわらずランダム化された投与群に従って分類）とした。

(2) EDI1001 試験（ACP 併用コホート）

本 2.7.3 項で記載する ACP 併用コホートの有効性解析対象集団は，Part 1 で ACP 併用投与を受け，EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の患者集団とした。

2.7.3.1.3.2 有効性の解析

(1) NSC3001 試験

主要評価項目（BICR 判定による PFS）は，ECOG PS（0 又は 1）及び脳転移の既往（有又は無）を層別因子として，層別ログランク検定に基づき，ACP 群の治療効果を CP 群と比較した。なお，SAP の初版では ECOG PS（0 又は 1），脳転移の既往（有又は無）及び EGFR-TKI の使用歴（有又は無）を層別因子として規定していたが，本試験において EGFR-TKI の使用歴を有する被験者は合計 4 例とごく少数であったため，カットオフ前に発行した SAP の補遺で，EGFR-TKI の使用歴（有又は無）を層別因子に加えず解析を実施することに変更した。治療効果の HR 及び 95% CI は，層別 Cox 回帰モデルに基づき推定した。PFS 中央値，無増悪生存率及びそれらの 95% CI は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。解析時点で疾患進行又は死亡していない被験者は，RECIST v1.1 に基づく最終評価日で打ち切りとした。OS，TTST，PFS2 及び TTSP も同様の解析方法とした。なお，PFS の主解析と同時期に実施した本 OS 解析は中間解析であるため，非層別解析の結果を示した。

ORR は，ECOG PS（0 又は 1）及び脳転移の既往（有又は無）による層別ロジスティック回帰モデルを用いて，オッズ比及び 95% CI を示した。また，CR 又は PR が確定後の ORR も同様に算出した。標的病変の径和のベースラインからの最大変化率は waterfall plot を用いて示した。

DOR は，Kaplan-Meier 法で推定し，中央値及び 95% CI を示した。

PFS では部分集団別（年齢・性別・人種・体重・脳転移の既往・ECOG PS・喫煙歴）の解析を実施した。

なお，日本人集団では，非層別解析を実施した。

(2) EDI1001 試験（ACP 併用コホート）

ACP 併用コホートの EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の患者集団では，ORR 及び DOR を評価した。ORR は，両側 95% CI を示した。DOR は，Kaplan-Meier 法を用いて，奏効例について記述的に要約し，中央値及び 95% CI を示した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 NSC3001 試験

結果の詳細は M2.7.6.1 に示す。

2.7.3.2.2 EDI1001 試験（ACP 併用コホート）

結果の詳細は M2.7.6.4 に示す。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項の「EDI1001 試験（ACP 併用コホート）」では，EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の患者集団は 5 例と少数であったため，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性等，ORR 並びに DOR の結果を示した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

(1) NSC3001 試験

1) 全体集団

308 例の被験者を ACP 群 153 例，CP 群 155 例にランダム化された（FAS）。このうち 2 例（いずれも ACP 群）はランダム化後に治験治療薬を投与されなかった。CP 群の 41.9%（65/155 例）の被験者がクロスオーバー期に移行した（M5.3.5.1.1_CSR_TSIDS02）。2023 年 5 月 3 日のカットオフ時点で，治験治療薬を 1 回以上投与された被験者（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）のうち，投与継続中の被験者の割合は，ACP 群 46.4%（70 例），CP 群 15.5%（24 例）であった。全ての治験治療薬の投与を中止した被験者の割合は ACP 群 53.6%（81 例），CP 群 84.5%（131 例）であり，投与中止の主な理由は，疾患進行［ACP 群 33.1%（50 例），CP 群 69.0%（107 例）］，有害事象［ACP 群 9.3%（14 例），CP 群 9.0%（14 例）］であった（M5.3.5.1.1_CSR_Table 7）。

2) 日本人集団

日本人集団 34 例の被験者は ACP 群 19 例，CP 群 15 例にランダム化され，全被験者に治験治療薬が投与された。クロスオーバー期に移行した CP 群の被験者は 11 例（73.3%）であった（M5.3.5.4.1_tsids02jpn）。2023 年 5 月 3 日のカットオフ時点で，治験治療薬を 1 回以上投与された日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）のうち，投与継続中の被験者の割合は，ACP 群 52.6%（10 例），CP 群 6.7%（1 例）であった。全ての治験治療薬の投与を中止した被験者の割合は ACP 群 47.4%（9 例），CP 群 93.3%（14 例）であり，投与中止の主な理由は，疾患進行［ACP 群 36.8%（7 例），CP 群 93.3%（14 例）］，有害事象［ACP 群 10.5%（2 例），CP 群 0%（0 例）］であった（M5.3.5.4.1_tsids04jpn）。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性等

(1) NSC3001 試験

1) 全体集団

人口統計学的特性は両群で大きな違いはなかった。両群（FAS）の年齢の中央値（範囲）は 62.0（27～92）歳，75 歳以上の被験者の割合は 8.8%（27/308 例）で，性別では女性が 57.8%（178/308 例）であった。人種別では，アジア人が最も多く，次いで白人であった［アジア人 61.4%（186/303 例），白人 36.0%（109/303 例）］。体重の中央値（範囲）は 65.0（37～127）kg で，80 kg 未満の被験者の割合は 84.4%（260/308 例）であった。ECOG PS 別では，0 の被験者が

35.4%（109/308 例），1 の被験者が 64.6%（199/308 例）で，喫煙歴ありの被験者の割合は 41.9%（129/308 例）であった（M5.3.5.1.1_CSR_Table 10）。

全体集団の疾患特性は両群で同様であった。Stage IV（IVA 及び IVB）の被験者の割合は初回診断時では 84.1%（254/302 例），スクリーニング時では 98.7%（304/308 例）であった。初回診断時の NSCLC の組織型は，ほとんどの被験者が腺癌（98.7%［304/308 例］）であった。脳転移の既往ありの被験者の割合は 23.1%（71/308 例）で，スクリーニング時に脳転移ありの被験者は 23.4%（71/304 例），骨転移ありの被験者は 49.7%（151/304 例）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（範囲）は 1.54（0.2～40.0）カ月で，EGFR-TKI の治療歴のある被験者の割合は 1.3%（4/308 例）であった（M5.3.5.1.1_CSR_Table 11）。

2) 日本人集団

日本人集団の人口統計学的特性は両群で大きな違いはなかった。日本人集団 34 例の両群の年齢の中央値（範囲）は 65.0（37～82）歳，75 歳以上の被験者の割合は 11.8%（4 例）で，性別では女性が 52.9%（18 例）であった。体重の中央値（範囲）は 59.2（38～89）kg で，80 kg 未満の被験者の割合は 91.2%（31 例）であった。ECOG PS 別では，0 の被験者が 47.1%（16 例），1 の被験者が 52.9%（18 例）で，喫煙歴ありの被験者の割合は 58.8%（20 例）であった（M5.3.5.4.1_tsidem01jpn）。

日本人集団の疾患特性は両群で同様であった。Stage IV（IVA 及び IVB）の被験者の割合は初回診断時では 88.2%（30 例），スクリーニング時では 100.0%（34 例）であった。初回診断時の NSCLC の組織型は，全被験者が腺癌であった。脳転移の既往ありの被験者の割合は 26.5%（9 例）で，スクリーニング時に脳転移ありの被験者は 26.5%（9 例），骨転移ありの被験者は 44.1%（15 例）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（範囲）は 1.25（0.4～3.3）カ月で，EGFR-TKI の治療歴のある被験者はいなかった（M5.3.5.4.1_TSIDEM04ajpn）。

(2) EDI1001 試験（ACP 併用コホート）

1) 全体集団

ACP 併用投与を受け，EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の患者集団 5 例の年齢の中央値（範囲）は 63.0（43～70）歳であり，男性が 3 例であった。人種は，白人が 3 例，アジア人が 2 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（M5.3.5.2.3_CSR_TSIDEM01CHEMOFL）。

