目次

1. 製品開発の根拠....5
1.1 小細胞肺癌....5
1.1.1 疾患背景....5
1.1.2 現在の治療とアンメットメディカルニーズ....5
1.2 Delta-like Ligand 3....7
1.3 タルラタマブ....8
1.4 臨床開発プログラム....9
1.5 規制当局によるガイダンス及び助言....10
2. 生物薬剤学に関する概括評価....12
3. 臨床薬理に関する概括評価....13
3.1 薬物動態....13
3.2 母集団薬物動態解析及びタルラタマブの薬物動態に及ぼす共変量の影響....14
3.3 用法・用量の妥当性....14
3.4 推奨用量10 mg Q2W投与レジメンを支持する有効性及び安全性に関する曝露-反応解析....15
3.4.1 有効性に関する曝露-反応解析....15
3.4.2 安全性に関する曝露-反応解析....16
3.5 免疫原性....16
3.6 日本人及び非日本人における薬物動態の比較....17
4. 有効性の概括評価....17
4.1 第II相ピボタル試験（20200491試験）....18
4.1.1 試験方法....18
4.1.1.1 試験デザイン....18
4.1.1.2 有効性評価項目の適切性....19
4.1.1.3 統計手法....19
4.1.2 被験者の内訳、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性....20
4.1.3 有効性....21
4.1.4 日本人部分集団における有効性の結果....40
4.2 FIH試験（20160323試験）....43
4.2.1 試験デザイン....43
4.2.2 被験者の内訳、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性....43
4.2.3 有効性....44
4.2.4 日本人部分集団における有効性の結果....45
5. 安全性の概括評価....45
5.1 安全性の評価....45
5.2 タルラタマブの曝露状況....46
5.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性....46
5.4 安全性の結果....48
5.4.1 全体的な有害事象....49
5.4.2 比較的よく見られる有害事象....50
5.4.3 Grade 3以上の有害事象....51
5.4.4 死亡....51
5.4.5 重篤な有害事象....52
5.4.6 その他の重要な有害事象....53
5.4.6.1 タルラタマブの減量、投与中断又は投与中止に至った有害事象....53
5.4.6.2 注目すべき有害事象....53
5.4.6.3 免疫原性....60
5.4.7 臨床検査、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目....61
5.4.7.1 臨床検査....61
5.4.7.2 バイタルサイン....62

5.4.7.3 安全性に関連する他の観察項目 62
5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 62
5.5.1 部分集団解析 62
5.5.2 日本人部分集団 63
5.5.3 妊娠及び授乳時での使用 66
5.5.4 受胎能力 67
5.5.5 小児 67
5.5.6 高齢者 67
5.5.7 肝機能障害 67
5.5.8 腎機能障害 67
5.5.9 薬物間相互作用 67
5.5.10 過量投与 67
5.5.11 薬物乱用 67
5.5.12 離脱症状及び反跳現象 68
5.5.13 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 68
5.6 Adverse drug reaction 68
5.7 医薬品安全監視活動及びリスク最小化活動 69
6. ベネフィットとリスクに関する結論 70
6.1 治療の背景 70
6.2 ベネフィット 70
6.3 リスク 70
6.4 ベネフィット・リスク評価 71
7. 参考文献 72
8. 補遺 75

略号一覧

略号又は用語	定義／説明
ALT	alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMQ	Amgen MedDRA query
ARI	Amgen Rhode Island　Amgen社ロードアイランド
AST	aspartate aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy　米国移植細胞治療学会
ATO	Amgen Thousand Oaks　Amgen社サウザンドオークス
BICR	blinded independent central review　盲検下独立中央判定
BiTE	bispecific T-cell engager　二重特異性T細胞誘導
BOR	best overall response　最良総合効果
BTSR	Best tumor size response　最良腫瘍縮小効果
C_{avg}	average concentration　曝露量平均濃度
CD	cluster of differentiation　表面抗原分類
CI	confidence interval　信頼区間
CR	complete response　完全奏効
CRS	cytokine release syndrome　サイトカイン放出症候群
CSR	clinical study report　治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events　有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450　チトクロームP450
DCR	disease control rate　病勢コントロール率
DLL3	delta-like ligand 3
DoDC	duration of disease control　病勢コントロール期間
DOR	duration of response　奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group　米国東海岸がん臨床試験グループ
EMA/EMEA	European Medicines Agency　欧州医薬品庁
ES-SCLC	extensive stage small cell lung cancer　進展型小細胞肺癌
FAS	Full Analysis Set　最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
FIH	first in human　ヒト初回投与試験
GCP	Good Clinical Practice　医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor　顆粒球コロニー形成刺激因子
HLE	half-life extended　半減期延長型
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome　免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use　医薬品規制調和国際会議
IL	Interleukin　インターロイキン
ISS	integrated summary of safety
MDV	Medical Data Vision　メディカル・データ・ビジョン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　国際医薬用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network　全米総合がんセンターネットワーク
NE	not estimable　推定不能
NEPC	neuroendocrine prostate cancer　前立腺神経内分泌癌
OR	objective response　客観的奏効
ORR	objective response rate　客観的奏効率
OS	overall survival　全生存期間
PD	progressive disease　疾患進行
PD-1	programmed death-1
PD-L1	programmed death-ligand 1
PFS	progression-free survival　無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic(s)　薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency　医薬品医療機器総合機構

略号又は用語	定義／説明
PPK	population pharmacokinetic analysis　母集団薬物動態解析
PR	partial response　部分奏効
PS	performance status　パフォーマンスステータス
Q1	1st quartile　第一四分位数
Q2W	Every 2 weeks　2週間間隔
Q3	3rd quartile　第三四分位数
Q3W	every 3 weeks　3週間間隔
QTcF	corrected QT interval by Fridericia　Fridericia補正QT間隔
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors　固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RWE	Real World Evidence　リアルワールドエビデンス
scFc HLE	single-chain fragment crystallizable half-life extension
scFv	single-chain variable fragment
SCLC	small cell lung cancer　小細胞肺癌
SD	standard deviation　標準偏差
SOC	system organ class　器官別大分類
SSR	Study Summary Report
TTR	time to response　奏効までの期間
US	United States　米国
WHO	World Health Organization　世界保健機関

1. 製品開発の根拠

本臨床概要では、プラチナ製剤ベースレジメンによる治療後に疾患進行が認められた進行SCLC患者の治療を目的としたタルラタマブ（開発コード：AMG 757）（静脈内投与）の製造販売承認申請を裏付けるデータを要約する。

1.1 小細胞肺癌

1.1.1 疾患背景

肺癌は世界で2番目に診断数が多く、死亡率が高い癌であり、癌の診断数の約10分の1（11.4%）及び癌による死亡の5分の1（18.0%）に相当する（Sung et al, 2021）。SCLCは肺癌全体の約15%を占め、2020年の肺癌の推定罹患数が220万人であることに基づくと、全世界で毎年約33万人が新規に診断されている（National Cancer Institute, 2023、National Organization for Rare Disorders, 2021、Rudin et al, 2021、Sung et al, 2021）。2020年の肺癌による死亡者数約180万人に基づくと、SCLCによる新規死亡者数は全世界で約27万人である（Sung et al, 2021）。

SCLCは悪性度の高い神経内分泌腫瘍であり、特徴として増殖速度が非常に早く、早期に転移しやすく、予後が不良である（Rudin et al, 2021）。患者の30%は単一の放射線照射野で網羅可能な病変を呈する限局型であるが、ほとんどの患者は進展型と診断される。限局型の患者の20～30%は化学放射線療法によって治癒するが、進展型では治療により治癒に達することはまれであり、5年生存率は10%未満とSCLCの長期生存率は不良である（American Cancer Society, 2022）。

1.1.2 現在の治療とアンメットメディカルニーズ

現在のSCLCの一次治療は一般に、限局型SCLCに対しては、シスプラチン又はカルボプラチンのいずれかとエトポシドの併用療法に放射線治療を併用し、進展型SCLCに対しては、PD-L1阻害剤（アテゾリズマブ又はデュルバルマブ）が追加される（NCCN SCLC Guidelines, 2022、Rudin et al, 2021、Ganti et al, 2021）。進展型SCLCに対するこの一次治療レジメンの奏効率は60～70%と比較的高いが、ほとんどすべての進展型SCLC患者では治療から一年以内に治療耐性が生じ再発するため、OSの中央値は約12～13カ月である（Rudin et al, 2021、Yoon et al, 2019、Chan and Coward, 2013、Tariq et al, 2021、Paz-Ares et al, 2019、Horn et al, 2018）。

再発SCLCに対する治療選択肢は限られており、現在利用可能な治療法では、予後は依然として不良である。再発又は難治性の患者では、プラチナ製剤の再投与又は臨床試験への参加が検討されるほか、ノギテカン、lurbinectedin及びその他の化学療法剤（シクロホスファミド／ドキソルビシン／ビンクリスチン、ドセタキセル、エトポシド、ゲムシタビン、テモゾロミド等）又は免疫療法剤の使用が推奨されている（Eckardt et al, 2007、O'Brien et al, 2006、von Pawel et al, 1999、Trigo et al, 2020）。

NCCNのガイドラインには、初回全身療法後に進行した患者に対する他の推奨レジメンがいくつか提示されているが、一次治療の化学療法の開始後60日以降に進行したプラチナ製剤感受性SCLC患者に対する治療法としてFDAが承認しているのはノギテカンのみである（NCCN, 2022）。なお、ノギテカンは、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びビンクリスチンの併用化学療法との比較試

験の結果に基づき承認されたが、この試験では奏効率、DOR、増悪までの期間及びOSのいずれも統計学的に有意な改善が示されなかった（Topotecan US Prescribing Information, 2019、von Pawel et al, 1999）。また、この試験ではノギテカン群のORR（95% CI）は24.3%（16.2, 32.4）であり、DORの中央値（95% CI）は3.3カ月（3.0, 4.1）であったのに対し、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びビンクリスチン併用化学療法群ではORR（95% CI）は18.3%（10.8, 25.7）であり、DORの中央値（95% CI）は3.5カ月（3.0, 5.3）であった。

NCCNのガイドラインでは、一次治療の全身療法としてプラチナ製剤ベースレジメンによる治療後に進行した患者に対して、lurbinectedinも推奨レジメンとされている（NCCN, 2022）。Lurbinectedinは、治験担当医師によって評価されたORR（95% CI）が35%（26, 45）、DORの中央値（95% CI）が5.3カ月（4.1, 6.4）の結果に基づき、2020年8月に迅速承認された（Zepzelca US Prescribing Information, 2023）。なお、この試験に組み入れられたすべての被験者はプラチナ製剤ベースレジメンによる治療後に進行した患者であり、このうち免疫療法を受けた被験者は8%のみであった。

国内でも一次治療に関しては他の先進国と同様に、限局型SCLCに対しては、エトポシド＋シスプラチン又はカルボプラチンのいずれかとの併用に放射線療法を追加し、進展型SCLCに対しては、アテゾリズマブ又はデュルバルマブで治療される（肺癌診療ガイドライン 2023年版）。再発SCLCに対する治療選択肢に関しては、国内ではニボルマブ及びペムブロリズマブはいずれもSCLCの適応として承認されておらず、またlurbinectedinも未承認である。過去20年間、再発SCLCに対し新たに承認された薬剤は存在せず、治療選択肢は更に限られている。肺癌診療ガイドラインでは、プラチナ製剤sensitive relapse例に対してはアムルビシン、ノギテカン、シスプラチン＋エトポシド＋イリノテカン、又はエトポシド＋カルボプラチン療法が推奨されている。一方、プラチナ製剤refractory relapse例にはアムルビシンのみが推奨されている。ただし、再発SCLCにおいて、最も頻用されている治療薬であるアムルビシンの治療成績は満足のいくものではない（von Pawel et al, 2014）。

Amgen社が国内のMDV医療データベースを用いて実施したRWE試験（20220070試験）では、2016年～2022年に全身療法を開始したSCLC患者のうち三次治療を受けた患者の割合は23%であり、このうち2019年8月21日以降に一次治療開始した患者における主な三次治療のレジメン（5%以上）は、アムルビシン（30.0%）、イリノテカン（21.5%）、トポテカン（17.9%）、カルボプラチン+エトポシド（8.6%）、カルボプラチン+イリノテカン（5.7%）であった。さらに、SCLCの一次治療の選択肢としてPD-L1阻害剤であるアテゾリズマブ又はデュルバルマブが2019年以降に国内でも承認されたものの、再発後の治療選択肢は長年大きく変わっていない。したがって、国内の再発SCLCにおいて緊急性の高いアンメットメディカルニーズが存在すると考える。

PD-1阻害剤による免疫療法などの昨今の新たな治療戦略でも、二次治療以降ではノギテカンと比較して治療成績の改善に至っておらず、持続的な奏効のニーズは依然として高い（Das et al, 2021、Giffin et al, 2021、Trigo et al, 2020）。また、進展型SCLCの一次治療での免疫療法のベネフィットは、非小細胞肺癌の一次治療での結果と比較すると相対的に低く、OSの中央値が約2～3カ月延長するのみである（Paz-Ares et al, 2019、Horn et al, 2018）。SCLCは、免疫細胞の浸潤を制限し、PD-L1発現を抑制して抗原提示を阻害することから、非炎症性腫瘍のサブタイプ（cold tumor）と考えられている（Caliman et al, 2023、Sutherland et al, 2022）。SCLCは、発がんリスクのある喫煙に関連した

高い遺伝子変異量を有するが、非小細胞肺癌で得られたようなPD-L1及びPD-1阻害剤による良好な効果はSCLCでは得られておらず、他の免疫学的治療アプローチに関心が高まっている（Sutherland et al, 2022）。さらに、合計で2792例が登録された27試験のメタアナリシスでは、試験間でPD-L1発現割合の異質性が示唆された。PD-L1陽性はSCLCの良好な予後因子であることが示唆されているが、統計学的な関連は確認されていない（Acheampong et al, 2020）。また、免疫療法への感受性は、SCLCの生物学的分子分類の結果によると、疾患自体と関連している可能性がある（Caliman et al, 2023）。免疫療法からより多くのベネフィットが得られる患者集団を特定するためには、さらなる研究が必要である。

二次治療として全身療法を受けた患者を対象としたRWE試験では、OSの中央値は4.2～7.0カ月であった（O'Sullivan et al, 2021、Rojo et al, 2020、Schwartzberg et al, 2018、Imai et al, 2017、Garassino et al, 2011）。Amgen社が実施した最新のRWE試験（20220192試験）では、2013年から2021年の間に二次治療として全身療法を開始したSCLC患者を2022年まで追跡調査した結果、OSの中央値（95% CI）は5.6カ月（5.3, 5.9）であった。

現在、二次治療以降の治療後に進行又は再発した患者に対して承認されている治療法はない（NCCN, 2022、Giffin et al, 2021）。三次治療として最良の対症療法を受けた患者でのOSの中央値は0.9カ月と、予後は極めて不良であり、三次治療として全身療法を受けた患者であってもOSの中央値は4.4カ月であった（Coutinho et al, 2019）。国内では、国立がん研究センター東病院において三次治療SCLC患者202例を対象に実施した観察研究（Saruwatari et al, 2016）では、標準治療を受けた進行SCLC患者における三次治療後のOSの中央値（95% CI）は5.1カ月（4.4, 6.0）、PFSの中央値（95% CI）は2.6カ月（1.9, 3.1）であった。

Amgen社が米国の最新データを用いて実施したRWE試験（20190488試験）では、三次治療を受けたSCLC患者のOS及びPFSの中央値（95% CI）はそれぞれ5.3カ月（4.5, 6.0）及び2.5カ月（2.1, 2.7）であった。一次治療としてプラチナ製剤ベースレジメンとPD-L1阻害剤の併用療法を受けた患者の部分集団でも同様の結果が認められ、OS及びPFSの中央値（95% CI）はそれぞれ4.7カ月（3.6, 6.0）及び2.0カ月（1.7, 2.5）であった。現在、日本人SCLC患者の自然経過及び予後を明らかにするために、国内でもRWE試験を実施予定である。

全体として、RWE試験及び公表文献から得られた結果は、進行SCLC患者では既存治療による二次治療以降の治療成績が不良であり、一次治療としてPD-L1阻害剤を含むレジメンの投与を受けた患者であっても予後が不良であったことを示している。したがって、進行SCLC患者では生存期間を延長し、疾患関連症状を軽減し、許容可能な安全性プロファイルを有する新規治療に対する重大なアンメットメディカルニーズが依然として存在する。タルラタマブは、このアンメットニーズを充足することを目的として開発中である。

1.2 Delta-like Ligand 3

SCLCの治療標的となり得るのは、肺神経内分泌細胞の発生に関与するNotchシグナル伝達経路内の非古典的リガンドのDLL3である。DLL3はほとんどが少数の正常組織の細胞内コンパートメントにのみ発現しているが、SCLC及びその他の高悪性度神経内分泌腫瘍の細胞表面ではアップレギュレートされ、過剰発現している（Giffin et al, 2021、Owen et al, 2019）。SCLCでのDLL3のアップレギ

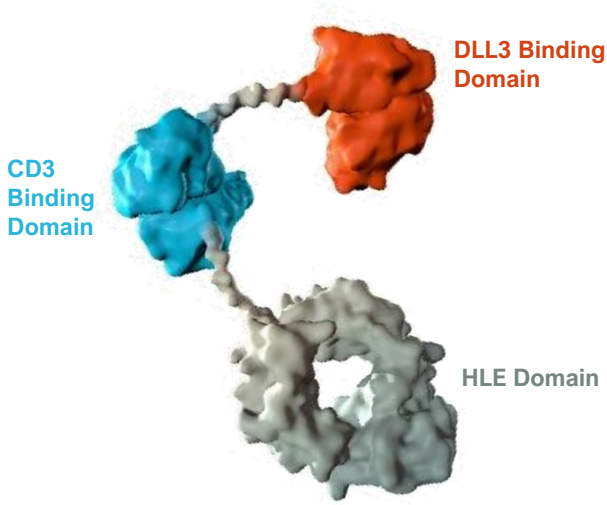
ュレーションは腫瘍の増殖及び転移を引き起こす（Furuta et al, 2019）。DLL3の発現割合を評価した国際的な非介入研究では、免疫組織化学染色の結果、SCLC患者の85%がDLL3陽性となった（Rojo et al, 2020）。タルラタマブのFIH及び第II相試験では、免疫組織化学染色により、SCLC患者のそれぞれ95.5%及び96.2%にDLL3の発現が認められた。DLL3はSCLC患者では細胞表面に高発現し、正常細胞では発現量が低く、主に細胞質に認められる（Giffin et al, 2021）。このことはDLL3がSCLCの有望な治療標的であることを示唆している。

1.3 タルラタマブ

タルラタマブの構造を図 1に示す。

タルラタマブは、腫瘍抗原のDLL3及びT細胞受容体複合体のCD3に特異的に結合する2つのscFv結合ドメインから成る、新規の半減期延長型BiTE分子である。scFv結合ドメインには、scFc HLEドメインが結合している。

図 1 タルラタマブの構造



CD3 = cluster of differentiation 3; DLL3 = delta-like ligand 3; HLE = half-life extension; scFc = single-chain fragment crystallizable; scFv = single-chain variable fragment
Note: The scFv binding domains are fused to an scFc HLE moiety.

タルラタマブが作用するには、標的細胞とT細胞の両方に同時に結合する必要がある。タルラタマブの薬理作用は、あらかじめプライミングされた細胞傷害性CD8+又はCD4+T細胞を特異的にリダイレクトすることにより、DLL3陽性細胞を殺傷する。タルラタマブの有効性を、SCLC細胞株、同所性及び患者由来のSCLC異種移植マウスモデルを用いて評価した（Giffin et al, 2021）。In vitroでは、タルラタマブはDLL3の発現量が非常に低い（細胞あたり1000分子未満）SCLC細胞株に対しても特異的な殺細胞作用を示した。In vivoでは、患者由来の異種移植モデル並びに原発性及び転移性SCLCの同所性移植モデルで、タルラタマブは全身投与したヒトT細胞に作用し、T細胞の活性化及び腫瘍浸潤を誘導し、T細胞をリダイレクトして腫瘍を顕著に退縮させ完全奏効をもたらした（Giffin et al, 2021）。したがって、DLL3はSCLCに対するT細胞標的療法の開発で新規の有望な標的

といえる。重要なこととして、患者のステージ又は前治療数によらず、患者由来のSCLC細胞ではDLL3の高発現が維持されていた（Rojo et al, 2020）。癌細胞でDLL3の発現量が高いこと、非臨床モデルでタルラタマブの高い効力が認められたこと、及び既存のSCLC治療とは異なる作用機序であることに基づくと、タルラタマブはPD-1又はPD-L1阻害剤に非奏効の患者に対しても、現在の標準治療及び新規治療と比較してより持続的な奏効をもたらすという仮説が立てられる。

1.4 臨床開発プログラム

本製造販売承認申請を支持する臨床データパッケージを図 2に示す。

本製造販売承認申請では、プラチナ製剤ベースレジメンによる治療後に疾患進行した進行SCLC患者の治療法として、タルラタマブ単剤療法の承認を支持する臨床データパッケージを示す。

本申請での主要な評価資料は、進行SCLC被験者での有効性を評価した第II相ピボタル試験（20200491試験、DeLLphi-301）（以下、491試験）のPart 1及びPart 2の成績である。この試験は、1つのプラチナ製剤ベースレジメン（免疫チェックポイント阻害剤の使用を問わない）及び1ライン以上の他の治療後に進行又は再発した被験者に対するタルラタマブ単剤療法を評価する試験であり、現在実施中である。さらなる有効性を裏付けるデータは、第I相FIH試験（20160323試験、DeLLphi-300）（以下、323試験）の成績である。この試験では、1ライン以上のプラチナ製剤ベースレジメン治療後に進行又は再発した進行SCLC被験者に対し、タルラタマブの複数の用量を検討した。いずれの試験も北米、欧州及びアジアで実施され、323試験では上記に加えオーストラリアでも実施された。

その他の有効性を裏付ける結果は以下に基づいている。

- 491試験のPart 3：Cycle 1のタルラタマブ10 mg投与時の必須の安全性モニタリングを短縮したときの評価
- 第Ib相試験（20200469試験）（以下、469試験）：進展型SCLC患者でのタルラタマブとPD-L1阻害剤、並びにタルラタマブとPD-L1阻害剤及び化学療法（カルボプラチン、エトポシド）の併用療法の評価
- 第Ib相試験（20200439試験）（以下、439試験）：再発SCLC患者でのタルラタマブと抗PD-1抗体であるAMG 404の併用療法の評価
- 第Ib相試験（20200040試験）（以下、040試験）：de novo又は治療下発生転移性NEPC患者でのタルラタマブ単剤療法の評価

なお、いずれの試験も実施中であり、承認申請に使用する有効性データは試験ごとのデータカットオフ時点までのデータを用いた。試験ごとのデータカットオフ日は、491試験（Part 1及び2の主要解析並びにPart 3）は2023年6月27日、469試験は20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日、323試験、439試験及び040試験は20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日であった。

予定している適応症でのタルラタマブの安全性プロファイルの解析の主要な裏付けは、491試験及び323試験でタルラタマブ10 mgをQ2Wで単剤投与されたSCLC被験者及びタルラタマブ100 mgをQ2Wで単剤投与されたSCLC被験者（計323例）、並びに491試験、323試験及び040試験でタルラタ

マブ単剤療法を受けた被験者（計457例）の併合データに基づいている。これに加え、補助的なデータとして、併用療法試験又は併用Cohort［323試験（ペムブロリズマブとの併用Cohort）、439試験及び469試験（計54例）］の結果がある。

タルラタマブの臨床薬理に関する全体的な特徴の裏付けは、323試験及び491試験の併合データを用いた試験横断的なPPK、有効性及び安全性の曝露量－反応解析、並びに免疫原性がPK、安全性及び有効性に与える影響の解析に基づいている。

試験の目的、デザイン、治験薬、被験者の組み入れ及び試験期間の要約を含む、進行中及び完了した試験の一覧はモジュール5.2 臨床試験一覧表に示した。

また、Amgen社が実施したRWE試験（1.1.2項参照）として、米国の三次治療以降のSCLC患者の自然経過を明らかにするための20190488試験の報告書をモジュール5.3.5.4-4に、国内のSCLC患者におけるアンメットメディカルニーズを明らかにするための20220070試験の報告書をモジュール5.3.5.4-5に添付した。

図２　本製造販売承認申請を支持するタルラタマブの臨床データパッケージ

評価資料	**Study 20200491 (Pivotal study)** • Phase 2: Pivotal (ongoing)（モジュール5.3.5.2-2） • Patient Population: Previously treated SCLC (3L+) • Tarlatamab monotherapy
	Study 20160323 (FIH study) • Phase 1: Supportive (ongoing)（モジュール5.3.5.2-1） • Patient Population: Previously treated SCLC (2L+) • Tarlatamab monotherapy and combination therapy (tarlatamab + pembrolizumab)
参考資料	**Study 20200469** • Phase 1b: Supportive (ongoing)（モジュール5.3.5.4-1） • Patient Population: ES-SCLC (1L) • Tarlatamab + PD-L1 inhibitor +/- carboplatin and etoposide
	Study 20200439 • Phase 1b: Supportive (ongoing)（モジュール5.3.5.4-2） • Patient Population: Relapsed SCLC (2L+) • Tarlatamab + AMG 404 (PD-1 inhibitor)
	Study 20200040 • Phase 1b: Supportive (ongoing)（モジュール5.3.5.4-3） • Patient Population: Metastatic de novo or treatment-emergent NEPC (2L+) • Tarlatamab monotherapy

1L = first line; 2L+ = second line and later; 3L = third line; 3L+ = third line and later; ES = extensive stage; NEPC = neuroendocrine prostate cancer; PD-1 = programmed death-1; PD-L1 = programmed death-ligand 1; SCLC = small cell lung cancer

1.5　規制当局によるガイダンス及び助言

タルラタマブの開発プログラムに関する規制当局との主要な協議を表 1に要約する。

タルラタマブの臨床プログラムは、臨床試験デザイン、安全性及び有効性の評価、評価項目の選択、統計学的原則及び総括報告書の作成にそれぞれ該当するガイドラインを考慮してデザインされた。臨床試験は、ICH-E6 GCP、ヘルシンキ宣言の原則及び各国又は各地域の規制に則って実施された（ICH, 2016）。

表 1　SCLCを対象としたタルラタマブ臨床プログラムでの海外規制当局との協議の一覧

Date	Type and Purpose of Interaction
Food and Drug Administration (United States)	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
Health Canada (Canada)	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
European Medicines Agency (European Union)	
[redacted]	[redacted]
Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (United Kingdom)	
[redacted]	[redacted]

[redacted] NDS = New Drug Submission;
SCLC = small cell lung cancer

国内でのタルラタマブの開発にあたっては表 2に示す治験相談を行った。相談記録はモジュール1に含めた。

表 2　治験相談

区分	受付番号	面談日
[redacted]相談（オーファン以外）	#P[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
[redacted]相談（オーファン以外）	#P[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
[redacted]相談（オーファン以外）	#P[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

国内で臨床試験を開始するにあたって[redacted]相談を行い、[redacted]について相談した。PMDAから[redacted]、[redacted]におけるタルラタマブの[redacted]となる可能性があることから、

[redacted]することを勧めるとの助言を受けた。したがって、[redacted]となった場合には、[redacted]、[redacted]する等の対策を検討することとして、[redacted]。

