目次

1. 背景及び概観....3
1.1 タルラタマブ原薬....4
1.2 タルラタマブ製剤....5
1.3 生体試料中薬物濃度測定法の概要....8
1.3.1 ヒト血清中タルラタマブ濃度の測定....8
1.3.2 ヒト血清における免疫原性評価....10
1.3.2.1 ヒト血清中抗タルラタマブ結合抗体測定法....12
1.3.2.2 ヒト血清中抗タルラタマブ中和抗体測定法....12
2. 参考 14

略号一覧

略号又は用語	定義／説明
ARI	Amgen Rhode Island アムジェン社ロードアイランド
ATO	Amgen Thousand Oaks アムジェン社サウザンドオークス
CHO	Chinese hamster ovary チャイニーズハムスター卵巣
CD3	cluster of differentiation 3 表面抗原分類3
DLL3	delta-like ligand 3 デルタ様リガンド3
ECL	electro-chemiluminescence 電気化学発光
IV	Intravenous 静脈内
IVSS	IV solution stabilizer 輸液安定化液
LLOQ	lower limit of quantification 定量下限
MSD	MesoScale Discovery（-）
scFv	single-chain variable fragment 一本鎖可変フラグメント
S/N	signal-to-noise（-）
US	United States 米国

1. 背景及び概観

タルラタマブは、delta-like ligand 3（DLL3）及び表面抗原分類3（CD3）の双方への結合特異性を有し、免疫グロブリンG（IgG）単鎖可変フラグメント（scFv）領域のN末端に遺伝子的に融合させた、新規の半減期延長型二重特異性T細胞誘導分子である。タルラタマブの抗腫瘍活性は、標的細胞とT細胞双方への同時結合が必要である。タルラタマブの薬理作用は、以前に初回刺激された細胞傷害性CD8+又はCD4+ T細胞の特異的再指向により、DLL3陽性腫瘍細胞を傷害することに起因する。

タルラタマブは、抗原DLL3及びT細胞受容体関連複合体CD3に特異的なscFv結合領域からなる。複合体全体が、一本鎖結晶化フラグメントの半減期延長部位に融合している。タルラタマブの理論質量は105 kDaである。

タルラタマブの構造については、モジュール3.2.S.1.2を参照のこと。作用機序及び関連する生物学的特性については、モジュール3.2.S.3.1を参照のこと。

遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いてタルラタマブの原薬を製造した。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（モジュール3.2.S.2.2）。タルラタマブ製剤は、原薬と添加剤の種類と濃度が同一である薬液の凍結乾燥物である（モジュール3.2.P.2.1）。

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）とした工程でタルラタマブ原薬を、アムジェン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、第I相20160323試験（以下、323試験）、20200439試験（以下、439試験）、20200040試験（以下、040試験）及び第II相20200491試験（以下、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、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、20200469試験（以下、469試験）、491試験及び第III相20210004試験（以下、004試験）の治験薬供給に使用した。その後、製法[redacted]は[redacted] Lバッチをサポートする製法[redacted]（市販用）に[redacted]し、アムジェン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した。製法[redacted]（臨床用）と製法[redacted]の原薬の分析的同等性／同質性が示された（モジュール3.2.S.2.6）。製法[redacted]と製法[redacted]（市販用）の原薬の分析的同等性／同質性が示された（モジュール3.2.S.2.6）。

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：ヒト初回投与試験323試験では、静脈内（IV）投与用に5 mg/バイアルの[redacted]を溶解して使用した。
- プロセス[redacted]製剤：491試験では、3つの新たな用量である1、10、25 mg/バイアルの[redacted]をIV投与用に溶解して使用した。[redacted]の[redacted]は、プロセス[redacted]からプロセス[redacted]の製剤開発において[redacted]。
- プロセス[redacted]（市販用）製剤：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。

変更点の要約については、モジュール3.2.P.2.3を参照のこと。[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、IV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の剤形として使用して、小細胞肺癌を有する被験者を対象とした臨床投与レジメン（Cycle 1 Day 1に1 mg、Day 8、Day 15に10 mg、以後はQ2W投与）を支持する。プロセス[redacted]とプロセス[redacted]（市販用）の製剤の分析的同等性／同質性が示された（モジュール3.2.P.2.3）。

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、医薬品規制調和国際会議（ICH）調和3極ガイドライン「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。

市販用の原薬及び製剤は、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）を用いて製造し、臨床開発期間を通じて使用された原薬及び製剤と分析的に同等／同質であった（モジュール3.2.S.2.6）。

タルラタマブの臨床試験において、生体試料中薬物濃度定量法を用いて血清試料中のタルラタマブ、抗薬物抗体及び中和抗体の濃度を測定した。これらの生体試料中薬物濃度定量法は、現行の規制要件に従ってバリデートされ、通常の定量に許容できる選択性、精度、感度、頑健性、マトリックス安定性を有することが示された（EMA, 2017、EMA, 2011、FDA, 2019、FDA, 2018、FDA, 2014）。

本承認申請に含まれる臨床試験はモジュール2.5 図2及びモジュール5.2に記載する。

開発中の原薬及び製剤の変更は、ICH Q5Eに沿った分析的同等性／同質性によって裏付けられており、モジュール3に記載する。同等性／同質性評価法は、工程変更に起因する製剤品質への潜在的リスクに対処するために調整した。

本概要では、タルラタマブの開発を支持する生物薬剤学的特性及び分析法について記載する。

1.1 タルラタマブ原薬

遺伝子組換えCHO細胞を用いてタルラタマブの原薬を製造した。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。臨床試験用の原薬を、ATOにおいて、製法[redacted]（臨床用）とする製造工程で製造した。臨床試験用に製法[redacted]で製造された原薬は、同等の細胞培養及び精製工程を使用したものである（モジュール3.2.S.2.6）。製法[redacted]（非臨床用）と製法[redacted]（臨床用）の原薬の違いは、[redacted]である。非臨床用原薬を[redacted]Lスケールで[redacted]を用いて作製し、臨床用原薬を[redacted]Lスケールでマスターセルバンクからのクローン細胞を用いて作製した。

さらに、ATOにおいて、ワーキングバンクを使用して、[redacted]Lスケールのタルラタマブ原薬製造方法を開発した。この原薬製造を製法[redacted]とし、後の第II相491試験で使用した。

製法[redacted]（臨床用）と製法[redacted]の原薬の分析的同等性／同質性が示された（モジュール3.2.S.2.6）。製法[redacted]で得られた原薬を、初期の第I相臨床試験（323試験、439試験、040試験）及び第II相臨床試験（491試験）で使用した（表 1）。

製法[redacted]のさらなる最適化を行い、製法[redacted]（市販用）とした。製法[redacted]と製法[redacted]（市販用）の大きな違いは、製造所をATOからARIに変更したことと、製造スケールを[redacted]Lから[redacted]Lに[redacted]ことである。

ARIで製造される製法[redacted]（市販用）原薬を、タルラタマブの市販用及び将来の臨床試験用製剤に使用する。

製法[redacted]と製法[redacted]（市販用）の原薬の分析的同等性／同質性を、バッチ分析（出荷試験）に日常的に使用する試験方法を含む生化学的、生物物理学的、及び生物学的分析方法、並びに原理が異なり補足的な製剤の特性評価のための追加の試験方法を用いて評価した。バッチ分析又は特性試験で同定されなかった潜在的な差異を検出するため、分析的同等性／同質性評価には苛酷条件下での製剤の評価も含めた。分析的同等性／同質性評価の結果、製法[redacted]と製法[redacted]（市販用）の分析的同等性／同質性が示された（モジュール3.2.S.2.6）。

1.2 タルラタマブ製剤

市販用を含む開発期間を通じて、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て[redacted]。

初期の第I相臨床試験で使用された製剤は、5 mg/バイアルの[redacted]であり、その製造方法をプロセス[redacted]とした。本製剤は10 mmol/L L-グルタミン酸、9.0%（w/v）精製白糖及び0.010%（w/v）ポリソルベート80を含む、pH[redacted]の液である。

プロセス[redacted]としたタルラタマブ製剤製造を、第II相試験（491試験）で使用した。評価するタルラタマブの用量範囲と一致しており、プロセス[redacted]（臨床用）とプロセス[redacted]の違いは、3つの新たな製剤用量、すなわち1、10、25 mg/バイアルの[redacted]の導入であった。[redacted]の[redacted]は、プロセス[redacted]からプロセス[redacted]まで[redacted]。

プロセス[redacted]とプロセス[redacted]の製剤の分析的同等性／同質性を、バッチ分析（出荷試験）に日常的に使用する試験方法を含む生化学的、生物物理学的、及び生物学的分析方法、並びに原理が異なり補足的な製剤の特性評価のための追加の試験方法を用いて評価した。プロセス[redacted]とプロセス[redacted]の製剤の分析的同等性／同質性が示された。プロセス[redacted]の製剤ロットのすべての結果は、事前に規定した同等性／同質性評価基準に適合した（モジュール3.2.P.2.3）。

市販用製造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）とした。変更点の要約については、モジュール3.2.P.2.3を参照のこと。プロセ[redacted]（市販用）は、1 mg/バイアル及び10 mg/バイアルの[redacted]用にのみ開発された。[redacted]の[redacted]は、プロセス[redacted]からプロセス[redacted]（市販用）まで[redacted]。

プロセス[redacted]で製造された製剤は、初期の第I相臨床試験（323試験）及び第II相臨床試験（491試験）に使用した。

ATOのプロセス[redacted]（市販用）で製造された1 mg/バイアル及び10 mg/バイアル製剤を市販用に使用する。

プロセス[redacted]とプロセス[redacted]（市販用）の製剤の分析的同等性／同質性を、バッチ分析（出荷試験）に日常的に使用する試験方法を含む生化学的、生物物理学的、及び生物学的分析方法、並びに原理が異なり補足的な製剤の特性評価のための追加の試験方法を用いて評価した。この分析的同等性／同

質性評価には、両製剤の分解傾向を視覚的に評価するための強制分解試験を含めた。分析的同等性／同質性評価の結果、プロセス[redacted]とプロセス[redacted]（市販用）の製剤の分析的同等性／同質性が示された（モジュール3.2.P.2.3）。

投与される製剤の濃度が非常に低いため、輸液バッグ及び輸液チューブの表面への製剤の吸着を防ぐために、製剤のIV輸液には輸液安定化液（IVSS）を使用する。IVSSは、25 mmol/Lクエン酸水和物、1.25 mol/Lリシン塩酸塩及び0.1%（w/v）ポリソルベート80を含む、pH 7.0の液である。[redacted]と同様に、[redacted]は開発期間を通じて[redacted]。IVSSには有効成分は含まれていない。そのため、[redacted]の[redacted]は[redacted]である。

製造方法変更に伴うタルラタマブ製剤の組成及び臨床試験で使用された製剤を表 1に示す。

表 1　開発で使用された製剤の比較

Parameter	Early-stage Development	Late-stage Development	Commercial
Drug substance	Process [redacted]	Process [redacted]	Process [redacted] (Commercial)
Study Number	20160323, 20200439, 20200040, 20200491	20160323, 20200439, 20200040, 20200491, 20200469, 20210004	NA
Drug product	Process [redacted]	Process [redacted]	Process [redacted] (Commercial)
Delivery method	IV	IV	IV
Product (presentation)	5 mg/vial	1, 10, and 25 mg/vial[b]	1 and 10 mg/vial
Buffer agent	10 mM L-glutamic acid	10 mM L-glutamic acid	10 mM L-glutamic acid
pH	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stabilizing agent	9.0% (w/v) sucrose	9.0% (w/v) sucrose	9.0% (w/v) sucrose
Surfactant	0.010% (w/v) polysorbate 80	0.010% (w/v) polysorbate 80	0.010% (w/v) polysorbate 80
Recommended storage temperature	[redacted] °C	[redacted] °C	[redacted] °C

IV = intravenous; NA = not applicable; w/v = weight/volume.

[a] Target concentration before lyophilization.

[b] The 25 mg/vial drug product presentation introduced during late-stage development was not selected for commercial registration consistent with proposed clinical regimen of 10 mg Q2W.

タルラタマブの原薬及び製剤の製造工程の開発の詳細は、モジュール3.2.S.2.6及びモジュール3.2.P.2.3に示す。タルラタマブの臨床開発中に使用されたロットは、モジュール3.2.P.2.3に記載している。

1.3 生体試料中薬物濃度測定法の概要

1.3.1 ヒト血清中タルラタマブ濃度の測定

第I相試験にて得られたヒト血清中のタルラタマブを定量するための電気化学発光（ECL）法（MET-406436）は、規制当局による生体試料中薬物濃度バリデーションのための最近のガイドライン（FDA、2018）に従い、Amgen Research (Munich) GmbH（ドイツ、ミュンヘン）で開発され、フルバリデートされた（125850試験）。

本定量法の定量下限（LLOQ）は0.0203 ng/mLであった。100%ヒト血清における検量線の濃度範囲は、0.00677 ng/mL～400 ng/mL（定量下限及び上限のアンカーポイントを含む）であった。捕捉抗体（マウスモノクローナル抗タルラタマブ抗体クローン4A4［Amgen Inc.、サウザンドオークス、カリフォルニア州］）を、96ウェルマイクロタイタープレート[redacted]のカーボン電極上に固定化した。捕捉された測定対象物質（タルラタマブ）を、ビオチン標識マウスモノクローナル抗タルラタマブ抗体クローン1C1.1（Amgen Inc.、サウザンドオークス、カリフォルニア州）、続いてSULFO-TAG標識ストレプトアビジンにより検出した[redacted]を添加後、プレートを[redacted]の[redacted]で測定した。装置の反応は、捕捉試薬に結合したタルラタマブ量に正比例していた。濃度に対する装置の反応は、[redacted]データ削減ソフトウェアを用いて、重み付け係数$1/Y^2$の5パラメータロジスティック回帰モデルに従って回帰した。臨床検体中のペムブロリズマブ、AMG 404、エタネルセプト、トシリズマブの存在がタルラタマブの定量に影響を及ぼさないことを確認するため、パーシャルバリデーションを実施し、これらの医薬品／抗体は本定量法を阻害しないことが確認された（125850試験 改訂第1版）。本定量法（MET-406436）は、323試験でのみ使用された。

その後、臨床試験で観察された濃度に適合させるためにバリデーションを実施し、検量線範囲を0.176～180 ng/mL、LLOQは0.352 ng/mLに変更した（154165試験）。さらに検量線の回帰モデルを、[redacted]を用いた4パラメータロジスティック回帰モデルとした。本法（MET-407499）を、040試験、439試験及び469試験に使用した。50～1000 µg/mLのアテゾリズマブ及びデュルバルマブの存在下でタルラタマブを適切に測定できることを確認するため、パーシャルバリデーションを実施した（154165試験 改訂第1版）。その結果、アテゾリズマブとデュルバルマブはタルラタマブの定量に影響を及ぼさないことが示された。

さらに、開発業務受託機関（[redacted]）において、大幅な変更なくバリデート（[redacted]、154752試験）され、491試験に使用した。

バリデーション結果の詳細は、バリデーション報告書に記載されている。すべての結果は、関連する標準手順書、バリデーション計画書、及びバリデーション報告書に記載されている規格に適合していた。

試験ごとの薬物動態データを得るために使用した生体試料中薬物濃度測定法を表 2に要約する。

表 2　生体試料中タルラタマブ濃度測定法の要約[a]

Method	Study	Sample Matrix	Analytes	Calibration Range	Type of Assay	Noteworthy Findings from Method Validation		
						Inter-run Accuracy Acceptance Range of % bias	Inter-run Precision Acceptance Range of % CV	Long-term Stability
MET-406436 (Validation Report.125850)	20160323	Human serum	tarlatamab	0.00677 to 400 ng/mL LLOQ: 0.0203 ng/mL ULOQ: 133 ng/mL	ECL	-20% to +20%[b]	-20% to +20%[b]	≤ 9 months at -20 ± [redacted] °C ≤ 12 months at -80 ± [redacted] °C
MET-407499 (Validation Report.154165)	20200040, 20200439, 20200469	Human serum	tarlatamab	0.176 to 180 ng/mL LLOQ: 0.352 ng/mL ULOQ: 90 ng/mL	ECL	-20% to +20%[b]	-20% to +20%[b]	≤ 9 months at -20 ± [redacted] °C ≤ 12 months at -80 ± [redacted] °C
BAL-II/MOA/115 (Validation Report.154752)	20200491	Human serum	tarlatamab	0.176 to 180 ng/mL LLOQ: 0.352 ng/mL ULOQ: 90 ng/mL	ECL	-20% to +20%[b]	-20% to +20%[b]	< 186 days at -20 ± [redacted] °C At least [redacted] days at -70 ± [redacted] °C (stability study ongoing)

CV = coefficient of variation; ECL = electro-chemiluminescence; LLOQ = lower limit of quantification; ULOQ = upper limit of quantification.

[a] Refer to Study 20160323 Appendix 16.1.13.2 and Study 20200491 Appendix 16.1.13.2 for pharmacokinetic bioanalysis reports.

[b] -25% to +25% at LLOQ/ULOQ.

1.3.2 ヒト血清における免疫原性評価

タルラタマブの免疫原性試験方法は、概して白書及び規制ガイダンス（EMA, 2021、EMA, 2017、FDA, 2019、FDA, 2014）に従った。第I相323試験、040試験、439試験、469試験において、抗タルラタマブ結合抗体を免疫測定法により評価した。第II相491試験については、最初に抗タルラタマブ結合抗体を評価し、結合抗体が陽性であることが確認された検体については、細胞を用いた生物学的分析法により、タルラタマブに対する中和活性を測定した。抗タルラタマブ結合抗体を、バリデートしたECL法を用いるブリッジング免疫測定法で測定した。バリデートした細胞を用いる分析法を用いて、ヒト血清中の抗タルラタマブ中和抗体の有無を評価した。

本測定法の要約を表 3に示す。免疫原性に関する詳細な情報は、モジュール5.3.5.3に記載されている。

表 3　臨床試験で使用された免疫測定法及び生物学的分析法の要約[a]

Method	Study	Sample Matrix	Analytes	Cut Point	Type of Assay	Noteworthy Findings from Method Validation
MET-406516 (Validation Report.125909)	20160323, 20200040, 20200439, 20200469	Human serum	Antitarlatamab binding antibodies	ACP: 1.42 DCP: 30% TPC: 1.42	ECL	· Screening assay sensitivity: 28.4 ng/mL · Confirmatory assay sensitivity: 33.5 ng/mL · Screening and confirmation assay drug tolerance limit: at least 20 µg/mL (at anti-drug antibody [ADA] concentrations of 100 to 10 000 ng/mL) · Inter-assay precision % CV ≤ 20%
BAL-II/MOA/116-02 (Validation Report.154753)	20200491	Human serum	Antitarlatamab binding antibodies	ACP: 1.07 DCP: 10% TPC: 1.20	ECL	· Screening assay sensitivity: 4.0 ng/mL · Confirmatory assay sensitivity: 4.5 ng/mL · Screening and confirmation assay drug tolerance limit: at least 10 µg/mL (at ADA concentrations of 12 to 10 000 ng/mL) · Inter-assay precision % CV ≤ 20%
MET-407730 (Validation Report.155881)	20200491	Human serum	Antitarlatamab neutralizing antibodies	ACP: SAV = 0.81 CCP: CAV = 0.95	Cell-based bioassay	· Screening assay sensitivity: 184 ng/mL · Confirmatory assay sensitivity: 160 ng/mL · Drug tolerance limit: up to 25 µg/mL (at ADA concentrations of 1000 and 2000 ng/mL) · Inter-assay precision % CV ≤ 40% (SAV/CAV)

ACP = assay cut point; ADA = antidrug antibody; CAV = confirmatory assay value; CCP = confirmatory cut point; CV = coefficient of variation; DCP = depletion cut point; ECL = electro-chemiluminescence; SAV = screening assay value; TPC = titer cut point.

[a] Refer to Study 20160323 Appendix 16.1.13.4 and Study 20200491 Appendix 16.1.13.4 for the antibody bioanalysis reports.

1.3.2.1 ヒト血清中抗タルラタマブ結合抗体測定法

第I相臨床試験で使用するヒト血清中抗タルラタマブ結合抗体測定法（MET-406516）を、Amgen Research (Munich) GmbH（ミュンヘン、ドイツ）で開発し、フルバリデートした（125909試験）。このECL法を用いるブリッジング免疫測定法では[redacted]を利用しており、スクリーニング分析及び確認分析からなる2段階の分析法に従った。まず、スクリーニング分析を実施して、タルラタマブに対する結合抗体の有無を検出した。S/N比がスクリーニング分析のカットポイント以上であった検体について、確認分析で試験し、反応の特異性を確認した。過剰量の非標識タルラタマブ存在下でS/N比が確認カットポイント（枯渇カットポイント）以上に低下した検体は、抗タルラタマブ結合抗体の有無について陽性として報告された。抗体反応の大きさを評価するための力価測定を、040試験、439試験、469試験で実施した。分析感度は33.5 ng/mL（確認分析）であった。本分析法では、タルラタマブ20 µg/mL存在下においても、100～10,000 ng/mLの濃度範囲で抗タルラタマブ抗体を測定可能であった（スクリーニング及び確認分析）。

この方法は、開発業務受託機関（[redacted]）に移管され、第II相491試験で使用するために再バリデーションされた（[redacted]）。分析感度は4.5 ng/mL（確認分析）であった。本分析法では、タルラタマブ10 µg/mL存在下においても、12～10,000 ng/mLの濃度範囲で抗タルラタマブ抗体を測定可能であった（スクリーニング及び確認分析）。

1.3.2.2 ヒト血清中抗タルラタマブ中和抗体測定法

抗タルラタマブ中和抗体を、[redacted]に基づく細胞を用いる生物学的分析法（MET-407730）で検出した。本法は、Amgen Research (Munich) GmbH（ドイツ、ミュンヘン）で開発し、フルバリデーションし（155881試験）、第II相491試験に使用した。本分析法では、NFAT応答エレメントと表面T細胞抗原受容体／CD3複合体によって駆動されるルシフェラーゼレポーターを発現する遺伝子改変Jurkat T細胞株（エフェクター細胞株）であるJurkatNFAT-luc、及びDLL3を表面に過剰発現するように作製された遺伝子組換えCHO細胞株（標的細胞株）であるCHO-DLL3を使用した。タルラタマブが標的細胞上のDLL3に結合すると、タルラタマブの抗CD3部分がJurkat-NFAT-lucエフェクター細胞を活性化することで、NFAT応答エレメントが活性化され、活性化ルシフェラーゼレポーター遺伝子によって生成される発光シグナルが増加する。抗タルラタマブ中和抗体はタルラタマブ活性を中和し、エフェクター細胞による発光シグナルを減少させた。

中和抗体試験方法として、スクリーニング分析及び確認分析からなる2段階の分析法を用いた。スクリーニング分析では、被験血清検体中に存在するタルラタマブ活性の阻害が検出された。スクリーニング分析で認められたタルラタマブ活性阻害が中和抗体の存在によるものかどうかを判定するために、確認分析を実施した。スクリーニング分析と確認分析の結果を合わせて中和抗体の有無を判定した。

本法では、分析感度は184 ng/mL（スクリーニング分析）であった。本分析法では、抗タルラタマブ抗体濃度400 ng/mLにおいて、タルラタマブ24.4 ng/mL存在下においても測定可能であり（スクリ

ーニング及び確認分析）、タルラタマブ25 μg/mL存在下においても、1000 ng/mL及び2000 ng/mLの抗タルラタマブ抗体を測定可能であった（スクリーニング及び特異性分析）。

2. 参考

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, 2017.

International Conference for Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process, Q5E. 18 November 2004. Accessed 22 August 2023. https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf

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

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.

目次

1. 背景及び概観....4
1.1 緒言....4
1.2 タルラタマブの臨床薬理学的特性を検討した臨床試験の概要....4
1.2.1 薬物動態評価....8
1.2.2 薬力学評価....8
1.2.3 免疫原性評価....8
2. 個々の試験結果の要約....9
2.1 20160323試験....9
2.1.1 試験の目的及びデザイン....9
2.1.2 結果....9
2.1.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性....9
2.1.2.2 薬物動態....9
2.1.2.3 薬力学マーカーの探索的評価....14
2.1.2.4 免疫原性....14
2.2 20200491試験....14
2.2.1 試験の目的及びデザイン....14
2.2.2 結果....15
2.2.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性....15
2.2.2.2 薬物動態....15
2.2.2.3 薬力学マーカーの探索的評価....15
2.2.2.4 免疫原性....16
3. 各試験の結果の比較及び分析....17
3.1 タルラタマブの薬物動態学的特性....17
3.2 母集団薬物動態解析....17
3.2.1 解析に含まれるデータ....17
3.2.2 母集団薬物動態モデルの開発....18
3.2.3 主な結果....18
3.3 タルラタマブの薬物動態に及ぼす患者特異的共変量の影響....20
3.3.1 腎及び肝機能障害....20
3.3.2 人種....21
3.3.3 年齢及び性別....21
3.3.4 体重....22
3.3.5 ベースラインの疾病負荷....23
3.3.6 抗薬物抗体....23
3.3.7 タルラタマブの薬物動態学的特性の要約....23
3.4 タルラタマブの用量選択....24
3.4.1 20200491試験のPart 1で評価されたQ2W投与レジメンとして投与される10 mg及び100 mgの用量選択....24
3.4.2 20200491試験における事前に規定した中間解析での10 mg Q2W投与レジメンの選択....25
3.5 申請用10 mg Q2W投与レジメンを支持する曝露量-反応解析....25
3.5.1 20160323試験と20200491試験の併合データを用いた有効性に関する曝露量-反応解析....25
3.5.1.1 ORR及びDCRに関する曝露量-反応解析....26
3.5.1.2 最良腫瘍縮小効果に関する曝露量-反応解析....28
3.5.1.3 生存時間の有効性評価項目に関する曝露量-反応解析....29
3.5.2 第I相20160323試験と第II相20200491試験の併合データを用いた安全性に関する曝露量-反応解析....31
3.5.2.1 主要な安全性指標に及ぼすタルラタマブ曝露量の影響....31
3.5.2.2 QTcF間隔に及ぼすタルラタマブ曝露の影響....33
3.5.3 曝露量-反応解析の要約....34

4. 特別な試験 36
4.1 免疫原性 36
4.1.1 タルラタマブの薬物動態に及ぼす抗薬物抗体の影響 36
4.1.1.1 被験者間比較 36
4.1.1.2 母集団薬物動態解析 40
4.1.2 タルラタマブの有効性に及ぼすADAの影響 40
4.1.3 タルラタマブの安全性に及ぼすADAの影響 41
4.1.4 要約 41
5. 日本人被験者におけるタルラタマブの薬物動態 42
5.1 20160323試験に組み入れられたSCLCを有する日本人と非日本人被験者との間での血清中タルラタマブ曝露量の比較 42
5.2 20160323試験及び20200491試験における2用量（10 mg及び100 mg Q2W）から得られたデータを用いて実施した、日本人及び非日本人被験者における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の比較 44
5.3 母集団薬物動態解析 45
5.4 要約 47
6. 参考 47

略号一覧

略号又は用語	定義／説明
ADA	antidrug antibody 抗薬物抗体
BTSR	best tumor size response 最良腫瘍縮小効果
C_{avg}	average concentration 平均濃度
CD	cluster of differentiation 表面抗原分類
CL	clearance クリアランス
C_{max}	maximum observed drug concentration 最高血中濃度
CRS	cytokine release syndrome サイトカイン放出症候群
C_{trough}	trough concentration トラフ濃度
DCR	disease control rate 病勢コントロール率
DLL3	delta-like ligand 3 デルタ様リガンド3
DOR	duration of response 奏効期間
ECG	electrocardiogram 心電図
ECL	electro-chemiluminescence 電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group 米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate 推定糸球体濾過率
FIH	first-in-human ヒト初回投与
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
IFN-γ	interferon-γ インターフェロン-γ
IL	Interleukin インターロイキン
I_{max}	maximal inhibition 最大阻害
ISS	Integrated Summary of Safety 併合安全性概要
IV	Intravenous 静脈内
NAb	neutralizing antibodies 中和抗体
ORR	objective response rate 客観的奏効率
OS	overall survival 全生存期間
PD-1	programmed cell death 1 (-)
PFS	progression-free survival 無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics 薬物動態
Q	intercompartmental clearance コンパートメント間のクリアランス
Q2W	every 2 weeks 2週間ごと
Q3W	every 3 weeks 3週間ごと
SBP	summary of biopharmaceutic studies and associated analytical methods 生物薬剤学及び関連する分析法の概要
SCLC	small cell lung cancer 小細胞肺癌
TNF	tumor necrosis factor 腫瘍壊死因子
V_c	central volume of distribution 中心コンパートメントの分布容積
V_p	peripheral volume of distribution 末梢コンパートメントの分布容積

1. 背景及び概観

1.1 緒言

タルラタマブは、標的細胞上のdelta-like ligand 3（DLL3）及びT細胞上のcluster of differentiation（CD3）の双方への結合特異性を有する半減期延長型二重特異性T細胞誘導分子である。DLL3結合領域及びCD3結合領域を、単鎖免疫グロブリンG Fcフラグメントの N末端に遺伝子的に融合させており、これはタンパク製剤の半減期を延長させる十分に確立された方法である。構造については、モジュール2.5 図1（臨床に関する概括評価）に記載している。

タルラタマブの薬理活性は、CD3陽性T細胞と細胞表面にDLL3タンパク質を発現している標的細胞間の免疫シナプス形成により解明されている。タルラタマブのT細胞及びDLL3陽性標的細胞への二重特異性結合は、T細胞の活性化及び標的細胞の再指向性溶解を誘発する（モジュール2.4 2.1項）。

プラチナ製剤ベースの化学療法施行中又は施行後に疾患進行した進行小細胞肺癌（SCLC）成人患者に対するタルラタマブの推奨用法・用量は、Day 1に1 mg、Day 8及びDay 15に10 mg、以後は2週間ごと（Q2W）に10 mg、1時間かけて静脈内（IV）投与する。個々の試験に基づく臨床薬理学関連の解析及び試験対象集団間の解析結果を、本文書に記載する。

1.2 タルラタマブの臨床薬理学的特性を検討した臨床試験の概要

タルラタマブ単剤療法の臨床薬理を、治療歴のあるSCLC患者を対象とした2つの臨床試験で評価した。タルラタマブの臨床薬理に関連する試験デザインの概要を表 1に、個々の試験の要約を2項に示した。

20160323試験（以下、323試験）は、少なくとも1種類のプラチナ製剤ベースレジメン後に進行又は再発した、再発又は難治性SCLC患者を対象とした、進行中の第I相ヒト初回投与（FIH）非盲検試験である。タルラタマブの薬物動態（PK）及び免疫原性、並びに予備的な抗腫瘍活性、安全性及び忍容性を評価した。20200491試験（以下、491試験）は、2種類以上の治療歴のある再発又は難治性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を評価する進行中の第II相非盲検ピボタル試験である。

323試験では、28日サイクルでQ2W IVレジメン（0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100 mg）を用いて漸増反復投与を評価した。サイトカイン放出症候群（CRS）のリスクを軽減するため、段階投与レジメンを3 mgの用量から実施した。Cycle 1 Day 1に段階投与での1 mgをIV投与した後、目標用量をCycle 1 Day 8、Cycle 1 Day 15に投与し、以後はQ2Wで投与した。いずれも、1時間かけて静脈内投与した。また、早期に定常状態に到達させるため（目標用量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（目標用量200 mgの3週間ごと［Q3W］の投与）、他の投与レジメンも検討した。491試験では、タルラタマブの2つの目標用量、10 mg及び100 mg Q2Wを選択して、323試験で記載した、同一の段階的投与スケジュールを用いてランダム化して評価した。

個々の試験の解析に加え、第I相FIH試験（323試験）及び第II相試験（491試験）の併合データを用いて、母集団PK解析、有効性及び安全性に関する曝露量-反応解析、並びにPK、安全性及び有効

性に及ぼす免疫原性の影響を評価する解析を行った。これらの試験及び解析の結果を、以下の項に示す。

表 1　タルラタマブの臨床薬理学的特性を検討した臨床試験の概要

Study Number and Title	Key Study Objectives	Study Design	Dose, Regimen, Route of Administration	Number of Subjects Enrolled[a]	PK Sampling Collection	ADA Sample Collection
20160323 A Phase 1 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Tarlatamab in Subjects With SCLC (DeLLphi-300)	Evaluate the safety, tolerability, PK, and antitumor activity of tarlatamab (monotherapy or in combination with pembrolizumab)	Open-label, multiple-ascending dose study in subjects with relapsed/refractory SCLC (2L+) · Part A: monotherapy dose exploration (A1) and dose expansion (A2) · Part C: combination with anti-PD-1 (pembrolizumab) · Part D: monotherapy; evaluate additional CRS mitigation strategies · Part E: monotherapy; 24-hour monitoring · Part G: monotherapy; alternative dosing schedule	· Part A1: tarlatamab 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 mg IV Q2W (using 1 mg as step dose starting with 3 mg dose) · Part A2: 10 mg or 100 mg Q2W · Part C: 0.1 and 0.3 mg Q2W tarlatamab escalation (see Part A1) plus pembrolizumab 200 mg IV Q3W · Parts D and E: 100 mg Q2W · Part G: 100 mg D1/D8 of 21-day/cycle; 200 mg Q3W · Extended IV in Parts A1 and A2: 30 mg over 72 hours then 100 mg Q2W; 100 mg over 72 hours then Q2W	· Part A1 dose exploration (n = 101) · Part A2 dose expansion (n = 53) · Part C (n = 10) · Part D (n = 16) · Part E (n = 13) · Part G (n = 15) · Total (n = 208)	PK samples were drawn before infusion (baseline), at end of infusion, and 6, 24, 48, and 168 hours postinfusion on days 1 and 15 of cycles 1 and 2. Starting cycle 3 through cycle 4, sparse samples were collected at pre and postinfusion and between cycle 5 to 12, only pre-infusion samples were collected. In the case of 1-step dosing cohorts, additional sampling was performed on day 8 (samples taken pre and postinfusion and 6, 24, and 48 hours postinfusion) of cycle 1. Similarly, additional samples were drawn with extended IV infusions (eg, 72 hours after start of infusion). Other regimens were also explored (see details in Section 11.1 of Study 20160323)	Samples for antitarlatamab antibody testing were collected predose on day 1 and 15 for cycle 1. Starting on cycle 2, samples collected on day 1 and then on day 1 of every other cycle, at the end of treatment, and at safety follow-up.

Footnotes on last page of table

表 1　タルラタマブの臨床薬理学的特性を検討した臨床試験の概要（続き）

Study Number and Title	Key Study Objectives	Study Design	Dose, Regimen, Route of Administration	Number of Subjects Enrolled[a]	PK Sampling Collection	ADA Sample Collection
20200491 A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy, Safety, Tolerability, and PK of Tarlatamab in Subjects with Relapsed/ Refractory SCLC After Two or More Prior Lines of Treatment (DeLLphi-301)	· Part 1 and 2 only: To evaluate safety and efficacy of tarlatamab · Part 3: Evaluate safety of reduced mandatory monitoring period in cycle 1 at selected dose of tarlatamab	Open-label, registrational study in relapsed/ refractory SCLC (3L+) · Part 1: tarlatamab 10 or 100 mg Q2W · Part 2: dose expansion: tarlatamab dose selected based on Part 1 (10 mg Q2W) · Part 3: 10 mg Q2W selected based on Part 1 with modified cycle 1 monitoring criteria (24-hour monitoring)	1 mg tarlatamab on cycle 1 day 1 followed by either 10 or 100 mg tarlatamab IV on cycle 1 day 8, cycle 1 day 15, and Q2W thereafter	· Part 1 (n = 176) · Part 2 (n = 12) · Part 3 (n = 34)	Sparse PK samples were drawn (pre/postinfusion only) on day 1, day 8, and day 15 in cycle 1, then on day 1 and day 15 in cycles 2 to 4, then on day 1 pre-infusion only for all remaining cycles up to cycle 12.	Samples for antitarlatamab antibody testing were collected predose on day 1 and 15 for cycle 1. For cycle 2 to 4, samples collected on day 1, then every 3 cycles starting from cycle 4 (eg, cycle 4, 7, 10). Additional samples collected at the end of treatment, and at safety follow-up.

2L+ = second line and later; 3L+ = third line and later; ADA = antidrug antibody (or antitarlatamab antibody); CRS = cytokine release syndrome; IV = intravenous; PD-1 = programmed cell death protein 1; PK = pharmacokinetics; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks; SCLC = small cell lung cancer

[a] The data cut-off date for subject enrollment totals for Studies 20160323 and 20200491 are 2[redacted] 20[redacted] and 27 June 2023, respectively.

1.2.1 薬物動態評価

各試験のPK評価用検体採取法を表 1に示す。323試験では経時的採血を、491試験ではスパースサンプリングを使用した。323試験の血清中タルラタマブ濃度は、Amgen Research (Munich) GmbH（ミュンヘン、ドイツ）でバリデートされた電気化学発光（ECL）による定量法を用いて測定した（Amgen試験番号125850）。この試験法は、開発業務受託機関（[redacted]、[redacted]）でも、大幅な変更なくバリデーションされ（[redacted]試験[redacted]）、491試験のPK評価用検体分析法の裏付けに使用された。定量法の詳細は、モジュール2.7.1 1.3.1項に記載されている。

1.2.2 薬力学評価

第I相及び第II相試験において、免疫細胞及び血清サイトカインにおける薬力学的プロファイルの探索的評価をタルラタマブ投与後に実施した。T細胞再分布、T細胞活性化、サイトカイン放出の時間的経過を測定した（323試験治験総括報告書［モジュール5.3.5.2-1項］、491試験治験総括報告書［モジュール5.3.5.2-2項］）。

1.2.3 免疫原性評価

免疫原性は、バリデーションしたECLベースのブリッジング免疫測定法を用いて抗タルラタマブ抗体を測定することにより検討した。この方法は、Amgen Research (Munich) GmbH（ミュンヘン、ドイツ）で開発され、フルバリデーションされたものである。本ECLを用いるブリッジング免疫測定法は[redacted]を用いており、スクリーニング分析及び確認分析からなる2段階の分析法に従った。検体にスクリーニング分析を実施して、タルラタマブに対する結合抗体の有無を検出した。S/N値がスクリーニング分析のカットポイント以上であった検体について、確認分析で試験して、反応の特異性を確認した。本法は、開発業務受託機関（[redacted]、[redacted]、[redacted]）に移管され、491試験のために再バリデーションされた。

491試験については、最初に免疫測定法で検討して、タルラタマブに結合可能な抗体を検出した。結合抗体が陽性であることが確認された検体については、続いて細胞ベースの生物学的分析法で検討し、タルラタマブに対する中和活性を測定した。これらの分析法及びバリデーション報告書の詳細は、モジュール2.7.1 1.3.2項に記載されている。

2. 個々の試験結果の要約

323試験及び491試験のPK、薬力学及び免疫原性に関連する方法及び結果は、本文書の2.1項及び2.2項にそれぞれ示す。有効性及び安全性の結果を含むこれらの試験の概要は、モジュール2.7.3 2項に記載する。

2.1 20160323試験

2.1.1 試験の目的及びデザイン

323試験は、少なくとも1種類のプラチナ製剤ベースレジメン後に進行又は再発した再発又難治性SCLC患者を対象とした、FIH、第I相非盲検用量漸増試験であり、20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日のデータカットオフ時点で205例の成人被験者が組み入れられた。主要目的は、異なる目標用量でのタルラタマブの安全性及び忍容性を検討し、タルラタマブの最大耐量又は第II相推奨用量を決定することであった。副次目的は、タルラタマブのPK及び予備的な抗腫瘍活性を検討することであった。

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ない0.003～1 mgをIV Q2W投与するレジメン、及び段階投与として1 mgを治療開始時に投与した後、3～100 mgをDay 8、Day 15にIV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（目標用量100 mg Q2Wの連続IV投与コホート）、又は患者の利便性を向上させるため（目標用量200 mg Q3Wの投与）、他の投与レジメンも検討した。

PK評価用検体は、Cycle 1及びCycle 2のそれぞれDay 1及びDay 15の投与前（ベースライン）、投与終了時、並びに投与後6、24、48及び168時間に採取した。Cycle 3からCycle 4までは投与前及び投与後にスパースサンプリングを行い、Cycle 5からCycle 12までは投与前にのみ検体を採取した。

1段階投与コホートの場合、追加の検体採取をCycle 1 Day 8に実施した（投与前及び投与終了時、並びに投与後6、24及び48時間に検体採取）。ペムブロリズマブとの併用コホートを含む検討した他のレジメンに関して、詳細なPK評価用検体採取法を含む試験デザインの詳細は、323試験治験総括報告書（モジュール5.3.5.2-1 8項）を参照のこと。

これらの検体により、SCLC患者におけるタルラタマブのPKを十分に評価することができた。バリデートされた定量法を用いて全被験者で血清中タルラタマブ濃度を測定した。分析法の詳細をモジュール2.7.1 1.3.1項に示す。

2.1.2 結果

2.1.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

323試験の被験者の内訳、ベースライン特性の結果はモジュール2.7.3 2項、モジュール2.7.4 1項でも要約しており、詳細は治験総括報告書（モジュール5.3.5.2-1）に記載されている。

2.1.2.2 薬物動態

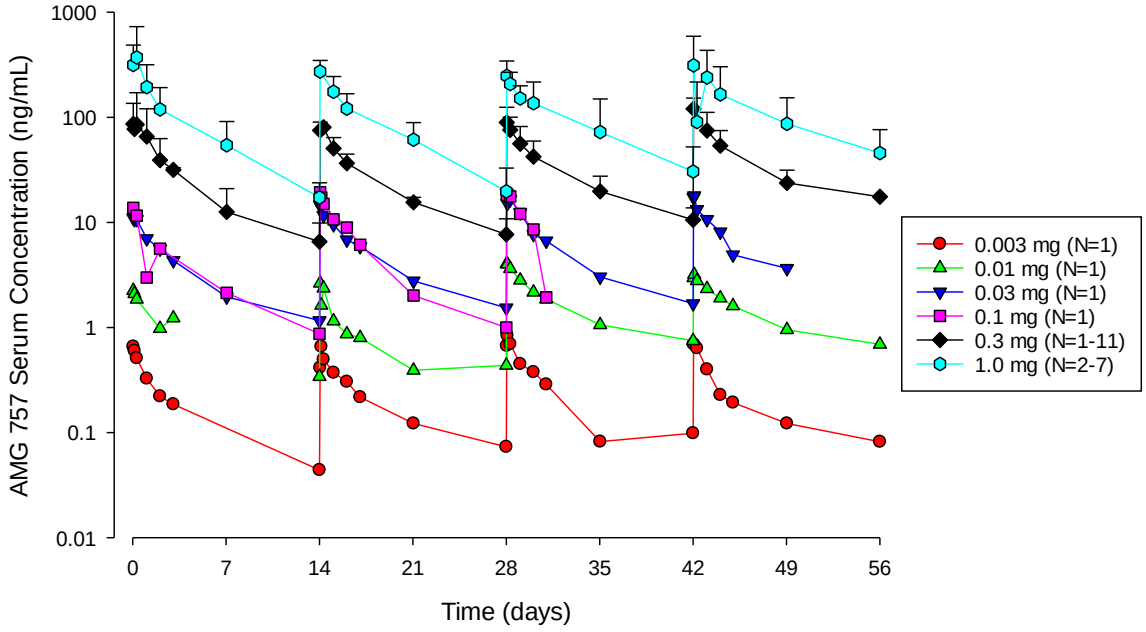
データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）時点で、PK解析データセットは323試験のSCLC患者202例から得られた4571検体で構成されていた。本試験のCycle 1及びCycle 2における、段階投与を行わな

いQ2W投与レジメン（用量範囲0.003～1 mg、コホート1～6）後及び1段階投与を行うQ2W投与レジメン（目標用量範囲3～100 mg）後に観察された血清中タルラタマブ濃度－時間推移曲線の平均値（+標準偏差）をそれぞれ図 1及び図 2に示す。Q2W投与レジメン及び段階投与レジメン後に得られた血清中タルラタマブ濃度を用いてノンコンパートメント解析を行い、得られたPKパラメータの要約を表 2及び表 3に示す。

IV投与後、血清中タルラタマブ濃度は経時的に二相性の減少を示した。評価した目標用量範囲（0.003～100 mgのQ2W投与及び200 mgのQ3W投与）では、血清中タルラタマブ曝露量はほぼ用量に比例して増加し、終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値（標準偏差）は5.5（1.6）日であった（323試験治験総括報告書［モジュール5.3.5.2-1 16.1.13.3項］）。血清中曝露量は、おおむねCycle 2 Day 15までに定常状態に到達した。

他の投与レジメン（連続IV投与、2段階投与レジメン、Q3Wコホート等）において、ノンコンパートメントモデル解析により得られたPKパラメータの要約を323試験治験総括報告書（モジュール5.3.5.2-1 11.1項）に示す。

図 1　Cycle 1及びCycle 2におけるタルラタマブのQ2W IV投与レジメン後の血清中タルラタマブ濃度の平均値（+標準偏差）－時間推移曲線（コホート1～6）（20160323試験）



IV = intravenous; Q2W = every 2 weeks
Source: Figure 11.1 of Study 20160323

表 2　Cycle 2におけるタルラタマブのQ2W IV投与後のノンコンパートメントモデル解析により得られたタルラタマブの薬物動態パラメータ（コホート1～6）（20160323試験）

	Cycle 2 Day 1				Cycle 2 Day 15						
Dose (mg)	N	C_{max} (µg/mL)	AUC_{336hr} (hr·µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	N	C_{max} (µg/mL)	AUC_{336hr} (hr·µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	$t_{1/2,z}$ (day)	Dose normalized C_{max}	Dose normalized AUC_{336hr}
0.003	1	0.000838	0.0607	0.0000986	1	0.000693	0.0550	0.0000816	5.70	0.231	18.3
0.01	1	0.00404	0.453	0.000747	1	0.00320	0.384	0.000691	5.07	0.320	38.4
0.03	1	0.0190	1.68	0.00169	1	0.0180	1.44	-	3.67	0.600	47.9
0.1	1	0.0183	1.49	-	-	-	-	-	-	-	-
0.3	5	0.0557 (63%)	8.88 (34%) [a]	0.0102 (30%)[b]	3	0.118 (26%)	10.5 (33%)	0.0176 [d]	4.33 (3.22-6.55)	0.393 (26%)	35.2 (33%)
1.0	7	0.228 (36%)	23.8 (66%)	0.0142 (72%)[c]	6	0.233 (79%)	39.0 (59%) [a]	0.0310 (67%) [a]	5.01 (3.82-7.01) [a]	0.236 (83%)	39.7 (63%) [a]

AUC_{336hr} = area under the concentration-time curve from time 0 to 336 hours postdose; C_{max} = maximum observed drug concentration; C_{trough} = trough concentration; CV = coefficient of variation; IV = intravenous; PK = pharmacokinetic; Q2W = every 2 weeks; $t_{1/2}$,z = terminal elimination half-life

Pharmacokinetic parameters estimated using actual time/dose and presented as geometric mean (% CV), except for $t_{1/2}$,z, which is presented as mean (min - max).　% CV is not presented where N < 3.　Individual PK parameters are presented for dose groups with data from only 1 subject.

Values are reported to 3 significant figures except for % CV, which is reported to the nearest integer.

[a] N = 4

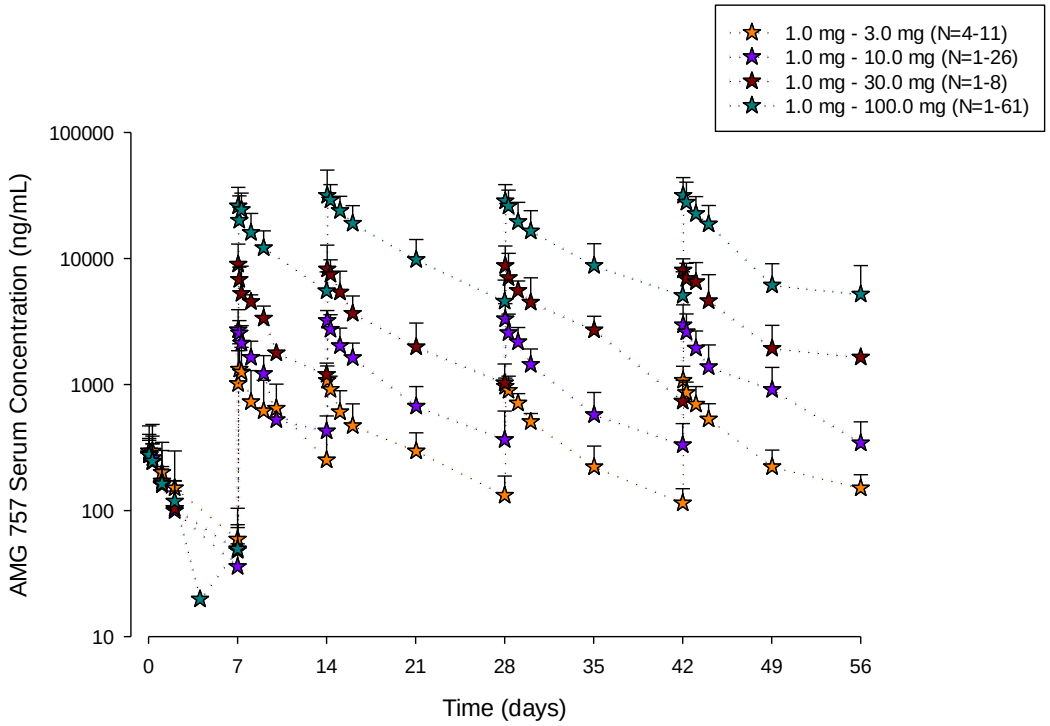
[b] N = 3

[c] N = 6

[d] N = 1

Source: Table 11-1 of Study 20160323

図 2　Cycle 1及びCycle 2におけるタルラタマブの1 mg IV（Day 1）及び3～100 mg IV（Day 8及びDay 15、以後はQ2W）投与後の血清中タルラタマブ濃度の平均値（+標準偏差）－時間推移曲線（20160323試験）



IV = intravenous; Q2W = every 2 weeks
Source: Figure 11.2 of Study 20160323

表 3　Cycle 2におけるタルラタマブの1 mg IV（Day 1）及び3～100 mg IV（Day 8及び15、以後はQ2W）投与後のノンコンパートメントモデル解析により得られたタルラタマブの薬物動態パラメータ（20160323試験）

	Cycle 2 Day 1				**Cycle 2 Day 15**						
Dose (mg)	N	C_{max} (µg/mL)	AUC_{336hr} (hr·µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	N	C_{max} (µg/mL)	AUC_{336hr} (hr·µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	$t_{1/2,z}$ (day)	Dose normalized C_{max}	Dose normalized AUC_{336hr}
1.0 (D1) and 3.0 (D15)-Cohort 7	5	0.975 (17%)	106 (27%)	0.110 (30%)	5	1.05 (29%)	106 (31%)	0.147 (27%)[g]	8.27 (4.18-13.6)	0.349 (29%)	35.2 (31%)
1.0 (D1) and 10.0 (D15)-Cohort 8 and 32 combined	19	2.80 (38%)	242 (41%) [a]	0.288 (48%) [e]	18	2.65 (41%)	298 (48%) [b]	0.309 (47%) [h]	6.21 (3.45-13.7) [b]	0.265 (41%)	29.8 (48%) [b]
1.0 (D1) and 30.0 (D15)-Cohort 9	4	9.25 (38%)	879 (45%)	0.678 (46%)	4	8.08 (21%)	844 (49%)	1.65 [i]	4.78 (3.90-5.87)	0.269 (21%)	28.1 (49%)
1.0 (D1) and 100.0 (D15)-Cohort 10, 11, and 30 combined	40	25.1 (41%)	2830 (46%)	4.09 (54%) [f]	35	27.4 (42%)	3400 (46%)[c]	4.36 (69%) [j]	7.14 (4.12-19.6) [d]	0.274 (42%)	34.0 (46%) [c]

AUC_{336hr} = area under the concentration-time curve from time 0 to 336 hours postdose; C_{max} = maximum observed drug concentration; C_{trough} = trough concentration; CV = coefficient of variation; D - day; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life

Pharmacokinetic parameters were estimated using actual time/dose and presented as geometric mean (% CV). % CV were not presented where N < 3. Individual PK parameters were presented for dose groups with data from only 1 subject.

Values were reported to 3 significant figures except for % CV, which were reported to the nearest integer.

[a] N = 18

[b] N = 15

[c] N = 33

[d] N = 29

[e] N = 16

[f] N = 27

[g] N = 4

[h] N = 12

[i] N = 1

[j] N = 23

Source: Table 11-2 of Study 20160323

2.1.2.3　薬力学マーカーの探索的評価

タルラタマブ初回投与後の探索的薬力学的反応の特徴は、初期のT細胞再分布、T細胞活性化、一過性のサイトカイン上昇である。初回投与後、24時間以内（Cycle 1 Day 1）に末梢T細胞のベースラインからの減少が認められ、その後の目標用量投与前のDay 8までに徐々にベースラインレベルまで回復した。投与後24時間以内に循環CD8+ CD69+ T細胞の増加から示されるように、タルラタマブ投与によりCD8+ T細胞は活性化された。インターフェロン-γ（IFN-γ）、腫瘍壊死因子（TNF）-α、インターロイキン（IL）-6を含む血清サイトカインの上昇は、タルラタマブの初回投与後24～48時間以内に認められた。その後の投与サイクルでは、それほど強いサイトカインの上昇は認められなかった。タルラタマブの薬力学的活性及びその他の投与レジメンの詳細な要約は、323試験治験総括報告書（モジュール5.3.5.2-1. 16.1.13.3項）に記載されている。

2.1.2.4　免疫原性

全体として、評価した用量範囲では、被験者の6.6%（183例中12例）に試験治療下で抗タルラタマブ抗体が発現した（全体的な抗薬物抗体［ADA］発現率）。試験治療下で結合抗体が陽性であった12例のうち、5例（41.7%）は一過性の抗体反応であり、投与継続により試験期間の最終評価時までに抗体陰性に戻った。また、被験者の1.6%（191例中3例）でベースライン時に既存の抗体が認められた。

各試験のデータを用いてタルラタマブのPK、安全性、有効性に及ぼす免疫原性の影響の評価の要約を4.1項に示す。

2.2　20200491試験

2.2.1　試験の目的及びデザイン

本試験は、1つのプラチナ製剤ベースレジメン（チェックポイント阻害剤の有無を問わない）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2ライン目の治療とみなされる）後に進行又は再発した、再発又は難治性SCLC患者を対象としたタルラタマブの第II相多施設共同非盲検試験であった。本試験は3つのPartで実施した。Part 1の主要目的は、タルラタマブの2つの用量（10 mg又は100 mg Q2W）に無作為に割り付けられた被験者の安全性及び有効性を評価することであった。事前に規定した中間解析は、Part 1の各用量30例（合計60例）について、投与後の最初のスキャン後又は最長13週間の追跡調査後のいずれか早い時点に客観的奏効を確認する機会が得られた時点で計画された。Part 2の目的は、選択した用量でタルラタマブをさらに評価することであった。副次目的として、タルラタマブのPK及び免疫原性を評価することが含まれた。Part 3では、選択した用量でCycle 1の必須モニタリング期間を短縮した場合の安全性を評価した。

本試験のPart 1では、タルラタマブ（目標用量10 mg又は100 mg）を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（Cycle 1 Day 1に1 mgを段階投与し、Cycle 1 Day 8及びDay 15、以後はQ2Wで目標用量を投与）を採用した。薬物動態評価用検体は、Cycle 1 Day 1、8及び15の投与前及び投与終了時に採取した。Cycle 2からCycle 4まではDay 1及びDay 15の投与前及び投与後に検体を採取した。Cycle 5からCycle 12までは、各Cycle Day 1の投与前のみ検体を採取した。

2.2.2 結果

2.2.2.1 被験者の内訳及びベースライン特性

491試験の被験者の内訳、ベースライン特性の結果はモジュール2.7.3 2項、モジュール2.7.4 1項でも要約しており、詳細は治験総括報告書（モジュール5.3.5.2-2）に記載されている。

2.2.2.2 薬物動態

PK解析データセットは217例から得られた2860検体で構成されていた。10 mg及び100 mgの目標用量における定常状態でのタルラタマブ投与終了時（Cycle 2 Day 15、Cycle 3 Day 1及びCycle 4のDay 1）の最高血清中濃度及び血清中トラフ濃度（Cycle 2 Day 15、Cycle 3 Day 1からCycle 6 Day 1）を表4及び表 5に要約する。全体として、タルラタマブの血清中曝露量は、ほぼ用量比例的に増加し、同一評価用量では323試験で認められた曝露量と同様であった。血清中タルラタマブ曝露量は、おおむねCycle 2 Day 15までに定常状態に到達した。10 mg及び100 mg Q2W投与レジメン後の定常状態（Cycle 2 Day 15の投与前）におけるタルラタマブの幾何平均トラフ濃度（C_{trough}）値はそれぞれ0.47及び6.2 µg/mLであった。

表 4 段階投与を伴う10 mg又は100 mg Q2W投与レジメン後の定常状態でのタルラタマブの最高血清中濃度（µg/mL）の要約（20200491試験）

	Geometric Mean (% CV) [N]		
	Cycle 2 Day 15	Cycle 3 Day 1	Cycle 4 Day 1
10 mg	4.24 (38%) [N = 84]	4.34 (37%) [N = 74]	4.37 (36%) [N = 62]
100 mg	41.7 (33%) [N = 44]	45.9 (50%) [N = 39]	44.8 (29%) [N = 39]

CV = coefficient of variation; Q2W = every 2 weeks
Source: Table 11-1 of Study 20200491

表 5 段階投与を伴う10 mg又は100 mg Q2W投与レジメン後の定常状態でのタルラタマブの血清中トラフ濃度（µg/mL）の要約（20200491試験）

	Geometric Mean (%CV) [N]				
	Cycle 2 Day 15	Cycle 3 Day 1	Cycle 4 Day 1	Cycle 5 Day 1	Cycle 6 Day 1
10 mg	0.469 (43%) [N = 87]	0.447 (51%) [N = 75]	0.544 (47%) [N = 64]	0.547 (50%) [N = 50]	0.600 (54%) [N = 46]
100 mg	6.16 (50%) [N = 44]	5.18 (70%) [N = 42]	6.70 (53%) [N = 41]	6.43 (45%) [N = 34]	6.62 (55%) [N = 28]

CV = coefficient of variation; Q2W = every 2 weeks
Source: Table 11-2 of Study 20200491

2.2.2.3 薬力学マーカーの探索的評価

第I相試験（323試験）と同様に、末梢T細胞の減少は、すべての被験者で1 mgの初回投与後24時間以内に認められ、その後の目標用量投与前のDay 8までに徐々にベースラインレベルまで回復した。Cycle 1 Day 8の目標用量投与中及びそれ以降の投与中に、T細胞再分布の顕著な反応は、10 mgと比較して100 mg用量で認められた。10 mgの用量でのT細胞数は、Cycle 1 Day 15の投与前のベースラインレベル近くまで戻り、それ以降の投与でさらなる薬力学的活性は認められなかった。一過性のサ

イトカイン放出（IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10）は初回投与後24～48時間以内に被験者の大多数で認められたが、Cycle 1 Day 1以降の投与においてさらなるサイトカイン上昇は認められなかった。両投与群におけるタルラタマブの薬力学的活性の詳細な要約は、モジュール5.3.5.2-2 16.1.13.3項に記載されている。

2.2.2.4　免疫原性

全体として、評価可能な被験者204例中7例（3.4%）に試験治療下で結合抗体が発現した。これら7例のうち、4例（124例中、3.2%）が10 mg投与、3例（80例中、3.8%）が100 mg投与であった。抗タルラタマブ中和抗体（NAb）を発現した被験者は認められなかった。試験治療下で結合抗体が陽性であった7例のうち、3例は一過性の抗体反応であり、投与継続により試験期間の最終評価時までに抗体は陰性となった。

各試験のデータを用いてタルラタマブのPK、安全性、有効性に及ぼす免疫原性の影響の評価の要約を4.1項に示す。

3. 各試験の結果の比較及び分析

3.1 タルラタマブの薬物動態学的特性

反復投与後のタルラタマブの薬物動態を、治療歴のある進行SCLC患者を対象とした323試験及び491試験で評価した。323試験では経時的採血を、491試験ではスパースサンプリングを行った。個々の試験で得られたタルラタマブのPKデータを2.1項及び2.2項に要約する。両試験において、タルラタマブの血清中曝露量はおおむね用量比例的に増加した。評価した同一用量である10 mg及び100 mgにおいて、定常状態における曝露量は2試験で同様であった。推奨レジメンである10 mg Q2W投与について、2試験におけるタルラタマブの最高血清中濃度及び血清中トラフ濃度の要約を表 6に示す。

表 6 10 mg Q2W投与後の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の要約（20160323試験及び20200491試験の併合）

	Geometric mean (%CV) [N]				
	Cycle 2 Day 15	Cycle 3 Day 1	Cycle 4 Day 1	Cycle 5 Day 1	Cycle 6 Day 1
C_{max}	4.29a (41%) [N=101]	4.17 (38%) [N=87]	4.23 (36%) [N=74]	--	--
C_{trough}	0.435 (46%) [N=103]	0.425 (52%) [N=87]	0.516 (48%) [N=75]	0.489 (54%) [N=59]	0.564 (56%) [N=52]

[a] Presented as Mean (CV%) as geometric mean was not calculated.