疾患特性は，初回診断時で Stage IV の被験者は 5 例中 4 例で，NSCLC の組織型は，全被験者が腺癌であった。脳転移ありの被験者は 1 例であった。ECOG PS が 0 の被験者は 3 例，1 の被験者は 2 例，喫煙歴ありの被験者は 2 例であった。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 1.988（0.72～3.94）カ月であった（M5.3.5.2.3_CSR_TSILC01CHEMOFL）。

2.7.3.3.1.3 治験治療薬の曝露状況

(1) NSC3001 試験

1) 全体集団

カットオフ時点で，治験治療薬を 1 回以上投与された被験者（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）の全投与期間の中央値（範囲）は ACP 群 9.72（0.1～26.9）カ月，CP 群 6.74（0.0～25.3）カ月であった。各治験治療薬の相対用量強度の中央値（範囲）は，ACP 群ではアミバンタマブ 100.00（100.0～100.0）%，カルボプラチン 100.00（80.5～100.0）%，ペメトレキセド 100.00（50.3～100.0）%，CP 群はいずれも 100.00（100.0～100.0）%であった（M5.3.5.1.1_CSR_Table 13）。治験治療薬の投与サイクルの中央値（範囲）は ACP 群 14.00（1.0～39.0）サイクル，CP 群 10.00（1.0～37.0）サイクルであった（M5.3.5.1.1_CSR_TSIEX01）。FAS の観察期間の中央値（範囲）は ACP 群 14.59（0.3～27.0）カ月，CP 群 15.47［0.4+（+は打ち切り例）～26.9］カ月であった（M5.3.5.1.1_CSR_TSIFU01）。

2) 日本人集団

カットオフ時点で，治験治療薬を 1 回以上投与された日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）の全投与期間の中央値（範囲）は ACP 群 13.17（0.1～19.4）カ月，CP 群 5.13（2.3～18.1）カ月であった。各治験治療薬の相対用量強度の中央値（範囲）は，ACP 群ではアミバンタマブ，カルボプラチン，ペメトレキセドいずれも 100.00（100.0～100.0）%，CP 群もいずれも 100.00（100.0～100.0）%であった（M5.3.5.4.1_tsiex02jpn）。治験治療薬の投与サイクルの中央値（範囲）は ACP 群 15.00（1.0～24.0）サイクル，CP 群 8.00（4.0～26.0）サイクルであった（M5.3.5.4.1_tsiex01jpn）。日本人集団の観察期間の中央値（範囲）は ACP 群 15.57（4.6+～23.6）カ月，CP 群 20.07（8.1～25.5+）カ月であった（M5.3.5.4.1_TSIFU01JPN）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 無増悪生存期間（PFS）

(1) NSC3001 試験

1) 全体集団

FAS（ACP 群 153 例，CP 群 155 例）で Kaplan-Meier 法により推定した BICR 判定による PFS（層別解析）を表 2.7.3-3 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-3 に示す。観察期間の中央値（範囲）は ACP 群 14.59（0.3～27.0）カ月，CP 群 15.47（0.4+～26.9）カ月であった（2.7.3.3.1.3(1)1)）。

PFS の中央値は，ACP 群 11.37（95% CI：9.79，13.70）カ月，CP 群 6.70（95% CI：5.59，7.33）カ月であった。ACP 群の PFS は，CP 群と比較して統計学的に有意な延長が認められた［層別 HR：0.395（95% CI：0.296，0.528），層別ログランク検定，p<0.0001］。疾患進行又は死亡のリスクは，CP 群と比較して ACP 群で約 60%低下した。

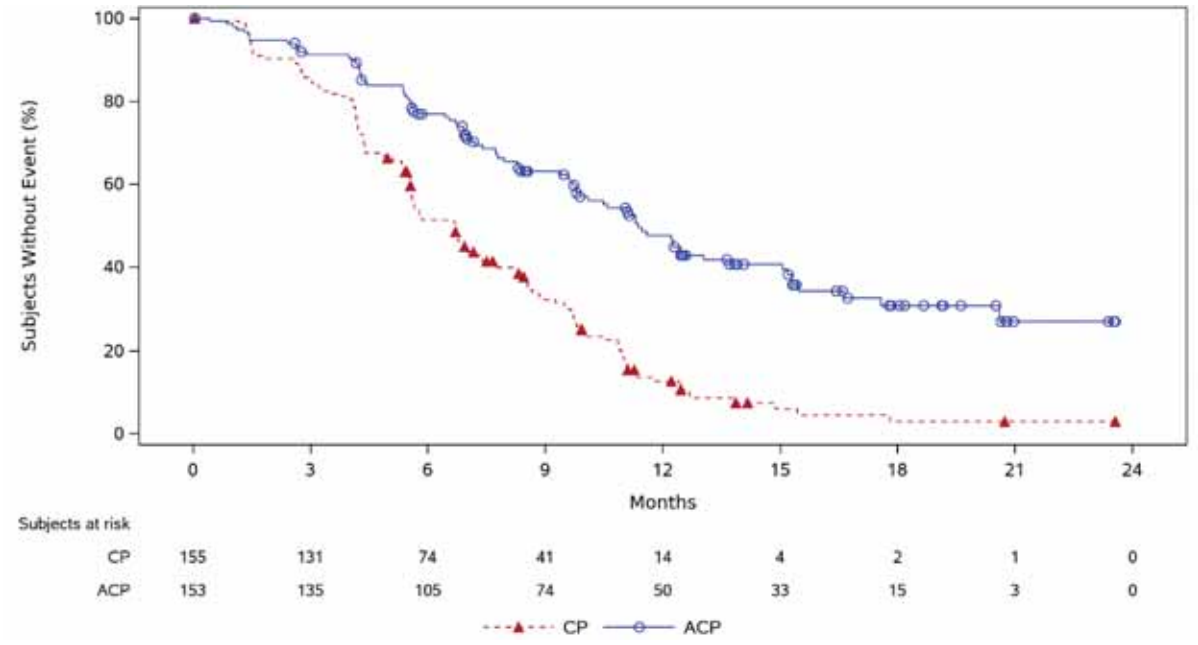
カットオフ時点までに BICR 判定による疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，ACP 群 54.9%（84 例），CP 群 85.2%（132 例）であった。12 カ月及び 18 カ月無増悪生存率はそれぞれ ACP 群 48%及び 31%，CP 群 13%及び 3%であった。

表 2.7.3-3 BICR 判定による PFS（NSC3001 試験，全体集団，FAS，層別解析）

	CP	ACP
Analysis set: Full	155	153
Event	132 (85.2%)	84 (54.9%)
Censored	23 (14.8%)	69 (45.1%)
Time to event (months)		
25th percentile (95% CI)	4.21 (3.48, 4.40)	6.70 (5.39, 7.72)
Median (95% CI)	6.70 (5.59, 7.33)	11.37 (9.79, 13.70)
75th percentile (95% CI)	9.95 (8.87, 11.01)	NE (16.62, NE)
Range	(0.0+, 23.6+)	(0.0+, 23.6+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.51 (0.43, 0.59)	0.77 (0.69, 0.83)
12-month event-free rate (95% CI)	0.13 (0.08, 0.19)	0.48 (0.39, 0.56)
18-month event-free rate (95% CI)	0.03 (0.01, 0.09)	0.31 (0.22, 0.40)
p-value[a]		<0.0001
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.395 (0.296, 0.528)

Key: BICR = blinded independent central review, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, PS = performance status
[a] p-value is from a log-rank test stratified by ECOG PS (0 or 1) and history of brain metastases (yes or no).
[b] Hazard ratio is from stratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors ACP.
Note: + = censored observation, NE = not estimable

[tefpfs01r.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr_csr1/re_csr1/tefpfs01r.sas] 06JUL2023, 15:38



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

図 2.7.3-3 BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線
（NSC3001 試験，全体集団，FAS）

2) 日本人集団

日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）で Kaplan-Meier 法により推定した BICR 判定による PFS（非層別解析）を表 2.7.3-4，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-4 に示す。日本人集団の観察期間の中央値（範囲）は ACP 群 15.57（4.6+～23.6）カ月，CP 群 20.07（8.1～25.5+）カ月であった（2.7.3.3.1.3(1)2)）。