また、[redacted]を計画するにあたって[redacted]相談を行い、[redacted]ことについてPMDAの合意を得た。

しかし、その後に[redacted]の結果が得られ、[redacted]ことから、[redacted]ことの適切性について[redacted]相談を行い、PMDAの合意を得た。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いてタルラタマブの原薬を製造する。タルラタマブ原薬の製造には、細胞培養及びハーベスト、3段階のクロマトグラフィーによる精製、ウイルスの不活化及びろ過、調製が含まれる。

バッチ容量[redacted]Lでマスターセルバンクを使用し、製法[redacted]（臨床用）とした工程でタルラタマブ原薬を、Amgen社サウザンドオークス（ATO）（サウザンドオークス、米国カリフォルニア州）で製造し、323試験、439試験、040試験及び491試験で使用した。バッチ容量[redacted]Lでワーキングセルバンクを使用して、製法[redacted]で製造したタルラタマブ原薬をATOで製造し、323試験、439試験、040試験、469試験及び491試験の治験薬供給に使用した。その後、製法[redacted]を[redacted]して[redacted]Lバッチで製造できる製法[redacted]（市販用）とし、Amgen社ロードアイランド（ARI）（米国ロードアイランド州ウェストグリニッジ）の市販用製造所に移管した。分析学的同等性／同質性が、製法[redacted]（臨床用）と製法[redacted]の原薬の間（モジュール3.2.S.2.6項）、及び製法[redacted]と製法[redacted]（市販用）の原薬の間（モジュール3.2.S.2.6項）で示された。開発時に使用した製造工程をモジュール3.2.S.2.6項に示した。

市販用を含む開発期間中の製剤をATOで製造した。また、[redacted]、[redacted]の[redacted]、[redacted]も、市販予定製剤の供給を含む開発期間を通じ[redacted]。

ATOでは、臨床試験での使用及び将来の市販化を目的に、原薬製造工程開発に併せて、異なる用量の製剤を開発した。プロセス[redacted]（臨床用）製剤は、静脈内投与用の5 mg/バイアルの[redacted]で、FIH試験（323試験）で使用した。プロセス[redacted]製剤は、静脈内投与用の3つの新たな用量である1、10、25 mg/バイアルの[redacted]でピボタル試験（491試験）で使用した。[redacted]の[redacted]は、プロセス[redacted]からプロセス[redacted]の製剤開発まで[redacted]。実生産の工程に対応するため、プロセス[redacted]に[redacted]を取り入れ、プロセス[redacted]（市販用）製剤とした。[redacted]の[redacted]は、プロセス[redacted]からプロセス[redacted]（市販用）の製剤開発において[redacted]。プロセス[redacted]（市販用）製剤は、プロセス[redacted]で導入された、静脈内投与用に溶解する1 mg/バイアル及び10 mg/バイアルの[redacted]で構成される。1 mg/バイアル及び10 mg/バイアルを市販予定製剤として、進行SCLCを有する被験者を対象とした用量（Day 1に1 mg、Day 8、Day 15に10 mg、以後はQ2W投与）で使用された。プロセス[redacted]とプロセス[redacted]（市販用）の製剤の分析学的同等性／同質性が示された（モジュール3.2.P.2.3項）。

各工程の変更に伴い、原薬と製剤の同等性／同質性を評価した。開発期間を通じて同等性／同質性を示すための全体的な方法は、ICHガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価（ICH Q5E、2004）」に概説されている留意事項に基づいた。

市販の原薬及び製剤は、それぞれARI及びATOにおいてそれぞれ製法[redacted]（市販用）及びプロセス[redacted]（市販用）を用いて製造され、臨床開発期間を通じて使用された原薬及び製剤と分析学的に同等／同質であった（モジュール3.2.S.2.6項及び3.2.P.2.6項）。

タルラタマブの臨床試験において、生体試料中薬物濃度分析法を用いて血清試料中のタルラタマブ及び抗タルラタマブ抗体の濃度を測定した（モジュール2.7.1 1.3項）。これらの生体試料中薬物濃度定量法は、該当する規制要件に従ってバリデートされ、通常の検体分析に十分な選択性、精度、感度、頑健性及びマトリックス安定性を有することが示された（EMEA, 2017a、EMEA, 2011、US FDA, 2019、US FDA, 2018a、US FDA, 2014）。

詳細は、モジュール2.7.1に記載されている。

3. 臨床薬理に関する概括評価

タルラタマブの臨床薬理は、1.4項で要約し、4.1.1項及び4.2.1項でさらに詳述しているとおり、実施中の491試験及び323試験のデータに基づいて評価した。これらの試験で検討した用量及びレジメンは、モジュール2.7.2 表1に要約した。個々の試験の解析に加えて、本承認申請を裏付けるタルラタマブの臨床薬理の全体的な特性評価を裏付けるため、第I相及び第II相試験の併合データを用いて、試験間の母集団PK解析、有効性及び安全性に関する曝露-反応解析、並びにPK、安全性及び有効性に対する免疫原性の影響に関する解析を実施した。これらの評価はモジュール2.7.2に記載されている。主な結果及び結論を以下に要約する。

3.1 薬物動態

タルラタマブのPKプロファイルを、以下の試験データに基づいて評価した。

- 323試験：タルラタマブの用量及び投与レジメンは、段階投与レジメンを行わず0.003～1 mgを静脈内投与するレジメン、及び段階投与として治療開始時に1 mgを投与した後、3～100 mgをDay 8及びDay 15に静脈内投与し、以後はQ2Wで投与するレジメンについて検討した。また、早期に定常状態に到達させるため（100 mg Q2Wの連続静脈内投与コホート）、又は患者の利便性を向上させるため（最高用量200 mgのQ3W投与）、他の投与レジメンも検討した。最初の2サイクルでインテンシブPK用検体を採取し、その後のサイクルではトラフ値測定用検体を採取した。
- 491試験：本試験のPart 1では、タルラタマブを用量10 mg又は100 mgで1時間静脈内投与し（いずれの用量でも段階投与レジメンを採用）、Part 2及びPart 3では、10 mg Q2Wで投与した。Cycle 12まではすべての被験者からスパースPK検体を採取した。

両試験において、0.003～100 mg Q2W及び200 mg Q3W静脈内投与で評価した用量範囲で、タルラタマブの曝露量は用量比例的に増加した。タルラタマブの血清中濃度はCycle 2開始時までにおおむ

ね定常状態に到達した。定常状態での終末相における消失半減期の平均値（SD）は、評価した用量範囲で5.5（1.6）日であった。

申請用投与レジメンとしてDay 1に1 mg、Day 8、Day 15に10 mg、以後はQ2W投与した際の、第I相及び第II相試験の併合データに基づいた、定常状態におけるタルラタマブのトラフ値及び最高血清中濃度は、それぞれ0.44 µg/mL及び4.3 µg/mL（それぞれCycle 2 Day 15の投与前及び投与終了後）であった。タルラタマブのPKに時間依存性は認められなかった。

3.2 母集団薬物動態解析及びタルラタマブの薬物動態に及ぼす共変量の影響

323試験及び491試験から得られた420例の血清中濃度を用いて母集団PK解析を実施した（モジュール2.7.2 3.2項）母集団PK解析の最終モデルは、1次消失を伴う2-コンパートメントモデルであった。母集団PK解析に基づくと、体重73 kgの代表的な白人におけるタルラタマブの血清クリアランス、中心コンパートメントの分布容積、末梢コンパートメントの分布容積及び定常状態での分布容積は、それぞれ0.65 L/日、3.44 L、5.06 L、及び8.5 Lと推定された。タルラタマブのクリアランス及び中心コンパートメントの分布容積の個体間変動はそれぞれ43.7%及び38.7%であった。

母集団PK解析の結果、主要な人口統計学的因子（年齢、性別、民族性）、腎機能及び肝機能の推定値、前治療ライン数、ベースラインの腫瘍量又はECOGステータスは、タルラタマブのPKに影響を及ぼさなかった。

他の生物学的製剤と同様、体重はタルラタマブのクリアランスと関連しており、抗タルラタマブ抗体の有無は体重及びクリアランスの増加と関連していた。しかし、Day 1に1 mg、Day 8及びDay 15に10 mg、以後はQ2W投与の申請用レジメンでは、体重及び抗タルラタマブ抗体の状態は確定ORR又はDCRにより評価されたタルラタマブの有効性に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。人種と中心コンパートメントの分布容積との間に関連が認められたが、曝露量に及ぼす人種の影響はわずかであった。

詳細な結果は157688解析報告書（モジュール5.3.3.5）及び157687解析報告書（モジュール5.3.4.2）に示す。

3.3 用法・用量の妥当性

入手可能なタルラタマブのPK、有効性及び安全性に関するデータ全体に基づき、用量10 mgを対象患者集団に対する推奨用量として選択した（モジュール2.7.2 3.4.2項）。

323試験（用量0.003～100 mg Q2W及び200 mg Q3W）の用量探索及び用量拡大Partから得られた曝露量-反応関係の結果から、491試験のPart 1で評価する用量として、10 mg及び100 mg Q2Wの2用量が選択された。323試験の解析では、10 mg投与時の曝露が低用量（1又は3 mg）に対して数値的に高い有効性を示した。また、10 mg Q2W投与レジメンと比較して、100 mg Q2W投与レジメンによる曝露に伴うDCRは数値上優れていたから、491試験では、10 mgに加えて高用量レベルとして100 mgを評価することが適切であると考えられた。また、実施中の323試験で評価した用量範囲内で最大耐用量に到達していないことは、安全性及び忍容性の観点で重要である。

事前に規定した中間解析の結果、491試験のPart 1で評価した2用量のうち、10 mg Q2W投与レジメンをPart 2でさらに評価することとした。中間解析時点で、有効性反応の指標は10 mg群と100 mg群で同程度であった。10 mg群において、治験担当医師の判定による確定ORR（95% CI）は34.4%（18.6, 53.2）、確定DCR（95% CI）は75.0%（56.6, 88.5）であった。100 mg群では、確定ORR（95% CI）は35.5%（19.2, 54.6）、確定DCR（95% CI）は64.5%（45.4, 80.8）であった（モジュール5.3.5.4-6、Table 12）。中間解析時点で、100 mg群と比較して10 mg群では、試験治療下で発現した有害事象が少なかった（モジュール5.3.5.4-6、Table 19）。用量-反応データと一致して、曝露-反応解析により、10 mg用量レジメンによる曝露は、100 mg用量と比較して忍容性の改善が認められ、同等の有効性であることが示された。事前に規定した中間解析時に得られたデータ及び解析結果の詳細は、モジュール5.3.5.4-6に記載する。

3.4 推奨用量10 mg Q2W投与レジメンを支持する有効性及び安全性に関する曝露-反応解析

10 mg Q2W投与レジメンの妥当性を検討するため、323試験及び491試験の併合データ（カットオフ日はそれぞれ20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日及び2023年6月27日）を用いて更新した。これらの解析の結果、申請用10 mg Q2W投与レジメンは、対象患者集団においてほぼ最大の有効性及び良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すことがさらに確認された。

3.4.1 有効性に関する曝露-反応解析

タルラタマブの曝露量とORR、DCR、BTSR（ベースラインからの標的病変径の合計の変化率に基づく）、PFS、OS及びDORを含む主な有効性評価項目との関係を検討した。

その結果、DORを除くすべての有効性変数について有意な曝露量－反応関係が認められた。解析に基づくと、ORR及びDCRの達成確率はタルラタマブの曝露量に伴い上昇し、曝露量の第2四分位（Cycle 1のC_{avg}の中央値 ＝0.88 µg/mL）を超えると、さらなる上昇は認められなかった。申請用10 mg Q2W投与レジメンでのタルラタマブのCycle 1のC_{avg}中央値は0.77 µg/mLであり、これは第2四分位におけるタルラタマブのC_{avg}中央値と同程度である。BTSRにおいても同様の結果が得られ、10 mg Q2W投与レジメンを超える用量における曝露量では、平均して腫瘍サイズの縮小は認められなかった。タルラタマブの曝露量の増加は、PFS及びOSイベントのハザード低下と関連していた。ORR、DCR、BTSR及びPFSの曝露量-反応関係は、評価した共変量（年齢、人種、前治療回数、PD-1治療の前治療回数、ベースライン時の腫瘍病変径の合計、脳転移、肝転移）の影響を受けなかった。ベースライン時の腫瘍病変径の合計が大きいこと（曝露とは無関係）は、OSのハザードが高いことと有意に関連していた。

要約すると、これらの解析から、最大の有効性は、申請用臨床レジメンである10 mg Q2Wによる曝露量で認められると考えられた。低用量での曝露量では有効性は低いと推定される。

3.4.2 安全性に関する曝露-反応解析

323試験及び491試験の併合データを用いて、試験治療下で発現した有害事象、治験薬と関連のある有害事象及びCRS、ICANS、神経関連事象、好中球減少症等の選択した注目すべき有害事象に関する曝露量－反応関係解析を実施した。Grade 3以上の有害事象、Grade 3以上の治験薬と関連のある有害事象及びCRS、ICANS及び神経関連事象等を含むGrade 3以上の注目すべき有害事象を発現した被験者の割合について、曝露量－反応関係の傾向は認められなかった。単変量ロジスティック回帰分析では、Cycle 1のC_{avg}とGrade 3以上の好中球減少症を発現した被験者の割合との間に有意な正の相関が示された。Grade 3以上の好中球減少症を発現した被験者の割合に関する曝露量-反応関係は、評価したいずれの共変量にも影響を受けなかった。

タルラタマブの曝露量とFridericia補正QT間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）との関係を検討した結果、その関係は、切片と傾きに被験者間変動を考慮した線形混合効果モデルが最も良く記述された。タルラタマブ濃度とQTcFの間に有意な緩やかな傾向が認められた（傾き ＝7.03e-05、p値 ＝0.0131）。ただし、申請用臨床レジメンであるタルラタマブ10 mg Q2W投与後のモデル予測による定常状態でのタルラタマブの最高血中濃度3580 ng/mL（又は3.58 µg/mL）におけるQTcFのモデル予測による平均変化量は+0.252 msec（90% CI：0.0851, 0.418）であった。

要約すると、曝露-反応解析の結果、申請用10 mg Q2W投与レジメンは、対象患者集団における好中球減少症への影響は限定的であった。

以上より、対象患者集団において申請用10 mg Q2W投与レジメンは最大の有効性を示し、また、好中球減少症への影響は限定的であったことから良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すと考えられる。本解析で評価した共変量はいずれも、有効性及び安全性において臨床的に意義のある変化をもたらさなかったため、用量の調節は不要である（モジュール2.7.2 3.4.2項）。

3.5 免疫原性

この承認申請を裏付けるため、5つの臨床試験（323試験、491試験、439試験、469試験及び040試験）において、バリデートされた電気化学発光を用いるブリッジング免疫測定法により抗タルラタマブ抗体産生を測定し、免疫原性を評価した。491試験では、結合抗体陽性が確認された検体は、その後、バリデートされた細胞ベースのバイオアッセイにより、タルラタマブに対する中和活性を測定した。

申請用10 mg Q2W投与レジメンでは、試験治療下での抗タルラタマブ抗体発現率は323試験で12%（25例中3例）、491試験で3.2%（124例中4例）であり、これらの試験を併合した合計は149例中7例（4.7%）であった。中和抗体アッセイを実施した491試験では、10 mgの用量を投与された被験者のうち、中和抗体を発現した被験者は認められなかった。抗タルラタマブ抗体がタルラタマブのPK、臨床的有効性、臨床的安全性に及ぼす潜在的影響を評価した。

- 母集団PKモデルに基づき、試験期間中のいずれかの時点で抗タルラタマブ結合抗体が陽性であった患者は、クリアランスが約21%高く、血清中トラフ濃度が平均約24%低いと推定された。
- 有効性の結果（ORR、DCR及びDORを含む）は、抗タルラタマブ結合抗体陽性被験者と抗タルラタマブ抗体陰性被験者で同等であった。

- 有害事象の評価に基づくと、抗タルラタマブ抗体の発現が安全性に及ぼす影響はなかった（5.4.6.3項参照）。

結論として、抗タルラタマブ抗体の発現率は低かった。申請用臨床レジメンである10 mg Q2Wでは、タルラタマブを投与された被験者の4.7%（149例中7例）に試験治療下で抗タルラタマブ抗体が発現した。これらの被験者の大多数は抗体反応の程度が低く、また、抗タルラタマブ抗体が陽性の被験者で中和抗体を発現した例は認められなかった。抗タルラタマブ抗体の発現は、タルラタマブの有効性及び安全性に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。323試験及び491試験において、試験治療下で抗タルラタマブ抗体を発現した日本人被験者は認められなかった。これらのアッセイ及び影響解析の詳細は、モジュール5.3.5.3に記載されている。

3.6 日本人及び非日本人における薬物動態の比較

323試験で評価した用量において、日本人被験者の血清中濃度推移は非日本人被験者の曝露量の範囲内であった。同様に、ノンコンパートメント解析を用いて得られた日本人の薬物動態パラメータは、Cycle 1 Day 1に段階投与で1 mgを投与後、10 mg Q2W又は100 mg Q2Wの目標用量を投与したときの定常状態（Cycle 2 Day 15）で非日本人被験者と同程度であった（モジュール2.7.2 5.1項）。また、323試験及び491試験の併合データを用いて、2用量について定常状態でのタルラタマブの最高血清中濃度及び血清中トラフ濃度（Cycle 2のDay 15）を、日本人被験者と非日本人被験者で比較した。323試験の結果と同様に、併合データセットを用いて行われた解析でも、日本人被験者におけるタルラタマブ曝露量の個体値の分布は、検討したいずれの用量においても非日本人被験者と同様であった（モジュール2.7.2 5.2項）。母集団薬物動態解析の結果、モデルから推定した曝露量の個体値の分布は、白人と日本人等の各アジア人サブグループとの間で同程度であった（モジュール2.7.2 5.3項）。

以上より、Day 1に1 mg、Day 8及びDay 15に10 mg、以後はQ2W投与の申請用臨床レジメンでは、日本人被験者と非日本人被験者との間で、タルラタマブの曝露量に臨床的に意義のある差は認められなかった。

4. 有効性の概括評価

申請する適応症に対する有効性評価の主たる根拠資料は、再発又は難治性SCLC患者を対象としたタルラタマブ単剤投与の491試験のPart 1及びPart 2での有効性成績である。491試験の試験デザイン、被験者集団及び有効性の結果をそれぞれ4.1.1項、4.1.2項及び4.1.3項に示し、詳細な結果はCSR（モジュール5.3.5.2-2）に示す。

二次治療以降のSCLC患者は、現在利用可能な治療法から得られるベネフィットは限定的であるため（1.1項）、治療歴を有する患者集団を対象とした非対照試験は、新たな治療法の承認を裏付ける試験として適切であると判断した（US FDA, 2018）。

再発又は難治性SCLC患者を対象とした323試験の有効性データは試験ごとに解析した。323試験の有効性の概要を4.2項に示し、要約をモジュール2.7.3 2.2項に、詳細をCSR（モジュール5.3.5.2-1）に示す。

その他に以下に示す3つの第Ib相試験を実施し、SCLC以外の被験者集団又は併用療法を検討した。

- 469試験：ES-SCLC患者を対象に一次治療として、カルボプラチン、エトポシドの併用又は非併用下でのタルラタマブとPD-L1阻害剤の併用投与試験
- 439試験：再発SCLC患者を対象に二次治療以降におけるタルラタマブとPD-1阻害剤であるAMG 404の併用投与試験
- 040試験：De novo又は治療下発生転移性NEPC患者を対象に二次治療以降におけるタルラタマブ単剤投与試験

これらの試験の有効性データは、モジュール2.7.3 2.3項に示す。

4.1 第II相ピボタル試験（20200491試験）

4.1.1 試験方法

4.1.1.1 試験デザイン

491試験は、1つのプラチナ製剤ベースレジメン（免疫チェックポイント阻害剤の併用の有無を問わない）及び1ライン以上の他の治療（プラチナ製剤ベースレジメンによる再治療は二次治療とみなされる）の前治療後に進行又は再発した再発又は難治性SCLC患者を対象にタルラタマブの有効性、安全性、忍容性及びPKを評価する第II相、非盲検、ピボタル試験であり、現在実施中である。

本試験は3つのPartで構成された。Part 1には約180例の適格な被験者を組み入れ、タルラタマブ目標用量である10 mg群又は100 mg群のいずれかに1：1の比率でランダム化し、2つの用量を評価した。用量拡大期の目標用量を選択するため、Part 1の各群で30例の被験者が投与後の初回画像評価後にORを確認する機会が得られるか、又は最長13週間の追跡調査が行われるかのいずれか早い時点で中間解析を実施することとした。ランダム化を伴う組入れは用量拡大期の用量が決定するまで継続した。Part 2は用量拡大期であり、Part 1の中間解析に基づき選択された用量にPart 1と合わせて約100例が登録されるまで被験者を組み入れた。Part 3はPart 1及び2の組入れ完了後に開始し、選択された用量に最大約30例の被験者を追加で組み入れ、修正したCycle 1の安全性モニタリング基準を用いた（491試験CSR Table 8-1）。

本試験の主要目的は以下のとおりであった。

- Part 1：タルラタマブの2つの用量の安全性及び有効性（modified RECIST 1.1版に基づく治験担当医師による判定）を評価する。
- Part 1及び2：タルラタマブの抗腫瘍活性を、BICRによるmodified RECIST 1.1版に基づくORRによって評価する。
- Part 3：Cycle 1の必須モニタリング期間を短縮した場合のタルラタマブの選択用量の安全性を評価する。

本試験の全Partの副次目的は、有効性（DOR、DCR、PFS及びOS）、安全性、PK及び免疫原性を主要目的とは異なる指標で評価することであった（治験実施計画書、491試験CSR 16.1.1項）。

4.1.1.2　有効性評価項目の適切性

本申請での有効性を裏付ける491試験の主要評価項目はORR（ORはCRとPRの合計）である。ORRは固形癌の通常承認と迅速承認の両方においてバリデートされたサロゲートエンドポイントであると考えられており、「迅速承認の支持において最も一般的に使用されるサロゲートエンドポイント」（US FDA, 2018）である。大半の癌は無治療で自然退縮することは稀であるため、ORRは信頼性をもって抗腫瘍活性を予測することが可能であり、奏効した被験者の割合を示すことができる（EMEA, 2017）。さらに、ORRは進行した固形癌を対象とした非対照試験で承認申請時の有効性を裏付けるサロゲートエンドポイントとして使用されてきた（Hierro et al, 2019、Drilon et al, 2018、Oxnard et al, 2016）。非対照試験におけるバイアスを回避するため、modified RECIST 1.1版に基づくBICR（US FDA, 2018）を採用した。BICRはAmgen社及びAmgen社によって指示された者から完全に独立していた。読影を行う外部放射線科医が受け取るデータは、腫瘍縮小効果と病勢進行を独自に判定するため関連するデータに限定され、その他のすべてのデータは放射線科医に対して盲検化された。

抗がん剤の臨床的に意義のある有効性は、一般的に奏効が得られた割合と期間の両者で評価されることから、タルラタマブの臨床プログラムではORRに加え、DOR、DCR、DoDC、PFS及び無増悪生存率、並びにOS及び全生存率を副次評価項目として評価した。

すべての評価項目の一覧は491試験CSR 7項に示す。

4.1.1.3　統計手法

491試験の有効性主要評価項目及び副次評価項目とその統計解析手法を表 3に示す。

491試験では、プラチナ製剤ベースレジメンを含む2ライン以上の前治療を受けた再発又は難治性SCLC患者を対象とした標準治療後の転帰に関するヒストリカルデータに基づいて臨床的に意味のあるORRを設定した。臨床的に意味のあるORRの閾値を15%と設定し、Part 1及びPart 2で目標用量10 mgを投与された被験者100例でのORRが24%を超えたときに、その97.5% CIの下限値が15%を上回るようデザインされた。97.5%信頼区間は、中間解析に基づき1つの用量を選択するものの、主要解析では保守的に2つの用量群間でαを分割するボーンフェローニタイプの補正法を適用し、厳しく有効性を判定するために設定した。

Part 1及び2でのすべての被験者の組入れが終了し、ベースライン後の初回の腫瘍評価から24週間以上の追跡調査を受ける機会を得た時点で主要解析を実施することとした。データインテグリティを維持するため、主要解析のデータロック前にスタディチームは第II相試験の有効性データについて盲検化された。腫瘍縮小効果に関連した有効性評価項目の主要解析は、BICR FASを対象として実施した。FASには、Part 1でランダム化された又はPart 2に組み入れられ、タルラタマブを1回以上投与され、ベースライン時にmodified RECIST 1.1版に基づく測定可能病変を1つ以上有するとBICRが評価したすべての被験者が含まれた。OSの解析は安全性解析対象集団で実施した。安全性解析対象集団には、タルラタマブを1回以上投与されたすべての被験者が含まれた。

BICR FASを対象に97.5% CIを使用したORRの主要解析に加えて、安全性解析対象集団を対象に95%CIを使用したORRの事後解析を実施し、主要解析と同様の結果を得た。

表 3　統計解析手法（491試験）

Endpoint	Study 20200491 (Pivotal)
ORR	Clopper Pearson exact 97.5% CIs (Clopper and Pearson, 1934) (subjects without a postbaseline tumor assessment were considered nonresponders) Plot of percent change from baseline in target lesion sum of diameters
DCR	Clopper Pearson exact 95% CIs
DoDC, DOR, PFS, OS	Kaplan-Meier estimates for median and selected quantiles with 95% CI calculated using the Brookmeyer and Crowley method (Brookmeyer and Crowley, 1982) Rates for selected time points were reported along with 95% CI using the Greenwood formula to estimate the standard error in CI calculation (Kalbfleisch and Prentice, 1980).

BICR = blinded independent central review; DCR = disease control rate; DoDC = duration of disease control; DOR = duration of response; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival

ORR, DCR, DoDC, and PFS assessments were by BICR and by investigator and OS was by investigator.