End of infusion samples were not collected after cycle 4

Data from subjects receiving the 10 mg Q2W regimen (Cohorts 8 and 32) in Study 20160323 were pooled with those from Study 20200491

Source: Table 11-2 of Study 20160323; Tables 11-1 and 11-2 of Study 2020049

3.2 母集団薬物動態解析

治療歴のある進行SCLCの成人患者を対象としたタルラタマブの母集団PK解析を実施し、静脈内投与後の血清中タルラタマブ濃度の時間的経過を評価して、個人間変動を定量化し、タルラタマブのPKパラメータに対する被験者特有の共変量の影響を評価した。157688解析報告書（モジュール5.3.3.5）の方法及び主な知見の要約を以下に示す。

3.2.1 解析に含まれるデータ

タルラタマブの母集団PK解析には、治療歴のある再発又は難治性SCLCの成人患者を対象とした323試験及び491試験のデータを使用した。各臨床試験の詳細は、対応する治験総括報告書に記載されており、2項に要約されている。タルラタマブの母集団PK解析の詳細は、157688解析報告書に別途要約されている。

323試験ではタルラタマブ投与後に経時的採血を行い、491試験ではスパースサンプリング（投与前後のみ）を行った。データセットは、0.003～100 mg Q2W又は200 mg Q3Wの目標用量でタルラタマブを投与された成人男女420例の血清検体8509検体で構成されていた。

PKデータセットの420例のうち、年齢の中央値は63歳（範囲：32～82歳）であった。体重中央値は73 kg（範囲：35～149 kg）であった。全体で、268例の男性及び152例の女性が解析に含まれ、70%が白人、1.9%が黒人、24%がアジア人、4.3%がその他であった。Modification of Diet in Renal

Disease式による推定糸球体濾過率（eGFR）に基づき、被験者の半数以上（53%）は腎機能が正常であり、被験者の37%及び8.8%は、それぞれ軽度及び中等度の腎機能障害を有していた。肝機能検査に基づくと、ほとんどの被験者（73%）は肝機能が正常であったが、残りの被験者は軽度（26%）又は中等度（0.2%）の肝機能障害を有していた。データセット内で、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）のパフォーマンスステータスが0又は1であった被験者はそれぞれ32%及び67%であり、ECOGパフォーマンスステータスが2であった被験者は1.0%のみであった。ベースライン時の最大腫瘍病変径の中央値の合計は84 mm（範囲：10～758 mm）であった。試験中（ベースライン評価を含む）、常にADAが陽性であった被験者数は39例であった。

3.2.2 母集団薬物動態モデルの開発

1次消失を伴う2-コンパートメントモデルにより、タルラタマブの濃度時間推移を十分に記述することが可能であった。構造モデルは、クリアランス（CL）、中心コンパートメントの分布容積（V_c）、コンパートメント間のCL（Q）、末梢コンパートメントの分布容積（V_p）に関してパラメータ化した。個体間変動及び残差変動パラメータは、指数誤差モデルを用いて推定した。上述のベースモデルを用いて、タルラタマブのPKパラメータに対する共変量の影響を評価した。選択した共変量には、人口統計学的因子（年齢、体重、性別、人種、民族）、臓器障害（正常、軽度、中等度の腎機能及び肝機能）、ベースライン血清アルブミン、疾患の状態（ECOG及びベースライン時の腫瘍病変径の合計）、前治療数、ADAの陽性状態を含めた。共変量の選択には、変数増加法及び変数減少法を用いた。モデル構築の詳細については、157688解析報告書（モジュール5.3.3.5）に記載されている。

3.2.3 主な結果

タルラタマブの母集団PKパラメータの推定値を表 7に示す。73 kgの典型的な白人の場合、定常状態でのタルラタマブのCL、V_c、V_p及び分布容積は、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CL及びV_cの個体間変動はそれぞれ43.7%及び38.7%であった。

最終モデルに基づき、Day 1に1 mg、Day 8、Day 15に10 mg、以後はQ2Wである推奨臨床レジメンで投与したとき、予測されたCycle 1の平均濃度（C_{avg}）、最高血清中濃度（C_{max}）及び最終日Day 28のトラフ血清中濃度（C_{trough}）の中央値（5、95パーセンタイル）は、それぞれ0.85 µg/mL（0.39、1.18）、3.54 µg/mL（1.79、5.40）及び0.535 µg/mL（0.16、0.89）であった。これらの曝露量は、モデルによって予測された定常状態での値と同様であった。

年齢、性別、民族、血清アルブミン、前治療ライン数、ベースラインの腫瘍量若しくはECOGステータス、腎機能若しくは肝機能を含む主要な人口統計学的変数は、タルラタマブのPKに影響を及ぼさなかった。体重及びADA陽性状態はタルラタマブのCLと関連しており、体重及び人種はV_cと関連することが明らかとなった。母集団PK解析で同定された共変量が、推奨臨床レジメンである10 mg Q2Wでタルラタマブを投与したときのCycle 1における曝露量（C_{avg}、C_{max}及びC_{trough}）に及ぼす影響を予測した結果を図 3に示す。同定された共変量に起因するタルラタマブ曝露量の推定値の差における臨床的意義については、3.3項に要約する。

表 7　タルラタマブの最終母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

	Final Model	
Parameter Description (unit)	**Population Mean**	**%RSE**
Clearance (L/day); CL	0.649	2.61
Volume of distribution of central compartment (L); V_c	3.44	2.72
Volume of distribution of peripheral compartment (L); V_p	5.06	6.56
Intercompartmental clearance between central and peripheral compartments (L/day); Q	1.11	10.7
Covariate Effects		
Effect of body weight on CL (proportional change per kg)	0.00998	12.6
Effect of Binding ADA on CL (proportional change; time-varying)	0.215	51.4
Effect of body weight on V_c (proportional change per kg)	0.00810	16.3
Effect of Asian race on V_c (proportional change)	-0.146	24.8
Inter Individual Variability (IIV)**		
IIV on CL	0.437	8.50
IIV on V_c	0.387	7.63
Correlation between CL- V_c	0.535	11.4
Residual Error**		
Exponential residual variability	0.575	4.94

ADA = antidrug antibody (or antitarlatamab antibody); CL = clearance; IIV = inter-individual variability; Q = intercompartmental clearance; RSE = relative standard error; V_c = volume of distribution of central compartment; V_p = volume of distribution of peripheral compartment

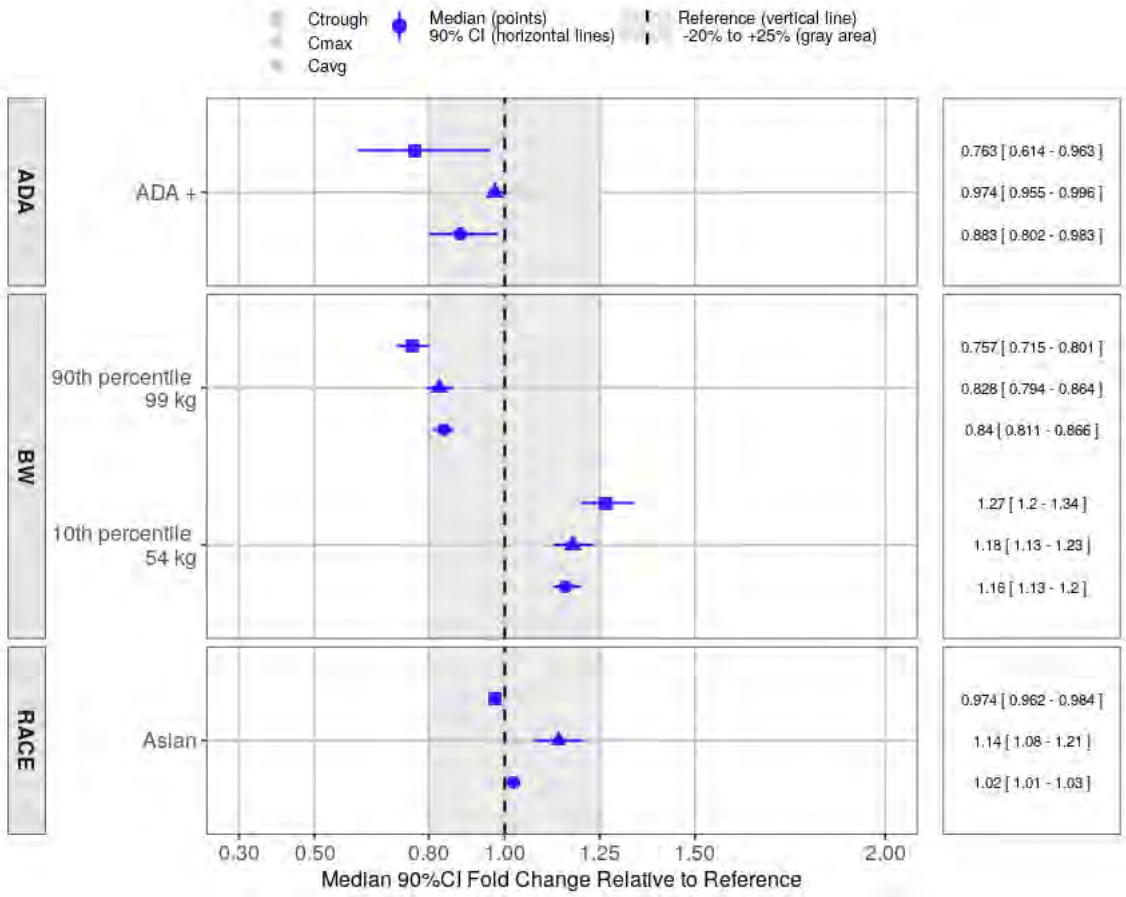
** IIV and residual error are presented in standard deviation/correlation format. The relative standard errors for each parameter are reported on the approximate standard deviation scale (SE/variance estimate)/2.

*** Covariate effects are with respect to the following reference covariates: White/Caucasian race, absence of ADA, 73 kg baseline body weight.

Race was assessed as a categorical covariate (Asian, White, Black, Other). Black race and Other race are retained in the model but not shown above; the effect of Black race on V1 (-0.0328, 211.1% RSE) is not significant due to small sample size; the effect of Other race on V1 (0.465, 37.3% RSE) is not interpretable as Other race includes subjects who did not report themselves as American Indian or Alaska Native, Asian, Black or African American, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, or White, and subjects who declined to provide the information, and subjects whose race information was not available or unknown.

Source: Tables 1 and 7 of Report 157688 (Population PK Report)

図 3　推奨臨床レジメンでタルラタマブを投与した後のタルラタマブの曝露量（C_{max}、C_{trough}及びC_{avg}濃度）に及ぼす統計的に有意な共変量の影響



ADA = antidrug antibody (or antitarlatamab antibody); BW = body weight; C_{avg} = average concentration; C_{ma} = maximum concentration; C_{trough} = trough concentration; IIV = inter-individual variability; Q2W = every 2 weeks

* The simulation was performed with the estimates of the final model using RxODE package in R. The parameters comprising 1 000 samples were generated from normal distributions with the respective estimated parameters and standard errors. IIV was not considered in the simulation.

* Tarlatamab exposure metrics are defined as follows: C_{avg} is defined as Cycle 1 C_{avg} (average concentration over the first cycle), C_{max} (maximum concentration over the first cycle), C_{trough} (trough concentration at the end of first cycle)

* The impacts of covariate on C_{avg}, C_{max}, and C_{trough} were shown as % (model-predicted C_{avg}, C_{max}, and C_{trough}) relative to the model-predicted C_{avg}, C_{max} and C_{trough} in the reference subject. The solid horizontal lines represent the 90% CI of the covariate effect. The dashed vertical line represents the reference and shaded gray region represents 80%/125% of the reference.

* The reference subject is defined as a white subject receiving tarlatamab 1 mg on D1, 10 mg on D8, D15, and Q2W thereafter with the following covariates: race: White/Caucasian; ADA: negative; BW: 73 kg

Race was assessed as a categorical covariate (Asian, White, Black, Other). Black race and Other race are retained in the model but not shown above; the effect of Black race on exposure is not significant due to small sample size; the effect of Other race on exposure is not interpretable.

Source: Figure 1 of Report 157688 (Population PK Report)

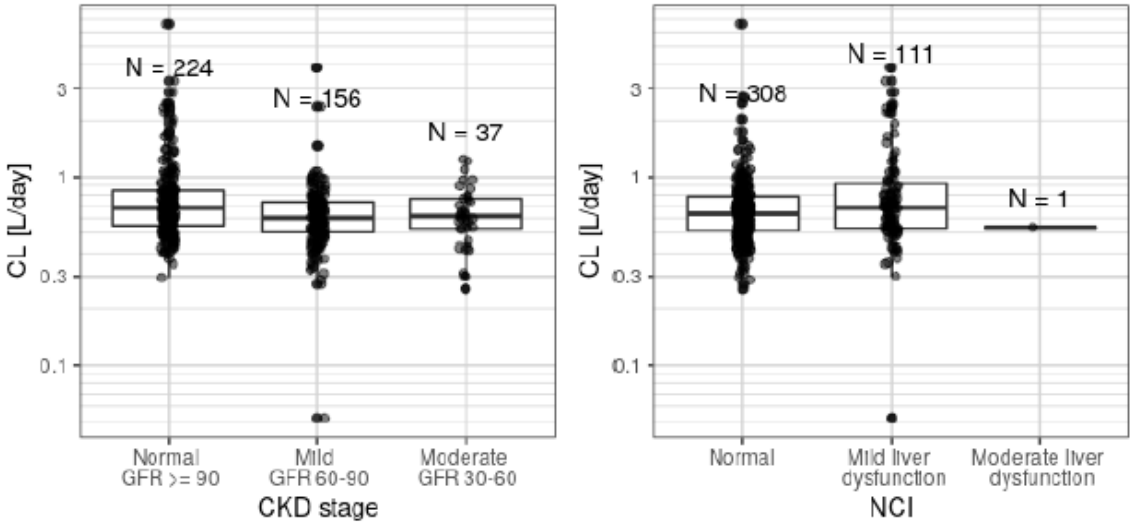
3.3　タルラタマブの薬物動態に及ぼす患者特異的共変量の影響

3.3.1　腎及び肝機能障害

他のタンパク製剤と同様、タルラタマブは分子サイズが大きく（約105 kDa）、異化経路を経て小さなペプチド及びアミノ酸に分解されると予想される。タルラタマブは肝薬物代謝酵素で代謝されることはなく、腎糸球体濾過及び排泄されることもないと予想される。

試験間の母集団PK解析に基づき、軽度又は中等度の肝機能障害（米国国立がん研究所の基準に基づく）及び軽度又は中等度の腎機能障害（eGFRに基づく）とタルラタマブのCLとの間に関連は認められなかった（図 4）。

図 4　CLに及ぼす腎及び肝機能の影響



CL, clearance; NCI, National Cancer Institute.
N = 3 subjects with missing chronic kidney disease stage (CKD) stage not shown
Source: Figure 10 of Report 157688 (Population PK Report)

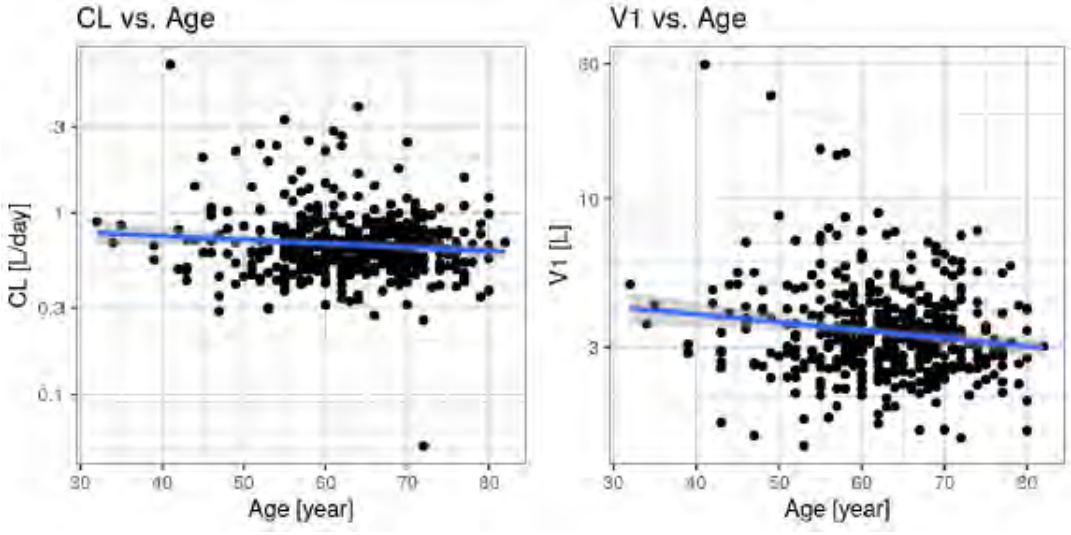
3.3.2　人種

体重差を考慮した結果、人種（白人70%、アジア人24%、黒人1.9%、その他4.3%）はタルラタマブのCLに影響を及ぼさなかった。人種はアジア人被験者においてV_cの低値と関連していたが、タルラタマブの曝露量に対する臨床的に意義のある影響は認められなかった（図 3）。また、日本、韓国／台湾及びアジア人全体のいずれの曝露量も白人の曝露量の範囲内であった（図 20及び表 14）。

3.3.3　年齢及び性別

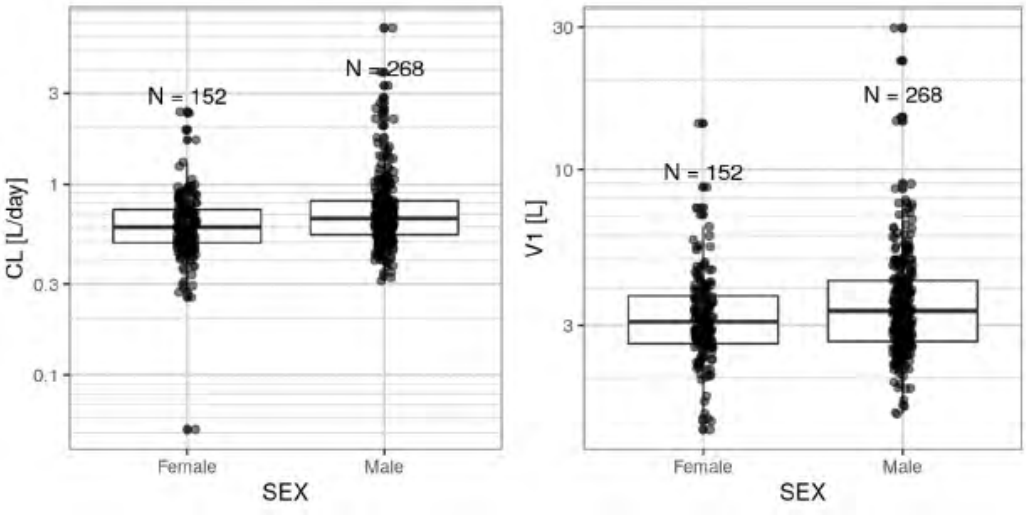
母集団PK解析の結果、タルラタマブのPKパラメータに対する影響は、年齢（範囲：32～82歳）又は性別（64%が男性）のいずれにおいても認められなかった［図5及び6、157688解析報告書（モジュール5.3.3.5 8.2.2.1項）］。

図 5　CL及びV1に及ぼす年齢の影響



CL, Clearance; V1, volume of distribution of central compartment (i.e., V_c).
Source: Figure 6 of Report 157688 (Population PK Report)

図 6　CL及びV1に及ぼす性別の影響



CL, Clearance; V1, volume of distribution of central compartment (i.e., V_c).
Source: Figure 8 of Report 157688 (Population PK Report)

3.3.4　体重

推奨臨床レジメンでは、体重99 kgの被験者（観察データの90パーセンタイルに相当）は、体重の中央値73 kgの被験者と比較して、C_{trough}が約24%減少し、C_{avg}が約16%減少すると推定される。また、体重54 kgの被験者（観察データの10パーセンタイルに相当）は、体重の中央値73 kgの被験者と比較して、C_{trough}が約26%増加し、C_{avg}が約16%増加すると推定される（図 3）。しかしながら、低体重及び高体重に分類された被験者で確認された客観的奏効率（ORR）又は病勢コントロール率（DCR）のサブグループ解析で示されたように、この曝露量の差は臨床的に意義のあるものではないと考えられる（157687解析報告書 図15及び16［モジュール5.3.4.2］）。

3.3.5 ベースラインの疾病負荷

母集団PK解析の結果、タルラタマブのPKパラメータに対するベースラインの疾病負荷（ベースラインの病変径の合計の範囲［10～758］又はECOGスコア）の影響は認められなかった。

3.3.6 抗薬物抗体

323試験及び491試験で推奨臨床レジメンである10 mg Q2W投与を受けた全被験者の併合データを解析した結果、149例中7例（4.7%）に抗タルラタマブ結合抗体が発現していた。これらの7例のうち、3例は一過性のADA反応であった。Nab分析を用いた491試験では、10 mgの目標用量を投与された被験者は、試験治療下でNAbを発現していなかった。11例には既存のADAが発現していた（4.1項）。

タルラタマブの血清中トラフ濃度の被験者間の要約統計量及び2試験のタルラタマブデータの母集団PK解析を実施して、タルラタマブの曝露量に及ぼす潜在的な免疫原性の影響を評価した。

被験者間の比較により、タルラタマブの平均トラフ濃度は、試験中いずれの時点でもADA陽性被験者とADA陰性被験者との間で同程度であった（4項及び免疫原性に関する併合概要［モジュール5.3.5.3-2］を参照）。

母集団PK解析の結果、結合ADAの有無はタルラタマブのCLに対する有意な共変量として同定された。試験中のいずれかの時点で結合ADA陽性であった患者は、CLが約21%高く、C_{trough}が平均で約24%低いと推定された（図 3）。しかし、323試験及び491試験におけるADA陽性被験者及びADA陰性被験者のサブグループ解析では、曝露量に及ぼすADAの影響は有効性評価項目に影響しなかった（157687解析報告書 図15及び16［モジュール5.3.4.2］、323試験治験総括報告書［モジュール5.3.5.2-1 11.3.3項］、491試験治験総括報告書［モジュール5.3.5.2-2. 11.3.3項］、並びに免疫原性に関する併合概要［モジュール5.3.5.3-2］）。

3.3.7 タルラタマブの薬物動態学的特性の要約

治療歴のある進行SCLC患者にタルラタマブを反復投与後：

- 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。
- タルラタマブの曝露量は、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、おおむね用量比例的に増加した。
- 推奨臨床レジメンとして、Day 1に1 mg、Day 8、Day 15に10 mg、以後はQ2Wでタルラタマブを投与後、血清中タルラタマブ濃度はCycle 2開始時までにおおむね定常状態に到達した。第I相及び第II相試験の併合データに基づき、定常状態でのタルラタマブのC_{trough}の幾何平均値（Cycle 2 Day 15の投与前）は0.44 µg/mL、定常状態でのタルラタマブの最高血清中濃度（Cycle 2 Day 15の投与終了時）は4.3 µg/mLであった。時間依存的な動態は認められなかった。
- 母集団PK解析の結果：

- 73 kgの典型的な白人の場合、定常状態でのタルラタマブのCL、V_c、V_p及び分布容積（V_c + V_p）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CL及びV_cの個体間変動はそれぞれ43.7%及び38.7%であった。
- 他のタンパク製剤と同様、体重はタルラタマブのCLと関連しており、体重の増加に伴いCLが増加した。しかしながら、推奨臨床レジメンとして、Day 1に1 mg、Day 8及びDay 15に10 mg、以後はQ2Wでタルラタマブを投与したとき、体重は確定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味のある影響を及ぼさなかった（157687解析報告書［曝露量-反応解析報告書］図15及び16［モジュール5.3.4.2］）。
- 結合ADAの有無はタルラタマブのCLに対する有意な共変量として同定された。試験中のいずれかの時点で結合ADAが陽性であった患者のCLは高値であると推定された。全体的に、491試験におけるADA陽性被験者及びADA陰性被験者のサブグループ解析では、有効性評価項目に関して、曝露量に及ぼすADAの影響は臨床的に意味のあるものではなかった（491試験治験総括報告書［モジュール5.3.5.2-2 11.3.1項］及び免疫原性に関する併合概要［モジュール5.3.5.3-2］）。
- 人種とV_cとの関連が認められたものの、曝露量に及ぼす人種の影響はごくわずかであった。

年齢、性別、民族、血清アルブミン、前治療ライン数、ベースラインの疾病負荷若しくはECOGステータス、腎機能若しくは肝機能等の他の因子は、タルラタマブのPKに対して有意な影響を及ぼさなかった。

3.4 タルラタマブの用量選択

プラチナ製剤ベースの化学療法施行中又は施行後に疾患進行した進行SCLC成人患者に対して推奨されるタルラタマブの用法・用量は、Day 1に1 mg、Day 8及びDay 15に10 mg、以後は10 mg Q2Wであり、いずれも1時間静脈内投与である。

3.4.1 20200491試験のPart 1で評価されたQ2W投与レジメンとして投与される10 mg及び100 mgの用量選択

323試験の用量探索及び用量拡大Partから得られた曝露量-反応データから、491試験でさらに評価する用量として、10 mg及び100 mg Q2Wを選択した。有効性に関する曝露量-反応解析では、Cycle 1におけるC_{avg}推定値と主要な有効性変数（ベースラインからの個々の腫瘍サイズの変化、確定又は未確定のORR及びDCR）との関連を検討し、491試験でさらに評価する用量を決定した。

323試験から得られたデータを用いて、すべての主要な有効性変数について有意な曝露量-反応関係を構築した。これらの解析から、低用量（3 mg又は1 mg）を目標用量としてQ2Wで投与したときと比較して、10 mg Q2W投与による曝露量は高値であった。また、10 mg Q2W投与レジメンと比較して、100 mg Q2W投与時の曝露量に伴うDCRの数値的ベネフィットが示されたことから、491試験で評価する用量として（10 mgに加えて）100 mgを選択した。

重要なこととして、安全性及び忍容性の観点では、実施中の323試験において、Q2Wとして投与された0.003～100 mg（又は2つの用量レベルの選択後に評価された200mg Q3W）の用量範囲内では、最大耐用量に到達しなかったことが挙げられる。要約すると、タルラタマブの全体的に管理可能な安全性及び忍容性プロファイルに加え、これらの解析により、491試験のPart 1でさらに評価する目標用量として10 mg及び100 mg Q2Wが支持された。

3.4.2 20200491試験における事前に規定した中間解析での10 mg Q2W投与レジメンの選択

491試験で事前に規定した中間解析の結果、491試験のPart 1で評価された2つの目標用量のうち、Part 2でさらに評価する用量として、10 mg Q2Wレジメンを選択した。

491試験のPart 1は、タルラタマブの10 mg及び100 mg用量の安全性及び有効性を評価するためにデザインされた。各群30例が組み入れられ、タルラタマブを1回以上投与され、投与後の最初のスキャン後に客観的奏効を評価した後（又は、最長13週間の追跡調査を実施した後）、事前に規定した中間解析を実施し、2つの用量のうち1つをPart 2でさらに評価するために選択した。

中間解析から得られた有効性及び安全性の結果（モジュール2.7.3 4項）に加えて、用量-反応データと同様に、曝露量-反応解析の結果、10 mg目標用量レジメンによる曝露により、100 mg用量と比較して忍容性の改善が認められた一方で、100 mg用量と同様の有効性が認められた。

これらの解析は、データに対して盲検化されていないAmgen社の独立した専門家からなる別の指定チームにより実施された。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、用量設定根拠文書（第II相推奨用量の根拠［モジュール5.3.5.4-6］）に記載されている。

10 mg Q2W投与レジメンの選択を確認するため、これらの曝露量-反応解析は、323試験及び491試験の併合データ（データカットオフ日：それぞれ20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日及び2023年6月27日）を用いて更新された。これらの解析により、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限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。更新された解析結果を3.5項に示す。

3.5 申請用10 mg Q2W投与レジメンを支持する曝露量-反応解析

3.5.1 20160323試験と20200491試験の併合データを用いた有効性に関する曝露量-反応解析

323試験及び491試験の併合データを用いて、Cycle 1のC_{avg}と主要な有効性評価項目との関係を検討した。これらの解析により、申請用目標用量10 mg Q2W投与レジメンによる曝露がタルラタマブの有効性を最大化することが確認された。

解析では、タルラタマブの曝露量と、ORR（完全奏効 + 部分奏効）、DCR（完全奏効、部分奏効、安定からなる）、最良腫瘍縮小効果（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）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、奏効期間（DOR）等の主な有効性評価項目との関係を評価した。曝露量-反応関係に対する潜在的な共変量の影響も評価した。

曝露量-反応解析のデータセットは、単剤療法で1回以上タルラタマブの投与を受け、323試験及び491試験でPK評価用検体が1点以上採取された被験者で構成され、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（スナップショット日は20[redacted]年[redacted]月1[redacted]日）であった。491試験のPart 3（24時間モニタリングコホート）のデータは、当該コホートのデータがFIH試験及び第II相試験のデータカットオフ日に確定していなかったため、有効性の解析には含めなかった。詳細な結果は157687解析報告書）に記載されている。本項では主な結果の要約を示す。

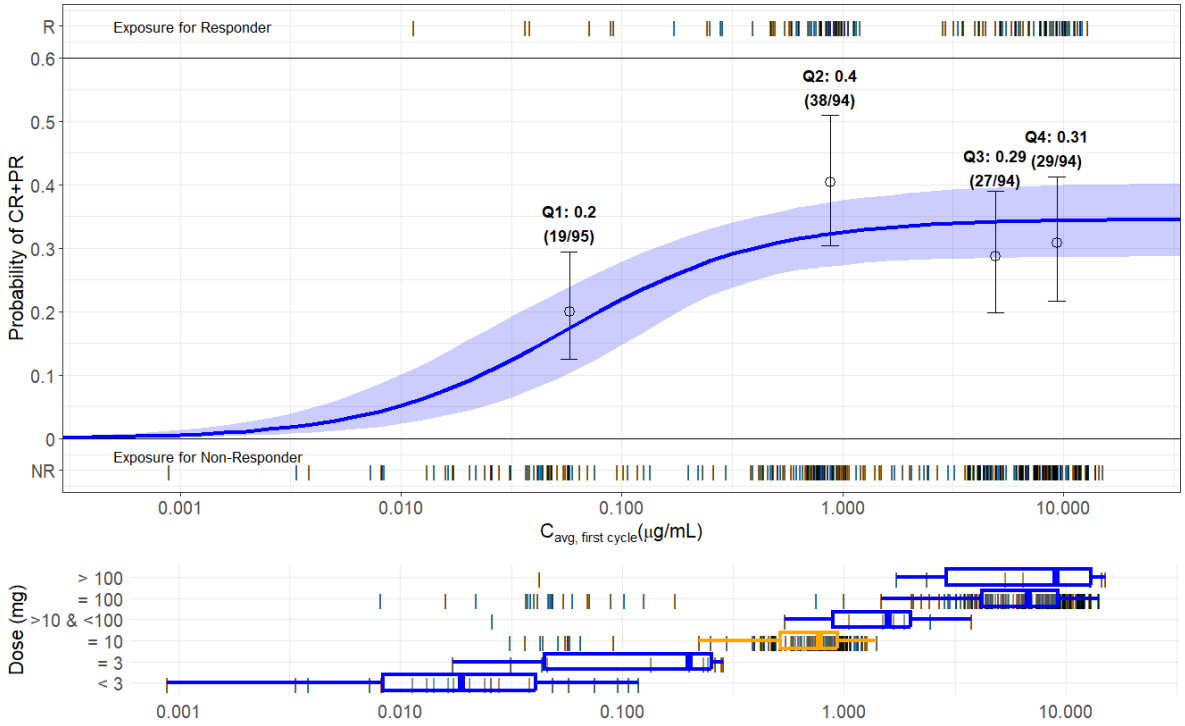
3.5.1.1 ORR及びDCRに関する曝露量-反応解析

ORR及びDCRの曝露量-反応関係を評価するために単変量回帰分析を行った。対数線形関係と比較して、最大効果（E_{max}）モデルが曝露量-反応データを最も良く記述した。E_{max}モデルに基づくタルラタマブの$C_{avg,\ first\ cycle}$に対するORR及びDCRの達成確率の実測値及びモデル予測値をそれぞれ図 7及び図 8に示す。

有効性の指標であるORR及びDCRについて有意な曝露量-反応関係が確認され、申請用10 mg Q2W投与レジメンと同程度の曝露量でプラトーに達した。解析の結果、タルラタマブの曝露量の増加に伴いORR及びDCRの達成確率は上昇し、曝露量の第2四分位（曝露量$C_{avg,\ first\ cycle}$の中央値 = 0.88 µg/mL）を超えると、それ以上の上昇は認められなかった。推奨臨床レジメン（Day 1に1 mg、Day 8及びDay 15に10 mg、以後はQ2W投与）でのタルラタマブの$C_{avg,\ first\ cycle}$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。

目標用量3、10及び100 mg Q2Wによる$C_{avg,\ first\ cycle}$中央値0.200、0.773及び6.77 µg/mLの曝露量-反応モデルに基づき、ORRの推定確率はそれぞれ26.7%、32.0%及び34.3%であり、DCRの推定確率はそれぞれ52.0%、60.8%及び64.5%であった。

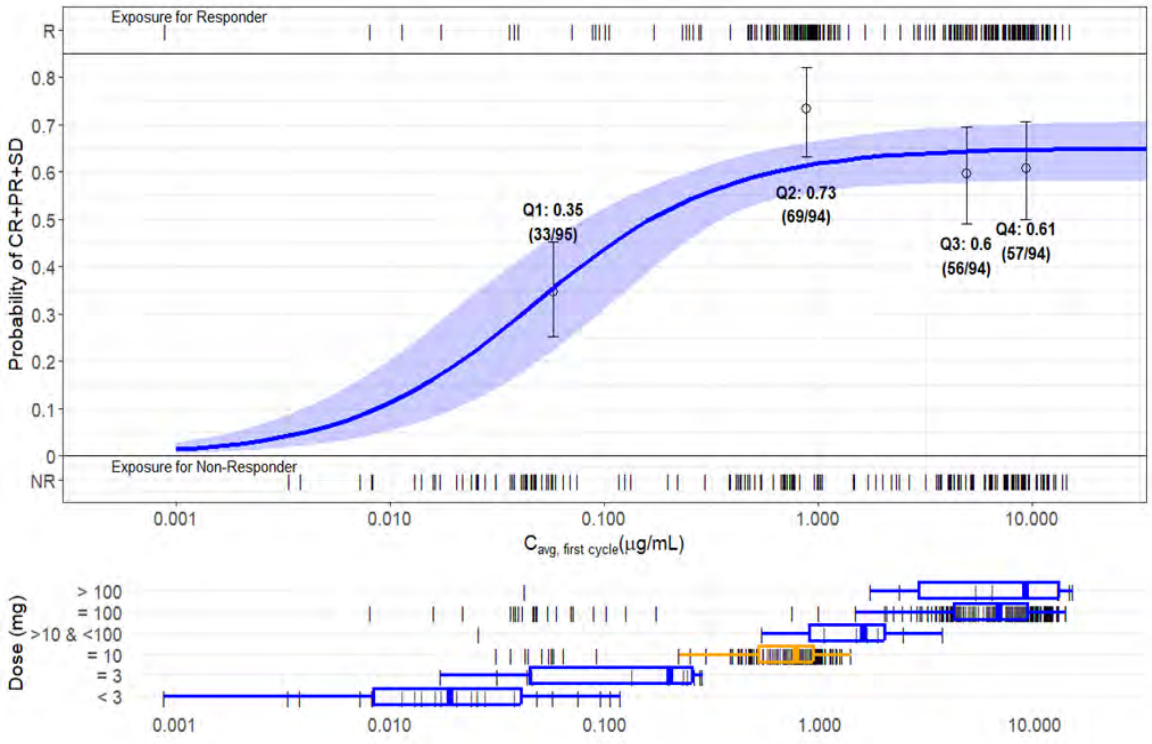
図 7　タルラタマブの$C_{avg,\ first\ cycle}$四分位数別のモデル予測ORR及び実測ORR



$C_{avg,\ first\ cycle}$ = model-estimated averaged concentration over the first cycle; ORR = objective response rate
In upper panel: vertical error bars and open circles represent 95% CI and observed mean probability of response, respectively, blue line and blue shaded area represent mean and 95% CI of the model-simulated probability of response, respectively, short vertical lines in the upper and lower band represent individuals' $C_{avg,\ first\ cycle}$; In lower panel: stratified by dose (mg), the hinges of horizontal boxplots represent inter-quartile range (IQR, meaning 25th to 75th percentiles) of $C_{avg,\ first\ cycle}$, the whiskers of horizontal boxplots represent the largest and smallest $C_{avg,\ first\ cycle}$, no more than 1.5*IQR from the right and left hinges, respectively.　The short vertical lines represent individuals' $C_{avg,\ first\ cycle}$.

Source:　Figure 8 of Report 157687 (Exposure-response Analysis Report)

図 8　タルラタマブの$C_{avg,\ first\ cycle}$四分位数別のモデル予測DCR及び実測DCR



$C_{avg,\ first\ cycle}$ = model-estimated averaged concentration over the first cycle; DCR = disease control rate

In upper panel: vertical error bars and open circles represent 95% CI and observed mean probability of response, respectively, blue line and blue shaded area represent mean and 95% CI of the model-simulated probability of response, respectively, short vertical lines in the upper and lower band represent individuals' $C_{avg,\ first\ cycle}$; In lower panel: stratified by dose (mg), the hinges of horizontal boxplots represent inter-quartile range (IQR, meaning 25th to 75th percentiles) of $C_{avg,\ first\ cycle}$, the whiskers of horizontal boxplots represent the largest and smallest $C_{avg,\ first\ cycle}$, no more than 1.5*IQR from the right and left hinges, respectively.　The short vertical lines represent individuals' $C_{avg,\ first\ cycle}$.

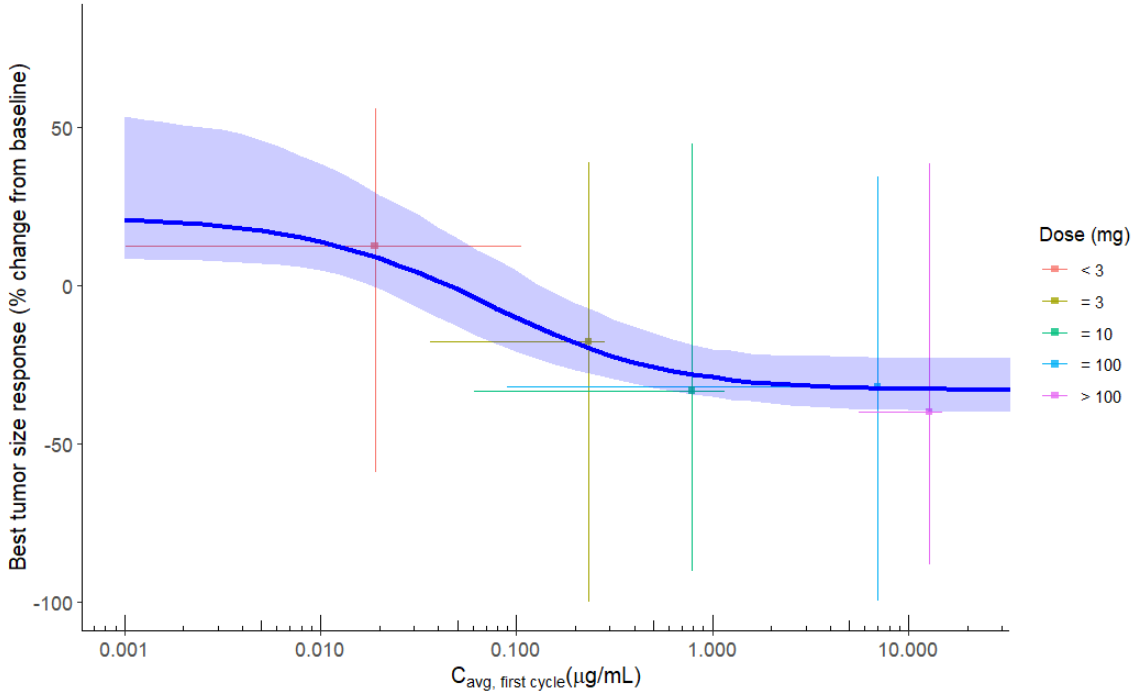
Source:　Figure 9 of Report 157687 (Exposure-response Analysis Report)

3.5.1.2　最良腫瘍縮小効果に関する曝露量-反応解析

対数線形効果モデル及び最大阻害（I_{max}）モデルを評価して、連続的有効性評価項目であるBTSRの曝露量-反応関係を特徴付けた。I_{max}モデルにより、対数線形モデルと比較してBTSRの曝露量-反応関係は十分に記述された。I_{max}回帰モデルに基づくBTSRの実測値及びモデル予測値の関係を図 9に示す。

BTSRについて有意な曝露量-反応関係が確認され、10 mg Q2W投与レジメンより高い用量における曝露量では、平均して腫瘍サイズのさらなる縮小化は認められなかった。

図 9　目標用量群別のモデルシミュレーションによるBTSR、BTSRの実測値の中央値（95% CI）及びタルラタマブの$C_{avg,\ first\ cycle}$中央値（95% CI）



$C_{avg,\ first\ cycle}$ = model-estimated averaged concentration over the first cycle; BTSR = best tumor size reduction (% change from baseline).

The color represents target dose groups.　Solid squares represent the median of BTSR (% change from baseline) and corresponding median of $C_{avg,\ first\ cycle}$ in < 3 mg, 3 mg, 10 mg, 100 mg, and > 100 mg target dose.　Vertical and horizontal lines represent 5th and 95th percentiles of the BTSR (% change from baseline) and $C_{avg,\ first\ cycle}$ in < 3 mg, 3 mg, 10 mg, 100 mg, and > 100 mg target dose, respectively.　Blue line and blue shaded area represent mean and 95% CI of the model simulated BTSR.

Source:　Figure 11 of Report 157687 (Exposure-response Analysis Report)

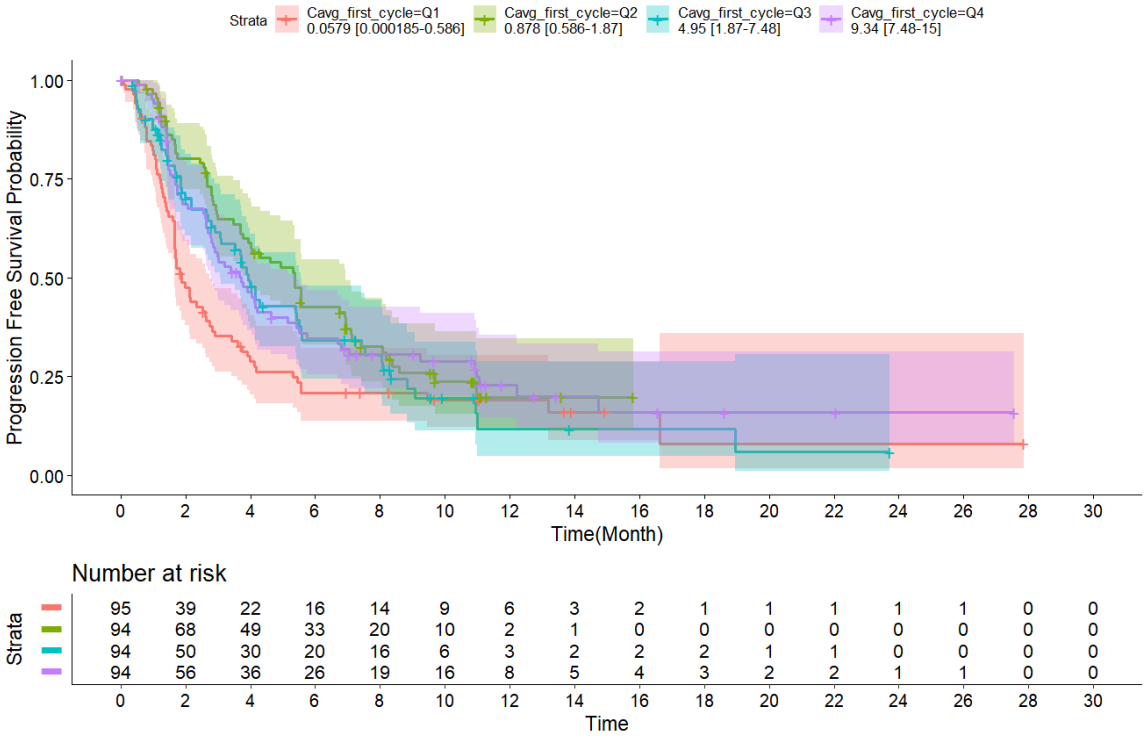
3.5.1.3　生存時間の有効性評価項目に関する曝露量-反応解析

PFS及びOSの指標についてはグラフ解析を行い、タルラタマブの$C_{avg,\ first\ cycle}$の四分位についてはKaplan-Meier推定値及び対応する両側95% CIを求めた。関係を定量化するため、Cox比例ハザードモデル又は省略Coxモデルを使用した。Kaplan-Meierグラフ解析の結果を図 10及び図 11に示す。

ORR及びDCRの結果と同様に、PFS及びOSについても、タルラタマブの$C_{avg,\ first\ cycle}$の中央値が高いほど有効性のベネフィットが認められ、曝露量の第2四分位を超えると、それ以上の有効性のベネフィットは認められなかった。

図 10　モデル予測によるPFSのKaplan-Meier曲線

$C_{avg,\ first\ cycle}$四分位

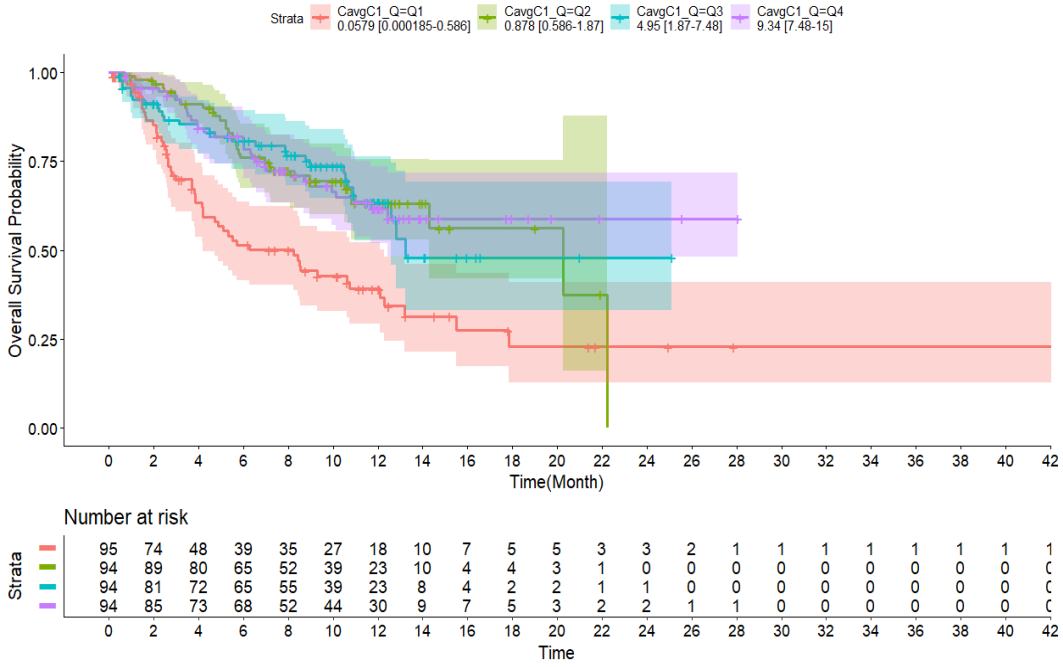


$C_{avg,\ first\ cycle}$ = model-estimated averaged concentration over the first cycle; PFS = progression-free survival

Source:　Figure 4 of Report 157687 (Exposure-response Analysis Report)

図 11　モデル予測により層別されたOSのKaplan-Meier曲線

$C_{avg,\ first\ cycle}$四分位



$C_{avg,\ first\ cycle}$ = model-estimated averaged concentration over the first cycle

Source: Figure 5 of Report 157687 (Exposure-response Analysis Report)

PFS及びOSについて単変量Cox回帰分析を行ったところ、Kaplan-Meier 曲線の結果と一致し、OS及びPFSの曝露量-反応関係は、タルラタマブの$C_{avg, first\ cycle}$と有意に関連していた。LN（$C_{avg, first\ cycle}$）が1単位増加すると、PFS及びOSイベントのハザードがそれぞれ約8%及び15%低下する。

DORについても同様の解析を行ったが、少数のデータセット（奏効例の部分集団）であったため、曝露量による傾向は明らかではなかった。

モデル予測された$C_{trough, first\ cycle}$及び$C_{max, first\ cycle}$を用いたすべての有効性指標に関する単変量曝露量-反応解析の結果は、$C_{avg, first\ cycle}$と比較して一貫した結果を示した（157687解析報告書）。

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、programmed cell death 1［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は、OSのハザードが高いことと有意に関連していた。

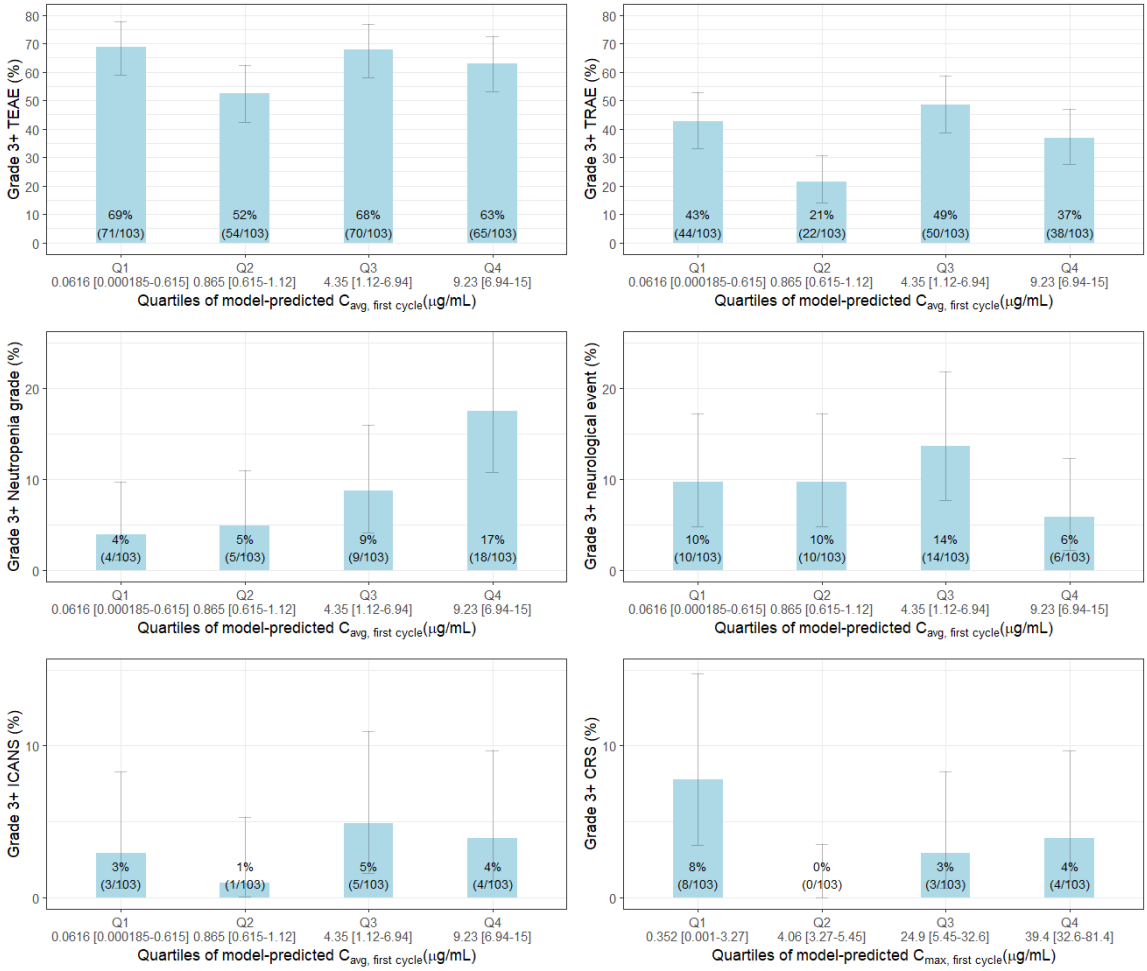
3.5.2 第I相20160323試験と第II相20200491試験の併合データを用いた安全性に関する曝露量-反応解析

3.5.2.1 主要な安全性指標に及ぼすタルラタマブ曝露量の影響

323試験及び491試験の併合データを用いて、全体的な試験治療下で発現した有害事象（本書では「有害事象」と表記する）、治験薬と関連のある有害事象及びCRS、好中球減少症、神経関連事象、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）等の選択した有害事象を含む安全性指標に関する曝露量-反応関係を評価した。

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好中球減少症、神経関連事象、ICANS等の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を、$C_{avg, first\ cycle}$四分位別に、$C_{max, first\ cycle}$の四分位に対するGrade 3以上のCRS事象を発現した被験者の割合を図 12に示す。

図 12　タルラタマブの曝露量を四分位別にしたときのGrade 3以上の安全性事象を発現した被験者の割合



TEAE = treatment-emergent adverse event; TRAE = treatment-related adverse event; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; CRS = cytokine release syndrome.

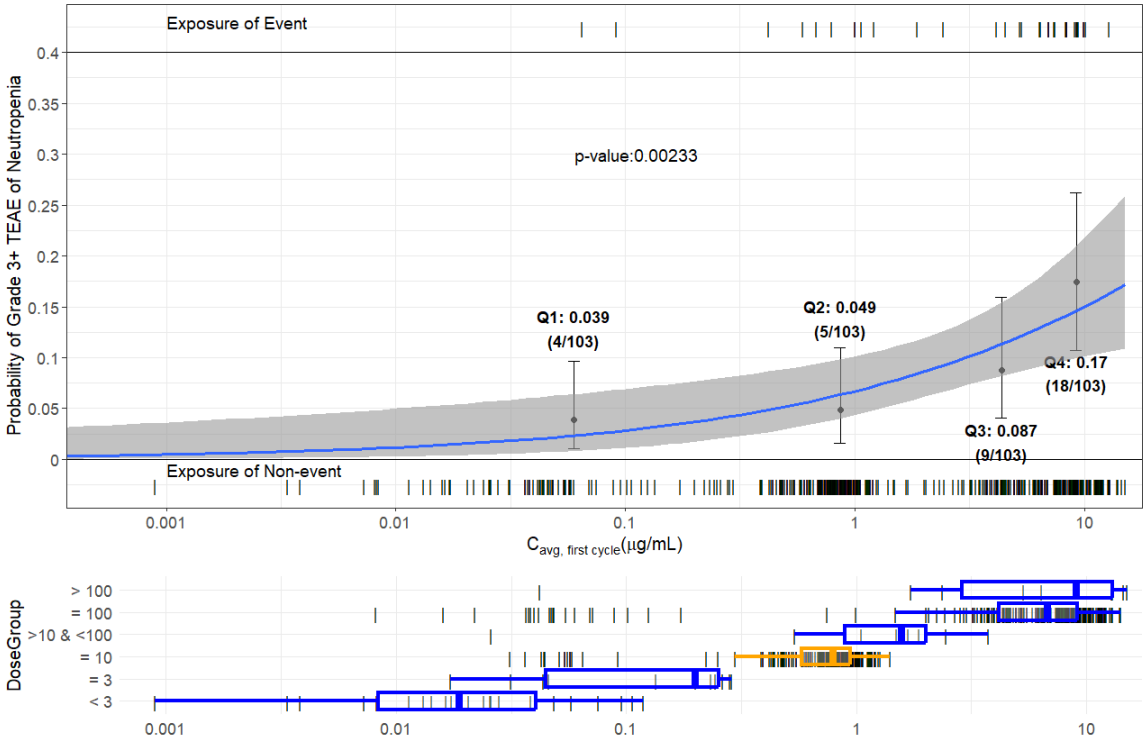
Q1, Q2, Q3, and Q4 represent the four quartiles of $C_{avg,\ first\ cycle}$ in plots of TEAE, TRAE, neutropenia, neurological event, and ICANS; Q1, Q2, Q3, and Q4 represent the four quartiles of $C_{max,\ first\ cycle}$ in the plot of CRS.　Blue bar and error bars represent mean and 95% CI of the safety events in Q1, Q2, Q3, and Q4, respectively.

Source:　Figure 12 of Report 157687 (Exposure-response Analysis Report)

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神経関連事象、ICANS又はGrade 3以上のCRS等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。Grade 3以上の好中球減少症を発現した被験者の割合については、曝露量-反応関係の可能性がある傾向が認められた。

単変量ロジスティック回帰分析を行い、安全性事象の曝露量-反応関係を評価した。$C_{avg,\ first\ cycle}$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関連を除き、注目すべき安全性事象に関する統計学的に有意な曝露量-反応関係は認められなかった。対数ロジスティック回帰モデルに基づき、タルラタマブの$C_{avg,\ first\ cycle}$に対するGrade 3以上の好中球減少症のモデル予測確率を図 13に示す。

図 13　タルラタマブの$C_{avg,\ first\ cycle}$に対するモデル予測によるGrade 3以上の好中球減少症の発現確率及び実測のGrade 3以上の好中球減少症事象



$C_{avg,\ first\ cycle}$ = model-estimated averaged concentration over the first cycle; Vertical error bars and open circles represent 95% CI and mean of probability of grade ≥ 3 neutropenia, respectively, blue line and shaded area represent mean and 95% CI of the model-simulated probability of grade ≥ 3 neutropenia, respectively, short vertical lines in the upper and lower band represent individuals' $C_{avg,\ first\ cycle}$.

Source:　Figure 13 of Report 157687 (Exposure-response Analysis Report)

グラフ解析の結果と同様に、タルラタマブの曝露量が高い被験者ほど、Grade 3以上の好中球減少症を発現する確率が高いと予測された。

モデル予測された$C_{trough,\ first\ cycle}$及び$C_{max,\ first\ cycle}$を用いた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単変量曝露量-反応解析の結果は、$C_{avg,\ first\ cycle}$と比較して一貫した結果を示した（157687解析報告書）。

Grade 3以上の好中球減少症を発現した被験者の割合の曝露量-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の合計、脳転移、肝転移）の影響を受けなかった。

3.5.2.2　QTcF間隔に及ぼすタルラタマブ曝露の影響

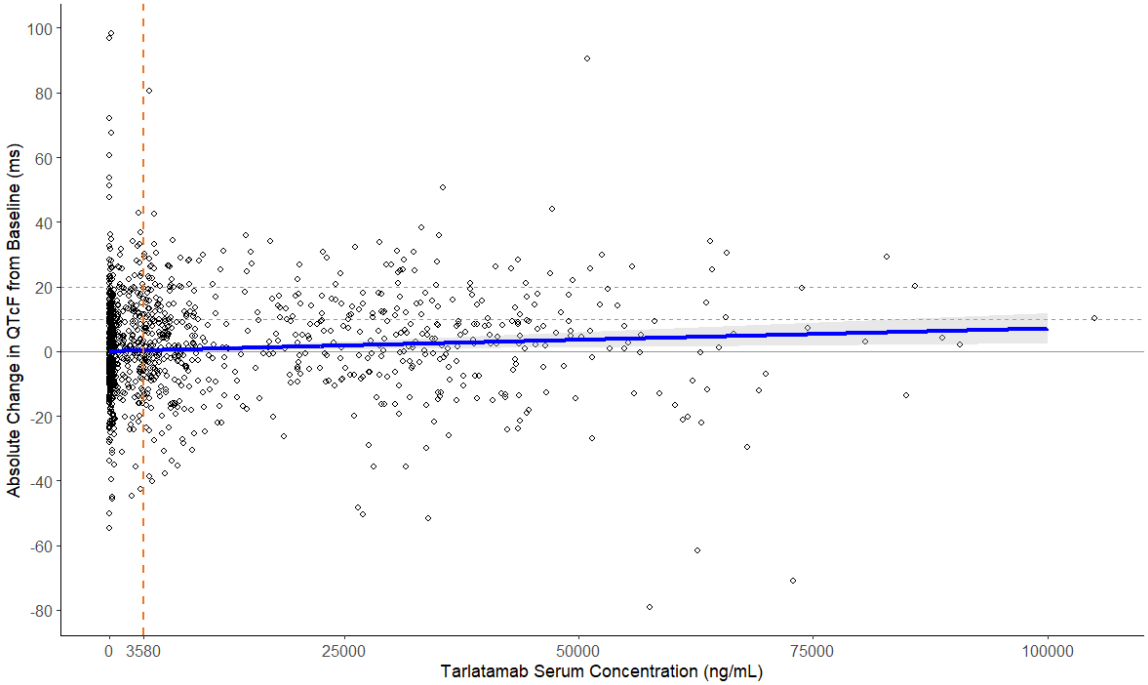
タルラタマブはタンパク製剤であり、ヒトのether-a-go-go関連遺伝子チャネル機能を直接阻害することはないと考えられる。323試験では、スクリーニング時、Cycle 1のDay 1、Day 4、Day 8、Day 15、Cycle 2のDay 1、Day 8、Day 15、Cycle 3のDay 1、Day 8及び／又はDay 15、Cycle 4のDay 1、Day 4、Day 8及び／又はCycle 4のDay 15の投与前及び投与後に、個人の投与スケジュールに従って3回測定心電図（ECG）のデータを収集した。491試験では、Part 1で本治験に最初に組み入れられた約50例（用量あたり約25例）を対象に、Cycle 1 Day 1の投与前、Cycle 2 Day 1及びDay 15の投与後

に、3回ECG測定データを収集した。ECGモニタリング及び評価結果の記述的要約は、モジュール2.7.4 4.2項に記載されている。

時間を一致させたPK/QTcF解析データセットは、Day 1に時間を一致させたPK及び3回QTcF測定、並びに投与前のベースラインQTcF測定を行った231例で構成されていた。

タルラタマブの曝露量とQTcFのベースラインからの変化量（ΔQTcF）との関係は、切片と傾きに個体間変動を考慮した線形混合効果モデルが最も良く記述した。モデルによって予測されたタルラタマブ血清中濃度及び関連する平均ΔQTcF（90% CI）のプロットを用いて、図 14に示すように濃度-反応関係を評価した。

図 14　血清中タルラタマブ濃度とQTcFのベースラインからの変化量との関係



QTcF = Fridericia's heart-rate corrected QT interval; Open squares represent individual tarlatamab serum concentration and QTcF change from baseline. Blue line and shaded area are model-predicted QTcF and 90% prediction bands over the tarlatamab serum concentration range. Vertical orange dashed line indicates model-estimated tarlatamab steady state C_{max} of 3580 ng/mL following 10 mg Q2W regimen.　Horizontal dashed lines represent 10 and 20 QTcF change from baseline.