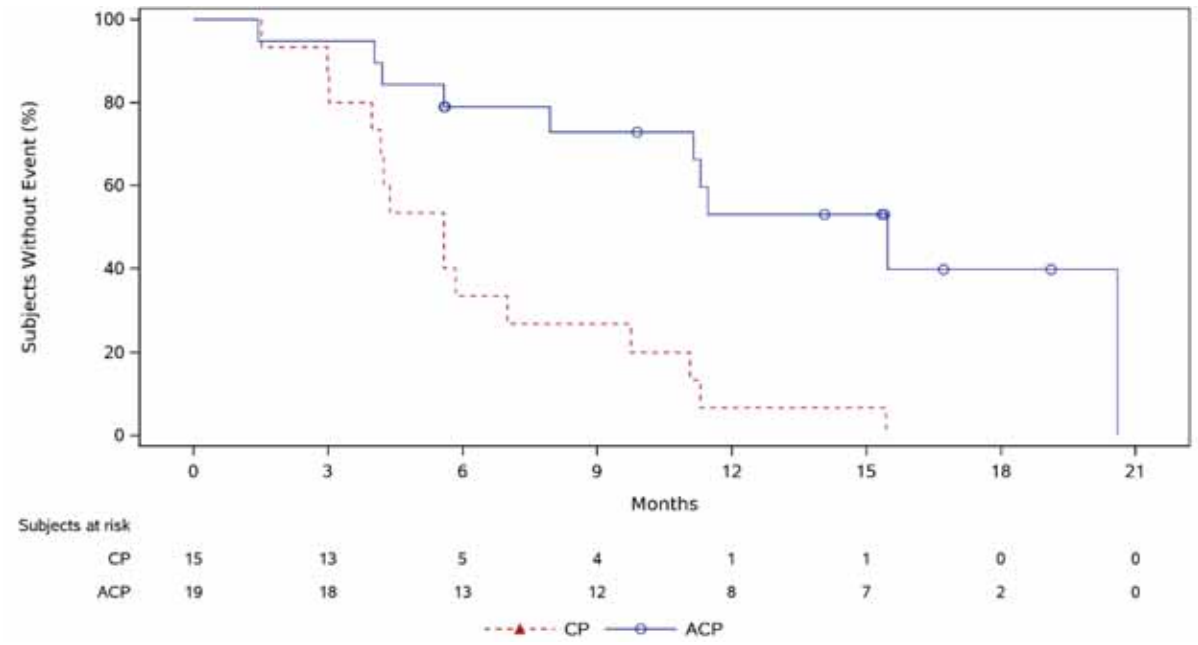
カットオフ時点までに BICR 判定による疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，ACP 群 52.6%（10 例），CP 群 100.0%（15 例）であった。PFS の中央値は，ACP 群 15.47（95% CI：7.95，NE）カ月，CP 群 5.59（95% CI：3.02，7.00）カ月であった。12 カ月及び 18 カ月無増悪生存率はそれぞれ ACP 群 53%及び 40%，CP 群 7%及び 0%であった。

表 2.7.3-4 BICR 判定による PFS（NSC3001 試験，日本人集団，FAS，非層別解析）

	CP	ACP
Analysis set: Full	15	19
Event	15 (100.0%)	10 (52.6%)
Censored	0	9 (47.4%)
Time to event (months)		
25th percentile (95% CI)	3.98 (1.51, 4.37)	7.95 (1.45, 11.47)
Median (95% CI)	5.59 (3.02, 7.00)	15.47 (7.95, NE)
75th percentile (95% CI)	9.76 (5.59, NE)	20.60 (15.47, NE)
Range	(1.5, 15.4)	(1.4, 20.6)
6-month event-free rate (95% CI)	0.33 (0.12, 0.56)	0.79 (0.53, 0.92)
12-month event-free rate (95% CI)	0.07 (0.00, 0.26)	0.53 (0.27, 0.73)
18-month event-free rate (95% CI)	0 (NE, NE)	0.40 (0.13, 0.66)
24-month event-free rate (95% CI)	0 (NE, NE)	0 (NE, NE)
p-value[a]		<0.001
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.218 (0.090, 0.529)

Key: BICR = blinded independent central review
[a] p-value is from a log-rank test.
[b] Hazard ratio is from proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors ACP.
Note: + = censored observation, NE = not estimable

[tefpfs01rajpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr_csr1/re_jpn/tefpfs01rajpn.sas] 07JUL2023, 01:50



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

図 2.7.3-4 BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線
（NSC3001 試験，日本人集団，FAS）

2.7.3.3.2.2 奏効率（ORR）

(1) NSC3001 試験

1) 全体集団

FAS のうち測定可能病変を有する被験者（ACP 群 152 例，CP 群 152 例）の RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による最良総合効果（層別解析）を表 2.7.3-5 に示す。

BICR 判定による ORR は ACP 群 73.0%（111 例），CP 群 47.4%（72 例）で，ACP 群は CP 群と比較して統計学的に有意な抗腫瘍効果が認められた［オッズ比：2.971（95% CI：1.844, 4.787），層別ロジスティック回帰分析，p<0.0001］。

また，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 が持続）は ACP 群 67.1%（102 例），CP 群 36.2%（55 例）であった（M5.3.5.1.1_CSR_TEFORR01ra）。

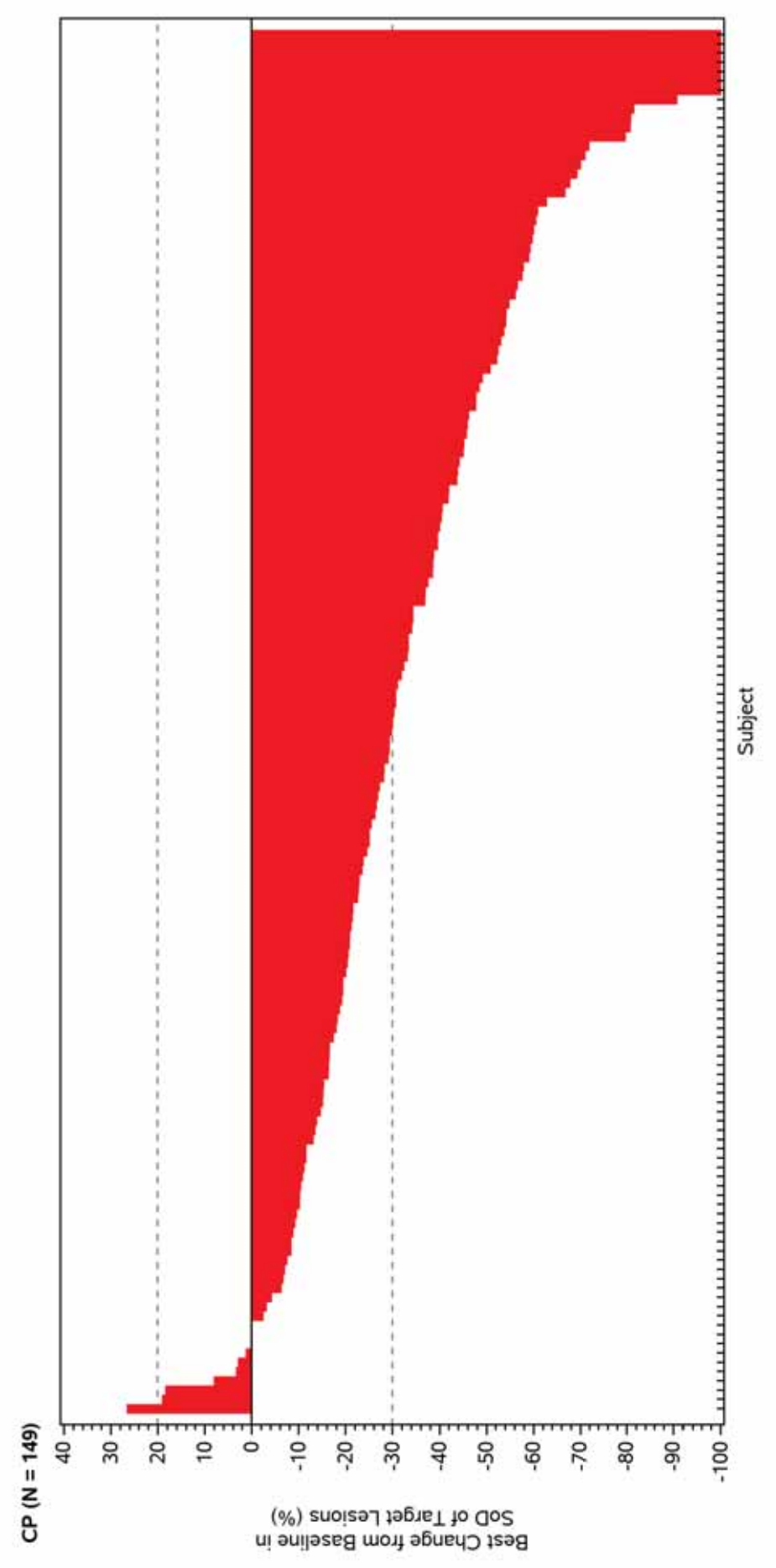
表 2.7.3-5 BICR 判定による最良総合効果（NSC3001 試験，全体集団，FAS，層別解析）