4.1.2　被験者の内訳、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

491試験の主要な有効性解析対象集団は、1つのプラチナ製剤ベースレジメン（免疫チェックポイント阻害剤の併用の有無を問わない）及び1ライン以上の他の治療（プラチナ製剤ベースレジメンによる再治療は二次治療とみなされる）を受けた再発又は難治性SCLC患者であった。データカットオフ日（2023年6月27日）時点で222例がPart 1にランダム化又はPart 2及び3に組み入れられ、220例がタルラタマブ投与を1回以上受けた。内訳は、Part 1及び2の10 mg群が99例、Part 1の100 mg群が87例、Part 3の10 mg群が34例であった。

データカットオフ時点で、全体の32.0%の被験者がタルラタマブの単剤療法を継続していた。内訳は、10 mg群（Part 1及び2）が29.0%、100 mg群が25.0%（Part 1）、Part 3の10 mg群が58.8%であった。全体の67.1%がタルラタマブの投与を中止した。内訳は、10 mg群（Part 1及び2）が70.0%、100 mg群が73.9%（Part 1）、Part 3の10 mg群が41.2%であった。主な投与中止理由は、疾患進行（46.8%）、有害事象（6.8%）、並びに死亡及び被験者の希望（各5.9%）であった。データカットオフ時点で、43.2%の被験者が試験を中止した。主な試験中止理由は、死亡（32.9%）及び同意撤回（9.0%）であった（491試験CSR Table 14-1.1.1）。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は10 mg群と100 mg群でおおむね一致していた。すべてのPartを含む被験者全体の70.9%が男性であり、大半は白人（62.7%）であり、非ヒスパニック／非ラテン系（61.4%）であった。年齢の中央値（範囲）は、64.0歳（34, 82）で、65歳未満の被験者（52.7%）が多かった。前治療のライン数の中央値（範囲）は、2ライン（1, 8）であり、PD-1阻害剤又はPD-L1阻害剤による治療歴を有する被験者は74.1%、放射線療法の治療歴を有する被験者は79.1%であった。プラチナ製剤による一次治療後の疾患進行までの期間は、90日未満が51例（23.2%）、90日以上180日未満が47例（21.4%）、180日以上が47例（21.4%）、不明が75例（34.1%）であった。ほとんどの被験者（95.5%）が転移を有し、ECOG PSは1の被験者が72.7%であった（491試験CSR Table 14-2.1.1）。

Part 1及び2の10 mg群の被験者の投与期間の中央値（範囲）は22.1週間（0.1, 66.1）であり、被験者ごとの投与期間は6カ月以上が43.4%、9カ月以上が26.3%であった。相対用量強度の中央値は92.9%であった。100 mg群の被験者の投与期間の中央値（範囲）は16.1週間（0.1, 66.0）であり、被験者ごとの投与期間は6カ月以上が36.8%、9カ月以上が21.8%であった。相対用量強度の中央値は89.5%であった。Part 3の10 mg群の被験者の投与期間の中央値（範囲）は6.1週間（0.1, 16.4）であ

り、被験者ごとの投与期間は3カ月以上が14.7%であった。相対用量強度の中央値は100.0%であった（491試験CSR Table 14-5.1.1）。

Part 1及び2（10 mg群及び100 mg群）の被験者を対象にプラチナ製剤による一次治療後の無増悪期間別の事後解析を実施した。事後解析における無増悪期間は、一次治療でのプラチナ製剤投与終了から疾患進行を認めた日又は次の治療開始日のうち早い方までの期間と定義した。Part 1及び2の被験者185例のプラチナ製剤による一次治療後の無増悪期間は、90日未満が60例、90日以上が109例、不明が16例であった（表 5）。

また、有効性の事後的な感度解析として実施したPart 1及び2の被験者を対象とした主要な標準治療に関する前治療薬別サブグループ解析において、Part 1及び2の185例の前治療薬の内訳は、トポテカンが41例、トポイソメラーゼ1阻害剤（トポテカン、belotecan又はイリノテカン）が96例、lurbinectedinが13例、アムルビシンが17例であった（表 6）。

491試験のPart 1及び2に組み入れられた被験者のベースラインの疾患特性は、全体的に再発又は難治性SCLC患者の疾患特性と一致しており、再発又は難治性SCLC患者集団を代表していると判断されることから、本適応症に対する承認申請の妥当性を裏付けると考える。

4.1.3 有効性

BICR FAS及び治験担当医師判定のFASの対象被験者は、それぞれ185例及び186例であった。491試験Part 1及び2のBICR FASでのBICRによる客観的奏効の要約を表 4に示す。

ORは、modified RECIST 1.1版に基づく最良総合効果（BOR）がCR又はPRであることと定義した。Part 1及び2（10 mg群及び100 mg群）のBICR FAS 185例のうち、6例（3.2%）が確定CR、63例（34.1%）が確定PRを達成した。BICRによるORR（97.5% CI）は、10 mg群が41.4%（30.3, 53.2）、100 mg群が32.6%（21.6, 45.0）であった。申請用量である10 mg群の97.5% CIの下限値は、事前に設定したORR 15%を上回った（4.1.1.3項）。Part 1及び2全体のBICRによるORR（97.5% CI）は37.3%（29.4, 45.7）であった（表 4）。BICR FASのうち、ベースライン後の画像評価が実施されなかった被験者及びベースライン後の画像評価が1回のみで評価できなかった被験者を除く、10 mg群91例及び100 mg群71例における標的病変の総腫瘍サイズ（二方向積和）の最大変化率のWaterfall Plotを図 3に、標的病変の腫瘍径和の変化率の推移のSpider Plotを図 4に示す。

DORは、CR又はPRの判定基準が最初に満たされた時点から、疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い日までの期間と定義した。Part 1及び2の全体（10 mg群及び100 mg群）では、BICRによる確定した奏効例のDORの中央値（95% CI）は8.3カ月（6.9, NE）、DORの追跡期間の中央値（95% CI）は、9.5カ月（8.2, 9.7）であった（モジュール2.7.3 表8）。TTRの中央値（範囲）は1.4カ月（1.1, 9.6）であった。10 mg群及び100 mg群のBICR判定で確定した奏効例のDORの中央値（95% CI）はそれぞれNE（5.9カ月, NE）及び8.1カ月（5.6, NE）で同等であった。DORの追跡期間の中央値（95% CI）は、10 mg群及び100 mg群でそれぞれ8.3カ月（7.2, 9.6）及び9.7カ月（8.2, 9.9）であった。TTRの中央値は10 mg群及び100 mg群共に1.4カ月であった（モジュール2.7.3 表8）。BICRによる確定奏効例（10 mg群41例及び100 mg群28例）における奏効までの期間及び投与期間のSwimmer's Plotを図 5に示す。

10 mg群の奏効例41例のうち、DORが6カ月及び9カ月を超えた被験者はそれぞれ23例（56.1%）及び10例（24.4%）であった。データカットオフ日（2023年6月27日）時点で10 mg群の奏効例41例中22例（53.7%）がORを維持（疾患進行又は死亡することなく治療継続中）しており、そのうち18例（43.9%）のDORが6カ月以上経過して継続中であった（491試験CSR Table 14-4.3.2）。

Part 3のmodified RECIST 1.1版に基づく中間解析対象集団（BICR）33例では、4例（12.1%）が確定PRを達成した。データカットオフ時点で確定のための再評価が予定されている5例（15.2%）に未確定のPRが認められた。全体でBICRにより確定した奏効例のORR（97.5% CI）は12.1%（2.8, 30.6）であり、確定した奏効例と未確定の奏効例を合計したORR（97.5% CI）は27.3%（11.9, 48.0）であった（491試験CSR Table 14-4.7.2）。

Part 1及び2の安全性解析対象集団を対象とした事後解析でのBICRによるORR（95% CI）は、10 mg群で41.4%（31.6, 51.8）、100 mg群で33.3%（23.6, 44.3）、Part 1及び2の全体で37.6%（30.7, 45.0）であった（491試験CSR Table 14-4.1.402）。

491試験のORRの結果は、奏効発現が速やかで持続が認められ、申請する適応症が致命的で治療選択肢の限られた疾患の患者集団であることを考慮すると、臨床的に意味のあるベネフィットがあることを意味する（1.1項）。

表 4　BICRによる客観的奏効の要約（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set）

	1->10 mg (N = 99)	1->100 mg (N = 86)	Part 1 and Part 2 Overall (N = 185)
Best overall response[a] - n (%)			
Confirmed complete response	1 (1.0)	5 (5.8)	6 (3.2)
Confirmed partial response	40 (40.4)	23 (26.7)	63 (34.1)
Stable disease	29 (29.3)	26 (30.2)	55 (29.7)
Progressive disease	19 (19.2)	14 (16.3)	33 (17.8)
Not evaluable	3 (3.0)	4 (4.7)	7 (3.8)
No post-baseline scan	7 (7.1)	14 (16.3)	21 (11.4)
Objective response rate - n (%)	41 (41.4)	28 (32.6)	69 (37.3)
97.5% CI[b]	(30.3, 53.2)	(21.6, 45.0)	(29.4, 45.7)
Disease control rate - n (%)	70 (70.7)	54 (62.8)	124 (67.0)
95% CI[b]	(60.7, 79.4)	(51.7, 73.0)	(59.7, 73.7)
Any tumor shrinkage - n (%)			
Yes[c]	72 (72.7)	53 (61.6)	125 (67.6)
At least 30% tumor shrinkage[d]	47 (47.5)	36 (41.9)	83 (44.9)
No	19 (19.2)	18 (20.9)	37 (20.0)
Missing	8 (8.1)	15 (17.4)	23 (12.4)

-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose); BICR = blinded independent central review; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

The BICR Full Analysis Set for Part 1 and Part 2 consisted of all subjects that were randomized (Part 1) or enrolled (Part 2), received at least 1 dose of tarlatamab, and had 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by BICR using RECIST 1.1 criteria.

Objective response rate was defined as the proportion of subjects with a best overall response of complete response or partial response as defined by RECIST 1.1.

Disease control rate was defined as the proportion of subjects with a best overall response of complete response or partial response or stable disease as defined by RECIST 1.1.

[a] Assessment of disease response was determined based on RECIST 1.1 guidelines.

[b] Exact confidence interval was calculated using the Clopper Pearson method.

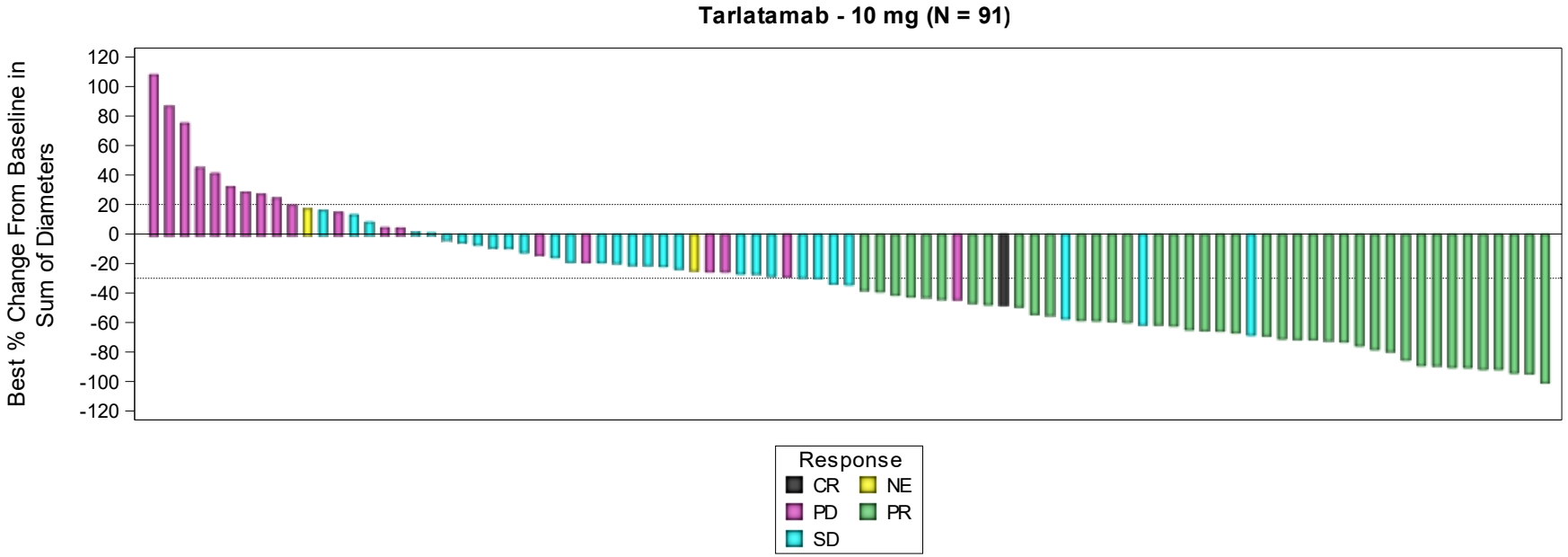
[c] Included subjects who had any tumor shrinkage in the target lesions at postbaseline assessment.

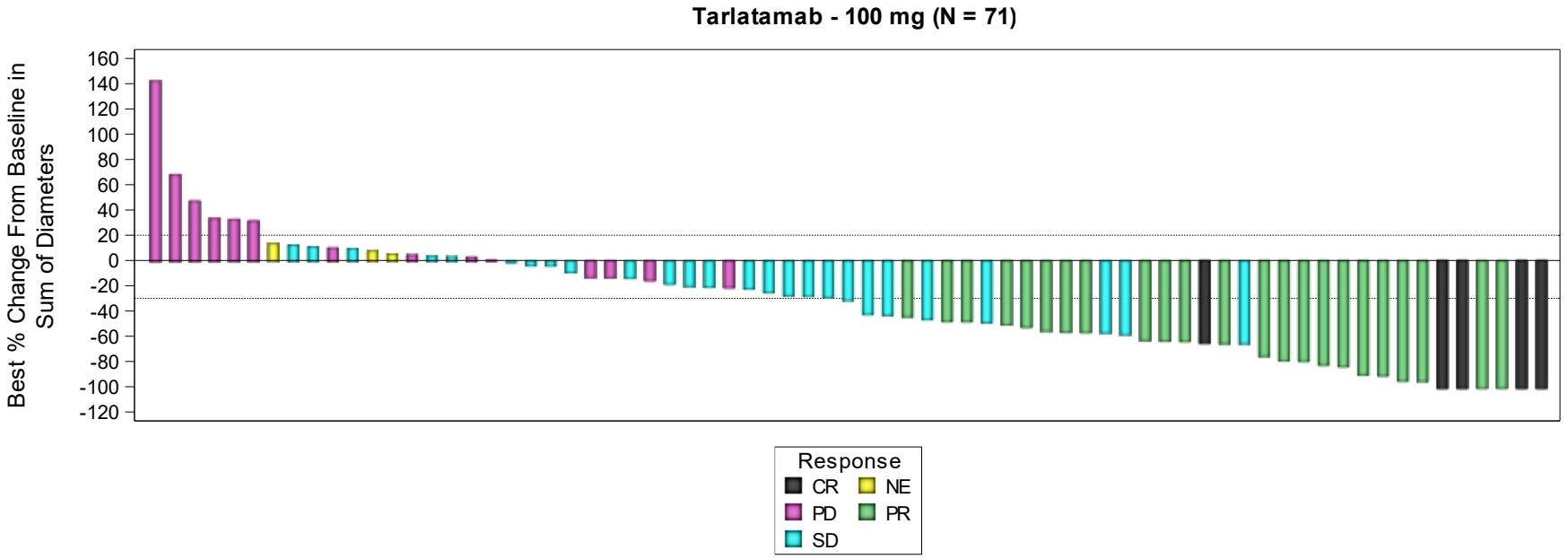
[d] Included subjects who had at least 30% tumor shrinkage in the target lesions at postbaseline assessment.

Data snapshot date: 01 March 2024. Data cutoff date: 27 June 2023.

Source: Table 14-4.1.2 of Study 20200491

図 3　BICRによる投与群別のベースラインからの最良変化率のWaterfall Plot（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set）





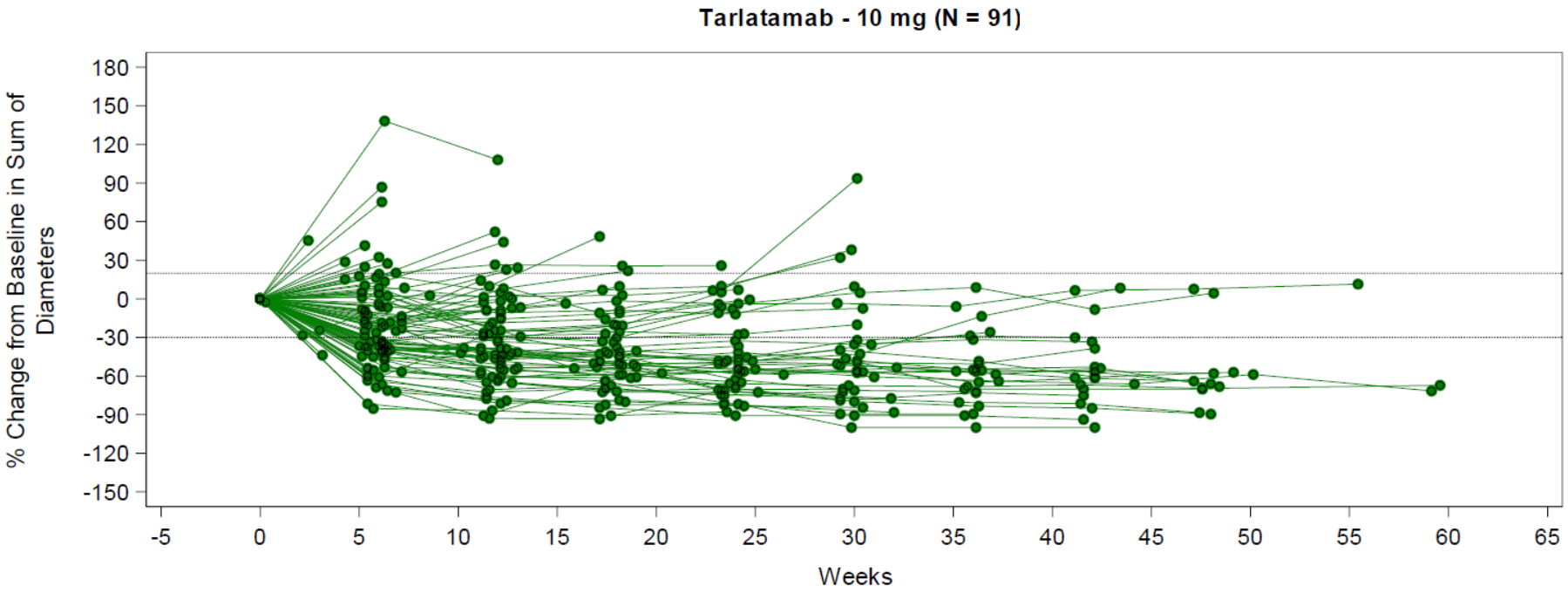
BICR = blinded independent central review; CR = complete response; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease

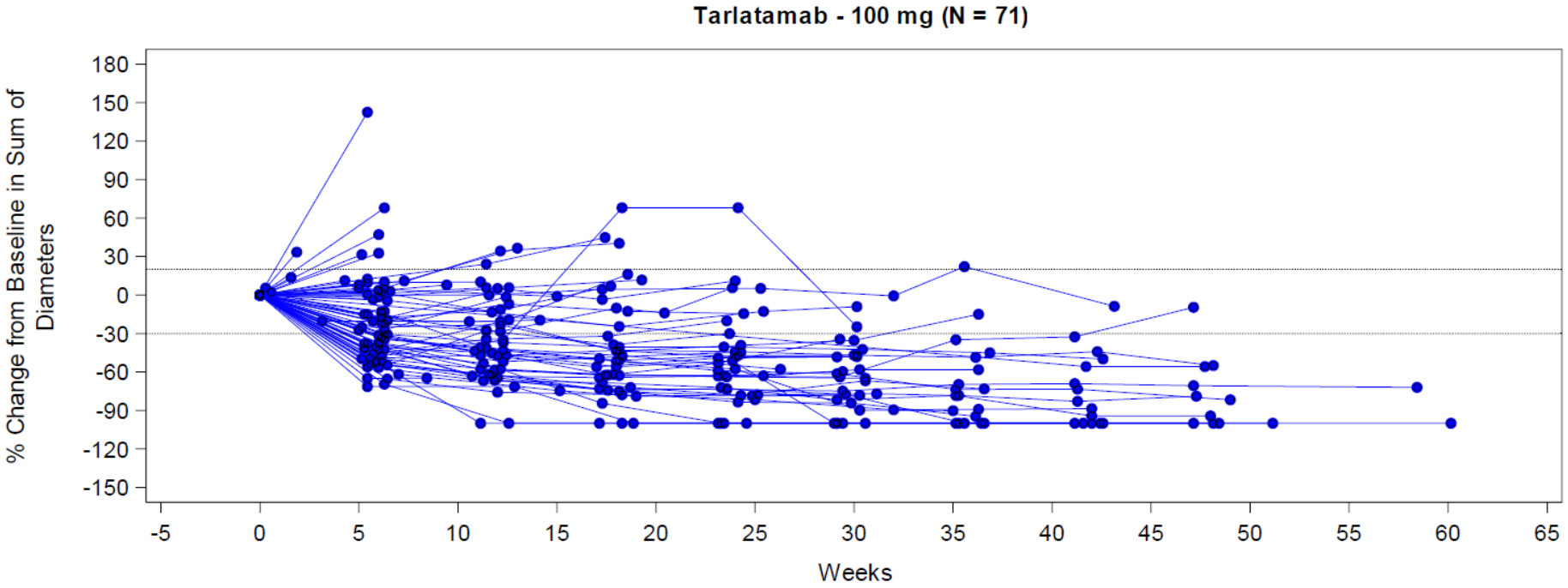
The BICR Full Analysis Set for Part 1 and Part 2 consisted of all subjects who were randomized (Part 1) or enrolled (Part 2), received at least 1 dose of tarlatamab, and had 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by BICR using RECIST 1.1 criteria.

Data snapshot date: 01 March 2024. Data cutoff date: 27 June 2023.

Source: Figure 14-4.1.2 of Study 20200491

図 4　標的病変の腫瘍径和の変化率の推移のSpider Plot（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set）





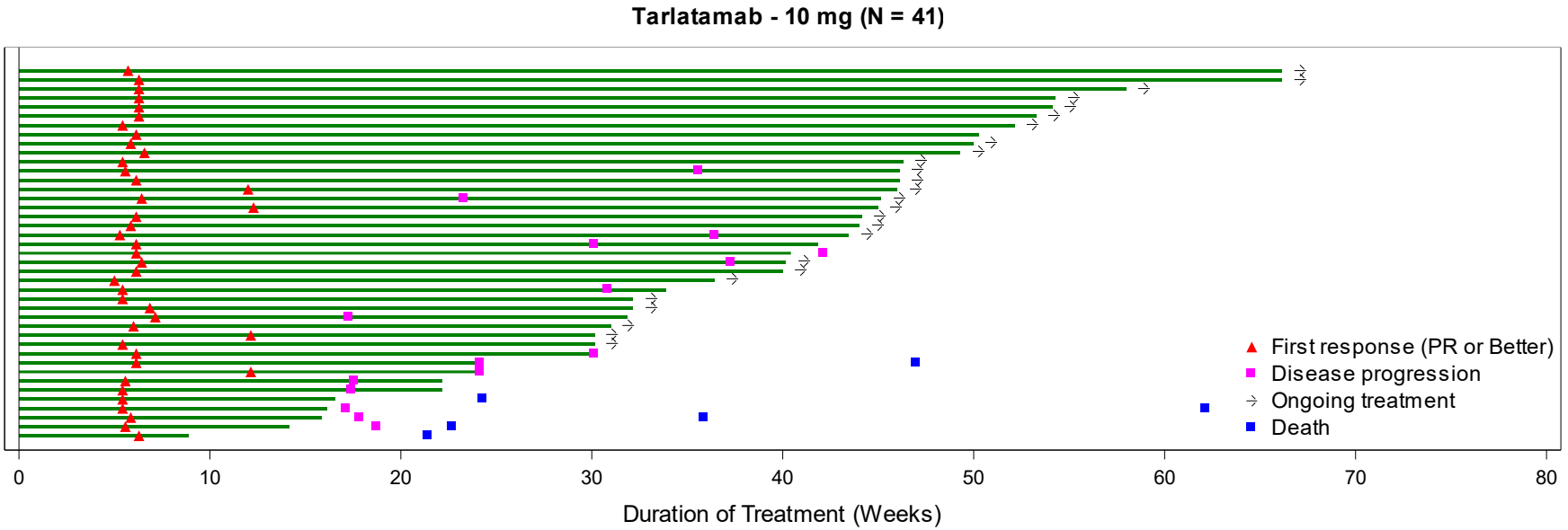
The BICR full analysis set for part 1 and part 2 consists of all subjects that are randomized (Part 1) or enrolled (Part 2), received at least 1 dose of tarlatamab, and have 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by BICR using RECIST 1.1 criteria.

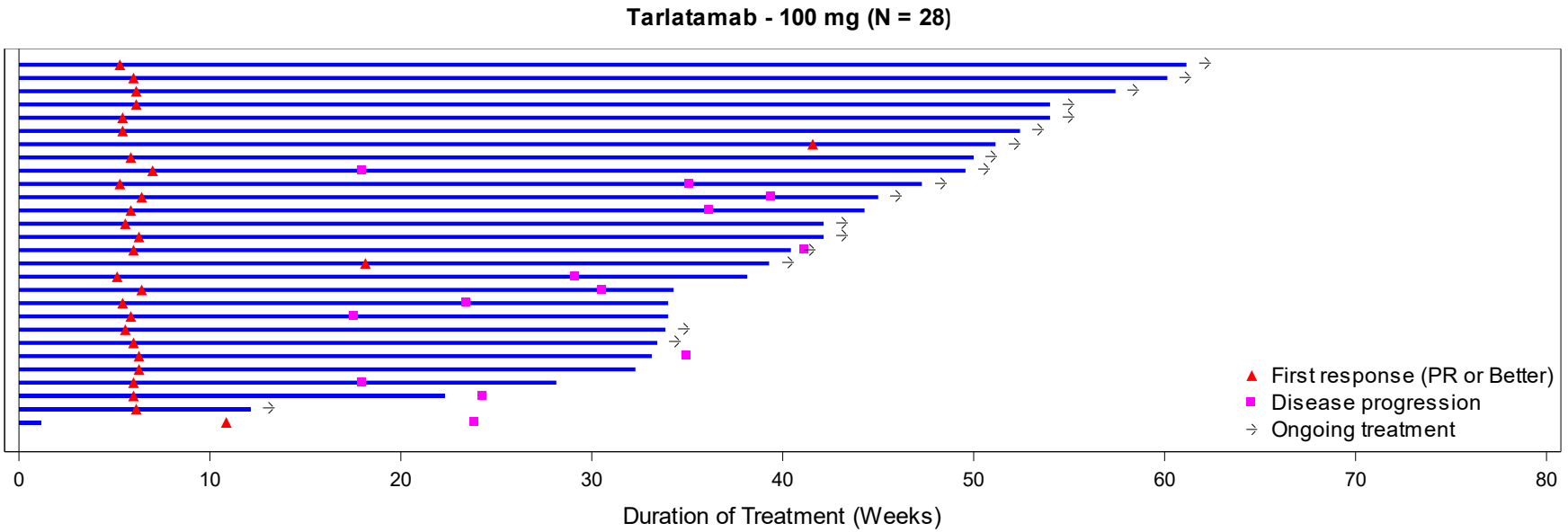
N = Number of subjects in treatment group with evaluable post-baseline assessment.

Data snapshot date: 01MAR2024. Data cutoff date: 27JUN2023.

Source: Figure 14-4.3.2 of Study 20200491

図 5　BICRによる確定奏効例によるTTRとDORのSwimmer Plot（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set）





BICR = blinded independent central review; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

The BICR Full Analysis Set for Part 1 and Part 2 consisted of all subjects who were randomized (Part 1) or enrolled (Part 2), received at least 1 dose of tarlatamab, and had 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by BICR using RECIST 1.1 criteria.

Assessment of disease response was determined based on RECIST 1.1 guidelines.

Data snapshot date: 01 March 2024. Data cutoff date: 27 June 2023.