Source:　Figure 14 of Report 157687 (Exposure-response Analysis Report)

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、推奨臨床レジメンである10 mg Q2Wでタルラタマブを投与後の定常状態でのC_{max}のモデル予測値（3580 ng/mL）におけるQTcFの平均変化量の予測値は+0.252 msec（90% CI：0.0851, 0.418）であった。

3.5.3　曝露量-反応解析の要約

323試験（目標用量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-反応データから、491試験でさらに評価した2つの目標用量10 mg及び100 mg Q2Wの選択が支持された。

323試験及び491試験の併合データを用いた併合解析では以下のことが示された。

- ORR、DCR、BTSR、PFS、OS等の主要な有効性指標について、有意な曝露量-反応関係が認められた。
- 推奨用臨床レジメンである10 mg Q2W投与時の曝露量においてほぼ最大限の有効性が認められた。
- 目標低用量における曝露量では有効性は低いと推定される。
- 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、神経関連事象、ICANS及びCRSのGrade 3以上の注目すべき有害事象について、曝露量-反応関係における明らかな傾向は認められなかった。
- タルラタマブの曝露量の増加に伴い、Grade 3以上の好中球減少症を発現する被験者の割合が高くなる緩やかな傾向が認められた。
- 推奨臨床レジメンである10 mg Q2W投与において、QTc間隔に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

以上より、曝露量-反応解析の結果、推奨投与レジメンである10 mg Q2Wにおいて、対象患者集団における有効性はほぼ最大値を示し、好中球減少症への影響は限定的であり、良好なベネフィット・リスク・プロファイルを示すことが示唆された。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味のある影響を与えず、それらの共変量を考慮した用量調節は不要であると考えられる。

4. 特別な試験

4.1 免疫原性

免疫原性評価では、バリデーションしたECLを用いるブリッジング免疫測定法により血液検体を分析し、抗タルラタマブ抗体の有無を確認した。491試験では、結合抗体が陽性であることが確認された検体については、細胞を用いる生物学的分析法を用いてタルラタマブに対する中和活性を測定した。詳細については、モジュール2.7.1 1.3.2項に記載している。

治療歴のある進行SCLC患者を対象とした単剤療法において、推奨投与レジメンである10 mg Q2Wでタルラタマブを投与したとき、試験治療下でのADA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、491全被験者の併合データを解析した結果、149例中7例（4.7%）に抗タルラタマブ結合抗体が発現していた。これらの7例のうち、3例は一過性の発現であった。323試験及び491試験において、試験治療下でADAを発現した日本人被験者は認められなかった。NAb分析を実施した491試験では、10 mgの目標用量を投与された被験者のうち、NAbを発現した被験者は認められなかった。日本人2例を含む11例には既存のADAが発現していた。

個々の試験における試験治療下でのADA発現率の結果は、323試験治験総括報告書 表11-3（モジュール5.3.5.2-1）及び491試験治験総括報告書 表11-3（モジュール5.3.5.2-2）に記載されている。試験間解析から得られた免疫原性の全結果については、免疫原性に関する併合概要（モジュール5.3.5.3-2）を参照のこと。

4.1.1 タルラタマブの薬物動態に及ぼす抗薬物抗体の影響

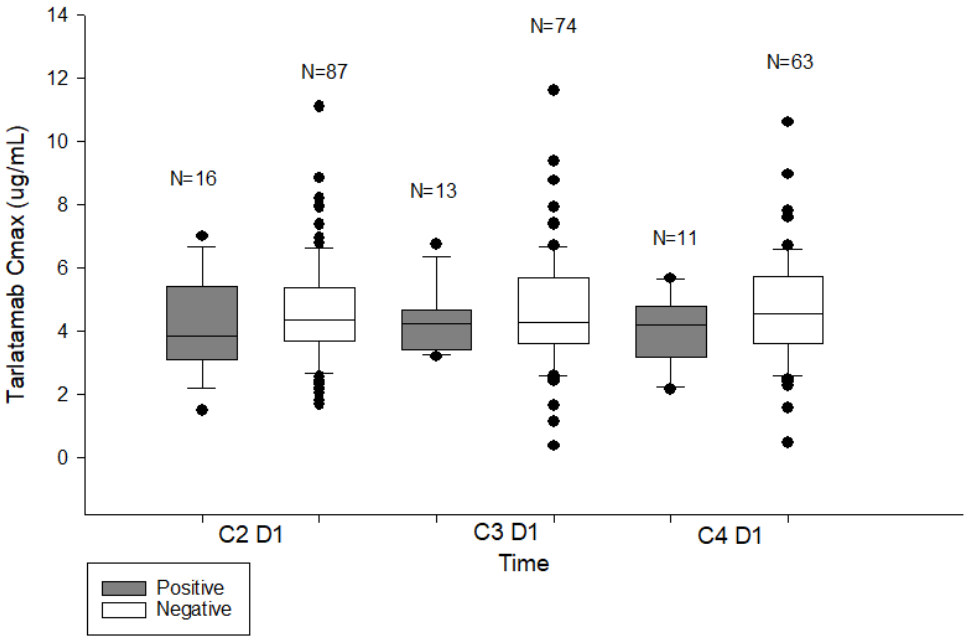
タルラタマブのPKに及ぼすADAの影響を以下の2つの方法で評価した。

- ADAの発現の有無とタルラタマブの最高血清中濃度及び血清中トラフ濃度との経時的な関係
- タルラタマブのCL及び曝露量に及ぼすADAの影響を定量的に評価するための母集団PK解析

4.1.1.1 被験者間比較

血清中タルラタマブ濃度データ及び免疫原性データの両方が入手可能であった来院時点ごとに、ADAの発現の有無（陽性又は陰性）と血清中タルラタマブ濃度との関係を評価した。すなわち、323試験及び491試験においてタルラタマブを推奨臨床レジメンである10 mg Q2Wで投与したときに得られたデータを用いて、タルラタマブの最高血清中濃度及び血清中トラフ濃度を、ADAの発現の状態（陽性又は陰性）ごと、及び来院ごとに図 15、図 16及び表 8に示す。タルラタマブの最高血清中濃度又は血清中トラフ濃度の中心値及び分布は、ADA陽性の被験者とADA陰性の被験者との間で経時的に同様であった。これらの結果は、323試験及び491試験の各試験で認められた結果と一致している。

図 15　10 mg Q2W投与レジメン後のADAの発現状態ごとの最高血清中タルラタマブ濃度の分布
（20160323試験及び20200491試験の併合データ）



ADA = antidrug antibody (or antitarlatamab antibody), C = Cycle, D = Day

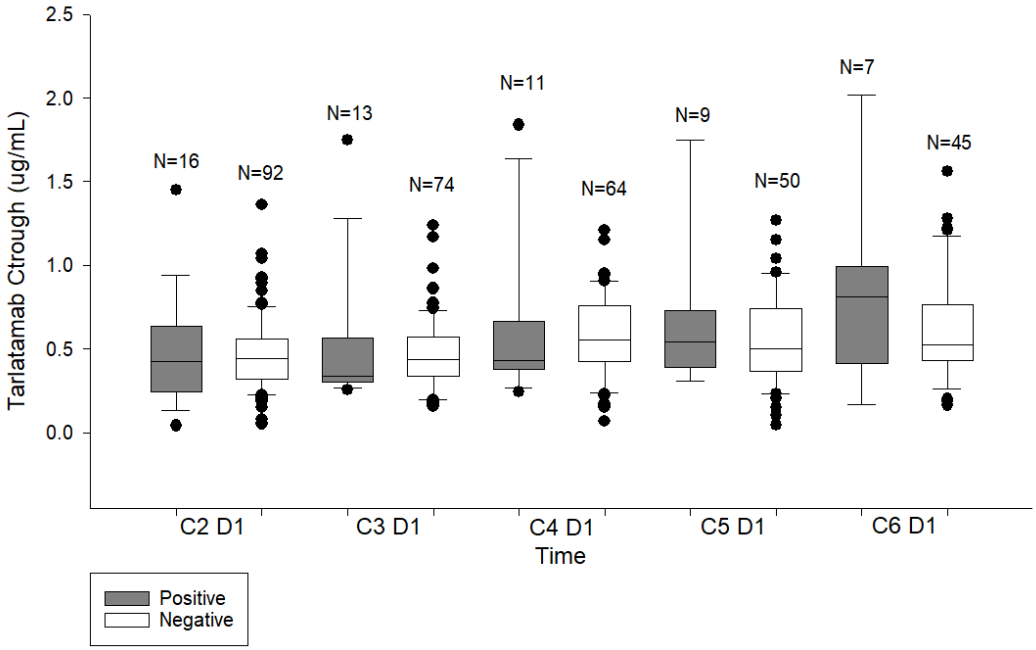
Box plots summarize tarlatamab peak serum concentrations (C_{max}) for subjects who were antitarlatamab antibody positive (gray) or negative (white).

Number of subjects with positive ADA status anytime during the study were included in these analyses.

These values were pooled from subjects receiving the 10 mg Q2W regimen of tarlatamab in Study 20160323 (cohorts 8 and 32) and Study 20200491.

Source:　Section 11.3.2 of Study 20160323; Section 11.3.2 of Study 20200491

図 16　10 mg Q2W投与レジメン後のADAの発現状態ごとのタルラタマブの血清中トラフ濃度の分布（20160323試験及び20200491試験の併合データ）



ADA = antidrug antibody (or antitarlatamab antibody), C = Cycle, D = Day

Box plots summarize tarlatamab trough serum concentrations for subjects who were antitarlatamab antibody positive (gray) or negative (white).

Number of subjects with positive ADA status anytime during the study were included in these analyses.

These values were pooled from subjects receiving the 10 mg Q2W regimen of tarlatamab in Study 20160323 (cohorts 8 and 32) and Study 20200491.

Source:　Section 11.3.2 of Study 20160323; Section 11.3.2 of Study 20200491

表 8　10 mg Q2W投与レジメン後のADAの発現の状態ごとのタルラタマブの血清中トラフ濃度（20160323試験及び20200491試験の併合データ）

	Geometric Mean (CV%) [N]									
	C2D1		C3D1		C4D1		C5D1		C6D1	
	ADA Positive	ADA Negative	ADA Positive	ADA Negative	ADA Positive	ADA Negative	ADA Positive	ADA Negative	ADA Positive	ADA Negative
C_{max} (µg/mL)	3.88 (37%) [N=16]	4.33 (36%) [N=87]	4.14 (25%) [N=13]	4.18 (40%) [N=74]	3.88 (28%) [N=11]	4.29 (37%) [N=63]	--	--	--	--
C_{trough} (µg/mL)	0.371 (69%) [N=16]	0.419 (47%) [N=92]	0.425 (79%) [N=13]	0.425 (46%) [N=74]	0.511 (74%) [N=11]	0.516 (42%) [N=64]	0.565 (68%) [N=9]	0.476 (50%) [N=50]	0.695 (67%) [N=7]	0.546 (51%) [N=45]

ADA = antidrug antibody (or antitarlatamab antibody); %CV = coefficient of variation; C = cycle, D = day

Data are presented for end of infusion samples (C_{max}) or pre-dose trough serum concentrations (C_{trough}) at the nominal visit.

Subjects who had both ADA and serum concentration data available are included in this summary.

Number of subjects with positive ADA status anytime during the study were included in these analyses.

Data beyond cycle 6 are not presented due to limited number of ADA positive subjects.

These values were pooled from subjects receiving the 10 mg Q2W regimen of tarlatamab in Study 20160323 (cohorts 8 and 32) and Study 20200491.

Source:　Section 11.3.2 of Study 20160323; Section 11.3.2 of Study 20200491

以上の結果から、治療歴のある進行SCLC患者において、タルラタマブ曝露量に及ぼすADAの明らかな影響はないと考えられる。試験ごとの検討については、323試験治験総括報告書（モジュール5.3.5.2-1 11.3.2項）及び491試験治験総括報告書（モジュール5.3.5.2-2 11.3.2項）に要約する。

4.1.1.2 母集団薬物動態解析

タルラタマブに対するADAの発現は一過性であるため、タルラタマブのCLに及ぼす影響をバイナリ時間依存性共変量として評価した。被験者がADA陽性であったときと陰性であったときのタルラタマブのCLの比例差を推定した。パラメータ化について以下の式に示す。

$$If\ (ADA\ =\ 0)\ CL\ =\ 1\ ;\ ADA\ negative\ status$$

$$If\ (ADA\ =\ 1)\ CL\ =\ (\ 1\ +\ CLADA1);\ ADA\ positive\ status$$

Where CL is the clearance and CLADA1 is the estimate of the proportional difference when the ADA status is 1 or positive, relative to when the ADA status is 0 or negative.

母集団PK解析の詳細は、157688解析報告書［モジュール5.3.3.5］に記載されている。解析の結果、ADAはタルラタマブのCLと統計的に関連することが明らかとなった。以下の式は、タルラタマブのCLと最終モデルから得られた被験者固有の共変量との関係を示している。

$$CL\ =\ \left[0.649 * \left(1\ +\ 0.0099 * \left(BW\ -\ 73\right)\right)\right] * \left(1\ +\ ADA\ status\ +\ 0.215\right)$$

$$If\ subject\ is\ ADA\ positive$$

Where CL represents the clearance of tarlatamab per the subject specific covariates, BW is body weight in kg, and ADA represents positive (if ADA = 1) or negative (if ADA = 0) status.

モデルに基づき、試験期間中のいずれかの時点で結合ADAが陽性であった患者のCLは約21%高く、また、血清中トラフ濃度は平均約24%低いと推定された（図 3）。しかしながら、次項に記載したように、323試験及び491試験におけるADA陽性及び陰性被験者のサブグループ解析では、有効性評価項目に対するADAの臨床的に意味のある影響は認められなかった（157687解析報告書 図15及び16［モジュール5.3.4.2］、491試験治験総括報告書［モジュール5.3.5.2-2 11.3.1項］、並びに免疫原性に関する併合概要［モジュール5.3.5.3-2］）。

4.1.2 タルラタマブの有効性に及ぼすADAの影響

PKの結果と同様に、有効性に及ぼすADAの影響は認められなかった。モジュール2.7.3 2.1.7項及び2.7.3 2.2.5項を参照のこと。

タルラタマブの有効性に及ぼすADAの発現の潜在的な影響を評価するため、免疫原性及び有効性データを323試験及び491試験で評価した。

その結果、ADA陽性被験者におけるORR、DCR、DORは、ADA陰性被験者と同程度であった。ADA陽性被験者数は限られていたものの、タルラタマブの有効性はADA発現の影響を受けないと考えられる（免疫原性に関する併合概要［モジュール5.3.5.3-2］及びモジュール2.7.3［臨床的有効性の要約］）。

4.1.3 タルラタマブの安全性に及ぼすADAの影響

臨床的安全性に及ぼすADAの潜在的な影響を評価するため、実施中の5試験（323試験、491試験、439試験、469試験及び040試験）のADA及び安全性データを評価した。

その結果、ADA陽性被験者の安全性プロファイルはADA陰性被験者と同様であった（免疫原性に関する併合概要［モジュール5.3.5.3-2］及びモジュール2.7.4［臨床安全性の概要］）。さらに、ADAを伴う有害事象を器官別大分類及び基本語別に評価した結果、安全性に対するADAの影響は認められなかった（併合安全性概要［ISS］表14-6.3.3、ISS表14-6.3.4、ISS表14-6.3.5及びISS表14-6.3.6）。

4.1.4 要約

タルラタマブの免疫原性プロファイルについて、以下に示すように治療歴のある進行SCLC患者を対象とした323試験及び491試験で評価した。その結果、

- 推奨投与レジメンでは、タルラタマブ投与被験者の7/149例（4.7%）にADA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、ADA陽性被験者のいずれにおいても中和抗体は認められなかった。
- ADAはタルラタマブの有効性及び安全性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（323試験治験総括報告書［モジュール5.3.5.2-1 11.3.3項及び11.3.4項］、491試験治験総括報告書［モジュール5.3.5.2-2 11.3.3項及び11.3.4項］、免疫原性に関する併合概要［モジュール5.3.5.3-2］参照）。

5. 日本人被験者におけるタルラタマブの薬物動態

日本人被験者におけるタルラタマブのPKを、グローバルFIH試験（323試験）及びSCLC患者を対象とした第II相試験（491試験）で評価した。各試験でPKデータが入手可能であった日本人及び非日本人の被験者数を表 9に要約する。

表 9 FIH試験（20160323試験）及びSCLC患者を対象とした第II相試験（20200491試験）でPKデータが得られた日本人及び非日本人の被験者数

Study		Number of subjects with pharmacokinetic data	
	Dosing regimen	**Japanese**	**Non-Japanese**
20160323	0.3 mg Q2W	1	11
	1 mg (D1) and 3 mg (D8 and D15) and Q2W thereafter	1	10
	1 mg (D1) and 10 mg (D8 and D15) and Q2W thereafter	2	25
	1 mg (D1) and 30 mg (D8 and D15) and Q2W thereafter	1	7
	1 mg (D1) 25 mg (D4) and 100 mg (D8 and D15) and Q2W thereafter	1	3
	1 mg (D1) and 100 mg (D8 and D15) and Q2W thereafter	10	53
	1 mg (D1) 100 mg (D8) and 200 mg (D15) and Q3W thereafter	1	9
20200491	10 mg Q2W	11	119
	100 mg Q2W	9	78
	Total	37	315

入手可能な薬物動態データを用いて以下を評価した。

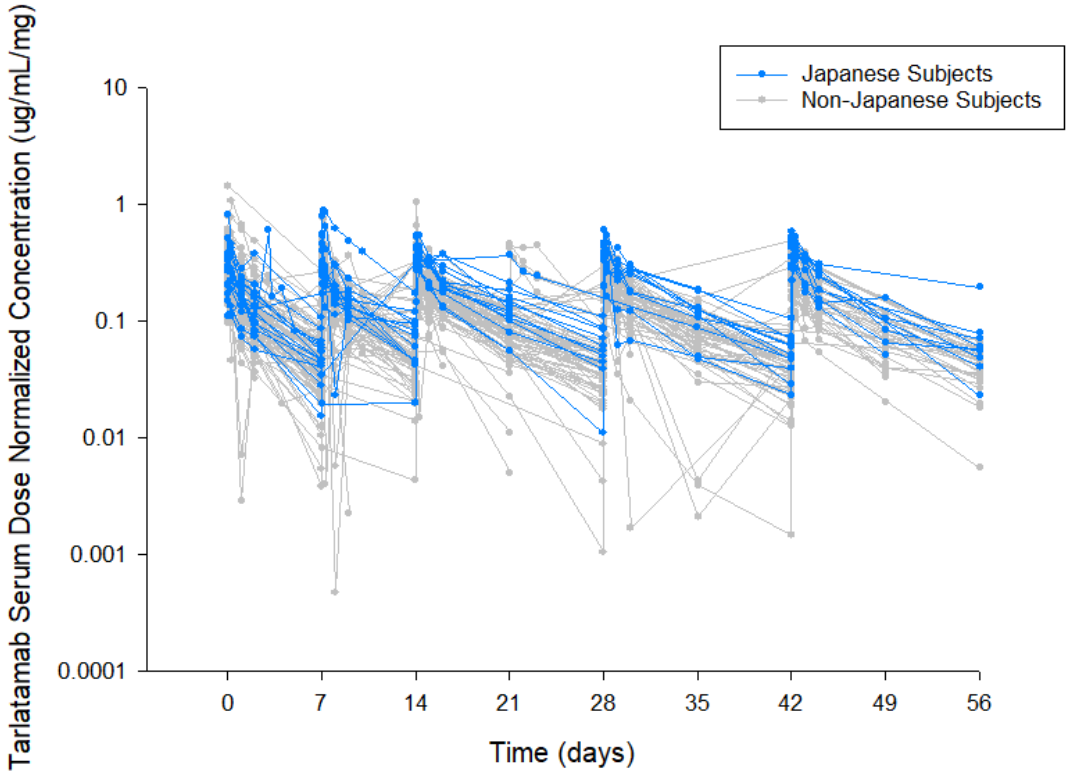
- 323試験に組み入れられた日本人及び非日本人被験者における血清中タルラタマブ曝露量の比較
- 323試験及び491試験における2用量（10 mg及び100 mg Q2W）から得られたデータを用いて実施した、日本人及び非日本人被験者における定常状態でのタルラタマブの血清中最高濃度及び血清中トラフ濃度の比較
- 母集団薬物動態解析による人種を含む潜在的な共変量の評価

5.1 20160323試験に組み入れられたSCLCを有する日本人と非日本人被験者との間での血清中タルラタマブ曝露量の比較

2023年3月28日時点で、17例の日本人被験者からタルラタマブの薬物動態データが得られた（表 10、表 11）。日本人及び非日本人被験者の最初の2サイクルにおける用量補正された用量別の血清中タルラタマブ濃度推移を図 17に示す。低用量群に組み入れられた日本人被験者の数は限られていた（N = 1～2）ため、ノンコンパートメント解析により得られたタルラタマブの薬物動態パラメータは、第II相試験でさらに評価された2つの用量（段階投与として1 mgを投与後、10 mg又は100 mgを投与）についてのみ、表 10及び表 11に示す。

日本人被験者における個体別濃度推移は、非日本人被験者の範囲内であった（図 17）。同様に、ノンコンパートメント解析により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（表 10）又は100 mg Q2W（表 11）の目標用量を投与後の定常状態（Cycle 2 Day 15）のいずれにおいても非日本人被験者と同程度であった。

図 17　SCLCを有する日本人及び非日本人被験者において用量補正した個体別の血清中タルラタマブ濃度推移（20160323試験）



Dose normalized serum concentrations for Japanese subjects (N=17) and Non-Japanese subjects (N=108) are shown in blue and gray color respectively.

Source: [redacted]

表 10　SCLCを有する日本人及び非日本人被験者においてタルラタマブを1 mg単回投与及び10 mg Q2W投与後のノンコンパートメント解析により得られた薬物動態パラメータ（20160323試験）

Study population			Cycle 1 Day 1		Cycle 2 Day 15		
	N	Body weight (Kg) Median (range)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{168hr} (hr.µg/mL)	N	C_{max} (µg/mL)	AUC_{336hr} (hr.µg/mL)
Japanese	2	45.4 (34.9 – 55.9)	0.325 (12%)	12.5 (15%)	1	4.23	487
Non-Japanese	24	67.0 (45.5- 119)	0.281 (28%)	16.3 (38%) [a]	17	2.57 (42%)	288 (50%) [b]

Source: [redacted]

Presented as Geometric Mean (CV%)

[a] N=19; [b] N=14

表 11　SCLCを有する日本人及び非日本人被験者においてタルラタマブを1 mg単回投与及び100 mg Q2W投与後のノンコンパートメント解析により得られた薬物動態パラメータ（20160323試験）

Study population			Cycle 1 Day 1		Cycle 2 Day 15		
	N	Body weight (Kg) Median (range)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{168hr} (hr.µg/mL)	N	C_{max} (µg/mL)	AUC_{336hr} (hr.µg/mL)
Japanese	10	61.6 (48.1 – 77.8)	0.283 (63%)	20.1 (32%) [a]	6	43.9 (23%)	5660 (24%)
Non-Japanese	50	76.5 (48.9 - 142) [b]	0.269 (35%)	16.4 (35%) [c]	29	24.8 (42%)	3030 (48%) [d]

Source: [redacted]
Presented as Geometric Mean (CV%)
[a] N=9; [b] N=47; [c] N=29; [d] N=45

非日本人被験者と比較して認められた日本人被験者の低体重（約21%低値、表 10及び表 11）に一致し、C_{max}及びAUCの平均値は、非日本人被験者と比較して日本人被験者で高値であったものの、日本人と非日本人被験者の血清中曝露量に臨床上意味のある差は認められなかった。

5.2　20160323試験及び20200491試験における2用量（10 mg及び100 mg Q2W）から得られたデータを用いて実施した、日本人及び非日本人被験者における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の比較

323試験及び491試験において、10 mg及び100 mgの用量から得られたPKデータについて評価した。10 mg Q2W及び100 mg Q2W投与レジメンから、日本人被験者それぞれ13及び19例のPKデータが得られた。2試験の併合データを用いて評価した、2用量での日本人及び非日本人被験者における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 Day 15）を図 18及び図 19に示す。また、要約統計量をそれぞれ表 12及び表 13に示す。

図 18　日本人及び非日本人被験者においてタルラタマブを10 mg及び100 mg Q2Wで投与後の定常状態（Cycle 2 Day 15）での最高血清中タルラタマブ濃度（20160323試験及び20200491試験）

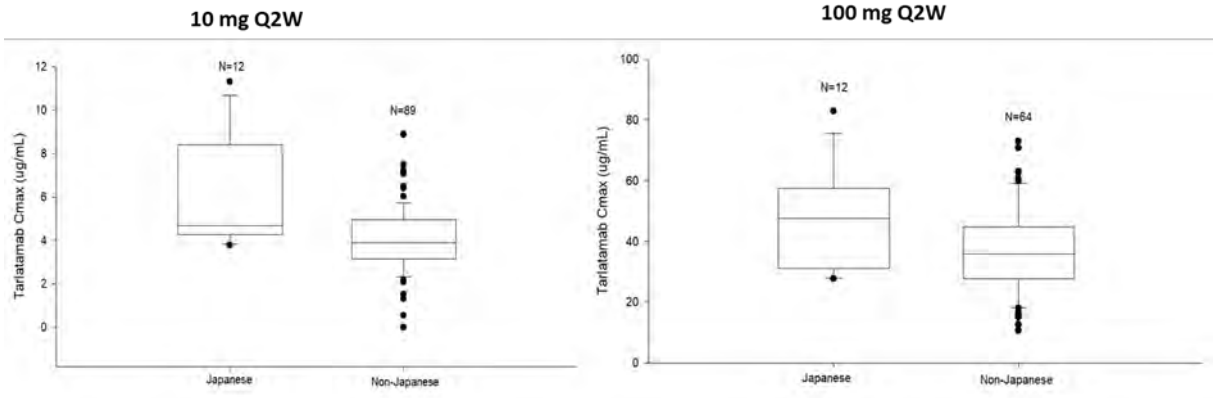


図 19　日本人及び非日本人被験者においてタルラタマブを10 mg及び100 mg Q2Wで投与後の定常状態（Cycle 2 Day 15）でのタルラタマブの血清中トラフ濃度の比較（20160323試験及び20200491試験）

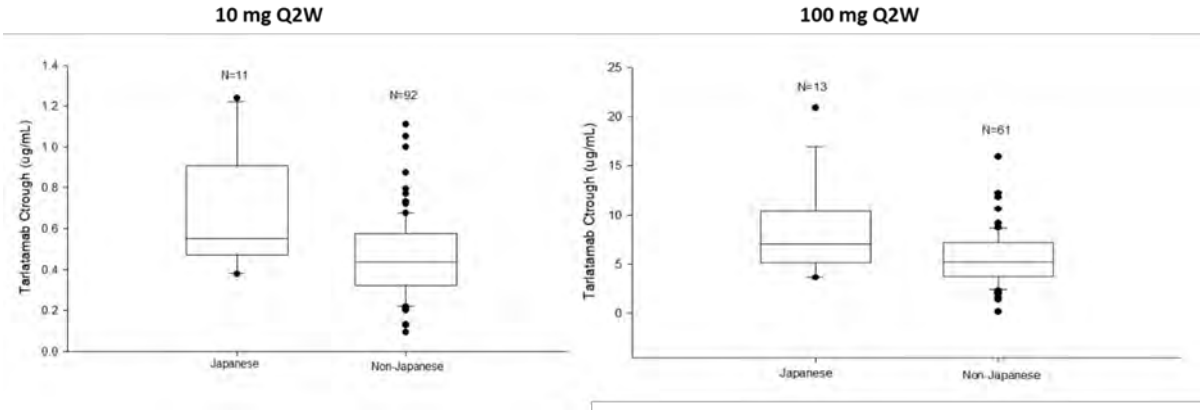


表 12　日本人及び非日本人被験者においてタルラタマブを10 mg Q2Wで投与後のCycle 2 Day 15における血清中タルラタマブ濃度の要約統計量（20160323試験及び20200491試験）

Study population			Cycle 2 Day 15	
			Geometric Mean (%CV)	
	N	Body weight (Kg) Mean (range)	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)
Japanese	13	60.8 (34.4 - 102)	5.70 (41%) [a]	0.630 (44%) [b]
Non-Japanese	97	72.5 (41.4 - 114)	4.04[f] (37%) [c]	0.416 (43%) [d]

[a] N=12; [b] N=11; [c] N=89; [d] N=92

[f] = Presented as Mean (CV%), as geometric mean was not calculated

表 13　日本人及び非日本人被験者においてタルラタマブを100 mg Q2Wで投与後のCycle 2 Day 15における血清中タルラタマブ濃度の要約統計量（20160323試験及び20200491試験）

Study population			Cycle 2 Day 15	
			Geometric Mean (%CV)	
	N	Body weight (Kg) Mean (range)	C_{max} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)
Japanese	14	59.5 (43.0 – 81.3)	44.2 (35%) [a]	7.25 (56%) [b]
Non-Japanese	83	72.9 (43.6 - 137)	34.3 (38%) [c]	4.89 (48%) [d]

[a] N=12; [b] N=13; [c] N=64; [d] N=61

323試験の結果と同様に、2試験の結果を併合して解析した結果、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。日本人被験者におけるC_{max}及びAUCの平均値は非日本人被験者と比較して高値であったものの、日本人の部分集団と全試験対象集団で安全性及び有効性に差は認められておらず、これらの差異に臨床的意味はないと考えられる（モジュール2.7.3及び2.7.4）。

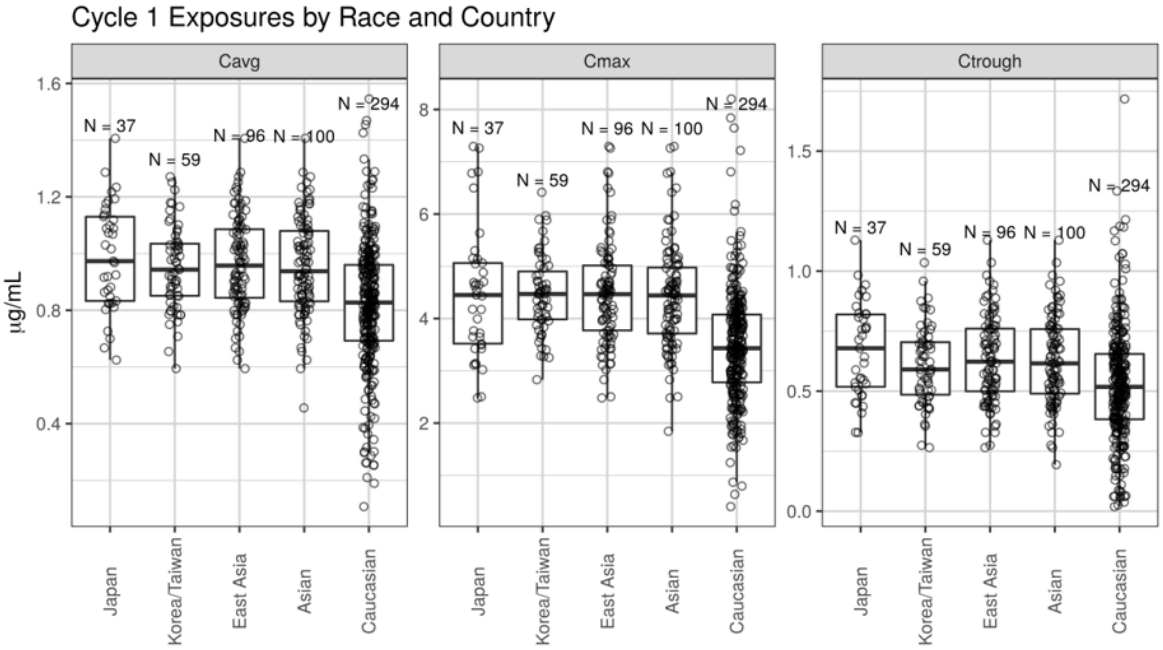
5.3　母集団薬物動態解析

PK解析の詳細は3.2項に記載する。モデル及びベースライン共変量から得られた個々のPKパラメータの最終推定値に基づき、Day 1に1 mg、Day 8、Day 15及びその後はQ2Wで10 mgタルラタマブを

投与したときの各被験者のタルラタマブ濃度-時間プロファイルをシミュレーションした。モデルから予測されたタルラタマブの血清中曝露量として、各部分集団における10 mg Q2Wの申請用法・用量での初回サイクルの平均血清中濃度（C_{avg}）、初回サイクルの最高血清中濃度（C_{max}）及びDay 28の初回サイクル終了時の血清中トラフ濃度（C_{trough}）を図 20に示す。また、同じ部分集団において予測した曝露量を表 14に要約する。

図 20及び表 14に示すように、モデルから推定した曝露量の個体値の分布は、白人と各アジア人サブグループ間で同程度であった。東アジア人と白人との間の平均タルラタマブ曝露量の差は29%未満であった。体重はタルラタマブのCL及び中央コンパートメントの分布容積に対する有意な共変量であったことから、アジア人と白人で認められた曝露量の差異は主に体重差によるものと考えられた。表 14に示すように、東アジア人被験者の体重の中央値は、白人被験者と比較して約16%低かった。体重差を調整した後、人種は中央コンパートメントの分布容積と相関したものの、タルラタマブのCLに対する有意な共変量ではなかった。

図 20　推奨臨床レジメンをアジア人及び白人SCLC被験者に投与後のタルラタマブの推定曝露量の分布（Cycle 1）



Exposures based on target dosing regimen 1 mg (D1)-10 mg (D8)-10 mg(D15) Q2W.
East Asia includes subjects from Japan, Taiwan, and Korea.
Source: Figure 16 of Report 157688 (Population PK Report)

表 14　予定レジメンをアジア人及び白人SCLC被験者に投与後のタルラタマブの推定曝露量の分布（Cycle 1）

Study population			Mean (SD)		
	N	Body weight (Kg) Median (range)	C_{avg} (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	C_{avg} (µg/mL)
Japanese	37	66.2 (34.9- 102.2)	0.99 (0.19)	0.67 (0.20)	4.49 (1.26)
Korea/Taiwan	59	66.7 (41.3 – 96.2)	0.95 (0.15)	0.61 (0.17)	4.46 (0.75)
East Asian	96	66.5 (34.9 – 102.2)	0.96 (0.16)	0.63 (0.18)	4.47 (0.97)
Asian	100	66.5 (34.9 – 102.2)	0.95 (0.17)	0.63 (0.18)	4.42 (1.00)
Caucasian	294	77.7 (41.7 – 148.9)	0.82 (0.23	0.53 (0.24)	3.47 (1.10)

C_{avg}, the distribution of model predicted tarlatamab serum exposures; average concentrations over the first cycle; C_{max}, peak serum concentrations over the first cycle; C_{trough}, trough serum concentrations at the end of first cycle on day 28

5.4　要約

ピボタル第II相試験である491試験において、推奨臨床レジメンである1 mgをDay 1に投与した後、10 mgをDay 8、Day 15及びその後は10 mg Q2W投与したとき、日本人被験者及び非日本人被験者のいずれにおいても安全かつ有効であることが確認された。また、予定レジメンを投与したときのタルラタマブの曝露量は、日本人と非日本人で臨床的に意味のある差は認められなかった。有効性及び安全性評価項目に関する曝露量-反応解析から、予定されている10 mg Q2Wの投与レジメンに関連する曝露量の範囲は、SCLC被験者におけるタルラタマブの有効性及び良好なベネフィット・リスク・プロファイルを最大化すると考えられた。したがって、日本人のSCLC患者に対する治療においても海外と同一の用法・用量が推奨される。

6.　参考

該当なし。

目次

1. 背景及び概観 5
1.1 緒言 5
1.2 タルラタマブ臨床プログラムの概要 5
1.3 臨床的有効性を評価した試験 6
1.3.1 第II相ピボタル試験（20200491試験） 8
1.3.1.1 試験デザインの特徴 8
1.3.1.2 対象の選択基準及び除外基準 8
1.3.1.3 用法及び用量 8
1.3.1.4 有効性評価項目の適切性 8
1.3.1.5 解析方法 9
1.3.2 FIH試験及び他の試験 10
1.3.2.1 試験デザインの特徴 10
1.3.2.2 対象の選択基準及び除外基準 10
1.3.2.3 用法及び用量 11
1.3.2.4 有効性評価項目の適切性 11
1.3.2.5 解析方法 11
2. 個々の試験結果の要約 12
2.1 第II相ピボタル試験（20200491試験） 12
2.1.1 試験デザイン 13
2.1.2 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 15
2.1.3 有効性の主要評価項目－Part 1及び2でのBICRによる客観的奏効率 18
2.1.4 有効性の副次評価項目 22
2.1.4.1 Part 3でのBICRによる客観的奏効率 22
2.1.4.2 奏効期間 22
2.1.4.3 病勢コントロール 27
2.1.4.4 無増悪生存期間 28
2.1.4.5 全生存期間 31
2.1.5 患者報告アウトカム 33
2.1.6 薬物動態 33
2.1.7 免疫原性 33
2.1.8 安全性 33
2.1.9 結論 34
2.2 FIH試験（20160323試験） 35
2.2.1 試験デザイン 35
2.2.2 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 39
2.2.3 有効性 43
2.2.4 薬物動態 61
2.2.5 免疫原性 61
2.2.6 安全性 61
2.2.7 結論 61
2.3 他の試験 62
2.3.1 第Ib相試験（20200469試験） 62
2.3.2 第Ib相試験（20200439試験） 68
2.3.3 第Ib相試験（20200040試験） 73
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 76
3.1 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 76
3.1.1 被験者の内訳 76
3.1.2 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 77
3.2 第II相ピボタル試験（20200491試験）とFIH試験（20160323試験）の結果の比較 77

3.2.1 客観的奏効率 77
3.2.2 奏効期間 78
3.2.3 病勢コントロール率....78
3.2.4 無増悪生存期間 78
3.2.5 全生存期間 78
3.3 部分集団における結果の比較....79
3.4 日本人部分集団における有効性....87
3.4.1 第II相ピボタル試験（20200491試験） 87
3.4.1.1 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....87
3.4.1.2 有効性の主要評価項目－日本人部分集団におけるPart 1及び2でのBICRによる客観的奏効率 87
3.4.1.3 有効性の副次評価項目－日本人部分集団における結果....91
3.4.2 FIH試験（20160323試験） 92
3.4.2.1 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....92
3.4.2.2 日本人部分集団における有効性の結果....93
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....97
5. 効果の持続、耐薬性....98
6. 参考文献 100
7. 付録 101

略号一覧

略号又は用語	定義／説明
AMG 404	zeluvalimab
AMQ	Amgen MedDRA Queries
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
CD	cluster of differentiation　表面抗原分類
CI	confidence intervals　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
C_{trough}	drug concentrations at the end of a dosing interval or prior to planned next dose
DCR	disease control rate　病勢コントロール率
DLL3	delta-like ligand 3　デルタ様リガンド3
DLT	dose limiting toxicity　用量制限毒性
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
ES-SCLC	extensive stage small cell lung cancer　進展型小細胞肺癌
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy Tool General form
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
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症候群
ICH	International Council for Harmonisation　医薬品規制調和国際会議
IV	intravenous　静脈内
J-ISS	integrated summary of safety for Japanese
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose　最大耐量
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
PCWG3	Prostate Cancer Working Group 3　前立腺癌ワーキンググループ3
PD	progressive disease　疾患進行
PD-1	programmed cell death 1　プログラム細胞死タンパク質1
PD-L1	programmed death ligand 1　プログラム細胞死リガンド1
PFS	progression-free survival　無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic(s)　薬物動態
PR	partial response　部分奏効
PRO	patient reported outcomes　患者報告アウトカム
PS	performance status　パフォーマンスステータス
PTEN	phosphatase and tensin homolog
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
Q4W	every 4 weeks　4週間間隔
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

略号又は用語	定義／説明
RP2D	recommended phase 2 dose　第II相試験の推奨用量
SAP	statistical analysis plan　統計解析計画書
SCLC	small cell lung cancer　小細胞肺癌
TTR	time to response　奏効までの期間
US	United States　米国

1. 背景及び概観

1.1 緒言

タルラタマブ（開発コード：AMG 757）は、結晶化可能な2つの一本鎖可変フラグメント結合ドメインから構成されるHLEの新しいBiTE®分子であり、DLL3を発現する細胞に対してエフェクターT細胞を誘導するようデザインされている。タルラタマブは、事前に刺激された細胞傷害性CD3陽性Tリンパ球を特異的にリダイレクトすることで、DLL3発現細胞を殺傷する。本モジュールでは、プラチナ製剤をベースとした化学療法での治療中又は治療後に進行したSCLCを有する成人患者の治療におけるタルラタマブの有効性を裏付けるデータを要約する。

申請する適応症に対するタルラタマブの開発戦略はモジュール2.5 1項に示す。

1.2 タルラタマブ臨床プログラムの概要

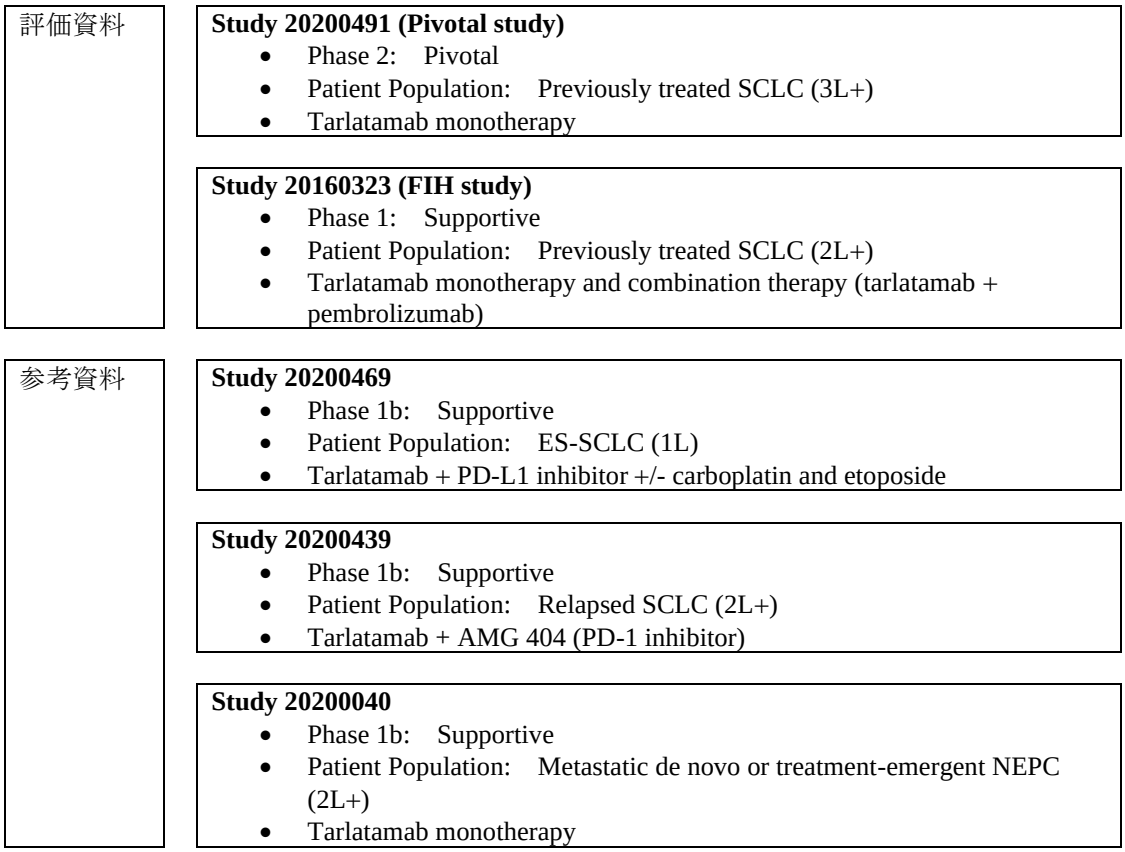
- タルラタマブの承認申請を支持する有効性を評価した臨床試験をモジュール2.5 図2に示し、一覧をモジュール5.2に示す。

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、1ライン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）と他の1ライン以上の治療（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す）の前治療を受けた再発又は難治性SCLC患者を対象としたタルラタマブ単剤投与の第II相ピボタル試験（20200491試験、以下491試験）のPart 1及びPart 2での有効性成績である（図 1）。491試験のPart 3（modified monitoring cohort）の有効性データは、本申請では補助的な有効性成績として示す。

タルラタマブの臨床プログラムでは、491試験以外に第I相FIH試験（20160323試験、以下323試験）、第Ib相試験（20200439試験、以下439試験）、第Ib相試験（2020469試験、以下469試験）、第Ib相試験（20200040試験、以下040試験）及び第III相無作為化比較試験（20210004試験）を実施している。本申請では、SCLC患者を対象にタルラタマブの単剤療法を検討した491試験及び323試験を評価資料とした。NEPC患者を対象とした040試験、SCLC患者の2次治療以降におけるタルラタマブとPD-1阻害剤の併用療法を検討した439試験、並びにES-SCLC患者の1次治療におけるカルボプラチン及び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阻害剤の併用療法を検討した469試験は、いずれも参考資料とした。また、SCLC患者の2次治療を評価した第III相無作為化比較試験（20210004試験）は、現在実施中で有効性データが盲検化されていることから、試験の完全性を確保するために本申請データパッケージには含めなかった。

491試験、323試験、469試験、439試験及び040試験の個々の試験結果の要約を、それぞれ2.1項、2.2項、2.3.1項、2.3.2項及び2.3.3項に示す。491試験及び323試験の安全性成績並びに安全性併合解析の結果はモジュール2.7.4に示す。タルラタマブのPKの結果はモジュール2.7.2に示す。

図 1　タルラタマブの承認申請を支持する有効性を評価した臨床試験



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 cell death 1; PD-L1 = programmed death ligand 1; SCLC = small cell lung cancer

1.3　臨床的有効性を評価した試験

タルラタマブの臨床的有効性は第II相ピボタル試験（491試験）、第I相FIH試験（323試験）、及び3つの第Ib相試験（469試験、439試験及び040試験）で評価した。

これら5試験の試験デザインの概要を表 1に示す。

表 1　臨床的有効性を評価した試験の概要

	Pivotal Study	Supportive Study	Other Studies		
Design Feature	Study 20200491 (phase 2)	Study 20160323 (phase 1)	Study 20200469 (phase 1b)	Study 20200439 (phase 1b)	Study 20200040 (phase 1b)
Study description	open-label, registrational	first-in-human, open-label, dose exploration, dose expansion	open-label, dose exploration, dose expansion	open-label, dose exploration, dose expansion	open-label, dose exploration, dose expansion
Diagnosis and main criteria for eligibility	relapsed or refractory SCLC who progressed or recurred following 1 platinum-based regimen and ≥ 1 other prior line of therapy ECOG PS 0-1	relapsed or refractory SCLC who progressed or recurred following ≥ 1 platinum-based regimen ECOG PS 0-2	ES-SCLC and no prior systemic treatment for ES-SCLC other than initiation of 1L therapy[a] ECOG PS 0-1	SCLC who progressed or recurred following ≥ 1 platinum-based regimen ECOG PS 0-1	NEPC, metastatic de novo (progressed on ≥ 1 line of prior treatment, including a platinum containing regimen) or treatment-emergent (progressed on androgen signaling inhibitor) ECOG PS 0-2
Tarlatamab target doses studied	10 or 100 mg IV Q2W	0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, and 100 mg IV Q2W; 200 mg IV Q3W	10 mg IV Q2W, 20 mg IV Q3W	10, 30, 100 mg IV Q2W	100 mg IV Q2W
Combination therapy	none	pembrolizumab 200 mg IV Q3W used in Part C (10 subjects enrolled)	atezolizumab 1200 mg IV Q3W or 1680 mg IV Q4W durvalumab 1500 mg IV Q4W carboplatin AUC 5 mg/mL/min IV Q3W etoposide 100 mg/m^2 IV D1-3 Q3W	AMG 404 (PD-1 inhibitor) 480 mg IV Q4W (before Amendment 3)	none
Subjects planned / enrolled[b]	220 / 222	392 / 208	340 / 23	50 / 23	60 / 41
Study narrative CSR	2.1項 モジュール5.3.5.2-2	2.2項 モジュール5.3.5.2-1	2.3.1項 モジュール5.3.5.4-1	2.3.2項 モジュール5.3.5.4-2	2.3.3項 モジュール5.3.5.4-3

1L = first line; AUC = area under the concentration-time curve; C = cycle; D = day; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ES = extensive stage; IV = intravenous; NEPC= neuroendocrine prostate cancer; PD-1 = programmed cell death 1; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks, Q4W = every 4 weeks; SCLC = small cell lung cancer

[a] Concomitant chemo-immunotherapy + maintenance cohorts received 1 cycle of chemo-immunotherapy before C1D1. Maintenance only cohorts received 4 to 6 cycles of chemo-immunotherapy before C1D1.

[b] Includes subjects enrolled as of data cutoff dates of 27 June 2023 for Study 20200491, 2[redacted]20[redacted] for Study 20200469, and 2[redacted] 20[redacted] for all other studies

1.3.1 第II相ピボタル試験（20200491試験）

1.3.1.1 試験デザインの特徴

491試験は、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。

過去に治療を受けた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に限界があるため（モジュール2.5 1.1.2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）。

第II相試験である491試験の結果を有効性の主たる根拠資料とする承認申請は、米国食品医薬品局（FDA）によって、承認後に第III相無作為化比較試験（20210004試験）の結果で有効性が検証されることを前提として、迅速承認の対象として受け入れ可能であると判断された。

1.3.1.2 対象の選択基準及び除外基準

491試験では、1つのプラチナ製剤ベースレジメン及び他の1ライン以上の治療後に進行又は再発した患者を対象にタルラタマブ単剤療法を評価した。なお、プラチナ製剤ベースレジメンと、それに続く維持療法としての抗PD-L1抗体の投与は1ラインとみなし、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した。本試験ではECOGのPSが1以下の被験者を対象とした。

1.3.1.3 用法及び用量

段階用量としてタルラタマブ1 mgをCycle 1 Day 1に投与した。被験者を目標用量である10 mg群又は100 mg群にランダム化し、目標用量をCycle 1 Day 8及びDay 15に投与し、その後、Q2Wで投与した。タルラタマブは60分間かけて静脈内投与し、その後フラッシュした。

申請用法・用量を4項に示す。

1.3.1.4 有効性評価項目の適切性

有効性の評価項目は、抗がん剤の標準的な評価項目を用いた（表 2）。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）であり、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、腫瘍縮小効果判定にはRECIST 1.1版に基づくBICR（US FDA, 2018）を採用した。

臨床的に意味のあるORRは、SLCL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設定した。臨床的に意味のあるORRを15%と設定し、Part 1及びPart 2で中間解析結果に基づいて選択された目標用量を投与された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。

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。

表 2　試験ごとの主な有効性評価項目

Design Feature	Pivotal Study Study 20200491 (phase 2)[a]	Supportive Study Study 20160323 (phase 1)	Other Studies Study 20200469 (phase 1b)	Study 20200439 (phase 1b)	Study 20200040 (phase 1b)
OR	Primary (RECIST v1.1)	Secondary (mRECIST v1.1)	Secondary (mRECIST v1.1)	Secondary (mRECIST v1.1)	Secondary (RECIST v1.1)
DCR	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary
DOR	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary
DoDC	Secondary	ND	ND	ND	ND
TTR	Not specified	Secondary	ND	ND	ND
PFS	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary[b]
OS	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary	Secondary

BICR = blinded independent central review; DCR = disease control rate; DoDC = duration of disease control; DOR = duration of response; mRECIST = modified RECIST; ND = not done; OR = objective response; OS = overall survival; PCWG3 = Prostate Cancer Working Group 3; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TTR = time to response

[a] Primary analysis of OR assessment by BICR for Parts 1 and 2; secondary analysis of OR by investigator; secondary analysis of DCR, DOR, DoDC, and PFS by BICR and by investigator; secondary analysis of OS by investigator

[b] Radiographic PFS per PCWG3

1.3.1.5　解析方法

491試験の主要評価項目及び副次評価項目の評価に用いた解析方法を以下に示す。探索的評価項目及びsubstudyの評価項目を含む解析方法の詳細はSAP（491試験CSR 16.1.9項）に示す。

1.3.1.5.1　予定被験者数

491試験全体の予定被験者数は約220例であった。主要解析のための選択された目標用量の投与例数を100例とした場合、主要解析でORRの両側97.5% CIの下限値が15%を超える確率は、真のORRが30%であるときに92%、真のORRが20%であるときに19%であった。

1.3.1.5.2　有効性評価項目の解析

491試験の有効性の評価項目と対応する解析方法を表 3に要約する。491試験の主要解析は、Part 1及びPart 2での被験者の組み入れが終了し、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実施した。主要解析はRECIST 1.1版に基づきBICRによる評価に従った。BICR FASには、Part 1にランダム化又はPart 2に組み入れられてタルラタマブを1回以上投与された被験者のうち、ベースラインにBICRによるRECIST 1.1版に基づく測定可能病変を1つ以上有する被験者を含めた。

ベースラインの人口統計学的特性、安全性、PK、薬力学及びバイオマーカーデータを対象に記述統計量を算出した。連続変数の記述統計量には、平均値、中央値、標準偏差及び範囲を含めた。カテゴリー変数は、頻度と割合を要約した。

割合に対するCIはClopper-Pearsonによる正確法（Clopper and Pearson, 1934）を用いて推定した。イベント発生までの期間を指標とする評価項目の中央値及びパーセンタイルはKaplan-Meier法を用いて推定し、CIはBrookmeyer and Crowley法（Brookmeyer and Crowley, 1982）を用いて算出した。イ

ベント非発生率（1年生存率等）はKaplan-Meier法を用いて推定し、CIの算出に用いる標準誤差の推定にはGreenwoodの公式（Kalbfleisch and Prentice, 1980）を用いた（表 3）。

表 3　有効性評価項目の解析方法（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% CI
DoDC, DOR, PFS, OS	Kaplan-Meier estimates for median and selected quartiles 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 assessed by BICR and by investigator and OS by investigator.

1.3.2　FIH試験及び他の試験

1.3.2.1　試験デザインの特徴

本モジュールでは、第I相試験の323試験、並びに3つの第Ib相試験（469試験、439試験及び040試験）での有効性の結果を示した。これらの試験はいずれも現在実施中である。

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第I相FIH試験である。469試験は、ES-SCLC患者を対象に一次治療としてカルボプラチン、エトポシド及びPD-L1阻害剤と併用したときのタルラタマブの安全性、忍容性、PK、薬力学及び予備的有効性を評価する第Ib相試験である。439試験は、1ライン以上の前治療歴を有するSCLC患者を対象にPD-1阻害剤（AMG 404）と併用したときのタルラタマブの安全性、忍容性、PK、薬力学及び有効性を評価する第Ib相試験である。040試験は、1ライン以上の前治療歴を有するde novo又は治療下発生NEPC患者を対象にタルラタマブ単剤療法の安全性、忍容性、PK及び有効性を評価する第Ib相試験である。

1.3.2.2　対象の選択基準及び除外基準

323試験及び439試験は、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SCLC患者での二次治療以降におけるタルラタマブを評価した。標準治療の一次治療にプラチナ製剤を含む化学療法とPD-L1阻害剤の併用療法が含まれる国では、一次治療の一環としてPD-L1阻害剤が無効であるか、PD-L1阻害剤不適応であることとした。

469試験では、以下に示す一次治療以外の治療歴のないES-SCLC患者を対象とした。

- Part 1～4及び7：1サイクル以上のプラチナ製剤及びエトポシドによる化学療法並びにPD-L1阻害剤の投与を受けた患者を対象とした。PD-L1阻害剤が使用できない患者は適格とした。
- Part 5、6、8及び9：4～6サイクルのプラチナ製剤及びエトポシドによる化学療法並びにPD-L1阻害剤の投与を受け、疾患進行が認められないES-SCLC患者を対象とした。PD-L1阻害剤が使

用できない場合は、4～6サイクルのプラチナ製剤及びエトポシドによる化学療法を受けた患者は適格とした。

040試験では、以下に示す1ライン以上の治療歴を有するde novo又は治療下発生転移性NEPC患者を対象とした。

- de novo NEPC（NEPCの診断より前に前立腺癌の診断又は治療を受けていない）患者：プラチナ製剤ベースレジメン
- 治療下発生NEPC（NEPCの診断より前に前立腺癌の診断を受けている）患者：アンドロゲン受容体シグナル伝達阻害剤（例：アビラテロン、エンザルタミド又はアパルタミド）

469試験及び439試験はECOG PSが1以下、323試験及び040試験はECOG PSが2以下の患者を対象とした。

1.3.2.3　用法及び用量

タルラタマブはいずれの試験でも静脈内投与した。用量及び投与方法は表 1及び表 12に示す。

1.3.2.4　有効性評価項目の適切性

有効性の評価項目には抗がん剤の標準的な評価項目を用いた（表 2）。

1.3.2.5　解析方法

対象疾患（SCLC及びNEPC）、前治療のライン数（0、1及び2以上）、タルラタマブの用量及び用法（単剤療法及び併用療法）が異なることから、第I相試験及び第II相試験の有効性データの併合解析は実施しなかった。試験ごとの有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析方法を以下に示す。探索的評価項目を含む解析方法の詳細は各試験のSAP［323試験CSR 16.1.9項、469試験CSR 16.1.9項、439試験CSR 16.1.9項、040試験CSR 16.1.9項］に示す。

1.3.2.5.1　予定被験者数

323試験の予定被験者数は最大392例とし、Part A2（用量拡大Part）の目標被験者数は最大85例とした。被験者数を85例、ORRが25%であったときの90% CIは17～33%であり、90% CI幅の半分は8%と期待された。

469試験の予定被験者数は最大340例とし、用量拡大Phase（Part 1、2、4、6、7、8及び9）にはそれぞれ最大40例を組み入れることとした。被験者数が40例のとき、発現割合10%の有害事象が1件以上発現する確率は96%であった。

439試験の予定被験者数は約50例とし、用量拡大Partに約10例を登録することとした。被験者数を10例、ORRが20%であったときの95% CIは3～56%と期待された。

040試験の予定被験者数は約60例とし、用量拡大Partに最大約40例を登録することとした。被験者数を40例、ORRが20%であったときの95% CIは9～36%と期待された。

1.3.2.5.2 有効性評価項目の解析

323試験では、各Partで利用可能な安全性及び有効性データを用いて中間解析を実施した。安全性解析には安全性解析対象集団を、有効性解析には有効性の中間解析対象集団を用いた。有効性の中間解析対象集団には、治験薬の投与を1回以上受け、データカットオフ時点で治験薬の初回投与から9週間以上経過している被験者を含めた。

469試験、439試験及び040試験では中間解析が実施された。安全性解析には安全性解析対象集団を、有効性解析には有効性の中間解析対象集団を用いた。有効性の中間解析対象集団には、治験薬の投与を1回以上受け、439試験及び040試験ではデータカットオフ時点で治験薬の初回投与から9週間以上、469試験では10週間以上経過している被験者を含めた。

ベースラインの人口統計学的特性、安全性、PK、薬力学及びバイオマーカーデータを対象に記述統計量を算出した。連続変数の記述統計量には平均値、中央値、標準偏差及び範囲を含めた。カテゴリー変数は頻度と割合を要約した。

割合に対するCIはClopper-Pearsonによる正確法（Clopper and Pearson, 1934）を用いて推定した。イベント発生までの期間を指標とする評価項目の中央値及びパーセンタイルはKaplan-Meier法を用いて推定し、CIはBrookmeyer and Crowley法（Brookmeyer and Crowley, 1982）を用いて算出した。イベント非発生率（1年生存率等）はKaplan-Meier法を用いて推定し、CIの算出に用いる標準誤差の推定にはGreenwoodの公式（Kalbfleisch and Prentice, 1980）を用いた（表 3）。

2. 個々の試験結果の要約

本項では、タルラタマブの臨床的有効性を評価した個々の試験の要約を示す。タルラタマブの有効性を評価した試験は以下のとおりであった。

- 第II相ピボタル試験（491試験）（2.1項）
- 第I相FIH試験（323試験）（2.2項）
- SCLC患者を対象とした併用投与試験［第Ib相試験（469試験）（2.3.1項）及び第Ib相試験（439試験）（2.3.2項）］
- NEPC患者を対象とした単剤投与試験［第Ib相試験（040試験）（2.3.3項）］

各試験の試験デザイン、被験者の内訳及び人口統計学的特性、有効性及び安全性の結果を示す。また、491試験及び323試験でのPK及び免疫原性の結果の要約も示す。PK及び免疫原性の詳細な結果はモジュール2.7.2 2項に示す。試験ごとの詳細な結果は各試験のCSRに示す。

2.1 第II相ピボタル試験（20200491試験）

本項では491試験の結果の要約を示す。詳細な結果は491試験CSRに示す。

本試験は実施中であり、本項での試験結果の要約には最初の被験者の組み入れ日（2021年12月1日）から主要解析のデータカットオフ日（2023年6月27日）までの結果を含めた。

2.1.1 試験デザイン

標題：2ライン以上の前治療を受けた再発又は難治性小細胞肺癌患者を対象としたタルラタマブの有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第II相試験（DeLLphi-301）

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）と他の1ライン以上の治療（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）の前治療を受けた後に進行又は再発が認められたSCLC患者を対象とした第II相、非盲検、ピボタル試験である。

491試験は3つのPartで構成された（図 2）。

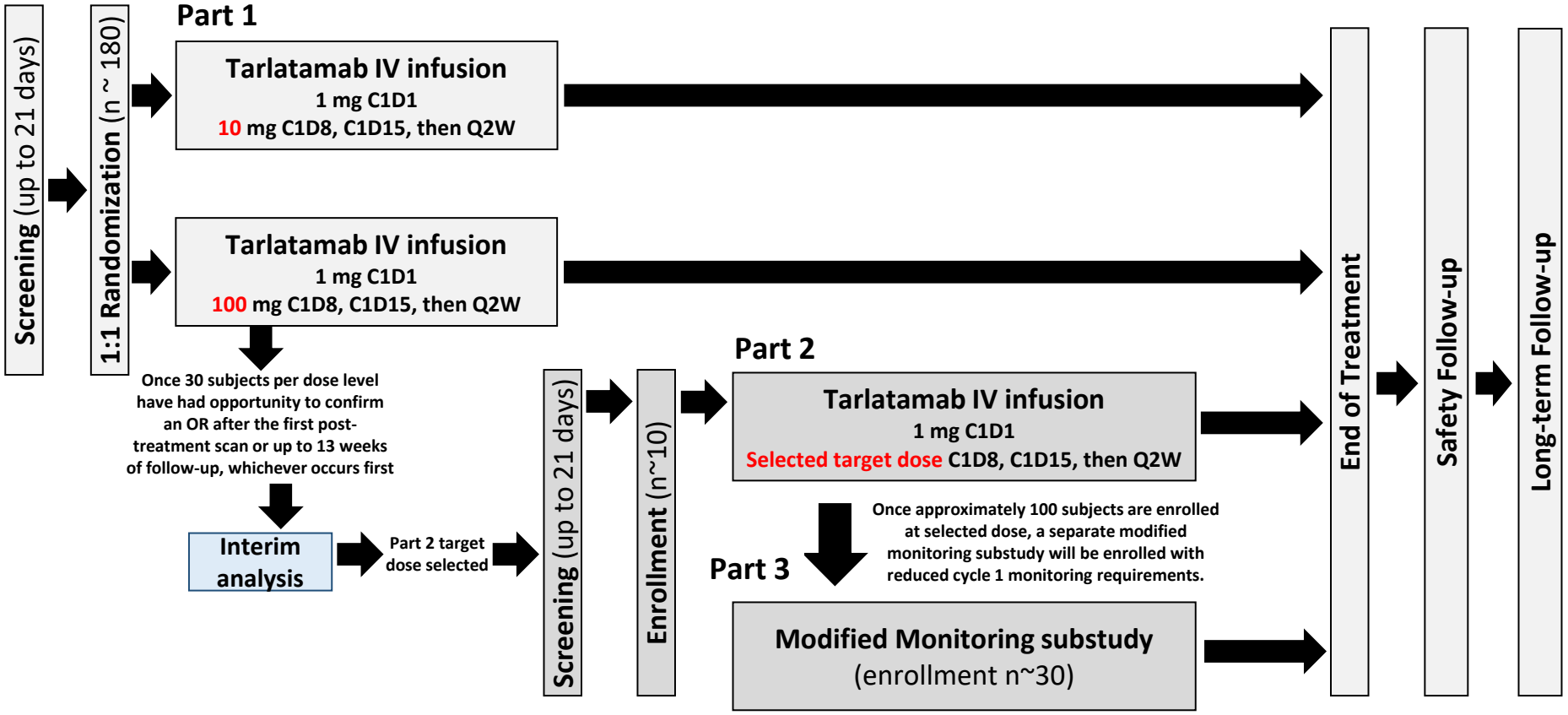
- Part 1：被験者をタルラタマブの目標用量10 mgと100 mgの投与群に1：1の比でランダム化し、タルラタマブの2つの用量を評価した。Part 1には176例が組み入れられた。
- Part 2：用量拡大期であり、Part 1の中間解析に基づき選択した目標用量（10 mg又は100 mg）を投与した。Part 2には12例が組み入れられた。
- Part 3：Part 1及び2の組入れ完了後に開始し、Cycle 1の修正安全性モニタリング基準を用いて選択用量に追加症例を組み入れた。Part 3には34例が組み入れられた。

本試験は、18歳（又は国の法定成人年齢）以上の組織学的又は細胞学的に確定診断された再発又は難治性SCLCの男性及び女性患者のうち、1つのプラチナ製剤ベースレジメン及び1ライン以上の他の治療後に進行又は再発した患者を対象とした（注：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した。プラチナ製剤ベースレジメンとそれに続く維持療法としての免疫チェックポイント阻害剤／抗PD-L1抗体の投与は1ラインとみなした。標準治療の一次全身治療にプラチナ製剤を含む化学療法とPD-L1阻害剤の併用療法が含まれる国では、一次全身治療の一環としてPD-L1阻害剤が無効であるか、PD-L1阻害剤不適応である必要があった）。すべての適格基準は治験実施計画書（491試験CSR 16.1.1項）に示す。

また、被験者は治験実施計画書に規定する事項（治験依頼者による決定、追跡不能、死亡、有害事象、被験者の希望、不適格と判断、治験実施計画書からの逸脱、不遵守、疾患進行、他の治療が必要となった場合、又は妊娠）に該当した場合は治験薬投与が終了された。画像診断による疾患進行が認められた場合、被験者は治験実施計画書に規定された基準を満たせば治験担当医師の裁量に基づいて、タルラタマブの投与を継続することが可能であった。何らかの理由で投与を中止した場合、次の抗がん剤治療を開始していたとしても、安全性追跡調査のための来院をタルラタマブの最終投与後42（+5）日に実施した。安全性追跡調査のための来院後、長期追跡調査に移行し、生存状況及び新たながん治療の開始について評価した。長期追跡調査は、最終被験者のタルラタマブ最終投与から1年後又は最初の被験者の登録から5年後のいずれか早い時点まで、3カ月間（±2週間）ごとに実施することとした。

試験デザインの詳細は491試験CSR 8項に示す。

図 2　試験デザイン（491試験）



C = cycle; D = day; IV = intravenous; n = total number of subjects; Q2W = every 2 weeks

2.1.2 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

被験者の内訳

491試験では、222例をPart 1にランダム化又はPart 2及び3に組み入れた。データカットオフ日（2023年6月27日）時点で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（491試験CSR Table 14.1.1.1）。Part 1及び2では、10 mg群の70例（70.0%）及び100 mg群の65例（73.9%）がタルラタマブ投与を中止した。主な中止理由（全体の20%以上）は疾患進行（46.8%）であった。Part 1及び2の10 mg群では、組み入れた100例中43例（43.0%）が試験を中止した。中止理由の内訳は、死亡が35例（35%）、同意撤回が7例（7.0%）及び追跡不能が1例（1.0%）であった。

安全性解析対象集団でのベースラインの人口統計学的特性は以下のとおりであった（表 4）。

- 性別：男性156例（70.9%）、女性64例（29.1%）
- 年齢：中央値（範囲）64.0歳（34, 82）
- 人種：白人138例（62.7%）、アジア人79例（35.9%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人1例（0.5%）、その他2例（0.9%）
- 白人の民族：非ヒスパニック／非ラテン系135例（61.4%）、ヒスパニック／ラテン系3例（1.4%）

ベースラインの疾患特性

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（表 5）。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、脳転移のない被験者の割合は73.6%、肝転移のない被験者の割合は64.1%であった。ECOG PSは1の被験者が72.7%であった。ベースラインの疾患特性は用量群間でおおむね一致していた。

Part 1及び2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の投与終了から疾患進行を認めた日又は次の治療を開始した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 22）。

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、Part1 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 23）。

表 4　ベースラインの人口統計学的特性（491試験：安全性解析対象集団）

	Parts 1 and 2		Part 3	
	1->10 mg (N = 99)	1->100 mg (N = 87)	1->10 mg Modified Safety Monitoring (N = 34)	Overall (N = 220)
Sex - n (%)				
Male	71 (71.7)	61 (70.1)	24 (70.6)	156 (70.9)
Female	28 (28.3)	26 (29.9)	10 (29.4)	64 (29.1)
Race - n (%)				
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	41 (41.4)	36 (41.4)	2 (5.9)	79 (35.9)
Black (or African American)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	57 (57.6)	50 (57.5)	31 (91.2)	138 (62.7)
Ethnicity - n (%)				
Hispanic or Latino	1 (1.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.4)
Not Hispanic or Latino	56 (56.6)	48 (55.2)	31 (91.2)	135 (61.4)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.9)
Age (years)				
n	99	87	34	220
Mean	63.6	62.5	65.5	63.4
Standard Deviation	8.6	9.9	8.1	9.1
Median	64.0	62.0	65.5	64.0
Q1, Q3	58.0, 70.0	57.0, 69.0	60.0, 72.0	57.0, 70.0
Min, Max	35, 82	34, 80	49, 80	34, 82
Age group - n (%)				
18 - 64 years	51 (51.5)	51 (58.6)	14 (41.2)	116 (52.7)
65 - 74 years	38 (38.4)	26 (29.9)	14 (41.2)	78 (35.5)
75 - 84 years	10 (10.1)	10 (11.5)	6 (17.6)	26 (11.8)
≥ 85 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose)

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

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

Source: Table 14-2.1.1 of Study 20200491

表 5　ベースラインの疾患特性（491試験：安全性解析対象集団）

	Parts 1 and 2		Part 3	
	1->10 mg (N = 99)	1->100 mg (N = 87)	1->10 mg Modified Safety Monitoring (N = 34)	Overall (N = 220)
ECOG status at baseline[a] – n (%)				
0	26 (26.3)	24 (27.6)	10 (29.4)	60 (27.3)
1	73 (73.7)	63 (72.4)	24 (70.6)	160 (72.7)
Prior lines of therapy – n (%)				
1	2 (2.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	4 (1.8)
2	65 (65.7)	47 (54.0)	22 (64.7)	134 (60.9)
3	18 (18.2)	22 (25.3)	6 (17.6)	46 (20.9)
> 3	14 (14.1)	16 (18.4)	6 (17.6)	36 (16.4)
Number of prior lines of therapy				
n	99	87	34	220
Mean	2.5	2.8	2.6	2.6
Standard Deviation	1.0	1.3	1.0	1.1
Median	2.0	2.0	2.0	2.0
Q1, Q3	2.0, 3.0	2.0, 3.0	2.0, 3.0	2.0, 3.0
Min, Max	1, 6	1, 8	2, 6	1, 8
Prior PD-1 or PD-L1 – n (%)				
Yes	73 (73.7)	62 (71.3)	28 (82.4)	163 (74.1)
No	26 (26.3)	25 (28.7)	6 (17.6)	57 (25.9)
Prior radiotherapy for current malignancy – n (%)				
Yes	77 (77.8)	73 (83.9))	24 (70.6)	174 (79.1)
No	22 (22.2)	14 (16.1)	10 (29.4)	46 (20.9)
Disease stage at screening - n (%)				
Stage 0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage II	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	3 (1.4)
Stage III	5 (5.1)	10 (11.5)	1 (2.9)	16 (7.3)
Stage IV	87 (87.9)	73 (83.9)	28 (82.4)	188 (85.5)
Unknown/Missing	6 (6.1)	4 (4.6)	3 (8.8)	13 (5.9)
Metastatic at baseline - n (%)				
Yes	97 (98.0)	81 (93.1)	32 (94.1)	210 (95.5)
No	2 (2.0)	6 (6.9)	2 (5.9)	10 (4.5)
Platinum sensitivity[b] - n (%)				
< 90 days	27 (27.3)	17 (19.5)	7 (20.6)	51 (23.2)
≥ 90 and < 180 days	22 (22.2)	18 (20.7)	7 (20.6)	47 (21.4)
≥ 180 days	20 (20.2)	18 (20.7)	9 (26.5)	47 (21.4)
Unknown	30 (30.3)	34 (39.1)	11 (32.4)	75 (34.1)
Brain metastases at baseline - n (%)				
Yes	22 (22.2)	32 (36.8)	4 (11.8)	58 (26.4)
No	77 (77.8)	55 (63.2)	30 (88.2)	162 (73.6)
Liver metastases at baseline - n (%)				
Yes	38 (38.4)	29 (33.3)	12 (35.3)	79 (35.9)
No	61 (61.6)	58 (66.7)	22 (64.7)	141 (64.1)

-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PD-1 = programmed cell death 1; PD-L1 = programmed death ligand 1

[a] 0 = Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction. 1 = Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, eg, light housework, office work.