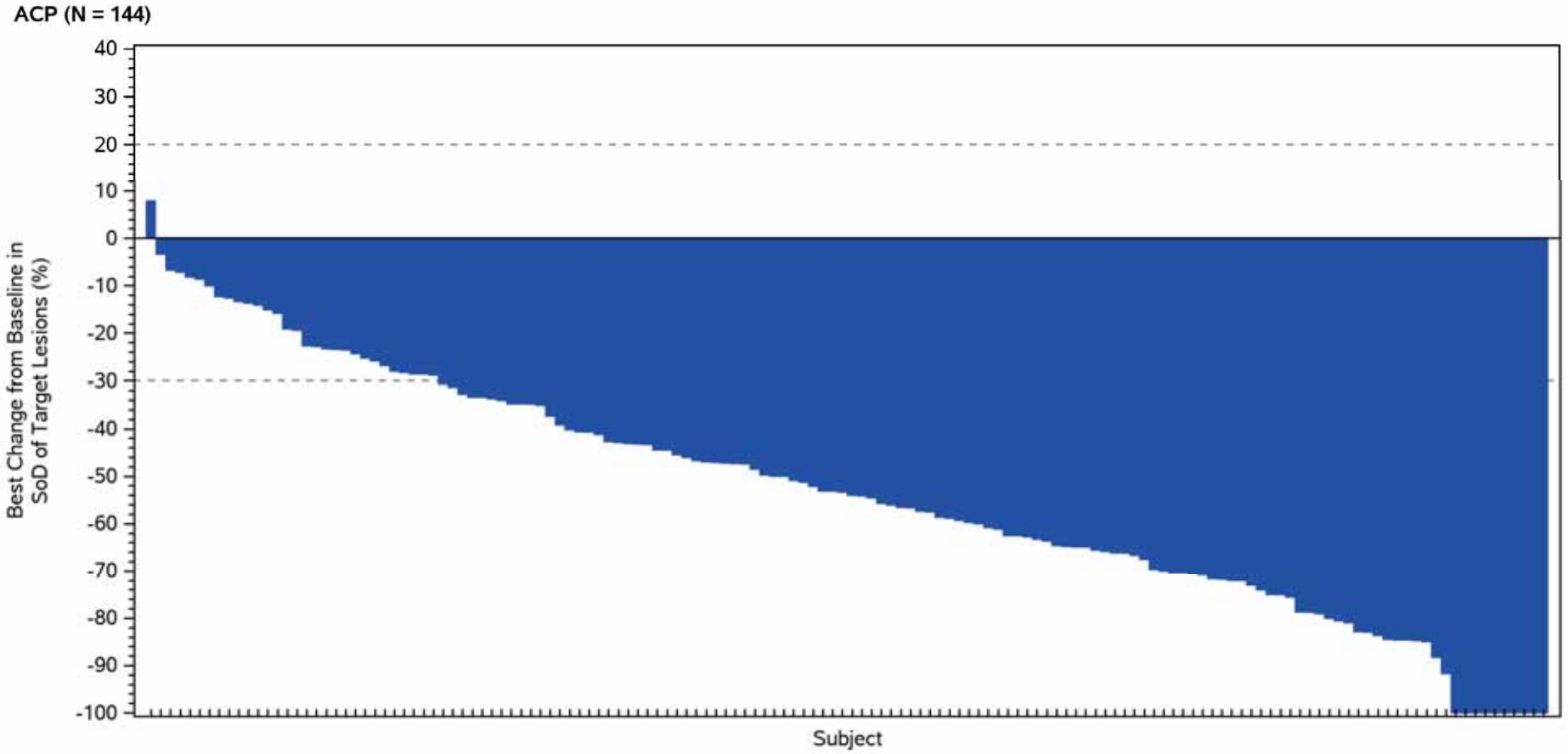
	CP	ACP
Analysis set: Full	155	153
Number of subjects with measurable disease at baseline	152	152
Responders (CR + PR)	72	111
Objective response rate	47.4%	73.0%
95% CI	(39.2%, 55.6%)	(65.2%, 79.9%)
p-value[a]		<0.0001
Odds ratio (95% CI)[b]		2.971 (1.844, 4.787)
Best Overall Response		
Complete Response (CR)	1 (0.7%)	6 (3.9%)
Partial Response (PR)	71 (46.7%)	105 (69.1%)
Stable Disease (SD)	62 (40.8%)	29 (19.1%)
Progressive Disease (PD)	16 (10.5%)	4 (2.6%)
Not Evaluable (NE)	2 (1.3%)	8 (5.3%)

Key: BICR = blinded independent central review, CR = complete response, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, PR = partial response, PS = performance status
[a] p-value is from a logistic regression model stratified by ECOG PS (0 or 1) and history of brain metastases (yes or no).
[b] Odds ratio >1 favors ACP.
Note: CR and PR do not have to be confirmed. Percent of Responder is based on the number of subjects with measurable disease at baseline.

[teforr01r.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr_csr1/re_csr1/teforr01r.sas] 16JUN2023, 17:55

FAS のうち測定可能病変を有する被験者の BICR 判定による標的病変の径和のベースラインからの最大変化率を投与群別に図 2.7.3-5 に示す。ACP 群では CP 群と比較して腫瘍縮小が認められた。


CP (N = 149)
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90
-100
Best Change from Baseline in SoD of Target Lesions (%)
Subject



Key: SoD = Sum of Diameters
Subjects without post-baseline tumor assessment were not included in this plot.

[gefrswf01r.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr_csr1/re_csr1/gefrswf01r.sas] 21JUN2023, 09:30

図 2.7.3-5 BICR 判定による被験者ごとの標的病変の径和のベースラインからの最大変化率（NSC3001 試験，全体集団，FAS）

2) 日本人集団

測定可能病変を有する日本人集団（ACP 群 18 例，CP 群 15 例）の RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による最良総合効果（非層別解析）を表 2.7.3-6 に示す。

BICR 判定による ORR は ACP 群 72.2%（13 例），CP 群 66.7%（10 例）であった［オッズ比：1.300（95% CI：0.293，5.761）］。また，BICR 判定による確定 ORR は ACP 群 66.7%（12 例），CP 群 40.0%（6 例）であった（M5.3.5.4.1_TEFORR01raJPN）。

表 2.7.3-6 BICR 判定による最良総合効果
（NSC3001 試験，日本人集団，FAS，非層別解析）

	CP	ACP
Analysis set: Full	15	19
Number of subjects with measurable disease at baseline	15	18
Responders (CR + PR)	10	13
Objective response rate	66.7%	72.2%
95% CI	(38.4%, 88.2%)	(46.5%, 90.3%)
p-value[a]		0.730
Odds ratio (95% CI)[b]		1.300 (0.293, 5.761)
Best Overall Response		
Complete Response (CR)	0	0
Partial Response (PR)	10 (66.7%)	13 (72.2%)
Stable Disease (SD)	4 (26.7%)	4 (22.2%)
Progressive Disease (PD)	1 (6.7%)	1 (5.6%)
Not Evaluable (NE)	0	0

Key: BICR = blinded independent central review, CR = complete response
[a] p-value is from a logistic regression model.
[b] Odds ratio >1 favors ACP.
Note: CR and PR do not have to be confirmed. Percent of Responder is based on the number of subjects with measurable disease at baseline.