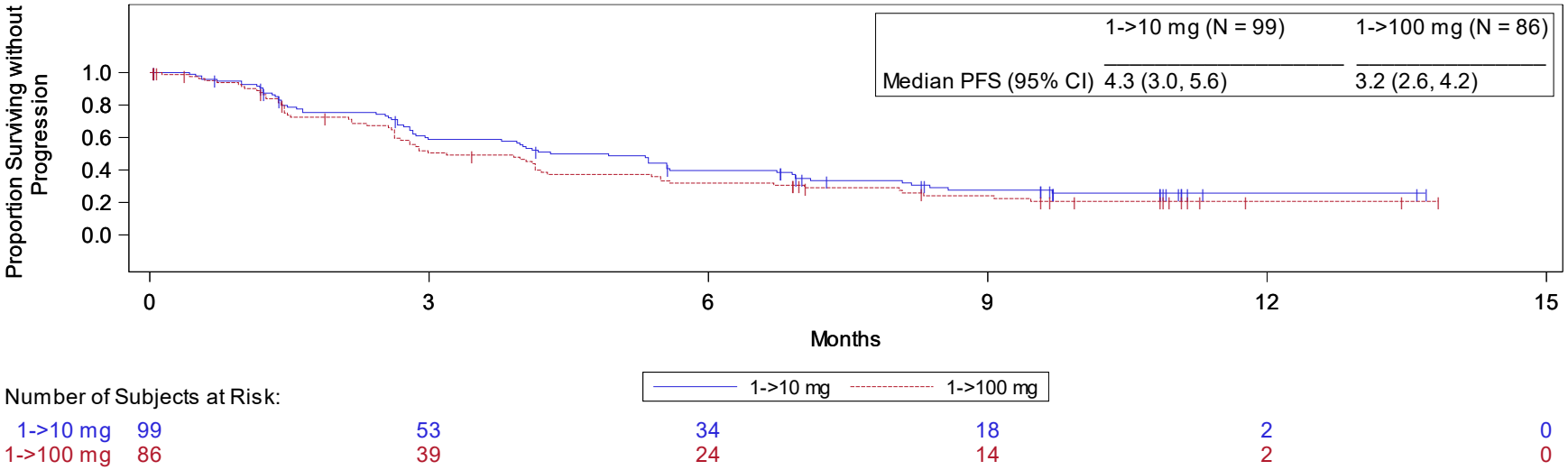
Source: Figure 14-4.2.2 of Study 20200491

また、以下のようにKaplan-Meier法に基づくPFSとOSの結果は、タルラタマブの有効性をさらに裏付けた。

Part 1及び2全体の追跡期間の中央値が9.7カ月の時点のBICRによるPFSの中央値（95% CI）は4.0カ月（2.9, 5.4）であり、6及び12カ月時点の無増悪生存率はそれぞれ36.1%及び23.4%であった。Part 1及び2の10 mg群及び100 mg群のPFSの結果は以下のとおり同等であった。Part 1及び2の10 mg群では、追跡期間の中央値が9.7カ月の時点のBICRによるPFSの中央値（95% CI）は4.3カ月（3.0, 5.6）であり、6及び12カ月時点の無増悪生存率はそれぞれ39.7%及び25.7%であった。Part 1及び2の100 mg群では、追跡期間の中央値が10.8カ月の時点のBICRによるPFSの中央値（95% CI）は3.2カ月（2.6, 4.2）であり、6及び12カ月時点の無増悪生存率はそれぞれ31.9%及び20.7%であった（図 6、491試験CSR Table 14-4.5.2、モジュール2.7.3 2.1.4.4項）。

Part 1及び2全体の追跡期間の中央値（95% CI）は10.6カ月（9.7, 11.3）であり、OSの中央値（95% CI）はNE（12.4カ月, NE）、6及び12カ月時点の全生存率はそれぞれ72.5%及び59.8%であり、10 mg群及び100 mg群で結果は類似していた（図 7、491試験CSR Table 14-4.6.1、モジュール2.7.3 2.1.4.5項）。データカットオフ時点で、186例中101例（54.3%）が最終追跡調査来院時に生存しており、19例（10.2%）が同意撤回、1例（0.5%）が追跡不能、65例（34.9%）が死亡であった（491試験CSR Table 14-4.6.1）。

図 6　BICRによる無増悪生存期間のKaplan-Meier Plot（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set）



Number of Subjects at Risk:

1->10 mg	99	53	34	18	2	0
1->100 mg	86	39	24	14	2	0

-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose); BICR = blinded independent central review; KM = Kaplan-Meier; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

The BICR Full Analysis Set for Part 1 and Part 2 consisted of all subjects who were randomized (Part 1) or enrolled (Part 2), received at least 1 dose of tarlatamab, and had 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by BICR using RECIST 1.1 criteria.

Progression-free survival per RECIST 1.1 was defined as the interval from the date of first dose of tarlatamab to the earlier of progressive disease per RECIST 1.1 or death due to any cause.

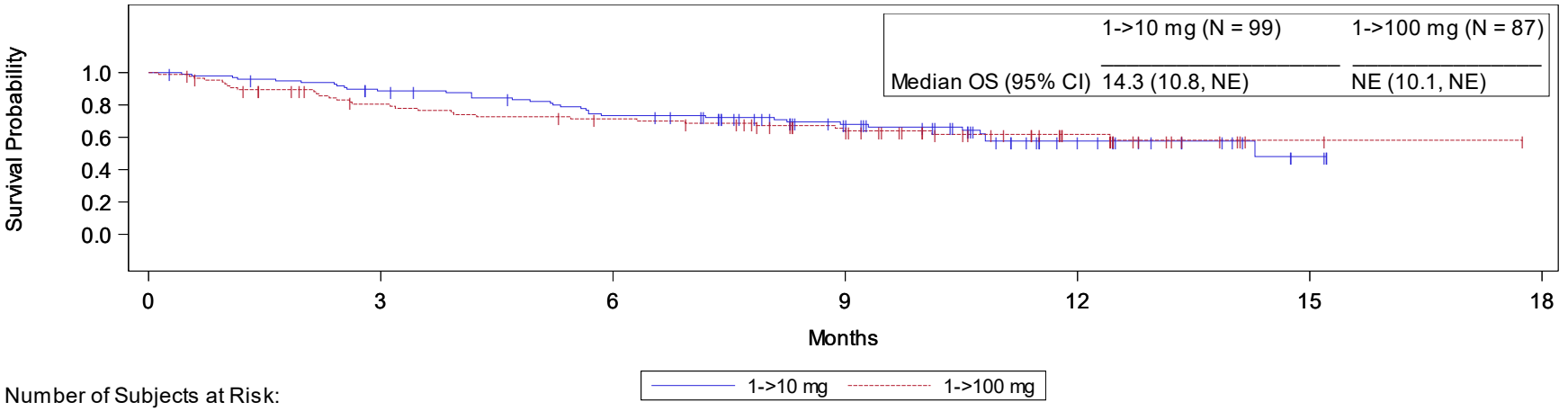
Censor indicated by vertical bar |.

The survival curves and median PFS were estimated using KM method and their 95% CI were estimated using log-log transformation of KM survival estimate by Brookmeyer and Crowley (1982) method.

Data snapshot date: 01 March 2024. Data cutoff date: 27 June 2023.

Source: Figure 14-4.4.6 of Study 20200491

図 7　全生存期間のKaplan-Meier Plot（491試験：Part 1及びPart 2の安全性解析対象集団）



Number of Subjects at Risk:

1->10 mg	99	84	67	44	17	3	0
1->100 mg	87	62	53	39	17	2	0

-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose); KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; OS = overall survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

The Safety Analysis Set included all subjects who received at least 1 dose of tarlatamab.

Overall survival was defined as the interval from the date of first dose of tarlatamab to the event of death due to any cause.　Subjects who were still alive were censored at the date last known to be alive.　If the date last known to be alive was after the date that triggered the analysis (ie, the data cutoff date), the subject was censored at the analysis trigger date.

Censor indicated by vertical bar |.

The survival curves and median OS were estimated using KM method and their 95% CI were estimated using log-log transformation of KM survival estimate by Brookmeyer and Crowley (1982) method.

Data snapshot date: 01 March 2024. Data cutoff date: 27 June 2023.

Source: Figure 14-4.4.7 of Study 20200491

491試験のPart 1及び2（10 mg群及び100 mg群）におけるORR、DOR、DoDC、PFS及びOSについて、タルラタマブによる治療効果の一貫性を評価するためサブグループ解析を実施した。検討したサブグループ因子は、年齢、人種、地域、前治療ライン数、PD-1又はPD-L1阻害剤による前治療の有無、ベースラインの標的腫瘍病変の径和、プラチナ製剤に対する感受性、ベースラインの脳転移又は肝転移の有無、DLL3のカットポイントとした。ORR、DOR、DoDC、PFS及びOSについて、これらのサブグループ間で注目すべき差は認められなかった。しかし、各グループのサンプルサイズが小さいため結果の解釈には注意が必要である［図 8、図 9、491試験CSR Table 14-4.8.2（ORR）、Table 14-4.9.2（DOR）、Table 14-4.10.2（DoDC）、Table 14-4.11.2（PFS）、Table 14-4.12（OS）、Figure 14-4.5.3及びFigure 14-4.5.4］。

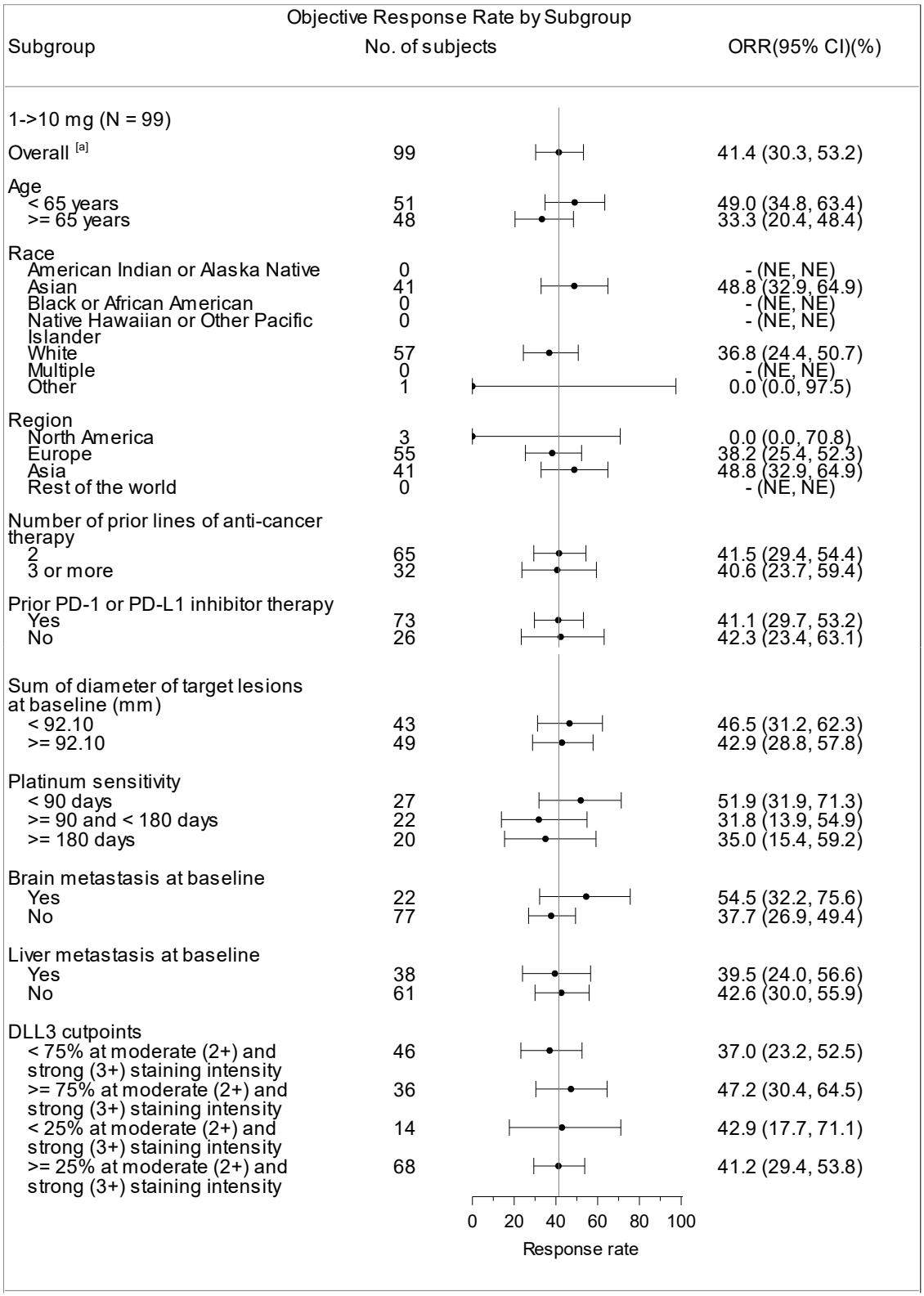
事後解析として、Part 1及び2（10 mg群及び100 mg群）の被験者を対象に、プラチナ製剤による一次治療後の無増悪期間別のサブグループ解析を実施した。プラチナ製剤による一次治療終了後の無増悪期間が不明の被験者に対しては、次の治療開始日を基準に加えた。各サブグループのORR、DOR、DoDC、PFS及びOSは、全体集団とおおむね一致していた［表 5（ORR）、モジュール2.7.3 3.3項、491試験CSR Table 14-4.15.401（ORR）、Table 14-4.16.401（DOR）、Table 14-4.17.401（DoDC）、Table 14-4.18.401（PFS）、Table 14-4.19.401（OS）］。

事後解析として実施した前治療薬別のサブグループ解析では、トポテカン、lurbinectedin及びアムルビシンを含む主要な標準治療による前治療の有無に関わらず有効性が認められ、各サブグループのORR、DOR、PFS及びOSは、全体集団とおおむね一致していた［表 6（ORR及びDOR）、モジュール2.7.3 3.3項、491試験CSR Table 14-4.10.502（ORR）、Table 14-4.11.502（DOR）、Table 14-4.12.502（DoDC）、Table 14-4.13.502（PFS）、Table 14-4.14.501（OS）］。

BICR（主要評価項目）と治験担当医師判定（副次評価項目）の一貫性を確認するためBORについて解析を行った。186例中164例でBICR及び治験担当医師による画像評価が実施されており、そのうち146例（89.0%）で両者の評価が一致していた（491試験CSR Table 14-4.2）。

事後解析として実施した性別、ECOG PS別のサブグループ解析でも、各サブグループで有効性が認められ、各サブグループのORR、DOR、DoDC、PFS及びOSは、全体集団とおおむね一致していた（491試験CSR Table 14-4.8.402、Table 14-4.9.402、Table 14-4.10.402、Table 14-4.11.402及びTable 14-4.12.401）。

図 8　タルラタマブ10 mg群のBICRによる客観的奏効率のForest Plot
（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set）



-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose); BICR = blinded independent central review; DLL3 = delta-like ligand 3; NE = not estimable; PD 1 = programmed cell death 1; PD L1 = programmed death ligand 1; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

The BICR Full Analysis Set for Part 1 and Part 2 consisted of all subjects that were randomized (Part 1) or enrolled (Part 2), received at least 1 dose of tarlatamab, and had 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by BICR using RECIST 1.1 criteria.

Objective response rate was defined as the proportion of subjects with a best overall response of complete response or partial response as defined by RECIST 1.1.

[a] The exact 97.5% CI was calculated using Clopper Pearson method.

The exact 95% CI was calculated using Clopper Pearson method.

92.10 was the median of sum of diameter of target lesions at baseline based on the BICR Full Analysis Set for Part 1 and Part 2 of study using BICR tumor assessments.

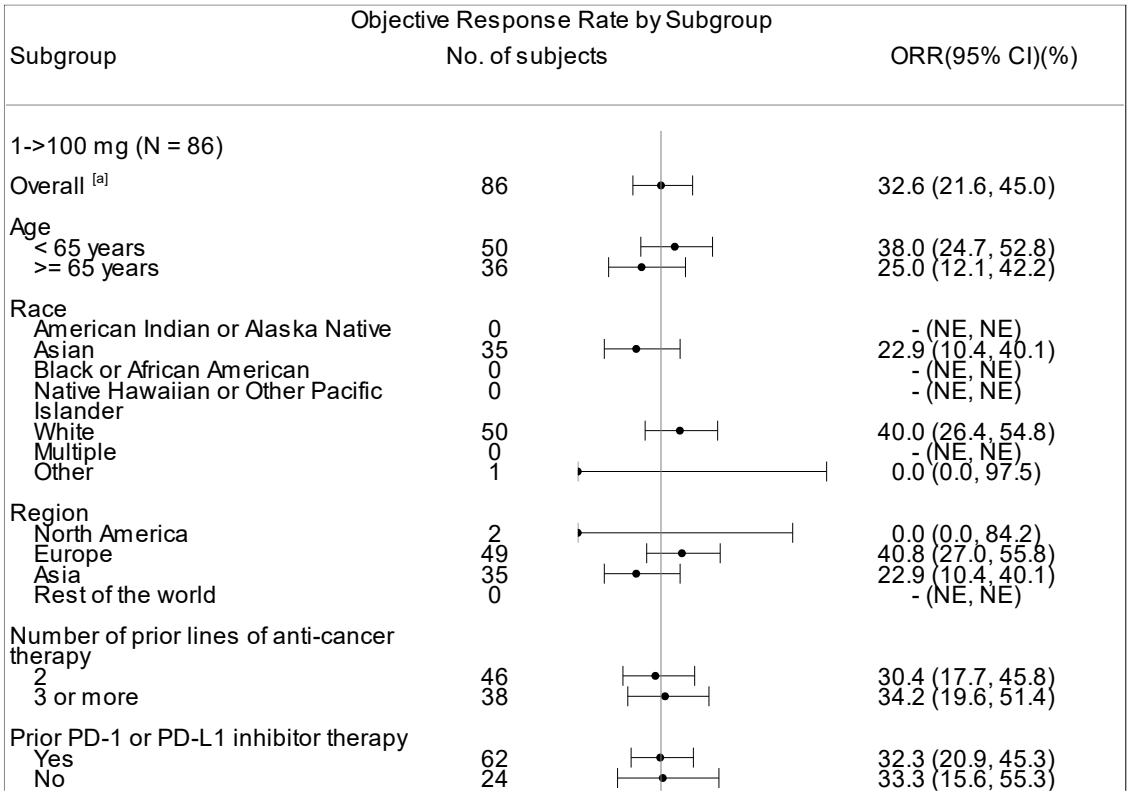
Platinum sensitivity was calculated as end of first line platinum therapy to date of first progression.

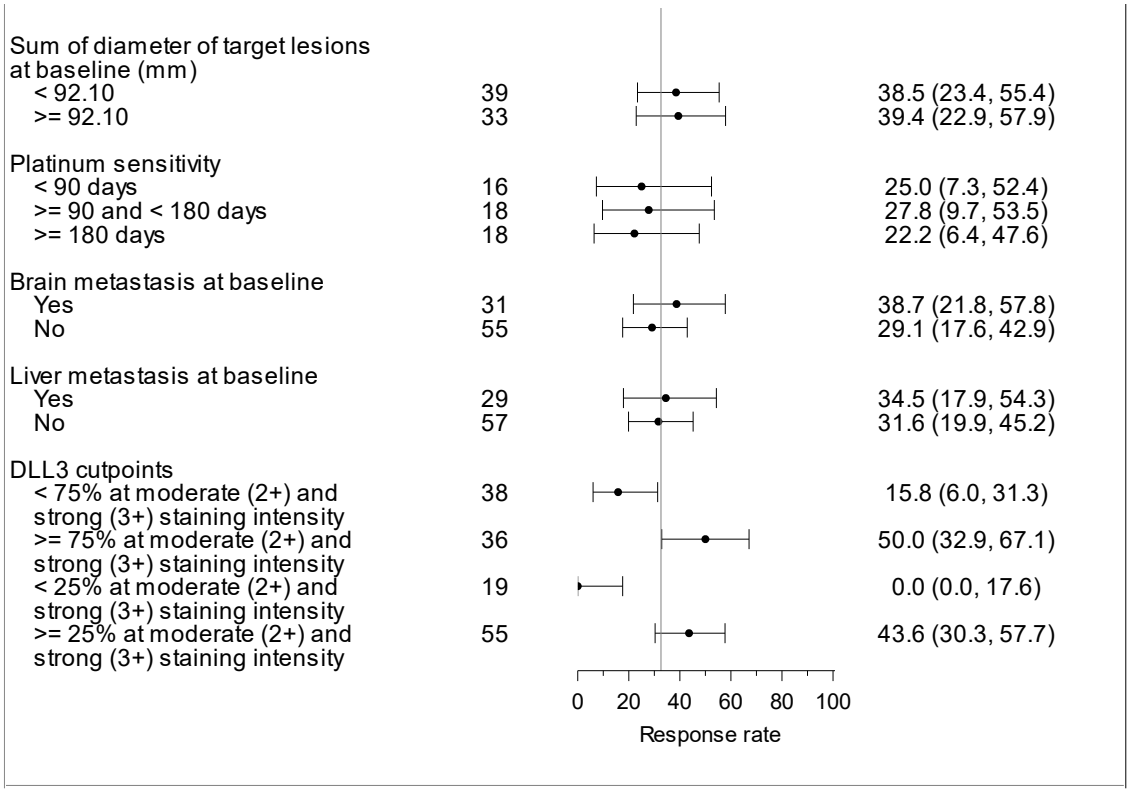
The subjects with missing or unknown values were not included in the analysis.

Data snapshot date: 01 March 2024. Data cutoff date: 27 June 2023.

Source: Figure 14-4.5.2 of Study 20200491

図 9　タルラタマブ100 mg群のBICRによる客観的奏効率のForest Plot
（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set）





-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose); BICR = blinded independent central review; DLL3 = delta-like ligand 3; NE = not estimable; PD 1 = programmed cell death 1; PD L1 = programmed death ligand 1; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

The BICR Full Analysis Set for Part 1 and Part 2 consisted of all subjects that were randomized (Part 1) or enrolled (Part 2), received at least 1 dose of tarlatamab, and had 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by BICR using RECIST 1.1 criteria.

Objective response rate was defined as the proportion of subjects with a best overall response of complete response or partial response as defined by RECIST 1.1.

a The exact 97.5% CI was calculated using Clopper Pearson method.

The exact 95% CI was calculated using Clopper Pearson method.

92.10 was the median of sum of diameter of target lesions at baseline based on the BICR Full Analysis Set for Part 1 and Part 2 of study using BICR tumor assessments.

Platinum sensitivity was calculated as end of first line platinum therapy to date of first progression.

The subjects with missing or unknown values were not included in the analysis.

Data snapshot date: 01 March 2024. Data cutoff date: 27 June 2023.

Source: Figure 14-4.5.2 of Study 20200491

表 5　BICRによる客観的奏効のサブグループ解析：プラチナ製剤による一次治療後の無増悪期間別の事後解析（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set）

	1->10 mg (N = 99) Events[a]/Subjects (%) (95% CI)[b]	1->100 mg (N = 86) Events[a]/Subjects (%) (95% CI)[b]	Part 1 and Part 2 Overall (N = 185) Events[a]/Subjects (%) (95% CI)[b]
Progression-free interval after first line platinum treatment			
< 90 days	17/38 (44.7) (28.6, 61.7)	8/22 (36.4) (17.2, 59.3)	25/60 (41.7) (29.1, 55.1)
≥ 90 days	21/55 (38.2) (25.4, 52.3)	15/54 (27.8) (16.5, 41.6)	36/109 (33.0) (24.3, 42.7)
Unknown (ie, missing)	3/6 (50.0) (11.8, 88.2)	5/10 (50.0) (18.7, 81.3)	8/16 (50.0) (24.7, 75.3)

BICR = blinded independent central review; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Notes: The BICR Full Analysis Set for Part 1 and Part 2 consisted of all subjects that were randomized (Part 1) or enrolled (Part 2), received at least 1 dose of tarlatamab, and had 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by BICR using RECIST 1.1 criteria.

Progression-free interval after first-line platinum treatment was defined as days from the last first-line platinum treatment to disease progression or start of second-line treatment, whichever is earlier.

Data snapshot date: 01 March 2024. Data cutoff date: 27 June 2023.

[a] Events were confirmed responders (complete response/partial response) based on RECIST 1.1 guidelines.

[b] Exact 95% CI was calculated using the Clopper Pearson method.

Source: Table 14-4.15.401 of Study 20200491

表 6　BICRによる確定した客観的奏効及び奏効期間のサブグループ解析：前治療別の事後解析
（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set）

	ORR Events[a]/Subjects (%) (95% CI)[b]			DOR Median (95% CI) (Months)[c]		
	1->10 mg (N = 99)	1->100 mg (N = 86)	Part 1 and Part 2 Overall (N = 185)	1->10 mg (N = 99)	1->100 mg (N = 86)	Part 1 and Part 2 Overall (N = 185)
Overall	41/99 (41.4) (30.3, 53.2)[d]	28/86 (32.6) (21.6, 45.0)[d]	69/185 (37.3) (29.4, 45.7)[d]	NE (5.9, NE)	8.1 (5.6, NE)	8.3 (6.9, NE)
Topotecan						
None	31/79 (39.2) (28.4, 50.9)	18/65 (27.7) (17.3, 40.2)	49/144 (34.0) (26.3, 42.4)	7.1 (4.4, NE)	NE (5.6, NE)	7.2 (5.6, NE)
Any line of therapy	10/20 (50.0) (27.2, 72.8)	10/21 (47.6) (25.7, 70.2)	20/41 (48.8) (32.9, 64.9)	NE (2.8, NE)	8.1 (4.2, NE)	NE (6.6, NE)
With 1L therapy	0/0 (-) (NE, NE)	0/0 (-) (NE, NE)	0/0 (-) (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
With 2L therapy	7/12 (58.3) (27.7, 84.8)	7/17 (41.2) (18.4, 67.1)	14/29 (48.3) (29.4, 67.5)	NE (2.8, NE)	NE (4.2, NE)	NE (6.6, NE)
With 3L+ therapy	3/8 (37.5) (8.5, 75.5)	4/5 (80.0) (28.4, 99.5)	7/13 (53.8) (25.1, 80.8)	NE (NE, NE)	6.9 (4.2, NE)	8.1 (4.2, NE)
Topotecan or belotecan[e] or irinotecan						
None	19/49 (38.8) (25.2, 53.8)	10/40 (25.0) (12.7, 41.2)	29/89 (32.6) (23.0, 43.3)	7.1 (3.5, NE)	NE (2.6, NE)	8.3 (5.6, NE)
Any line of therapy	22/50 (44.0) (30.0, 58.7)	18/46 (39.1) (25.1, 54.6)	40/96 (41.7) (31.7, 52.2)	NE (5.6, NE)	7.6 (4.2, NE)	8.1 (6.6, NE)
With 1L therapy	1/3 (33.3) (0.8, 90.6)	0/0 (-) (NE, NE)	1/3 (33.3) (0.8, 90.6)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
With 2L therapy	15/35 (42.9) (26.3, 60.6)	15/37 (40.5) (24.8, 57.9)	30/72 (41.7) (30.2, 53.9)	NE (3.9, NE)	7.9 (4.2, NE)	8.1 (5.9, NE)
With 3L+ therapy	6/14 (42.9) (17.7, 71.1)	4/10 (40.0) (12.2, 73.8)	10/24 (41.7) (22.1, 63.4)	NE (2.4, NE)	6.9 (4.2, NE)	8.1 (2.4, NE)
Lurbinectedin						
None	41/94 (43.6) (33.4, 54.2)	25/78 (32.1) (21.9, 43.6)	66/172 (38.4) (31.1, 46.1)	NE (5.9, NE)	8.1 (5.6, NE)	8.3 (6.9, NE)
Any line of therapy	0/5 (0.0) (0.0, 52.2)	3/8 (37.5) (8.5, 75.5)	3/13 (23.1) (5.0, 53.8)	NE (NE, NE)	6.6 (4.2, NE)	6.6 (4.2, NE)
With 1L therapy	0/0 (-) (NE, NE)	0/0 (-) (NE, NE)	0/0 (-) (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
With 2L therapy	0/5 (0.0) (0.0, 52.2)	2/4 (50.0) (6.8, 93.2)	2/9 (22.2) (2.8, 60.0)	NE (NE, NE)	NE (4.2, NE)	NE (4.2, NE)

	ORR Events[a]/Subjects (%) (95% CI)[b]			DOR Median (95% CI) (Months)[c]		
	1->10 mg (N = 99)	1->100 mg (N = 86)	Part 1 and Part 2 Overall (N = 185)	1->10 mg (N = 99)	1->100 mg (N = 86)	Part 1 and Part 2 Overall (N = 185)
With 3L+ therapy	0/0 (-) (NE, NE)	1/4 (25.0) (0.6, 80.6)	1/4 (25.0) (0.6, 80.6)	NE (NE, NE)	6.6 (NE, NE)	6.6 (NE, NE)
Amrubicin						
None	36/90 (40.0) (29.8, 50.9)	27/78 (34.6) (24.2, 46.2)	63/168 (37.5) (30.2, 45.3)	NE (5.9, NE)	7.6 (5.6, NE)	NE (6.9, NE)
Any line of therapy	5/9 (55.6) (21.2, 86.3)	1/8 (12.5) (0.3, 52.7)	6/17 (35.3) (14.2, 61.7)	2.8 (2.7, NE)	NE (NE, NE)	5.6 (2.7, NE)
With 1L therapy	0/0 (-) (NE, NE)	0/0 (-) (NE, NE)	0/0 (-) (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
With 2L therapy	4/5 (80.0) (28.4, 99.5)	1/6 (16.7) (0.4, 64.1)	5/11 (45.5) (16.7, 76.6)	5.6 (2.7, NE)	NE (NE, NE)	8.3 (2.7, NE)
With 3L+ therapy	1/4 (25.0) (0.6, 80.6)	0/2 (0.0) (0.0, 84.2)	1/6 (16.7) (0.4, 64.1)	2.8 (NE, NE)	NE (NE, NE)	2.8 (NE, NE)

1L = first line; 2L = second line; 3L = third line; BICR = blinded independent central review; DOR = duration of response; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; ORR = objective response rate; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SCLC = small cell lung cancer

The BICR Full Analysis Set for Part 1 and Part 2 consisted of all subjects that were randomized (Part 1) or enrolled (Part 2), received at least 1 dose of tarlatamab, and had 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by BICR using RECIST 1.1 criteria. Percentages were calculated using number of confirmed responders as denominator.