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

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

Source: Table 14-2.1.2 of Study 20200491

2.1.3 有効性の主要評価項目－Part 1及び2でのBICRによる客観的奏効率

ORは、RECIST 1.1版に基づくBORがCR又はPRであることと定義した。Part 1及び2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）であり、Part 1及び2全体で37.3%（29.4, 45.7）であった（表 6、図 3）。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及びその95% CIの結果を表 7に示す。

Part 1及び2のFAS（治験担当医師判定）186例では70例（37.6%）が確定PRを達成した。確定CRの被験者はいなかった。治験担当医師判定によるORR（97.5% CI）は、10 mg群が41.4%（30.3, 53.2）、100 mg群が33.3%（22.4, 45.8）であり、Part 1及び2全体で37.6%（29.7, 46.1）であった（491試験CSR Table 14-4.1.1、Figure 14-4.1.1）。

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結果、BICRと治験担当医師による奏効例（CR又はPR）と非奏効例の評価の一致率は89.0%であった（491試験CSR Table 14-4.2）。

サブグループ解析では、いずれのサブグループでも奏効が確認された。サブグループ解析の結果は3.3項に示す。

表 6 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

表 7　BICRによる客観的奏効の事後解析結果（491試験：Part 1及びPart 2の安全性解析対象集団）

	1->10 mg (N = 99)	1->100 mg (N = 87)	Part 1 and Part 2 Overall (N = 186)
Best overall response[a] - n (%)			
Confirmed complete response	1 (1.0)	6 (6.9)	7 (3.8)
Confirmed partial response	40 (40.4)	23 (26.4)	63 (33.9)
Stable disease	29 (29.3)	26 (29.9)	55 (29.6)
Progressive disease	19 (19.2)	14 (16.1)	33 (17.7)
Not evaluable	3 (3.0)	4 (4.6)	7 (3.8)
No post-baseline scan	7 (7.1)	14 (16.1)	21 (11.3)
Objective response rate - n (%)	41 (41.4)	29 (33.3)	70 (37.6)
95% CI[b]	(31.6, 51.8)	(23.6, 44.3)	(30.7, 45.0)
Disease control rate - n (%)	70 (70.7)	55 (63.2)	125 (67.2)
95% CI[b]	(60.7, 79.4)	(52.2, 73.3)	(60.0, 73.9)
Any tumor shrinkage - n (%)			
Yes[c]	72 (72.7)	53 (60.9)	125 (67.2)
At least 30% tumor shrinkage[d]	47 (47.5)	36 (41.4)	83 (44.6)
No	19 (19.2)	18 (20.7)	37 (19.9)
Missing	8 (8.1)	16 (18.4)	24 (12.9)

-> = 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 Safety Analysis Set for Part 1 and Part 2 included all subjects who received at least 1 dose of tarlatamab.

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 95% confidence interval was calculated using the Clopper Pearson method.

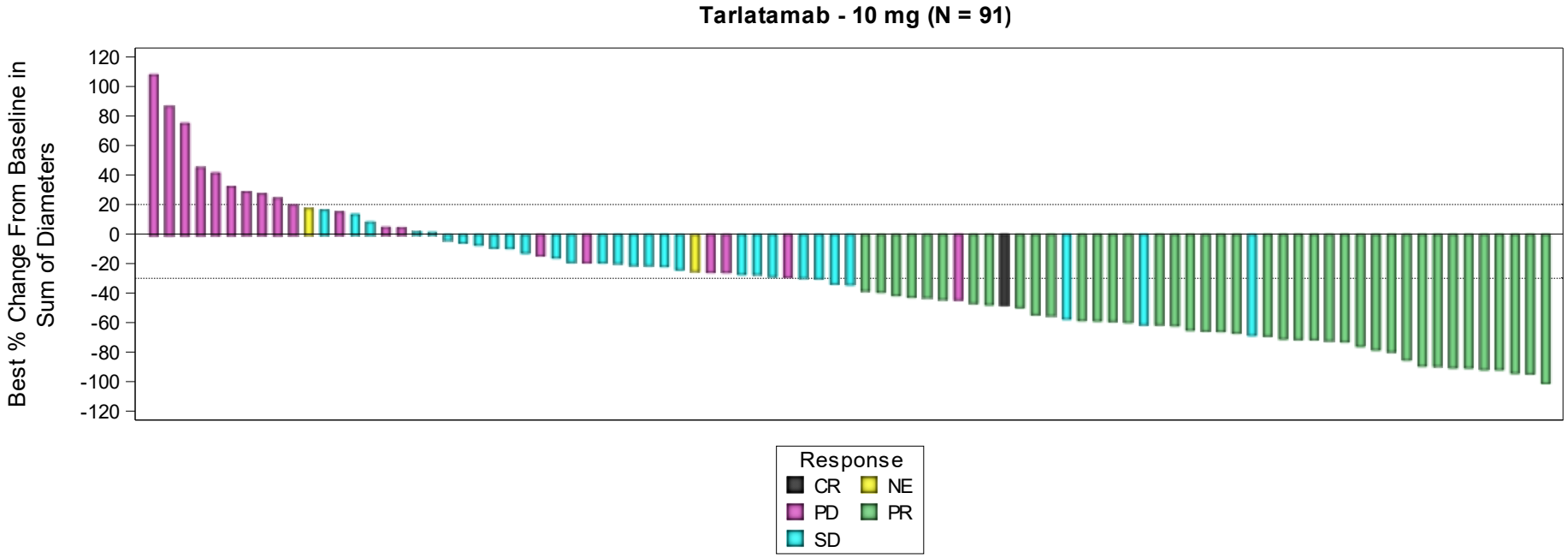
[c] Included subjects who had any tumor shrinkage in the target lesions at postbaseline assessment.

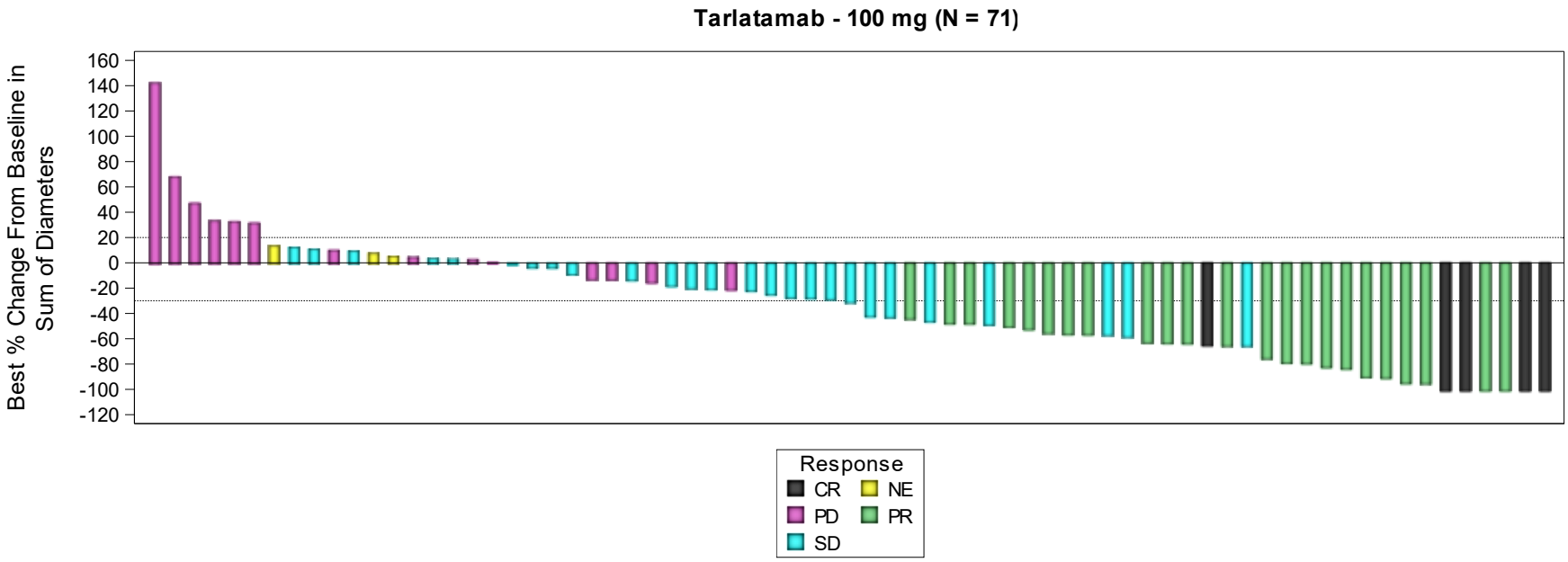
[d] Included subjects who had at least 30% tumor shrinkage in the target lesions at postbaseline assessment.

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

Source: Table 14-4.1.402 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

2.1.4 有効性の副次評価項目

2.1.4.1 Part 3でのBICRによる客観的奏効率

Part 3では全例がタルラタマブ10 mgの投与を受け、修正安全性モニタリング（Cycle 1 Day 1及び8にタルラタマブ投与24時間後まで入院）が実施された。Part 3のRECIST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。確定CRの被験者はいなかった（491試験CSR Table 14-4.7.2）。確定ORR（97.5% CI）は12.1%（2.8, 30.6）であった。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。未確定CRの被験者はいなかった。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。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及びその95% CIの結果を491試験CSR Table 14-4.7.402に示す。

2.1.4.2 奏効期間

DORは、CR又はPRを最初に達成した時点から、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全体では、確定した奏効例のDORの中央値（95% CI）は8.3カ月（6.9, NE）であった。TTRの中央値（範囲）は1.4カ月（1.1, 9.6）であった。

Part 1及び2の10 mg群では奏効発現は速やかで持続が認められ、TTRの中央値（範囲）は1.4カ月（1.1, 2.8）、DORの中央値（95% CI）はNE（5.9カ月, NE）であった（表 8、図 4）。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。

Part 1及び2の100 mg群では、TTRの中央値（範囲）は1.4カ月（1.2, 9.6）、DORの中央値（95% CI）は8.1カ月（5.6, NE）であった（表 8、図 4）。100 mg群の奏効例28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15例（53.6%）及び8例（28.6%）であった。データカットオフ日（2023年6月27日）時点で100 mg群の奏効例28例中14例（50.0%）がORを維持しており、そのうち9例（32.1%）のDORが6カ月以上経過して継続中であった。

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DOR及びその95% CIの結果を491試験CSR Table 14-4.2.401に示す。

治験担当医師評価によるDORの結果は、BICRの評価とおおむね一致していた（491試験CSR Table 14-4.3.1及びFigure 14-4.4.1）。

Part 1及び2の10 mg群及び100 mg群のBICRによる確定奏効例のTTR及び投与期間のSwimmer Plotを図 5に示す。

サブグループ解析では、いずれのサブグループでもDORはおおむね同じであった。サブグループ解析の結果は3.3項に示す。

表 8　BICRによる確定した奏効例の奏効期間（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set並びにPart 3のBICR Interim RECIST Analysis Set）

	Parts 1 and 2			Part 3
	1->10 mg (N = 99)	1->100 mg (N = 86)	Overall (N = 185)	->10 mg Modified Safety Monitoring (N = 33)
Duration of response (KM) (months)[a]				
25th percentile (95% CI)	4.4 (2.8, 7.1)	5.6 (2.7, 7.0)	4.4 (3.0, 6.9)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (5.9, NE)	8.1 (5.6, NE)	8.3 (6.9, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Min, Max (+ for censored)	2.4, 12.4+	1.4+, 12.6+	1.4+, 12.6+	1.4+, 1.4+
Follow-up time for DOR (KM) (months)[a]				
25th percentile (95% CI)	6.9 (5.5, 8.3)	8.2 (4.1, 9.7)	6.9 (5.6, 8.3)	1.4 (NE, NE)
Median (95% CI)	8.3 (7.2, 9.6)	9.7 (8.2, 9.9)	9.5 (8.2, 9.7)	1.4 (1.4, NE)
75th percentile (95% CI)	9.7 (9.4, 12.2)	9.9 (9.7, NE)	9.8 (9.6, 12.1)	1.4 (1.4, NE)
Min, Max (+ for censored)	2.4+, 12.4	1.4, 12.6	1.4, 12.6	1.4, 1.4
Time to objective response (months)				
Number of subjects with objective response	41	28	69	4
Mean (standard deviation)	1.5 (0.4)	1.8 (1.6)	1.6 (1.1)	1.3 (0.1)
Median	1.4	1.4	1.4	1.2
Q1, Q3	1.3, 1.4	1.3, 1.4	1.3, 1.4	1.2, 1.3
Min, Max	1.1, 2.8	1.2, 9.6	1.1, 9.6	1.1, 1.4
Kaplan-Meier estimate (%) (95% CI)[b]				
At 3 months	85.4 (70.3, 93.1)	88.9 (69.4, 96.3)	86.8 (76.1, 92.9)	NE (NE, NE)
At 6 months	64.9 (47.9, 77.5)	69.5 (48.1, 83.5)	66.6 (53.8, 76.7)	NE (NE, NE)
At 9 months	50.8 (33.0, 66.1)	46.3 (25.6, 64.7)	48.9 (35.3, 61.1)	NE (NE, NE)
At 12 months	50.8 (33.0, 66.1)	46.3 (25.6, 64.7)	48.9 (35.3, 61.1)	NE (NE, NE)

-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose); BICR = blinded independent central review; DOR = duration of response; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; 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.

The BICR Interim RECIST Analysis Set for Part 3 consisted of all Part 3 subjects in the Safety Analysis Set who had an opportunity to be followed at least up to 7 weeks starting from day 1, and had 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by BICR using RECIST 1.1 criteria.

Percentages and summary of time to objective response 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.

The follow-up time was measured by reversing the status indicator for censored and events.

Event and censoring status were derived using the RECIST 1.1 criteria.

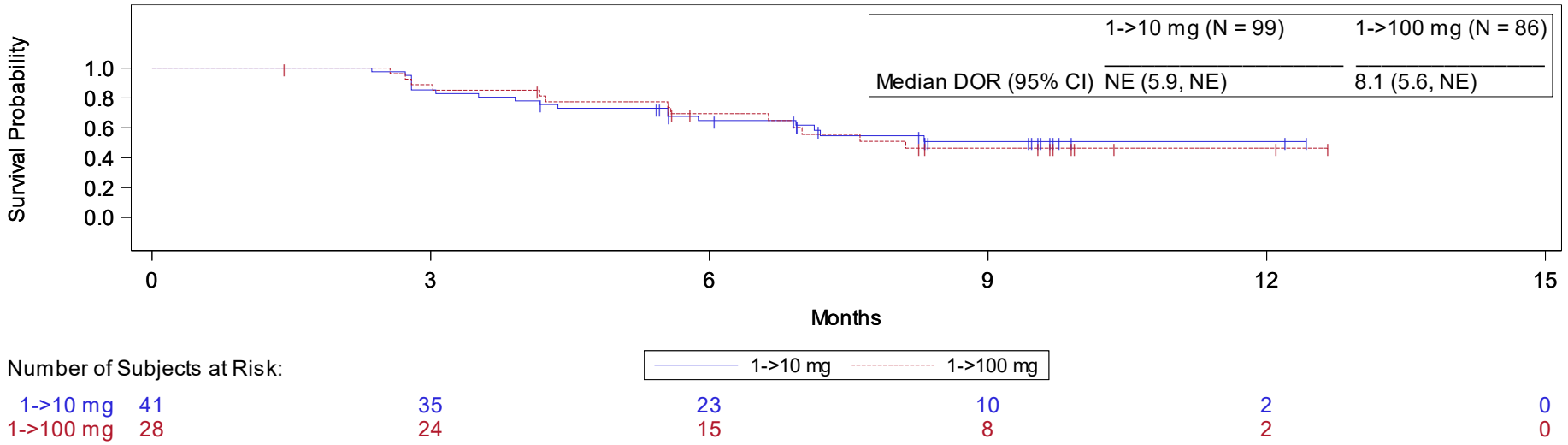
[a] Median and percentiles were estimated using KM method and their 95% CI were estimated using log-log transformation of KM survival estimate by Brookmeyer and Crowley (1982) method.

[b] 95% CIs were estimated using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.

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

Source: Table 14-4.3.2 of Study 20200491

図 4　BICRによる奏効期間の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	41	35	23	10	2	0
1->100 mg	28	24	15	8	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; DOR = duration of response; NE = not estimable; 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.

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

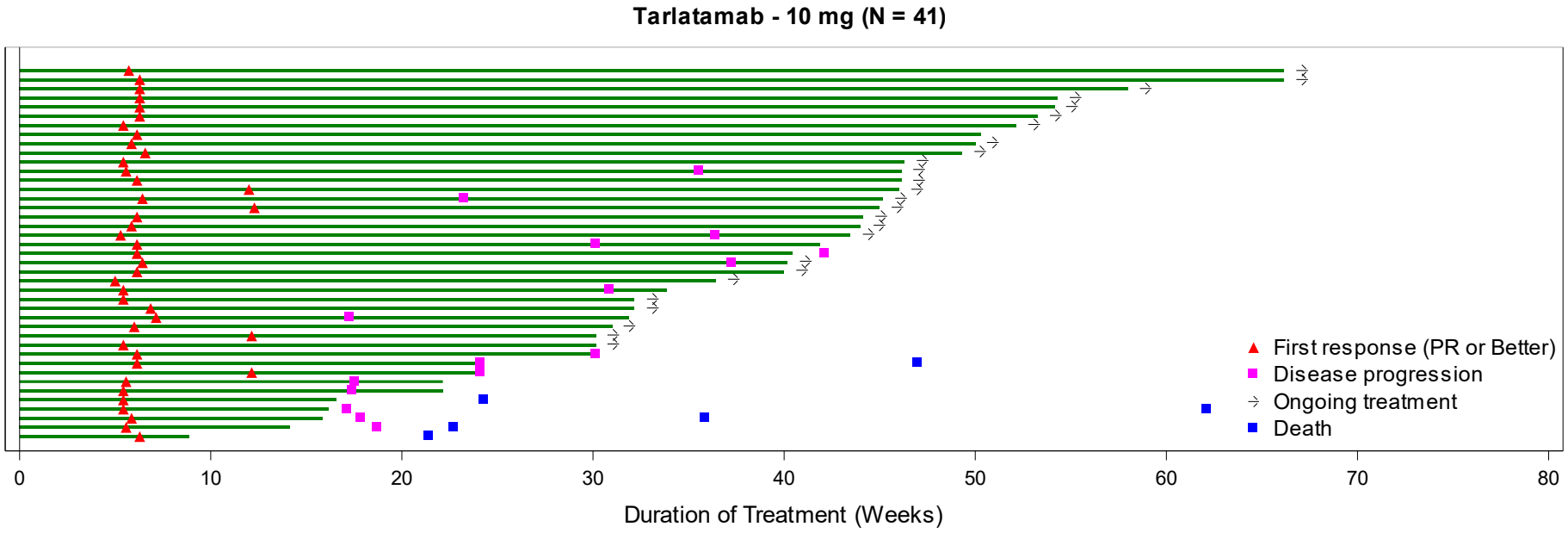
Censor indicated by vertical bar |.

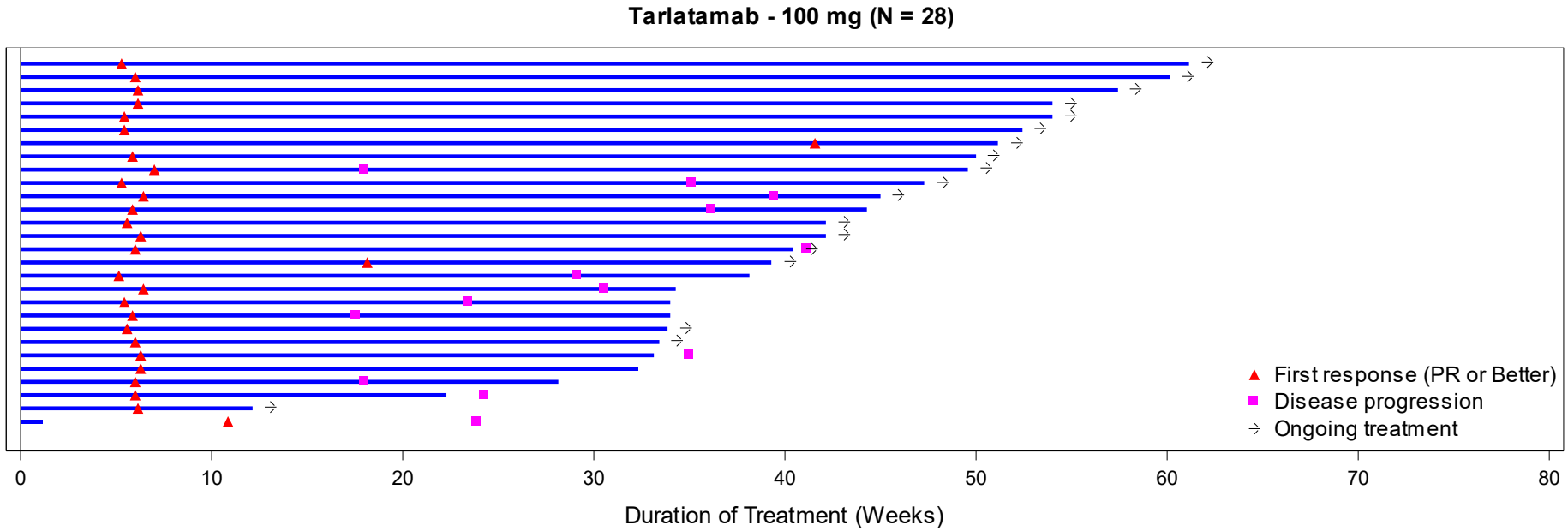
The survival curves and median DOR were estimated using KM method and their 95% CI were estimated using log-log transformation of KM survival estimate by Brookmeyer and Crowley (1982) method.

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

Source: Figure 14-4.4.2 of Study 20200491

図 5　BICRによる確定奏効例の奏効までの期間及び投与期間の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

2.1.4.3 病勢コントロール

DCRは、RECIST 1.1版に基づくBORがCR、PR又は安定である被験者の割合と定義した。DoDCは、タルラタマブ初回投与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全体のBICRによるDCR（95% CI）は67.0%（59.7, 73.7）であり、DoDCの中央値（95% CI）は6.7カ月（5.4, 8.2）であった（表 6、表 9）。

Part 1及び2の10 mg群では、BICRによるDoDCの中央値（95% CI）は6.9カ月（5.4, 8.6）であり、6カ月時点の病勢コントロール率は54.2%（41.4, 65.3）であった。

Part 1及び2の100 mg群では、BICRによるDoDCの中央値（95% CI）は5.6カ月（4.1, 9.1）であり、6カ月時点の病勢コントロール率は48.4%（34.1, 61.3）であった。

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DCR及びDoDC並びにその95% CIの結果を表 7及び491試験CSR Table 14-4.3.401に示す。

表 9 BICRによる病勢コントロール期間（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set並びにPart 3のBICR Interim RECIST Analysis Set）

	Parts 1 and 2			Part 3
	1->10 mg (N = 99)	1->100 mg (N = 86)	Overall (N = 185)	1->10 mg Modified Safety Monitoring (N = 33)
Duration of disease control (KM) (months)[a]				
25th percentile (95% CI)	4.0 (2.8, 5.4)	3.0 (2.7, 4.1)	4.0 (2.8, 4.1)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	6.9 (5.4, 8.6)	5.6 (4.1, 9.1)	6.7 (5.4, 8.2)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (9.7, NE)	NE (8.3, NE)	NE (9.7, NE)	NE (NE, NE)
Min, Max (+ for censored)	1.2+, 13.7+	1.2+, 13.8+	1.2+, 13.8+	1.2+, 3.9+
Follow-up time for DoDC (KM) (months)[a]				
25th percentile (95% CI)	8.3 (6.8, 9.7)	8.3 (6.9, 9.9)	8.3 (6.9, 9.6)	1.3 (1.2, 1.4)
Median (95% CI)	9.7 (9.6, 10.9)	10.8 (9.6, 11.1)	9.9 (9.6, 10.9)	1.5 (1.3, 2.6)
75th percentile (95% CI)	11.0 (10.8, 11.3)	11.1 (10.8, 13.4)	11.1 (10.9, 11.3)	2.6 (1.6, 2.8)
Min, Max (+ for censored)	1.2, 13.7	1.2, 13.8	1.2, 13.8	1.2, 3.9
Kaplan-Meier estimate (%) (95% CI)[b]				
At 3 months	80.4 (68.6, 88.1)	74.5 (60.2, 84.3)	77.8 (69.2, 84.3)	100.0 (NE, NE)
At 4 months	75.8 (63.6, 84.4)	70.5 (56.0, 81.1)	73.5 (64.5, 80.6)	NE (NE, NE)
At 6 months	54.2 (41.4, 65.3)	48.4 (34.1, 61.3)	51.7 (42.2, 60.3)	NE (NE, NE)
At 9 months	37.7 (25.5, 49.8)	36.5 (23.0, 50.1)	37.2 (28.1, 46.4)	NE (NE, NE)
At 12 months	35.2 (23.0, 47.5)	31.3 (18.5, 45.0)	33.5 (24.5, 42.8)	NE (NE, NE)

-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose); BICR = blinded independent central review; DoDC = duration of disease control; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; 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.

The BICR Interim RECIST Analysis Set for Part 3 consisted of all Part 3 subjects in the Safety Analysis Set who had an opportunity to be followed at least up to 7 weeks starting from day 1, and had 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by BICR using RECIST 1.1 criteria.

Percentages were calculated using number of subjects with disease control as denominator.

The DoDC in subjects with best overall response of complete response, partial response, or stable disease was defined as time from first dose of tarlatamab to disease progression or death due to any cause, whichever occurred first.

The follow-up time was measured by reversing the status indicator for censored and events.

Event and censoring status were derived using the RECIST 1.1 criteria.

[a] Median and percentiles 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.

[b] 95% CIs were estimated using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.
Data snapshot date: 01 March 2024. Data cutoff date: 27 June 2023.
Source: Table 14-4.4.2 of Study 20200491

2.1.4.4 無増悪生存期間

PFSは、タルラタマブ初回投与からRECIST 1.1版に基づく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全体のKaplan-Meier法によって推定したBICRによるPFSの中央値（95% CI）は4.0カ月（2.9, 5.4）であった（表 10）。

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）であった（表 10、図 6）。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）であった（表 10、図 6）。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。

治験担当医師の評価によるPFSの結果は、BICRの評価とおおむね一致していた（491試験CSR Table 14-4.5.1及びFigure 14-4.4.1）。サブグループ解析では、いずれのサブグループでもPFSはおおむね同じであった。サブグループ解析の結果は3.3項に示す。

表 10 BICRによる無増悪生存期間（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set並びにPart 3のBICR Interim RECIST Analysis Set）

	Parts 1 and 2			Part 3
	1->10 mg (N = 99)	1->100 mg (N = 86)	Overall (N = 185)	1->10 mg Modified Safety Monitoring (N = 33)
Number of subjects who received at least 1 dose of tarlatamab	99	86	185	33
Subject status				
Events - n (%)	65 (65.7)	60 (69.8)	125 (67.6)	14 (42.4)
Progression-free survival (KM) (months)[a]				
25th percentile (95% CI)	2.4 (1.4, 2.8)	1.5 (1.2, 2.6)	1.6 (1.4, 2.6)	1.4 (0.5, 1.4)
Median (95% CI)	4.3 (3.0, 5.6)	3.2 (2.6, 4.2)	4.0 (2.9, 5.4)	1.5 (1.4, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (7.1, NE)	8.3 (5.5, NE)	9.5 (7.1, NE)	NE (NE, NE)
Min, Max (+ for censored)	0.0+, 13.7+	0.0+, 13.8+	0.0+, 13.8+	0.1, 3.9+
Follow-up time of progression-free survival (KM) (months)[a]				
25th percentile (95% CI)	7.3 (6.8, 9.6)	7.0 (6.9, 9.7)	7.0 (6.9, 9.6)	1.4 (1.2, 1.6)
Median (95% CI)	9.7 (8.3, 10.9)	10.8 (8.3, 11.1)	9.7 (9.6, 10.9)	2.6 (1.4, 2.6)
75th percentile (95% CI)	11.0 (10.8, 11.3)	11.1 (10.8, 13.4)	11.1 (10.9, 11.3)	2.7 (2.6, NE)
Min, Max (+ for censored)	0.0, 13.7	0.0, 13.8	0.0, 13.8	0.1+, 3.9
Kaplan-Meier estimate (%) (95% CI)[b]				
At 3 months	58.8 (48.1, 68.1)	50.5 (39.0, 60.9)	55.0 (47.2, 62.1)	45.8 (25.2, 64.2)
At 6 months	39.7 (29.6, 49.6)	31.9 (21.9, 42.4)	36.1 (28.9, 43.4)	NE (NE, NE)
At 9 months	27.6 (18.4, 37.5)	24.1 (15.0, 34.5)	26.0 (19.4, 33.2)	NE (NE, NE)
At 12 months	25.7 (16.7, 35.8)	20.7 (12.1, 30.9)	23.4 (16.9, 30.5)	NE (NE, NE)

-> = 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; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data; NE = not estimable; 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.

The BICR Interim RECIST Analysis Set for Part 3 consisted of all Part 3 subjects in the Safety Analysis Set who had an opportunity to be followed at least up to 7 weeks starting from day 1, and had 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by BICR using RECIST 1.1 criteria.

Progression-free survival 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, whichever occurred first.

The follow-up time was measured by reversing the status indicator for censored and events.

Event and censoring status were derived using the RECIST 1.1 criteria.

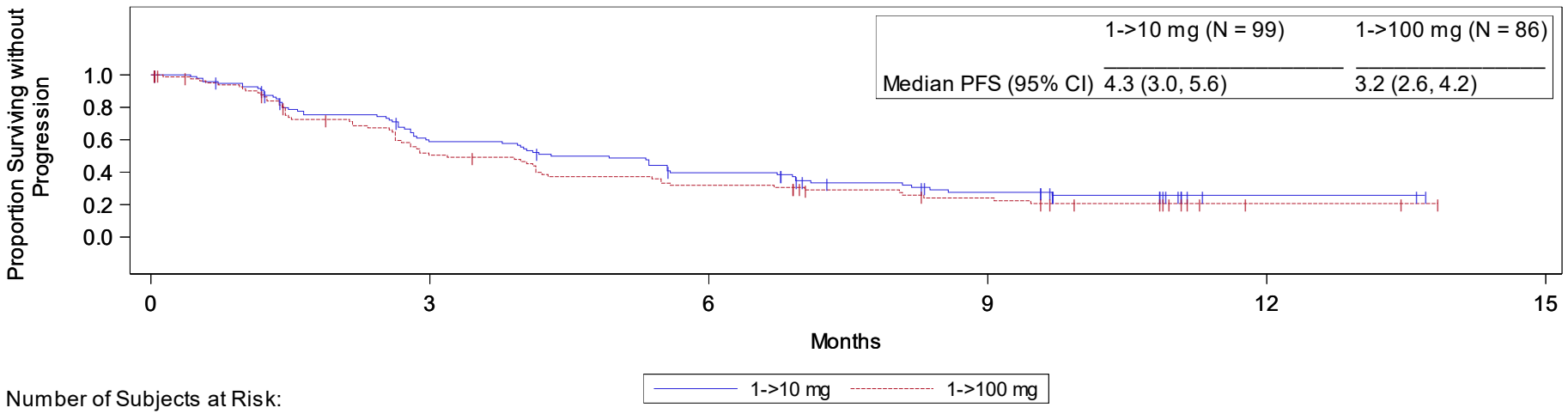
[a] Median and quantiles were estimated using KM method and 95% CI of median were estimated using log-log transformation of KM survival estimate by Brookmeyer and Crowley (1982) method.

[b] 95% CIs were estimated using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.

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

Source: Table 14-4.5.2 of Study 20200491

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

2.1.4.5 全生存期間

OSは、タルラタマブ初回投与から原因を問わない死亡までの期間と定義した。Part 1及び2全体のKaplan-Meier法によって推定したOSの中央値（95% CI）はNE（12.4カ月, NE）であった（表 11）。データカットオフ時点では、10 mg群及び100 mg群の半数以上の被験者は最終追跡調査時に生存していた［それぞれ57例（57.6%）及び44例（50.6%）］（491試験CSR Table 14-4.6.1）。

Part 1及び2の10 mg群では、追跡期間の中央値が10.6カ月の時点のOSの中央値（95% CI）は14.3カ月（10.8, NE）であった（表 11、図 7）。6及び12カ月時点の全生存率はそれぞれ73.4%及び57.7%であった。

Part 1及び2の100 mg群では、追跡期間の中央値が10.6カ月の時点のOSの中央値（95% CI）はNE（10.1カ月, NE）であった（表 11、図 7）。6及び12カ月時点の全生存率はそれぞれ71.4%及び61.8%であった。

サブグループ解析では、いずれのサブグループでもOSはおおむね同じであった。サブグループ解析の結果は3.3項に示す。

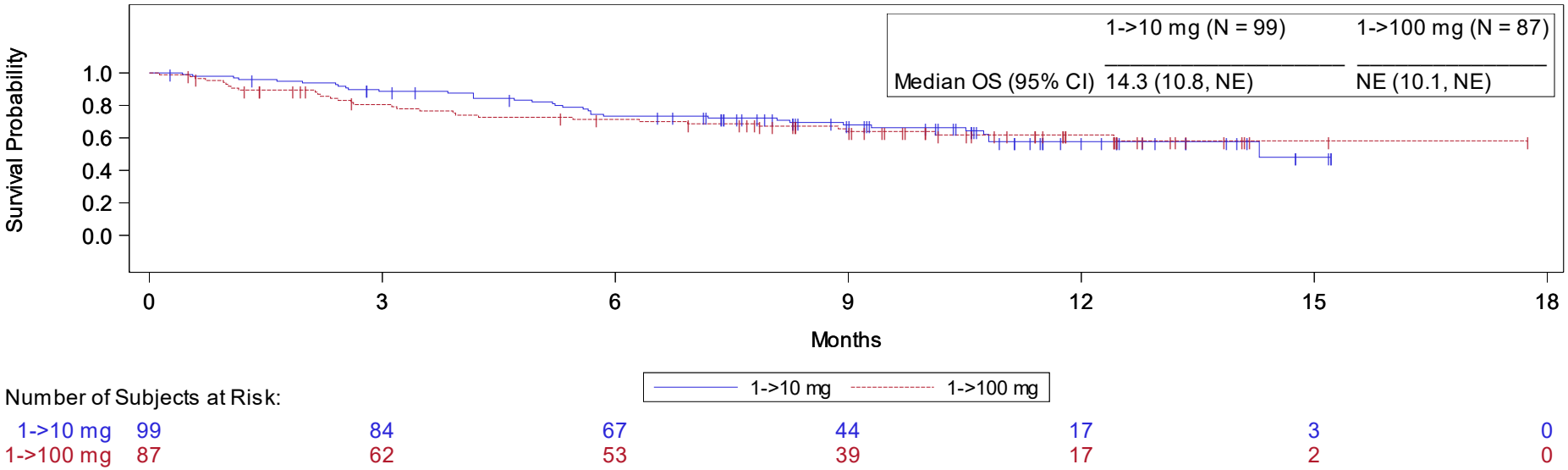
表 11 全生存期間（491試験：安全性解析対象集団）

	Parts 1 and 2			Part 3
	1->10 mg (N = 99)	1->100 mg (N = 87)	Overall (N = 186)	1->10 mg Modified Safety Monitoring (N = 34)
Number of subjects who received at least 1 dose of tarlatamab	99	87	186	34
Subject status				
Events - n (%)	35 (35.4)	30 (34.5)	65 (34.9)	8 (23.5)
Overall survival (KM) (months)[a]				
25th percentile (95% CI)	5.7 (4.7, 10.5)	3.9 (2.3, 9.0)	5.6 (3.9, 8.2)	1.9 (1.0, NE)
Median (95% CI)	14.3 (10.8, NE)	NE (10.1, NE)	NE (12.4, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Min, Max (+ for censored)	0.3+, 15.2+	0.1, 17.7+	0.1, 17.7+	0.1, 4.1+
Follow-up time (months)[a]				
25th percentile (95% CI)	8.0 (7.4, 9.0)	8.3 (6.9, 9.4)	8.0 (7.6, 9.0)	1.7 (1.5, 1.9)
Median (95% CI)	10.6 (9.2, 11.5)	10.6 (9.4, 11.8)	10.6 (9.7, 11.3)	2.3 (1.8, 2.9)
75th percentile (95% CI)	12.5 (11.5, 13.9)	12.5 (11.8, 13.2)	12.5 (11.8, 13.2)	3.0 (2.8, 3.8)
Min, Max (+ for censored)	0.3, 15.2	0.1+, 17.7	0.1+, 17.7	0.1+, 4.1
Kaplan-Meier estimate (%) (95% CI)[b]				
At 3 months	88.7 (80.5, 93.6)	80.5 (70.1, 87.6)	84.9 (78.8, 89.4)	72.8 (52.0, 85.8)
At 6 months	73.4 (63.2, 81.2)	71.4 (60.1, 80.0)	72.5 (65.2, 78.5)	NE (NE, NE)
At 9 months	68.0 (57.1, 76.6)	63.9 (52.0, 73.6)	66.1 (58.3, 72.8)	NE (NE, NE)
At 12 months	57.7 (45.0, 68.4)	61.8 (49.5, 71.9)	59.8 (51.2, 67.4)	NE (NE, NE)

KM = Kaplan-Meier; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data; NE = not estimable

The Safety Analysis Set for all parts includes 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 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.
The follow-up time was measured by reversing the status indicator for censored and events.
[a] Median and quantiles were estimated using KM method and 95% CI of median were estimated using log-log transformation of KM survival estimate by Brookmeyer and Crowley (1982) method.
[b] 95% CIs were estimated using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.
Data snapshot date: 01 March 2024. Data cutoff date: 27 June 2023.
Source: Table 14-4.6.1 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

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

2.1.5 患者報告アウトカム

PROの解析は、Part 1及び2を対象に実施した。SCLCの被験者はベースラインで症状があり、身体機能と生活の質の低下を伴っていた。10 mg及び100 mgの両用量で、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。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副反応による煩わしさを感じた被験者は少なかった。

PROの結果の詳細は、491試験CSR 10.4項及び16.1.13.8に示す。

2.1.6 薬物動態

評価した用量範囲でタルラタマブの血清中曝露量はおおむね用量比例的に増加し、Cycle 2のDay 15までにおおむね定常状態に達した（491試験CSR 11.1.2項）。タルラタマブを10 mg又は100 mg Q2Wレジメンで投与したとき、定常状態（Cycle 2 Day 15の投与前）のトラフ濃度（C_{trough}）での幾何平均値は10 mg及び100 mgでそれぞれ0.47及び6.2 µg/mLであった。

PKの結果の詳細はモジュール2.7.2に示す。

2.1.7 免疫原性

タルラタマブ投与前の抗タルラタマブ抗体が陰性又は不明で投与開始後に抗体が陽性になった被験者の割合は3.4%（7/204例）であった（491試験CSR 11.3.1項）。7例のうち4例は10 mg群の被験者（4/94例、4.3%）であり、3例は100 mg群の被験者（3/80例、3.8%）であった。投与前に抗体陽性で投与後の抗体価が投与前の4倍以上に増加した被験者はいなかった。また、いずれの時点においてもタルラタマブの中和抗体が認められた被験者はいなかった（0/220例）。

抗タルラタマブ抗体陽性の被験者は少なく、タルラタマブの血清中曝露量、有効性及び安全性に対する抗タルラタマブ抗体の臨床的に重要な影響は認められなかった。

免疫原性及び臨床的な影響の解析結果はIntegrated Summary of Immunogenicity（モジュール5.3.5.3）に示す。

2.1.8 安全性

データカットオフ日（2023年6月27日）時点で、1回以上のタルラタマブ投与を受けた220例が安全性解析対象集団の対象になった（491試験CSR Table 14-5.1.1）。投与期間の中央値（範囲）は全体で14.21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34.1%、9カ月以上が20.5%であった。相対用量強度の中央値は92.4%であった。

全体で219例（99.5%）に1件以上の試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）が認められた。SCLCの症状及び疾患進行は有害事象としなかった。Grade 3以上の有害事象は142例（64.5%）、重篤な有害事象は134例（60.9%）に認められた（491試験CSR Table 14-6.1）。死亡に至った有害事象は10例（4.5%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は15例（6.8%）に認められた。

Part 1及び2の10 mg群では、重篤な有害事象は58例（58.6%）に認められ、そのうち37例（37.4%）に認められた重篤な有害事象は治験担当医師によって治験薬と関連ありと判断された。死亡に至った有害事象は2例（2.0%）に認められたが、いずれも治験担当医師によりタルラタマブとの因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は7例（7.1%）に認められた。

タルラタマブは安全で忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容可能かつ管理可能であった。注目すべき有害事象（AMQを用いた検索式に基づく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）の解析結果では、100 mg群と比較して10 mg群で安全性プロファイルは良好であった。

安全性成績の詳細は491試験CSR 12項に示す。

2.1.9 結論

- PK、安全性及び有効性データに基づいてタルラタマブ10 mgが第II相試験Part 2での推奨用量（RP2D）並びに申請用量に選択された。

有効性

- 主要評価項目について、BICRによるORR（97.5% CI）は10 mg群で41.4%（30.3, 53.2）及び100 mg群で32.6%（21.6, 45.0）であった。Part 1及び2全体のORR（97.5% CI）は37.3%（29.4, 45.7）であった。
- 奏効は速やかかつ持続した。Part 1及び2の10 mg群では、TTRの中央値（範囲）は1.4カ月（1.1, 2.8）、DORの中央値（95% CI）はNE（5.9カ月, NE）であった。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。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）であった。追跡期間の中央値が10.6カ月の時点のOSの中央値（95% CI）は14.3カ月（10.8, NE）であった。データカットオフ時点の最後の調査で10 mg群の57例（57.6%）が生存中であった。
- 治験担当医師評価によるORR、DOR、DoDC及びPFSの結果は、BICRの評価とおおむね一致していた。
- サブグループ解析では、いずれのサブグループでも腫瘍縮小効果が認められた。主要及び副次評価項目の結果は各サブグループと全体集団でおおむね一致していた。一次治療でのプラチナ製剤投与後の疾患進行までの期間が90日未満の被験者及び他の治療レジメンの内容に関わらず腫瘍縮小効果が認められたことは特記に値すると考えられる。

安全性

- タルラタマブは安全で忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容可能かつ管理可能であった。安全性解析対象集団220例のうち、15例（6.8%）が有害事象のためにタルラタマブの投与中止に至った。選択された用量である10 mg群では、Part 1及び2での重篤な有害事象の発現割

合は58.6%であり、治験担当医師によりタルラタマブと関連ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は37.4%であった。2例（2.0%）が有害事象のために死亡に至ったが、いずれも治験担当医師によりタルラタマブとの因果関係は否定された。有害事象のためにタルラタマブの投与中止に至った被験者は少なかった（7.1%）。

- 注目すべき有害事象の解析結果では、100 mg群と比較して、10 mg群で安全性プロファイルは良好であった。

その他

- 評価した用量範囲内でタルラタマブの血清中曝露量はおおむね用量比例的に増加した。血清中曝露量はCycle2のDay 15までにおおむね定常状態に達した。タルラタマブを10 mg又は100 mg Q2Wレジメンで投与したときの定常状態のC_{trough}幾何平均値（Cycle 2 Day 15の投与前）は、それぞれ0.47及び6.2 µg/mLであった。
- 抗タルラタマブ抗体が陽性となった被験者の割合は低く、抗タルラタマブ抗体によるタルラタマブの血清中曝露量、有効性及び安全性への影響は認められなかった。

2.2 FIH試験（20160323試験）

本項では、323試験の結果の要約を示す。詳細な結果は323試験CSRに示す。

2.2.1 試験デザイン

標題：小細胞肺癌患者を対象としたペムブロリズマブと併用時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第I相試験（DeLLphi-300）

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第I相FIH試験であり、現在実施中である（図 8）。323試験は異なる投与方法を検討する複数のPart及びCohortで構成された（表 12）。

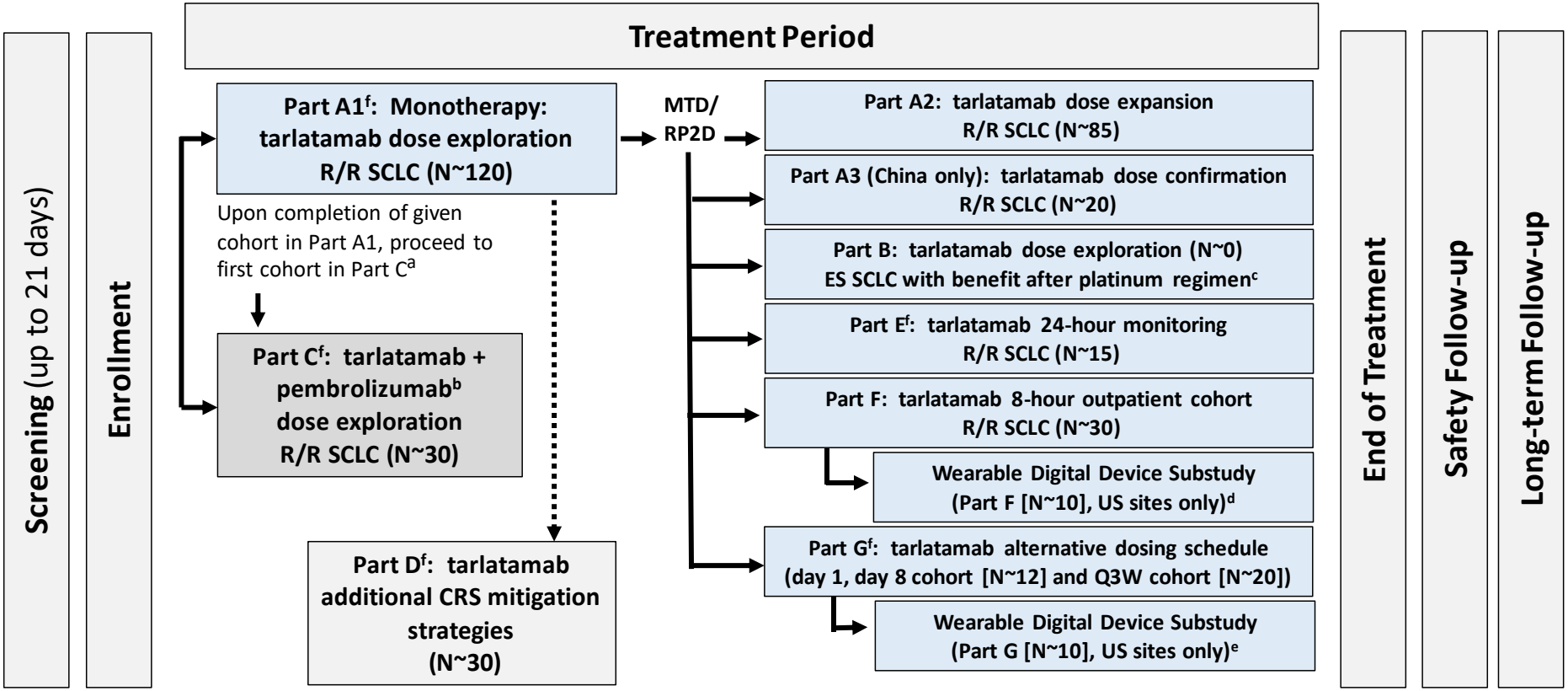
本試験は、プラチナ製剤ベースレジメンを少なくとも1ライン施行後に進行又は再発が認められた18歳以上の再発又は難治性のSCLC患者のうち、modified RECIST 1.1版で規定されている測定可能病変を有し、ECOG PSが2以下で十分な臓器機能を保持している者を対象とした。すべての適格基準は治験実施計画書（323試験CSR 16.1.1項）に示す。

Part A1、A2、C、D、E及びGは、各Partに組み入れられたすべての被験者において6カ月以上の観察機会が得られた時点で利用可能な安全性及び有効性データを用いて中間解析が実施された。Part A1の中間解析では、タルラタマブ単剤療法における予備的なMTD及びRP2Dが推定された。試験計画は、タルラタマブ単剤療法のMTD又はRP2DがPart A1で一旦決定した後に、続けてMTD又はRP2Dを評価する用量拡大PhaseのPart A2を実施して安全性及び有効性の更なるデータを得るとともに、Part Eを開始するようデザインされた。

タルラタマブは段階投与あり又はなしで、Part A、C、D及びEでは28日間サイクルの一環として、Part Gでは21日間サイクルの一環として、短時間静脈内投与又は連続静脈内投与を行った。Cohort及びPartごとの投与量及び段階投与の手順を表 12に示す。

被験者は、疾患進行、被験者の希望、治験担当医師の決定、安全性上の問題、死亡、追跡不能又は治験依頼者による決定に該当するまで治験薬投与が継続された。試験参加期間は、最長21日間のスクリーニング期間、可変的な投与期間及びタルラタマブの最終投与後42（+5）日までの安全性追跡調査期間から構成された。長期追跡調査は、タルラタマブの最終投与から最長1年間、3カ月（±2週間）ごとに実施することとした。試験デザインの詳細は323試験CSR 8項に示す。

図 8　試験デザイン（323試験）



CRS = Cytokine Release Syndrome; ES = extensive stage; eIV = extended intravenous; IV = intravenous; MTD = maximum tolerated dose; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks; RP2D = recommended phase 2 dose; R/R = relapsed/refractory; SCLC = small cell lung cancer; US = United States

Tarlatamab was administered as a short-term IV dose Q2W beginning in cycle 2. In cycle 1, step dosing/eIV may be implemented.

[a] Depending on the observed safety data, a second cohort will be enrolled to test an increased dose.

[b] Tarlatamab and pembrolizumab was administered using a staggered dosing schedule, with tarlatamab administered Q2W starting on day 1, and pembrolizumab administered Q3W starting on day 15.

[c] Part B will not be opened.

[d] Among the 30 subjects in Part F, 10 subjects from US sites only may be enrolled in the wearable digital device substudy.

[e] Among the 32 subjects in Part G, 10 subjects from US sites only may be enrolled in the wearable digital device substudy.

[f] Enrollment has been completed

表 12　Cohort及びPartごとの投与量及び段階投与の手順（323試験）

Cohort Number	Study Part	Cohort Brief Description	Target Tarlatamab Dose (mg)	Step Scheme
1	A1	Monotherapy/dose exploration	0.003	no step (single-subject)
2	A1	Monotherapy/dose exploration	0.01	no step (single-subject)
3	A1	Monotherapy/dose exploration	0.03	no step (single-subject)
4	A1	Monotherapy/dose exploration	0.1	no step (single-subject)
5	A1	Monotherapy/dose exploration	0.3	no step
6	A1	Monotherapy/dose exploration	1	no step
7	A1	Monotherapy/dose exploration	3 [a]	1 step
8	A1	Monotherapy/dose exploration	10 [a]	1 step
9	A1	Monotherapy/dose exploration	30 [a]	1 step
10	A1	Monotherapy/dose exploration	100 [a]	1 step
23	A1	Monotherapy/dose exploration	100 [b]	2 step, option 1
26	A1	Monotherapy/dose exploration	30 mg/3 days [c]	eIV
27	A1	Monotherapy/dose exploration	100 mg/3 days [d]	eIV
30	A2	Dose expansion	100 [a]	dose expansion
31	A2	Dose expansion	100 mg/3 days [d]	eIV
32	A2	Dose expansion	10 mg	1 step
11	D	Dose expansion (tarlatamab + dexamethasone)	100 [e]	1 step
15	C	Tarlatamab + pembrolizumab dose exploration	0.1 [f]	1 step
16	C	Tarlatamab + pembrolizumab dose exploration	0.3 [f]	1 step
34	E	Tarlatamab 24-hour monitoring	100 [a]	1 step
37	G	Alternative dosing (Q3W dosing)	200 [g]	2 step, option 2
38	G	Alternative dosing (day 1/day 8)	200 [h]	day 1/day 8, 21-day cycle

eIV = extended intravenous; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks

[a] Included a 1 mg step tarlatamab dose on cycle 1 day 1 and stepped up to the target dose on cycle 1 days 8 and 15, and Q2W thereafter at target dose.

[b] Included a 1 mg step tarlatamab dose on cycle 1 day 1, stepped up to 25 mg on cycle 1 day 4, and stepped up to the target dose of 100 mg on cycle 1 days 8 and 15, and Q2W thereafter at target dose.

[c] Included a 30 mg tarlatamab target dose administered over a 72-hour eIV infusion starting from cycle 1 day 1, followed by 1-hour infusions on cycle 1 days 8 and 15 at 100 mg target dose, and Q2W thereafter.

[d] Included a 100 mg tarlatamab target dose administered over a 72-hour eIV infusion starting from cycle 1 day 1, followed by 1-hour infusions on cycle 1 days 8 and 15 at 100 mg target dose, and Q2W thereafter.

[e] Additional corticosteroid prophylaxis with dexamethasone 8 mg orally 6 to 16 hours prior to 1 mg step tarlatamab dose on cycle 1 day 1 and stepped up to the tarlatamab target dose of 100 mg on cycle 1 days 8 and 15, and Q2W thereafter at target dose.

[f] 0.1 mg or 0.3 mg tarlatamab started on day 1 and day 15 on Q2W basis. Pembrolizumab was included from cycle 1 day 15 at 200 mg fixed dose Q3W.

[g] Included a 1 mg step tarlatamab dose on cycle 1 day 1, stepped up to 100 mg on cycle 1 day 8, and stepped up to the target dose of 200 mg on cycle 1 day 15, and day 1 of each following cycle at 200 mg Q3W.

[h] Included a 1 mg run-in tarlatamab dose on cycle 1 day 1, stepped up to 100 mg on cycle 1 day 8, and stepped up to the target dose of 100 mg on cycle 1 day 15, and days 1 and 8 of each following cycle (21 day/cycle) at 100 mg

2.2.2 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

被験者の内訳

中間報告書では、タルラタマブ単剤療法を1回以上受けた全体集団（205例）、1 mg初回用量（段階投与）の後に目標用量10 mgが単剤投与された10 mg群（27例）及び1 mg初回用量の後に目標用量100 mgが単剤投与された100 mg群［63例（有効性解析では、修正安全性モニタリング基準を採用した13例を加え合計76例）］での結果を中心に要約した。タルラタマブ100 mgを目標用量とする連続静脈内投与Cohortは、短時間静脈内投与の100 mg群と併合しなかった。

本試験は実施中である。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）時点で208例が組み入れられ、205例（98.6%）が1回以上タルラタマブ投与を受けた。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（323試験CSR Table 14-1.1）。10 mg群（27例）では70.4%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（59.3%）であった。100 mg群（63例）では88.9%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（66.7%）であった。

安全性解析対象集団でのベースラインの人口統計学的特性は以下のとおりであった（表 13）。

- 性別：男性115例（56.1%）、女性90例（43.9%）
- 年齢の中央値（範囲）：63.0歳（32, 80）
- 人種：白人160例（78.0%）、アジア人22例（10.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人7例（3.4%）、その他16例（7.8%）
- 白人の民族：非ヒスパニック／非ラテン系159例（77.6%）、ヒスパニック系又はラテン系1例（0.5%）

ベースラインの疾患特性

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。転移を有する被験者は92.2%、放射線療法の治療歴を有する被験者は77.1%であり、ECOG PSが0の被験者は36.6%、PSが1の被験者は61.5%であった（表 14）。

表 13　ベースラインの人口統計学的特性（323試験：安全性解析対象集団）

	≤ 3 mg (N = 35)	1->10 mg (N = 27)	1->30 mg (N = 8)	1->100 mg (N = 63)	1->100 mg 24-Hr Outpatient (N = 13)	eIV Cohorts (N = 32)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	Combination Cohorts (N = 8)	Overall (N = 205)
Sex - n (%)									
Male	21 (60.0)	10 (37.0)	7 (87.5)	38 (60.3)	7 (53.8)	17 (53.1)	10 (52.6)	5 (62.5)	115 (56.1)
Female	14 (40.0)	17 (63.0)	1 (12.5)	25 (39.7)	6 (46.2)	15 (46.9)	9 (47.4)	3 (37.5)	90 (43.9)
Race - n (%)									
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	2 (5.7)	3 (11.1)	1 (12.5)	11 (17.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	4 (21.1)	0 (0.0)	22 (10.7)
Black or African American	1 (2.9)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (23.1)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	7 (3.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	31 (88.6)	21 (77.8)	6 (75.0)	45 (71.4)	9 (69.2)	28 (87.5)	12 (63.2)	8 (100.0)	160 (78.0)
Ethnicity - n (%)									
Hispanic/Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Not Hispanic/Latino	31 (88.6)	21 (77.8)	6 (75.0)	44 (69.8)	9 (69.2)	28 (87.5)	12 (63.2)	8 (100.0)	159 (77.6)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (2.9)	2 (7.4)	1 (12.5)	6 (9.5)	0 (0.0)	4 (12.5)	2 (10.5)	0 (0.0)	16 (7.8)
Age (years)									
n	35	27	8	63	13	32	19	8	205
Mean	61.9	64.4	61.4	61.0	58.8	61.5	62.8	64.1	61.8
Standard Deviation	8.9	9.6	12.7	7.9	8.7	8.4	8.0	8.8	8.6
Median	63.0	67.0	64.0	62.0	60.0	63.0	64.0	63.0	63.0
Q1, Q3	55.0, 70.0	57.0, 71.0	61.5, 68.0	56.0, 67.0	52.0, 62.0	58.0, 68.0	57.0, 68.0	58.0, 70.0	57.0, 69.0
Min, Max	44, 74	43, 80	32, 72	42, 76	41, 74	43, 74	45, 78	52, 79	32, 80
Age group - n (%)									
< 65 years	20 (57.1)	11 (40.7)	6 (75.0)	41 (65.1)	10 (76.9)	21 (65.6)	11 (57.9)	4 (50.0)	124 (60.5)
≥ 65 years	15 (42.9)	16 (59.3)	2 (25.0)	22 (34.9)	3 (23.1)	11 (34.4)	8 (42.1)	4 (50.0)	81 (39.5)

-> = step dose to target dose (eg, 1 mg step dose to 10 mg target dose); D = day; eIV = extended intravenous; Q3W = every 3 weeks

The Safety Analysis Set consisted of all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of tarlatamab for monotherapy cohorts, and received at least 1 dose of tarlatamab or pembrolizumab for combination cohorts.