[teforr01rjpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr_csr1/re_jpn/teforr01rjpn.sas] 07JUL2023, 01:50

(2) EDI1001 試験（ACP 併用コホート）

1) 全体集団

有効性解析対象集団のうち測定可能病変を有する 5 例で，RECIST v1.1 に基づく治験担当医師判定による確定 ORR は 60.0%（3 例）であり，最良総合効果は PR が 3 例，stable disease が 2 例であった（M5.3.5.2.3_CSR_Table 85）。

2) 日本人集団

測定可能病変を有する日本人 2 例の RECIST v1.1 に基づく治験担当医師判定による最良総合効果は PR（確定後）が 1 例，stable disease が 1 例であった（M5.3.5.4.3_LEFJP01CHEMO）。

2.7.3.3.2.3 奏効期間（DOR）

(1) NSC3001 試験

1) 全体集団

FAS のうち測定可能病変を有する被験者（ACP 群 152 例，CP 群 152 例）の BICR 判定による CR 又は PR が確定した奏効例の DOR（Kaplan-Meier 法により推定）を表 2.7.3-7 に示す。

BICR 判定による CR 又は PR が確定した奏効例は ACP 群 102 例，CP 群 55 例であり，このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，ACP 群 51.0%（52 例），CP 群 81.8%（45 例）であった。BICR 判定による DOR の中央値は，ACP 群 10.09（95% CI：8.48，13.90）カ月，CP 群 5.55（95% CI：4.44，6.93）カ月であった。

表 2.7.3-7 BICR 判定による DOR（NSC3001 試験，全体集団，FAS）

	CP	ACP
Analysis set: Full	155	153
Number of subjects with measurable disease at baseline	152	152
Confirmed Responders (Confirmed CR + Confirmed PR)	55	102
Event	45 (81.8%)	52 (51.0%)
Censored	10 (18.2%)	50 (49.0%)
Time to event (months)		
25th percentile (95% CI)	4.17 (2.86, 4.44)	6.54 (5.39, 8.21)
Median (95% CI)	5.55 (4.44, 6.93)	10.09 (8.48, 13.90)
75th percentile (95% CI)	8.94 (6.93, 11.47)	NE (15.21, NE)
Range	(1.3+, 22.4+)	(1.4+, 22.3+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.44 (0.30, 0.56)	0.77 (0.67, 0.85)
12-month event-free rate (95% CI)	0.11 (0.03, 0.23)	0.45 (0.34, 0.55)
18-month event-free rate (95% CI)	0.05 (0.01, 0.19)	0.35 (0.24, 0.47)

Key: BICR = blinded independent central review, CR = complete response, PR = partial response
Note: + = censored observation, NE = not estimable

[tefdor01ra.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr_csr1/re_csr1/tefdor01ra.sas] 25AUG2023, 10:06

2) 日本人集団

測定可能病変を有する日本人集団（ACP 群 18 例，CP 群 15 例）の BICR 判定による CR 又は PR が確定した奏効例の DOR（Kaplan-Meier 法により推定）を表 2.7.3-8 に示す。

BICR 判定による CR 又は PR が確定した日本人集団の奏効例は ACP 群 12 例，CP 群 6 例であり，このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，ACP 群 66.7%（8 例），CP 群 100%（6 例）であった。BICR 判定による日本人集団の DOR の中央値は，ACP 群 9.76（95% CI：2.83，NE）カ月，CP 群 4.98（95% CI：4.14，NE）カ月であった。

表 2.7.3-8 BICR 判定による DOR（NSC3001 試験，日本人集団，FAS）

	CP	ACP
Analysis set: Full	15	19
Number of subjects with measurable disease at baseline	15	18
Confirmed Responders (Confirmed CR + Confirmed PR)	6	12
Event	6 (100.0%)	8 (66.7%)
Censored	0	4 (33.3%)
Time to event (months)		
25th percentile (95% CI)	4.21 (4.14, 5.52)	4.76 (2.60, 9.76)
Median (95% CI)	4.98 (4.14, NE)	9.76 (2.83, NE)
75th percentile (95% CI)	5.68 (4.21, NE)	19.22 (6.54, NE)
Range	(4.1, 14.0)	(2.6, 19.2)
6-month event-free rate (95% CI)	0.17 (0.01, 0.52)	0.64 (0.30, 0.85)
12-month event-free rate (95% CI)	0.17 (0.01, 0.52)	0.37 (0.11, 0.63)
18-month event-free rate (95% CI)	0 (NE, NE)	0.37 (0.11, 0.63)
24-month event-free rate (95% CI)	0 (NE, NE)	0 (NE, NE)

Key: BICR = blinded independent central review, CR = complete response, PR = partial response
Note: + = censored observation, NE = not estimable

[tefdor01rajpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr_csr1/re_jpn/tefdor01rajpn.sas] 14SEP2023, 21:23

(2) EDI1001 試験（ACP 併用コホート）

1) 全体集団

有効性解析対象集団の測定可能病変を有する 5 例のうち，治験担当医師判定による CR 又は PR が確定した奏効例は 3 例であった。この 3 例の DOR の中央値は 18.14（95% CI：6.64，NE）カ月であった（M5.3.5.2.3_CSR_Table 87，Figure 34）。5 例の観察期間の中央値（範囲）は 23.556（5.85～28.09）カ月であった（M5.3.5.2.3_CSR_TSIDUR01CHEMOFL）。

2) 日本人集団

測定可能病変を有する日本人 2 例のうち，治験担当医師判定による奏効例は PR が確定した 1 例で，DOR は 6.64 カ月であった（M5.3.5.4.3_LEFJP01CHEMO）。

2.7.3.3.2.4　全生存期間（OS）

(1) NSC3001 試験

1) 全体集団

FAS（ACP 群 153 例，CP 群 155 例）で Kaplan-Meier 法により推定した OS（非層別解析）を表 2.7.3-9 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-6 に示す。観察期間の中央値（範囲）は ACP 群 14.59（0.3～27.0）カ月，CP 群 15.47（0.4+～26.9）カ月であった（2.7.3.3.1.3(1)1)）。CP 群の 41.9%（65 例）がクロスオーバー期に移行した（2.7.3.3.1.1(1)1)）。

カットオフ時点までに死亡が認められた被験者の割合は，ACP 群で 18.3%（28 例），CP 群で 27.1%（42 例）であった。死亡リスクは CP 群と比較して ACP 群で低下傾向が認められた［非層別 HR：0.675（95% CI：0.418，1.090），非層別ログランク検定，p=0.1056］。OS の中央値は