The DOR was defined as time from first evidence of partial response or complete response to disease progression or death due to any cause, whichever occurred first.

[a] Events were confirmed responders (confirmed response/partial response) based on RECIST 1.1 guidelines.

[b] Exact 95% CI was calculated using the Clopper Pearson method.

[c] Median was estimated using KM method and 95% CI was estimated using log-log transformation of KM survival estimate by Brookmeyer and Crowley (1982) method.

[d] Overall ORR was based on 97.5% CI.

Data snapshot date: 01 March 2024. Data cutoff date: 27 June 2023.

Source: Table 14-4.1.2, Table14-4.3.2, Table 14-4.10.502 and Table 14-4.11.502 of Study 20200491

第II相試験の探索的目的として、患者報告アウトカムの指標を用いて臨床アウトカム評価に対するタルラタマブの治療効果を評価した。10 mg及び100 mgの両用量（Part 1及び2）で、ベースラインと比較して咳、呼吸困難、胸痛等の主要な肺癌症状の重症度に改善又は安定化の傾向が認められた（491試験CSR 10.4項及び16.1.13.8項）。全身的健康状態も改善に向かう一貫した傾向が認められた。タルラタマブ投与と関連のある有害事象は、ほとんどの被験者で認められないか軽度の症状であった。

4.1.4 日本人部分集団における有効性の結果

491試験のBICR FASの日本人部分集団では1例（5.0%）が確定CR、6例（30.0%）が確定PRを達成した。BICRによるORR（97.5% CI）は、10 mg群が54.5%（20.3, 85.8）、100 mg群が11.1%（0.1, 53.0）であり、全体で35.0%（13.5, 62.2）であった（表 7、図 10）。

表 7 BICRによる客観的奏効の要約（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set、日本人被験者）

	1->10 mg (N = 11)	1->100 mg (N = 9)	Overall (N = 20)
Best overall response[a] - n (%)			
Confirmed complete response	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (5.0)
Confirmed partial response	6 (54.5)	0 (0.0)	6 (30.0)
Stable disease	4 (36.4)	4 (44.4)	8 (40.0)
Progressive disease	1 (9.1)	4 (44.4)	5 (25.0)
Not evaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No postbaseline scan	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Objective response rate – n (%)	6 (54.5)	1 (11.1)	7 (35.0)
97.5% CI[b]	(20.3, 85.8)	(0.1, 53.0)	(13.5, 62.2)
Disease control rate – n (%)	10 (90.9)	5 (55.6)	15 (75.0)
95% CI[b]	(58.7, 99.8)	(21.2, 86.3)	(50.9, 91.3)
Any tumor shrinkage[c] – n (%)			
Yes[c]	11 (100.0)	4 (44.4)	15 (75.0)
At least 30% tumor shrinkage[d]	7 (63.6)	2 (22.2)	9 (45.0)
No	0 (0.0)	5 (55.6)	5 (25.0)

-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose); BICR = blinded independent central review; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

The BICR Full Analysis Set for Part 1 and Part 2 consisted of all subjects that were randomized (Part 1) or enrolled (Part 2), received at least 1 dose of tarlatamab, and had 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by BICR using RECIST 1.1 criteria.

Japanese subjects are defined as those who were enrolled at sites in Japan and whose race was Japanese (i.e., detailed race provided for Asian subjects was Japanese).

Objective response rate was defined as the proportion of subjects with a best overall response of complete response or partial response as defined by RECIST 1.1.

Disease control rate was defined as the proportion of subjects with a best overall response of complete response or partial response or stable disease as defined by RECIST 1.1.

[a] Assessment of disease response was determined based on RECIST 1.1 guidelines.

[b] Exact confidence interval was calculated using the Clopper Pearson method.

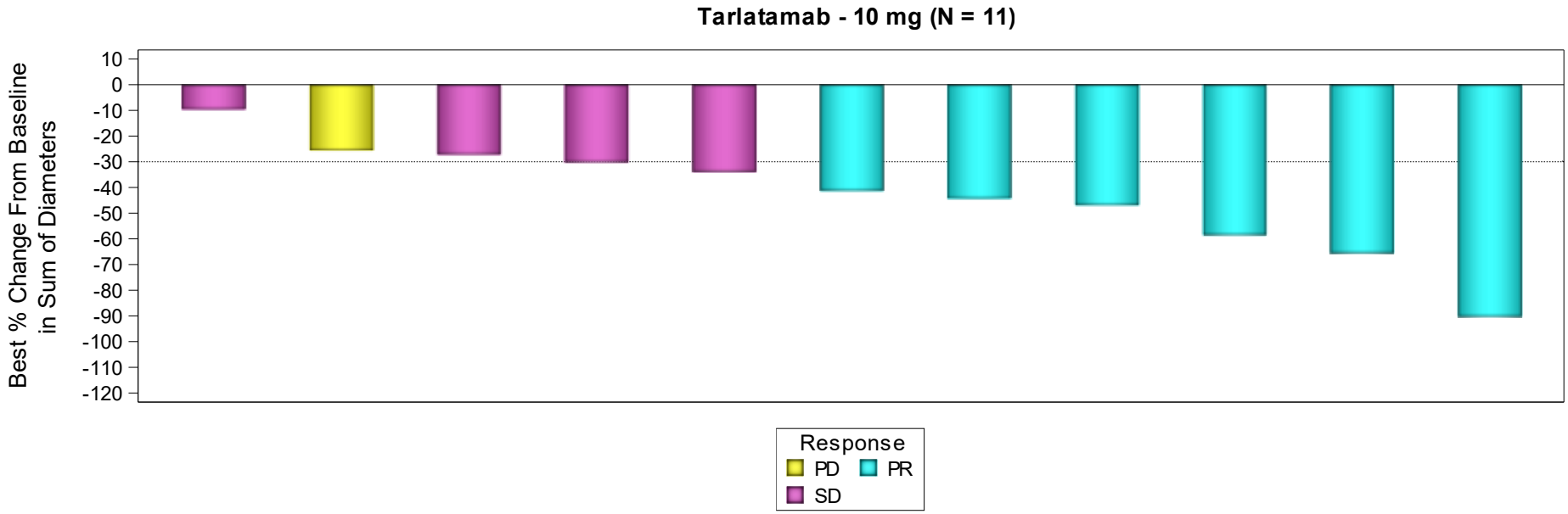
[c] Included subjects who had any tumor shrinkage in the target lesions at postbaseline assessment.

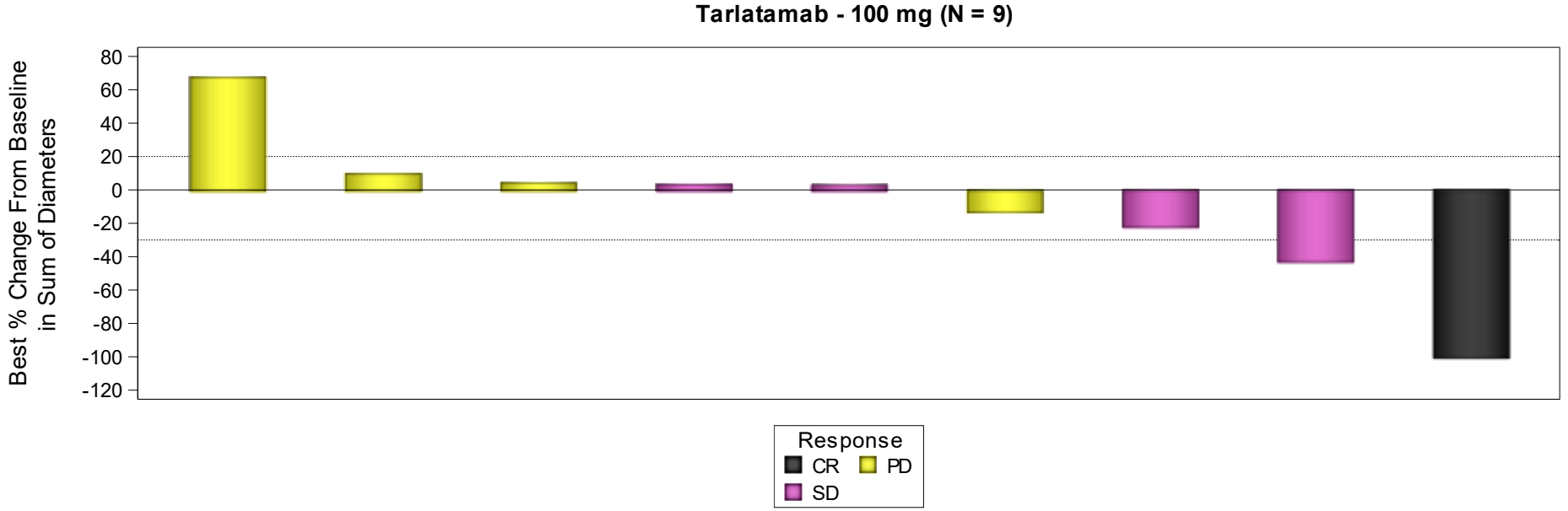
[d] Included subjects who had at least 30% tumor shrinkage in the target lesions at postbaseline assessment.

Data snapshot date: 01 March 2024. Data cutoff date: 27 June 2023.

Source: J-ISS Table 14-4.1.2 of Study 20200491

図 10　BICRによる投与群別のベースラインからの最良変化率のWaterfall Plot（491試験：BICR Full Analysis Set、Part 1及びPart 2、日本人被験者）





BICR = blinded independent central review; CR = complete response; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease

The BICR Full Analysis Set for Part 1 and Part 2 consisted of all subjects who were randomized (Part 1) or enrolled (Part 2), received at least 1 dose of tarlatamab, and had 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by BICR using RECIST 1.1 criteria.

Japanese subjects are defined as those who were enrolled at sites in Japan and whose race was Japanese (i.e., detailed race provided for Asian subjects was Japanese).

Data snapshot date: 01 March 2024. Data cutoff date: 27 June 2023.

Source: J-ISS Figure 14-4.1.2 of Study 20200491

日本人部分集団でのBICRによるORR（97.5% CI）は、10 mg群54.5%（20.3, 85.8）、100 mg群11.1%（0.1, 53.0）であり、全体集団での結果［10 mg群41.4%（30.3, 53.2）、100 mg群32.6%（21.6, 45.0）］と比較して、大きな差は認められなかった。また、副次評価項目でも明確な違いは認められなかった。

4.2 FIH試験（20160323試験）

4.2.1 試験デザイン

323試験は、1ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性SCLC患者を対象としたタルラタマブの単剤療法及びPD-1阻害剤との併用療法の安全性、忍容性及び抗腫瘍活性を評価するFIH試験であり、現在実施中である。本試験では、プラチナ製剤ベースレジメンを少なくとも1ライン施行後に進行又は再発が認められた18歳以上の再発又は難治性のSCLC患者にタルラタマブをQ2W又はQ3W（Part G）（段階投与あり又はなし）で静脈内投与した。本試験は、タルラタマブの単剤療法（Part A、D、E及びG）及びペムブロリズマブとの併用療法（Part C）の安全性及び忍容性を評価することを目的として複数のPartで構成された。Part A1ではタルラタマブの単剤投与、Part Cではペムブロリズマブとの併用投与を行ったときのタルラタマブの最大耐量又は第II相試験での推奨用量を決定することとした。副次目的として、タルラタマブの単剤投与及びペムブロリズマブとの併用投与を行ったときのタルラタマブのPK特性を明らかにすること及び予備的抗腫瘍活性を評価することとした。試験デザインの詳細は323試験CSR 8.1項に示す。

4.2.2 被験者の内訳、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

323試験では、データカットオフ日（202[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）時点で208例が組み入れられ、205例が1回以上タルラタマブ投与を受けた。その内訳は、タルラタマブの目標用量10 mgをQ2Wで投与された被験者（以下、10 mg群）は27例、目標用量100 mgをQ2Wで投与された被験者（以下、100 mg群）は63例及び有効性解析で修正安全性モニタリング基準を採用した100 mg群に追加された13例であった。データカットオフ時点で180例（86.5%）がタルラタマブの投与を中止し、主な中止の理由は疾患進行（68.8%）であった。

タルラタマブの投与を受けた被験者205例のベースラインの人口統計学的特性は、男性（56.1%）及び白人（78.0%）が多く、白人の民族では非ヒスパニック／非ラテン系（77.6%）が多かった。年齢の中央値（範囲）は63.0歳（32, 80）であった。

ベースラインの疾患特性は、前治療のライン数の中央値（範囲）は2.0ライン（1, 7）であり、PD-1阻害剤又はPD-L1阻害剤による治療歴を有する被験者は61.0%であった。放射線療法の治療歴を有する被験者は77.1%、転移を有する被験者は92.2%であり、ECOG PSが1の被験者は61.5%であった。タルラタマブ投与前の直近のプラチナベースの化学療法後の被験者の奏効は以下のとおりであった。

- 被験者の47.3%が、直近のプラチナベースの化学療法後の最良総合効果が安定以上で、プラチナ製剤最終投与日からタルラタマブ投与開始日までの間隔は90日以上であり、感受性であった。

- 被験者の28.3%が、直近のプラチナベースの化学療法後の最良総合効果がPDであり、難治性であった。
- 被験者の20.0%が、直近のプラチナベースの化学療法後の最良総合効果は安定以上であったが、プラチナベースの化学療法から次の治療開始日までの無治療期間が90日未満であり、抵抗性を示した。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、モジュール2.7.3 表13及び表14に示す。

全体として、第I相試験及び第II相試験に組み入れたSCLC被験者は、ベースラインの疾患特性として再発又は難治性SCLCを有していた。したがって、有効性評価試験の被験者集団は対象患者集団全体を代表するものであり、申請する適応症の根拠として適切であると考えられる。

4.2.3 有効性

10 mg群では、有効性の中間解析対象集団の24例が評価可能であった。確定した奏効例は8例であり、内訳は、確定CRが2例（8.3%）、確定PRが6例（25.0%）で認められた。治験担当医師判定の確定ORR（95% CI）は33.3%（15.6, 55.3）であった。他の1例に未確定のPRが認められ、確定のための再評価を待っていた。奏効が確定した8例と未確定の1例を合計した未確定ORR（95% CI）は37.5%（18.8, 59.4）であった。奏効は速やかかつ持続した。TTRの中央値（範囲）は1.7カ月（1.6, 11.3）、DORの中央値（95% CI）は14. 9カ月（3.0, NE）であった。DORの追跡期間の中央値（95% CI）は、18.8カ月（1.0, NE）であった。

100 mg群では、有効性の中間解析対象集団の76例が評価可能であった。確定した奏効例は15例であり、内訳は、確定CRが2例（2.6%）、確定PRが13例（17.1%）で認められた。治験担当医師判定の確定ORR（95% CI）は19.7%（11.5, 30.5）であった。他の2例に未確定のPRが認められた。奏効が確定した15例と未確定の2例を合計した未確定ORR（95% CI）は22.4%（13.6, 33.4）であった。TTRの中央値（範囲）は1.8カ月（1.6, 3.7）、DORの中央値（95% CI）はNE（5.6カ月, NE）であった。DORの追跡期間の中央値（95% CI）は、18.7カ月（12.8, 23.8）であった。

10 mg群では、治験担当医師評価のPFSの中央値（95% CI）は3.5カ月（1.9, 11.0）であり、PFSの追跡期間の中央値は20.5カ月であった。6及び12カ月時点の無増悪生存率はそれぞれ36.3%及び24.2%であった。OSの中央値（95% CI）は20.3カ月（5.1, NE）であり、OSの追跡期間の中央値は12.6カ月であった。6及び12カ月時点の全生存率はそれぞれ61.8%及び54.9%であった。

100 mg群では、治験担当医師評価のPFSの中央値（95% CI）は3.7カ月（1.9, 4.5）であり、PFSの追跡期間の中央値は18.8カ月であった。6及び12カ月時点の無増悪生存率はそれぞれ32.1%及び18.6%であった。OSの中央値（95% CI）はNE（11.0カ月, NE）であり、OSの追跡期間の中央値は12.0カ月であった。6及び12カ月時点の全生存率はそれぞれ79.3%及び60.4%であった。

323試験の有効性成績は、491試験の有効性成績を支持する結果であった。

4.2.4 日本人部分集団における有効性の結果

323試験の日本人部分集団での確定ORR（95% CI）は44.4%（21.5, 69.2）、DCR（95% CI）は83.3%（58.6, 96.4）であり（モジュール2.7.3 表26）、DORの中央値（95% CI）は11.3カ月（3.8, NE）（モジュール2.7.3 付録表34）であった。

日本人部分集団での有効性は、全体集団での結果［確定ORR（95% CI）：22.8%（17.2, 29.2）、未確定を含むORR（95% CI）：24.3%（18.5, 30.8）、DCR（95% CI）：53.5%（46.3, 60.5）、確定例でのDORの中央値（95% CI）：11.1カ月（6.6, 14.8）］と比較して、大きな差は認められなかった。なお、用量群別の比較は、日本人被験者数が少なかったことより評価が困難であった。

5. 安全性の概括評価

本承認申請で安全性の評価に用いた5つの臨床試験の詳細をモジュール2.7.4 表1に示した。タルラタマブの安全性を裏付けるこれらの試験の詳細は、モジュール5のCSR（323試験及び491試験）又はSSR（439試験、469試験及び040試験）に示した。本項では491試験のすべてのPart、323試験の単剤療法Cohort、及び040試験で単剤療法を1回以上受けた被験者からなる単剤療法安全性解析対象集団の主なデータを示し、詳細な結果をISS（モジュール5.3.5.3-1）に示した。3つの併用療法試験（439試験、469試験及び323試験）の結果は、モジュール2.7.4及びISSに示した。

5.1 安全性の評価

申請する適応症に対する主要な安全性解析は、SCLC患者を対象とした491試験及び323試験でタルラタマブ10 mg又は100 mgをQ2Wで単剤投与した被験者の併合解析データに基づいており、本項ではこれら集団での結果に焦点を当てた。また、補助的なデータとして、491試験、323試験又は040試験でいずれかの用量のタルラタマブ単剤療法を受けたすべての被験者の併合解析データ、並びにいずれかの用量のタルラタマブ併用療法（323試験のPart C：ペムブロリズマブと併用、439試験：AMG 404と併用、469試験：アテゾリズマブと併用、デュルバルマブと併用、又はアテゾリズマブ、カルボプラチン及びエトポシドと併用）を受けた被験者の併合解析データをモジュール2.7.4及びISSに示した。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性、曝露状況、有害事象並びにその他の安全性評価項目の結果は、安全性解析対象集団を用いて要約した。安全性解析対象集団は、単剤療法Cohortでタルラタマブの単剤療法を1回以上受けた被験者からなる単剤療法安全性解析対象集団と、併用療法Cohortでいずれかの治験薬投与を1回以上受けた被験者からなる併用療法安全性解析対象集団に分けられた。

タルラタマブの臨床開発プログラムを通じて、タルラタマブの安全性評価はAmgen社が臨床試験で報告された重篤な有害事象の評価など、通常の安全性シグナルを検出する活動の中で行った。

タルラタマブの注目すべき有害事象として、CRS、ICANS及び関連する神経学的事象、神経関連事象、並びに好中球減少症を解析した。これらの事象は、治験実施計画書で規定した徴候及び症状、規定の臨床検査項目の結果などから臨床的にモニタリングした。

5.2 タルラタマブの曝露状況

タルラタマブ及び治験で使用したその他の薬剤の投与例数を表 8に示す。

データカットオフ時点で、合計457例がタルラタマブの単剤投与を1回以上受けた（単剤療法全体）。このうち、160例が申請予定用量であるタルラタマブ10 mgのQ2W投与を受け（10 mg群）、163例がタルラタマブ100 mgのQ2W投与を受けた（100 mg群）（モジュール2.7.4 表4）。

単剤療法安全性解析対象集団

単剤療法全体でのタルラタマブの曝露期間の中央値は12.14週であった。タルラタマブの相対用量強度の中央値は100.0%であった。投与回数の中央値（範囲）は7.0回（1, 61）であった（モジュール2.7.4 表2）。

タルラタマブの投与中止に至った被験者は358例（77.7%）であり、主な投与中止理由（10%以上）は疾患進行（58.4%）であった（モジュール2.7.4 表4）。

併用療法安全性解析対象集団

323試験、469試験及び439試験でタルラタマブ併用療法を受けた被験者でのタルラタマブの曝露期間の中央値は、それぞれ9.71週、6.29週及び9.86週であった（モジュール2.7.4 表3）。タルラタマブの相対用量強度の中央値はいずれの試験も100.0%であり、単剤療法安全性解析対象集団と同様であった。

表 8 タルラタマブ及び治験で使用したその他の薬剤の投与例数

Study Number	Number of Subjects Who Received Tarlatamab: Any Dose	10 mg Dose	100 mg Dose	Other Investigational Product
Integrated Monotherapy Analysis				
20200491 (all subjects)	220	133	87	-
20160323 (monotherapy cohorts)	197	27	76	-
20200040	40	-	40	-
Integrated Combination Analysis				
20160323 (cohorts with pembrolizumab)	8	-	-	pembrolizumab
20200469	23	14	-	durvalumab, atezolizumab, or atezolizumab + carboplatin + etoposide
20200439	23	14	4	AMG 404
Other Studies				
20210004	16 received any investigational product			

Notes: Data from Study 20210004 are blinded. Subjects are randomized 1:1 to receive 10 mg dose of tarlatamab or standard of care, which includes topotecan, lurbinectedin, or amrubicin.
Sources: Table 1 of Module 2.7.4, SCS

5.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

単剤療法安全性解析対象集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性をそれぞれ表 9及び表 10に示す。

単剤療法全体（457例）の多くが白人（69.8%）／非ヒスパニック系又は非ラテン系（68.5%）であり、性別は男性（67.0%）が多かった。年齢の中央値（範囲）は63歳（32, 83）であった。単剤療法全体の人口統計学的特性は、4.1.2項及び4.2.2項に示したように、491試験及び323試験と同様であった。前治療数の中央値（範囲）は2ライン（1, 9）であり、PD-1阻害薬又はPD-L1阻害薬の治療歴のある被験者の割合は63.5%であった。ほとんどの被験者（78.8%）に放射線療法の治療歴があった。また、ほとんどの被験者（93.9%）は転移性疾患を有し、肝転移が40.0%、脳転移が24.3%に認められた。ECOG PSは多くの被験者（65.0%）が1であった。10 mg群及び100 mg群の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は単剤療法全体と同様であった。単剤療法試験で用いたすべての用量ごとの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はモジュール2.7.4 表5及び表7に示した。

併用療法安全性解析対象集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（モジュール2.7.4 表6及び表8）は単剤療法安全性解析対象集団と同様であった。

表 9　ベースラインの人口統計学的特性（491試験、040試験及び323試験の単剤療法Cohort：単剤療法安全性解析対象集団）

	Studies 20160323 and 20200491		Overall Studies
	1->10 mg (N = 160)	1->100 mg (N = 163)	Overall Subjects (N = 457)
Sex - n (%)			
Male	105 (65.6)	106 (65.0)	306 (67.0)
Female	55 (34.4)	57 (35.0)	151 (33.0)
Race - n (%)			
Asian	46 (28.8)	48 (29.4)	104 (22.8)
Black or African American	2 (1.3)	4 (2.5)	8 (1.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	109 (68.1)	104 (63.8)	319 (69.8)
Ethnicity - n (%)			
Hispanic/Latino	1 (0.6)	3 (1.8)	6 (1.3)
Not Hispanic/Latino	108 (67.5)	101 (62.0)	313 (68.5)
Other	3 (1.9)	7 (4.3)	26 (5.7)
Age (years)			
Mean	64.1	61.6	62.8
SD	8.7	9.1	8.9
Median	65.0	62.0	63.0
Q1, Q3	58.0, 70.0	56.0, 68.0	57.0, 69.0
Min, Max	35, 82	34, 80	32, 83
Age group - n (%)			
18 - <65 years	76 (47.5)	102 (62.6)	256 (56.0)
≥ 65 - <75 years	64 (40.0)	50 (30.7)	163 (35.7)
≥ 75 - <85 years	20 (12.5)	11 (6.7)	38 (8.3)
≥ 85 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects who received at least 1 dose of tarlatamab

Notes: The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.

1->10 mg includes Study 20160323 cohorts 8 and 32 and Study 20200491 1->10 mg (Part 1 randomized group, Part 2, and Part 3).

1->100 mg includes Study 20160323 cohorts 10, 30, 11 (tarlatamab + dexamethasone), and 34 (24-hr outpatient) and Study 20200491 1->100 mg (Part 1 randomized group).

Overall subjects includes all subjects who received tarlatamab as a monotherapy at any dose: ≤ 3 mg (N = 35), 30 mg (N = 8), extended intravenous (N = 32), and alternative dosing cohorts (N = 19) in Study 20160323; 10 mg in Studies 20200491 (N = 133) and 20160323 (N = 27); and 100 mg in Studies 20200491 (N = 87), 20160323 (N = 76), and 20200040 (N = 40).