≤ 3 mg included cohorts 1-7; 1->10 mg included cohorts 8 and 32; 1->30 mg included cohort 9; 1->100 mg included cohort 10, 30 and 11 only: tarlatamab + dexamethasone; 1->100mg 24 hr outpatient includes cohort 34; eIV cohorts include cohort 26: 30 mg eIV ->100 mg and cohorts 27 and 31: 100 mg eIV->100 mg; alternative dosing cohorts included 2-step cohort 23: 1->25->100 mg, 2-step cohort 37: 1->100->200 mg Q3W, and cohort 38: 1->100 mg D1/D8; combination cohorts included cohort 15: tarlatamab 0.1 mg + pembrolizumab and cohort 16: tarlatamab 0.3 mg + pembrolizumab.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: Table 14-2.1 of Study 20160323

表 14　ベースラインの疾患特性（323試験：安全性解析対象集団）

	≤ 3 mg (N = 35)	1->10 mg (N = 27)	1->30 mg (N = 8)	1->100 mg (N = 63)	1->100 mg 24-Hr Outpatient (N = 13)	eIV Cohorts (N = 32)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	Combination Cohorts (N = 8)	Overall (N = 205)
ECOG status at baseline[a] - n (%)									
0	13 (37.1)	9 (33.3)	3 (37.5)	24 (38.1)	2 (15.4)	15 (46.9)	8 (42.1)	1 (12.5)	75 (36.6)
1	21 (60.0)	17 (63.0)	5 (62.5)	39 (61.9)	10 (76.9)	16 (50.0)	11 (57.9)	7 (87.5)	126 (61.5)
2	1 (2.9)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)
Prior lines of therapy - n (%)									
1	7 (20.0)	6 (22.2)	4 (50.0)	17 (27.0)	4 (30.8)	6 (18.8)	8 (42.1)	1 (12.5)	53 (25.9)
2	19 (54.3)	14 (51.9)	2 (25.0)	25 (39.7)	3 (23.1)	17 (53.1)	7 (36.8)	4 (50.0)	91 (44.4)
3	4 (11.4)	4 (14.8)	0 (0.0)	13 (20.6)	5 (38.5)	1 (3.1)	2 (10.5)	2 (25.0)	31 (15.1)
>3	5 (14.3)	3 (11.1)	2 (25.0)	8 (12.7)	1 (7.7)	6 (18.8)	2 (10.5)	1 (12.5)	28 (13.7)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
Number of prior lines of therapy									
n	35	27	8	63	13	30	19	8	203
Mean	2.3	2.2	2.1	2.3	2.2	2.5	1.9	2.4	2.3
Standard Deviation	1.2	1.1	1.6	1.2	1.0	1.7	1.0	0.9	1.2
Median	2.0	2.0	1.5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Q1, Q3	2.0, 3.0	2.0, 3.0	1.0, 3.0	1.0, 3.0	1.0, 3.0	2.0, 2.0	1.0, 2.0	2.0, 3.0	1.0, 3.0
Min, Max	1, 6	1, 6	1, 5	1, 6	1, 4	1, 7	1, 4	1, 4	1, 7
Prior radiotherapy treatment for current malignancy - n (%)									
Yes	29 (82.9)	20 (74.1)	5 (62.5)	47 (74.6)	10 (76.9)	26 (81.3)	15 (78.9)	6 (75.0)	158 (77.1)
No	6 (17.1)	7 (25.9)	3 (37.5)	16 (25.4)	3 (23.1)	6 (18.8)	4 (21.1)	2 (25.0)	47 (22.9)
Prior PD-1 or PD-L1 - n (%)									
Yes	14 (40.0)	21 (77.8)	5 (62.5)	37 (58.7)	12 (92.3)	19 (59.4)	11 (57.9)	6 (75.0)	125 (61.0)
No	21 (60.0)	6 (22.2)	3 (37.5)	26 (41.3)	1 (7.7)	13 (40.6)	8 (42.1)	2 (25.0)	80 (39.0)
Metastatic - n (%)									
Yes	34 (97.1)	24 (88.9)	7 (87.5)	60 (95.2)	12 (92.3)	28 (87.5)	17 (89.5)	7 (87.5)	189 (92.2)
No	1 (2.9)	3 (11.1)	1 (12.5)	3 (4.8)	1 (7.7)	4 (12.5)	2 (10.5)	1 (12.5)	16 (7.8)

-> = step dose to target dose (eg, 1 mg step dose to 10 mg target dose); D = day; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; eIV = extended intravenous; PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed death ligand 1

The Safety Analysis Set consisted of all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of tarlatamab for monotherapy cohorts, and received at least 1 dose of tarlatamab or pembrolizumab for combination cohorts.

≤ 3 mg included cohorts 1-7; 1->10 mg included cohorts 8 and 32; 1->30 mg included cohort 9; 1->100 mg included cohort 10, 30 and 11 only: tarlatamab + dexamethasone; 1->100mg 24 hr outpatient includes cohort 34; eIV cohorts include cohort 26: 30 mg eIV ->100 mg and cohorts 27 and 31: 100 mg eIV->100mg; alternative dosing cohorts included 2-step cohort 23: 1->25->100 mg, 2-step cohort 37: 1->100->200 mg Q3W, and cohort 38: 1->100 mg D1/D8; combination cohorts included cohort 15: tarlatamab 0.1 mg + pembrolizumab and cohort 16: tarlatamab 0.3 mg + pembrolizumab.

[a] 0 = fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction. 1 = restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, eg, light house work, office work. 2 = ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: Table 14-2.2 of Study 20160323

2.2.3 有効性

本試験は最近組み入れられた被験者も含む実施中の試験であるため、中間解析でのORRには確定した奏効例と確定のための検査が完了していない未確定の奏効例が含まれる。主要解析では、ORR解析は確定した奏効例のみを対象とする予定であり、最初の奏効が確認されていない被験者（ベースライン後の奏効評価が1回も行われていない被験者を含む）は非奏効例として取り扱うこととした。

単剤療法と併用療法を含む全体集団での確定ORR（95% CI）は22.8%（17.2, 29.2）であり、他の3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46例と未確定の3例を合計したORR（95% CI）は24.3%（18.5, 30.8）であった。全体集団でのDCR（95% CI）は53.5%（46.3, 60.5）であった。確定した奏効例46例でのDORの中央値（95% CI）は11.1カ月（6.6, 14.8）、Kaplan-Meier法で推定したPFSの中央値（95% CI）は3.4カ月（2.1, 3.7）であり、データカットオフ時点でのOSの中央値（95% CI）は12.8カ月（10.9, 20.3）であった（表 15、表 16、表 17及び表 18）。

10 mg群では24例の評価が可能であった。確定CRが2例（8.3%）、確定PRが6例（25.0%）で認められた。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。確定ORR（95% CI）は33.3%（15.6, 55.3）であり、奏効が確定した8例と未確定の1例を合計したORR（95% CI）は37.5%（18.8, 59.4）であった。DCR（95% CI）は58.3%（36.6, 77.9）であった（表 15及び図 9）。奏効が確定した被験者でのDORの中央値（95% CI）は14.9カ月（3.0, NE）であり、確定した奏効例8例中3例（37.5%）はデータカットオフまでに疾患進行が認められた（表 16、323試験CSR Table 14-4.2.1）。

100 mg群では76例の評価が可能であった。確定CRが2例（2.6%）、確定PRが13例（17.1%）で認められた。他の2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。確定ORR（95% CI）は19.7%（11.5, 30.5）であり、奏効が確定した15例と未確定の2例を合計したORR（95% CI）は22.4%（13.6, 33.4）であった。DCR（95% CI）は57.9%（46.0, 69.1）であった（表 15及び図 9）。奏効が確定した被験者でのDORの中央値（95% CI）はNE（5.6カ月, NE）であった。確定した奏効例15例中6例（40.0%）はデータカットオフまでに疾患進行が認められた（表 16、323試験CSR Table 14-4.2.1）。

有効性の中間解析対象集団での確定した奏効例のDORのKaplan-Meier plotを図 10に、奏効までの期間及び奏効期間のSwimmer Plotを図 11に示す。

10 mg群24例のうち、データカットオフまでに16例（66.7%）で疾患進行が認められた。疾患進行を認める前に死亡した被験者はいなかった。PFSの中央値（95% CI）は3.5カ月（1.9, 11.0）であり、3、6、9及び12カ月時点の無増悪生存率はそれぞれ59.1%、36.3%、30.2%及び24.2%であった（表 17及び図 12）。OSの追跡期間の中央値（範囲）は12.6カ月（1, 22.2）であった。データカットオフまでに9例（37.5%）が死亡し、15例（62.5%）が打ち切りとなった。OSの中央値（95% CI）は20.3カ月（5.1, NE）であり、3、6、9及び12カ月時点の全生存率はそれぞれ95.7%、61.8%、54.9%及び54.9%であった（表 18及び図 13）。

100 mg群76例のうち、データカットオフまでに54例（71.1%）で疾患進行が認められ、4例（5.3%）が疾患進行を認める前に死亡した。PFSの中央値（95% CI）は3.7カ月（1.9, 4.5）であり、3、6、9及び12カ月時点の無増悪生存率はそれぞれ57.9%、32.1%、22.0%及び18.6%であった（表 17及び図 12）。OSの追跡期間の中央値（範囲）は12.0カ月（0.3, 28.1）であった。データカットオフまで

に29例（38.2%）が死亡し、47例（61.8%）が打ち切りとなった。OSの中央値（95% CI）はNE（11.0カ月, NE）であり、3、6、9及び12カ月時点の全生存率はそれぞれ90.5%、79.3%、71.8%及び60.4%であった（表 18及び図 13）。

表 15　Modified RECIST 1.1版に基づく客観的奏効率及び病勢コントロール率の要約（323試験：有効性の中間解析対象集団）

	≤ 3 mg (N = 35)	1->10 mg (N = 24)	1->30 mg (N = 8)	1->100 mg (N = 76)	eIV Cohorts (N = 32)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	Combination Cohorts (N = 8)	Overall (N = 202)
Best overall response - n (%)								
Confirmed complete response (CR)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)
Confirmed partial response (PR)	6 (17.1)	6 (25.0)	1 (12.5)	13 (17.1)	12 (37.5)	4 (21.1)	0 (0.0)	42 (20.8)
Stable disease	8 (22.9)	6 (25.0)	1 (12.5)	29 (38.2)	6 (18.8)	9 (47.4)	3 (37.5)	62 (30.7)
Progressive disease (PD)	16 (45.7)	9 (37.5)	4 (50.0)	28 (36.8)	11 (34.4)	4 (21.1)	5 (62.5)	77 (38.1)
Not evaluable	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
No postbaseline scan	4 (11.4)	1 (4.2)	1 (12.5)	4 (5.3)	3 (9.4)	2 (10.5)	0 (0.0)	15 (7.4)
Unconfirmed response awaiting confirmatory scan - n (%)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
Unconfirmed CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unconfirmed PR	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
Objective response rate								
Confirmed - n1 (%)	6 (17.1)	8 (33.3)	1 (12.5)	15 (19.7)	12 (37.5)	4 (21.1)	0 (0.0)	46 (22.8)
95% CI[a]	(6.6, 33.6)	(15.6, 55.3)	(0.3, 52.7)	(11.5, 30.5)	(21.1, 56.3)	(6.1, 45.6)	(0.0, 36.9)	(17.2, 29.2)
Confirmed and unconfirmed awaiting confirmatory scan - n2 (%)	6 (17.1)	9 (37.5)	1 (12.5)	17 (22.4)	12 (37.5)	4 (21.1)	0 (0.0)	49 (24.3)
95% CI[a]	(6.6, 33.6)	(18.8, 59.4)	(0.3, 52.7)	(13.6, 33.4)	(21.1, 56.3)	(6.1, 45.6)	(0.0, 36.9)	(18.5, 30.8)
Disease control rate - n (%)	14 (40.0)	14 (58.3)	2 (25.0)	44 (57.9)	18 (56.3)	13 (68.4)	3 (37.5)	108 (53.5)
95% CI[a]	(23.9, 57.9)	(36.6, 77.9)	(3.2, 65.1)	(46.0, 69.1)	(37.7, 73.6)	(43.4, 87.4)	(8.5, 75.5)	(46.3, 60.5)
Time to confirmed objective response (months)[b]								
n	6	8	1	15	12	4	0	46
Mean	2.3	3.0	1.7	2.0	1.8	1.6	-	2.1
Standard Deviation	1.1	3.4	-	0.5	0.2	0.4	-	1.5
Median	1.8	1.7	1.7	1.8	1.9	1.5	-	1.8
Q1, Q3	1.7, 3.7	1.7, 2.0	1.7, 1.7	1.7, 2.0	1.7, 2.0	1.3, 1.8	-, -	1.7, 2.0
Min, Max	1.1, 3.7	1.6, 11.3	1.7, 1.7	1.6, 3.7	1.3, 2.1	1.2, 2.1	-, -	1.1, 11.3

-> = step dose to target dose (eg, 1 mg step dose to 10 mg target dose); D = day; eIV = extended intravenous; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; Q3W = every 3 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

≤ 3 mg includes cohorts 1-7; 1->10 mg included cohorts 8 and 32; 1->30 mg included cohort 9; 1->100 mg included cohort 10, 30, and 11 only: tarlatamab + dexamethasone and cohort 34: 24-hr outpatient cohort; eIV cohorts included cohort 26: 30 mg eIV ->100 mg and cohort 27 and 31: 100 mg eIV->100 mg; alternative dosing cohorts included 2-step cohort 23: 1->25->100 mg, 2-step

cohort 37: 1->100->200 mg Q3W, and cohort 38: 1->100 mg D1/D8; combination cohorts included cohort 15: tarlatamab 0.1 mg + pembrolizumab and cohort 16: tarlatamab 0.3 mg + pembrolizumab.

Disease control rate was defined as the incidence of a best overall response of a confirmed response (complete response/partial response) or stable disease while on study as defined by modified RECIST 1.1.

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

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

Time to response (in month) = (first response date - first dose date + 1)*12/365.25.

The subjects without a postbaseline tumor assessment were considered nonresponders.

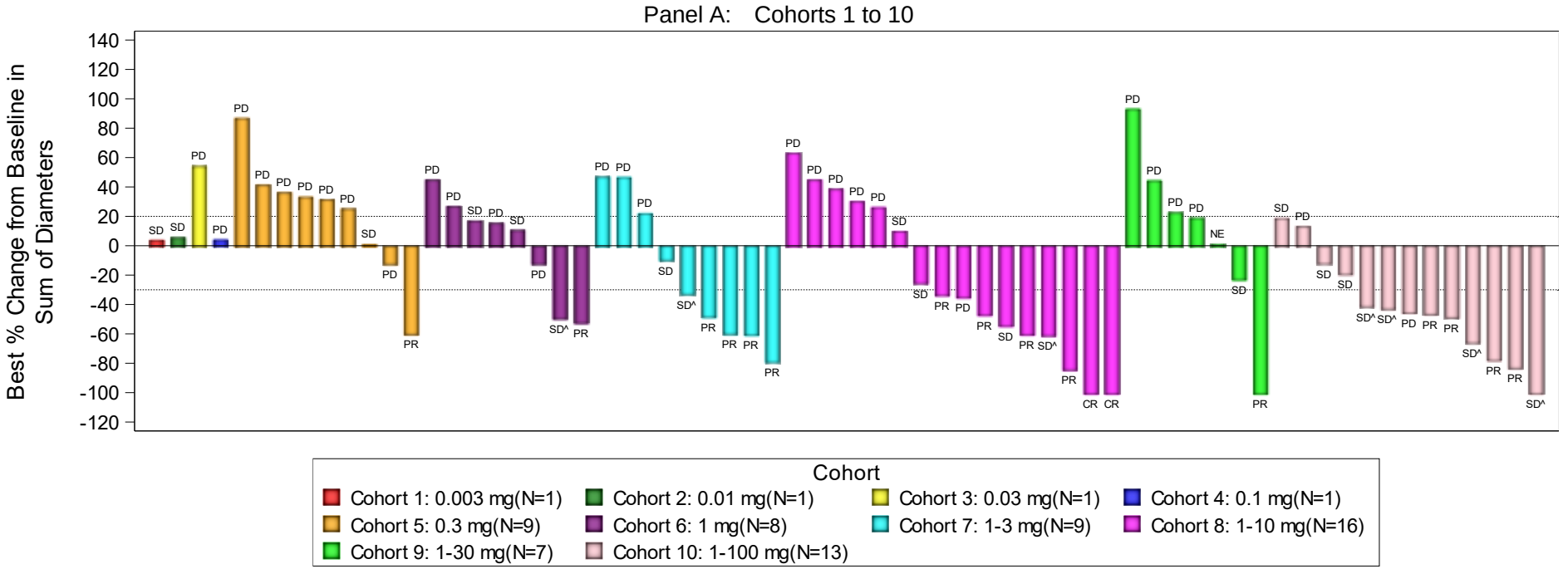
[a] Exact 95% confidence interval was calculated using the Clopper Pearson method.

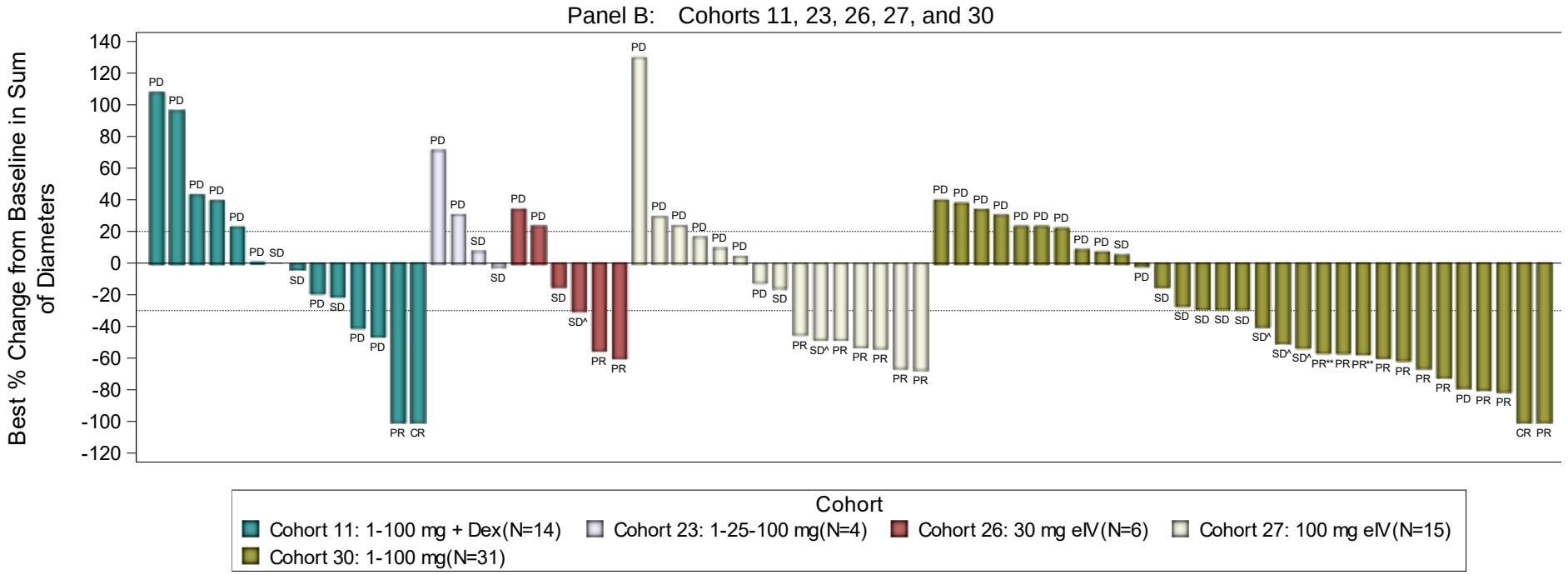
[b] Time to confirmed objective response was calculated among confirmed responders n1.

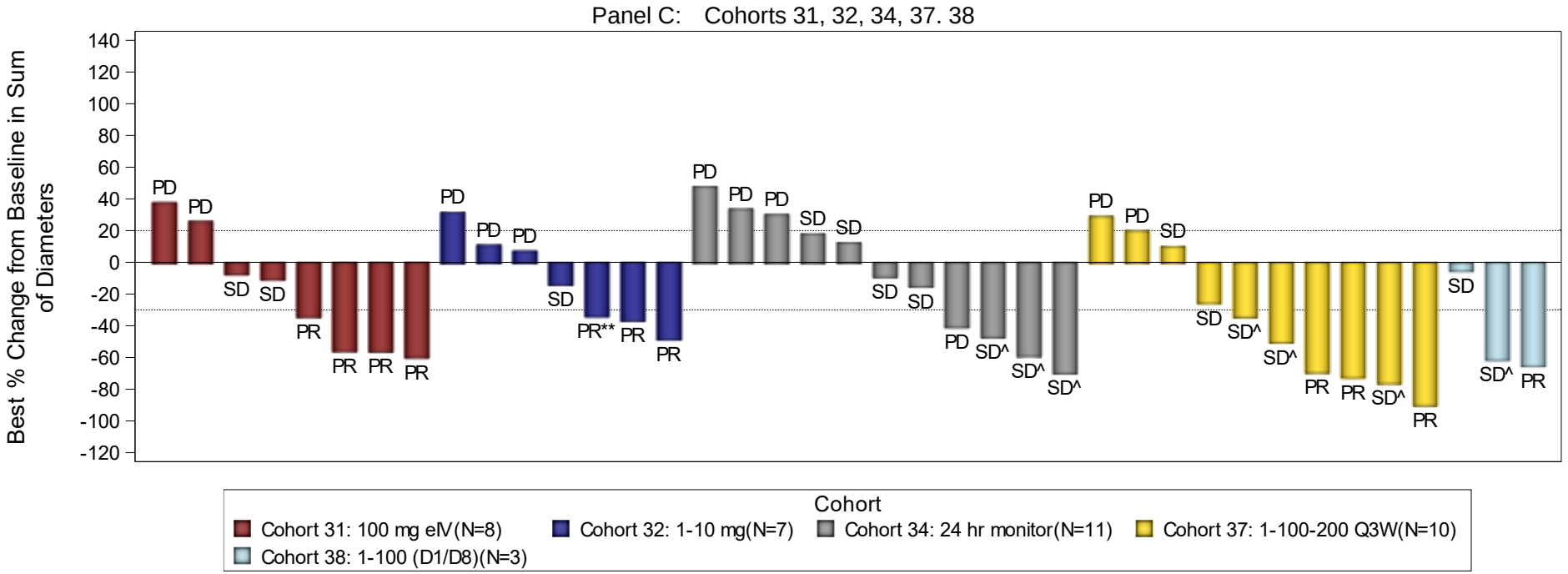
Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: Table 14-4.1.1 of Study 20160323

図 9　ベースラインからの最良変化率のWaterfall Plot（323試験：有効性の中間解析対象集団）




Panel B: Cohorts 11, 23, 26, 27, and 30
Best % Change from Baseline in Sum of Diameters
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
-120
Cohort
Cohort 11: 1-100 mg + Dex(N=14)
Cohort 23: 1-25-100 mg(N=4)
Cohort 26: 30 mg eIV(N=6)
Cohort 27: 100 mg eIV(N=15)
Cohort 30: 1-100 mg(N=31)



CR = complete response; N = number of subjects in each cohort with available sum of diameters in their postbaseline assessments; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

SD^ indicates subjects who had an initial response and met the minimum duration of stable disease, but did not have confirmation of response on the subsequent scan.

PR** indicates subjects who had an initial partial response and still have potential for future confirmatory scans.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: Figure 14-4.1 of Study 20160323

表 16　確定した奏効例での奏効期間（323試験：有効性の中間解析対象集団）

	≤ 3 mg (N = 35)	1->10 mg (N = 24)	1->30 mg (N = 8)	1->100 mg (N = 76)	eIV Cohorts (N = 32)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	Combination Cohorts (N = 8)	Overall (N = 202)
Duration of response (KM) (months)								
25th percentile (95% CI)[a]	6.2 (5.6, 12.3)	6.6 (3.0, NE)	3.8 (NE, NE)	9.0 (3.7, NE)	4.6 (3.5, 7.6)	6.8 (6.8, NE)	- (-, -)	5.6 (3.7, 7.6)
Median (95% CI)[a]	11.7 (5.6, NE)	14.9 (3.0, NE)	3.8 (NE, NE)	NE (5.6, NE)	7.6 (3.5, 9.3)	NE (6.8, NE)	- (-, -)	11.1 (6.6, 14.8)
75th percentile (95% CI)[a]	14.8 (6.2, NE)	NE (3.0, NE)	3.8 (NE, NE)	NE (13.0, NE)	9.3 (5.5, NE)	NE (6.8, NE)	- (-, -)	NE (12.3, NE)
Min, Max (+ for censored)	5.6, 26.2+	1.0+, 18.9+	3.8, 3.8	1.8+, 25.8+	3.5, 11.2	2.8+, 6.9+	-, -	1.0+, 26.2+
KM estimate - % (95% CI)[b]								
At 3 months	100.0 (NE, NE)	80.0 (20.4, 96.9)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	- (-, -)	97.5 (83.5, 99.6)
At 6 months	83.3 (27.3, 97.5)	80.0 (20.4, 96.9)	0.0 (NE, NE)	76.9 (44.2, 91.9)	53.6 (21.0, 77.9)	100.0 (NE, NE)	- (-, -)	71.6 (54.6, 83.2)
At 9 months	66.7 (19.5, 90.4)	60.0 (12.6, 88.2)	0.0 (NE, NE)	76.9 (44.2, 91.9)	42.9 (13.8, 69.6)	NE (NE, NE)	- (-, -)	60.8 (43.5, 74.2)
At 12 months	50.0 (11.1, 80.4)	60.0 (12.6, 88.2)	0.0 (NE, NE)	61.5 (30.8, 81.8)	0.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)	- (-, -)	42.9 (26.5, 58.3)
Follow-up time for DOR[c] (KM) (months)								
25th percentile (95% CI)[a]	26.2 (NE, NE)	2.1 (1.0, 18.8)	NE (NE, NE)	14.7 (1.8, 18.7)	11.0 (3.7, NE)	4.9 (2.8, NE)	- (-, -)	11.0 (2.8, 16.8)
Median (95% CI)[a]	26.2 (NE, NE)	18.8 (1.0, NE)	NE (NE, NE)	18.7 (12.8, 23.8)	11.0 (3.7, NE)	6.9 (2.8, NE)	- (-, -)	18.7 (12.8, 22.1)
75th percentile (95% CI)[a]	26.2 (NE, NE)	18.9 (2.3, NE)	NE (NE, NE)	23.8 (16.8, NE)	NE (11.0, NE)	6.9 (2.8, NE)	- (-, -)	22.1 (18.7, NE)
Min, Max (+ for censored)	5.6+, 26.2	1.0, 18.9	3.8+, 3.8+	1.8, 25.8	3.5+, 11.2+	2.8, 6.9	-, -	1.0, 26.2

-> = step dose to target dose (eg, 1 mg step dose to 10 mg target dose); D = day; DOR = duration of response; eIV = extended intravenous; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; Q3W = every 3 weeks

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

≤ 3 mg included cohorts 1-7; 1->10 mg included cohorts 8 and 32; 1->30 mg included cohort 9; 1->100 mg included cohort 10, 30, and 11 only: tarlatamab + dexamethasone and cohort 34: 24-hr outpatient cohort; eIV cohorts included cohort 26: 30 mg eIV ->100 mg and cohort 27 and 31: 100 mg eIV->100 mg; alternative dosing cohorts included 2-step cohort 23: 1->25->100 mg, 2-step cohort 37: 1->100->200 mg Q3W, and cohort 38: 1->100 mg D1/D8; combination cohorts included cohort 15: tarlatamab 0.1 mg + pembrolizumab and cohort 16: tarlatamab 0.3 mg + pembrolizumab.

Duration of response was defined as the time from the first documentation of objective response (subsequently confirmed) until the first documentation of progressive disease or death, whichever occurred first.

Events are either "progressive disease" or "death," whichever occurred first.

Percentages were calculated using number of confirmed responders as denominator.

[a] 95% CI using Brookmeyer and Crowley (1982) method.

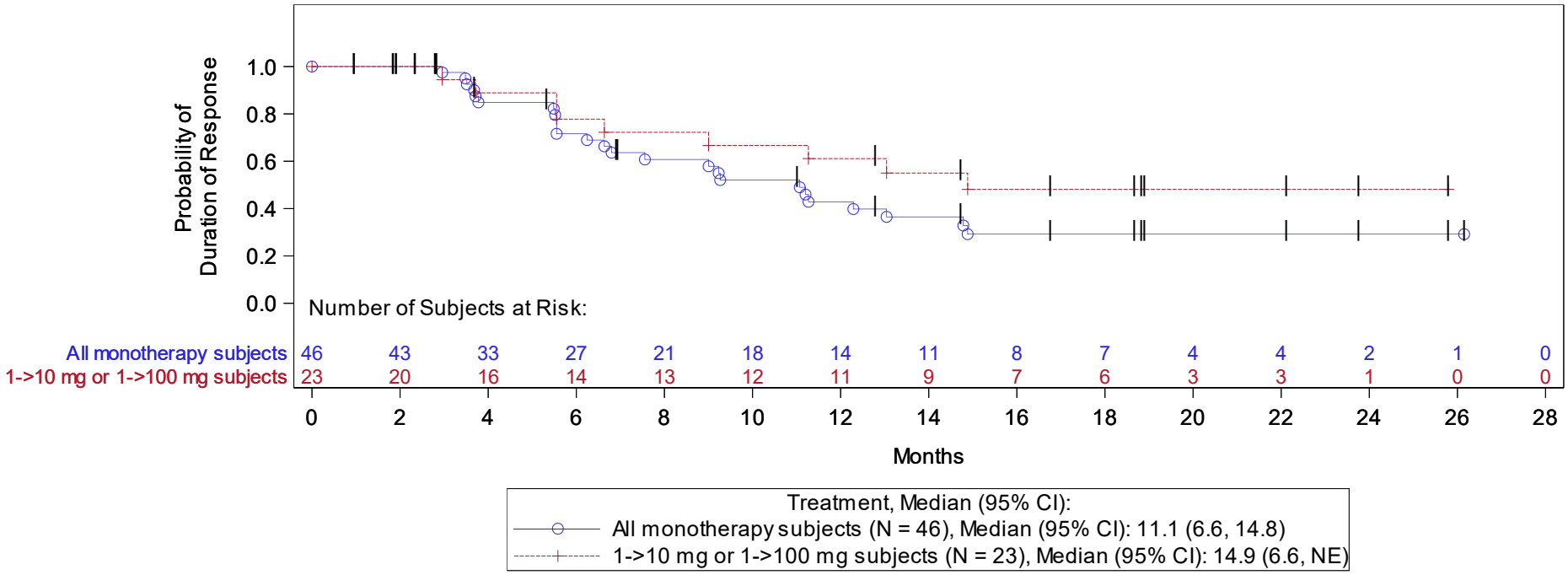
[b] 95% CI using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.

[c] Follow-up time was measured by reversing the status indicator for censored and events.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: Table 14-4.2.1 of Study 20160323

図 10　奏効期間のKaplan-Meier Plot（323試験：有効性の中間解析対象集団）



-> = step dose to target dose (eg, 1 mg step dose to 10 mg target dose; NE = not estimable

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

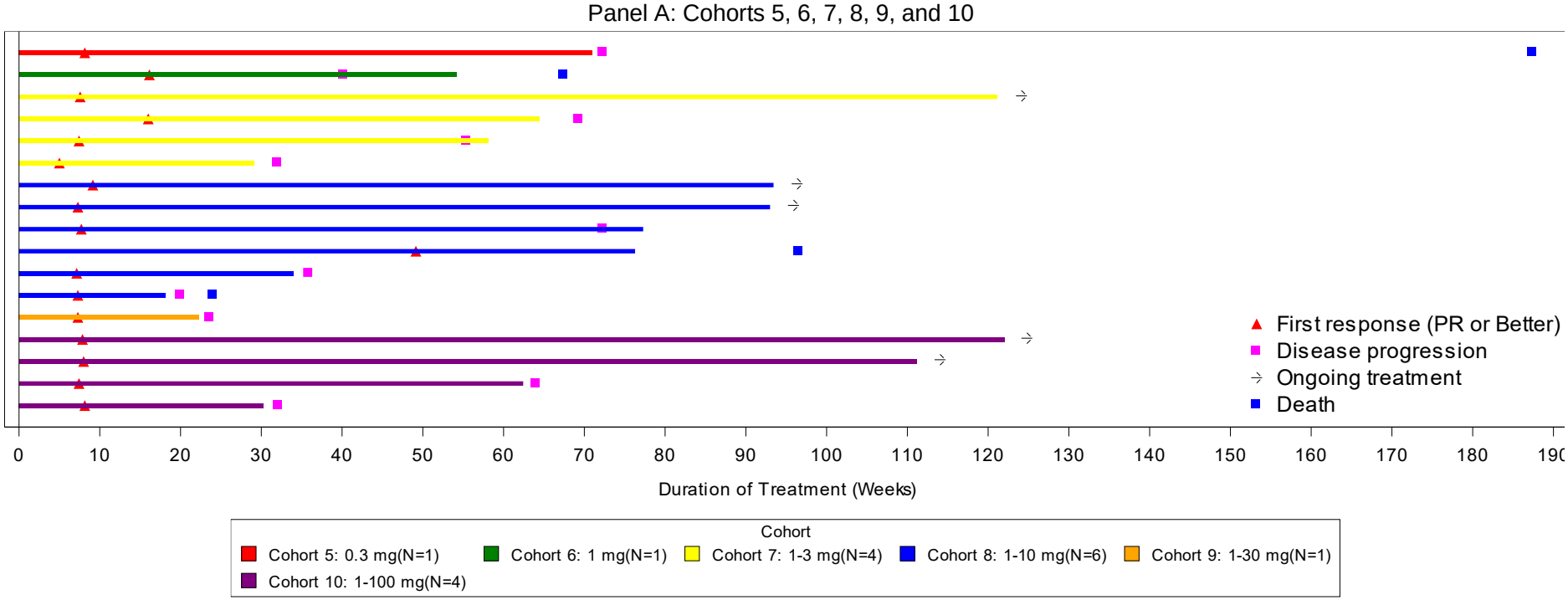
The duration of response was defined as the time from the first documentation of partial response or complete response until the first documentation of progressive disease or death due to any cause, whichever occurred first.

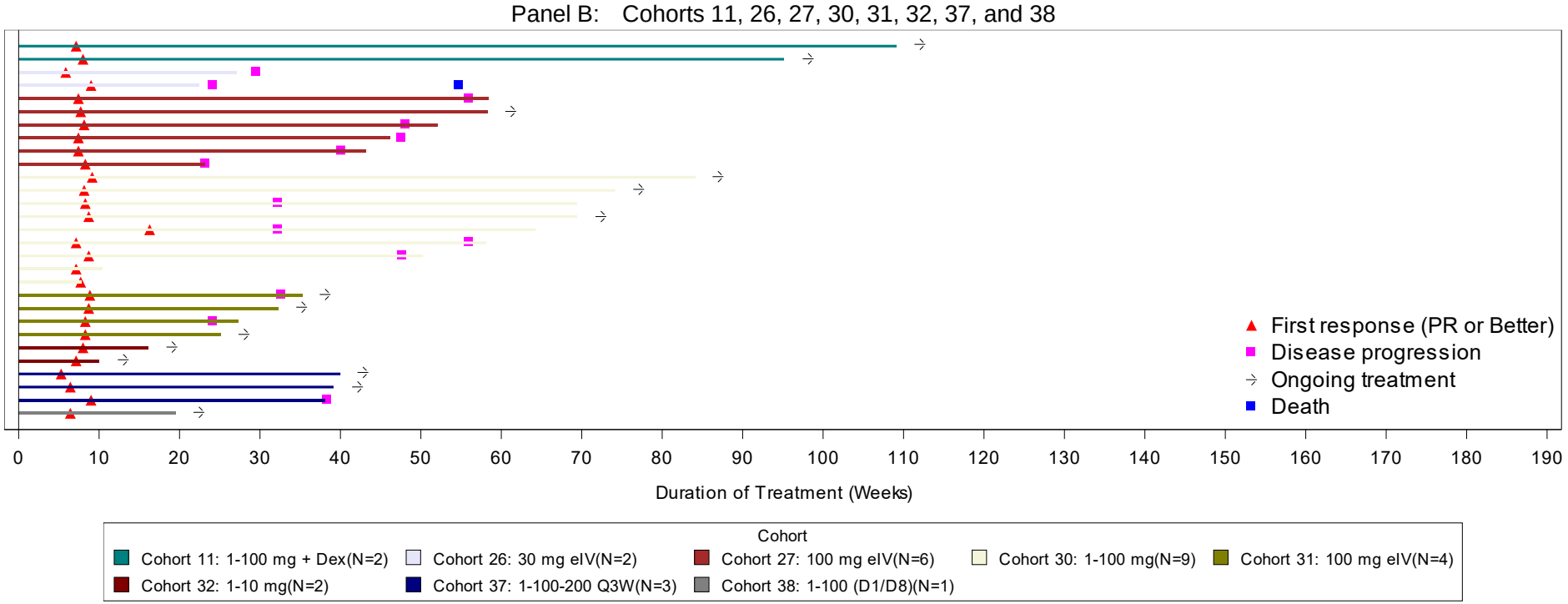
Censor indicated by vertical bar.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: Figure 14-4.3.1 of Study 20160323

図 11　確定した奏効例の奏効までの期間及び奏効期間のSwimmer Plot（323試験：有効性の中間解析対象集団）





D = day; Dex = dexamethasone; eIV = extended intravenous; N = number of confirmed responders in the analysis set; PR = partial response; Q3W = every 3 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

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

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: Figure 14-4.2 of Study 20160323

表 17　無増悪生存期間（323試験：有効性の中間解析対象集団）

	≤ 3 mg (N = 35)	1->10 mg (N = 24)	1->30 mg (N = 8)	1->100 mg (N = 76)	eIV Cohorts (N = 32)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	Combination Cohorts (N = 8)	Overall (N = 202)
Subject status								
Events - n (%)	29 (82.9)	16 (66.7)	6 (75.0)	58 (76.3)	27 (84.4)	14 (73.7)	6 (75.0)	156 (77.2)
Progressive disease	27 (77.1)	16 (66.7)	6 (75.0)	54 (71.1)	25 (78.1)	12 (63.2)	6 (75.0)	146 (72.3)
Death	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.3)	2 (6.3)	2 (10.5)	0 (0.0)	10 (5.0)
Progression-free survival (KM) (months)								
25th percentile (95% CI)[a]	1.5 (0.8, 1.7)	1.7 (0.4, 3.3)	1.1 (1.1, 1.8)	1.7 (1.2, 1.9)	1.7 (0.6, 2.0)	2.1 (1.3, 2.8)	1.6 (1.1, 1.7)	1.7 (1.4, 1.7)
Median (95% CI)[a]	1.9 (1.6, 5.3)	3.5 (1.9, 11.0)	1.8 (1.1, NE)	3.7 (1.9, 4.5)	3.8 (1.7, 5.7)	2.8 (2.1, 3.5)	1.7 (1.1, NE)	3.4 (2.1, 3.7)
75th percentile (95% CI)[a]	7.4 (3.4, 15.9)	11.0 (4.6, NE)	5.4 (1.1, NE)	7.4 (5.3, 14.7)	7.5 (5.4, 11.1)	8.8 (2.8, NE)	7.6 (1.6, NE)	7.4 (5.6, 10.9)
Min, Max (+ for censored)	0.0+, 27.9+	0.0+, 21.0+	0.0+, 5.5	0.0+, 27.6+	0.0+, 12.9	0.0+, 8.8	1.1, 32.9+	0.0+, 32.9+
KM estimate - % (95% CI)[b]								
At 3 months	43.8 (26.5, 59.8)	59.1 (35.9, 76.4)	33.3 (4.6, 67.6)	57.9 (45.6, 68.4)	60.0 (40.5, 75.0)	38.9 (17.5, 60.0)	33.3 (5.6, 65.8)	52.4 (44.9, 59.3)
At 6 months	26.5 (12.5, 42.8)	36.3 (16.0, 57.1)	0.0 (NE, NE)	32.1 (21.3, 43.4)	29.6 (14.6, 46.3)	27.8 (10.1, 48.9)	33.3 (5.6, 65.8)	29.3 (22.7, 36.2)
At 9 months	22.7 (9.8, 38.9)	30.2 (11.7, 51.3)	0.0 (NE, NE)	22.0 (12.8, 32.8)	21.6 (8.7, 38.2)	0.0 (NE, NE)	16.7 (0.9, 50.8)	21.3 (15.4, 27.8)
At 12 months	18.9 (7.3, 34.8)	24.2 (7.9, 45.2)	0.0 (NE, NE)	18.6 (10.1, 29.0)	8.6 (1.6, 23.5)	0.0 (NE, NE)	16.7 (0.9, 50.8)	16.3 (11.0, 22.5)
Follow-up time for PFS[c] (KM) (months)								
25th percentile (95% CI)[a]	27.9 (3.4, NE)	3.7 (0.0, 20.5)	NE (0.0, NE)	12.6 (4.2, 16.6)	7.3 (5.6, NE)	4.3 (0.0, 8.1)	32.9 (1.7, NE)	7.3 (4.3, 12.7)
Median (95% CI)[a]	27.9 (5.5, NE)	20.5 (2.6, NE)	NE (0.0, NE)	18.8 (12.6, 23.7)	12.7 (7.3, NE)	8.1 (4.0, NE)	32.9 (1.7, NE)	18.8 (13.6, 21.0)
75th percentile (95% CI)[a]	27.9 (NE, NE)	21.0 (13.6, NE)	NE (NE, NE)	23.7 (18.8, NE)	NE (12.7, NE)	8.3 (4.0, NE)	32.9 (1.7, NE)	23.7 (20.5, 27.9)
Min, Max (+ for censored)	0.0, 27.9	0.0, 21.0	0.0, 5.5+	0.0, 27.6	0.0, 12.9+	0.0, 8.8+	1.1+, 32.9	0.0, 32.9

-> = step dose to target dose (eg, 1 mg step dose to 10 mg target dose); D = day; eIV = extended intravenous; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; PFS = progression-free survival; Q3W = every 3 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

≤ 3 mg included cohorts 1-7; 1->10 mg included cohorts 8 and 32; 1->30 mg included cohort 9; 1->100 mg included cohort 10, 30, and 11 only: tarlatamab + dexamethasone and cohort 34: 24-hr outpatient cohort; eIV cohorts included cohort 26: 30 mg eIV ->100 mg and cohort 27 and 31: 100 mg eIV->100 mg; alternative dosing cohorts included 2-step cohort 23: 1->25->100 mg, 2-step cohort 37: 1->100->200 mg Q3W, and cohort 38: 1->100 mg D1/D8; combination cohorts included cohort 15: tarlatamab 0.1 mg + pembrolizumab and cohort 16: tarlatamab 0.3 mg + pembrolizumab.

Progression-free survival was defined as the interval from the date of first dose of tarlatamab to the earlier of progressive disease per modified RECIST 1.1 or death due to any cause. Events were either "progressive disease" or "death," whichever occurred first.

[a] 95% CI using Brookmeyer and Crowley method.

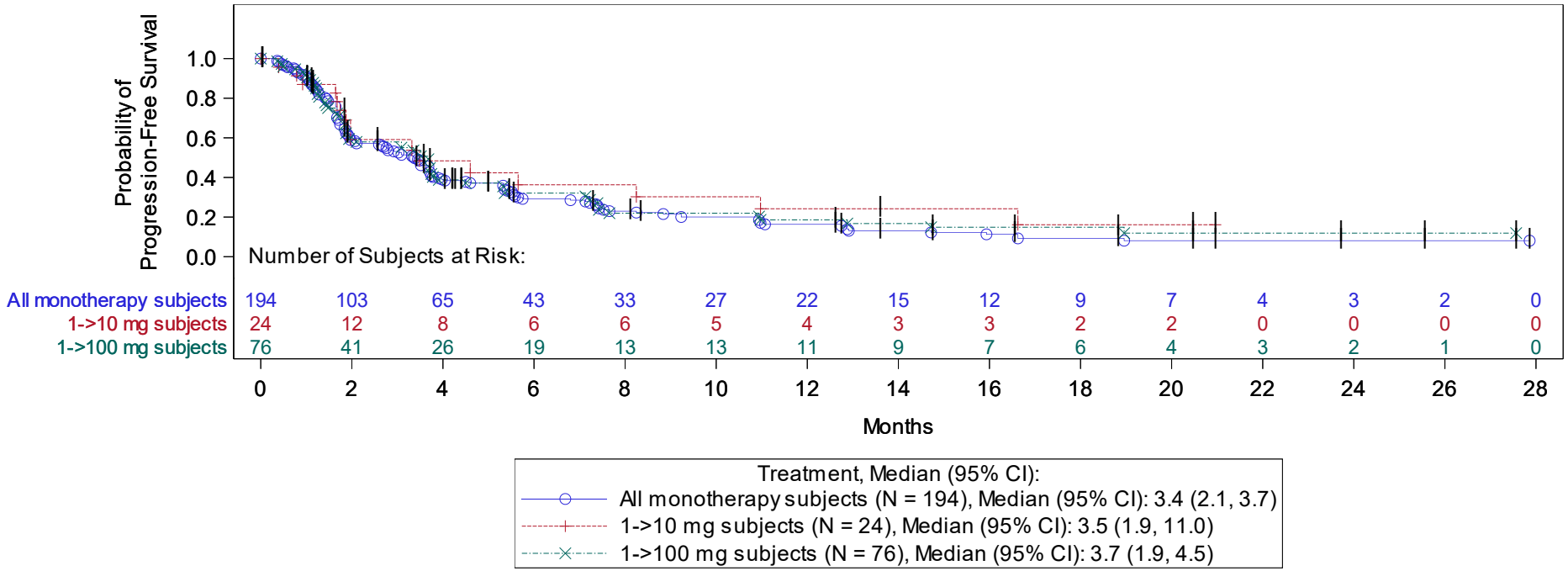
[b] 95% CI using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.

[c] Follow-up time was measured by reversing the status indicator for censored and events.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: Table 14-4.3.1 of Study 20160323

図 12　無増悪生存期間のKaplan-Meier Plot（323試験：有効性の中間解析対象集団）



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

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

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

Censor indicated by vertical bar.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: Figure 14-4.3.2 of Study 20160323

表 18　全生存期間（323試験：有効性の中間解析対象集団）

	≤ 3 mg (N = 35)	1->10 mg (N = 24)	1->30 mg (N = 8)	1->100 mg (N = 76)	eIV Cohorts (N = 32)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	Combination Cohorts (N = 8)	Overall (N = 202)
Subject status								
Death due to any cause - n (%)	24 (68.6)	9 (37.5)	4 (50.0)	29 (38.2)	12 (37.5)	6 (31.6)	4 (50.0)	88 (43.6)
Censored - n (%)	11 (31.4)	15 (62.5)	4 (50.0)	47 (61.8)	20 (62.5)	13 (68.4)	4 (50.0)	114 (56.4)
Overall survival (KM) (months)								
25th percentile (95% CI)[a]	2.6 (1.5, 3.8)	5.5 (1.5, 20.3)	4.6 (1.5, 7.2)	8.5 (3.8, 10.9)	6.6 (3.4, 8.9)	6.0 (2.2, NE)	6.0 (3.3, 11.8)	5.5 (3.9, 7.0)
Median (95% CI)[a]	8.5 (3.0, 13.2)	20.3 (5.1, NE)	7.2 (1.5, NE)	NE (11.0, NE)	12.6 (7.9, NE)	9.9 (6.0, NE)	11.8 (3.3, NE)	12.8 (10.9, 20.3)
75th percentile (95% CI)[a]	17.8 (12.1, NE)	22.2 (20.3, NE)	NE (4.7, NE)	NE (NE, NE)	NE (12.6, NE)	9.9 (NE, NE)	NE (10.9, NE)	43.1 (22.2, NE)
Min, Max (+ for censored)	0.2+, 43.1	1.0+, 22.2	1.0+, 12.5+	0.3+, 28.1+	0.5, 13.9+	0.2+, 9.9	2.0+, 33.4+	0.2+, 43.1
KM estimate - % (95% CI)[b]								
At 3 months	66.6 (47.8, 79.9)	95.7 (72.9, 99.4)	85.7 (33.4, 97.9)	90.5 (81.0, 95.3)	93.5 (76.5, 98.3)	88.2 (60.6, 96.9)	100.0 (NE, NE)	87.4 (81.7, 91.4)
At 6 months	50.7 (32.6, 66.3)	61.8 (33.4, 81.0)	57.1 (17.2, 83.7)	79.3 (68.1, 87.0)	86.4 (67.7, 94.7)	82.4 (54.7, 93.9)	85.7 (33.4, 97.9)	73.7 (66.7, 79.5)
At 9 months	47.4 (29.5, 63.3)	54.9 (27.6, 75.7)	42.9 (9.8, 73.4)	71.8 (59.7, 80.8)	56.9 (35.1, 73.8)	62.7 (30.2, 83.4)	71.4 (25.8, 92.0)	62.2 (54.5, 69.0)
At 12 months	44.0 (26.5, 60.1)	54.9 (27.6, 75.7)	42.9 (9.8, 73.4)	60.4 (47.6, 71.0)	56.9 (35.1, 73.8)	0.0 (NE, NE)	42.9 (9.8, 73.4)	54.2 (46.2, 61.6)
Follow-up time for OS[c] (KM) (months)								
25th percentile (95% CI)[a]	12.1 (2.9, 17.8)	2.6 (1.0, 12.0)	12.0 (1.0, 12.1)	11.7 (7.9, 12.0)	7.4 (3.9, 11.6)	4.5 (0.2, 6.0)	12.9 (2.0, 25.1)	7.9 (6.2, 11.5)
Median (95% CI)[a]	21.7 (12.1, 27.9)	12.6 (3.3, 21.4)	12.1 (1.0, NE)	12.0 (12.0, 12.9)	12.0 (7.9, 12.1)	6.6 (4.5, 9.0)	25.1 (2.0, NE)	12.0 (12.0, 12.2)
75th percentile (95% CI)[a]	27.9 (17.8, NE)	21.4 (12.6, NE)	12.5 (12.0, NE)	16.0 (12.5, 19.7)	12.1 (12.0, NE)	9.2 (6.0, NE)	33.4 (12.9, NE)	16.4 (13.4, 21.0)
Min, Max (+ for censored)	0.2, 43.1+	1.0, 22.2+	1.0, 12.5	0.3, 28.1	0.5+, 13.9	0.2, 9.9+	2.0, 33.4	0.2, 43.1+

-> = step dose to target dose (eg, 1 mg step dose to 10 mg target dose); D = day; eIV = extended intravenous; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; Q3W = every 3 weeks

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

≤ 3 mg includes cohorts 1-7; 1->10 mg includes cohorts 8 and 32; 1->30 mg includes cohort 9; 1->100 mg includes cohort 10, 30, and 11 only: tarlatamab + dexamethasone and cohort 34: 24-hr outpatient cohort; eIV cohorts include cohort 26: 30 mg eIV ->100 mg and cohort 27 and 31: 100 mg eIV->100 mg; alternative dosing cohorts include 2-step cohort 23: 1->25->100 mg, 2-step

cohort 37: 1->100->200 mg Q3W, and cohort 38: 1->100 mg D1/D8; combination cohorts includes cohort 15: tarlatamab 0.1 mg + pembrolizumab and cohort 16: tarlatamab 0.3 mg + pembrolizumab.

Overall survival was defined as the interval from the date of first dose of tarlatamab to the event of death.

[a] 95% CI using Brookmeyer and Crowley method.

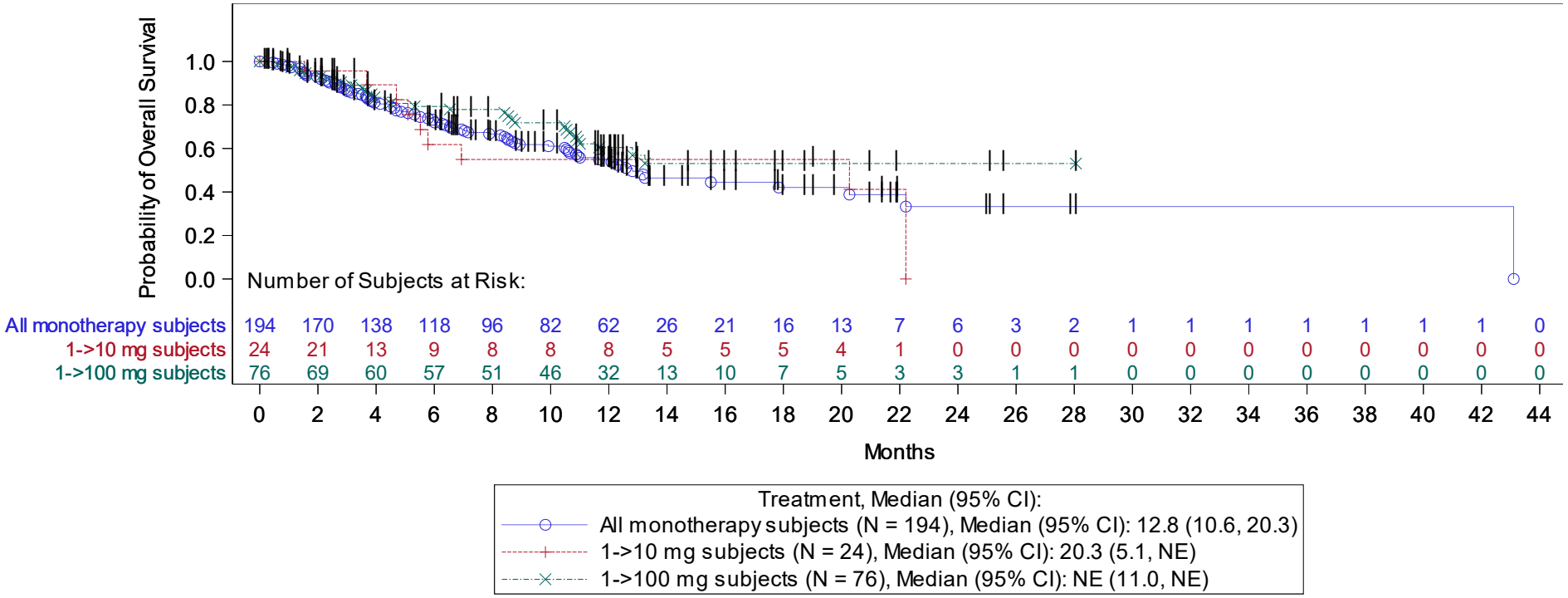
[b] 95% CI using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.

[c] Follow-up time is measured by reversing the status indicator for censored and events.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: Table 14-4.4.1 of Study 20160323

図 13　全生存期間のKaplan-Meier Plot（323試験：有効性の中間解析対象集団）



-> = step dose to target dose (eg, 1 mg step dose to 10 mg target dose); NE = not estimable

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

Overall survival was defined as the interval from the date of first dose of tarlatamab to the event of death due to any cause.

Censor indicated by vertical bar.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: Figure 14-4.3.3 of Study 20160323

2.2.4 薬物動態

静脈内投与したときの血清中タルラタマブ濃度は二相性の消失を示した。検討した目標用量範囲全体（0.003～100 mg Q2W及び200 mg Q3W）でおおむね用量と相関した血清中曝露量の増加が認められた。終末相における消失半減期の平均値（標準偏差）は5.5日（1.6）であり、タルラタマブの血清中曝露量はおおむねCycle 2 Day 15までに定常状態に達した（323試験CSR 11.1項）。

2.2.5 免疫原性

タルラタマブの静脈内投与を受けベースライン後の検査結果を有する183例中12例（6.6%）で、投与開始後に抗タルラタマブ抗体が陽性になった。10 mg群では25例中3例（12.0%）で一過性の抗タルラタマブ抗体陽性が認められた。100 mg群では67例中2例（3.0%）で投与開始後に抗タルラタマブ抗体が陽性になった（323試験CSR 11.3.1項）。抗タルラタマブ抗体は、タルラタマブのPK、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。

免疫原性及び抗タルラタマブ抗体の臨床的影響の詳細は、Integrated Summary of Immunogenicity（モジュール5.3.5.3）に示す。

2.2.6 安全性

データカットオフまでに安全性解析対象集団の205例がタルラタマブの投与を1回以上受けた。投与期間の中央値（範囲）は全体集団で10.1週間（0.1, 145.1）であり、相対用量強度の中央値は100%であった（323試験CSR Table 14-5.1）。

安全性解析対象集団205例のうち、有害事象が認められた被験者は204例（99.5%）であった。Grade 3以上の有害事象は125例（61.0%）、重篤な有害事象は118例（57.6%）、タルラタマブの投与中止に至った有害事象は12例（5.9%）、タルラタマブと関連のある有害事象は191例（93.2%）に認められた。死亡に至った有害事象は7例（3.4%）に認められ、このうち呼吸不全は治験担当医師によってタルラタマブと関連があると判断された（323試験CSR Table 14-6.1.1及びListing 16-2.1.1）。

2.2.7 結論

<u>有効性</u>

- 用量及び単剤・併用を問わない評価可能なすべての被験者（202例）での確定ORR（95% CI）は22.8%（17.2, 29.2）であり、確定した奏効例と確定のための再評価が予定されている未確定の奏効例を合計したORR（95% CI）は24.3%（18.5, 30.8）であった。DCR（95% CI）は53.5%（46.3, 60.5）であった。奏効が確定した46例でのDORの中央値（95% CI）は11.1カ月（6.6, 14.8）であり、PFSの中央値（95% CI）は3.4カ月（2.1, 3.7）であった。データカットオフ時点でのOSの中央値（95% CI）は12.8カ月（10.9, 20.3）であった。10 mg群及び100 mg群での有効性の結果は、全体集団と同様であった。

安全性

- タルラタマブは単剤療法の目標用量100 mg Q2W（代替投与スケジュールCohortで3週間ごとに投与する場合は最大200 mg）までの広い用量範囲にわたって管理可能な安全性プロファイルを示した。
- タルラタマブの投与中止に至った有害事象は12例（5.9%）で認められた。
- 本試験ではMTDに到達せず、用量拡大Partでは2週間間隔投与での最高用量（100 mg）が更に評価された。

その他

- タルラタマブの血清中曝露量は、おおむね用量比例的に増加した。終末相における消失半減期の平均値は5.5日であり、タルラタマブの血清中濃度はCycle 2 Day 15までにおおむね定常状態に到達した。

2.3 他の試験

2.3.1 第Ib相試験（20200469試験）

本項では469試験の結果の要約を示す。中間解析の詳細な結果は469試験CSRに示す。

469試験は実施中であり、本項での試験結果の要約には最初の被験者の組み入れ日（2022年8月24日）から本中間解析のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）の結果が含まれる。

試験デザイン

標題：ES-SCLC患者を対象とした、一次治療としてタルラタマブとカルボプラチン、エトポシド及びPD-L1阻害剤を併用したときの安全性及び有効性を評価する第Ib相試験（DeLLphi-303）

469試験は、ES-SCLC患者を対象に一次治療として標準治療の化学療法及び免疫療法の併用療法と併用したときのタルラタマブの安全性、忍容性、PK、薬力学及び予備的有効性を評価する第Ib相、多施設共同、非盲検試験である。本試験では化学療法及び免疫療法とタルラタマブの併用療法と、それに続くPD-L1阻害剤とタルラタマブの併用による維持療法を評価するほか、維持療法のみでの使用方法として、化学療法及び免疫療法による標準治療の後にPD-L1阻害剤とタルラタマブの併用による維持療法を評価した。

本試験は、用量漸増Part（Part 1、2、3及び5）と用量拡大Part（Part 4、6、7、8及び9）からなる9つのPartで構成された（図 14）。データカットオフ時点では、Part 2、5、6及び8に被験者を組み入れ、タルラタマブを1回以上投与した。

Part 1～4及び7は、本試験への組み入れ前に一次治療としてプラチナ製剤及びエトポシドによる化学療法並びにPD-L1阻害剤の併用療法を1サイクル受けたES-SCLC患者を対象とした。本試験での初回投与（Cycle 1 Day 1）は化学療法と免疫療法の併用療法の前回のサイクル開始後5週以内に開始した。

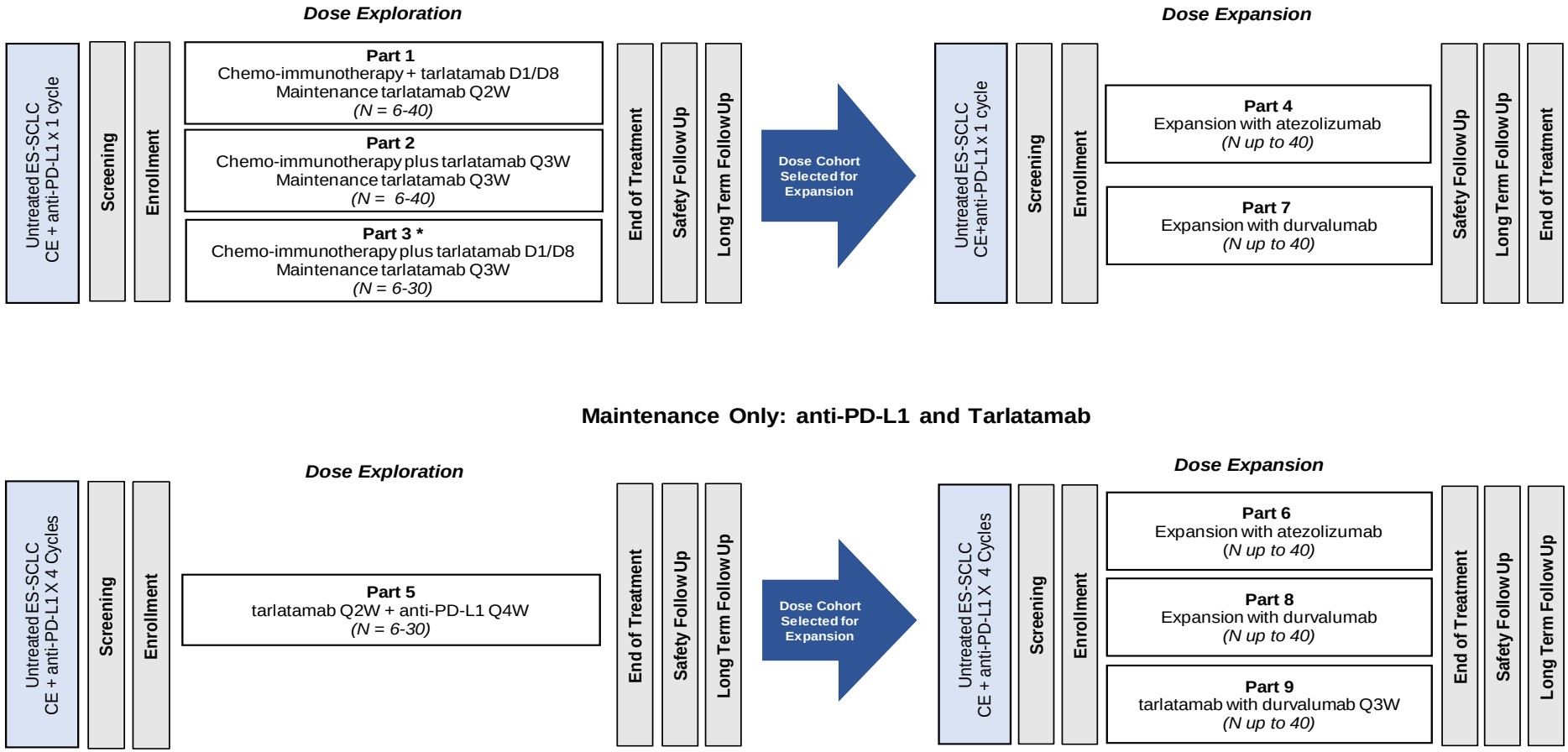
Part 5、6、8及び9は、一次治療としてプラチナ製剤及びエトポシドによる化学療法並びにPD-L1阻害剤の併用療法を4～6サイクル受け、疾患進行が認められないES-SCLC患者を対象とした。本試

験での初回投与（Cycle 1 Day 1）は化学療法と免疫療法の併用療法の最終サイクル開始後8週以内に開始した。

被験者は、疾患進行、治験依頼者による決定、追跡不能、死亡、有害事象、被験者の希望、不適格の判断、治験実施計画書からの逸脱、不遵守、他の治療が必要となった場合、又は妊娠に該当するまで治験薬投与が継続された。腫瘍縮小効果はmodified RECIST 1.1版に基づいて評価した。安全性追跡調査は、タルラタマブの最終投与後42（+5）日に実施した。長期追跡調査は、タルラタマブの最終投与から最長1年間、3カ月（±2週間）ごとに実施することとした。

試験デザイン及び評価方法の詳細は治験実施計画書（469試験CSR 16.1.1項）に示す。

図 14　試験デザイン（469試験）



CE = carboplatin and etoposide; D = day; ES-SCLC = extensive stage small cell lung cancer; N = number of subjects; PD-L1 = programmed death ligand 1; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks

Tarlatamab D1/D8: tarlatamab initiated with step dosing in cycle 1 and then was given on day 1 and day 8 of a 21-day cycle

Tarlatamab Q2W: tarlatamab initiated with step dosing in cycle 1 and then was given on day 1 and day 15 of a 28-day cycle

Tarlatamab Q3W: tarlatamab initiated with step dosing in cycle 1 and then was given on day 1 of a 21-day cycle

被験者の内訳

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）時点で23例がPart 2、5、6又は8のいずれかに組み入れられ、22例（95.7%）がタルラタマブの投与を受けた。このうち9例がPart 2（5例はCohort 2.1、4例は減量コホートであるCohort −2.1）に組み入れられ、化学療法及び免疫療法とタルラタマブの併用療法後、PD-L1阻害剤とタルラタマブ併用による維持療法を受けた。また、14例がPart 5、6又は8（以後、維持療法Phase）に組み入れられ、化学療法及び免疫療法による標準治療後にPD-L1阻害剤とタルラタマブ併用による維持療法を受けた。

タルラタマブが投与された23例のうち4例（17.4%）ではタルラタマブの投与が早期に中止された。中止理由は有害事象（1例、4.3%）、疾患進行（2例、8.7%）及びその他（1例、4.3%）であった。

タルラタマブと併用されたPD-L1阻害剤の内訳は、3例（13.0%）がデュルバルマブ、20例（86.9%）がアテゾリズマブであった。

データカットオフ時点で試験を完了した被験者はいなかった。2例（8.7%）が試験を中止し、中止理由は同意撤回（1例、4.3%）及び死亡（1例、4.3%）であった。

組み入れられた23例全例が安全性解析対象集団に含まれ、15例が有効性の中間解析対象集団に含まれた。Part 2の有効性の中間解析対象集団は、データカットオフ時点でタルラタマブの初回投与日から10週間以上追跡調査されたすべての被験者で構成され、Part 5、6及び8の有効性の中間解析対象集団は、データカットオフ時点でタルラタマブの初回投与日から9週間以上追跡調査されたすべての被験者で構成された。

ベースラインの人口統計学的特性

- 性別：男性18例（78.3%）、女性5例（21.7%）
- 年齢の中央値（範囲）：64.0（41, 78）歳
- 人種：白人10例（43.5%）、アジア人9例（39.1%）、その他4例（17.4%）
- 白人の民族：非ヒスパニック／非ラテン系9例（39.1%）、ヒスパニック系又はラテン系1例（4.3%）

有効性

化学療法及び免疫療法による標準治療が行われた後に、維持療法のみでタルラタマブの投与を受けた維持療法Phase（Part 5、6又は8）では、タルラタマブ投与の目的は疾患進行の抑制であり、ORR、DCR及びDORは有効性の意味のある評価項目ではない。したがって、ORR、DCR及びDORは、化学療法及び免疫療法とタルラタマブの併用療法後にPD-L1阻害剤とタルラタマブ併用による維持療法を受けたPart 2の被験者を対象に評価を行った。

Part 2のCohort −2.1では、データカットオフ時点の確定ORR及びDCRは、それぞれ50.0%及び100.0%であり、DOR、PFS及びOSの中央値は、いずれもNEであった（表 19）。

Part 2のCohort 2.1では、データカットオフ時点の確定ORR及びDCRは、それぞれ40.0%及び60.0%であり、DOR、PFS及びOSの中央値は、いずれもNEであった（表 19）。

維持療法Phase合計では、PFS及びOSの中央値は、いずれもNEであった（表 19）。

表 19　進展型小細胞肺癌患者を対象としたタルラタマブ併用療法の有効性の要約（469試験：有効性の中間解析対象集団）

Endpoint	Part 2 Dose Cohort Level -2.1 Tarlatamab 1(C1D8)-> 20 mg Q3W + Atezolizumab + EP Q3W (N = 2)	Part 2 Dose Cohort Level 2.1 Tarlatamab 1-> 20 mg Q3W + Atezolizumab + EP Q3W (N = 5)	Part 5 Dose Cohort Level 5.1 Tarlatamab 1-> 10 mg Q2W + Atezolizumab Q4W (N = 8)	Part 6 Tarlatamab 1-> 10 mg Q2W + Atezolizumab Q4W (N = 0)	Part 8 Tarlatamab 1-> 10 mg Q2W + Durvalumab Q4W (N = 0)	Part 5 Dose Cohort Level 5.1 + Part 6 Tarlatamab 1-> 10 mg Q2W + Atezolizumab Q4W (N = 8)	Total Maintenance Q2W Tarlatamab 1-> 10 mg Q2W + Atezolizumab Q4W / Durvalumab Q4W (N = 8)	Total (N = 15)
ORR, % (95% CI)[a]	50.0 (1.3, 98.7)	40.0 (5.3, 85.3)	12.5 (0.3, 52.7)	- (-, -)	- (-, -)	12.5 (0.3, 52.7)	12.5 (0.3, 52.7)	26.7 (7.8, 55.1)
DCR, % (95% CI)[a]	100.0 (15.8, 100.0)	60.0 (14.7, 94.7)	62.5 (24.5, 91.5)	- (-, -)	- (-, -)	62.5 (24.5, 91.5)	62.5 (24.5, 91.5)	66.7 (38.4, 88.2)
Median DOR, months (95% CI)[b]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median PFS, months (95% CI)[b]	NE (NE, NE)	NE (4.7, NE)	NE (1.8, NE)	- (-, -)	- (-, -)	NE (1.8, NE)	NE (1.8, NE)	NE (4.7, NE)
KM estimate at 3 months[c]	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	62.5 (22.9, 86.1)	- (-, -)	- (-, -)	62.5 (22.9, 86.1)	62.5 (22.9, 86.1)	76.9 (44.2, 91.9)
KM estimate at 6 months[c]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median OS, months (95% CI)[b]	NE (NE, NE)	NE (1.8, NE)	NE (NE, NE)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
KM estimate at 3 months[c]	100.0 (NE, NE)	80.0 (20.4, 96.9)	100.0 (NE, NE)	- (-, -)	- (-, -)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	93.3 (61.3, 99.0)
KM estimate at 6 months[c]	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

C = cycle; D = day; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; EP = carboplatin/etoposide; ES-SCLC = extensive stage small cell lung cancer; KM = Kaplan-Meier; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Study Parts 1, 2, 3 and 9: the Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 10 weeks after the first dose date of any treatment regimen ie, tarlatamab, durvalumab, carboplatin, etoposide or atezolizumab. Study Parts 5, 6 and 8: the Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date of any treatment regimen ie, tarlatamab, durvalumab, carboplatin, etoposide or atezolizumab.