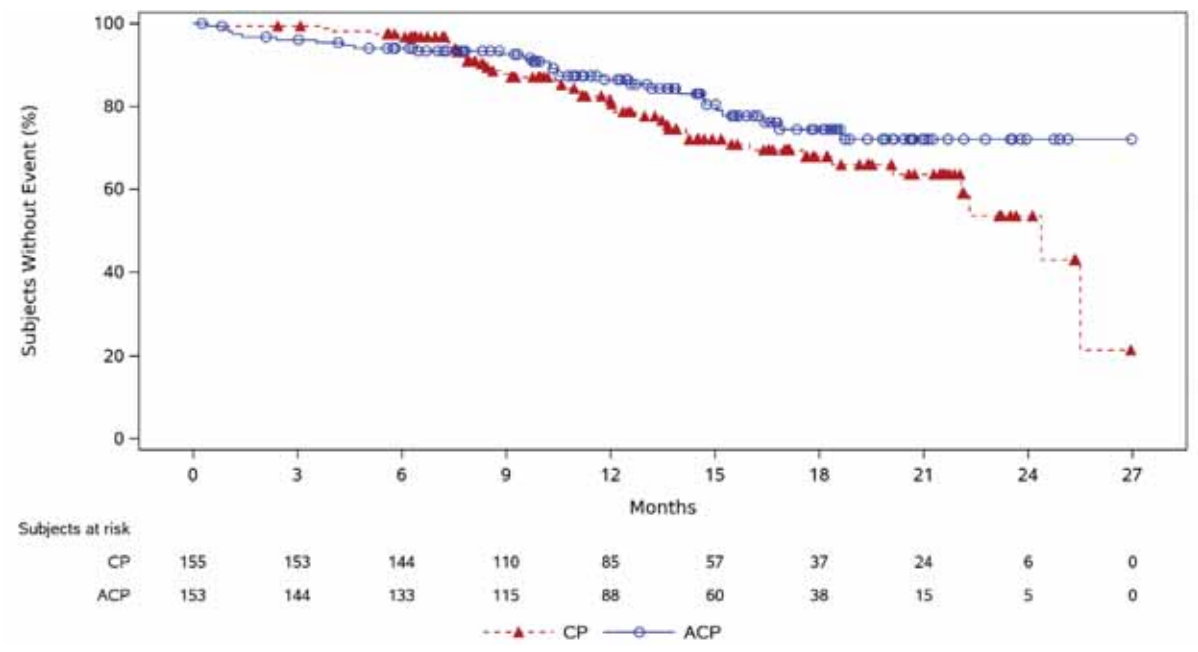
ACP 群で未到達（95% CI：NE，NE），CP 群で 24.38（95% CI：22.08，NE）カ月であった。18 カ月及び 24 カ月生存率はそれぞれ，ACP 群 74%及び 72%，CP 群 68%及び 54%であった。

表 2.7.3-9 OS（NSC3001 試験，全体集団，FAS，非層別解析）

	CP	ACP
Analysis set: Full	155	153
Event	42 (27.1%)	28 (18.3%)
Censored	113 (72.9%)	125 (81.7%)
Time to event (months)		
25th percentile (95% CI)	13.67 (11.10, 18.37)	16.85 (13.96, NE)
Median (95% CI)	24.38 (22.08, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	25.49 (24.38, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.4, 26.9+)	(0.3+, 27.0+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.97 (0.92, 0.99)	0.94 (0.89, 0.97)
12-month event-free rate (95% CI)	0.82 (0.74, 0.87)	0.86 (0.79, 0.91)
18-month event-free rate (95% CI)	0.68 (0.58, 0.76)	0.74 (0.64, 0.82)
24-month event-free rate (95% CI)	0.54 (0.37, 0.68)	0.72 (0.61, 0.81)
p-value[a]		0.1056
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.675 (0.418, 1.090)

[a] p-value is from a log-rank test.
[b] Hazard ratio is from proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors ACP.
Note: + = censored observation, NE = not estimable

[tefos02.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr_csr1/re_csr1/tefos02.sas] 06JUL2023, 15:38



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

図 2.7.3-6 OS の Kaplan-Meier 曲線（NSC3001 試験，全体集団，FAS）

2) 日本人集団

日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）で Kaplan-Meier 法により推定した OS（非層別解析）を表 2.7.3-10 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-7 に示す。日本人集団の観察期間の中央値

（範囲）は ACP 群 15.57（4.6+～23.6）カ月，CP 群 20.07（8.1～25.5+）カ月であった（2.7.3.3.1.3(1)2)）。クロスオーバー期に移行した CP 群の被験者は 11 例（73.3%）であった（2.7.3.3.1.1(1)2)）。

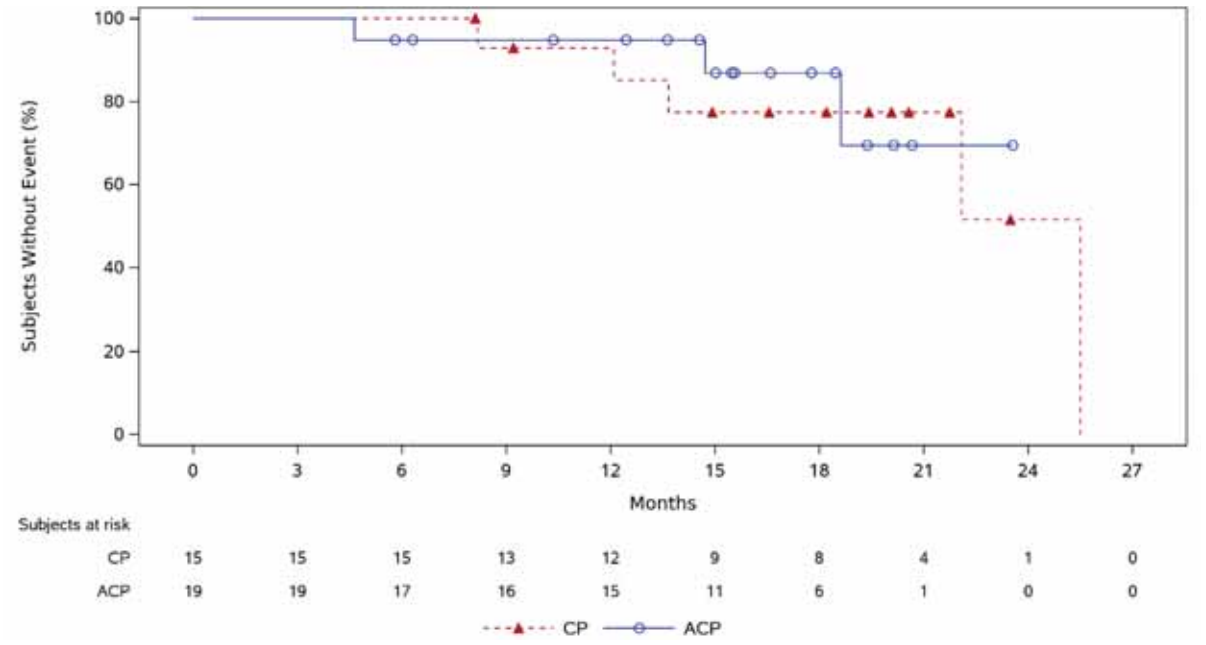
カットオフ時点までに死亡が認められた日本人集団の被験者の割合は，ACP 群 15.8%（3 例），CP 群 33.3%（5 例）であった。日本人集団の OS の中央値は ACP 群で未到達（95% CI：18.63 カ月，NE），CP 群で 25.49（95% CI：13.67，NE）カ月であった。18 カ月及び 24 カ月生存率はそれぞれ，ACP 群 87%及び NE，CP 群 77%及び 52%であった。

表 2.7.3-10 OS（NSC3001 試験，日本人集団，FAS，非層別解析）

	CP	ACP
Analysis set: Full	15	19
Event	5 (33.3%)	3 (15.8%)
Censored	10 (66.7%)	16 (84.2%)
Time to event (months)		
25th percentile (95% CI)	22.08 (8.18, NE)	18.63 (4.63, NE)
Median (95% CI)	25.49 (13.67, NE)	NE (18.63, NE)
75th percentile (95% CI)	25.49 (22.08, NE)	NE (NE, NE)
Range	(8.1+, 25.5)	(4.6, 23.6+)
6-month event-free rate (95% CI)	1.00 (1.00, 1.00)	0.95 (0.68, 0.99)
12-month event-free rate (95% CI)	0.93 (0.59, 0.99)	0.95 (0.68, 0.99)
18-month event-free rate (95% CI)	0.77 (0.45, 0.92)	0.87 (0.56, 0.97)
24-month event-free rate (95% CI)	0.52 (0.09, 0.83)	NE (NE, NE)
30-month event-free rate (95% CI)	0 (NE, NE)	NE (NE, NE)
p-value[a]		0.756
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.785 (0.170, 3.622)

[a] p-value is from a log-rank test.
[b] Hazard ratio is from proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors ACP.
Note: + = censored observation, NE = not estimable

[tefos02jpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr_csr1/re_jpn/tefos02jpn.sas] 07JUL2023, 01:50