Source: ISS Table 14-2.1.1

表 10　主要なベースラインの特性（491試験、040試験及び323試験の単剤療法Cohort：単剤療法安全性解析対象集団）

	Studies 20160323 and 20200491		Overall Studies
	1->10 mg (N = 160)	1->100 mg (N = 163)	Overall Subjects (N = 457)
ECOG status at baseline - n (%)			
0	45 (28.1)	50 (30.7)	154 (33.7)
1	114 (71.3)	112 (68.7)	297 (65.0)
2	1 (0.6)	1 (0.6)	6 (1.3)
Number of prior lines of therapy - n (%)			
1	8 (5.0)	23 (14.1)	65 (14.2)
2	101 (63.1)	75 (46.0)	231 (50.5)
3	28 (17.5)	40 (24.5)	84 (18.4)
> 3	23 (14.4)	25 (15.3)	75 (16.4)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Smoking history - n (%)			
Never	16 (10.0)	10 (6.1)	32 (7.0)
Current	26 (16.3)	24 (14.7)	67 (14.7)
Former	118 (73.8)	129 (79.1)	316 (69.1)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	42 (9.2)
Prior PD-1 or PD-L1 inhibitor therapy - n (%)			
Yes	122 (76.3)	111 (68.1)	290 (63.5)
No	38 (23.8)	52 (31.9)	167 (36.5)
Prior radiotherapy for current malignancy - n (%)			
Yes	121 (75.6)	130 (79.8)	360 (78.8)
Prior brain radiotherapy for current malignancy - n (%)			
Yes	87 (54.4)	91 (55.8)	233 (51.0)
Prior surgery for current malignancy[a] - n (%)			
Yes	21 (13.1)	17 (10.4)	69 (15.1)
Time from initial cancer diagnosis to enrollment (months)			
n	156	143	400
Mean (SD)	19.08 (10.82)	22.23 (18.10)	21.75 (21.44)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; PD-1 = programmed death protein 1; PD-L1 = programmed death protein 1 ligand.

Notes: The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.

1->10 mg includes Study 20160323 cohorts 8 and 32 and Study 20200491 1->10 mg (Part 1 randomized group, Part 2, and Part 3).

1->100 mg includes Study 20160323 cohorts 10, 30, 11 (tarlatamab + dexamethasone), and 34 (24-hr outpatient) and Study 20200491 1->100 mg (Part 1 randomized group).

Overall subjects includes all subjects who received tarlatamab as a monotherapy at any dose: ≤ 3 mg (N = 35), 30 mg (N = 8), extended intravenous (N = 32), and alternative dosing cohorts (N = 19) in Study 20160323; 10 mg in Studies 20200491 (N = 133) and 20160323 (N = 27); and 100 mg in Studies 20200491 (N = 87), 20160323 (N = 76), and 20200040 (N = 40).

[a] Prior surgery for current malignancy does not include biopsies.

Source: ISS Table 14-2.2.1

5.4　安全性の結果

本モジュールでは、試験治療下で発現した有害事象を有害事象と表記した。有害事象の収集期間は、タルラタマブ初回投与から最終投与後47日間又は試験終了日までのいずれか早い方までとした。本モジュールで示した有害事象の集計には、疾患進行に関連する事象を含めなかった。したがって、以下の有害事象（基本語）は除外された。

- 小細胞肺癌
- 進展型小細胞肺癌

- 小細胞癌
- 遠隔転移を伴う小細胞肺癌
- 疾患進行

上記のSCLCの基本語及び疾患進行を含めた有害事象の事後解析を行った結果、タルラタマブの全体的な安全性プロファイルへの影響は認められなかった（ISS Table 14-6.1.501、Table 14-6.1.502、Table 14-6.2.501、Table 14-6.2.502、Table 14-6.3.501及びTable 14-6.3.502）。

491試験及び469試験の有害事象の重症度はCTCAE第5.0版を用いて評価した。323試験、040試験及び439試験の有害事象の重症度は、該当する場合、CTCAE第4.0版から第5.0版に変換した。変換に用いた手法はISS, Clinical Events Classification Charterに示した。CTCAE第4.0版から第5.0版への変換によるタルラタマブの全体的な安全性プロファイルへの影響は認められなかった。

491試験及び469試験で認められたCRS並びにICANS及び関連する神経学的事象の重症度は、ASTCTの判定基準（Lee et al, 2019）に従って判定した。323試験、040試験及び439試験で認められたCRSは、該当する場合、Leeの重症度判定基準（Lee et al, 2014）からASTCTの判定基準（Lee et al, 2019）に変換した（ISS, Clinical Events Classification Charters）。CRSの重症度の判定基準の変換によるCRS解析や結論への影響はなく、タルラタマブの全体的な安全性プロファイルへの影響は認められなかった。

5.4.1 全体的な有害事象

単剤療法安全性解析対象集団での有害事象の要約を表 11に示す。

単剤療法全体で、455例（99.6%）に有害事象が認められ、431例（94.3%）に治験薬と関連のある有害事象が認められた。Grade 3以上の有害事象は288例（63.0%）に認められた（5.4.3項）。重篤な有害事象は271例（59.3%）に認められた（5.4.5項）。死亡に至った有害事象は19例（4.2%）に認められ、治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は2例（0.4%）に認められた（5.4.4項）。タルラタマブの投与中止に至った有害事象は32例（7.0%）に認められた（5.4.6.1項）。10 mg群及び100 mg群の結果は、単剤療法全体とおおむね同様であった。

併用療法安全性解析対象集団の結果は単剤療法安全性解析対象集団とおおむね同様であった（モジュール2.7.4 表10）。

表 11　有害事象の要約（491試験、040試験及び323試験の単剤療法Cohort：単剤療法安全性解析対象集団）

	Studies 20160323 and 20200491		Overall Studies
	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
All treatment-emergent adverse events	159 (99.4)	163 (100.0)	455 (99.6)
Grade ≥ 2	145 (90.6)	157 (96.3)	424 (92.8)
Grade ≥ 3	101 (63.1)	105 (64.4)	288 (63.0)
Grade ≥ 4	28 (17.5)	24 (14.7)	78 (17.1)
Serious adverse events	87 (54.4)	103 (63.2)	271 (59.3)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	49 (30.6)	71 (43.6)	157 (34.4)
Leading to discontinuation of tarlatamab	11 (6.9)	13 (8.0)	32 (7.0)
Serious	7 (4.4)	11 (6.7)	26 (5.7)
Non-serious	4 (2.5)	5 (3.1)	11 (2.4)
Fatal adverse events	5 (3.1)	6 (3.7)	19 (4.2)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	149 (93.1)	156 (95.7)	431 (94.3)
Grade ≥ 2	115 (71.9)	131 (80.4)	349 (76.4)
Grade ≥ 3	50 (31.3)	65 (39.9)	172 (37.6)
Grade ≥ 4	11 (6.9)	9 (5.5)	34 (7.4)
Serious adverse events	52 (32.5)	81 (49.7)	189 (41.4)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	24 (15.0)	46 (28.2)	92 (20.1)
Leading to discontinuation of tarlatamab	5 (3.1)	10 (6.1)	20 (4.4)
Serious	3 (1.9)	8 (4.9)	16 (3.5)
Non-serious	2 (1.3)	5 (3.1)	8 (1.8)
Fatal adverse events	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)

N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data

Notes: The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.

1->10 mg includes Study 20160323 cohorts 8 and 32 and Study 20200491 1->10 mg (Part 1 randomized group, Part 2, and Part 3). 1->100 mg includes Study 20160323 cohorts 10, 30, 11 (tarlatamab + dexamethasone), and 34 (24-hr outpatient) and Study 20200491 1->100 mg (Part 1 randomized group).

Overall subjects includes all subjects who received tarlatamab as a monotherapy at any dose: ≤ 3 mg (N = 35), 30 mg (N = 8), extended intravenous (N = 32), and alternative dosing cohorts (N = 19) in Study 20160323; 10 mg in Studies 20200491 (N = 133) and 20160323 (N = 27); and 100 mg in Studies 20200491 (N = 87), 20160323 (N = 76), and 20200040 (N = 40).

Event with missing relationship is considered to be treatment related.

Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.

Source: ISS Table 14-6.1.1

5.4.2　比較的よく見られる有害事象

単剤療法全体で多く認められた有害事象（30%以上）は、サイトカイン放出症候群（59.1%）、発熱（41.1%）、食欲減退（38.7%）、便秘（33.5%）及び味覚不全（31.5%）であった（モジュール2.7.4 表11及びISS Table 14-6.2.1）。10 mg群で多く認められた有害事象（30%以上）は、サイトカイン放出症候群（53.8%）、発熱（38.8%）、食欲減退（33.8%）及び味覚不全（31.3%）であった。

単剤療法全体で、治験薬と関連のある有害事象は431例（94.3%）に認められ、多く認められた治験薬と関連のある有害事象（25%以上）は、サイトカイン放出症候群（59.1%）、発熱（36.5%）、味覚不全（27.1%）、及び食欲減退（25.8%）であった（モジュール2.7.4 表12及びISS Table 14-6.2.3）。10 mg群で多く認められた治験薬と関連のある有害事象（25%以上）は、サイトカイン放出症候群（53.8%）、発熱（34.4%）、味覚不全（28.1%）、及び食欲減退（25.0%）であった。

併用療法安全性解析対象集団で多く認められた有害事象は単剤療法安全性解析対象集団と同様であった（モジュール2.7.4 2.1.1.2項）。

5.4.3 Grade 3以上の有害事象

Grade 3以上の有害事象の発現割合は、単剤療法全体（63.0%）、10 mg群（63.1%）及び100 mg群（64.4%）で同程度であった（表 11）。単剤療法全体で多く認められたGrade 3以上の有害事象（5%超）は、貧血（7.4%）、疲労（6.3%）、低ナトリウム血症（6.1%）及びリンパ球数減少（5.3%）であった（モジュール2.7.4 表13及びISS Table 14-6.2.9）。一部のGrade 3以上の有害事象は10 mg群で100 mg群より発現割合が低く、その内訳は好中球減少症（10 mg群：3.1%、100 mg群：6.7%、以降同順）、サイトカイン放出症候群（1.3%、6.1%）及び白血球数減少（0.6%、4.3%）などであった。

リンパ球減少症の発現割合は、10 mg群（7.5%）で100 mg群（3.1%）より高かった。

併用療法安全性解析対象集団で認められたGrade 3以上の有害事象の種類は、単剤療法安全性解析対象集団とおおむね同様であった（モジュール2.7.4 2.1.2.2項）。

5.4.4 死亡

データカットオフ時点までにタルラタマブの臨床開発プログラム全体で認められた死亡に至った有害事象の解析結果から、タルラタマブの使用が死亡に関連していることを示唆する意味のある傾向は認められなかった。タルラタマブの臨床開発プログラムで認められた死亡に至った有害事象の一覧をISS Listing 16-2.1.401に示した。

本項に示す解析には、死亡に至った有害事象のうち、疾患進行に関連する事象（5.4項）は含めなかった。疾患進行に関連する事象を含めたすべての死亡に至った有害事象を、ISS Table 14-6.3.501（単剤療法安全性解析対象集団）及びISS Table 14-6.3.502（併用療法安全性解析対象集団）に示した。疾患進行に関連する事象を除外した場合としなかった場合を比較した結果、タルラタマブの全体的な安全性プロファイルへの影響は認められなかった。

単剤療法安全性解析対象集団

単剤療法全体で19例（4.2%）に死亡に至った有害事象が認められた。2例以上に認められた死亡に至った有害事象は、誤嚥、心肺停止、前立腺神経内分泌癌、肺炎及び呼吸不全［各2例（0.4%）］であった（ISS Table 14-6.2.13）。死亡に至った有害事象のうち、2例に報告された呼吸不全は治験薬と関連ありと判断されたが（ISS Table 14-6.2.15）、いずれの被験者にも重要な交絡因子が認められた。1例には慢性閉塞性肺疾患の既往歴があり、ベースライン時点で酸素吸入（労作時に1日3時間まで）及び肺予備能の低下を伴っていたほか、放射線肺臓炎及び肺塞栓症の既往歴、並びに喫煙歴があった。もう1例には喫煙歴及びベースライン時に進展型がんの既往があった。また、被験者の容態が急激に悪化して最終的に死に至るまでの期間に合わせて、画像上では著明な疾患進行が認められた。心肺停止及び呼吸不全による死亡に関する被験者ごとの詳細はモジュール2.7.4 2.1.3.1項に示した。

10 mg群では5例（3.1%）に死亡に至った有害事象が認められ、いずれの事象も1例での発現であった。100 mg群では6例（3.7%）に死亡に至った有害事象が認められた。2例以上に認められた死亡に至った有害事象は心肺停止［2例（1.2%）］であった。

併用療法安全性解析対象集団

323試験のPart C及び469試験でタルラタマブ併用療法を受けた被験者では、死亡に至った有害事象は認められなかった。439試験では、1例（4.3%）に死亡に至った有害事象が認められ、突然死であった（ISS Table 14-6.2.14）。治験担当医師により突然死はタルラタマブと関連なしと判断され、進行SCLCの疾患進行に関連する急性事象である可能性が高いと判断された。

5.4.5 重篤な有害事象

単剤療法全体で1%以上に認められた重篤な有害事象を表 12に示す。

単剤療法全体で271例（59.3%）に重篤な有害事象が認められた。多く認められた重篤な有害事象（3%以上）は、サイトカイン放出症候群（26.7%）、発熱（4.2%）、肺炎（3.9%）、低ナトリウム血症（3.3%）及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（3.1%）であった。10 mg群よりも100 mg群で多く認められた重篤な有害事象は、サイトカイン放出症候群、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群及び脳症などであった。これら以外の多く認められた重篤な有害事象の発現割合は10 mg群と100 mg群でおおむね同様であった。

併用療法試験での重篤な有害事象の発現割合（25.0～64.3%）は、単剤療法全体（59.3%）と比較しておおむね低かった。併用療法安全性解析対象集団で最も多く認められた有害事象はサイトカイン放出症候群であった（ISS Table 14-6.2.5及びISS Table 14-6.2.6）。

表 12 単剤療法全体で1%以上に認められた重篤な有害事象（491試験、040試験及び323試験の単剤療法Cohort：単剤療法安全性解析対象集団）

	Studies 20160323 and 20200491		Overall Studies
Preferred Term	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent serious adverse events	87 (54.4)	103 (63.2)	271 (59.3)
サイトカイン放出症候群	37 (23.1)	56 (34.4)	122 (26.7)
発熱	7 (4.4)	8 (4.9)	19 (4.2)
肺炎	5 (3.1)	6 (3.7)	18 (3.9)
低ナトリウム血症	4 (2.5)	7 (4.3)	15 (3.3)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	4 (2.5)	10 (6.1)	14 (3.1)
疲労	3 (1.9)	2 (1.2)	12 (2.6)
錯乱状態	0 (0.0)	4 (2.5)	7 (1.5)
COVID-19	1 (0.6)	5 (3.1)	6 (1.3)
呼吸困難	1 (0.6)	1 (0.6)	6 (1.3)
脳症	0 (0.0)	6 (3.7)	6 (1.3)
医療機器関連感染	3 (1.9)	2 (1.2)	5 (1.1)
好中球減少症	1 (0.6)	3 (1.8)	5 (1.1)
誤嚥性肺炎	2 (1.3)	1 (0.6)	5 (1.1)
上大静脈症候群	3 (1.9)	2 (1.2)	5 (1.1)

Notes: The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.

1->10 mg includes Study 20160323 cohorts 8 and 32 and Study 20200491 1->10 mg (Part 1 randomized group, Part 2, and Part 3).

1->100 mg includes Study 20160323 cohorts 10, 30, 11 (tarlatamab + dexamethasone), and 34 (24-hr outpatient) and Study 20200491 1->100 mg (Part 1 randomized group).

Overall subjects includes all subjects who received tarlatamab as a monotherapy at any dose: ≤ 3 mg (N = 35), 30 mg (N = 8), extended intravenous (N = 32), and alternative dosing cohorts (N = 19) in Study 20160323; 10 mg in Studies 20200491 (N = 133) and 20160323 (N = 27); and 100 mg in Studies 20200491 (N = 87), 20160323 (N = 76), and 20200040 (N = 40).

Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities version 26.1.

Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.

Source: ISS Table 14-6.2.5

5.4.6 その他の重要な有害事象

5.4.6.1 タルラタマブの減量、投与中断又は投与中止に至った有害事象

タルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象

単剤療法全体で157例（34.4%）にタルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象が認められた。多く認められたタルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象（2%以上）は、サイトカイン放出症候群（6.1%）、COVID-19（3.9%）、好中球減少症（2.8%）、疲労（2.6%）及び発熱（2.0%）であった（ISS Table 14-6.2.17）。

タルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象の発現割合は、10 mg群［49例（30.6%）］で100 mg群［71例（43.6%）］より低かった。発現割合が10 mg群より100 mg群で高く、100 mg群で5%以上に認められた事象は、サイトカイン放出症候群（10 mg群：3.8%、100 mg群：9.2%）（以降同順）、COVID-19（3.8%、6.1%）及び好中球減少症（0.6%、5.5%）であった。

併用療法安全性解析対象集団でのタルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象の発現割合は、単剤療法安全性解析対象集団とおおむね同様であった（モジュール2.7.4 2.1.5.1.2項）。

タルラタマブの投与中止に至った有害事象

単剤療法全体でのタルラタマブの投与中止に至った有害事象の発現割合［32例（7.0%）］は、タルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象と比較して低かった。3例以上に認められたタルラタマブの投与中止に至った有害事象は、サイトカイン放出症候群及び肺炎［各3例（0.7%）］であり、その他の事象は2例以下の報告であった（ISS Table 14-6.2.21）。

併用療法安全性解析対象集団でのタルラタマブの投与中止に至った有害事象の発現割合は、単剤療法安全性解析対象集団とおおむね同様であった（モジュール2.7.4 2.1.5.2.2項）。

5.4.6.2 注目すべき有害事象

単剤療法安全性解析対象集団での注目すべき有害事象の要約を表 13に示す。

各注目すべき有害事象の結果を5.4.6.2.1項（CRS）、5.4.6.2.2項（ICANS及び関連する神経学的事象）、5.4.6.2.3項（神経関連事象）及び5.4.6.2.4項（好中球減少症）に示した。

表 13　注目すべき有害事象の要約（491試験、040試験及び323試験の単剤療法Cohort：単剤療法安全性解析対象集団）

	Studies 20160323 and 20200491		Overall Studies
Event of Interest	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
CRS (AMQ broad): all (any grade)	155 (96.9)	160 (98.2)	444 (97.2)
CRS (AMQ narrow)			
All (any grade)	86 (53.8)	105 (64.4)	270 (59.1)
Grade ≥ 2	34 (21.3)	45 (27.6)	108 (23.6)
Grade ≥ 3	2 (1.3)	10 (6.1)	16 (3.5)
Grade ≥ 4	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
Serious adverse events	37 (23.1)	56 (34.4)	122 (26.7)
Leading to discontinuation of tarlatamab	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.7)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ICANS and associated neurological events (AMQ broad)			
All (any grade)	15 (9.4)	35 (21.5)	72 (15.8)
Grade ≥ 2	7 (4.4)	26 (16.0)	45 (9.8)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	8 (4.9)	14 (3.1)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.4)
Serious adverse events	4 (2.5)	18 (11.0)	27 (5.9)
Leading to discontinuation of tarlatamab	1 (0.6)	4 (2.5)	6 (1.3)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neurological events (nervous system disorders [SOC]/ psychiatric disorders [SOC])			
All (any grade)	109 (68.1)	127 (77.9)	337 (73.7)
Grade ≥ 2	48 (30.0)	73 (44.8)	175 (38.3)
Grade ≥ 3	13 (8.1)	17 (10.4)	46 (10.1)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.7)
Serious adverse events	16 (10.0)	28 (17.2)	59 (12.9)
Leading to discontinuation of tarlatamab	2 (1.3)	5 (3.1)	9 (2.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neutropenia (AMQ broad): all (any grade)	27 (16.9)	30 (18.4)	73 (16.0)
Neutropenia (AMQ narrow)			
All (any grade)	23 (14.4)	27 (16.6)	63 (13.8)
Grade ≥ 2	18 (11.3)	26 (16.0)	55 (12.0)
Grade ≥ 3	10 (6.3)	19 (11.7)	37 (8.1)
Grade ≥ 4	4 (2.5)	6 (3.7)	12 (2.6)
Serious adverse events	2 (1.3)	4 (2.5)	9 (2.0)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.4)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AMQ = Amgen MedDRA query; ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; SOC = system organ class

Notes: 1->10 mg includes Study 20160323 cohorts 8 and 32 and Study 20200491 1->10 mg (Part 1 randomized group, Part 2, and Part 3).

1->100 mg includes Study 20160323 cohorts 10, 30, 11 (tarlatamab + dexamethasone), and 34 (24-hr outpatient) and Study 20200491 1->100 mg (Part 1 randomized group).

Overall subjects includes all subjects who received tarlatamab as a monotherapy at any dose: ≤ 3 mg (N = 35), 30 mg (N = 8), extended intravenous (N = 32), and alternative dosing cohorts (N = 19) in Study 20160323; 10 mg in Studies 20200491 (N = 133) and 20160323 (N = 27); and 100 mg in Studies 20200491 (N = 87), 20160323 (N = 76), and 20200040 (N = 40).

Study 20200491: CRS and ICANS events graded using ASTCT 2019. All other events graded using CTCAE version 5.0.

Studies 20160323 and 20200040: If relevant information was available, CRS events converted from ASTCT (Lee et al, 2014) to ASTCT 2019. Similarly, all other events converted from CTCAE version 4.0 to 5.0.

Study 20200491: CRS and ICANS events graded using ASTCT 2019. All other events graded using CTCAE v5.0.

Source: ISS Table 14-6.1.7

5.4.6.2.1 サイトカイン放出症候群

単剤療法安全性解析対象集団

単剤療法全体で、CRS（AMQ広域）は457例中444例（97.2%）に認められた。多く認められた事象（20%以上）は、サイトカイン放出症候群（59.1%）、発熱（41.1%）、疲労（29.8%）、悪心（24.5%）及び無力症（20.8%）であった（表 13、ISS Table 14-6.2.65）。

単剤療法全体で、CRS（AMQ狭域）は270例（59.1%）に認められ、データカットオフ時点で消失が確認された事象が265例（58.0%）に、継続中の事象が6例（1.3%）に認められた（ISS Table 14-6.7.5）。Grade 2以上の事象は108例（23.6%）、Grade 3以上は16例（3.5%）及びGrade 4は10 mg群の1例（0.2%）に認められた。重篤な事象は122例（26.7%）に認められ、タルラタマブの投与中止に至った事象は3例（0.7%）に認められた。死亡に至った事象は認められなかった（ISS Table 14.6.1-7）。

Grade 3以上のCRS（AMQ狭域）の発現割合は10 mg群［160例中2例（1.3%）］よりも100 mg群［163例中10例（6.1%）］で高かった。一方で、CRSの臨床症状は10 mg群と100 mg群でおおむね同様であった。単剤療法全体での事象の初回発現までの期間の中央値及び事象が消失するまでの期間の中央値を以下に示した。10 mg群及び100 mg群の結果はモジュール2.7.4 2.1.5.3.1.1項に示した。

単剤療法全体でのタルラタマブの初回投与からCRS（AMQ狭域）の初回発現までの期間の中央値は、全Gradeで19.8時間、Grade 2以上で29.0時間及びGrade 3以上で56.1時間であった。直近のタルラタマブ投与から事象の初回発現までの期間の中央値は、全Gradeで12.6時間、Grade 2以上で15.4時間及びGrade 3以上で32.0時間であった（ISS Table 14-6.7.1及びTable 14-6.7.3）。

単剤療法全体での事象が消失するまでの期間の中央値は、全Gradeで4.0日、Grade 2以上で4.0日及びGrade 3以上で3.0日であった。Kaplan-Meier法で推定した事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、全Gradeで4.0日（3.0, 4.0）、Grade 2以上で4.0日（3.0, 4.0）及びGrade 3以上で4.0日（3.0, 5.0）であった（ISS Table 14-6.7.5）。

491試験

CRSに関する最も意味のある安全性解析として、CRSのデータを詳細に収集した491試験を対象に、Cycle 1で1 mgから段階投与を行いタルラタマブ10 mgの単剤療法を受けた被験者で報告されたASTCTの判定基準に準じたCRSの解析結果を示す。また、100 mg群でもCycle 1で1 mgから段階投与を行っているため、タルラタマブ100 mgの単剤療法を受けた被験者でのデータも提示した。

本試験でタルラタマブ10 mg（133例）又は100 mg（87例）の単剤療法を受けた被験者でのCRS（AMQ狭域）の発現割合は、Cycle 1 Day 1でそれぞれ40.6%（54例）及び28.7%（25例）、Cycle 1 Day 8でそれぞれ29.3%（39例）及び49.4%（43例）、Cycle 1 Day 15でそれぞれ7.5%（10例）及び6.9%（6例）であった。Cycle 2以降、CRSの発現割合は低下し、その範囲はタルラタマブ10 mgの単剤療法を受けた被験者では0.8～1.5%、タルラタマブ100 mgの単剤療法を受けた被験者では1.1～4.6%であった（491試験CSR Table 14-6.7.401）。

タルラタマブ単剤療法を受けた被験者全体（220例）では、Cycle 1 Day 1のタルラタマブ1 mg投与後、31例（14.1%）にGrade 2以上のCRSが発現し、全般的に低流量酸素療法及び輸液の静脈内投与を必要とした（491試験CSR Table 14-6.13.402）。Cycle 1 Day 1に発現した低流量・高流量酸素療法や輸液の静脈内投与などの治療を要したGrade 2以上のCRSのうち、投与後24時間以内に発現したのは16例（7.3%）、投与後24時間以降に発現したのは4例（1.8%）であった（491試験CSR Table 14-6.13.401）。タルラタマブの初回投与からGrade 2以上のCRSの初回発現までの期間の中央値は25.9時間であった（491試験CSR Table 14-6.10.2）。Cycle 1 Day 1にGrade 2からGrade 3に悪化した1例に発現したCRSでのタルラタマブの初回投与から発現までの期間は62.1時間であった（491試験CSR Table 14-6.6.401）。

Cycle 1 Day 8のタルラタマブ10 mgの単剤療法を受けた被験者では、4例（3%）にGrade 2のCRSが発現し、全般的に低流量酸素療法、輸液の静脈内投与及び昇圧剤（491試験CSR Table 14-6.13.402）を必要としたが、Grade 3以上のCRSは認められなかった（491試験CSR Table 14-6.5.401）。Cycle 1 Day 8の投与後に発現した事象に対して、高流量酸素療法（6 L/分以上）は実施されなかった（491試験CSR Figure 14-6.1.401）。低流量酸素療法や輸液の静脈内投与などの治療を要したGrade 2以上のCRSのうち、投与後24時間以内に発現した事象はなかった（491試験CSR Table 14-6.13.401）。タルラタマブ10 mgの単剤療法を受けた1例は、Cycle 1 Day 8の投与から69.8時間後にGrade 2のCRSを呈し、輸液の静脈内投与及び昇圧剤の単回投与が必要となった。直近のタルラタマブ投与からGrade 1のCRSが発現するまでの期間の中央値は24.4時間であった。Grade 1からGrade 2に悪化したCRSが1例に認められ、Grade 2に悪化するまでの期間は18.6時間であった（491試験CSR Table 14-6.6.401）。

タルラタマブ単剤療法を受けた被験者全体で、直近のタルラタマブ投与からGrade 2以上のCRS（AMQ狭域）の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は15.2時間（9.0, 31.2）であった（491試験CSR Table 14-6.10.5）。

全GradeのCRSに対する治療法で実施頻度の高かったものは、低酸素症に対する低流量酸素療法、低血圧に対する輸液療法及びトシリズマブの投与であった。実施頻度がさほど高くなかった他の治療法には、低酸素症に対する高流量酸素療法及び低血圧に対する昇圧剤投与などがあった（491試験CSR Table 14-6.13.501）。

<u>併用療法安全性解析対象集団</u>

併用療法安全性解析対象集団では、CRS（AMQ狭域）は54例中29例（53.7%）に認められ、いずれもサイトカイン放出症候群であった。重篤な事象は11例（20.4%）に認められた。Grade 3以上の事象は1例（1.9%）に認められた。死亡に至った事象は認められなかった（ISS Table 14-6.1.8、Table 14-6.2.66）。

修正安全性モニタリング

491試験及び323試験の修正安全性モニタリングCohortで認められたCRSの要約を表 14に示す。

タルラタマブ投与開始時の急性毒性が潜在的なリスクとして存在したため、491試験及び323試験ではタルラタマブ投与後に安全性モニタリングのための入院を必須とした。予備的な安全性データ及び臨床データ（Paz-Ares et al, 2023）から、タルラタマブ投与に関連する有害事象のほとんどは入院期間の延長に影響を及ぼさないことが示唆された。これにより491試験のPart 3及び323試験のPart Eでは、Cycle 1のタルラタマブ投与後少なくとも24時間のモニタリングによってタルラタマブ投与の安全性を評価した（修正安全性モニタリングCohort）。

Cycle 1のタルラタマブ投与後のモニタリング時間を短縮したことによる被験者の安全性に対する意味のある影響は認められなかった（モジュール2.7.4 5.2.2項）。

ほとんどのCRS（AMQ狭域）のGradeは低く、特定の治療（トシリズマブの投与、酸素療法又は昇圧剤の投与など）を必要としなかった（5.4.6.2.1項）。Grade 2以上のCRSの発現割合は491試験で23.6%、323試験で23.9%であり、Grade 3以上のCRSの発現割合は491試験で3.5%、323試験で3.4%であった。

タルラタマブ1 mg又は10 mg投与後のCRS（AMQ狭域）の重症度の悪化は緩やかな傾向であった。491試験のCycle 1 Day 1（修正安全性モニタリングCohort）では、直近のタルラタマブ投与からGrade 1の事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は7.7時間（8, 8）であり、Grade 1からGrade 2に悪化するまでの期間の中央値（範囲）は5.7時間（6, 6）であった（491試験CSR Table 14-6.6.401）。Cycle 1 Day 8（修正安全性モニタリングCohort）では、直近のタルラタマブ投与からGrade 1の事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は19.7時間（20, 20）であった。

表 14　CRSの要約（491試験及び323試験の修正安全性モニタリングCohort：単剤療法安全性解析対象集団）

	Study 20200491		Study 20160323	
Cytokine Release Syndrome (AMQ, Narrow) Event of Interest	1->10 mg (N = 99) n (%)	1->10 mg Modified Safety Monitoring (N = 34) n (%)	1->100 mg (N = 63) n (%)	1->100 mg 24-Hr Outpatient (N = 13) n (%)
All treatment-emergent adverse events	51 (51.5)	19 (55.9)	41 (65.1)	9 (69.2)
Grade ≥ 2	22 (22.2)	6 (17.6)	15 (23.8)	5 (38.5)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (1.6)	3 (23.1)
Serious adverse events	26 (26.3)	5 (14.7)	18 (28.6)	7 (53.8)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
All treatment-related treatment-emergent adverse events	51 (51.5)	19 (55.9)	41 (65.1)	9 (69.2)

-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose); AMQ = Amgen MedDRA query; ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS = cytokine release syndrome; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

Notes: The safety analysis set is defined as all subjects who received at least 1 dose of tarlatamab.