Carboplatin/etoposide was not administered in maintenance cycle.

Total Maintenance Q2W: Part 5 Dose Cohort Level 5.1 + Part 6 + Part 8.

[a] Exact 95% confidence interval is calculated using the Clopper Pearson method

[b] 95% confidence interval using Brookmeyer and Crowley method.

[c] 95% CI using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.

Percentages are calculated using number of confirmed responders as denominator.

Disease control rate is defined as the incidence of a best overall response of a confirmed response (complete response/partial response) or stable disease while on study as defined by modified RECIST 1.1.

Objective response rate is defined as the proportion of subjects with a confirmed best overall response of complete response or partial response based on modified RECIST 1.1.

Duration of response was defined as the time from the first documentation of objective response (subsequently confirmed) until the first documentation of progressive disease or death, whichever occurs first.

The subjects without a postbaseline tumor assessment were considered nonresponders.

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

Overall survival was defined as the interval from the date of first dose of tarlatamab, durvalumab, carboplatin, etoposide, atezolizumab to the event of death.

One subject in Part -2.1 was enrolled and completed cycle 1 day 1 but withdrew from study and thus did not receive tarlatamab. This same subject was then later re-enrolled in Part 8 with a different subject ID after ending Part -2.1. This subject was counted in both Part -2.1 and Part 8.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted] Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: Table 14-4.1.1, Table 14-4.13.1, Table 14-4.13.2, and Table 14-4.13.3 of Study 20200469

安全性

被験者ごとのタルラタマブ投与回数の中央値（範囲）は5.0回（0, 14）、累積投与量の平均値（標準偏差）は71.83 mg（62.35）であった。

有害事象が認められた被験者は全体で22例（95.7%）であった。Grade 3以上の有害事象は14例（60.9%）、重篤な有害事象は9例（39.1%）、タルラタマブの投与中止に至った有害事象は1例（4.3%）に認められた。死亡に至った有害事象は1例（4.3%）に認められ、タルラタマブと関連のある有害事象は19例（82.6%）に認められた。

安全性の結果の詳細は469試験CSR 3.3項に示す。

結論

有効性

- Part 2のCohort −2.1では、データカットオフ時点の確定ORR（95% CI）は50.0%（1.3, 98.7）、DCR（95% CI）は100.0%（15.8, 100.0）であり、DOR、PFS及びOSの中央値は、いずれもNEであった。
- Part 2のCohort 2.1では、データカットオフ時点の確定ORR（95% CI）は40.0%（5.3, 85.3）、DCR（95% CI）は60.0%（14.7, 94.7）であり、DOR、PFS及びOSの中央値は、いずれもNEであった。
- 維持療法Phase（Part 5、6又は8）合計では、PFS及びOSの中央値は、いずれもNEであった。

安全性

- 本試験で得られた全般的な安全性データはタルラタマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

2.3.2 第Ib相試験（20200439試験）

本項では439試験の結果の要約を示す。中間解析の詳細な結果は439試験CSRに示す。

439試験は実施中であり、本項での試験結果の要約には最初の被験者の組み入れ日（2021年9月27日）から本中間解析のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）の結果を含めた。

試験デザイン

標題：SCLC患者を対象としたタルラタマブとAMG 404の併用療法の安全性及び有効性を評価する第Ib相試験

439試験は、SCLC患者を対象としたタルラタマブとAMG 404（未承認のPD-1阻害剤）の併用療法の安全性、忍容性、PK、薬力学及び有効性を評価する第Ib相、多施設共同、非盲検試験である。本試験は用量探索パート（Part 1）と用量拡大パート（Part 2）で構成された（図 15）。

治験実施計画書改訂版（第3版）の時点で、被験者へのAMG 404の投与は終了することとした。被験者にはタルラタマブの単剤療法を継続する選択肢が与えられた。

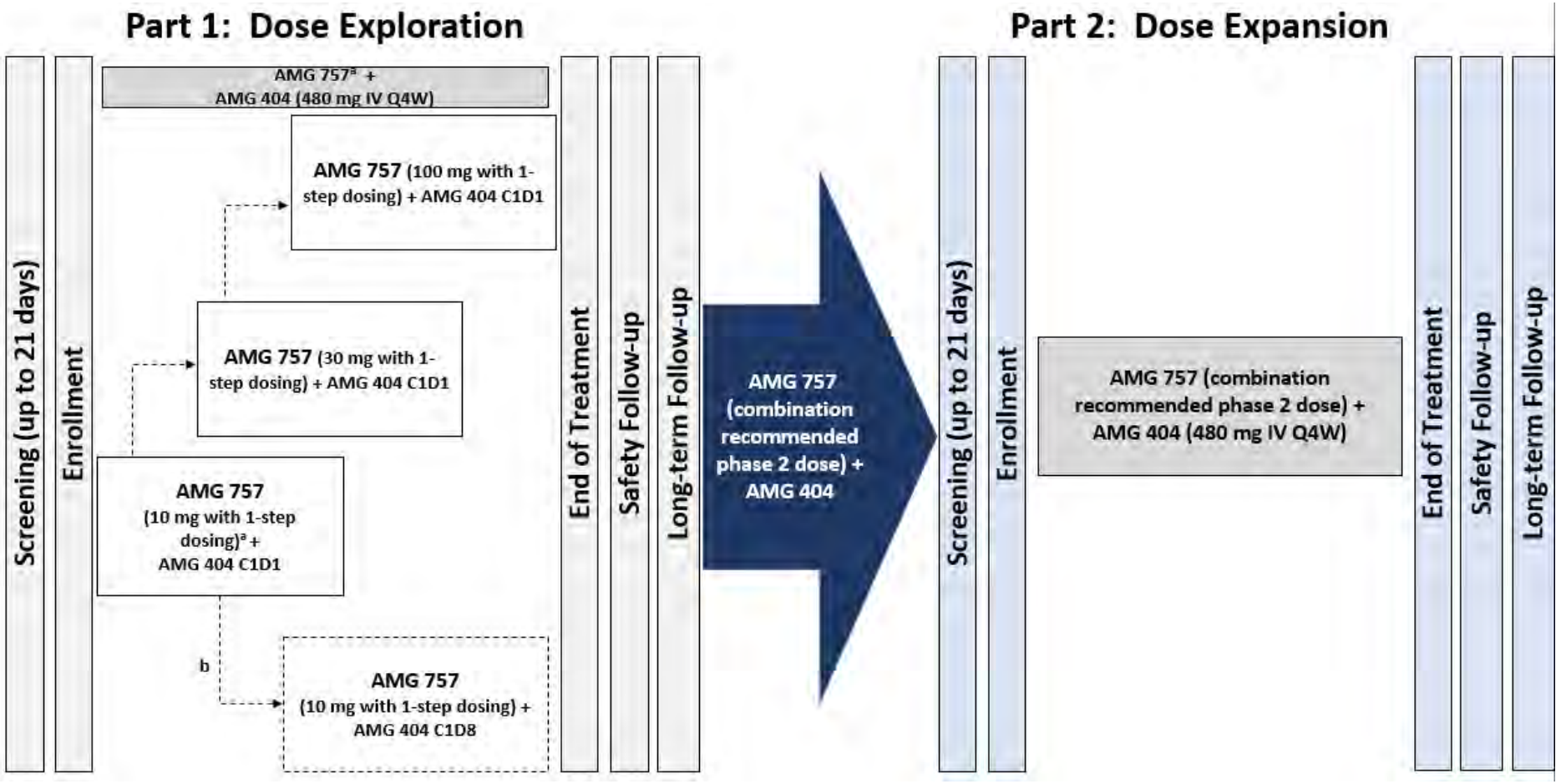
本試験は、組織学的又は細胞学的にSCLCと確認された18歳以上の成人患者で、1種類以上のプラチナ製剤ベースレジメンによる治療後に進行又は再発した患者を対象とした。また、選択基準には

modified RECIST 1.1版で規定されている測定可能病変を有すること、ECOG PSが1以下であること及び臓器機能が十分に保持されていることを含めた。

被験者は、疾患進行、治験依頼者による決定、追跡不能、死亡、有害事象、被験者の希望、不適格の判断、治験実施計画書からの逸脱、不遵守、他の治療が必要となった場合、又は治験実施計画書に規定した他の基準に該当するまで治験薬投与が継続された。安全性追跡調査は、タルラタマブの最終投与後42（±5）日及びAMG 404の最終投与後140（±5）日に実施した。長期追跡調査は、タルラタマブの初回投与から最長1年間、3カ月（±2週間）ごとに実施することとした。

試験デザイン及び評価方法の詳細は治験実施計画書（439試験CSR 16.1.1項）に示す。

図 15　試験デザイン（439試験）



C = cycle; D = day; DLT = dose level toxicity; FIH = first-in-human; IV = intravenous; PK = pharmacokinetics; Q4W = every 4 weeks

[a] The starting dose and associated dosing schedule of tarlatamab was a target dose of 10 mg with 1-step dosing

[b] If the combination was not tolerated (based on target DLT rate > 30%), AMG 404 could have been administered on cycle 1 day 8. Based upon emerging PK, pharmacodynamic, and safety data in the current study and the ongoing FIH study (20160323), alternative (intermediate) dose cohort levels, including adjusting the dose of tarlatamab prior to adjusting the day of AMG 404 administration in cycle 1 as part of the de-escalation recommendations were explored.

[c] As of Amendment 3, subjects will no longer receive AMG 404. Enrolled subjects will have the option to continue tarlatamab monotherapy treatment.

被験者の内訳

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）時点で23例が組み入れられ、タルラタマブとAMG 404の併用投与を受けた。このうち15例（65.2%）ではタルラタマブ及びAMG 404の投与が中止された。タルラタマブ投与中止の理由は、疾患進行［7例（30.4%）］、有害事象［5例（21.7%）］、被験者の希望［2例（8.7%）］及び死亡［1例（4.3%）］であった。

データカットオフ時点で1例（4.3%）が試験を完了した。9例（39.1%）が試験を中止し、中止理由の内訳は同意撤回及び死亡（各4例、17.4%）、並びに追跡不能（1例、4.3%）であった。

ベースラインの人口統計学的特性

- 性別：男性11例（47.8%）、女性12例（52.2%）
- 年齢の中央値（範囲）：63.0（27, 75）歳
- 人種：白人15例（65.2%）、アジア人8例（34.8%）
- 白人の民族：非ヒスパニック／非ラテン系15例（65.2%）

有効性

全体集団での確定ORR及びDCRは、それぞれ34.8%及び56.5%であり、DOR、PFS及びOSの中央値は、それぞれ6.0、5.8カ月及びNEであった（表 20）。

タルラタマブ10 mg群（Part 1及び2）では、確定ORR及びDCRは、それぞれ35.7%及び57.1%であり、DOR、PFS及びOSの中央値は、それぞれNE、5.8カ月及びNEであった（表 20）。

表 20　小細胞肺癌患者を対象としたタルラタマブとAMG 404併用療法の有効性の要約（439試験：有効性の中間解析対象集団）

Endpoint	Part 1 – Dose Exploration			Part 2 – Dose Expansion	Part 1 + Part 2	Overall Subjects (N = 23)
	Tarlatamab 1->10 mg + AMG 404 480 mg (N = 7)	Tarlatamab 1->30 mg + AMG 404 480 mg (N = 5)	Tarlatamab 1->100 mg + AMG 404 480 mg (N = 4)	Tarlatamab 1->10 mg + AMG 404 480 mg (N = 7)	Tarlatamab 1->10 mg + AMG 404 480 mg (N = 14)	
ORR, % (95% CI)[a]	57.1 (18.4, 90.1)	20.0 (0.5, 71.6)	50.0 (6.8, 93.2)	14.3 (0.4, 57.9)	35.7 (12.8, 64.9)	34.8 (16.4, 57.3)
DCR, % (95% CI)[a]	57.1 (18.4, 90.1)	60.0 (14.7, 94.7)	50.0 (6.8, 93.2)	57.1 (18.4, 90.1)	57.1 (28.9, 82.3)	56.5 (34.5, 76.8)
Median DOR, months (95% CI)[b]	NE (3.9, NE)	6.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (3.9, NE)	6.0 (3.9, NE)
Median PFS, months (95% CI)[b]	6.5 (1.6, NE)	3.8 (1.8, NE)	NE (3.0, NE)	1.9 (1.7, NE)	5.8 (1.7, NE)	5.8 (1.9, 7.9)
KM estimate at 6 months[c]	50.0 (11.1, 80.4)	37.5 (1.1, 80.8)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	44.0 (13.1, 71.7)	42.7 (16.6, 66.8)
KM estimate at 12 months[c]	NE (NE, NE)	0.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Median OS, months (95% CI)[b]	NE (11.4, NE)	NE (2.7, NE)	NE (3.0, NE)	NE (NE, NE)	NE (11.4, NE)	NE (11.4, NE)
KM estimate at 6 months[c]	85.7 (33.4, 97.9)	66.7 (5.4, 94.5)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	92.9 (59.1, 99.0)	84.0 (57.7, 94.6)
KM estimate at 12 months[c]	64.3 (15.1, 90.2)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	69.6 (16.2, 93.1)	63.0 (18.4, 88.2)

C = cycle; D = day; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; KM = Kaplan-Meier; ORR = objective response rate; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data; NE = not estimable; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SCLC = small cell lung cancer

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date of tarlatamab or AMG 404.

[a] Exact 95% confidence interval is calculated using the Clopper Pearson method

[b] 95% CI using Brookmeyer and Crowley (1982) method.

[c] 95% CI using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.

Disease control rate was defined as the incidence of a best overall response of a confirmed response (complete response/partial response) or stable disease while on study as defined by modified RECIST 1.1.

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

The subjects without a postbaseline tumor assessment were considered nonresponders.

Duration of response was defined as the time from the first documentation of objective response (subsequently confirmed) until the first documentation of progressive disease or death, whichever occurs first.

Progression-free survival is defined as the interval from the date of first dose of tarlatamab or AMG 404 (C1D1) to the earlier of progressive disease per modified RECIST 1.1 or death due to any cause.

Overall survival is defined as the interval from the date of first dose of tarlatamab or AMG 404 (C1D1) to the event of death.

Snapshot date: 2[redacted]20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: Table 14-4.1.1, Table 14-4.2.1, Table 14-4.3.1, and Table 14-4.4.1 of Study 20200439

安全性

全体集団での被験者ごとのタルラタマブの投与回数の中央値（範囲）は7.0回（1, 27）であった。

試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）が認められた被験者は全体で23例（100%）であった。Grade 3以上の有害事象は14例（60.9%）、重篤な有害事象は12例（52.2%）、タルラタマブの投与中止に至った有害事象は6例（26.1%）、AMG 404の投与中止に至った有害事象は4例（17.4%）に認められた。死亡に至った有害事象は2例（8.7%）に認められ、タルラタマブと関連のある有害事象は22例（95.7%）に認められた。

結論

有効性

- 1例（4.3%）でCRが確定し、7例（30.4%）でPRが確定していたことから、確定ORR（95% CI）は34.8%（16.4, 57.3）であった。
- DORの中央値（95% CI）は6.0カ月（3.9, NE）であり、3、6、9及び12カ月時点の奏効維持率（95% CI）はそれぞれ100.0%（NE, NE）、40.0%（5.2, 75.3）、40.0%（5.2, 75.3）及びNE（NE, NE）であった。
- PFSの中央値（95% CI）は5.8カ月（1.9, 7.9）であった。
- データカットオフ時点で、4例（17.4%）が死亡し、19例（82.6%）が打ち切りとなった。OSの中央値はNEであった。

安全性

- タルラタマブは広い用量範囲で管理可能な安全性プロファイルを示した。

2.3.3 第Ib相試験（20200040試験）

本項では040試験の結果の要約を示す。中間解析の詳細な結果は040試験CSRに示す。

040試験は実施中であり、本項での試験結果の要約には最初の被験者の組み入れ日（2021年6月10日）から本中間解析のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）の結果を含めた。

試験デザイン

標題：De novo又は治療下発生NEPC患者を対象としたDLL3を標的とする半減期延長型二重特異性T細胞誘導剤タルラタマブの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する第Ib相試験

040試験は、de novo又は治療下発生NEPC患者を対象にタルラタマブ単剤療法を評価する第Ib相非盲検試験である。本試験は用量探索Part（Part 1）と用量拡大Part（Part 2）の2つのPartで構成された。なお、本試験開始時にSCLC患者を対象としたFIH試験（20160323試験）のデータが得られたことから、用量探索Part（Part 1）は行わず、用量拡大Part（Part 2）でタルラタマブ100 mgをQ2Wで投与した（図 16）。

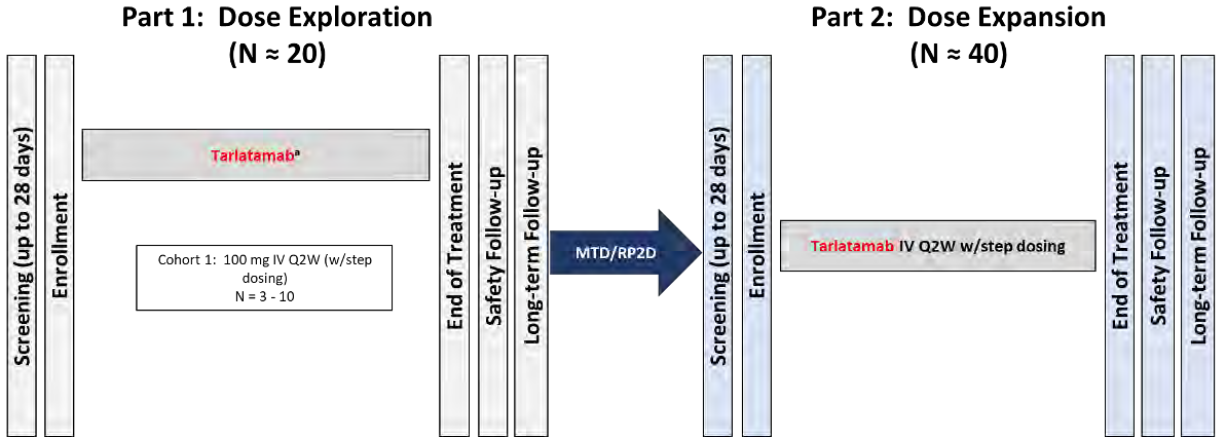
以下の基準の1つ以上に該当するde novo又は治療下発生転移性NEPCを有する成人患者（18歳以上）を組入れ対象とした。（1）小細胞NEPCの組織診断、（2）腫瘍検体の過半部分でクロモグラニン又はシナプトフィジンの免疫組織化学染色が陽性の神経内分泌分化を認める前立腺癌、（3）ベース

ラインの腫瘍組織又は血中循環腫瘍DNA（ctDNA）の免疫組織化学的解析又はゲノム解析で腫瘍タンパク質p53、網膜芽細胞腫タンパク質又はPTENのうち2つ以上が異常。被験者は、de novo NEPC（NEPCの診断より前に前立腺癌の診断又は治療を受けていない）患者の場合はプラチナ製剤を含むレジメンによる治療歴、治療下発生NEPC（NEPCの診断より前に前立腺癌の診断を受けている）患者の場合はアンドロゲン受容体シグナル伝達阻害剤を含む1ライン以上の前治療歴を有し、治療中に疾患進行を来した者とした。また、PCWG3ガイドラインの修正を加えたRECIST 1.1版に基づく測定可能病変を有し、ECOG PSが2以下で、十分な臓器機能が維持されていることとした。

被験者は、臨床的ベネフィットの消失、全身療法の変更が必要になった場合、治験依頼者による判断、追跡不能、死亡、有害事象、被験者の希望、不適格の判断、治験実施計画書からの逸脱、不遵守又は他の治療が必要となった場合まで治験薬投与が継続された。

試験デザイン及び評価方法の詳細は治験実施計画書（040試験CSR 16.1.1項）に示す。

図 16　試験デザイン（040試験）



DLT = dose-limiting toxicity; IV = intravenous; MTD = maximum tolerated dose; Q2W = every 2 weeks; RP2D = recommended phase 2 dose

[a] At the time of initiation of the study, the starting dose will be the highest dose deemed safe and tolerable in the ongoing phase 1 trial of tarlatamab in subjects with small cell lung cancer (Note: based on emerging safety data from Study 20160323, the starting dose may be lower than the highest dose deemed safe and tolerable). The planned highest dose in this study is not anticipated to exceed the MTD as established in the ongoing Study 20160323. The dose escalation scheme shown here is an example and the actual dose escalation schema will be based on what is established in the ongoing Study 20160323. In order to consider a certain dose level as the MTD at least 6 DLT evaluable subjects must be enrolled at that dose level. No more than 10 DLT evaluable subjects will be enrolled at any specific dose level in dose exploration phase.

Study Periods:

- Screening: up to 28 days before enrollment
- Treatment: treatment continues until progression
- End of treatment: should occur as soon as possible (within 14 days) after the last dose of investigational product
- Safety follow-up: approximately 42 ± 5 days after the end of the last dose of tarlatamab
- Long-term follow-up: every 3 months up to 3 years from the first dose of protocol-required therapy for all subjects who have not withdrawn consent

被験者の内訳

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）時点でPart 2に41例が組み入れられた。40例（97.6%）がタルラタマブの投与を受け、このうち36例（87.8%）がタルラタマブの投与を中止した。投与中止の理由は、疾患進行［28例（68.3%）］、有害事象［4例（9.8%）］、その他［4例（9.8%）］であっ

た。試験を完了した被験者はいなかった。26例（63.4%）が試験を中止し、試験中止の理由は、死亡［22例（53.7%）］、同意撤回［3例（7.3%）］、治験依頼者による判断［1例（2.4%）］であった。

ベースラインの人口統計学的特性

- 性別：男性40例（100%）、女性0例
- 年齢の中央値（範囲）：64.5（43, 83）歳
- 人種：白人29例（72.5%）、アジア人3例（7.5%）、その他8例（20.0%）
- 白人の民族：非ヒスパニック／非ラテン系27例（67.5%）、ヒスパニック／ラテン系2例（5.0%）

有効性

確定ORR及びDCRは、それぞれ10.5%及び31.6%であり、DOR、PFS及びOSの中央値は、それぞれNE、1.9及び9.2カ月であった（表 21）。

表 21　前立腺神経内分泌癌患者を対象としたタルラタマブ100 mg単剤療法の有効性の要約（040試験）

Endpoint	% or Median	95% CI
ORR (%)[a]	10.5	2.9, 24.8
DCR (%)[a]	31.6	17.5, 48.7
DOR (months)[b]	NE	3.7, NE
PFS (months)[b]	1.9	1.7, 3.5
KM estimate at 6 months[c]	16.2	5.2, 32.5
KM estimate at 12 months[c]	8.1	0.8, 27.0
OS (months)[b]	9.2	4.9, NE
KM estimate at 6 months[c]	57.2	39.9, 71.2
KM estimate at 12 months[c]	36.3	20.1, 52.8

DCR = disease control rate; DOR = duration of response; KM = Kaplan-Meier; NEPC = neuroendocrine prostate cancer; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RECIST 1.1 evaluable by investigator assessment analysis set was defined as all subjects that were enrolled, received at least 1 dose of tarlatamab, had measurable baseline disease per RECIST 1.1 with PCWG3 modifications as assessed by an investigator and met at least 1 of the following criteria: (1) Subjects have had the opportunity to be followed for at least 9 weeks starting from study day 1; (2) The data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date for subjects who stopped disease assessment prior to 9 weeks.

Disease control rate was defined as the proportion of subjects with a best overall response of confirmed response (complete response/partial response) or stable disease as per RECIST 1.1.

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

Percentages are calculated using number of confirmed responders as denominator.

Duration of response was defined as the time from the date of an initial objective response per RECIST 1.1 to the earlier of progressive disease per RECIST 1.1 or death for subjects with an objective response.

Radiographic progression-free survival was defined as the interval from the first dose of tarlatamab to the earlier of a radiographic progression or death from any cause.

Overall survival was defined as the time from the start of treatment until event of death due to any cause.

Study included 3 subjects who received a different dose of 30 mg because of adverse events.

[a] Exact 95% CI using Clopper Pearson (1934) method.

[b] 95% CI using Brookmeyer and Crowley (1982) method.

[c] 95% CI using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: Table 14-4.1, Table 14-4.2, Table 14-4.3, and Table 14-4.4 of Study 20200040

安全性

全体集団での被験者ごとのタルラタマブの投与回数の中央値（範囲）は5.0回（1, 48）であった。

試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）が認められた被験者は全体で40例（100%）であった。Grade 3以上の有害事象は24例（60.0%）、重篤な有害事象は26例（65.0%）、タルラタマブの投与中止に至った有害事象は5例（12.5%）に認められた。死亡に至った有害事象は6例（15.0%）に認められたが、いずれもタルラタマブと関連はなく、すべてNEPCに関連すると判断された。タルラタマブと関連のある有害事象は40例（100%）に認められた。

結論

有効性

- データカットオフ時点で、画像診断によるPFSの中央値（95% CI）は1.9カ月（1.7, 3.5）、確定ORR（95% CI）は10.5%（2.9, 24.8）、DCR（95% CI）は31.6%（17.5, 48.7）であった。DORの中央値はNEであり、OSの中央値（95% CI）は9.2カ月（4.9, NE）であった。

安全性

- 本試験で得られた安全性データは、全体的にタルラタマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、治療歴を有するSCLC患者を対象とした491試験のPart 1及び2、並びに323試験におけるタルラタマブ10及び100 mg単剤投与の試験を通じた有効性成績の比較の結果を示す。323試験のタルラタマブ100 mg連続静脈内投与Cohortの成績は、投与方法が異なることから評価の対象に含めなかった。本申請での有効性の主要な根拠は、過去に治療歴を有する進行したSCLC患者を対象とした491試験でのタルラタマブ単剤療法の有効性成績であり、臨床的に意味のある腫瘍縮小効果を反映する客観的奏効の割合によって評価した。

併用療法又は他の適応を評価した試験として、化学療法及び免疫療法とタルラタマブの併用療法を評価した469試験、タルラタマブと未承認のPD-1阻害剤の併用療法を評価した439試験、並びにNEPC患者を対象とした040試験の3試験を実施している。本申請ではこれらの試験は参考資料として取り扱い、各試験の結果はそれぞれ2.3.1項、2.3.2項及び2.3.3項に示す。

3.1 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

3.1.1 被験者の内訳

491試験のデータカットオフ日（2023年6月27日）時点で、Part 1及び2でタルラタマブの目標用量10 mgを投与された被験者（以下、10 mg群）は99例、目標用量100 mgを投与された被験者（以下、100 mg群）は87例であった（表 4）。また、323試験のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）時点で、タルラタマブの目標用量10 mgを投与された被験者（以下、10 mg群）は27例、目標用量100 mgを投与された被験者（以下、100 mg群）は63例であった（表 13）。データカットオフ時点でほとん

どの被験者がタルラタマブの投与を中止していた。主な中止理由は10 mg群と100 mg群のいずれも疾患進行であり、10 mg群では491試験及び323試験でそれぞれ52.0%及び59.3%、100 mg群ではそれぞれ50.0%及び66.7%であった。

3.1.2 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

ベースラインの人口統計学的特性は、491試験では323試験と比較して男性及びアジア人の割合がやや高かったが（男性の割合は491試験及び323試験でそれぞれ70.9%及び56.1%、アジア人の割合はそれぞれ35.9%及び10.7%）、491試験と323試験でおおむね一致していた（表 4及び表 13）。

試験の対象患者は、いずれの試験でも前治療の後に疾患進行を認めた患者であり、323試験では1ライン以上、491試験では2ライン以上の前治療を有する患者とした。前治療が1ラインの被験者は、323試験では25.9%、491試験では1.8%（組み入れ後に治験実施計画書からの逸脱が判明）であった（表 5及び表 14）。ほとんどの被験者（491試験の74.1%及び323試験の61.0%）は、国際的な標準治療であるPD-1阻害剤又はPD-L1阻害剤による治療歴を有しており、試験の被験者は対象患者集団を適切に代表していると考えられた。

3.2 第II相ピボタル試験（20200491試験）とFIH試験（20160323試験）の結果の比較

有効性は、491試験ではRECIST 1.1版に基づきBICRが評価し、323試験ではmodified RECIST 1.1版に基づき治験担当医師が評価した。

3.2.1 客観的奏効率

323試験は最近組み入れられた被験者も含む実施中の試験であるため、中間解析では確定した奏効例によるORRと確定のための検査が完了していない未確定の奏効例を含むORRを示す。491試験のPart 1及び2では、すべての奏効例で確定検査が実施されていることから確定ORRを示す。

10 mg群でCRを達成した被験者は、491試験のBICR評価及び323試験の治験担当医師評価でそれぞれ1例（1.0%）及び2例（8.3%）であり、PRを達成した被験者は491試験では40例（40.4%）、323試験では確定したPRが6例（25.0%）に認められ、他の1例に未確定のPRが認められた。ORR（97.5% CI）は491試験では41.4%（30.3, 53.2）であり、ORR（95% CI）は323試験では未確定のPRを含めて37.5%（18.8, 59.4）であった（表 6及び表 15）。

100 mg群でCRを達成した被験者は、491試験のBICR評価及び323試験の治験担当医師評価でそれぞれ5例（5.8%）及び2例（2.6%）であり、PRを達成した被験者は491試験では23例（26.7%）、323試験では確定したPRが13例（17.1%）に認められ、他の2例に未確定のPRが認められた。ORR（97.5% CI）は491試験では32.6%（21.6, 45.0）であり、ORR（95% CI）は323試験では未確定のPRを含めて22.4%（13.6, 33.4）であった（表 6及び表 15）。

3.2.2 奏効期間

10 mg群でのKaplan-Meier法を用いて推定したDORの中央値（95% CI）は、491試験のBICR評価及び323試験の治験担当医師評価でそれぞれNE（5.9カ月, NE）及び14.9カ月（3.0, NE）であった。DORの追跡期間の中央値（95% CI）は、491試験及び323試験でそれぞれ8.3カ月（7.2, 9.6）及び18.8カ月（1.0, NE）であった。奏効維持率（95% CI）は、6カ月時点がそれぞれ64.9%（47.9, 77.5）及び80.0%（20.4, 96.9）、9カ月時点がそれぞれ50.8%（33.0, 66.1）及び60.0%（12.6, 88.2）、12カ月時点がそれぞれ50.8%（33.0, 66.1）及び60.0%（12.6, 88.2）であった（表 8、表 16、図 4及び図 10）。

100 mg群でのDORの中央値（95% CI）は、491試験のBICR評価及び323試験の治験担当医師評価でそれぞれ8.1カ月（5.6, NE）及びNE（5.6カ月, NE）であった。DORの追跡期間の中央値（95% CI）は、491試験及び323試験でそれぞれ9.7カ月（8.2, 9.9）及び18.7カ月（12.8, 23.8）であった。奏効維持率（95% CI）は、6カ月時点がそれぞれ69.5%（48.1, 83.5）及び76.9%（44.2, 91.9）、9カ月時点がそれぞれ46.3%（25.6, 64.7）及び76.9%（44.2, 91.9）、12カ月時点がそれぞれ46.3%（25.6, 64.7）及び61.5%（30.8, 81.8）であった（表 8、表 16、図 4及び図 10）。

3.2.3 病勢コントロール率

10 mg群でのDCR（95% CI）は、491試験のBICR評価及び323試験の治験担当医師評価でそれぞれ70.7%（60.7, 79.4）及び58.3%（36.6, 77.9）であった（表 6及び表 15）。

100 mg群でのDCR（95% CI）は、491試験及び323試験でそれぞれ62.8%（51.7, 73.0）及び57.9%（46.0, 69.1）であった（表 6及び表 15）。

3.2.4 無増悪生存期間

PFSは491試験と323試験でおおむね一致していた。各試験のデータカットオフ時点でのイベント発生割合は、10 mg群では491試験及び323試験でそれぞれ65.7%及び66.7%、100 mg群ではそれぞれ69.8%及び76.3%であった（表 10及び表 17）。

10 mg群でのKaplan-Meier法を用いて推定したPFSの中央値（95% CI）は、491試験及び323試験でそれぞれ4.3カ月（3.0, 5.6）及び3.5カ月（1.9, 11.0）であった。PFSの追跡期間の中央値（95% CI）は、それぞれ9.7カ月（8.3, 10.9）及び20.5カ月（2.6, NE）であった。無増悪生存率（95% CI）は、6カ月時点がそれぞれ39.7%（29.6, 49.6）及び36.3%（16.0, 57.1）、12カ月時点がそれぞれ25.7%（16.7, 35.8）及び24.2%（7.9, 45.2）であった（表 10、表 17、図 6及び図 12）。

100 mg群でのPFSの中央値（95% CI）は、491試験及び323試験でそれぞれ3.2カ月（2.6 ,4.2）及び3.7カ月（1.9, 4.5）であった。PFSの追跡期間の中央値（95% CI）は、それぞれ10.8カ月（8.3, 11.1）及び18.8カ月（12.6, 23.7）であった。無増悪生存率（95% CI）は、6カ月時点がそれぞれ31.9%（21.9, 42.4）及び32.1%（21.3, 43.4）、12カ月時点がそれぞれ20.7%（12.1, 30.9）及び18.6%（10.1, 29.0）であった（表 10、表 17、図 6及び図 12）。

3.2.5 全生存期間

OSは491試験と323試験でおおむね一致していた（表 11、表 18、図 7及び図 13）。

10 mg群でのKaplan-Meier法を用いて推定したOSの中央値（95% CI）は、491試験及び323試験でそれぞれ14.3カ月（10.8, NE）及び20.3カ月（5.1, NE）であった。生存率（95% CI）は、6カ月時点がそれぞれ73.4%（63.2, 81.2）及び61.8%（33.4, 81.0）、12カ月時点がそれぞれ57.7%（45.0, 68.4）及び54.9%（27.6, 75.7）であった（表 11、表 18、図 7及び図 13）。

100 mg群でのOSの中央値（95% CI）は、491試験及び323試験でそれぞれNE（10.1カ月, NE）及びNE（11.0カ月, NE）であった。生存率（95% CI）は、6カ月時点がそれぞれ71.4%（60.1, 80.0）及び79.3%（68.1, 87.0）、12カ月時点がそれぞれ61.8%（49.5, 71.9）及び60.4%（47.6, 71.0）であった（表 11、表 18、図 7及び図 13）。

3.3 部分集団における結果の比較

491試験でのBICR評価及び治験担当医師評価によるORR、DOR、PFS及びOSの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以下のとおりであった。

- 年齢（65歳未満、65歳以上）
- 人種
- 地域（北米、欧州、アジア、その他地域）
- 前治療ライン数（2ライン、3ライン以上）
- PD-1又はPD-L1阻害剤による前治療の有無（有、無）
- ベースラインの標的腫瘍病変の径和（中央値未満、中央値以上）
- プラチナ製剤に対する感受性（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までの期間）（90日未満、90日以上180日未満、180日以上、不明）
- ベースラインの脳転移の有無（有、無）
- DLL3のカットポイント［染色強度が中程度（2+）又は強度（3+）の細胞の割合が75%未満、75%以上、25%未満、25%以上］
- 前治療の内容［トポテカン、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）、lurbinectedin、アムルビシン］：事後解析
- 一次治療でのプラチナ製剤投与開始後の無増悪期間（一次治療でのプラチナ製剤の投与終了から疾患進行を認めた日又は次の治療を開始した日のうち早い方までの期間）、（90日未満、90日以上、不明）：事後解析
- 性別（男性、女性）：事後解析
- ECOG PS（0、1）：事後解析

PD-1又はPD-L1阻害剤による前治療の有無別及びプラチナ製剤に対する感受性別を含むサブグループでのORRの結果は、サブグループ間でおおむね一致していた（図 17、図 18、491試験CSR Table 14-4.8.1及びTable 14-4.8.2）。

DOR、PFS及びOSのサブグループ解析の結果は、サブグループ間でおおむね一致していた（491試験CSR Table14-4.9.1、Table 14-4.9.2、Table 14-4.11.2、Table 14-4.12及びFigure 14-4.5.3）。

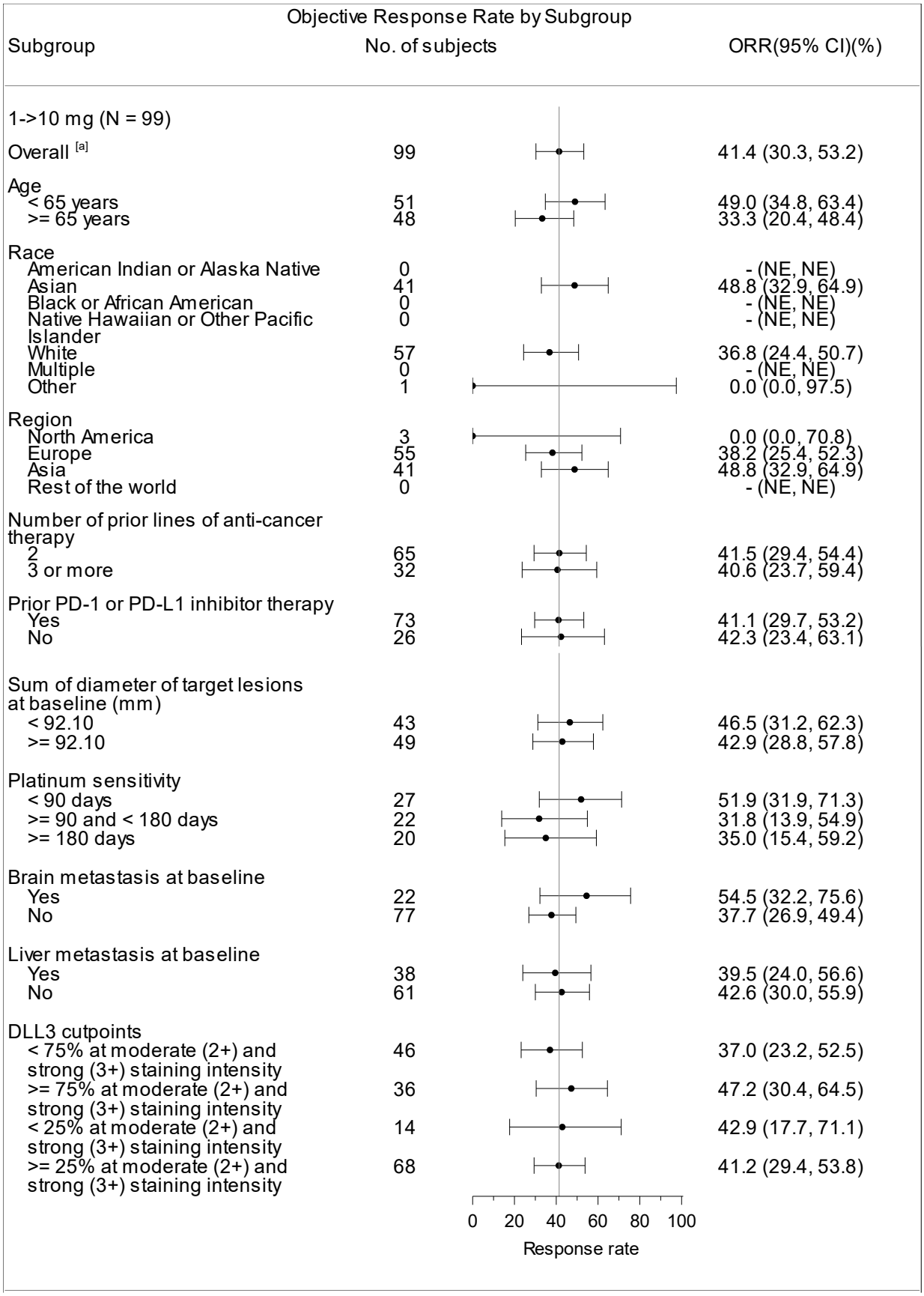
プラチナ製剤に対する感受性別解析で疾患進行日が不明であった被験者に対して、事後解析として、次の治療を開始した日を基準に加えた一次治療でのプラチナ製剤投与開始後の無増悪期間別の

サブグループ解析では、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 22、491試験CSR Table14-4.16.401、Table 14-4.17.401、Table 14-4.18.401及びTable 14-4.19.401）。

事後解析として実施した前治療の内容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世界的な標準治療による前治療の内容に関わらず有効性が認められ、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（表 23、491試験CSR Table14-4.12.502、Table 14-4.13.502及びTable 14-4.14.501）。

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 Table14-4.8.402、Table14-4.9.402、Table14-4.10.402、Table14-4.11.402及びTable14-4.12.401）。

図 17　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.

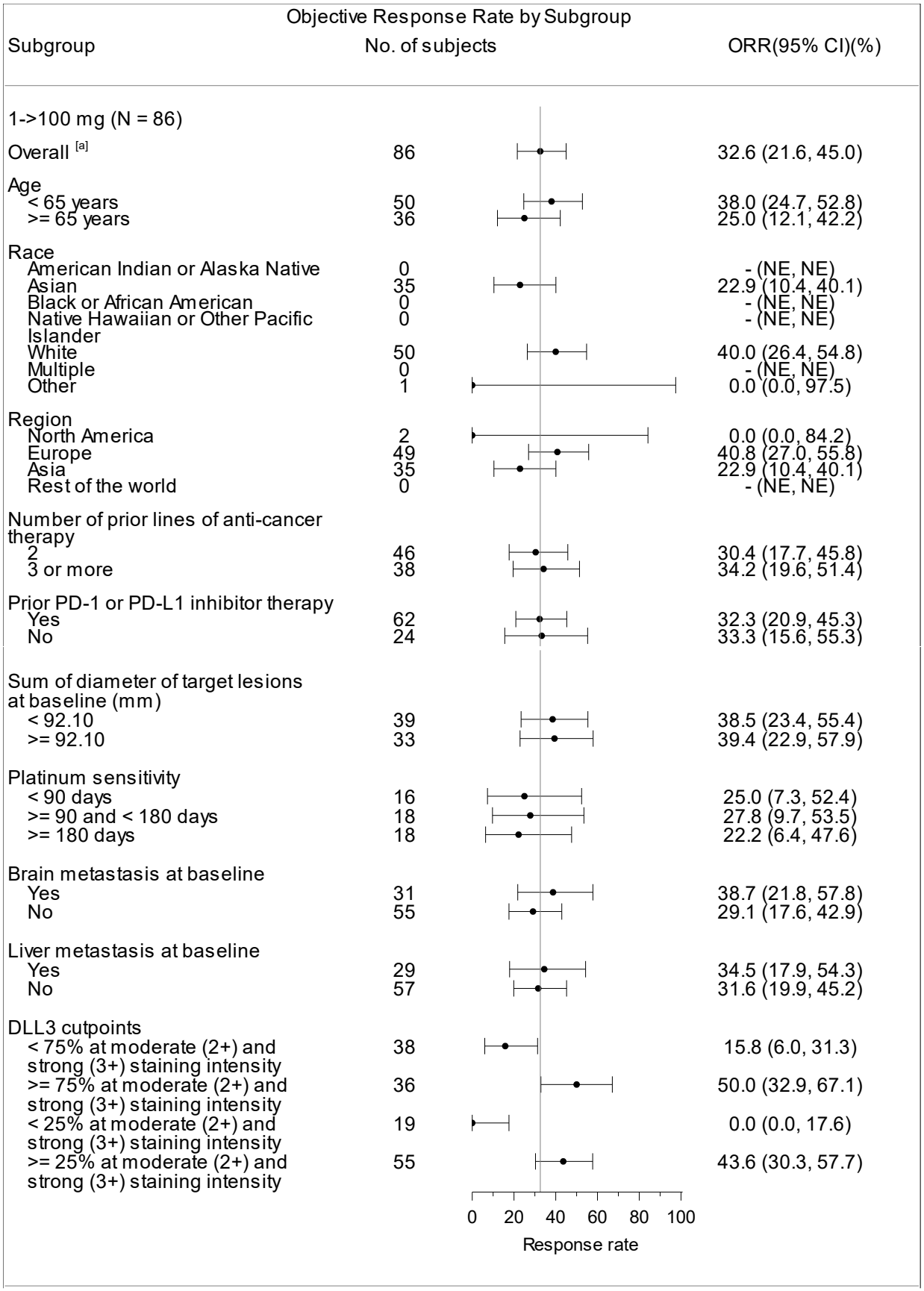
Platinum sensitivity was calculated as end of first line platinum therapy to date of first progression.

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 18　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 22　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

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.

[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.

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

Source: Table 14-4.15.401 of Study 20200491

表 23　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)

	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)
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)
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.

[e] A camptothecin analogue used for treatment of SCLC in South Korea.

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

3.4 日本人部分集団における有効性

3.4.1 第II相ピボタル試験（20200491試験）

3.4.1.1 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Part 1又は2には、日本人20例が組み入れられた。Part 3に組み入れられた日本人はいなかった。データカットオフ日（2023年6月27日）時点で20例が1回以上タルラタマブ投与を受けた。内訳は、Part 1及び2の10 mg群11例、並びにPart 1の100 mg群9例であった。10 mg群9例（81.8%）及び100 mg群9例（100%）がタルラタマブの投与を中止した。投与中止の主な理由は、疾患進行［10 mg群6例（54.5%）及び100 mg群8例（88.9%）］であった。10 mg群の4例（36.4%）及び100 mg群の8例（88.9%）が試験を中止した。試験中止の理由は、同意撤回［10 mg群1例（9.1%）及び100 mg群6例（66.7%）］、死亡［10 mg群3例（27.3%）及び100 mg群2例（22.2%）］であった［J-ISS（モジュール5.3.5.2-2）Table 14-1.1.1］。

安全性解析対象集団の日本人部分集団でのベースラインの人口統計学的特性は以下のとおりであった（付録 表 27）。

- 性別：男性19例（95.0%）、女性1例（5.0%）
- 年齢の中央値（範囲）：62.5（43, 80）歳

前治療のライン数の中央値（範囲）は2.5ライン（2, 5）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50.0%、放射線療法の治療歴を有する被験者は95.0%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5例（25.0%）、90日以上180日未満が2例（10.0%）、180日以上が5例（25.0%）、不明8例（40.0%）であった。大半の被験者（95.0%）が転移を有していたが、脳転移のない被験者の割合は65.0%、肝転移のない被験者の割合は90.0%であった。ECOG PSは1の被験者が55.0%であった（付録 表 28）。

3.4.1.2 有効性の主要評価項目－日本人部分集団におけるPart 1及び2でのBICRによる客観的奏効率

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 24及び付録 図 21）。

表 24　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.

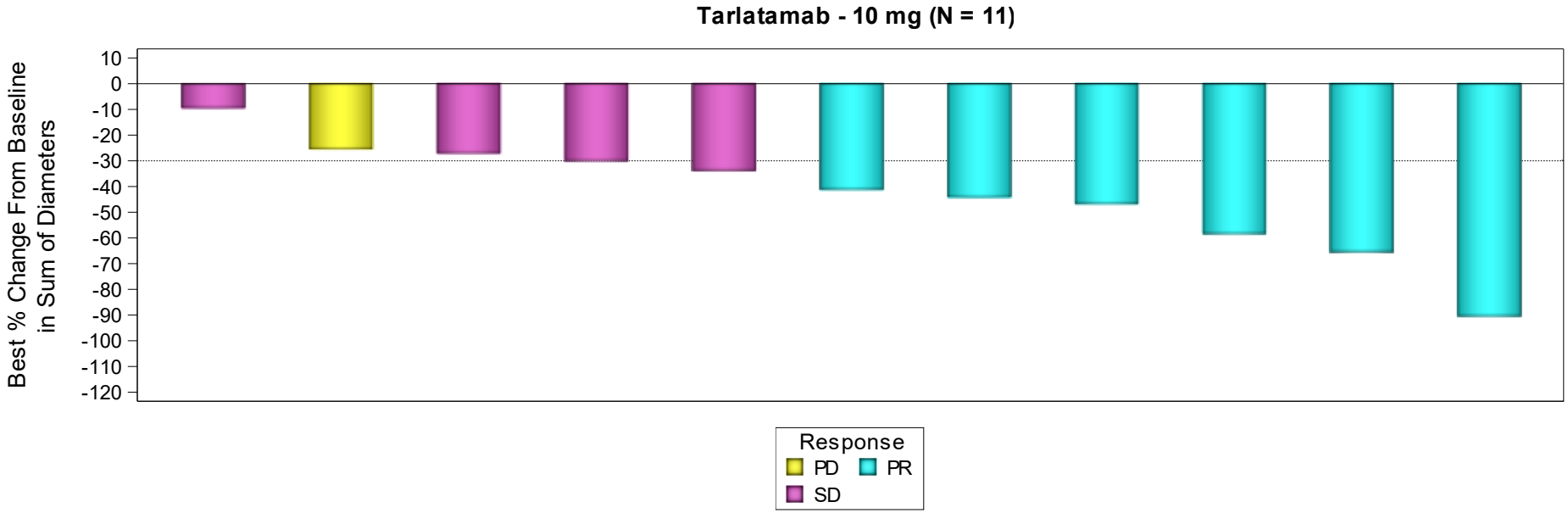
[c] Included subjects who had any tumor shrinkage in the target lesions at postbaseline assessment.

[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 19　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）



Page 1 of 2

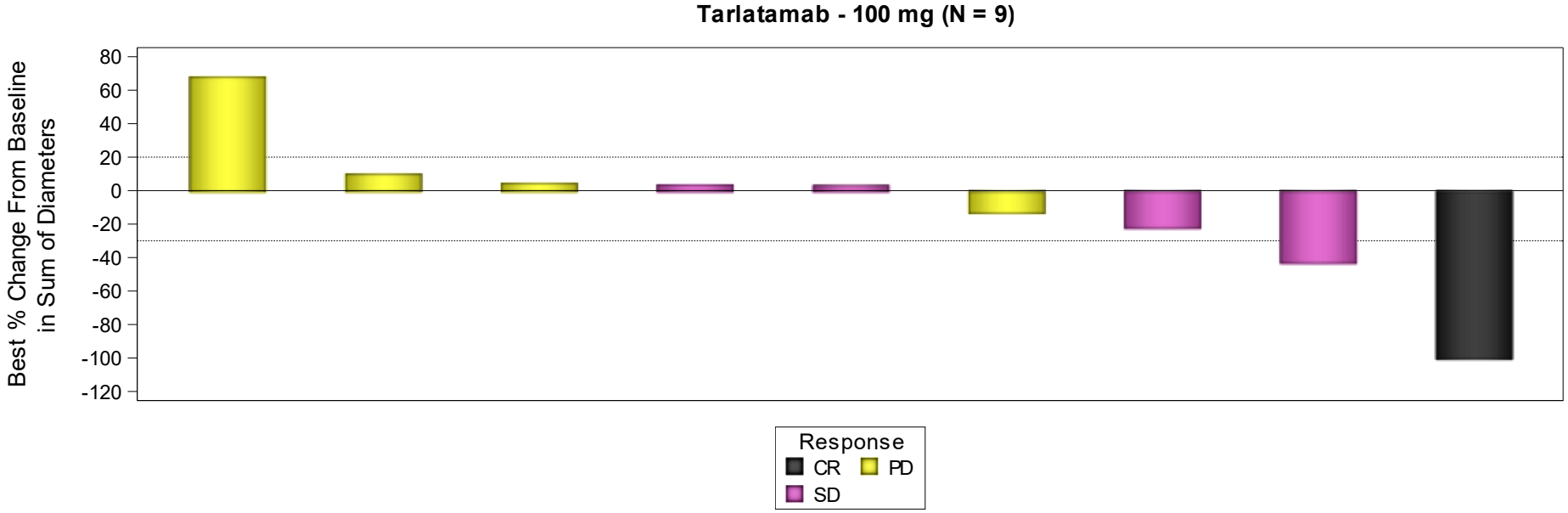
BICR = blinded independent central review; CR = complete response; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease

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



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

3.4.1.3 有効性の副次評価項目－日本人部分集団における結果

3.4.1.3.1 奏効期間

日本人部分集団でのTTRの中央値（範囲）は1.3カ月（1.2, 2.8）であり、DORの中央値（95% CI）は4.4カ月（2.7, NE）であった（付録 表 29及び付録 図 21）。

10 mg群でのTTRの中央値（範囲）は1.3カ月（1.2, 2.8）、DORの中央値（95% CI）は3.6カ月（2.7, NE）であり、100 mg群でのTTRの中央値（範囲）は1.4カ月（1.4, 1.4）、DORの中央値（95% CI）はNE（NE, NE）であった。

BICRによる確定奏効例のTTR及び投与期間のSwimmer Plotを付録 図 22に示す。

3.4.1.3.2 病勢コントロール

日本人部分集団でのBICRによるDCR（95% CI）は75.0%（50.9, 91.3）であり、DoDCの中央値（95% CI）は5.4カ月（2.9, 9.7）であった（表 24及び表 25）。

10 mg群でのDCR（95% CI）は90.9%（58.7, 99.8）、DoDCの中央値（95% CI）は5.6カ月（3.9, NE）、6カ月時点の病勢コントロール率（95% CI）は34.3%（8.2, 63.3）であった。また、100 mg群でのDCR（95% CI）は55.6%（21.2, 86.3）、DoDCの中央値（95% CI）は2.8カ月（2.2, NE）、6カ月時点の病勢コントロール率（95% CI）は25.0%（0.9, 66.5）であった。

表 25 BICRによる病勢コントロール期間（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set並びにPart 3のBICR Interim RECIST Analysis Set、日本人被験者）

	Parts 1 and 2			Part 3
	1->10 mg (N = 11)	1->100 mg (N = 9)	Overall (N = 20)	1->10 mg Modified Safety Monitoring (N = 0)
Duration of disease control (KM) (months)[a]				
25th percentile (95% CI)	5.3 (3.9, 5.6)	2.5 (2.2, 2.9)	3.9 (2.2, 5.4)	- (-, -)
Median (95% CI)	5.6 (3.9, NE)	2.8 (2.2, NE)	5.4 (2.9, 9.7)	- (-, -)
75th percentile (95% CI)	9.7 (5.4, NE)	NE (2.2, NE)	9.7 (5.4, NE)	- (-, -)
Min, Max (+ for censored)	3.9, 11.1+	1.4+, 11.8+	1.4+, 11.8+	-, -
Follow-up time for DoDC (KM) (months)[a]				
25th percentile (95% CI)	10.8 (4.1, NE)	11.8 (1.4, NE)	10.8 (1.4, 11.1)	- (-, -)
Median (95% CI)	10.8 (4.1, NE)	11.8 (1.4, NE)	11.1 (4.1, NE)	- (-, -)
75th percentile (95% CI)	11.1 (10.8, NE)	11.8 (1.4, NE)	11.8 (10.8, NE)	- (-, -)
Min, Max (+ for censored)	3.9+, 11.1	1.4, 11.8	1.4, 11.8	-, -
Kaplan-Meier estimate (%) (95% CI)[b]				
At 3 months	100.0 (NE, NE)	25.0 (0.9, 66.5)	78.6 (47.2, 92.5)	- (-, -)
At 4 months	90.0 (47.3, 98.5)	25.0 (0.9, 66.5)	71.4 (40.6, 88.2)	- (-, -)
At 6 months	34.3 (8.2, 63.3)	25.0 (0.9, 66.5)	32.1 (10.2, 56.9)	- (-, -)
At 9 months	34.3 (8.2, 63.3)	25.0 (0.9, 66.5)	32.1 (10.2, 56.9)	- (-, -)
At 12 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	- (-, -)

-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose); BICR = blinded independent central review; DoDC = duration of disease control; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; 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.

The BICR Interim RECIST Analysis Set for Part 3 consisted of all Part 3 subjects in the Safety Analysis Set who had an opportunity to be followed at least up to 7 weeks starting from day 1, 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).

Percentages were calculated using number of subjects with disease control as denominator.

The DoDC in subjects with best overall response of complete response, partial response, or stable disease was defined as time from first dose of tarlatamab to disease progression or death due to any cause, whichever occurred first.

The follow-up time was measured by reversing the status indicator for censored and events.

Event and censoring status were derived using the RECIST 1.1 criteria.

[a] Median and percentiles 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.

[b] 95% CIs were estimated using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.