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

図 2.7.3-7 OS の Kaplan-Meier 曲線（NSC3001 試験，日本人集団，FAS）

2.7.3.3.2.5 後治療に至るまでの期間（TTST）

(1) NSC3001 試験

1) 全体集団

FAS（ACP 群 153 例，CP 群 155 例）で後治療を受けた又は死亡した被験者の割合は ACP 群 37.9%（58 例），CP 群 70.3%（109 例）であった。

Kaplan-Meier 法により推定した TTST の中央値は ACP 群 17.71（95% CI：13.67，NE）カ月，CP 群 9.89（95% CI：8.57，11.07）カ月であった［層別 HR：0.348（95% CI：0.250，0.486）］（M5.3.5.1.1_CSR_Table 21，Figure 7）。

2) 日本人集団

日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）で後治療を受けた又は死亡した被験者の割合は ACP 群 42.1%（8 例），CP 群 93.3%（14 例）であった。

Kaplan-Meier 法により推定した日本人集団の TTST の中央値は ACP 群 16.46（95% CI：7.72，NE）カ月，CP 群 6.67（95% CI：4.67，12.52）カ月であった（M5.3.5.4.1_TEFSUB01JPN，GEFSUB01JPN）。

2.7.3.3.2.6 最初の後治療を受けた後の PFS（PFS2）

(1) NSC3001 試験

1) 全体集団

FAS（ACP 群 153 例，CP 群 155 例）で，最初の後治療を受けた後，カットオフ時点までに治験担当医師判定による 2 回目の疾患進行が認められた又は死亡した被験者の割合は，ACP 群 21.6%（33 例），CP 群 39.4%（61 例）であった。

Kaplan-Meier 法により推定した PFS2 の中央値は，ACP 群で未到達（95% CI：22.77 カ月，NE），CP 群で 17.25（95% CI：13.96，21.52）カ月であった［層別 HR：0.493（95% CI：0.320，0.759）］（M5.3.5.1.1_CSR_Table 22，Figure 8）。

2) 日本人集団

日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）で，最初の後治療を受けた後，カットオフ時点までに治験担当医師判定による 2 回目の疾患進行が認められた又は死亡した被験者の割合は，ACP 群 26.3%（5 例），CP 群 60.0%（9 例）であった。

Kaplan-Meier 法により推定した日本人集団の PFS2 の中央値は，ACP 群 18.63（95% CI：14.62，NE）カ月，CP 群 13.86（95% CI：8.18，NE）カ月であった（M5.3.5.4.1_TEFPFS201JPN，GEFPFS201JPN）。

2.7.3.3.2.7 症状進行までの期間（TTSP）

(1) NSC3001 試験

1) 全体集団

FAS（ACP 群 153 例，CP 群 155 例）で，カットオフ時点までに治験担当医師判定による症状進行又は死亡が認められた被験者の割合は，ACP 群 29.4%（45 例），CP 群 41.3%（64 例）であった。

Kaplan-Meier 法により推定した TTSP の中央値は，ACP 群で未到達（95% CI：18.63 カ月，NE），CP 群で 20.07（95% CI：13.11，NE）カ月であった［層別 HR：0.669（95% CI：0.456，0.982）］（M5.3.5.1.1_CSR_Table 23，Figure 9）。

2) 日本人集団

日本人集団（ACP 群 19 例，CP 群 15 例）で，カットオフ時点までに治験担当医師判定による症状進行又は死亡が認められた被験者の割合は，ACP 群 31.6%（6 例），CP 群 33.3%（5 例）であった。

Kaplan-Meier 法により推定した日本人集団の TTSP の中央値は，ACP 群 18.63（95% CI：14.92，NE）カ月，CP 群 22.08（95% CI：9.43，NE）カ月であった（M5.3.5.4.1_TEFTSP01UJPN，GEFTSP01JPN）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

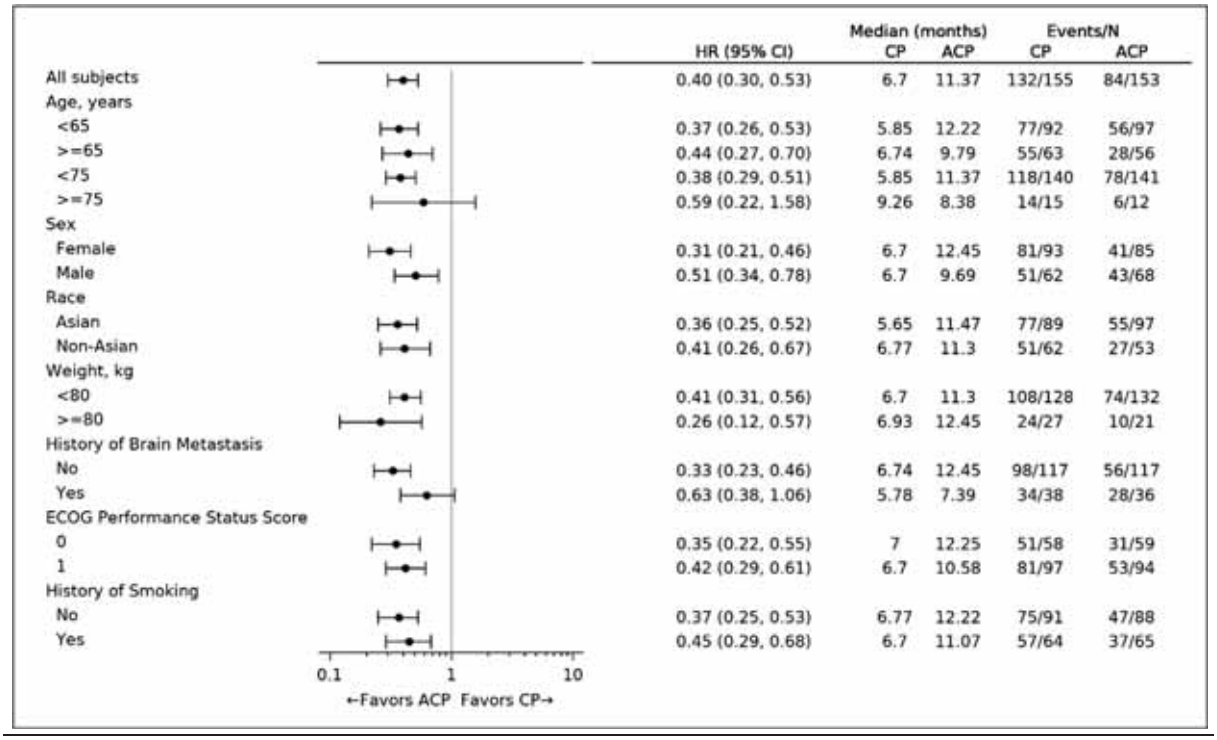
NSC3001 試験の日本人集団，及び EDI1001 試験 ACP 併用コホートの EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の患者集団は被験者数が少ないため，部分集団解析は行っていない。

2.7.3.3.3.1 NSC3001 試験

(1) 全体集団

事前に規定した年齢，性別，人種，体重，脳転移の既往，ECOG PS，喫煙歴別に，FAS での BICR 判定による PFS の部分集団解析結果を図 2.7.3-8 に示す。

BICR 判定による PFS では，75 歳以上及び脳転移の既往ありの部分集団を除いたいずれの集団も ACP 群は CP 群と比較して延長が認められ，全体集団と一貫した結果が得られた。



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

図 2.7.3-8 BICR 判定による PFS（NSC3001 試験，全体集団，FAS，部分集団解析）

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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。

アミバンタマブ単独投与の RP2D は，EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの Part 1（用量漸増パート）及び Part 2（用量拡大パート）から得られた薬物動態，薬力学，安全性及び有効性データに基づいて設定した。アミバンタマブ単独投与の RP2D は，28 日間サイクルとし，1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 は週 1 回，Cycle 2 以降は 2 週に 1 回の点滴静注とした。アミバンタマブ投与時の IRR のリスクをより適切に管理するため，Cycle 1 の初回投与は 2 日間に分けて行うこととした（M2.7.2.2.1.2(2)）。

アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）及び 1400 mg（体重 80 kg 以上）を投与された被験者では，曝露量は同程度であったこと（M2.7.2.2.1.2(2)2)），EDI1001 試験 Cohort D にて，プラチナ製剤を含む化学療法治療歴のある EGFR Exon 20 挿入変異を有する転移性又は手術不能 NSCLC 患者に RP2D を単独投与したときの有効性（M2.7.6.3）及び忍容性（M2.5.5.7）は良好であったことから，本 RP2D をアミバンタマブ単独投与の推奨用法・用量とすることは妥当と判断した。

日本人と非日本人でアミバンタマブ単独投与の薬物動態パラメータに大きな違いが認められなかったこと（M2.7.2.2.1.2(2)2)），EDI1001 試験 Cohort D の日本人集団においても，プラチナ製

剤を含む化学療法治療歴のある EGFR Exon 20 挿入変異を有する転移性又は手術不能 NSCLC 患者に RP2D を単独投与したときの有効性（M5.3.5.4.2）及び忍容性（M2.5.5.7）は良好であったことから，日本人患者に対しても，本 RP2D をアミバンタマブ単独投与の推奨用法・用量とすることは妥当と判断した。

ACP 併用療法は，転移性又は手術不能 NSCLC 患者を対象とした，EDI1001 試験 Part 1 の ACP 併用コホートで最初に評価した。カルボプラチン及びペメトレキセドの用法・用量は，国内外のガイドライン及び承認されている用法・用量に基づき決定し，21 日間サイクルの Day 1 に，カルボプラチン AUC 5 及びペメトレキセド 500 mg/m^2 を併用投与した。併用投与は Cycle 4 まで継続し，その後はペメトレキセドを維持療法として単独投与した。ACP 併用療法の投与スケジュールは，カルボプラチン及びペメトレキセドの投与レジメンと同じ 21 日間サイクルとした。カルボプラチン及びペメトレキセドと併用投与するときのアミバンタマブの用法・用量（RP2ChD）は，EDI1001 試験 Part 1 の ACP 併用コホートから得られた薬物動態及び安全性データに基づき決定し，Cycle 2 Day 1 までは 1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）を週 1 回，Cycle 3 以降は 1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）を 21 日間サイクルの Day 1 に点滴静注した。併用投与でも，アミバンタマブ投与時の IRR のリスクをより適切に管理するため，Cycle 1 の Day 1 に 350 mg，Day 2 に 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を投与することとした（M2.7.2.3.2.4）。

EDI1001 試験 ACP 併用コホートにおいて，アミバンタマブ RP2ChD を用いた ACP 併用療法の忍容性は良好で（M2.5.5.7），21 日間サイクルの RP2ChD と 28 日間サイクルの RP2D でアミバンタマブの曝露量は同程度であることが示された（M2.7.2.2.1.2(1)）。NSC3001 試験及び母集団薬物動態解析において，カルボプラチン及びペメトレキセドとの併用は，アミバンタマブの曝露量に影響を与えなかった（M2.7.2.2.1.1，M2.7.2.3.1.1）。NSC3001 試験において，局所進行又は転移性 NSCLC 患者にアミバンタマブ RP2ChD を用いた ACP 併用療法の良好な有効性（2.7.3.3.2）及び忍容性（M2.5.5.7）が示された。曝露－反応解析では，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（M2.7.2.3.1.2）。以上の結果から，アミバンタマブ RP2ChD を，カルボプラチン及びペメトレキセドと併用投与するときの推奨用法・用量とすることは妥当と判断した。

日本では，EDI1001 試験 Part 1 でアミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドを併用投与され，DLT 評価が可能であった日本人 3 例に DLT の発現がないこと（M2.7.4.2.1.6(4)1)）を確認した後，NSC3001 試験に参加した。母集団薬物動態解析に基づき，日本人と非日本人でアミバンタマブの曝露量は同程度であったこと（M2.7.2.3.1.1），NSC3001 試験の日本人集団においても，アミバンタマブ RP2ChD を用いた ACP 併用療法の良好な有効性（2.7.3.3.2）及び忍容性（M2.5.5.7）が確認されたことから，日本人患者に対しても，本 RP2ChD を推奨用法・用量とすることは妥当と判断した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の手術不能又は再発 NSCLC 患者に対するアミバンタマブと化学療法（CP）の併用療法（ACP 併用療法）は，CP 併用療法と比較して高い抗腫瘍効果及び病勢コントロールの延長が認められた。また，奏効は持続的であった。

NSC3001 試験の全投与期間の中央値は ACP 群 9.72 カ月，CP 群 6.74 カ月であった（2.7.3.3.1.3(1)）。主要評価項目（BICR 判定による PFS）では，ACP 群は CP 群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS 延長が認められた［層別 HR：0.395（95% CI：0.296，0.528），p<0.0001］。疾患進行又は死亡のリスクは，CP 群と比較して ACP 群で約 60%低下した。PFS の中央値は，ACP 群 11.37（95% CI：9.79，13.70）カ月，CP 群 6.70（95% CI：5.59，7.33）カ月であった。12 カ月及び 18 カ月無増悪生存率はそれぞれ ACP 群 48%及び 31%，CP 群 13%及び 3%であり，ACP 群の PFS は観察期間が長くなっても持続していた（2.7.3.3.2.1(1)）。カットオフ（2023 年 5 月 3 日）時点で投与継続中の被験者の割合は，CP 群（15.5%，24/155 例）と比較して ACP 群（46.4%，70/151 例）で約 3 倍高かった（2.7.3.3.1.1(1)）。

ACP 併用療法の治療効果の持続は NSC3001 試験の副次評価項目からも認められた。BICR 判定による ORR は CP 群（47.4%，72/152 例）と比較して ACP 群（73.0%，111/152 例）で高かった（2.7.3.3.2.2(1)）。確定した奏効例の DOR の中央値は，ACP 群 10.09（95% CI：8.48，13.90）カ月，CP 群 5.55（95% CI：4.44，6.93）カ月で，ACP 群は CP 群と比較して奏効期間が約 2 倍延長した（2.7.3.3.2.3(1)）。後治療を受けた又は死亡した被験者（ACP 群 58 例，CP 群 109 例）の TTST の中央値は ACP 群 17.71（95% CI：13.67，NE）カ月，CP 群 9.89（95% CI：8.57，11.07）カ月であった［層別 HR：0.348（95% CI：0.250，0.486）］（2.7.3.3.2.5(1)）。1 次治療としての ACP 併用療法により良好な病勢コントロールが得られ，これにより後治療に至るまでの期間を遅らせることができた。

NSC3001 試験では，TTSP［ランダム化日から，症状進行日（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癌剤治療の変更及び／若しくは臨床的介入を必要とする，新たな症状の発現若しくは症状悪化）又は死亡日のいずれか早い時点までの期間］を評価項目として設定した。抗癌剤の治療変更に至るような症状が発現することは，患者の治療経過において重要と考えられ，当該事象は肺癌治療の比較的後期に発現する傾向がある。また，臨床的介入を必要とするほどの症状が患者に発現した場合は，患者の生活の質及び身体機能に影響を及ぼす可能性があるため，患者に関連する指標であると考えられる。治験担当医師判定による症状進行が認められた被験者（ACP 群 45 例，CP 群 64 例）の TTSP の中央値は，ACP 群で未到達（95% CI：18.63 カ月，NE），CP 群で 20.07（95% CI：13.11，NE）カ月であり［層別 HR：0.669（95% CI：0.456，0.982）］，ACP 併用療法は新たな症状発現までの期間を遅らせることができた（2.7.3.3.2.7(1)）。

DOR，TTST 及び TTSP で認められた有効性に加え，CP 群の 65 例がアミバンタマブ単剤療法に移行したにもかかわらず，ACP 群は CP 群と比較して OS の延長傾向が認められた［非層別 HR：0.657（95% CI：0.418，1.090），p=0.1056］（2.7.3.3.2.4(1)）。

これらの結果から，EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の手術不能又は再発 NSCLC 患者に対するアミバンタマブ，カルボプラチン，及びペメトレキセドの併用療法の治療効果は持続的であると考える。