1->10 mg includes Study 20200491 1->10 mg (Part 3).

1->100 mg includes Study 20160323 cohort 34 (24-hr outpatient).

CRS events were graded using ASTCT 2019 for Study 20200491 and ASTCT (Lee et al, 2014) for Study 20160323.

Event with missing relationship is considered treatment-related.

Adverse events coded using MedDRA version 26.1.
Source: Table 12-8 of Study 20200491 and Table 12-10 of Study 20160323

まとめ

タルラタマブの安全性プロファイルとして、Grade 3及びGrade 4のCRSはまれで、重症度はほとんどがGrade 1及びGrade 2であり、安全に管理可能と考えられた。CRSが認められた被験者のほとんどは、トシリズマブの投与、酸素療法又は昇圧剤の投与を必要としなかった。全般的に、その後のタルラタマブ投与後にCRSが再発することはなかった。増悪が認められた場合でも、Grade 1からGrade 2、さらに治療を要するGrade 3に悪化するまでには長い時間がかかっており、タルラタマブの初回投与からCRS（AMQ狭域）の初回発現までの期間の中央値は、Grade 2以上で29.0時間及びGrade 3以上で56.1時間であり、直近のタルラタマブ投与から事象の初回発現までの期間の中央値は、Grade 2以上で15.4時間及びGrade 3以上で32.0時間であった。Cycle 1のDay 15以降では、Grade 2以上又は入院治療を要したCRSの発現はほとんど認められなかった。

修正安全性モニタリングでは、ほとんどのCRSは安全に管理可能であった。また、治療を要するまでのCRSの悪化の過程が緩やかであったことから、CRSを発現した患者の症状管理に適切な治療を検討する時間的猶予がある。

CRSの管理に関する詳細を5.7項に示した。

5.4.6.2.2 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群及び関連する神経学的事象

単剤療法全体では、ICANS及び関連する神経学的事象（AMQ広域）は457例中72例（15.8%）に認められ、10 mg群［160例中15例（9.4%）］での発現割合は100 mg群［163例中35例（21.5%）］と比較して低かった。重篤な事象は単剤療法全体で27例（5.9%）に認められ、10 mg群［4例（2.5%）］での発現割合は100 mg群［18例（11.0%）］と比較して低かった。単剤療法全体での重症度は、Grade 3以上が14例（3.1%）、Grade 4以上が2例（0.4%）であり、死亡に至った事象は認められなかった。なお、10 mg群ではGrade 3以上の事象は認められなかった。タルラタマブの投与中断又は減量に至った事象が11例（2.4%）に認められ、その多くは100 mg群［9例（5.5%）］の被験者であり、10 mg群では1例（0.6%）のみの報告であった。また、タルラタマブの投与中止に至った事象が6例（1.3%）に認められ、その多くは100 mg群［4例（2.5%）］の被験者であり、10 mg群では1例（0.6%）のみの報告であった（ISS Table 14-6.1.7）。

10 mg群では、ICANS及び関連する神経学的事象は15例（9.4%）に認められた（ISS Table 14-6.1.7）。基本語別の検討では、7例（4.4%）に免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断された。7例（4.4%）に筋力低下が認められ、いずれも非重篤であった。また、失語症、意識レベルの低下及び白質脳症が各1例（0.6%）に認められた（ISS Table 14-6.2.65、Table 14-6.2.67及びTable 14-6.2.77）。

100 mg群では、ICANS及び関連する神経学的事象は35例（21.5%）に認められ、重篤な事象は18例（11.0%）に認められた（ISS Table 14-6.2.65、Table 14-6.2.67）。基本語別の検討では、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が12例（7.4%）、脳症が6例（3.7%）に認められた。いずれも治験薬と関連ありと判断され、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の2例を除き重篤であった。

また、7例（4.3%）に認められた筋力低下はいずれも非重篤であった（ISS Table 14-6.2.65、Table 14-6.2.67、Table 14-6.2.77及びTable 14-6.2.79）。それ以外の基本語別の事象については発現割合が低く、大半が非重篤であり、治験薬と関連なしと判断された。

併用療法安全性解析対象集団では、全体でICANS及び関連する神経学的事象が54例中7例（13.0%）に認められた（ISS Table 14-6.1.8）。基本語別の検討では、脳症が3例（439試験）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が2例（439試験及び469試験で各1例）、並びに失語症、白質脳症及び痙攣発作が各1例に認められた（ISS Table 14-6.2.66）。重篤な有害事象は4例に認められ、死亡に至った事象は認められなかった（モジュール2.7.4 2.1.5.3.2.2項）。

5.4.6.2.3 神経関連事象

神経関連事象［神経系障害（SOC）及び精神障害（SOC）］は、単剤療法全体では457例中337例（73.7%）、10 mg群では160例中109例（68.1%）、100 mg群では163例中127例（77.9%）に認められた（表 13）。単剤療法全体で多く認められた事象（10%以上）は、味覚不全（31.5%）及び頭痛（16.8%）であった（ISS Table 14-6.2.65）。ほとんどの事象で重症度は低く、Grade 3以上の事象は46例（10.1%）に認められた（10 mg群：8.1%、100 mg群：10.4%）（ISS Table 14-6.1.7）。死亡に至った事象は認められなかった。

単剤療法全体で重篤な事象は59例（12.9%）に認められた。多く認められた事象（1%以上）は、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（3.1%）、錯乱状態（1.5%）及び脳症（1.3%）であった（ISS Table 14-6.2.67）。

10 mg群では重篤な事象は16例（10.0%）に認められた。基本語別の重篤な神経関連事象で最も多く認められた事象は免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群［4例（2.5%）］であり、その他の重篤な神経関連事象はいずれも発現割合が低かった（2%未満）（ISS Table 14-6.2.67）。また、ASTCTの判定基準に基づきICANSの徴候及び症状に該当する可能性があるとされた事象が2件あり、基本語別では神経毒性が2例（1.3%）及び失語症が1例（0.6%）であった（ISS Table 14-6.2.65）。

100 mg群では重篤な事象は28例（17.2%）に認められた。基本語別の重篤な神経関連事象で最も多く認められた事象は免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群［10例（6.1%）］であった。その他の重篤な事象として、脳症が6例（3.7%）、錯乱状態が4例（2.5%）に認められ、残りの事象はいずれも発現割合が低かった（1.5%未満）（ISS Table 14-6.2.67）。また、ASTCTの判定基準に基づきICANSの徴候及び症状に該当する可能性があると判定された事象が5例に5件あり、基本語別では錯乱状態及び譫妄が各2例（0.4%）並びに神経毒性が1例（0.2%）であった。

併用療法安全性解析対象集団では、54例中35例（64.8%）に神経関連事象が認められた（ISS Table 14-6.2.66）。重篤な事象は8例（14.8%）に認められ、基本語別の内訳は、脳症（2例）並びに錯乱状態、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、記憶障害、神経学的代償不全、神経毒性、痙攣発作及び振戦（各1例）であった（ISS Table 14-6.2.68）。死亡に至った事象は認められなかった。詳細はモジュール 2.7.4 2.1.5.3.3.2項に示した。

5.4.6.2.4 好中球減少症

単剤療法全体で、好中球減少症（AMQ広域）は457例中73例（16.0%）に認められた（表 13）。多く認められた事象（5%以上）は、好中球減少症（7.9%）、好中球数減少（6.1%）及び白血球数減少（5.3%）であった（ISS Table 14-6.2.65）。

好中球減少症（AMQ狭域）は63例（13.8%）に認められ、重症度はGrade 3以上が37例（8.1%）、Grade 4以上が12例（2.6%）であった。重篤な事象は9例（2.0%）に認められた。タルラタマブの投与中止に至った事象は2例（0.4%）に認められた。10 mg群と100 mg群での好中球減少症の発現状況は、Grade 3以上の事象の発現割合が10 mg群（6.3%）より100 mg群（11.7%）で高かったが、それ以外は同様であった（ISS Table 14-6.1.7）。

10 mg群では、好中球減少症（AMQ広域）は160例中27例（16.9%）に認められた。多く認められた事象（5%以上）は、好中球減少症（8.8%）及び好中球数減少（5.0%）であった（ISS Table 14-6.2.65）。好中球減少症（AMQ狭域）は23例（14.4%）に認められ、重症度はGrade 3以上が10例（6.3%）、Grade 4以上が4例（2.5%）であった（ISS Table 14-6.1.7）。重篤な事象は2例（1.3%）に認められ、詳細をモジュール 2.7.4 2.1.5.3.4.1項に示した。死亡に至った事象及びタルラタマブの投与中止に至った事象は認められなかった。タルラタマブ初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値は、全Gradeで43.0日及びGrade 2以上で45.0日であった（ISS Table 14-6.7.1）。直近のタルラタマブ投与から事象の初回発現までの期間の中央値は、全Gradeで8.0日及びGrade 2以上で13.0日であった（ISS Table 14-6.7.3）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値は8.0日であり、データカットオフ時点で消失が確認された事象が17例に、継続中の事象が2例に認められた。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象の消失までの期間の中央値（95% CI）は、8.0日（6.0, 14.0）であった（ISS Table 14-6.7.5）。マニュアルレビューに基づくと、Grade 3以上の好中球減少症の治療としてG-CSFの投与を受けたのは3例（1.6%）であった。

100 mg群では、好中球減少症（AMQ広域）は163例中30例（18.4%）に認められた。多く認められた事象（5%以上）は、好中球数減少（8.6%）並びに好中球減少症及び白血球数減少（各8.0%）であった（ISS Table 14-6.2.65）。好中球減少症（AMQ狭域）は27例（16.6%）に認められ、重症度はGrade 3以上が19例（11.7%）で、Grade 4以上が6例（3.7%）であった。重篤な事象は4例（2.5%）に認められた。また、タルラタマブの投与中止に至った事象が2例（1.2%）に認められた。死亡に至った事象は認められなかった（ISS Table 14-6.1.7）。タルラタマブ初回投与から全Grade又はGrade 2以上の事象の初回発現までの期間の中央値、直近のタルラタマブ投与から事象の初回発現までの期間の中央値、並びにGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値は10 mg群と同様であった（ISS Table 14-6.7.5）。好中球減少症の治療としてG-CSFの投与を受けたのは7例（4.4%）であった。

まとめとして、ほとんどの好中球減少症は非重篤であり、G-CSFの使用の有無にかかわらず自然に消失した。

5.4.6.3 免疫原性

臨床的安全性に対する抗タルラタマブ抗体の潜在的な影響を評価するために、実施中の5試験（323試験、491試験、439試験、469試験、040試験）から得られた抗タルラタマブ抗体及び安全性の

データを併合した。抗タルラタマブ抗体が安全性に及ぼす影響を検討した単剤療法安全性解析対象集団及び併用療法安全性解析対象集団での併合解析結果を以下に簡潔に示した。解析方法及び詳細な解析結果は、モジュール5.3.5 Integrated Immunogenicity Reportに示した。

単剤療法全体では、抗タルラタマブ抗体陽性が43例（9.5%）、抗タルラタマブ抗体陰性が410例であった（ISS Table 14-10.1.1）。

10 mg群では、抗タルラタマブ抗体陽性が18例（治験薬投与前に抗体陽性：11例、薬剤誘発性：7例）、抗タルラタマブ抗体陰性が141例であった。

100 mg群では、抗タルラタマブ抗体陽性が14例（治験薬投与前に抗体陽性：9例、薬剤誘発性：5例）、抗タルラタマブ抗体陰性が149例であった。

全体として、抗タルラタマブ抗体の発現割合は低かった。

単剤療法安全性解析対象集団での結合抗体発現有無別の有害事象の要約をISS Table 14-6.1.3及びISS Table 14-6.1.4に、結合抗体発現有無別の有害事象の発現割合をISS Table 14-6.3.3及びISS Table 14-6.3.4に示した。

併用療法安全性解析対象集団での結合抗体発現有無別の有害事象の要約をISS Table 14-6.1.5及びISS Table 14-6.1.6に、結合抗体発現有無別の有害事象の発現割合をISS Table 14-6.3.5及びISS Table 14-6.3.6に示した。

抗タルラタマブ抗体の陽性被験者と陰性被験者の安全性プロファイルは同様であるとの評価結果が得られた。また、SOC別及び基本語別の有害事象の評価結果から、抗タルラタマブ抗体が安全性に及ぼす影響は認められなかった。

5.4.7　臨床検査、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

5.4.7.1　臨床検査

本項では、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の評価結果を示す。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に関連する有害事象は5.4.1項（注目すべき有害事象は5.4.6.2項）に示した。

全般的に、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査など）の評価結果から、タルラタマブ投与による臨床的に意味のある影響は認められなかった（モジュール2.7.4 3項）。

単剤療法全体で5%以上の被験者に認められたベースラインからCTCAE Gradeで3段階以上の変動が認められた臨床検査パラメータは、リンパ球減少（24.3%）及びナトリウム減少（12.7%）であった。ナトリウム減少について、ベースラインからCTCAE Gradeで3段階以上の変動が認められた被験者の割合は、100 mg群（16.0%）と比較して10 mg群（8.8%）で低かった（モジュール2.7.4 3項）。約5%の被験者では、臨床検査値の異常がGrade 3以上の有害事象として報告された（5.4.3項）。好中球減少症に関連する有害事象の詳細は5.4.6.2.4項に示した。

肝機能検査異常の発現割合は試験全体で低かった。AST増加及びALT増加の重症度はGrade 1及びGrade 2がほとんどで、CRS発現中に認められた（5.4.6.2.1項）。薬物性肝障害は認められなかった。

5.4.7.2 バイタルサイン

安全性解析対象集団でのバイタルサイン及び心電図の評価結果はモジュール2.7.4 4.1項に示した。体重、脈拍数、血圧及び体温に臨床的に重要な変化は認められなかった。

5.4.7.3 安全性に関連する他の観察項目

心電図の結果は491試験及び323試験についてのみ示した。040試験、439試験及び469試験では心電図測定値の統計解析は実施しなかった。

単剤療法全体では、ベースライン後のQTcF間隔で延長が認められた被験者は少なく、ベースライン後のQTcF間隔の最大値が480 msec超～500 msec以下及び500 msec超の被験者は各2例（0.4%）であった。ベースライン後のQTcF間隔の最大値が480 msec超～500 msec以下の被験者は、10 mg群（0例）と比較して、100 mg群［2例（1.2%）］で高かった。ベースライン後のQTcF間隔が500 msecを超えた被験者は10 mg群及び100 mg群ともに認められなかった（モジュール2.7.4 4.2項）。

単剤療法全体では、QTcF間隔のベースラインからの変化量が30 msec超～60 msec以下の被験者は34例（7.4%）、60 msec超の被験者は4例（0.9%）であった。QTcF間隔のベースラインからの変化量が30 msec超～60 msec以下又は60 msec超の被験者の割合は10 mg群及び100 mg群で同様であった［10 mg群：30 msec超～60 msec以下が8例（5.0%）、60 msec超が1例（0.6%）、100 mg群：30 msec超～60 msec以下が13例（8.0%）、60 msec超が1例（0.6%）］。

5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.5.1 部分集団解析

有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の要約、基本語別の有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合、並びにSOC別の有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合に関して、内因性要因及び外因性要因別に解析した。内因性要因及び外因性要因には、人種（アメリカンインディアン又はアラスカ先住民、アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系住民、白人、その他）、民族性［ヒスパニック系／ラテン系、非ヒスパニック系／非ラテン系（白人の場合のみ）］、年齢（65歳未満、65歳以上、75歳未満、75歳以上）、性別（男性、女性）、ECOG PS（0、1、2）及び地域（アジア、欧州、北米、その他の地域）が含まれた。部分集団ごとの有害事象の要約はモジュール2.7.4 5.1項及び5.2項に示した。単剤療法安全性解析対象集団では、いずれの部分集団でも安全性に関する明らかな傾向は認められなかった。また、各部分集団で認められた有害事象又は治験薬と関連のある有害事象の種類に意味のある違いは認められなかった。ただし、一部の部分集団では被験者数が限られているため、結論を導くのが困難であった。

5.5.2 日本人部分集団

日本人被験者での有害事象の要約を表 15に示す。

単剤療法全体

日本人41例全例に有害事象及び治験薬と関連のある有害事象が認められた。Grade 3以上の有害事象は24例（58.5%）、重篤な有害事象は10例（24.4%）、及びタルラタマブの投与中止に至った有害事象は5例（12.2%）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

10 mg群

日本人13例全例に有害事象及び治験薬と関連のある有害事象が認められた。Grade 3以上の有害事象は10例（76.9%）、重篤な有害事象は4例（30.8%）、及びタルラタマブの投与中止に至った有害事象は1例（7.7%）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

100 mg群

日本人19例全例に有害事象及び治験薬と関連のある有害事象が認められた。Grade 3以上の有害事象は11例（57.9%）、重篤な有害事象は3例（15.8%）、及びタルラタマブの投与中止に至った有害事象は2例（10.5%）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 15　日本人被験者での有害事象の要約（491試験、040試験及び323試験の単剤療法Cohort：日本人安全性解析対象集団）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 2) n (%)	1->30 mg (N = 1) n (%)	eIV Cohorts (N = 0) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 3) n (%)	1->10 mg (N = 13) n (%)	1->100 mg (N = 19) n (%)	1->100[#] mg (N = 3) n (%)	Overall Subjects (N = 41) n (%)
All treatment-emergent adverse events	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	13 (100.0)	19 (100.0)	3 (100.0)	41 (100.0)
Grade ≥ 2	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (-)	1 (33.3)	12 (92.3)	18 (94.7)	3 (100.0)	36 (87.8)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	10 (76.9)	11 (57.9)	2 (66.7)	24 (58.5)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	4 (21.1)	1 (33.3)	7 (17.1)
Serious adverse events	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	4 (30.8)	3 (15.8)	2 (66.7)	10 (24.4)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	6 (46.2)	7 (36.8)	0 (0.0)	13 (31.7)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (10.5)	2 (66.7)	5 (12.2)
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (4.9)
Non-serious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (10.5)	0 (0.0)	3 (7.3)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	13 (100.0)	19 (100.0)	3 (100.0)	41 (100.0)
Grade ≥ 2	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (-)	1 (33.3)	11 (84.6)	17 (89.5)	3 (100.0)	34 (82.9)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	7 (53.8)	9 (47.4)	1 (33.3)	18 (43.9)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	3 (15.8)	0 (0.0)	5 (12.2)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (10.5)	1 (33.3)	4 (9.8)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	3 (23.1)	7 (36.8)	0 (0.0)	10 (24.4)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (4.9)
Serious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-serious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (4.9)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.
Japanese subjects are defined as those who were enrolled at sites in Japan and whose race is Japanese (i.e., detailed race provided for Asian subjects is Japanese).
N = Number of subjects in analysis set. n = Number of subjects with observed data. eIV = Extended IV. hr = Hour. Q3W = Every 3 weeks. CRS = Cytokine release syndrome. ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome.
≤ 3 mg includes cohorts 1-7; 1->30 mg includes cohort 9; eIV Cohorts includes cohorts 26 (30 mg eIV-100 mg), 27 and 31 (100 mg eIV-100 mg); Alternative Dosing Cohorts include 2-step dosing cohort 23 (1->25->100 mg), cohort 37 (1->100->200 mg Q3W 21 day/cycle), and cohort 38 (1->100 mg D1/D8 21 day/cycle); 1->10 mg includes study 20160323 cohorts 8 and 32 and study 20200491 1->10 mg (part 1 randomized arm, part 2, and part 3); 1->100 mg includes study 20160323 cohorts 10, 30, 11 (tarlatamab + dexamethasone), and 34 (24-hr outpatient) and study 20200491 1->100 mg (part 1 randomized arm); 1->100[#] mg includes all subjects in study 20200040, including 3 subjects who received a lower dose of 30 mg because of adverse events. Overall Subjects includes all subjects who received tarlatamab as a monotherapy.
Study 20200491: CRS and ICANS events graded using ASTCT 2019. All other events graded using CTCAE v5.0.

Studies 20160323 and 20200040: If relevant information was available, CRS events converted from Lee et al. 2014 to ASTCT 2019. Similarly, all other events converted from CTCAE v4.0 to v5.0.
Event with missing relationship is considered to be treatment-related.
Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.
Source: J-ISS Table 14-6.1.1

日本人部分集団における安全性のまとめ

計41例（10 mg群13例、100 mg19例を含む）の日本人被験者がタルラタマブの単剤投与を受けた。

有害事象は全例に認められ、治験薬と関連のある有害事象も全例に認められた。主な有害事象（30%以上）は、サイトカイン放出症候群、発熱及び味覚不全であった。Grade 3以上の有害事象は24例（58.5%）に認められ、主なGrade 3以上の有害事象（5%以上）は、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少、食欲減退及び好中球減少症であった。重篤な有害事象は10例（24.4%）に認められ、2例以上に認められた重篤な有害事象は、サイトカイン放出症候群及び敗血症（各2例）であった。日本人被験者で死亡に至った有害事象は認められなかった。タルラタマブの投与中止に至った有害事象は5例（12.2%）に認められた。日本人被験者に認められた有害事象、Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象及びタルラタマブの投与中止に至った有害事象の発現割合は、全体集団とおおむね同様であった。

注目すべき有害事象については、CRS（AMQ狭域）は35例（85.4%）に認められ、いずれもサイトカイン放出症候群であった。CRS（AMQ狭域）の発現割合は、全体集団（59.1%）と比べて日本人被験者で高かったが、Grade 3以上の事象は100 mg群の1例のみであった。ICANS及び関連する神経学的事象（AMQ広域）は6例（14.6%）に認められ、認知障害、意識レベルの低下及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群であった。Grade 3以上の事象は100 mg群の1例で報告された。神経関連事象は27例（65.9%）に認められ、主な事象（10%以上）は、味覚不全及び味覚障害であった。Grade 3以上の事象は4例（9.8%）で報告された。ICANS及び関連する神経学的事象、並びに神経関連事象［神経系障害（SOC）及び精神障害（SOC）］の発現割合は、全体集団とおおむね同様であった。好中球減少症（AMQ狭域）は15例（36.6%）に認められ、Grade 3以上の事象は9例（22.0%）で報告された。好中球減少症の発現割合は、全体集団（全Grade：13.8%、Grade 3以上：8.1%）と比べて日本人被験者で高かったが、重篤な好中球減少症及びタルラタマブの投与中止に至った好中球減少症の発現割合（それぞれ0%及び4.9%）は、全体集団（それぞれ2.0%及び0.4%）と同様に低かった。

日本人被験者数は限られており比較には限界があるが、日本人被験者にタルラタマブを単剤投与したときの安全性プロファイルに、全体集団と明らかな違いは認められなかった。以上より、日本人被験者においても全体集団と同様に良好な忍容性及び安全性が示されたと考える。

5.5.3　妊娠及び授乳時での使用

妊婦でのタルラタマブの使用に関するデータはない。

タルラタマブの乳汁中への移行に関しては不明である。抗体医薬品を含む多くの薬剤は乳汁中に分泌される可能性があるため、新生児又は小児に対するリスクは除外できない。乳幼児への授乳のベネフィットと授乳中の女性にタルラタマブを投与することのベネフィットを考慮し、授乳又はタルラタマブの投与のいずれかを中止する判断がなされるべきである。

5.5.4 受胎能力

タルラタマブが受胎能力に及ぼす影響を評価する試験は実施しなかった。

5.5.5 小児

小児に対するタルラタマブの安全性及び有効性は確立されていない。

5.5.6 高齢者

10 mg群の160例のうち、52.5%が65歳以上であり、12.5%が75歳以上であった。臨床試験では、65歳以上の高齢被験者と65歳未満の成人被験者の間で、タルラタマブのPK、安全性又は有効性に明らかな差は認められなかった。したがって、高齢者に対する用量調節は不要と考えた。

5.5.7 肝機能障害

PPK解析の結果に基づき、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調整は不要と考えた。重度の肝機能障害を有する患者を対象にタルラタマブを評価する試験は実施しなかった。

5.5.8 腎機能障害

PPK解析の結果に基づき、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対する用量調整は不要と考えた。重度の腎機能障害を有する被験者を対象にタルラタマブを評価する試験は実施しなかった。

5.5.9 薬物間相互作用

タルラタマブの正式な薬物相互作用試験は実施しなかった。タルラタマブの投与開始によってサイトカインが一時的に放出され、CYP酵素の発現が抑制され、併用しているCYP基質の薬剤濃度が上昇する可能性がある。CYP基質の薬剤を併用投与している患者では、特に治療領域が狭い薬剤の場合、既知の有害事象の発現をモニタリングし、必要に応じて併用薬剤の用量を調整することとする。

5.5.10 過量投与

タルラタマブの過量投与は認められなかった。臨床試験では、最大でタルラタマブ100 mgをQ2W及び200mgをQ3Wで投与した。過量投与が起こった場合、患者には症状に応じた治療を行い、必要に応じて補助的な方策が取られるべきである。

5.5.11 薬物乱用

タルラタマブが中毒又は依存を引き起こすことを示すデータは得られていない。

5.5.12 離脱症状及び反跳現象

タルラタマブの離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施しなかった。

5.5.13 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車の運転や機械の操作能力対するタルラタマブの影響を評価する試験は実施しなかった。しかし、タルラタマブ投与後にICANS及び関連する神経学的事象が起こる可能性があることから、何らかの神経学的症状が認められた場合は、それらの症状が消失するまで自動車の運転や危険を伴う作業及び活動（例えば、重機や危険を伴う機械操作など）を避けるべきである。

5.6 Adverse drug reaction

タルラタマブのadverse drug reaction一覧を表 16に示す。

Adverse drug reactionは、10 mg群で15%以上の被験者に認められた有害事象とした。比較的よく見られる有害事象、Grade 3以上の有害事象及び重篤な有害事象に焦点を当て、医学的に評価した。多く認められた有害事象の評価では、事前に閾値を設定するために、基礎疾患を有する被験者で予測される有害事象の発現頻度を考慮した。最終的に、時間的な関連性、生物学的妥当性及び医学的判断などの要素をさらに考慮してadverse drug reactionを確定した。

表 16　10 mg群で認められたadverse drug reaction（491試験及び323試験）

System Organ Class	Adverse Reaction Preferred Term	Frequency[a]	Overall Subject Incidence (N = 160) n (%)
血液およびリンパ系障害	貧血	Very common	43 (26.9)
	好中球減少症	Common	14 (8.8)
胃腸障害	便秘	Very common	47 (29.4)
	悪心	Very common	31 (19.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	Very common	62 (38.8)
	無力症	Very common	38 (23.8)
	疲労	Very common	45 (28.1)
免疫系障害	サイトカイン放出症候群	Very common	86 (53.8)
臨床検査	好中球数減少	Common	8 (5.0)
代謝および栄養障害	食欲減退	Very common	54 (33.8)
	低ナトリウム血症	Very common	25 (15.6)
神経系障害	味覚不全	Very common	50 (31.3)
	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Common	7 (4.4)
	神経毒性	Common	2 (1.3)
	振戦	Common	4 (2.5)
精神障害	錯乱状態	Common	6 (3.8)
	譫妄	Common	3 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	Very common	27 (16.9)

Study 20160323 data cutoff date 2[redacted]20[redacted]. Study 20200491 data cutoff date 27 June 2023.
[a] Frequency provided by the Council for International Organizations of Medical Sciences category: Very common (≥ 10%), common (≥ 1% to < 10%), uncommon (≥ 0.1% to < 1%), rare (≥ 0.01% to < 0.1%), and very rare (< 0.01%).
Adverse Drug Reactions for tarlatamab occurring at doses other than the 10 mg dose in monotherapy cohorts included: encephalopathy (common), seizure (uncommon), and ataxia (uncommon).