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

Source: J-ISS Table 14-4.4.2 of Study 20200491

3.4.1.3.3 無増悪生存期間

日本人部分集団でのPFSの中央値（95% CI）は4.1カ月（1.4, 5.6）であった。10 mg群では、追跡期間の中央値が10.8カ月の時点のPFSの中央値（95% CI）は5.6カ月（3.9, 9.7）であり、6及び12カ月時点の無増悪生存率はそれぞれ31.2%及びNEであった。100 mg群では、追跡期間の中央値が11.8カ月の時点のPFSの中央値（95% CI）は1.8カ月（1.4, 2.9）であり、6及び12カ月時点の無増悪生存率はそれぞれ12.5%及びNEであった（付録 表 30及び付録 図 23）。

3.4.1.3.4 全生存期間

日本人部分集団でのOSの中央値（95% CI）は14.3カ月（8.2, NE）であった。10 mg群では、追跡期間の中央値が11.5カ月の時点のOSの中央値（95% CI）は14.3カ月（5.6, NE）であり、6及び12カ月時点の全生存率はそれぞれ90.0%及び77.1%であった。100 mg群では、追跡期間の中央値が5.7カ月の時点のOSの中央値（95% CI）はNE（2.4カ月, NE）であり、6及び12カ月時点の全生存率はそれぞれ72.9%及びNEであった（付録 表 31及び付録 図 24）。

3.4.2 FIH試験（20160323試験）

3.4.2.1 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

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）時点で日本人18例が組み入れられ、全例が1回以上タルラタマブの投与を受けた。16例（88.9%）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（66.7%）であった［J-ISS, Table 14-1.1 of Study 20160323］。10 mg群では2例中1例（50.0%）がタルラタマブの投与を中止し、中止の理由は疾患進行であった。100 mg群では10例中9例（90.0%）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（50.0%）であった。

安全性解析対象集団でのベースラインの人口統計学的特性は以下のとおりであった（付録 表 32）。

- 性別：男性14例（77.8%）、女性4例（22.2%）
- 年齢の中央値（範囲）：64.0（43, 76）歳

前治療のライン数の中央値（範囲）は3.0ライン（1, 6）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50.0%であった。転移を有する被験者は100%、放射線療法の治療歴を有する被験者は88.9%であり、ECOG PSが0の被験者は44.4%、1の被験者は55.6%であった（付録 表 33）。

3.4.2.2 日本人部分集団における有効性の結果

日本人は単剤療法のPartのみに組み入れられた。日本人部分集団全体での確定ORR（95% CI）は44.4%（21.5, 69.2）であった。未確定のCR又はPRの被験者はいなかった。DCR（95% CI）は83.3%（58.6, 96.4）であった。確定した奏効例8例でのDORの中央値（95% CI）は11.3カ月（3.8, NE）、PFSの中央値（95% CI）は5.4カ月（2.7, 12.9）であり、データカットオフ時点でのOSの中央値（95% CI）はNE（NE, NE）であった（表 26、付録 表 34、付録 表 35及び付録 表 36）。

10 mg群では2例の評価が可能であった。確定PRが2例（100%）で認められた。確定ORR（95% CI）は100%（15.8, 100.0）、DCR（95% CI）は100%（15.8, 100.0）、DORの中央値（95% CI）はNE（14.9カ月, NE）であった。PFSの中央値（95% CI）はNE（16.6カ月, NE）であり、3、6、9及び12カ月時点の無増悪生存率はいずれも100%であった。OSの追跡期間の中央値は20.2カ月（19.0, NE）であった。データカットオフまでに死亡した被験者はいなかった。OSの中央値（95% CI）はNE（NE, NE）であり、3、6、9及び12カ月時点の全生存率はいずれも100%であった。

100 mg群では10例の評価が可能であった。確定PRが4例（40.0%）で認められた。確定ORR（95% CI）は40.0%（12.2, 73.8）、DCR（95% CI）は80.0%（44.4, 97.5）、DORの中央値（95% CI）は11.3カ月（9.0, NE）であった。PFSの中央値（95% CI）は10.9カ月（0.5, 12.9）であり、3、6、9及び12カ月時点の無増悪生存率はそれぞれ80.0%、60.0%、60.0%及び30.0%であった。OSの追跡期間の中央値は12.3カ月（11.5, 14.7）であった。データカットオフまでに1例（10.0%）が死亡し、9例（90.0%）が打ち切りとなった。OSの中央値（95% CI）はNE（6.5カ月, NE）であり、3、6、9及び12カ月時点の全生存率はそれぞれ100%、100%、90.0%及び90.0%であった。

奏効例のDORのKaplan-Meier plotを付録 図 25に、奏効までの期間及び奏効期間のSwimmer Plotを付録 図 26に、PFSのKaplan-Meier plotを付録 図 27に、OSのKaplan-Meier plotを付録 図 28に示す。

表 26　RECIST 1.1版に基づく客観的奏効率及び病勢コントロール率の要約（323試験：有効性の中間解析対象集団、日本人被験者）

	≤ 3 mg (N = 2)	1->10 mg (N = 2)	1->30 mg (N = 1)	1->100 mg (N = 10)	eIV Cohorts (N = 0)	Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	Combination Cohorts (N = 0)	Overall (N = 18)
Best overall response - n (%)								
Confirmed complete response (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Confirmed partial response (PR)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (40.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	8 (44.4)
Stable disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	0 (-)	3 (100.0)	0 (-)	7 (38.9)
Progressive disease (PD)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	3 (16.7)
Not evaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
No postbaseline scan	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Unconfirmed response awaiting confirmatory scan - n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Unconfirmed CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Unconfirmed PR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Objective response rate								
Confirmed - n1 (%)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (40.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	8 (44.4)
95% CI[a]	(1.3, 98.7)	(15.8, 100.0)	(2.5, 100.0)	(12.2, 73.8)	(-, -)	(0.0, 70.8)	(-, -)	(21.5, 69.2)
Confirmed and unconfirmed awaiting confirmatory scan - n2 (%)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (40.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	8 (44.4)
95% CI[a]	(1.3, 98.7)	(15.8, 100.0)	(2.5, 100.0)	(12.2, 73.8)	(-, -)	(0.0, 70.8)	(-, -)	(21.5, 69.2)
Disease control rate - n (%)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	8 (80.0)	0 (-)	3 (100.0)	0 (-)	15 (83.3)
95% CI[a]	(1.3, 98.7)	(15.8, 100.0)	(2.5, 100.0)	(44.4, 97.5)	(-, -)	(29.2, 100.0)	(-, -)	(58.6, 96.4)
Time to confirmed objective response (months)[b]								
n	1	2	1	4	0	0	0	8
Mean	1.1	1.7	1.7	1.8	-	-	-	1.7
Standard Deviation	-	0.1	-	0.2	-	-	-	0.2
Median	1.1	1.7	1.7	1.8	-	-	-	1.7
Q1, Q3	1.1, 1.1	1.7, 1.8	1.7, 1.7	1.6, 1.9	-, -	-, -	-, -	1.6, 1.8
Min, Max	1.1, 1.1	1.7, 1.8	1.7, 1.7	1.6, 2.0	-, -	-, -	-, -	1.1, 2.0

-> = step dose to target dose (eg, 1 mg step dose to 10 mg target dose); D = day; eIV = extended intravenous; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; Q3W = every 3 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

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).

≤ 3 mg includes cohorts 1-7; 1->10 mg included cohorts 8 and 32; 1->30 mg included cohort 9; 1->100 mg included cohort 10, 30, and 11 only: tarlatamab + dexamethasone and cohort 34: 24-hr outpatient cohort; eIV cohorts included cohort 26: 30 mg eIV ->100 mg and cohort 27 and 31: 100 mg eIV->100 mg; alternative dosing cohorts included 2-step cohort 23: 1->25->100 mg, 2-step cohort 37: 1->100->200 mg Q3W, and cohort 38: 1->100 mg D1/D8; combination cohorts included cohort 15: tarlatamab 0.1 mg + pembrolizumab and cohort 16: tarlatamab 0.3 mg + pembrolizumab.

Disease control rate was defined as the incidence of a best overall response of a confirmed response (complete response/partial response) or stable disease while on study as defined by modified RECIST 1.1.

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

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

Time to response (in month) = (first response date - first dose date + 1)*12/365.25.

The subjects without a postbaseline tumor assessment were considered nonresponders.

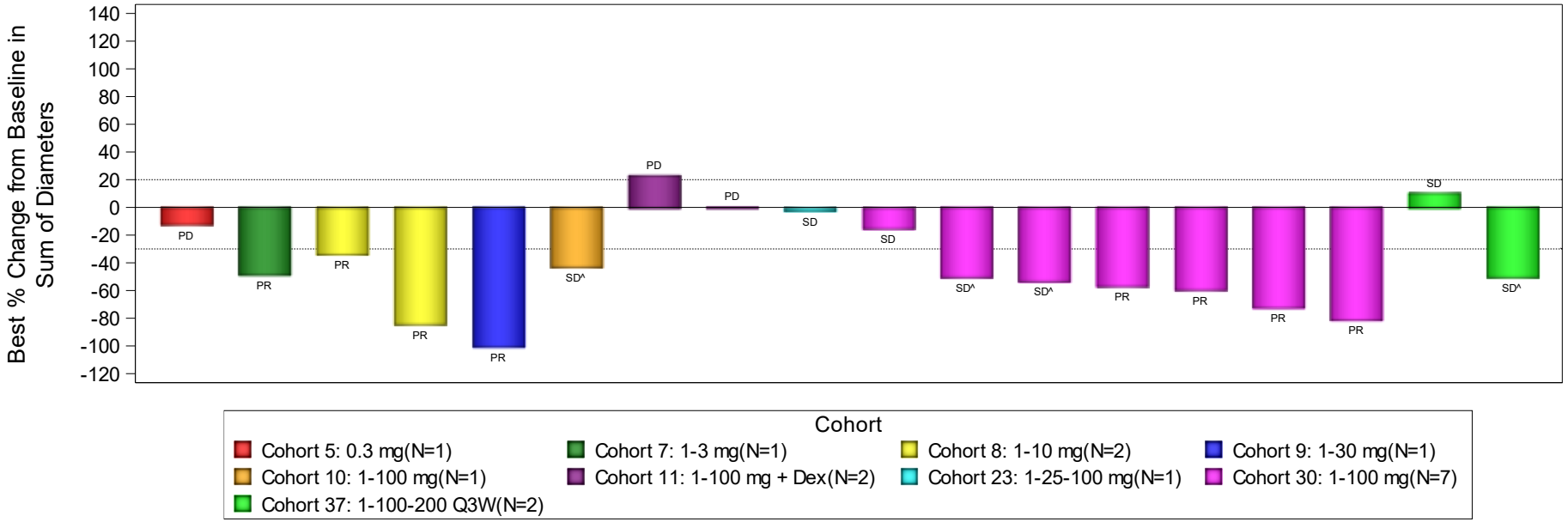
[a] Exact 95% confidence interval was calculated using the Clopper Pearson method.

[b] Time to confirmed objective response was calculated among confirmed responders n1.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: J-ISS Table 14-4.1.1 of Study 20160323

図 20　ベースラインからの最良変化率のWaterfall Plot（323試験：有効性の中間解析対象集団、日本人被験者）



CR = complete response; N = number of subjects in each cohort with available sum of diameters in their postbaseline assessments; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

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).

SD^ indicates subjects who had an initial response and met the minimum duration of stable disease, but did not have confirmation of response on the subsequent scan.

PR** indicates subjects who had an initial partial response and still have potential for future confirmatory scans.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: J-ISS Figure 14-4.1 of Study 20160323

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

推奨用法・用量の設定に関連する323試験及び491試験のデータを用いた母集団PK解析及び曝露－反応解析の結果を以下に要約し、詳細はモジュール2.7.2 3項に示す。

SCLC患者に対するタルラタマブ単剤療法における推奨用法・用量は、Cycle 1 Day 1にタルラタマブ1 mg、Cycle 1 Day 8及びCycle 1 Day 15に10 mgを1時間かけて静脈内投与し、以後Q2Wで10 mgを1時間かけて静脈内投与とした。

323試験で0.003～100 mgを投与した用量探索Part及び用量拡大Partでの曝露－反応データから、第II相試験では10 mgと100 mg Q2Wの2用量を更に検討することが適切であると判断された。323試験の用量探索Part及び用量拡大Partでは、0.003～100 mgの用量範囲で有効性の主要な評価項目（被験者ごとの腫瘍縮小率、確定又は未確定のORR及びDCR）に明らかな曝露－反応関係が認められた。323試験では、タルラタマブ10 mg投与は1 mg又は3 mgの低用量と比較して用量に応じた有効性が認められ、第II相試験の推奨用量として10 mgと100 mg Q2Wの2用量を選択することを支持した。また、安全性及び忍容性の観点では、323試験で評価した0.003～100 mg Q2W又は200 mg Q3Wの用量範囲においてMTDに到達しなかった。タルラタマブは全体として管理可能な安全性及び忍容性プロファイルを有しており、491試験のPart 1で10 mgと100 mg Q2Wの2用量を選択することを支持した。

491試験のPart 1では2用量が評価された。事前に規定した中間解析は、各群30例がタルラタマブ投与後の最初の画像評価後（又は最長13週間の追跡調査を受けた後）に客観的奏効を確認する機会が得られた時点で実施し、2つの用量のいずれかを選択することとした。中間解析のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点でタルラタマブの投与を1回以上受けた125例（10 mg群63例、100 mg群62例）が安全性解析対象集団に含まれ、このうち初回投与から12週間以上経過していた63例（10 mg群32例、100 mg群31例）が有効性の中間解析対象集団に含まれた。有効性評価では、治験担当医師による確定ORR（95% CI）は10 mg群及び100 mg群で34.4%（18.6, 53.2）及び35.5%（19.2, 54.6）、DCR（95% CI）はそれぞれ75.0%（56.6, 88.5）及び64.5%（45.4, 80.8）であり、いずれも両群間で同程度であった。安全性評価では、タルラタマブの投与中止に至った有害事象が10 mg群及び100 mg群の2例（3.2%）及び5例（8.1%）に、重篤な有害事象がそれぞれ32例（50.8%）及び40例（64.5%）に、死亡に至った有害事象がそれぞれ2例（3.2%）及び6例（9.7%）に認められ、いずれも10 mg群の発現割合は100 mg群よりも低かった。注目すべき有害事象（CRS、好中球減少症及び神経学的事象）及び重篤な事象は10 mg群よりも100 mg群で多く認められ、100 mg群の方が重症度が高かった。Grade 3以上のCRS、好中球減少症及び神経学的事象は10 mg群で認められず、100 mg群でそれぞれ6例（9.7%）、2例（3.2%）及び5例（8.1%）に認められた。さらに、主要な評価項目に対する曝露－反応関係を評価した。これらの結果に基づいてPart 2では10 mg Q2Wレジメンを更に評価することが選択された（モジュール2.7.2 3.4項）。

491試験の中間解析結果に基づき選択した10 mg Q2Wレジメンについて、323試験と491試験の主要解析時のデータとの併合による曝露－反応解析で評価した。その結果、10 mg Q2Wレジメンは好中球減少症の影響を適切に制限しながら、有効性の最大化が期待できることが示された（モジュール2.7.2 3.5項）。

また、母集団PK解析及び曝露－反応解析の結果、患者の年齢、性別、人種、体重、臓器障害、疾患の重症度又は免疫原性に応じたタルラタマブの用量調節の必要性は示されなかった（モジュール2.7.2 3.3項）。

さらに、323試験及び491試験において、タルラタマブを10 mg又は100 mg Q2Wで投与したときのタルラタマブの曝露量に日本人と非日本人で臨床的に意味のある差は認められず（モジュール2.7.2 5項）、有効性及び安全性に日本人被験者集団と全体集団との間で明確な違いはないと考えられた（3.4項、モジュール2.7.4 5.3項）。したがって、日本人SCLC患者に対するタルラタマブの用法・用量は、海外と同一とすることが推奨されると考える。

5. 効果の持続、耐薬性

治療歴を有するSCLC患者でのタルラタマブ単剤療法の効果の持続性に関するデータを以下に示す。併用療法又はSCLC以外の患者（469試験、439試験及び040試験）でのタルラタマブの曝露と有効性の結果は各試験の報告書に示す。

491試験のデータカットオフ日（2023年6月27日）時点で、Part 1及び2でタルラタマブの投与期間が3カ月以上の被験者は、10 mg群及び100 mg群でそれぞれ63例及び45例、6カ月以上はそれぞれ43例及び32例、9カ月以上はそれぞれ26例及び19例、12カ月以上は8例及び7例であった［491試験CSR Table14-5.1.1］。被験者ごとの投与回数の中央値（第一四分位、第三四分位）は10 mg群及び100 mg群でそれぞれ13.0回（6.0, 22.0）（範囲：1, 34）及び9.0回（3.0, 18.0）（範囲：1, 31）であり、最長投与期間はそれぞれ66.1及び66.0週間であった。

491試験のPart 1及び2で客観的奏効が得られた被験者は、10 mg群及び100 mg群でそれぞれ41例及び28例であり、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）であった（表 6及び表 8）。BICRによるRECIST 1.1版に基づくPFSの中央値（95% CI）は、それぞれ4.3カ月（3.0, 5.6）及び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（95% CI）は10 mg群でそれぞれ39.7%（29.6, 49.6）及び25.7%（16.7, 35.8）、100 mg群でそれぞれ31.9%（21.9, 42.4）及び20.7%（12.1, 30.9）であった（表 10）。OSの中央値（95% CI）は、10 mg群及び100 mg群でそれぞれ14.3カ月（10.8, NE）及びNE（10.1カ月, NE）であった（表 11）。

323試験のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）時点で、タルラタマブの投与期間が3カ月以上6カ月未満の被験者は、10 mg群及び100 mg群でそれぞれ6例及び9例、6カ月以上9カ月未満はそれぞれ1例及び5例、9カ月以上12カ月未満はそれぞれ1例及び3例、12カ月以上はそれぞれ5例及び13例であった［323試験CSR Table 14-5.1］。被験者ごとの投与回数の中央値（第一四分位、第三四分位）は10 mg群及び100 mg群でそれぞれ8.0回（3.0, 19.0）（範囲：1, 47）及び7.0回（3.0, 20.0）（範囲：1, 61）であり、最長投与期間はそれぞれ93.4及び122.0週間であった。

323試験の10 mg群及び100 mg群で客観的奏効が得られた被験者は、それぞれ8例及び15例であり、DORの中央値（95% CI）はそれぞれ14.9カ月（3.0, NE）及びNE（5.6カ月, NE）であった（表 15及び表 16）。BICRによるmodified RECIST 1.1版に基づくPFSの中央値（95% CI）は、それぞれ3.5カ月（1.9, 11.0）及び3.7カ月（1.9, 4.5）であり、6及び12カ月時点の無増悪生存率（95% CI）は10 mg群でそれぞれ36.3%（16.0, 57.1）及び24.2%（7.9, 45.2）、100 mg群でそれぞれ32.1%（21.3, 43.4）及び

18.6%（10.1, 29.0）であった（表 17）。OSの中央値（95% CI）は、10 mg群及び100 mg群でそれぞれ20.3カ月（5.1, NE）及びNE（11.0カ月, NE）であった（表 18）。

この結果より、腫瘍縮小に対するタルラタマブの有効性には持続性があり、試験期間を通じてタルラタマブの有効性に対する抵抗性は生じていないことが示された。

6. 参考文献

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

Clopper CJ, Pearson ES. The Use of Confidence of Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial. Biometrika. 1934;26:404-413.

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.

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.

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

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.

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.

7. 付録

表 27 ベースラインの人口統計学的特性（491試験：安全性解析対象集団、日本人被験者）

	Parts 1 and 2		Part 3	
	1->10 mg (N = 11)	1->100 mg (N = 9)	1->10 mg Modified Safety Monitoring (N = 0)	Overall (N = 20)
Sex - n (%)				
Male	11 (100.0)	8 (88.9)	0 (-)	19 (95.0)
Female	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (-)	1 (5.0)
Race - n (%)				
Asian	11 (100.0)	9 (100.0)	0 (-)	20 (100.0)
Age (years)				
n	11	9	0	20
Mean	61.8	63.3	-	62.5
Standard Deviation	9.7	11.0	-	10.0
Median	63.0	59.0	-	62.5
Q1, Q3	55.0, 69.0	55.0, 73.0	-, -	55.0, 69.5
Min, Max	43, 77	47, 80	-, -	43, 80
Age group - n (%)				
18 - 64 years	7 (63.6)	5 (55.6)	0 (-)	12 (60.0)
65 - 74 years	3 (27.3)	3 (33.3)	0 (-)	6 (30.0)
75 - 84 years	1 (9.1)	1 (11.1)	0 (-)	2 (10.0)
≥ 85 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)

-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose)

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

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 Table 14-2.1.1 of Study 20200491

表 28　ベースラインの疾患特性（491試験：安全性解析対象集団、日本人被験者）

	Parts 1 and 2		Part 3	
	1->10 mg (N = 11)	1->100 mg (N = 9)	1->10 mg Modified Safety Monitoring (N = 0)	Overall (N = 20)
ECOG status at baseline[a] – n (%)				
0	4 (36.4)	5 (55.6)	0 (-)	9 (45.0)
1	7 (63.6)	4 (44.4)	0 (-)	11 (55.0)
Prior lines of therapy – n (%)				
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
2	7 (63.6)	3 (33.3)	0 (-)	10 (50.0)
3	1 (9.1)	5 (55.6)	0 (-)	6 (30.0)
> 3	3 (27.3)	1 (11.1)	0 (-)	4 (20.0)
Number of prior lines of therapy				
n	11	9	0	20
Mean	2.8	2.9	-	2.9
Standard Deviation	1.3	0.9	-	1.1
Median	2.0	3.0	-	2.5
Q1, Q3	2.0, 4.0	2.0, 3.0	-, -	2.0, 3.0
Min, Max	2, 5	2, 5	-, -	2, 5
Prior PD-1 or PD-L1 – n (%)				
Yes	4 (36.4)	6 (66.7)	0 (-)	10 (50.0)
No	7 (63.6)	3 (33.3)	0 (-)	10 (50.0)
Prior radiotherapy for current malignancy – n (%)				
Yes	11 (100.0)	8 (88.9)	0 (-)	19 (95.0)
No	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (-)	1 (5.0)
Disease stage at screening - n (%)				
Stage 0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Stage I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Stage II	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Stage III	1 (9.1)	2 (22.2)	0 (-)	3 (15.0)
Stage IV	10 (90.9)	7 (77.8)	0 (-)	17 (85.0)
Metastatic at baseline - n (%)				
Yes	11 (100.0)	8 (88.9)	0 (-)	19 (95.0)
No	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (-)	1 (5.0)
Platinum sensitivity[b] - n (%)				
< 90 days	2 (18.2)	3 (33.3)	0 (-)	5 (25.0)
≥ 90 and < 180 days	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (-)	2 (10.0)
≥ 180 days	2 (18.2)	3 (33.3)	0 (-)	5 (25.0)
Unknown	5 (45.5)	3 (33.3)	0 (-)	8 (40.0)
Brain metastases at baseline - n (%)				
Yes	4 (36.4)	3 (33.3)	0 (-)	7 (35.0)
No	7 (63.6)	6 (66.7)	0 (-)	13 (65.0)
Liver metastases at baseline - n (%)				
Yes	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (-)	2 (10.0)
No	9 (81.8)	9 (100.0)	0 (-)	18 (90.0)

-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PD-1 = programmed cell death 1; PD-L1 = programmed death ligand 1

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).

[a] 0 = Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction. 1 = Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, eg, light housework, office work.

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

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

Source: J-ISS Table 14-2.1.2 of Study 20200491

表 29　BICRによる確定した奏効例の奏効期間（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set並びにPart 3のBICR Interim RECIST Analysis Set、日本人被験者）

	Parts 1 and 2			Part 3
	1->10 mg (N = 11)	1->100 mg (N = 9)	Overall (N = 20)	->10 mg Modified Safety Monitoring (N = 0)
Duration of response (KM) (months)[a]				
25th percentile (95% CI)	2.8 (2.7, 4.4)	NE (NE, NE)	2.8 (2.7, 4.4)	- (-, -)
Median (95% CI)	3.6 (2.7, NE)	NE (NE, NE)	4.4 (2.7, NE)	- (-, -)
75th percentile (95% CI)	8.3 (2.8, NE)	NE (NE, NE)	NE (2.8, NE)	- (-, -)
Min, Max (+ for censored)	2.7, 9.5+	10.3+, 10.3+	2.7, 10.3+	-, -
Follow-up time for DOR (KM) (months)[a]				
25th percentile (95% CI)	9.5 (NE, NE)	10.3 (NE, NE)	9.5 (9.5, NE)	- (-, -)
Median (95% CI)	9.5 (NE, NE)	10.3 (NE, NE)	9.9 (9.5, NE)	- (-, -)
75th percentile (95% CI)	9.5 (NE, NE)	10.3 (NE, NE)	10.3 (9.5, NE)	- (-, -)
Min, Max (+ for censored)	2.7+, 9.5	10.3, 10.3	2.7+, 10.3	-, -
Time to objective response (months)				
Number of subjects with objective response	6	1	7	0
Mean (standard deviation)	1.6 (0.6)	1.4 (NE)	1.5 (0.6)	- (-)
Median	1.3	1.4	1.3	-
Q1, Q3	1.2, 1.4	1.4, 1.4	1.2, 1.4	-, -
Min, Max	1.2, 2.8	1.4, 1.4	1.2, 2.8	-, -
Kaplan-Meier estimate (%) (95% CI)[b]				
At 3 months	50.0 (11.1, 80.4)	100.0 (NE, NE)	57.1 (17.2, 83.7)	- (-, -)
At 6 months	33.3 (4.6, 67.6)	100.0 (NE, NE)	42.9 (9.8, 73.4)	- (-, -)
At 9 months	16.7 (0.8, 51.7)	100.0 (NE, NE)	28.6 (4.1, 61.2)	- (-, -)
At 12 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	- (-, -)

-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose); BICR = blinded independent central review; DOR = duration of response; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; 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.

The BICR Interim RECIST Analysis Set for Part 3 consisted of all Part 3 subjects in the Safety Analysis Set who had an opportunity to be followed at least up to 7 weeks starting from day 1, 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).

Percentages and summary of time to objective response 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.

The follow-up time was measured by reversing the status indicator for censored and events.

Event and censoring status were derived using the RECIST 1.1 criteria.

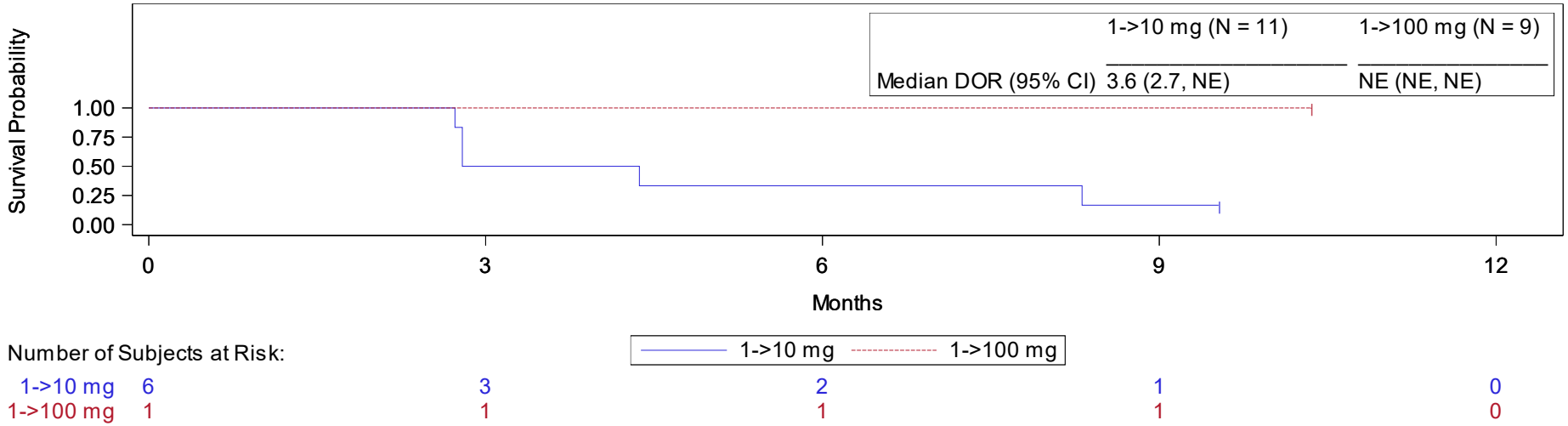
[a] Median and percentiles were estimated using KM method and their 95% CI were estimated using log-log transformation of KM survival estimate by Brookmeyer and Crowley (1982) method.

[b] 95% CIs were estimated using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.

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

Source: J-ISS Table 14-4.3.2 of Study 20200491

図 21　BICRによる奏効期間のKaplan-Meier Plot（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set、日本人被験者）



Number of Subjects at Risk:

1->10 mg	6	3	2	1	0
1->100 mg	1	1	1	1	0

-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose); BICR = blinded independent central review; DOR = duration of response; NE = not estimable; 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).

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

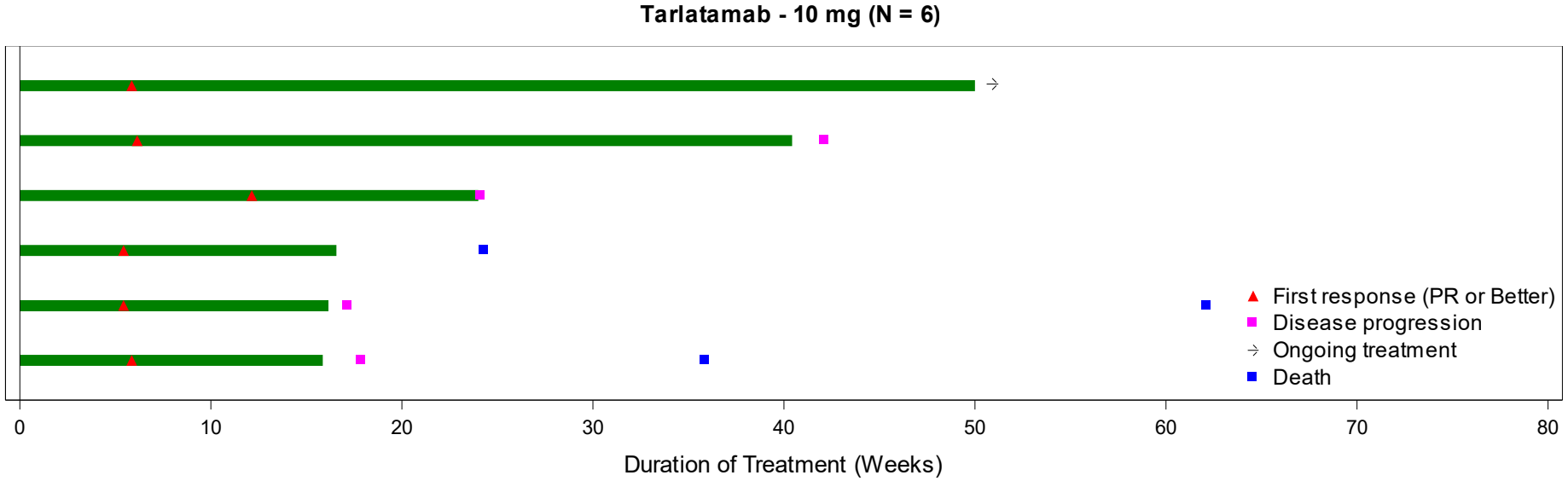
Censor indicated by vertical bar |.

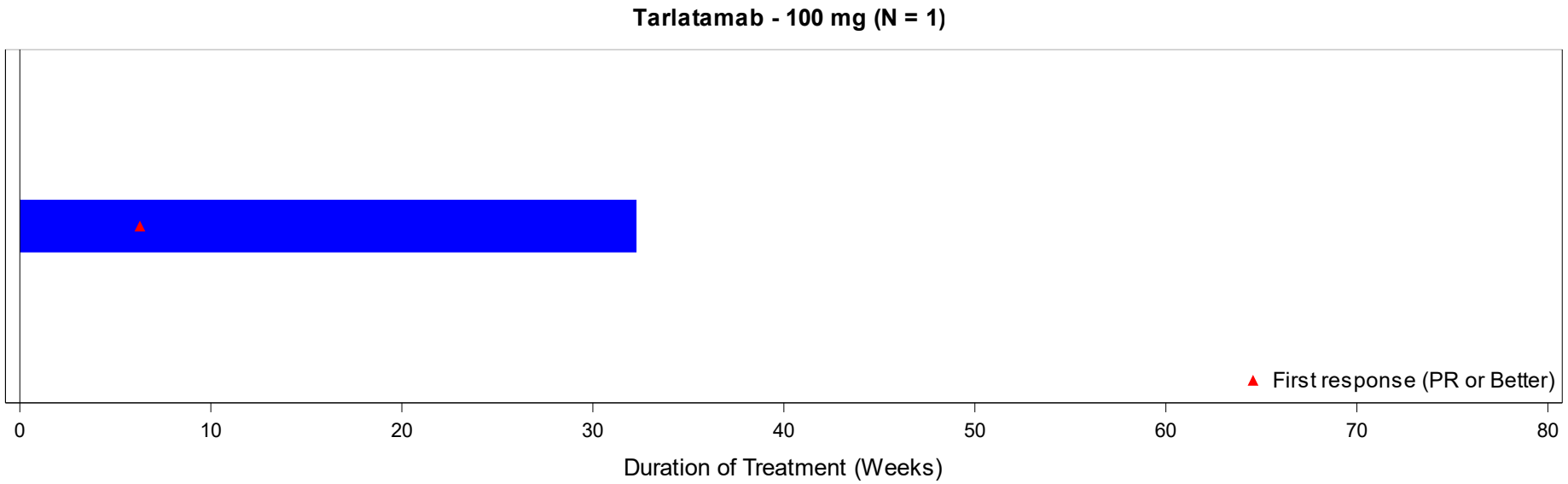
The survival curves and median DOR were estimated using KM method and their 95% CI were estimated using log-log transformation of KM survival estimate by Brookmeyer and Crowley (1982) method.

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

Source: J-ISS Figure 14-4.4.2 of Study 20200491

図 22　BICRによる確定奏効例の奏効までの期間及び奏効期間のSwimmer Plot（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set、日本人被験者）





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.

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).

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: J-ISS Figure 14-4.2.2 of Study 20200491

表 30　BICRによる無増悪生存期間（491試験：Part 1及びPart 2のBICR Full Analysis Set並びにPart 3のBICR Interim RECIST Analysis Set、日本人被験者）

	Parts 1 and 2			Part 3
	1->10 mg (N = 11)	1->100 mg (N = 9)	Overall (N = 20)	->10 mg Modified Safety Monitoring (N = 0)
Number of subjects who received at least 1 dose of tarlatamab	11	9	20	0
Subject status				
Events - n (%)	8 (72.7)	7 (77.8)	15 (75.0)	0 (-)
Progression-free survival (KM) (months)[a]				
25th percentile (95% CI)	4.1 (1.4, 5.6)	1.4 (1.4, 2.2)	1.4 (1.4, 3.9)	- (-, -)
Median (95% CI)	5.6 (3.9, 9.7)	1.8 (1.4, 2.9)	4.1 (1.4, 5.6)	- (-, -)
75th percentile (95% CI)	9.7 (5.4, NE)	2.8 (1.4, NE)	5.6 (4.1, NE)	- (-, -)
Min, Max (+ for censored)	1.4, 11.1+	1.4+, 11.8+	1.4, 11.8+	-, -
Follow-up time of progression-free survival (KM) (months)[a]				
25th percentile (95% CI)	10.8 (4.1, NE)	11.8 (1.4, NE)	10.8 (1.4, 11.1)	- (-, -)
Median (95% CI)	10.8 (4.1, NE)	11.8 (1.4, NE)	11.1 (4.1, NE)	- (-, -)
75th percentile (95% CI)	11.1 (10.8, NE)	11.8 (NE, NE)	11.8 (10.8, NE)	- (-, -)
Min, Max (+ for censored)	1.4+, 11.1	1.4, 11.8	1.4+, 11.8	-, -
Kaplan-Meier estimate (%) (95% CI)[b]				
At 3 months	90.9 (50.8, 98.7)	12.5 (0.7, 42.3)	58.1 (33.4, 76.4)	- (-, -)
At 6 months	31.2 (7.5, 59.1)	12.5 (0.7, 42.3)	23.8 (7.6, 44.8)	- (-, -)
At 9 months	31.2 (7.5, 59.1)	12.5 (0.7, 42.3)	23.8 (7.6, 44.8)	- (-, -)
At 12 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	- (-, -)

-> = 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; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data; NE = not estimable; 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.

The BICR Interim RECIST Analysis Set for Part 3 consisted of all Part 3 subjects in the Safety Analysis Set who had an opportunity to be followed at least up to 7 weeks starting from day 1, 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).

Progression-free survival 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, whichever occurred first.

The follow-up time was measured by reversing the status indicator for censored and events.

Event and censoring status were derived using the RECIST 1.1 criteria.

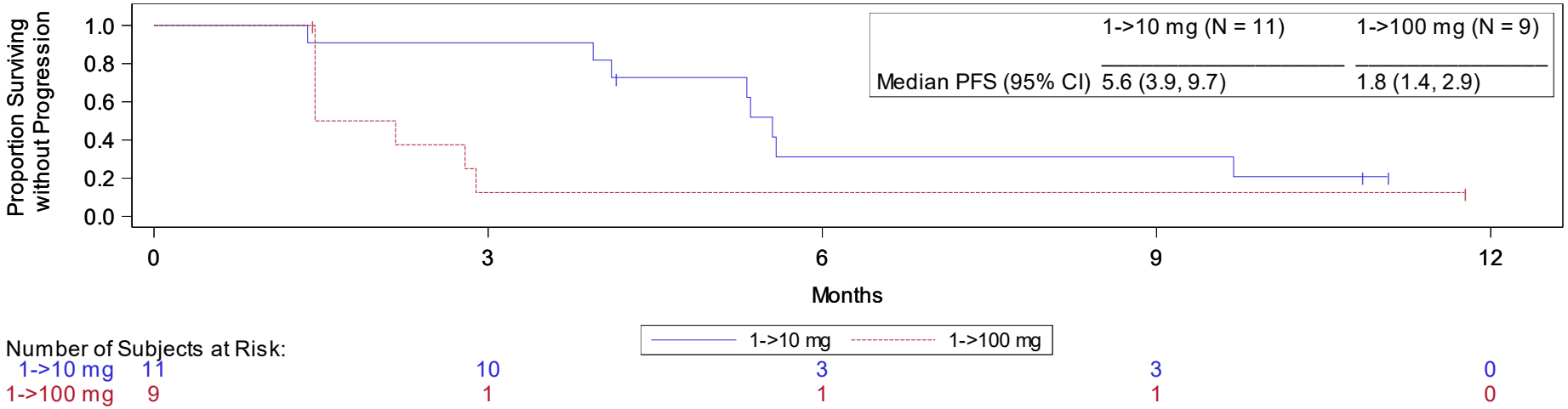
[a] Median and quantiles were estimated using KM method and 95% CI of median were estimated using log-log transformation of KM survival estimate by Brookmeyer and Crowley (1982) method.

[b] 95% CIs were estimated using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.

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

Source: J-ISS Table 14-4.5.2 of Study 20200491

図 23　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、日本人被験者）



Number of Subjects at Risk:

1->10 mg	11	10	3	3	0
1->100 mg	9	1	1	1	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.

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).

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: J-ISS Figure 14-4.4.6 of Study 20200491

表 31　全生存期間（491試験：安全性解析対象集団、日本人被験者）

	Parts 1 and 2			Part 3
	1->10 mg (N = 11)	1->100 mg (N = 9)	Overall (N = 20)	->10 mg Modified Safety Monitoring (N = 0)
Number of subjects who received at least 1 dose of tarlatamab	11	9	20	0
Subject status				
Events - n (%)	3 (27.3)	2 (22.2)	5 (25.0)	0 (-)
Overall survival (KM) (months)[a]				
25th percentile (95% CI)	14.3 (5.6, NE)	3.9 (2.4, NE)	8.2 (2.4, NE)	- (-, -)
Median (95% CI)	14.3 (5.6, NE)	NE (2.4, NE)	14.3 (8.2, NE)	- (-, -)
75th percentile (95% CI)	NE (14.3, NE)	NE (NE, NE)	NE (14.3, NE)	- (-, -)
Min, Max (+ for censored)	4.6+, 14.8+	1.4+, 11.8+	1.4+, 14.8+	-, -
Follow-up time for OS (KM) (months)[a]				
25th percentile (95% CI)	7.6 (4.6, 11.5)	5.3 (1.4, 6.9)	5.7 (1.4, 7.6)	- (-, -)
Median (95% CI)	11.5 (7.2, NE)	5.7 (1.4, 9.2)	9.0 (5.7, 11.8)	- (-, -)
75th percentile (95% CI)	13.3 (9.0, NE)	9.2 (5.3, NE)	12.8 (9.0, NE)	- (-, -)
Min, Max (+ for censored)	4.6, 14.8	1.4, 11.8	1.4, 14.8	-, -
Kaplan-Meier estimate (%) (95% CI)[b]				
At 3 months	100.0 (NE, NE)	87.5 (38.7, 98.1)	94.7 (68.1, 99.2)	- (-, -)
At 6 months	90.0 (47.3, 98.5)	72.9 (27.6, 92.5)	82.8 (55.4, 94.2)	- (-, -)
At 9 months	77.1 (34.5, 93.9)	72.9 (27.6, 92.5)	73.6 (42.4, 89.6)	- (-, -)
At 12 months	77.1 (34.5, 93.9)	NE (NE, NE)	73.6 (42.4, 89.6)	- (-, -)

KM = Kaplan-Meier; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data; NE = not estimable

The Safety Analysis Set for all parts includes all subjects who received at least 1 dose of tarlatamab.

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).

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 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.

The follow-up time was measured by reversing the status indicator for censored and events.

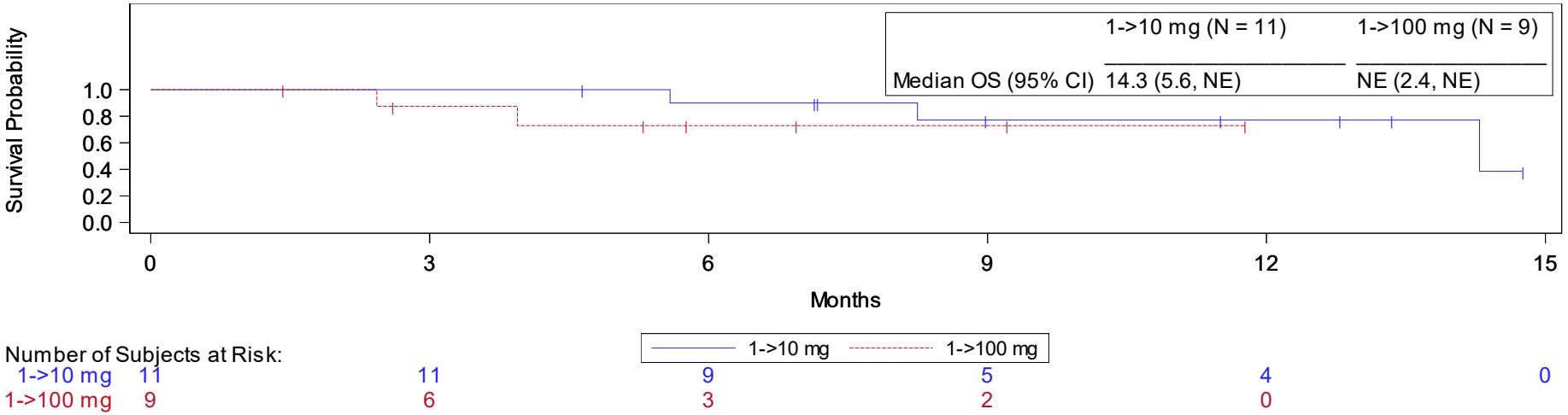
[a] Median and quantiles were estimated using KM method and 95% CI of median were estimated using log-log transformation of KM survival estimate by Brookmeyer and Crowley (1982) method.

[b] 95% CIs were estimated using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.

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

Source: J-ISS Table 14-4.6.1 of Study 20200491

図 24　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、日本人被験者）



-> = 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

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

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).

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: J-ISS Figure 14-4.4.7 of Study 20200491

表 32　ベースラインの人口統計学的特性（323試験：安全性解析対象集団、日本人被験者）

	≤ 3 mg (N = 2)	1->10 mg (N = 2)	1->30 mg (N = 1)	1->100 mg (N = 10)	1->100 mg 24-Hr Outpatient (N = 0)	eIV Cohorts (N = 0)	Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	Combination Cohorts (N = 0)	Overall (N = 18)
Sex - n (%)									
Male	2 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	8 (80.0)	0 (-)	0 (-)	3 (100.0)	0 (-)	14 (77.8)
Female	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	4 (22.2)
Race - n (%)									
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Asian	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	10 (100.0)	0 (-)	0 (-)	3 (100.0)	0 (-)	18 (100.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Ethnicity - n (%)									
Hispanic/Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Not Hispanic/Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Age (years)									
n	2	2	1	10	0	0	3	0	18
Mean	66.0	55.5	64.0	63.2	-	-	63.0	-	62.7
Standard Deviation	9.9	17.7	-	9.7	-	-	7.5	-	9.4
Median	66.0	55.5	64.0	64.5	-	-	64.0	-	64.0
Q1, Q3	59.0, 73.0	43.0, 68.0	64.0, 64.0	59.0, 70.0	-, -	-, -	55.0, 70.0	-, -	59.0, 70.0
Min, Max	59, 73	43, 68	64, 64	46, 76	-, -	-, -	55, 70	-, -	43, 76
Age group - n (%)									
< 65 years	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	5 (50.0)	0 (-)	0 (-)	2 (66.7)	0 (-)	10 (55.6)
≥ 65 years	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	5 (50.0)	0 (-)	0 (-)	1 (33.3)	0 (-)	8 (44.4)

-> = step dose to target dose (eg, 1 mg step dose to 10 mg target dose); D = day; eIV = extended intravenous; Q3W = every 3 weeks

The Safety Analysis Set consisted of all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of tarlatamab for monotherapy cohorts, and received at least 1 dose of tarlatamab or pembrolizumab for combination cohorts.

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).

≤ 3 mg included cohorts 1-7; 1->10 mg included cohorts 8 and 32; 1->30 mg included cohort 9; 1->100 mg included cohort 10, 30 and 11 only: tarlatamab + dexamethasone; 1->100mg 24 hr outpatient includes cohort 34; eIV cohorts include cohort 26: 30 mg eIV ->100 mg and cohorts 27 and 31: 100 mg eIV->100 mg; alternative dosing cohorts included 2-step cohort 23: 1->25->100 mg, 2-step cohort 37: 1->100->200 mg Q3W, and cohort 38: 1->100 mg D1/D8; combination cohorts included cohort 15: tarlatamab 0.1 mg + pembrolizumab and cohort 16: tarlatamab 0.3 mg + pembrolizumab.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: J-ISS Table 14-2.1 of Study 20160323

表 33　ベースラインの疾患特性（323試験：安全性解析対象集団、日本人被験者）

	≤ 3 mg (N = 2)	1->10 mg (N = 2)	1->30 mg (N = 1)	1->100 mg (N = 10)	1->100 mg 24-Hr Outpatient (N = 0)	eIV Cohorts (N = 0)	Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	Combination Cohorts (N = 0)	Overall (N = 18)
ECOG status at baseline[a] - n (%)									
0	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	5 (50.0)	0 (-)	0 (-)	1 (33.3)	0 (-)	8 (44.4)
1	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	5 (50.0)	0 (-)	0 (-)	2 (66.7)	0 (-)	10 (55.6)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Prior lines of therapy - n (%)									
1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (10.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	2 (11.1)
2	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (-)	0 (-)	1 (33.3)	0 (-)	4 (22.2)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (50.0)	0 (-)	0 (-)	1 (33.3)	0 (-)	6 (33.3)
>3	1 (50.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (-)	0 (-)	1 (33.3)	0 (-)	6 (33.3)
Number of prior lines of therapy									
n	2	2	1	10	0	0	3	0	18
Mean	3.0	4.0	1.0	3.0	-	-	3.0	-	3.0
Standard Deviation	1.4	0.0	-	1.3	-	-	1.0	-	1.2
Median	3.0	4.0	1.0	3.0	-	-	3.0	-	3.0
Q1, Q3	2.0, 4.0	4.0, 4.0	1.0, 1.0	2.0, 3.0	-, -	-, -	2.0, 4.0	-, -	2.0, 4.0
Min, Max	2, 4	4, 4	1, 1	1, 6	-, -	-, -	2, 4	-, -	1, 6
Prior radiotherapy treatment for current malignancy - n (%)									
Yes	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	8 (80.0)	0 (-)	0 (-)	3 (100.0)	0 (-)	16 (88.9)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	2 (11.1)
Prior PD-1 or PD-L1 - n (%)									
Yes	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	5 (50.0)	0 (-)	0 (-)	2 (66.7)	0 (-)	9 (50.0)
No	2 (100.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	5 (50.0)	0 (-)	0 (-)	1 (33.3)	0 (-)	9 (50.0)
Metastatic - n (%)									
Yes	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	10 (100.0)	0 (-)	0 (-)	3 (100.0)	0 (-)	18 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)

-> = step dose to target dose (eg, 1 mg step dose to 10 mg target dose); D = day; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; eIV = extended intravenous; PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed death ligand 1

The Safety Analysis Set consisted of all subjects who were enrolled and received at least 1 dose of tarlatamab for monotherapy cohorts, and received at least 1 dose of tarlatamab or pembrolizumab for combination cohorts.

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).

Footnotes continue on next page.

≤ 3 mg included cohorts 1-7; 1->10 mg included cohorts 8 and 32; 1->30 mg included cohort 9; 1->100 mg included cohort 10, 30 and 11 only: tarlatamab + dexamethasone; 1->100mg 24 hr outpatient includes cohort 34; eIV cohorts include cohort 26: 30 mg eIV ->100 mg and cohorts 27 and 31: 100 mg eIV->100mg; alternative dosing cohorts included 2-step cohort 23: 1->25->100 mg, 2-step cohort 37: 1->100->200 mg Q3W, and cohort 38: 1->100 mg D1/D8; combination cohorts included cohort 15: tarlatamab 0.1 mg + pembrolizumab and cohort 16: tarlatamab 0.3 mg + pembrolizumab.

[a] 0 = fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction. 1 = restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, eg, light house work, office work. 2 = ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: J-ISS Table 14-2.2 of Study 20160323

表 34　確定した奏効例での奏効期間（323試験：有効性の中間解析対象集団、日本人被験者）

	≤ 3 mg (N = 2)	1->10 mg (N = 2)	1->30 mg (N = 1)	1->100 mg (N = 10)	eIV Cohorts (N = 0)	Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	Combination Cohorts (N = 0)	Overall (N = 18)
Duration of response (KM) (months)								
25th percentile (95% CI)[a]	6.2 (NE, NE)	14.9 (14.9, NE)	3.8 (NE, NE)	9.0 (9.0, NE)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)	6.2 (3.8, 11.3)
Median (95% CI)[a]	6.2 (NE, NE)	NE (14.9, NE)	3.8 (NE, NE)	11.3 (9.0, NE)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)	11.3 (3.8, NE)
75th percentile (95% CI)[a]	6.2 (NE, NE)	NE (14.9, NE)	3.8 (NE, NE)	NE (9.0, NE)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)	14.9 (9.0, NE)
Min, Max (+ for censored)	6.2, 6.2	14.9, 18.8+	3.8, 3.8	2.8+, 14.7+	-, -	-, -	-, -	2.8+, 18.8+
KM estimate - % (95% CI)[b]								
At 3 months	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)	100.0 (NE, NE)
At 6 months	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	0.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)	85.7 (33.4, 97.9)
At 9 months	0.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	0.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)	71.4 (25.8, 92.0)
At 12 months	0.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	0.0 (NE, NE)	33.3 (0.9, 77.4)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)	42.9 (9.8, 73.4)
Follow-up time for DOR[c] (KM) (months)								
25th percentile (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	18.8 (NE, NE)	NE (NE, NE)	8.8 (2.8, NE)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)	14.7 (2.8, NE)
Median (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	18.8 (NE, NE)	NE (NE, NE)	14.7 (2.8, NE)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)	18.8 (2.8, NE)
75th percentile (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	18.8 (NE, NE)	NE (NE, NE)	14.7 (2.8, NE)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)	18.8 (14.7, NE)
Min, Max (+ for censored)	6.2+, 6.2+	14.9+, 18.8	3.8+, 3.8+	2.8, 14.7	-, -	-, -	-, -	2.8, 18.8

-> = step dose to target dose (eg, 1 mg step dose to 10 mg target dose); D = day; DOR = duration of response; eIV = extended intravenous; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; Q3W = every 3 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

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).

≤ 3 mg included cohorts 1-7; 1->10 mg included cohorts 8 and 32; 1->30 mg included cohort 9; 1->100 mg included cohort 10, 30, and 11 only: tarlatamab + dexamethasone and cohort 34: 24-hr outpatient cohort; eIV cohorts included cohort 26: 30 mg eIV ->100 mg and cohort 27 and 31: 100 mg eIV->100 mg; alternative dosing cohorts included 2-step cohort 23: 1->25->100 mg, 2-step cohort 37: 1->100->200 mg Q3W, and cohort 38: 1->100 mg D1/D8; combination cohorts included cohort 15: tarlatamab 0.1 mg + pembrolizumab and cohort 16: tarlatamab 0.3 mg + pembrolizumab.

Duration of response was defined as the time from the first documentation of objective response (subsequently confirmed) until the first documentation of progressive disease or death, whichever occurred first.

Events are either "progressive disease" or "death," whichever occurred first.

Percentages were calculated using number of confirmed responders as denominator.

[a] 95% CI using Brookmeyer and Crowley (1982) method.

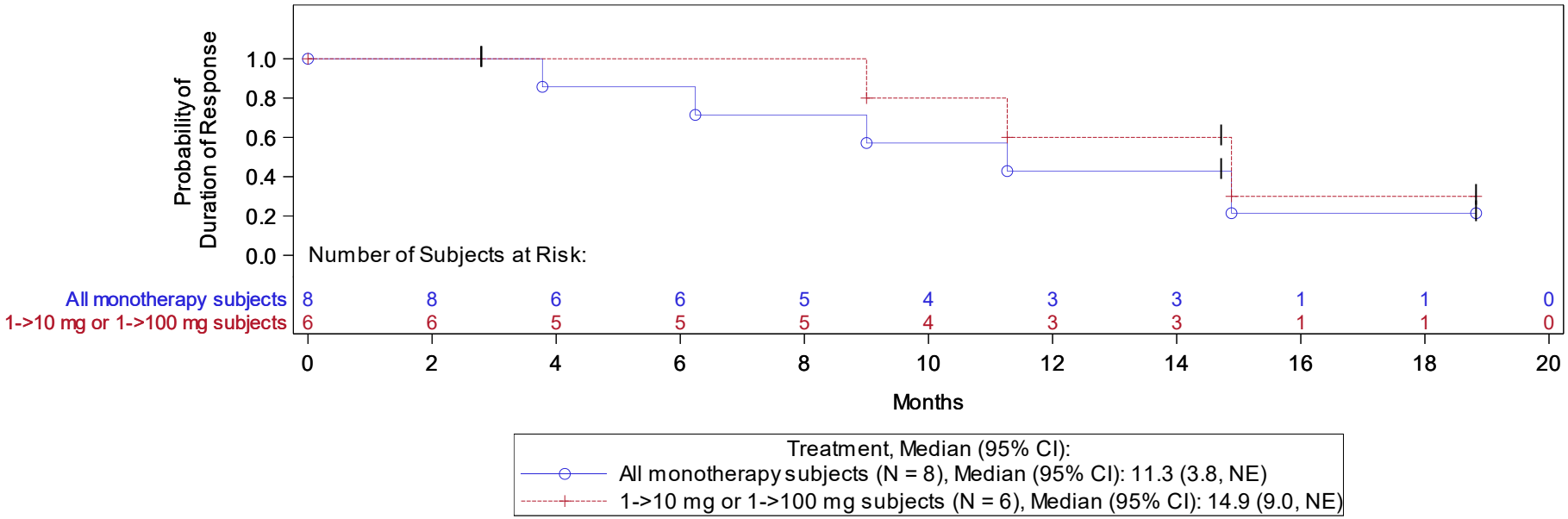
[b] 95% CI using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.

[c] Follow-up time was measured by reversing the status indicator for censored and events.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: J-ISS Table 14-4.2.1 of Study 20160323

図 25　奏効期間のKaplan-Meier Plot（323試験：有効性の中間解析対象集団、日本人被験者）



-> = step dose to target dose (eg, 1 mg step dose to 10 mg target dose); NE=not estimable

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

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).

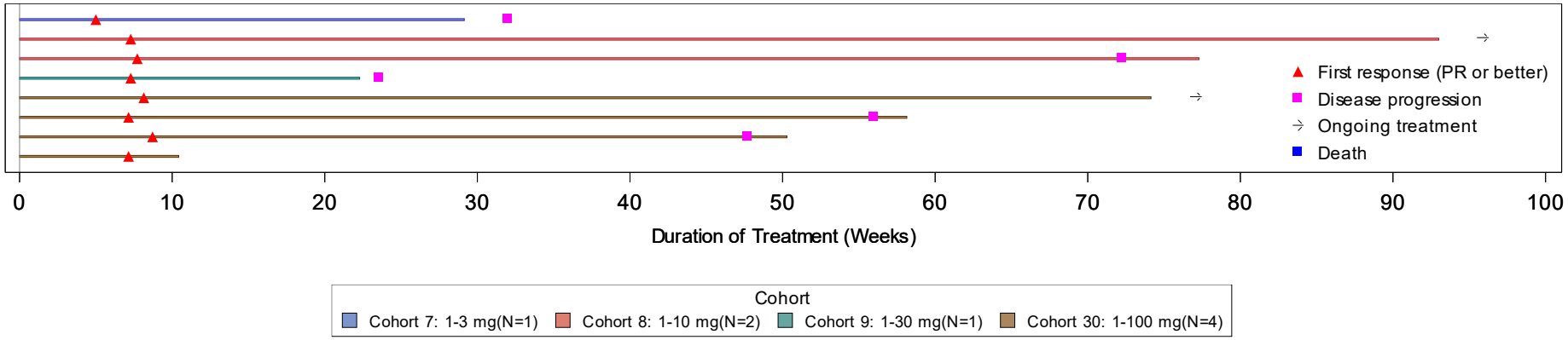
The duration of response was defined as the time from the first documentation of partial response or complete response until the first documentation of progressive disease or death due to any cause, whichever occurred first.

Censor indicated by vertical bar.

Snapshot date: 2[redacted] 2[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: J-ISS Figure 14-4.3.1 of Study 20160323

図 26　確定した奏効例の奏効までの期間及び奏効期間のSwimmer Plot（323試験：有効性の中間解析対象集団、日本人被験者）



N = number of confirmed responders in the analysis set; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

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).

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

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: J-ISS Figure 14-4.2 of Study 20160323

表 35　無増悪生存期間（323試験：有効性の中間解析対象集団、日本人被験者）

	≤ 3 mg (N = 2)	1->10 mg (N = 2)	1->30 mg (N = 1)	1->100 mg (N = 10)	eIV Cohorts (N = 0)	Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	Combination Cohorts (N = 0)	Overall (N = 18)
Subject status								
Events - n (%)	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	7 (70.0)	0 (-)	3 (100.0)	0 (-)	14 (77.8)
Progressive disease	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	7 (70.0)	0 (-)	3 (100.0)	0 (-)	14 (77.8)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)
Progression-free survival (KM) (months)								
25th percentile (95% CI)[a]	1.7 (1.7, NE)	16.6 (16.6, NE)	5.4 (NE, NE)	3.5 (0.5, 10.9)	- (-, -)	2.1 (2.1, NE)	- (-, -)	2.7 (0.5, 3.7)
Median (95% CI)[a]	4.5 (1.7, NE)	NE (16.6, NE)	5.4 (NE, NE)	10.9 (0.5, 12.9)	- (-, -)	2.7 (2.1, NE)	- (-, -)	5.4 (2.7, 12.9)
75th percentile (95% CI)[a]	7.4 (1.7, NE)	NE (16.6, NE)	5.4 (NE, NE)	12.9 (10.9, NE)	- (-, -)	2.8 (2.1, NE)	- (-, -)	12.9 (5.4, NE)
Min, Max (+ for censored)	1.7, 7.4	16.6, 20.5+	5.4, 5.4	0.5, 16.6+	-, -	2.1, 2.8	-, -	0.5, 20.5+
KM estimate - % (95% CI)[b]								
At 3 months	50.0 (0.6, 91.0)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	80.0 (40.9, 94.6)	- (-, -)	0.0 (NE, NE)	- (-, -)	66.7 (40.4, 83.4)
At 6 months	50.0 (0.6, 91.0)	100.0 (NE, NE)	0.0 (NE, NE)	60.0 (25.3, 82.7)	- (-, -)	0.0 (NE, NE)	- (-, -)	48.6 (24.1, 69.3)
At 9 months	0.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	0.0 (NE, NE)	60.0 (25.3, 82.7)	- (-, -)	0.0 (NE, NE)	- (-, -)	41.7 (18.5, 63.5)
At 12 months	0.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	0.0 (NE, NE)	30.0 (4.9, 61.8)	- (-, -)	0.0 (NE, NE)	- (-, -)	27.8 (9.0, 50.5)
Follow-up time for PFS[c] (KM) (months)								
25th percentile (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	20.5 (NE, NE)	NE (NE, NE)	4.4 (4.2, NE)	- (-, -)	NE (NE, NE)	- (-, -)	16.6 (4.2, NE)
Median (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	20.5 (NE, NE)	NE (NE, NE)	16.6 (4.2, NE)	- (-, -)	NE (NE, NE)	- (-, -)	20.5 (4.2, NE)
75th percentile (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	20.5 (NE, NE)	NE (NE, NE)	16.6 (4.4, NE)	- (-, -)	NE (NE, NE)	- (-, -)	20.5 (16.6, NE)
Min, Max (+ for censored)	1.7+, 7.4+	16.6+, 20.5	5.4+, 5.4+	0.5+, 16.6	-, -	2.1+, 2.8+	-, -	0.5+, 20.5

-> = step dose to target dose (eg, 1 mg step dose to 10 mg target dose); D = day; eIV = extended intravenous; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; PFS = progression-free survival; Q3W = every 3 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

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).

≤ 3 mg included cohorts 1-7; 1->10 mg included cohorts 8 and 32; 1->30 mg included cohort 9; 1->100 mg included cohort 10, 30, and 11 only: tarlatamab + dexamethasone and cohort 34: 24-hr outpatient cohort; eIV cohorts included cohort 26: 30 mg eIV ->100 mg and cohort 27 and 31: 100 mg eIV->100 mg; alternative dosing cohorts included 2-step cohort 23: 1->25->100 mg,

2-step cohort 37: 1->100->200 mg Q3W, and cohort 38: 1->100 mg D1/D8; combination cohorts included cohort 15: tarlatamab 0.1 mg + pembrolizumab and cohort 16: tarlatamab 0.3 mg + pembrolizumab.

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

Events were either "progressive disease" or "death," whichever occurred first.

[a] 95% CI using Brookmeyer and Crowley method.

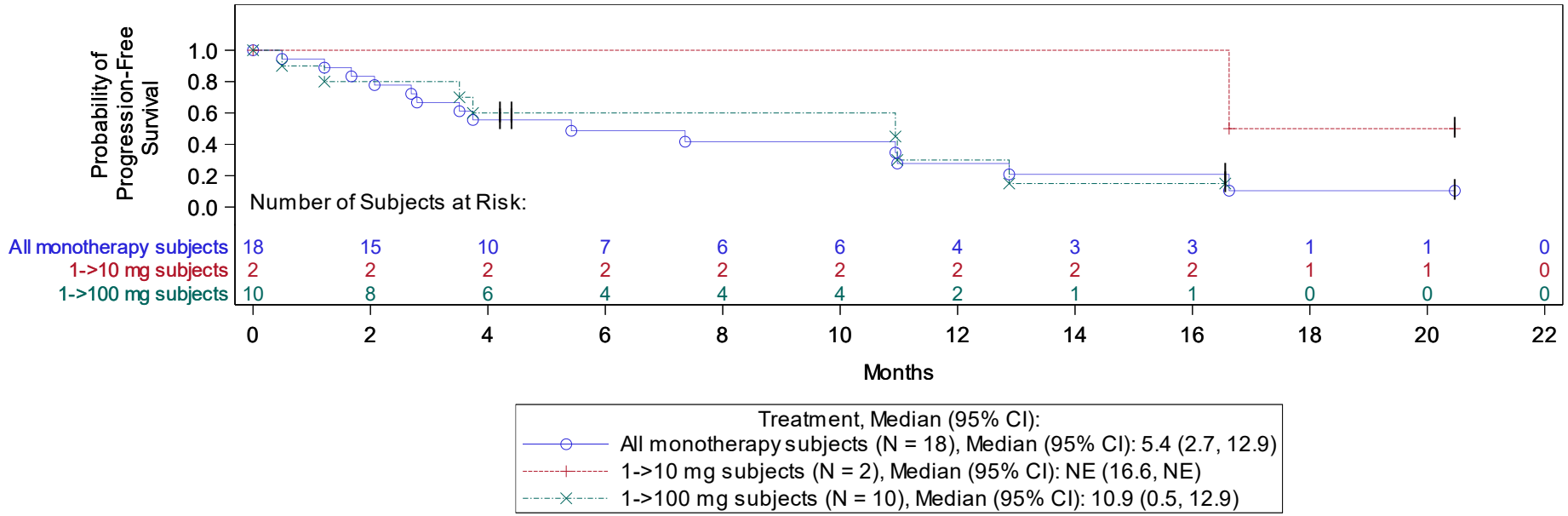
[b] 95% CI using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.

[c] Follow-up time was measured by reversing the status indicator for censored and events.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: J-ISS Table 14-4.3.1 of Study 20160323

図 27　無増悪生存期間のKaplan-Meier Plot（323試験：有効性の中間解析対象集団、日本人被験者）



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

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

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).