5.7 医薬品安全監視活動及びリスク最小化活動

安全性データの包括的な評価に基づき、タルラタマブに関連するリスクは、通常の医薬品安全性監視活動及び申請する添付文書（案）等を介したリスクの情報提供によって管理可能であるが、追加のリスク最小化活動として医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の発現状況と適切な診断治療のための情報を提供する予定である。

Amgen社には、市販後の安全性を監視するための安定した医薬品安全性監視プログラムがある。通常の医薬品安全性監視活動には、臨床試験、市販後調査及び文献検索での有害事象のモニタリングが含まれている。様々なデータベースへのアクセスにより、安全性シグナルを検知する新たな情報源［米国のFDA有害事象報告システム、VigiBase®（WHOの国際的な個別症例安全性レポートデータベース）及びEudraVigilance］を得ることが可能である。個別及び集積した有害事象データはAmgen社の安全性シグナル検出手順に従って評価した。この手順には、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び注目すべき事象に対する構造的な検索が含まれた。また、新たに特定されたすべての安全性シグナルをさらに評価し、必要と判断した場合には添付文書への追記やその他の形式でのリスクの情報提供（医療提供者向けレターなど）を検討することとした。新たに入手した又は更新された安全性情報は地域の基準及び法律に従って規制当局へ提供する予定である。

以下に挙げるタルラタマブの重要な特定されたリスクの管理については、添付文書に記載して情報提供する予定である。

- サイトカイン放出症候群：重要な特定されたリスク
  - 初回及び2回目の投与時（Day 1及びDay 8）には、タルラタマブ投与1時間前にデキサメタゾン静脈内投与の前治療を行い、タルラタマブ投与後に輸液の静脈内投与を検討する。
  - タルラタマブ投与1日目の投与中及び投与後は、少なくとも16時間は患者をモニタリングすること。16時間のモニタリング終了後においても投与後24時間は介護者が付き添うことが望ましい。タルラタマブ投与8日目は、適切な医療施設に本剤投与後1時間以内は滞在し、投与後24時間は介護者が付き添うことが望ましい。Day 1及びDay 8のモニタリングに関する注意事項及びその他の推奨事項の項を参照のこと。
  - サイトカイン放出症候群の管理と用量調整に関しては、用法及び用量に関連する注意の項に記載した。
  - サイトカイン放出症候群に関しては、重要な基本的注意及び副作用の項に記載した。
- 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群：重要な特定されたリスク
  - 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群による用量調節に関しては、用法及び用量に関連する注意の項に記載した。
  - 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群に関しては、重要な基本的注意及び副作用の項に記載した。
  - 退院前に免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群の徴候及び症状を患者に説明すること。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

タルラタマブの主要なベネフィット及びリスクをバリューツリーに視覚的に図示し（補遺図 11）、タルラタマブのベネフィットとリスクをEffects Tableに要約した（補遺表 17）。Effects Tableには、エビデンスの強さ及び不確実性も記載した。

6.1 治療の背景

進行SCLCは重篤で生命を脅かす疾患であり、予後不良で生存率が低い（1.1項）。プラチナ製剤ベースレジメンを含む一次治療後の治療選択肢は限られており、三次治療以降の患者に特化した既承認の治療法はない。現在利用できる治療法は治療成績が不良であるため、この患者集団には良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する新規の有効な治療法に多大なアンメットメディカルニーズが存在する。

6.2 ベネフィット

プラチナ製剤ベースレジメンによる治療後に疾患進行が認められた進行SCLC患者に対するタルラタマブの主要な臨床的ベネフィットは、臨床的に意味のある、迅速で、持続的な客観的奏効及び生存である。タルラタマブのこれらの主要なベネフィットを以下に示し、重要な裏付けデータ並びにエビデンスの強さ及び限界の要約を補遺表 17に示した。

持続的な客観的奏効

タルラタマブ10 mg単剤療法は、491試験の進行SCLC被験者で臨床的に意味のある、迅速で、持続的な客観的奏効を示した［ORR（97.5% CI）：41.4%（30.3, 53.2）及びDOR（95% CI）：NE（5.9カ月, NE）］（4.1.3項）。

生存

タルラタマブ単剤療法は、進行SCLC被験者のOS及びPFSに臨床的に意味のある効果を示した。491試験では、10 mg群のOSの中央値（95% CI）は14.3カ月（10.8, NE）であり、PFSの中央値（95% CI）は4.3カ月（3.0, 5.6）であった（4.1.3項）。このPFS及びOSの中央値は、増悪及び生存期間に対して治療効果を示していると考えられ、現在進行中のランダム化、実薬対照試験（004試験）にて検証予定である。

以上より、治療選択肢が限られ、効果的な治療法を求めるアンメットニーズが高い進行SCLC被験者に対するタルラタマブ投与は、持続的な客観的奏効を誘導し、OS及びPFSを延長したと考える。

6.3 リスク

タルラタマブ投与による主要なリスクは以下のとおりである（補遺表 17）。

サイトカイン放出症候群

タルラタマブ単剤療法を行った試験全体で、タルラタマブ10 mg投与を受けた被験者の約半数にCRSが認められた。ほとんどの事象は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であった。死亡に至った被験者は認められなかった。概して、CRSは、酸素補給、輸液の静脈投与、昇圧剤及び抗IL-6療法を含む治療によって管理可能で、可逆性であった。一部の被験者では、事象が消失するまでにタルラタマブの投与中断又は中止を要した。

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

タルラタマブ単剤療法を行った試験全体で、タルラタマブ10 mg投与を受けた被験者の10%未満にICANSが認められた。ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。死亡に至った被験者は認められず、ほとんどの事象はタルラタマブの投与中止又は減量に至ることなく、また治療を要することなく消失した。

タルラタマブ投与後のCRS及びICANSのリスクは、症状及び徴候のモニタリングに加え、重症度に応じてタルラタマブの投与を中断又は中止することにより、十分に管理可能であった。

タルラタマブは概して良好な忍容性を示し、491試験及び323試験でタルラタマブの投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった（10 mg群で6.9%）。

通常のリスク最小化活動（添付文書による情報提供）により、タルラタマブの使用に関連する安全性の懸念に対し、予防、モニタリング及び治療を適切に実施できると考えられる。

6.4 ベネフィット・リスク評価

本モジュールで示した評価により、プラチナ製剤ベースレジメンによる治療後に疾患進行した進行SCLC患者の治療として、DLL3をターゲットとする新たなT細胞標的療法として開発したタルラタマブは、10 mgのQ2W投与で良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

進行SCLCは重篤で生命を脅かす疾患であり、予後不良で生存率が低く、特に前治療歴が多い患者では治療選択肢が限られる。さらに、既存治療の治療成績は不良であるため、プラチナ製剤ベースレジメンによる治療後に疾患進行した進行SCLC患者集団には多大なアンメットメディカルニーズがある。タルラタマブ投与は、臨床的に意味のある持続的な客観的奏効を示し、PFS及びOSにおけるベネフィットをもたらした。

タルラタマブは全般的に良好な忍容性を示し、タルラタマブ投与に関するリスクは添付文書による情報提供、通常の医薬品安全監視活動、及びリスク最小化活動を通じて十分に管理可能と考えられた。

結論として、前治療歴のある進行SCLC被験者に対して、タルラタマブは許容可能な安全性プロファイルを示し、また臨床的に意味のある持続的な客観的奏効を示した。タルラタマブのベネフィット・リスクプロファイルは全般的に良好であり、SCLC患者の新たな治療選択肢になると考える。

7. 参考文献

Acheampong E, Abed A, Morici M, et al. Tumour PD-L1 Expression in Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cells. 2020;9(11):2393.

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2022. American Cancer Society, GA, USA (2022).

Brookmeyer R, Crowley J. A confidence interval for the median survival time. Biometrics. 1982;38:29-41.

Caliman E, Fancelli S, Petroni G, et al. Challenges in the treatment of small cell lung cancer in the era of immunotherapy and molecular classification. Lung Cancer. 2023;175:88-100.

Chan BA, Coward JI. Chemotherapy advances in small-cell lung cancer. J Thorac Dis. 2013;5:S565-S578.

Clopper CJ, Person ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. Biometricka. 1934;26:404-413.

Coutinho AD, Shah M, Lunacsek OE, Eaddy M, Willey JP. Real-world treatment patterns and outcomes of patients with small cell lung cancer progressing after 2 lines of therapy. Lung Cancer. 2019;127:53-58.

Das M, Padda SK, Weiss J, & Owonikoko TK. Advances in Treatment of Recurrent Small Cell Lung Cancer (SCLC): Insights for Optimizing Patient Outcomes from an Expert Roundtable Discussion. Adv Ther. 2021;38:5431-5451.

Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018;378:731-739.

Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2007;25:2086-2092.

European Medicine Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Validation of Bioanalytical Methods. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev 1 Corr 2. 2011.

European Medicine Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins, 2017a.

European Medicines Agency (EMA). The EMA guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Revision 5. 2017. Available at https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man.

Furuta M, Kikuchi J, Shoji T, et al. DLL3 regulates the migration and invasion of small cell lung cancer by modulating Snail. Cancer Science. 2019;110:1599-1608.

Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, et al. Small Cell Lung Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(12):1441-1464. doi: 10.6004/jnccn.2021.0058. PMID: 34902832.

Garassino MC, Torri V, Michetti G, et al. Outcomes of small-cell lung cancer patients treated with second-line chemotherapy: a multi-institutional retrospective analysis. Lung Cancer. 2011. 72(3):378-383.

Giffin MJ, Cooke K, Lobenhofer EK, et al. AMG 757, a half-life extended, DLL3-targeted bispecific T-cell engager, shows high potency and sensitivity in preclinical models of small-cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2021;27:1526-1537.

Hierro C, Matos I, Martin-Liberal J, Ochoa de Olza M, Garralda E. Agnostic-histology approval of new drugs in oncology: are we already there? Clin Cancer Res. 2019;25:3210-3219.

Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;379:2220-2229.

Hycamtin. (topotecan) US Package Insert. https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/hycamtin_inj.pdf. Accessed 25 September 2023.

Imai H, Sugiyama T, Tamura T, et al. Gunma-Ibaraki-Fukushima-Tochigi (GIFT) group. A retrospective study of amrubicin monotherapy for the treatment of relapsed small cell lung cancer in elderly patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2017. 80(3):615-622.

International Council on Harmonisation. E6(R2) Good Clinical Practice (GCP). 2016. Available at https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf. Accessed October 2023.

Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.; 1980.

Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-638.

Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014;124(2):188-95. Erratum in: Blood. 2015;126(8):1048. Dosage error in article text. Erratum in: Blood. 2016;128(11):1533.

NCI. National Cancer Institute. PDQ® Adult Treatment Editorial Board. Small cell lung cancer treatment. Bethesda, MD: Updated 02 March 2023. Available at https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq. Accessed 11 May 2023.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Small Cell Lung Cancer V.3.2022. ©National Comprehensive Cancer Network, Inc. 21 December 2022. All rights reserved. Accessed 26 April 2023. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. NCCN makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way.

NORD. National Organization for Rare Disorders. Rare Disease Database. Small Cell Lung Cancer. 2021. https://rarediseases.org/rare-diseases/small-cell-lung-cancer/. Accessed May 2022.

O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006;24:5441-5447.

O'Sullivan DE, Cheung WY, Syed IA, et al. Real-world treatment patterns, clinical outcomes, and health care resource utilization in extensive-stage small cell lung cancer in Canada. Curr Oncol. 2021. 13;28(4):3091-3103.

Owen DH, Giffin MJ, Bailis JM, Smit MD, Carbone DP, and He K. DLL3: an emerging target in small cell lung cancer. J Hematol Oncol. 2019;12:61.

Oxnard GR, Wilcox KH, Gonen M, Polotsky M, Hirsch BR, Schwartz LH. Response Rate as a Regulatory End Point in Single-Arm Studies of Advanced Solid Tumors. JAMA Oncol. 2016;2:772-779.

Paz-Ares L, Champiat S, Lai WV, et al. Tarlatamab, a first-in-class DLL3-targeted bispecific T-cell engager, in recurrent small-cell lung cancer: An open-label, phase I study. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16):2893-2903

Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;394:1929 1939.

Rojo F, Corassa M, Mavroudis D, et al. International real-world study of DLL3 expression in patients with small cell lung cancer. Lung Cancer. 2020;147:237-243.

Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, & Sage J. Small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021;7:3.

Saruwatari K, Umemura S, Nomura S, Kirita K, Matsumoto S, Yoh K, et al. Prognostic Factor Analysis in Patients With Small-Cell Lung Cancer Treated With Third-Line Chemotherapy. Clin Lung Cancer. 2016;17(6):581-7.

Schwartzberg L, Penrod JR, Yuan Y, et al. Establishing the need for immune-oncology (IO) therapy (tx) in second-line (2L) small cell lung cancer (SCLC). Ann Oncol. 2018;29(8):viii430-viii431.

Sutherland KD, Ireland AS, & Oliver TG. Killing SCLC: insights into how to target a shapeshifting tumor. Genes Dev. 2022;36:241-258.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.

Tariq S, Kim SY, Monteiro de Oliveira Novaes J, & Cheng H. Update 2021: Management of Small Cell Lung Cancer. Lung. 2021;199:579-587.

Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. Lancet Oncol. 2020;21:645-654.

United States Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products, 2014.

United States Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection, 2019.

United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, 2018a.

United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018. https://www.fda.gov/media/71195/download. Accessed 02 May 2023.

von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2014;32(35):4012-4019.

von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 1999;17:658-667.

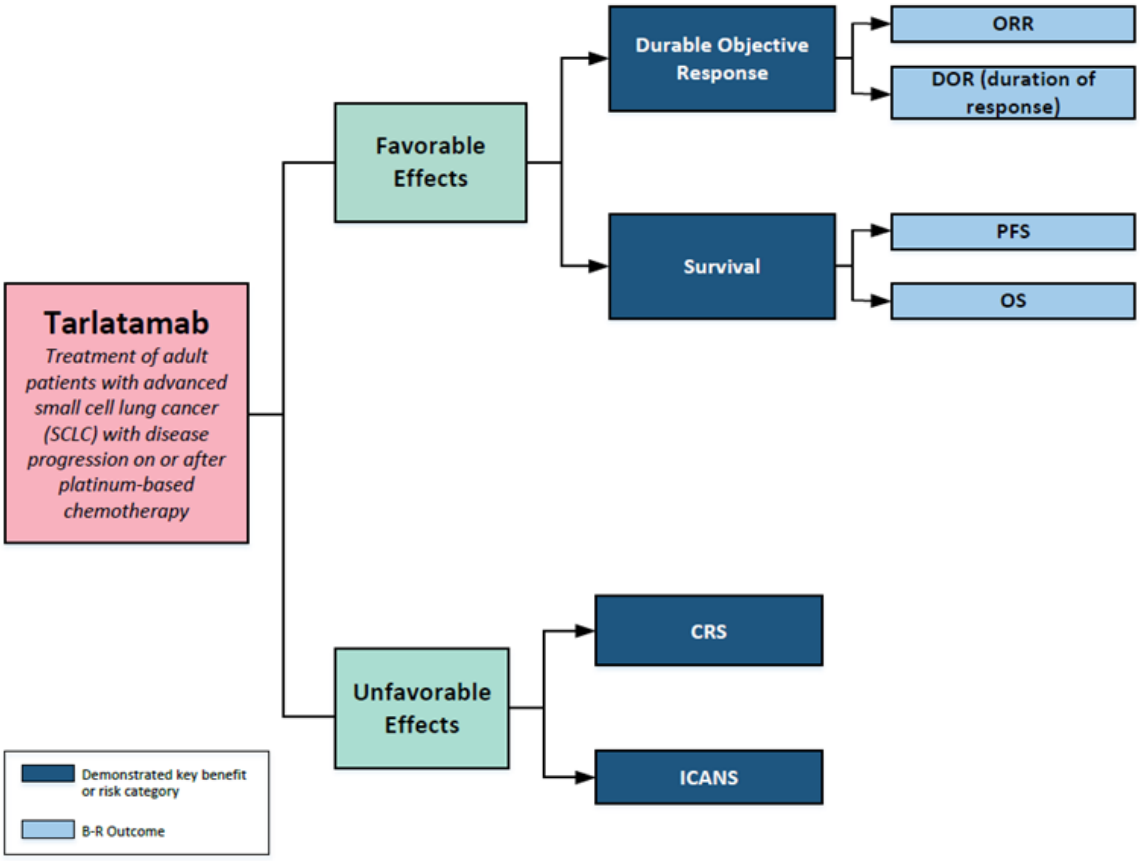
Yoon HG, Noh JM, Ahn YC, Oh D, Pyo H, Kim H. Higher thoracic radiation dose is beneficial in patients with extensive small cell lung cancer. Radiat Oncol J. 2019;37(3):185-192.

Zepzelca®. (lurbinectedin) US Package Insert. https://pp.jazzpharma.com/pi/zepzelca.en.USPI.pdf. Accessed 25 September 2023.

肺癌診療ガイドライン－悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2023年版. https://www.haigan.gr.jp/guideline/2023/. Accessed 21 February 2024.

8. 補遺

図 11　プラチナ製剤ベースの化学療法後に疾患進行が認められた進行SCLC患者に対するタルラタマブ治療のバリューツリー



B-R = benefit-risk; CRS = cytokine-release syndrome; DOR = duration of response; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; PFS = progression-free survival; ORR = objective response rate; OS = overall survival; SCLC = small cell lung cancer

Source: Tarlatamab cSBRA v1.0

表 17　プラチナ製剤ベースの化学療法後に疾患進行が認められた進行SCLC患者に対するタルラタマブの治療成績

Effect		Short Description	Study	Statistics	Results			Uncertainties/Strength of evidence	References
					Tarlatamab 1->10 mg N = 99	Tarlatamab 1->100 mg N = 86	Tarlatamab Overall N = 185		
Benefits	Durable Objective Response	ORR, defined as best overall response of CR or PR, as assessed by RECIST v1.1	20200491 (Part 1 and Part 2)	ORR per BICR: Number (%) of subjects	Confirmed CR: 1 (1.0) Confirmed PR: 40 (40.4)	Confirmed CR: 5 (5.8) Confirmed PR: 23 (26.7)	Confirmed CR: 6 (3.2) Confirmed PR: 63 (34.1)	**Strength of evidence for favorable effects:** · The strength of evidence for the clinical benefit of tarlatamab is derived from the pivotal phase 2 Study 20200491, which was designed to robustly examine the benefit/risk of 2 dose levels in a randomized manner. · The observed durable objective response in subjects with advanced SCLC is a clear measure of clinical benefit. The ORR and DOR are acceptable surrogate endpoints, and these were assessed by BICR based on RECIST 1.1, representing unbiased clinically relevant measures of tumor response to therapy. · While randomized survival data with a standard comparator is not yet available, the median OS from the pivotal phase 2 study demonstrates clinically meaningful improvement over historically reported median OS in this patient population.	CSR 20200491 Table 14-4.1.2 Table 14-4.3.2
		DOR, defined as time from first evidence of CR or PR to disease progression or death due to any cause, whichever occurred first, as assessed by BICR		ORR n (%) 97.5% CI	41 (41.4) (30.3, 53.2)	28 (32.6) (21.6, 45.0)	69 (37.3) (29.4, 45.7)		
				Median DOR Months (95% CI)	NE (5.9, NE)	8.1 (5.6, NE)	8.3 (6.9, NE)		
				Median (range) time to objective response Months (min, max)	1.4 (1.1, 2.8)	1.4 (1.2, 9.6)	1.4 (1.1, 9.6)		

Effect		Short Description	Study	Statistics	Results			Uncertainties/Strength of evidence	References
					Tarlatamab 1->10 mg N = 99	Tarlatamab 1->100 mg N = 86	Tarlatamab Overall N = 185		
Benefits	Survival	OS defined as the interval from the date of the first dose to the event of death due to any cause	20200491 (Part 1 and Part 2)	Median OS (months) (95% CI)	14.3 (10.8, NE)	NE (10.1, NE)	NE (12.4, NE)	**Strength of evidence for favorable effects: (continued):** · Response was seen across all subgroups; primary and secondary endpoint results across subgroups were generally consistent with the overall results. **Limitations/Uncertainties of evidence for favorable effects:** · The lack of an active comparator in Study 20200491 limits the ability to interpret the survival data. · There is limited patient input on disease burden/unmet medical needs, benefits, and acceptability of risk tradeoffs.	CSR 20200491 Table 14-4.5.2 Table 14-4.6.1
		PFS defined as the interval from the date of first dose to the earlier of progressive disease[a] or death		PFS Events, n (%)	65 (65.7)	60 (69.8)	125 (67.6)		
				Median PFS (months) (95% CI)	4.3 (3.0, 5.6)	3.2 (2.6, 4.2)	4.0 (2.9, 5.4)		
				KM estimated PFS rate % (95% CI)	6 months: 39.7 (29.6, 49.6) 12 months: 25.7 (16.7, 35.8)	6 months: 31.9 (21.9, 42.4) 12 months: 20.7 (12.1, 30.9)	6 months: 36.1 (28.9, 43.4) 12 months: 23.4 (16.9, 30.5)		

Effect		Short Description	Study	Statistics	Results			Uncertainties/Strength of evidence	References
					Tarlatamab 1->10 mg N = 99	Tarlatamab 1->100 mg N = 86	Tarlatamab Overall N = 185		
Risks	Cytokine Release Syndrome	Cytokine Release Syndrome adverse events were identified using AMQ Narrow search strategy	Pooled monotherapy SCLC studies[b]	Treatment-emergent adverse events: n (%)	86 (53.8)	105 (64.4)	270 (59.1)	**Strength of evidence for unfavorable effects:** · Data from the tarlatamab monotherapy studies, which included nearly 500 subjects, consistently demonstrated that tarlatamab was well tolerated for the proposed indication, with a low rate of adverse events leading to discontinuation. · In the tarlatamab monotherapy studies, most events were nonserious and mild or moderate in severity, manageable, and reversible. · Randomized data from phase 2 study demonstrated a uniformly superior safety profile for the 10 mg proposed dose.	ISS Table 14-6.2.65 Table 14-6.2.67 Table 14-6.2.69 Table 14-6.2.75
				≥ Grade 3 treatment-emergent adverse events: n (%)	2 (1.3)	10 (6.1)	16 (3.5)		
				Serious treatment-emergent adverse events: n (%)	37 (23.1)	56 (34.4)	122 (26.7)		
				Treatment-emergent adverse events leading to discontinuation of investigational product: n (%)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.7)		

Effect		Short Description	Study	Statistics	Results			Uncertainties/Strength of evidence	References
					Tarlatamab 1->10 mg N = 99	Tarlatamab 1->100 mg N = 86	Tarlatamab Overall N = 185		
Risks	ICANS	ICANS events were identified using AMQ Broad Search Strategy	Pooled monotherapy SCLC studies[b]	Treatment-emergent adverse events: n (%)	15 (9.4)	35 (21.5)	72 (15.8)	**Limitations/Uncertainties of evidence for unfavorable effects:** · There is no direct comparison of the tarlatamab safety profile with therapies currently used in the treatment of SCLC (chemotherapy and immunotherapy). · To date, there are limited long-term safety data. · No studies have been specifically conducted or completed in study patients with renal impairment, hepatic impairment, pregnant women, or lactating women	ISS Table 14-6.2.65 Table 14-6.2.67 Table 14-6.2.69 Table 14-6.2.75
				≥ Grade 3 treatment-emergent adverse events: n (%)	0 (0.0)	8 (4.9)	14 (3.1)		
				Serious treatment-emergent adverse events: n (%)	4 (2.5)	18 (11.0)	27 (5.9)		
				Treatment-emergent adverse events leading to discontinuation of investigational product: n (%)	1 (0.6)	4 (2.5)	6 (1.3)		

-> = step dose to target dose (eg, 1->10 = 1 mg step dose to 10 mg); AMQ = Amgen MedDRA Query; BICR = blinded independent central review; CR = complete response; CSR = clinical study report; DOR = duration of response; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ISS = integrated summary of safety; KM = Kaplan-Meier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE = not estimable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumor; SCLC = small cell lung cancer

[a] Progression is based on an independent radiologic assessment of disease response per RECIST v1.1.

[b] Includes Study 20200491, Study 20200040, and monotherapy cohorts of Study 20160323.

Note: Safety analysis data cutoff date: 27 June 2023.