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

Censor indicated by vertical bar.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: J-ISS Figure 14-4.3.2 of Study 20160323

表 36　全生存期間（323試験：有効性の中間解析対象集団、日本人被験者）

	≤ 3 mg (N = 2)	1->10 mg (N = 2)	1->30 mg (N = 1)	1->100 mg (N = 10)	eIV Cohorts (N = 0)	Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	Combination Cohorts (N = 0)	Overall (N = 18)
Subject status								
Death due to any cause - n (%)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (-)	1 (33.3)	0 (-)	3 (16.7)
Censored - n (%)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	9 (90.0)	0 (-)	2 (66.7)	0 (-)	15 (83.3)
Overall survival (KM) (months)								
25th percentile (95% CI)[a]	3.8 (3.8, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (6.5, NE)	- (-, -)	9.9 (NE, NE)	- (-, -)	NE (3.8, NE)
Median (95% CI)[a]	NE (3.8, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (6.5, NE)	- (-, -)	9.9 (NE, NE)	- (-, -)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)[a]	NE (3.8, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	- (-, -)	9.9 (NE, NE)	- (-, -)	NE (NE, NE)
Min, Max (+ for censored)	3.8, 11.8+	19.0+, 21.4+	12.1+, 12.1+	6.5, 17.7+	-, -	4.3+, 9.9	-, -	3.8, 21.4+
KM estimate - % (95% CI)[b]								
At 3 months	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	- (-, -)	100.0 (NE, NE)	- (-, -)	100.0 (NE, NE)
At 6 months	50.0 (0.6, 91.0)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	- (-, -)	100.0 (NE, NE)	- (-, -)	94.4 (66.6, 99.2)
At 9 months	50.0 (0.6, 91.0)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	90.0 (47.3, 98.5)	- (-, -)	100.0 (NE, NE)	- (-, -)	88.1 (60.2, 96.9)
At 12 months	NE (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	100.0 (NE, NE)	90.0 (47.3, 98.5)	- (-, -)	0.0 (NE, NE)	- (-, -)	81.9 (53.5, 93.8)
Follow-up time for OS[c] (KM) (months)								
25th percentile (95% CI)[a]	11.8 (NE, NE)	19.0 (19.0, NE)	12.1 (NE, NE)	11.8 (11.5, 12.3)	- (-, -)	4.3 (4.3, NE)	- (-, -)	11.8 (4.3, 12.1)
Median (95% CI)[a]	11.8 (NE, NE)	20.2 (19.0, NE)	12.1 (NE, NE)	12.3 (11.5, 14.7)	- (-, -)	5.4 (4.3, NE)	- (-, -)	12.1 (11.8, 14.7)
75th percentile (95% CI)[a]	11.8 (NE, NE)	21.4 (19.0, NE)	12.1 (NE, NE)	13.4 (12.1, NE)	- (-, -)	NE (4.3, NE)	- (-, -)	14.7 (12.1, NE)
Min, Max (+ for censored)	3.8+, 11.8	19.0, 21.4	12.1, 12.1	6.5+, 17.7	-, -	4.3, 9.9+	-, -	3.8+, 21.4

-> = step dose to target dose (eg, 1 mg step dose to 10 mg target dose); D = day; eIV = extended intravenous; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; Q3W = every 3 weeks

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

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).

≤ 3 mg includes cohorts 1-7; 1->10 mg includes cohorts 8 and 32; 1->30 mg includes cohort 9; 1->100 mg includes cohort 10, 30, and 11 only: tarlatamab + dexamethasone and cohort 34: 24-hr outpatient cohort; eIV cohorts include cohort 26: 30 mg eIV ->100 mg and cohort 27 and 31: 100 mg eIV->100 mg; alternative dosing cohorts include 2-step cohort 23: 1->25->100 mg, 2-step cohort 37: 1->100->200 mg Q3W, and cohort 38: 1->100 mg D1/D8; combination cohorts includes cohort 15: tarlatamab 0.1 mg + pembrolizumab and cohort 16: tarlatamab 0.3 mg + pembrolizumab.

Overall survival was defined as the interval from the date of first dose of tarlatamab to the event of death.

[a] 95% CI using Brookmeyer and Crowley method.

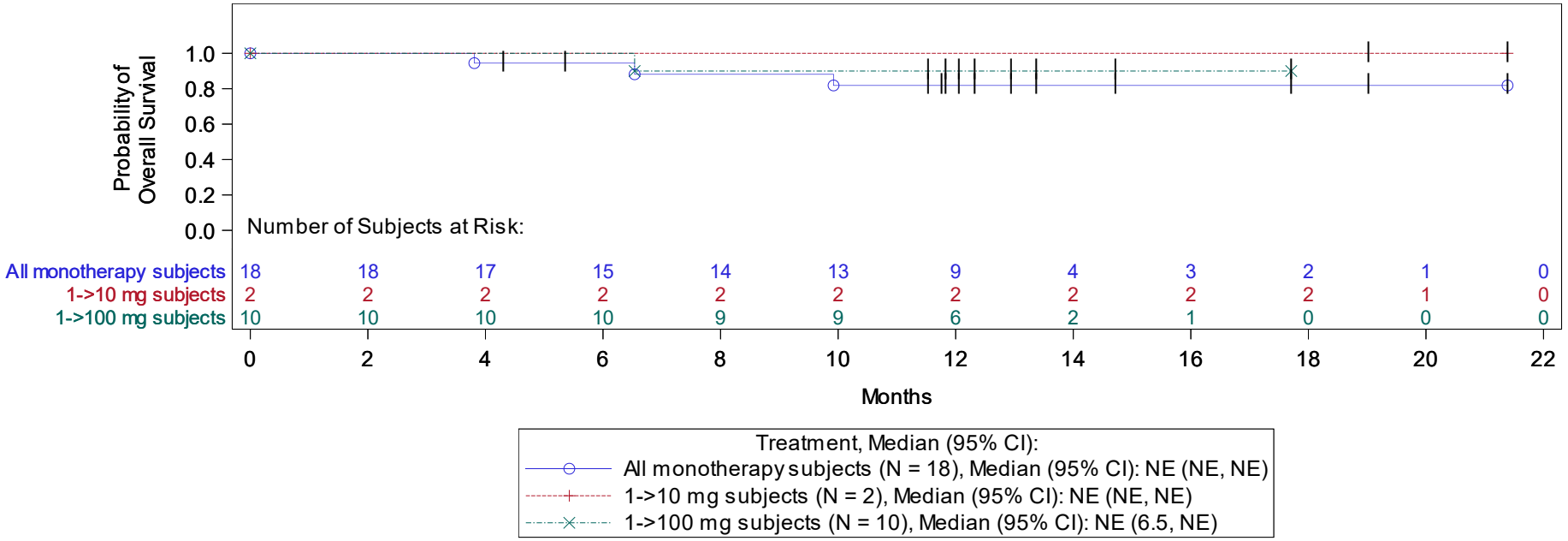
[b] 95% CI using Kalbfleisch and Prentice (1980) method.

[c] Follow-up time is measured by reversing the status indicator for censored and events.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: J-ISS Table 14-4.4.1 of Study 20160323

図 28　全生存期間のKaplan-Meier Plot（323試験：有効性の中間解析対象集団、日本人被験者）



-> = step dose to target dose (eg, 1 mg step dose to 10 mg target dose); NE = not estimable

The Interim Efficacy Analysis Set was a subset of the Safety Analysis Set. The Interim Efficacy Analysis Set included subjects whose data cutoff date was at least 9 weeks after the first dose date.

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).

Overall survival was defined as the interval from the date of first dose of tarlatamab to the event of death due to any cause.

Censor indicated by vertical bar.

Snapshot date: 2[redacted] 20[redacted]. Data cutoff date: 2[redacted] 20[redacted].

Source: J-ISS Figure 14-4.3.3 of Study 20160323

目次

1. 医薬品への曝露....4
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述....4
1.1.1 総括的安全性評価計画....8
1.1.1.1 統計解析手法....8
1.1.1.2 安全性評価に用いた解析対象集団....9
1.1.1.3 治験に用いた薬剤の曝露状況....10
1.1.1.4 安全性の解析....10
1.1.1.5 臨床検査結果、バイタルサイン、身体的所見、心電図及び免疫原性....11
1.1.2 臨床的安全性成績の根拠資料とした個々の試験の説明....12
1.2 全般的な曝露状況....12
1.2.1 曝露状況....12
1.2.1.1 単剤療法安全性解析対象集団....12
1.2.1.2 併用療法安全性解析対象集団....16
1.2.2 被験者の内訳....19
1.2.2.1 単剤療法安全性解析対象集団....19
1.2.2.2 併用療法安全性解析対象集団....22
1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性....22
1.3.1 人口統計学的特性....22
1.3.1.1 単剤療法安全性解析対象集団....22
1.3.1.2 併用療法安全性解析対象集団....26
1.3.2 ベースラインの疾患特性....29
1.3.2.1 単剤療法安全性解析対象集団....29
1.3.2.2 併用療法安全性解析対象集団....33
2. 有害事象....37
2.1 有害事象の解析....37
2.1.1 比較的よく見られる有害事象....43
2.1.1.1 単剤療法安全性解析対象集団....43
2.1.1.2 併用療法安全性解析対象集団....50
2.1.2 Grade 3以上の有害事象....51
2.1.2.1 単剤療法安全性解析対象集団....51
2.1.2.2 併用療法安全性解析対象集団....57
2.1.3 死亡....57
2.1.3.1 単剤療法安全性解析対象集団....57
2.1.3.2 併用療法安全性解析対象集団....61
2.1.4 その他の重篤な有害事象....61
2.1.4.1 単剤療法安全性解析対象集団....61
2.1.4.2 併用療法安全性解析対象集団....64
2.1.5 その他の重要な有害事象....65
2.1.5.1 タルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象....65
2.1.5.2 タルラタマブの投与中止に至った有害事象....67
2.1.5.3 注目すべき有害事象....70
2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析....97
2.1.6.1 単剤療法安全性解析対象集団....97
2.1.6.2 併用療法安全性解析対象集団....97
2.2 叙述....97
3. 臨床検査値の評価....97
3.1 単剤療法安全性解析対象集団....98
3.2 併用療法安全性解析対象集団....103
3.3 免疫原性....103

3.3.1 単剤療法安全性解析対象集団....104
3.3.2 併用療法安全性解析対象集団....104
3.3.3 抗タルラタマブ抗体の安全性への影響....104
3.3.3.1 単剤療法安全性解析対象集団....104
3.3.3.2 併用療法安全性解析対象集団....104
4. 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....105
4.1 バイタルサイン....105
4.1.1 単剤療法安全性解析対象集団....105
4.1.2 併用療法安全性解析対象集団....107
4.2 心電図....107
4.2.1 単剤療法安全性解析対象集団....107
4.2.2 併用療法安全性解析対象集団....111
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性....111
5.1 内因性要因....111
5.1.1 人種....111
5.1.2 民族....114
5.1.3 年齢....117
5.1.4 性別....122
5.1.5 ECOG PS....125
5.2 外因性要因....125
5.2.1 地域....125
5.2.2 修正安全性モニタリングCohort....128
5.3 日本人部分集団における安全性....134
5.3.1 曝露状況、被験者の内訳、人口統計学的特性及びその他の特性....135
5.3.2 有害事象....136
5.3.3 比較的よく見られる有害事象....139
5.3.4 Grade 3以上の有害事象....145
5.3.5 死亡....146
5.3.6 その他の重篤な有害事象....146
5.3.7 その他の重要な有害事象....146
5.3.7.1 タルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象....146
5.3.7.2 タルラタマブの投与中止に至った有害事象....148
5.3.7.3 注目すべき有害事象....148
5.4 薬物相互作用....162
5.5 妊娠及び授乳時での使用....162
5.6 過量投与....162
5.7 薬物乱用....162
5.8 離脱症状及び反跳現象....162
5.9 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....162
6. 市販後データ....162
7. 参考文献....163
8. 付録....164

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
AMG 404	zeluvalimab
AMG 757	tarlatamab　タルラタマブ
AMQ	Amgen MedDRA Query
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
ALP	alkaline phosphatase　アルカリホスファターゼ
BiTE	bispecific T-cell engager　二重特異性T細胞誘導
CD	cluster of differentiation
CI	confidence interval　信頼区間
CSR	clinical study report　治験総括報告書
CRS	cytokine release syndrome　サイトカイン放出症候群
COVID-19	Coronavirus Disease 2019　新型コロナウイルス感染症
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
DLL3	delta-like ligand 3
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group　米国東海岸がん臨床試験グループ
FIH	first in human　ヒト初回投与試験
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
ISS	integrated summary of safety
J-ISS	integrated summary of safety for Japanese
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　国際医薬用語集
NE	not evaluable　評価不能
PD-1	programmed death-1
PD-L1	programmed death-ligand 1
PS	performance status　パフォーマンスステータス
SCLC	small cell lung cancer　小細胞肺癌
SOC	system organ class　器官別大分類
SSR	Study Summary Report
ULN	upper limit of normal　基準値上限
Q2W	every 2 weeks　2週間間隔
Q3W	every 3 weeks　3週間間隔
Q1	1st quartile　第一四分位数
Q3	3rd quartile　第三四分位数
QTcB	corrected QT interval by Bazett　Bazett補正QT間隔
QTcF	corrected QT interval by Fridericia　Fridericia補正QT間隔

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

タルラタマブ（開発コード：AMG 757）は、結晶化可能な2つの一本鎖可変フラグメント結合ドメインから構成されるHLEの新しいBiTE®分子であり、DLL3を発現する細胞に対してエフェクターT細胞を誘導するようデザインされている。タルラタマブの薬理作用は、事前に刺激された細胞傷害性CD3陽性Tリンパ球を、特異的にリダイレクトすることで、DLL3発現細胞を殺傷する。本モジュールでは、プラチナ製剤をベースとした化学療法での治療中又は治療後に進行したSCLCを有する成人患者の治療におけるタルラタマブの安全性を裏付けるデータを要約する。

申請する適応症に対するタルラタマブの開発戦略はモジュール2.5 1項に示した。

タルラタマブの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モジュール2.5 図2に示し、一覧をモジュール5.2に示した。

申請する適応症に対する安全性評価の主たる根拠資料は、SCLC患者にタルラタマブを単剤投与した第II相ピボタル試験（20200491試験）（以下、491試験）並びにFIH試験（20160323試験）（以下、323試験）のPart A、D、E及びGから得られた安全性の成績である。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）後に進行又は再発したSCLC患者を対象とした非盲検試験である。323試験は、1つ以上のプラチナ製剤ベースレジメンの治療後に進行又は再発したSCLC患者を対象とした非盲検、第I相試験である。

また、以下の参考試験から得られた安全性成績もタルラタマブの安全性プロファイルの評価に含めた。

単剤療法試験：

- 20200040試験（以下、040試験）：De novo又は治療下発生前立腺神経内分泌癌患者を対象としたDLL3を標的とする半減期延長型二重特異性T細胞誘導剤タルラタマブの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する第Ib相試験（DeLLpro-300）

併用療法試験：

- 323試験（Part C）：SCLC患者を対象としたペムブロリズマブと併用したときのタルラタマブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第I相試験
- 20200439試験（以下、439試験）（Part 1及び2）：SCLC患者を対象としたタルラタマブとAMG 404の併用療法の安全性及び有効性を評価する第Ib相試験
- 20200469試験（以下、469試験）（Part 2、5、6及び8）：進展型小細胞肺癌患者を対象とした、一次治療としてタルラタマブとカルボプラチン、エトポシド及びPD-L1阻害薬を併用したときの安全性及び有効性を評価する第Ib相試験

申請する適応症に対する申請予定用量でのタルラタマブの単剤療法の安全性評価を補足するため、本申請にはタルラタマブ開発プログラム全体で得られた安全性の併合解析結果を含めた。主要な安全性解析は、タルラタマブの目標用量である10 mg又は100 mgをQ2Wで単剤投与した491試験及び323試験から得られた成績の併合解析とした。また、補助的なデータとして、タルラタマブの単剤療法（すべての用量）を受けたすべての被験者（491試験、323試験及び040試験）を含めた併合解析

の結果を示した。また、他の治療薬（323試験のPart Cではペムブロリズマブ、439試験ではAMG 404、469試験ではアテゾリズマブ又はデュルバルマブ±カルボプラチン及びエトポシド）と併用してタルラタマブの投与を受けた被験者での安全性成績を含む補助的な併合解析結果も示した。

申請する適応症に対するタルラタマブの本製造販売承認申請を支持する安全性を評価した臨床試験を表 1に示す。タルラタマブの投与を受け、安全性解析対象集団に含めた被験者の合計を試験ごとに示した。太字で示した治療レジメンは、併合解析結果の図表中の群名を示す。

併合解析結果のすべての表及び一覧は、モジュール5.3.5.3-1のISSに示した。

491試験及び323試験の個々のCohortから得られた安全性の成績は、モジュール5の各試験のCSRに示した。439試験、469試験及び040試験の個々のCohortから得られた安全性の成績は、モジュール5の各試験のSSRに示した。

表 1　タルラタマブの本製造販売承認申請を支持する安全性を評価した臨床試験

Study Number	Population	Primary Objectives	Design	Dosage/No. Subjects in Safety Analysis Set	Type of Report Submitted in Module 5, Data Cutoff Date, Report Location
Integrated Monotherapy Analysis					
Study 20200491 (Parts 1, 2, 3)	Adults with previously treated SCLC (3 L+)	Efficacy, safety	Phase 2 Open-label Registrational	**1->10 mg** Q2W = 133 (Included in pooled data at 10 mg) **1 ->100 mg** Q2W[a] = 87 (Included in pooled data at 100 mg) Total = 220 (Included in pooled data for all subjects who received monotherapy)	Primary analysis CSR (data cutoff date of 27 June 2023) Module 5.3.5.2-2
Study 20160323 (Parts A, D, E, G)[b]	Adults with previously treated SCLC (2 L+)	Safety, tolerability	Phase 1 Open-label FIH	≤ 3 mg = 35 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 mg[a] **1->10 mg** Q2W[a] = 27 (Included in pooled data at 10 mg) 1->10 mg[a] 1->10 mg dose expansion[a] 1->30 mg Q2W[a] = 8 **1->100 mg** Q2W = 76 (Included in pooled data at 100 mg) 1->100 mg[a] (dose exploration and expansion) 1->100 mg (tarlatamab + dexa)[a, c] 1->100 mg 24-hr outpatient[a] eIV = 32 30 mg eIV-100 mg Q2W[d] 100 mg eIV-100 mg Q2W[e] 100 mg eIV-100 mg Q2W dose expansion[e] Alternative dosing = 19 1->25->100 mg Q2W[f] 1->100->200 mg Q3W 21 day/cycle[g] 1->100 mg day 1/day 8 of 21-day/cycle[h] Total[e] = 197 (Included in pooled data for all subjects who received monotherapy)	Interim analysis CSR (data cutoff date of 2[redacted] 20[redacted]) Module 5.3.5.2-1

Study Number	Population	Primary Objectives	Design	Dosage/No. Subjects in Safety Analysis Set	Type of Report Submitted in Module 5, Data Cutoff Date, Report Location
Study 20200040	Adults with metastatic de novo or treatment-emergent NEPC (2 L+)	Safety, tolerability	Phase 1b Open-label	**1->100 mg** IV Q2W[a] = 40 (Included in pooled data for all subjects who received monotherapy)	Study summary report (data cutoff date of 2[redacted] 20[redacted]) Module 5.3.5.4-3
Integrated Combination Analysis					
Study 20160323 (Part C)	Adults with previously treated SCLC (2 L+)	Safety, tolerability,	Phase 1 Open-label FIH	**Combination cohorts** = 8 0.1 mg Q2W + pembrolizumab[i] 0.3 mg Q2W + pembrolizumab[i]	Interim analysis CSR (data cutoff date of 2[redacted] 20[redacted]) Module 5.3.5.2-1
Study 20200439 (Parts 1, 2)	Adults with advanced SCLC (2 L+)	Safety, tolerability	Phase 1b Open-label Multicenter	**1->10 mg Q2W[a] + AMG 404** = 14 **1->30 mg Q2W[a] + AMG 404** = 5 **1->100 mg Q2W[a] + AMG 404** = 4 **Overall subjects** = 23	Study summary report (data cutoff date of 2[redacted] 20[redacted]) Module 5.3.5.4-2
Study 20200469 (Parts 2, 5, 6, 8)	Adults with ES-SCLC (1 L)	Safety, tolerability	Phase 1b Open-label Multicenter	**1->20 mg Q3W[j] + ATEZ + carboplatin + EP**[j] = 9 **1->10 mg Q2W[k]+ ATEZ** = 11 **1->10 mg Q2W[k] + DURV** = 3 **Overall subjects** = 23	Study summary repo t (data cutoff date of 2[redacted] 20[redacted]) Module 5.3.5.4-1

1 L = first-line; 2 L+ = second-line and later; 3 L+ = third-line and later; ATEZ = atezolibumab; CSR = clinical study report; dexa = dexamethasone; DURV = durvalumab; eIV = extended intravenous; EP = etoposide; ES = extensive stage; FIH = first-in-human; IV = intravenous; NEPC = neuroendocrine prostate cancer; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks; SCLC = small cell lung cancer

Note: Treatment regimens shown in bold font represent column headers in the ISS tables.

[a] Included a 1 mg run-in tarlatamab dose on cycle 1 day 1 and stepped up to the target dose on cycle 1 days 8 and 15, and Q2W thereafter at target dose.

[b] Part B is not planned to open, Part F was not opened as of the data cutoff date.

[c] Additional corticosteroid prophylaxis with oral dexamethasone during cycle 1 (8 mg 6 to 16 hours before the tarlatamab run-in dose and step doses of tarlatamab with IV hydration) and IV dexamethasone 8 mg (or equivalent dose of other corticosteroids) within 1 hour before the run-in dose and step doses of tarlatamab with IV hydration required for all subjects.

[d] Included a 30 mg tarlatamab target dose administered over a 72-hour eIV infusion starting from cycle 1 day 1, followed by 1-hour infusions on cycle 1 days 8 and 15 at target dose, and Q2W thereafter at target dose.

[e] Included a 100 mg tarlatamab target dose administered over a 72-hour eIV infusion starting from cycle 1 day 1, followed by 1-hour infusions on cycle 1 days 8 and 15 at target dose, and Q2W thereafter at target dose.

[f] Included a 1 mg run-in tarlatamab dose on cycle 1 day 1, stepped up to 25 mg on cycle 1 day 4, and stepped up to the target dose of 100 mg on cycle 1 days 8 and 15, and Q2W thereafter at target dose.

[g] Included a 1 mg step tarlatamab dose on cycle 1 day 1, stepped up to 100 mg on cycle 1 day 8, and stepped up to the target dose of 200 mg on cycle 1 day 15, and day 1 of each following cycle at 200 mg Q3W.

[h] Included a 1 mg step tarlatamab dose on cycle 1 day 1, stepped up to 100 mg on cycle 1 day 8, and stepped up to the target dose of 100 mg on cycle 1 day 15, and days 1 and 8 of each following cycle (21 day/cycle) at 100 mg.

[i] 0.1 mg or 0.3 mg tarlatamab started on day 1 and day 15 on Q2W basis. Pembrolizumab was included from cycle 1 day 15 at 200 mg fixed dose Q3W.

[j] Included a 1 mg step tarlatamab dose on cycle 1 day 1 or 1 mg step tarlatamab dose on cycle 1 day 8, stepped up to target dose on cycle 1 day 1 of a 21-day cycle, Q3W thereafter at target dose.

[k] Included a 1 mg step tarlatamab dose on cycle 1 day 1, stepped up to target dose on cycle 1 day 1 and 15 of a 28-day cycle, Q2W thereafter at target dose.

1.1.1 総括的安全性評価計画

1.1.1.1 統計解析手法

本概要では、491試験、323試験、040試験、439試験及び469試験から得られた安全性に関する詳細な解析結果及び考察を、単剤療法及び併用療法別の併合解析に基づき示した。

単剤療法：

- 単剤療法全体：491試験、323試験（Part A、D、E、G）又は040試験でタルラタマブの単剤投与を受けたすべての被験者を含む併合データ
- 10 mg群：491試験［Part 1（ランダム化投与群）、Part 2及びPart 3］又は323試験（Part AのCohort 8及び32）でCycle 1に1段階投与（Cycle 1のDay 1に1 mgで導入、Cycle 1のDay 8及び15に10 mgを投与し、その後はQ2W投与）でタルラタマブの投与を開始し、目標用量である10 mg Q2W投与を受けた被験者の併合データ
- 100 mg群：491試験［Part 1（ランダム化投与群）］又は323試験［Part AのCohort 10及び30、Part DのCohort 11（タルラタマブ + デキサメタゾン）、Part EのCohort 34（24時間モニタリング）］のCycle 1に1段階投与（Cycle 1のDay 1に1 mgで導入、Cycle 1のDay 8及び15に100 mgを投与し、その後はQ2W投与）でタルラタマブ投与を開始し、目標用量である100 mg Q2W投与を受けた被験者の併合データ
- 323試験のその他の単剤療法Cohortでの安全性データ
  - 目標用量である3 mg以下のタルラタマブ単剤療法Q2W投与［Part AのCohort 1～6：目標用量はそれぞれ0.003、0.01、0.03、0.1、0.3及び1 mg。Cohort 7：目標用量3 mgを投与。Cycle 1に1段階投与で開始した後、各Cohortの目標用量を投与（Cohort 7では、Cycle 1のDay 1に1 mgで導入、Cycle 1のDay 8及び15に3 mgを投与し、その後はQ2W投与）］を受けた被験者の併合データ
  - Cycle 1に1段階投与で開始した後、目標用量30 mgのタルラタマブ単剤療法Q2W投与（Cycle 1のDay 1に1 mgで導入、Cycle 1のDay 8及び15に30 mgを投与し、その後はQ2W投与）を受けた被験者の安全性データ（Part AのCohort 9）
  - Cycle 1 Day 1から72時間にわたって導入用量のタルラタマブ投与を受けた後、Cycle 1 Day 8及び15に目標用量を1時間静脈内投与され、その後はQ2W投与を受ける長時間静脈内投与Cohortに含まれる被験者の安全性データ（Part AのCohort 26：導入用量は30 mg、目標用量は100 mg。Part AのCohort 27及び31：導入用量及び目標用量は100 mg）
  - 代替投与としてのタルラタマブ単剤療法を受けた代替投与Cohortに含まれる被験者の安全性データ：Part AのCohort 23（Cycle 1 Day 1に導入用量1 mgで開始、Cycle 1 Day 4に25 mgに増量、Cycle 1 Day 8及び15に目標用量の100 mgにさらに増量し、その後はQ2W投与）、Part GのCohort 37［Cycle 1 Day 1に導入用量1 mgで開始、Cycle 1 Day 8に100 mgに増量、Cycle 1 Day 15に目標用量の200 mgにさらに増量し、その後は各CycleのDay 1に3週間隔（Q3W投与）で200 mg投与］又はPart GのCohort 38［Cycle 1 Day 1に導入用量1 mgで開始し、Cycle 1 Day 8に100 mgに増量し、Cycle 1 Day 15に目標用量の100 mgを投与し、その後は各Cycle（1サイクル21日間）のDay 1及び8に100 mg投与］に含まれる被験者の併合データ

- Cycle 1に1段階投与で開始し、目標用量100 mgのQ2W投与（Cycle 1のDay 1に1 mgで導入、Cycle 1のDay 8及び15に100 mgを投与し、その後はQ2W投与）を受けた040試験に含まれる被験者の安全性データ

併用療法：

- 323試験のPart CのCohort 15（タルラタマブ0.1 mg + ペムブロリズマブ）又はCohort 16（タルラタマブ0.3 mg + ペムブロリズマブ）で併用療法を受けたすべての被験者の併合データ
- 439試験で併用療法を受けたすべての被験者を含む併合データに加えて、タルラタマブ10 mg + AMG 404（Part 1及び2のCohort 1）、タルラタマブ30 mg + AMG 404（Part 1のCohort 2）並びにタルラタマブ100 mg + AMG 404（Part 1のCohort 3）の安全性データを示した。
- 469試験で併用療法を受けたすべての被験者を含む併合データに加えて、Cycle 1に1段階投与で開始し、アテゾリズマブ、カルボプラチン及びエトポシドとの併用で目標用量であるタルラタマブ20 mg Q3W投与（Cycle 1のDay 1又は8に1 mgで導入、Cycle 1のDay 8又は15に20 mgを投与し、その後はQ3W投与）を受けた被験者（Part 2）、Cycle 1に1段階投与で開始し、アテゾリズマブとの併用で目標用量であるタルラタマブ10 mg Q2W投与（Cycle 1のDay 1に1 mgで導入、Cycle1のDay 8及び15に10 mgを投与し、その後はQ2W投与）を受けた被験者（Part 5及び6）、並びにデュルバルマブとの併用でタルラタマブ10 mg Q2Wの投与を受けた被験者（Part 8）の安全性データを示した。

正式な仮説検定は実施しておらず、すべての解析結果は記述的に要約した。

申請する適応症に対する安全性の主要な解析は、323試験及び491試験における10 mg又は100 mgのタルラタマブQ2W単剤療法を受けた被験者から得られた安全性データの併合解析とした。加えて、491試験、323試験又は040試験でいずれかの用量でタルラタマブの単剤投与を受けたすべての被験者から得られた安全性データの併合解析結果も示した。

なお、タルラタマブの安全性プロファイルを十分に理解するために、併用療法での安全性データも示した。

詳細な統計解析手法をISS, Supplemental Statistical Analysis Planに示した。

1.1.1.2 安全性評価に用いた解析対象集団

タルラタマブの安全性プロファイルは、2つの安全性解析対象集団を用いた解析結果に基づき評価した。

- 単剤療法安全性解析対象集団：491試験、323試験（単剤療法Cohort）及び040試験でタルラタマブの投与を1回以上受けた被験者
- 併用療法安全性解析対象集団：第I相の以下の3試験においてタルラタマブとその他の治験薬との併用投与を受けた被験者
  - 323試験：タルラタマブ又はペムブロリズマブ
  - 439試験：タルラタマブ又はAMG 404
  - 469試験：タルラタマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、カルボプラチン又はエトポシド

被験者の内訳は全登録被験者を用いて要約した。人口統計学的及びベースライン特性、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。

1.1.1.3 治験に用いた薬剤の曝露状況

タルラタマブの曝露状況には記述統計量を用い、タルラタマブの投与回数、累積投与量（mg）、相対用量強度及び投与期間（週）を要約した。

1.1.1.4 安全性の解析

本概要を通して、有害事象はすべて試験治療下で発現した有害事象をいう。有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）第26.1版を用いてコード化し、和訳には同一バージョンのMedDRA/Jを用いた。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。

本概要に提示した安全性の併合解析には、いずれの試験についても疾患進行に関連する有害事象を含めなかった。したがって、以下の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

疾患進行を含めないことによる影響を評価するため、ISSの一部の解析（すなわち、有害事象の要約、基本語別の有害事象及び死亡に至った有害事象）は、疾患進行に関連する有害事象を除いた方法に加えて、疾患進行に関連する有害事象を含めた方法も実施した。

323試験、040試験、439試験及び469試験の個々のCSRには、疾患進行に関連する有害事象を含む解析結果が含まれる。そのため、併合解析結果と比較したときに有害事象の全体の件数に差がみられる。この解析方法の変更内容は、ISS, Changes to Planned Analysesの一覧に記録した。

実施中の臨床試験データに基づき特定したタルラタマブの注目すべき有害事象には、CRS、好中球減少症、ICANS及び関連する神経学的事象、並びに神経関連事象が含まれた。CRS、好中球減少症、並びにICANS及び関連する神経学的事象に関しては、AMQ広域で注目すべき有害事象を定義し、加えてCRS及び好中球減少症についてはAMQ狭域でも注目すべき有害事象を定義した。神経関連事象は、標準MedDRA SOCの「神経系障害」及び「精神障害」で定義した。すべての注目すべき有害事象の検索ストラテジーは、ISS, Pre-identified Amgen MedDRA Search Strategies for Events of Interestに一覧で示した。491試験及び469試験で報告された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試験で報告された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）。

さらに、491試験の100 mg群の1例に過敏症（Grade 3）（非重篤）がデータカットオフ以降に報告され、過敏症に関する包括的なシグナル評価を実施した。入手可能な全データを総合的に評価した結果、過敏症とタルラタマブの間に明確な因果関係を見出すことはできなかった。しかし、当該症例で認められた時間的関連を考慮すると、過敏症は潜在的なリスクに分類され、注目すべき有害事象に指定された。現時点では注目すべき有害事象としての過敏症に関するデータは得られていない。

CSRに関する最も意味のある安全性解析データとして、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。

有害事象、治験薬と関連のある有害事象、注目すべき有害事象及び治験薬と関連のある注目すべき有害事象の発現割合を以下のカテゴリー別に要約する。

- すべての有害事象
- CTCAE Grade 3以上の有害事象
- 重篤な有害事象
- 死亡に至った有害事象
- タルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象
- タルラタマブの投与中止に至った有害事象

また、上記のカテゴリーについて以下の部分集団別に有害事象の発現割合を要約した。

- 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（ヒスパニック系／ラテン系、非ヒスパニック系／非ラテン系）※白人のみ
- 年齢区分（65歳未満、65歳以上、75歳未満、75歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 地域（北米、欧州、アジア、その他の地域）
- ECOG PS（0、1、2）

注目すべき有害事象は、初回投与から発現までの期間、直近投与から発現までの期間、及び消失までの期間についても要約した。

1.1.1.5　臨床検査結果、バイタルサイン、身体的所見、心電図及び免疫原性

491試験及び469試験の臨床検査結果の重症度はCTCAE第5.0版を用いて判定した。323試験、439試験及び040試験の臨床検査結果の重症度は、該当する場合、CTCAE第4.0版からCTCAE第5.0版に変換して評価した（ISS, CTCAE Conversion Charter）。

一部の臨床検査パラメータについては、ベースラインのGradeとベースライン後の最悪Gradeとのシフトテーブルを作成した。また、ベースラインから3段階以上のGrade悪化がみられた被験者の割合を要約した。

Hy’s Lawに該当する可能性のある被験者を以下の基準に基づき特定し、その割合を要約した。

- ベースライン時及び試験期間中にALT又はASTがULNの3倍を超える
- ベースライン時及び試験期間中に総ビリルビンがULNの2倍を超える
- ベースライン時及び試験期間中、7日以内にALT又はASTがULNの3倍を超える増加と総ビリルビンのULNの2倍を超える増加が認められ、かつALPがULNの2倍未満

Hy's Lawに該当する可能性のある被験者については、各時点のALT、AST、ALP及び総ビリルビンの値を一覧にした。

491試験及び323試験についてのみ、QTcF及びQTcBのベースラインからの最大変動をカテゴリー化し、各群の被験者数及び割合を要約した。最大変動を確認するために規定外来院時の測定値も評価に含めた。カテゴリーは、30 msec以下、30 msec超60 msec以下、60 msec超であった。

040試験、439試験及び469試験での心電図の測定値については、統計的な解析は実施しなかった。

491試験及び323試験についてのみ、QTcF及びQTcBのベースライン後の最大値をカテゴリー化し、各群の被験者数及び割合を要約した。カテゴリーは、450 msec以下、450 msec超480 msec以下、480 msec超500 msec以下、500超であった。

身体測定値については、ベースライン及び各規定評価時点での値を統計学的に要約した。身体測定値は一覧化し、被験者ごとに評価した。

すべてのバイタルサイン（収縮期／拡張期血圧、心拍数、呼吸数、酸素飽和度及び体温）の異常変動について被験者数及び割合を表で示した。

いずれかの時点で抗タルラタマブ抗体が発現した被験者数及び割合を表で示した。抗タルラタマブ抗体陽性の推移を要約した。全体的な有害事象の要約並びにSOC及び基本語別の有害事象を抗タルラタマブ抗体の発現有無別に表で示した。

1.1.2 臨床的安全性成績の根拠資料とした個々の試験の説明

491試験、323試験、040試験、439試験及び469試験の要約をモジュール2.7.3 2項に示した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 曝露状況

1.2.1.1 単剤療法安全性解析対象集団

491試験、323試験及び040試験でのタルラタマブ単剤療法の曝露状況を表 2に示す。

単剤療法全体

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。

10 mg群

10 mg群でのタルラタマブの曝露期間の中央値は14.14週であった。タルラタマブの相対用量強度の中央値は96.0%であった。

100 mg群

100 mg群でのタルラタマブの曝露期間の中央値は13.14週であった。タルラタマブの相対用量強度の中央値は95.5%であった。

表 2　タルラタマブ単剤療法の曝露状況（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 35)	1->30 mg (N = 8)	eIV Cohorts (N = 32)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	1->10 mg (N = 160)	1->100 mg (N = 163)	1->100[#] mg (N = 40)	Overall Subjects (N = 457)
Number of doses per subject								
n	35	8	32	19	160	163	40	457
Mean	10.4	5.9	10.9	7.8	11.7	11.9	8.4	11.1
SD	13.3	4.5	8.7	4.8	9.6	11.7	8.6	10.4
Median	4.0	4.5	8.0	7.0	8.0	8.0	5.0	7.0
Q1, Q3	2.0, 14.0	2.5, 9.0	4.5, 14.5	4.0, 13.0	5.0, 17.0	3.0, 18.0	3.0, 10.5	4.0, 16.0
Min, Max	1, 59	2, 13	1, 31	1, 16	1, 47	1, 61	1, 48	1, 61
Cumulative dose (mg)								
n	35	8	32	19	160	163	40	457
Mean	25.979	143.538	1019.234	828.737	104.993	988.610	699.750	560.944
SD	91.556	140.440	874.447	740.659	92.014	1174.782	855.855	901.793
Median	2.000	106.000	615.000	526.000	71.000	501.000	401.000	201.000
Q1, Q3	0.600, 10.500	46.000, 241.000	415.000, 1415.000	426.000, 1126.000	31.500, 161.000	102.000, 1402.000	201.000, 901.000	51.000, 601.000
Min, Max	0.036, 539.000	1.300, 361.000	59.680, 3100.000	1.000, 2701.000	1.000, 451.000	1.000, 6001.000	1.000, 4701.000	0.036, 6001.000
Relative dose intensity (%)[a]								
n	35	8	32	19	160	163	40	457
Mean	115.7	87.7	91.5	81.0	89.3	79.0	91.8	87.7
SD	104.5	34.9	16.1	31.3	25.6	31.7	19.7	40.0
Median	100.0	100.0	100.0	100.0	96.0	95.5	100.0	100.0
Q1, Q3	100.0, 100.0	100.0, 100.0	85.7, 100.0	71.5, 100.0	84.4, 100.0	72.1, 100.0	100.0, 100.0	83.4, 100.0
Min, Max	10.7, 663.3	1.4, 100.0	32.9, 100.0	0.9, 100.0	3.2, 225.5	0.3, 114.1	30.0, 100.0	0.3, 663.3
Treatment duration (weeks)								
n	35	8	32	19	160	163	40	457
Mean	19.19	8.41	19.31	13.99	20.65	22.28	13.78	19.93
SD	27.32	8.75	17.39	12.86	20.04	24.80	17.07	21.83
Median	6.14	5.14	14.43	8.14	14.14	13.14	6.29	12.14
Q1, Q3	2.14, 24.14	2.43, 14.29	6.14, 27.21	4.29, 19.57	6.14, 32.00	4.00, 33.86	3.29, 18.93	4.14, 30.14
Min, Max	0.1, 121.1	1.3, 22.3	0.4, 58.4	0.1, 40.0	0.1, 93.4	0.1, 122.0	0.1, 92.1	0.1, 122.0

eIV = extended intravenous; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks
The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.

≤ 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 day 1/day 8 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.

[a] Relative dose intensity (%) is calculated as (actual cumulative dose / planned cumulative dose) * 100, where: Cumulative actual dose is the total dose of tarlatamab given up to the data cutoff. For subjects who did not take any drug the cumulative actual dose is 0 mg. Cumulative planned dose is the planned dose of tarlatamab accumulated over the actual duration on-study treatment.

Source: ISS Table 14-5.1.1

1.2.1.2　併用療法安全性解析対象集団

323試験、469試験及び439試験でのタルラタマブ併用療法の曝露状況を表 3に示す。

323試験（Part C）

タルラタマブの曝露期間の中央値は9.71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。

469試験

タルラタマブの曝露期間の中央値は6.29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。

439試験

タルラタマブの曝露期間の中央値は9.86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。

表 3　タルラタマブ併用療法の曝露状況（439試験、469試験及び323試験の併用療法Cohort：併用療法安全性解析対象集団）

	Study 20200439				Study 20200469				Study 20160323
	1->10 mg + AMG 404 (N = 14)	1->30 mg + AMG 404 (N = 5)	1->100 mg + AMG 404 (N = 4)	Overall Subjects (N = 23)	1->20 mg + ATEZ + EP (N = 9)	1->10 mg + ATEZ (N = 11)	1->10 mg + DURV (N = 3)	Overall Subjects (N = 23)	Combination Cohorts (N = 8)
Number of doses per subject									
n	14	5	4	23	9	11	3	23	8
Mean	10.1	9.4	7.5	9.5	4.9	8.9	2.3	6.5	14.3
SD	8.1	7.1	6.4	7.4	4.3	4.1	1.5	4.6	23.2
Median	7.5	6.0	7.0	7.0	3.0	11.0	2.0	5.0	5.5
Q1, Q3	4.0, 19.0	5.0, 16.0	2.0, 13.0	4.0, 16.0	1.0, 9.0	5.0, 12.0	1.0, 4.0	2.0, 11.0	4.0, 11.0
Min, Max	1, 27	2, 18	2, 14	1, 27	0, 11	3, 14	1, 4	0, 14	2, 71
Cumulative dose (mg)									
n	14	5	4	23	9	11	3	23	8
Mean	97.429	253.000	426.000	188.391	80.889	80.091	14.333	71.826	2.075
SD	81.108	213.822	594.895	277.378	84.381	40.855	15.275	62.350	2.439
Median	76.000	151.000	196.000	111.000	41.000	101.000	11.000	41.000	0.950
Q1, Q3	31.000, 181.000	121.000, 451.000	56.000, 796.000	31.000, 201.000	1.000, 161.000	41.000, 111.000	1.000, 31.000	21.000, 121.000	0.400, 3.300
Min, Max	1.000, 261.000	31.000, 511.000	11.000, 1301.000	1.000, 1301.000	0.000, 201.000	21.000, 131.000	1.000, 31.000	0.000, 201.000	0.200, 7.100
Relative dose intensity (%)[a]									
n	14	5	4	23	9	11	3	23	8
Mean	107.2	94.8	59.3	96.2	88.9	100.0	100.0	95.7	95.8
SD	19.5	8.6	47.4	29.5	33.3	0.0	0.0	20.9	11.8
Median	100.0	100.0	63.2	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Q1, Q3	100.0, 100.0	93.8, 100.0	18.7, 100.0	100.0, 100.0	100.0, 100.0	100.0, 100.0	100.0, 100.0	100.0, 100.0	100.0, 100.0
Min, Max	94.8, 156.3	80.1, 100.0	10.9, 100.0	10.9, 156.3	0.0, 100.0	100.0, 100.0	100.0, 100.0	0.0, 100.0	66.7, 100.0
Treatment duration (weeks)									
n	14	5	4	23	9	11	3	23	8
Mean	16.79	16.97	11.86	15.97	9.37	14.43	1.86	10.81	28.09
SD	16.30	15.49	12.44	15.02	10.65	8.44	2.16	9.61	48.16
Median	11.14	8.29	11.07	9.86	2.14	18.14	1.14	6.29	9.71
Q1, Q3	4.14, 34.43	8.14, 33.14	1.14, 22.57	4.14, 33.14	0.14, 18.14	6.14, 20.86	0.14, 4.29	1.14, 20.14	6.14, 22.86
Min, Max	0.1, 50.6	1.1, 34.1	1.1, 24.1	0.1, 50.6	0.0, 25.4	2.1, 24.3	0.1, 4.3	0.0, 25.4	2.1, 145.1

ATEZ = atezolizumab; C = cycle; EP = carboplatin and etoposide; D = day; DURV = durvalumab; N = number of subjects in analysis set; n = number of subjects with observed data
Study 20160323: The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab or pembrolizumab for combination cohorts.

Study 20200439: The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of any investigational products (tarlatamab/AMG 404).
Study 20200469: The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab, durvalumab, carboplatin, etoposide, atezolizumab.
1->10 mg + AMG 404 includes cohort 1 in Part 1 and Part 2; 1->30 mg + AMG 404 includes cohort 2 in Part 1; 1->100 mg + AMG 404 includes cohort 3 in Part 1; 1->20 mg + ATEZ + EP includes Part 2.1 (tarlatamab 1 mg on C1D1) and Part -2.1 (tarlatamab 1 mg on C1D8); 1->10 mg + ATEZ includes Part 5 and 6; 1->10 mg + DURV includes Part 8; Combination Cohorts includes cohort 15 (0.1 mg tarlatamab + pembrolizumab), and cohort 16 (0.3 mg tarlatamab + pembrolizumab).
One subject in Study 20200469 Part -2.1 was enrolled and completed cycle 1 day 1 but withdrew from study and thus did not receive tarlatamab. This same subject was then later re-enrolled in Part 8 with a different subject ID after ending Part -2.1. This subject counts in both Part -2.1 and Part 8.
[a] Relative dose intensity (%) is calculated as (actual cumulative dose / planned cumulative dose) * 100, where: Cumulative actual dose is the total dose of tarlatamab given up to the data cutoff. For subjects who did not take any drug the cumulative actual dose is 0 mg. Cumulative planned dose is the planned dose of tarlatamab accumulated over the actual duration on-study treatment.
Source: ISS Table 14-5.1.2

1.2.2 被験者の内訳

1.2.2.1 単剤療法安全性解析対象集団

491試験、323試験及び040試験で単剤療法を受けた被験者の内訳及び中止理由を表 4に示す。

491試験、323試験及び040試験のデータカットオフ時点で、合計457例がタルラタマブ単剤療法を受けた。このうち、160例が10 mg群、163例が100 mg群に含まれた。

単剤療法全体

データカットオフ時点で358例（77.7%）がタルラタマブの投与中止に至り、主な投与中止理由（10%以上）は疾患進行（58.4%）であった。

10 mg群

データカットオフ時点で103例（64.0%）がタルラタマブの投与中止に至り、主な投与中止理由（10%以上）は疾患進行（47.2%）であった。

100 mg群

データカットオフ時点で134例（81.7%）がタルラタマブの投与中止に至り、主な投与中止理由（10%以上）は疾患進行（57.9%）であった。

表 4　単剤療法を受けた被験者の内訳及び中止理由（491試験、040試験及び323試験の単剤療法Cohort：全登録被験者）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 33) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 161) n (%)	1->100 mg (N = 164) n (%)	1->100[#] mg (N = 41) n (%)	Overall Subjects (N = 461) n (%)
Tarlatamab accounting								
Subjects who never received tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (2.4)	4 (0.9)
Subjects who received tarlatamab	35 (100.0)	8 (100.0)	32 (97.0)	19 (100.0)	160 (99.4)	163 (99.4)	40 (97.6)	457 (99.1)
Subjects who completed tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who discontinued tarlatamab	34 (97.1)	8 (100.0)	28 (84.8)	15 (78.9)	103 (64.0)	134 (81.7)	36 (87.8)	358 (77.7)
Ineligibility determined	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-compliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (6.1)	1 (5.3)	11 (6.8)	11 (6.7)	4 (9.8)	30 (6.5)
Subject request	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	7 (4.3)	12 (7.3)	0 (0.0)	22 (4.8)
Disease progression	30 (85.7)	7 (87.5)	22 (66.7)	11 (57.9)	76 (47.2)	95 (57.9)	28 (68.3)	269 (58.4)
Decision by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (5.3)	5 (3.1)	12 (7.3)	0 (0.0)	19 (4.1)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (2.9)	1 (12.5)	2 (6.1)	1 (5.3)	3 (1.9)	4 (2.4)	4 (9.8)	16 (3.5)
Requirement for alternative therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Protocol-specified criteria[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Not able or available to complete all protocol required study visits or procedures	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Use of excluded concomitant medications	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study ended	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject met eligibility criteria but did not enroll	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 33) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 161) n (%)	1->100 mg (N = 164) n (%)	1->100[#] mg (N = 41) n (%)	Overall Subjects (N = 461) n (%)
Study completion accounting								
Subjects who completed study	6 (17.1)	3 (37.5)	9 (27.3)	0 (0.0)	4 (2.5)	29 (17.7)	0 (0.0)	51 (11.1)
Subjects who discontinued study	28 (80.0)	5 (62.5)	15 (45.5)	10 (52.6)	66 (41.0)	80 (48.8)	26 (63.4)	230 (49.9)
Decision by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (2.4)	2 (0.4)
Withdrawal of consent from study	3 (8.6)	1 (12.5)	3 (9.1)	2 (10.5)	9 (5.6)	18 (11.0)	3 (7.3)	39 (8.5)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
Death	23 (65.7)	4 (50.0)	11 (33.3)	6 (31.6)	54 (33.5)	58 (35.4)	22 (53.7)	178 (38.6)
Protocol-specified criteria[a]	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (10.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	7 (1.5)

N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data; eIV = extended intravenous; Q3W = every 3 weeks

≤ 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 day 1/day 8 of 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.

[a] Protocol-specified criteria is captured only for Study 20160323.

Source: ISS Table 14-1.1.1

1.2.2.2　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の内訳をISS Table 14-1.1.2に示した。

323試験（Part C）

8例（80.0%）がいずれかの用量でタルラタマブ併用療法を受けた。データカットオフ時点で7例（70.0%）がタルラタマブの投与中止に至り、最も多く認められた投与中止理由は疾患進行（60.0%）であった。

469試験

22例（95.7%）がいずれかの用量でタルラタマブ併用療法を受けた。データカットオフ時点で4例（17.4%）がタルラタマブの投与中止に至り、最も多く認められた投与中止理由は疾患進行（8.7%）であった。

439試験

23例（100%）がいずれかの用量でタルラタマブ併用療法を受けた。データカットオフ時点で15例（65.2%）がタルラタマブの投与中止に至り、最も多く認められた投与中止理由は疾患進行（30.4%）であった。

1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　人口統計学的特性

1.3.1.1　単剤療法安全性解析対象集団

491試験、323試験及び040試験で単剤療法を受けた被験者のベースラインの人口統計学的特性を表 5に示す。

単剤療法全体

タルラタマブ単剤療法を受けた457例の多くが白人（69.8%）／非ヒスパニック又は非ラテン系（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。

10 mg群

10 mg群でのベースラインの人口統計学的特性は、人種／民族［白人（68.1%）／非ヒスパニック系又は非ラテン系（67.5%）］、性別（男性が65.6%）及び年齢の中央値（範囲）［65歳（35, 82）］については単剤療法全体と同様であった。

100 mg群

100 mg群でのベースラインの人口統計学的特性も、人種／民族［白人（63.8%）／非ヒスパニック系又は非ラテン系（62.0%）］、性別（男性が65.0%）及び年齢の中央値（範囲）［62歳（34, 80）］は単剤療法全体と同様であった。

表 5　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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 35)	1->30 mg (N = 8)	eIV Cohorts (N = 32)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	1->10 mg (N = 160)	1->100 mg (N = 163)	1->100[#] mg (N = 40)	Overall Subjects (N = 457)
Sex - n (%)								
Male	21 (60.0)	7 (87.5)	17 (53.1)	10 (52.6)	105 (65.6)	106 (65.0)	40 (100.0)	306 (67.0)
Female	14 (40.0)	1 (12.5)	15 (46.9)	9 (47.4)	55 (34.4)	57 (35.0)	0 (0.0)	151 (33.0)
Race - n (%)								
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	2 (5.7)	1 (12.5)	0 (0.0)	4 (21.1)	46 (28.8)	48 (29.4)	3 (7.5)	104 (22.8)
Black or African American	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (1.3)	4 (2.5)	0 (0.0)	8 (1.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	31 (88.6)	6 (75.0)	28 (87.5)	12 (63.2)	109 (68.1)	104 (63.8)	29 (72.5)	319 (69.8)
Ethnicity - n (%)								
Hispanic/Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.8)	2 (5.0)	6 (1.3)
Not Hispanic/Latino	31 (88.6)	6 (75.0)	28 (87.5)	12 (63.2)	108 (67.5)	101 (62.0)	27 (67.5)	313 (68.5)
Other	1 (2.9)	1 (12.5)	4 (12.5)	2 (10.5)	3 (1.9)	7 (4.3)	8 (20.0)	26 (5.7)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age (years)								
n	35	8	32	19	160	163	40	457
Mean	61.9	61.4	61.5	62.8	64.1	61.6	64.0	62.8
SD	8.9	12.7	8.4	8.0	8.7	9.1	9.1	8.9
Median	63.0	64.0	63.0	64.0	65.0	62.0	64.5	63.0
Q1, Q3	55.0, 70.0	61.5, 68.0	58.0, 68.0	57.0, 68.0	58.0, 70.0	56.0, 68.0	58.5, 70.5	57.0, 69.0
Min, Max	44, 74	32, 72	43, 74	45, 78	35, 82	34, 80	43, 83	32, 83
Age group - n (%)								
18 - <65 years	20 (57.1)	6 (75.0)	21 (65.6)	11 (57.9)	76 (47.5)	102 (62.6)	20 (50.0)	256 (56.0)
≥ 65 - <75 years	15 (42.9)	2 (25.0)	11 (34.4)	6 (31.6)	64 (40.0)	50 (30.7)	15 (37.5)	163 (35.7)
≥ 75 - <85 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	20 (12.5)	11 (6.7)	5 (12.5)	38 (8.3)
≥ 85 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

eIV = extended intravenous; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks
The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.

≤ 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 day 1/day 8 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.

Source: ISS Table 14-2.1.1

1.3.1.2　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のベースラインの人口統計学的特性を表 6に示す。

323試験（Part C）

全例が白人／非ヒスパニック系又は非ラテン系（100.0%）であり、性別は男性（62.5%）が多かった。年齢の中央値（範囲）は63歳（52, 79）であった。

469試験

被験者のほとんどが白人（43.5%）／非ヒスパニック系又は非ラテン系又はアジア人（各39.1%）であり、性別は男性（78.3%）が多かった。年齢の中央値（範囲）は64歳（41, 78）であった。

439試験

全例が白人／非ヒスパニック系又は非ラテン系（65.2%）又はアジア人（34.8%）であり、性別は男性（47.8%）よりも女性（52.2%）がわずかに多かった。年齢の中央値（範囲）は63歳（27, 75）であった。

表 6　ベースラインの人口統計学的特性（439試験、469試験及び323試験の併用療法Cohort：併用療法安全性解析対象集団）

	Study 20200439				Study 20200469				Study 20160323
	1->10 mg + AMG 404 (N = 14)	1->30 mg + AMG 404 (N = 5)	1->100 mg + AMG 404 (N = 4)	Overall Subjects (N = 23)	1->20 mg + ATEZ + EP (N = 9)	1->10 mg + ATEZ (N = 11)	1->10 mg + DURV (N = 3)	Overall Subjects (N = 23)	Combination Cohorts (N = 8)
Sex - n (%)									
Male	7 (50.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	11 (47.8)	7 (77.8)	10 (90.9)	1 (33.3)	18 (78.3)	5 (62.5)
Female	7 (50.0)	3 (60.0)	2 (50.0)	12 (52.2)	2 (22.2)	1 (9.1)	2 (66.7)	5 (21.7)	3 (37.5)
Race - n (%)									
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	5 (35.7)	1 (20.0)	2 (50.0)	8 (34.8)	3 (33.3)	6 (54.5)	0 (0.0)	9 (39.1)	0 (0.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	9 (64.3)	4 (80.0)	2 (50.0)	15 (65.2)	4 (44.4)	4 (36.4)	2 (66.7)	10 (43.5)	8 (100.0)
Ethnicity - n (%)									
Hispanic/Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
Not Hispanic/Latino	9 (64.3)	4 (80.0)	2 (50.0)	15 (65.2)	3 (33.3)	4 (36.4)	2 (66.7)	9 (39.1)	8 (100.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (9.1)	1 (33.3)	4 (17.4)	0 (0.0)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age (years)									
n	14	5	4	23	9	11	3	23	8
Mean	60.4	60.4	59.0	60.2	60.8	65.5	65.3	63.7	64.1
SD	11.3	12.7	15.1	11.6	11.4	7.8	7.1	9.2	8.8
Median	62.0	63.0	61.0	63.0	64.0	66.0	64.0	64.0	63.0
Q1, Q3	60.0, 67.0	61.0, 67.0	48.5, 69.5	58.0, 67.0	55.0, 68.0	62.0, 73.0	59.0, 73.0	58.0, 73.0	58.0, 70.0
Min, Max	27, 72	39, 72	39, 75	27, 75	41, 76	50, 78	59, 73	41, 78	52, 79
Age group - n (%)									
18 - <65 years	8 (57.1)	3 (60.0)	3 (75.0)	14 (60.9)	5 (55.6)	5 (45.5)	2 (66.7)	12 (52.2)	4 (50.0)
≥ 65 - <75 years	6 (42.9)	2 (40.0)	0 (0.0)	8 (34.8)	3 (33.3)	5 (45.5)	1 (33.3)	9 (39.1)	3 (37.5)
≥ 75 - <85 years	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (4.3)	1 (11.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (8.7)	1 (12.5)
≥ 85 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ATEZ = atezolizumab; C = cycle; EP = carboplatin and etoposide; D = day; DURV = durvalumab; N = Number of subjects in analysis set; n = Number of subjects with observed data

Study 20160323: The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab or pembrolizumab for combination cohorts.
Study 20200439: The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of any investigational products (tarlatamab/AMG 404).
Study 20200469: The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab, durvalumab, carboplatin, etoposide, atezolizumab.

1->10 mg + AMG 404 includes cohort 1 in Part 1 and Part 2; 1->30 mg + AMG 404 includes cohort 2 in Part 1; 1->100 mg + AMG 404 includes cohort 3 in Part 1; 1->20 mg + ATEZ + EP includes Part 2.1 (tarlatamab 1 mg on C1D1) and Part -2.1 (tarlatamab 1 mg on C1D8); 1->10 mg + ATEZ includes Part 5 and 6; 1->10 mg + DURV includes Part 8; Combination Cohorts includes cohort 15 (0.1 mg tarlatamab + pembrolizumab), and cohort 16 (0.3 mg tarlatamab + pembrolizumab).

One subject in Study 20200469 Part -2.1 was enrolled and completed cycle 1 day 1 but withdrew from study and thus did not receive tarlatamab. This same subject was then later re-enrolled in Part 8 with a different subject ID after ending Part -2.1. This subject counts in both Part -2.1 and Part 8.

Source: ISS Table 14-2.1.2

1.3.2　ベースラインの疾患特性

1.3.2.1　単剤療法安全性解析対象集団

491試験、323試験及び040試験で単剤療法を受けた被験者でのベースラインの疾患特性を表 7に示す。

単剤療法全体

単剤療法全体での前治療数の中央値（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%）で1であった。

10 mg群

10 mg群のベースラインの疾患特性は単剤療法全体とおおむね同様であった。前治療数の中央値（範囲）は2ライン（1, 6）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76.3%であった。ほとんどの被験者（75.6%）に放射線療法の治療歴があった。ほとんどの被験者（95.6%）は転移性疾患を有し、肝転移が40.0%、脳転移が20.0%に認められた。また、ECOG PSはほとんどの被験者（71.3%）で1であった。

100 mg群

100 mg群のベースラインの疾患特性も単剤療法全体とおおむね同様であった。前治療数の中央値（範囲）は2ライン（1, 8）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68.1%であった。ほとんどの被験者（79.8%）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34.4%、脳転移が30.1%に認められた。ECOG PSは多くの被験者（68.7%）で1であった。

表 7　ベースラインの疾患特性（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 35)	1->30 mg (N = 8)	eIV Cohorts (N = 32)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	1->10 mg (N = 160)	1->100 mg (N = 163)	1->100[#] mg (N = 40)	Overall Subjects (N = 457)
ECOG status at baseline - n (%)								
0	13 (37.1)	3 (37.5)	15 (46.9)	8 (42.1)	45 (28.1)	50 (30.7)	20 (50.0)	154 (33.7)
1	21 (60.0)	5 (62.5)	16 (50.0)	11 (57.9)	114 (71.3)	112 (68.7)	18 (45.0)	297 (65.0)
2	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (5.0)	6 (1.3)
Weight (kg)								
n	35	8	32	19	160	163	40	457
Mean	76.64	81.99	75.84	72.57	73.63	75.79	86.27	75.99
SD	19.52	16.02	17.11	14.92	18.04	18.63	15.14	18.16
Median	77.50	81.80	74.65	70.60	71.70	74.10	83.55	74.20
Q1, Q3	64.00, 88.24	69.70, 86.00	63.55, 93.90	64.20, 76.20	59.05, 83.95	63.25, 83.40	73.65, 97.15	63.40, 85.60
Min, Max	41.7, 121.0	64.9, 116.0	43.0, 115.0	50.0, 114.0	34.9, 123.4	46.8, 148.9	62.9, 119.0	34.9, 148.9
Number of prior lines of therapy								
n	35	8	30	19	160	163	40	455
Mean	2.3	2.1	2.5	1.9	2.5	2.5	3.0	2.5
SD	1.2	1.6	1.7	1.0	1.0	1.2	1.9	1.3
Median	2.0	1.5	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0	2.0
Q1, Q3	2.0, 3.0	1.0, 3.0	2.0, 2.0	1.0, 2.0	2.0, 3.0	2.0, 3.0	2.0, 4.0	2.0, 3.0
Min, Max	1, 6	1, 5	1, 7	1, 4	1, 6	1, 8	1, 9	1, 9
Number of prior lines of therapy - n (%)								
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	7 (20.0)	4 (50.0)	6 (18.8)	8 (42.1)	8 (5.0)	23 (14.1)	9 (22.5)	65 (14.2)
2	19 (54.3)	2 (25.0)	17 (53.1)	7 (36.8)	101 (63.1)	75 (46.0)	10 (25.0)	231 (50.5)
3	4 (11.4)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (10.5)	28 (17.5)	40 (24.5)	9 (22.5)	84 (18.4)
>3	5 (14.3)	2 (25.0)	6 (18.8)	2 (10.5)	23 (14.4)	25 (15.3)	12 (30.0)	75 (16.4)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Sum of diameters of target lesions at baseline (mm)[a]								
n	35	8	32	19	148	147	38	427
Mean	89.9	100.9	101.2	72.9	104.3	99.7	67.3	96.5
SD	47.3	82.4	66.2	36.0	60.6	84.4	48.2	68.6
Median	85.0	75.5	90.5	70.0	95.1	81.0	52.7	81.0
Q1, Q3	53.0, 119.0	42.5, 156.5	57.5, 121.0	41.0, 103.0	58.2, 140.6	48.0, 122.0	29.0, 91.0	49.0, 125.0
Min, Max	25, 212	15, 243	10, 356	18, 148	13, 289	11, 758	10, 180	10, 758

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 35)	1->30 mg (N = 8)	eIV Cohorts (N = 32)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	1->10 mg (N = 160)	1->100 mg (N = 163)	1->100[#] mg (N = 40)	Overall Subjects (N = 457)
Smoking history - n (%)								
Never	3 (8.6)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (5.3)	16 (10.0)	10 (6.1)	0 (0.0)	32 (7.0)
Current	5 (14.3)	1 (12.5)	7 (21.9)	4 (21.1)	26 (16.3)	24 (14.7)	0 (0.0)	67 (14.7)
Former	26 (74.3)	6 (75.0)	23 (71.9)	14 (73.7)	118 (73.8)	129 (79.1)	0 (0.0)	316 (69.1)
Missing	1 (2.9)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (100.0)	42 (9.2)
Prior PD-1 or PD-L1 inhibitor therapy - n (%)								
Yes	14 (40.0)	5 (62.5)	19 (59.4)	11 (57.9)	122 (76.3)	111 (68.1)	8 (20.0)	290 (63.5)
No	21 (60.0)	3 (37.5)	13 (40.6)	8 (42.1)	38 (23.8)	52 (31.9)	32 (80.0)	167 (36.5)
Prior radiotherapy for current malignancy - n (%)								
Yes	29 (82.9)	5 (62.5)	26 (81.3)	15 (78.9)	121 (75.6)	130 (79.8)	34 (85.0)	360 (78.8)
No	6 (17.1)	3 (37.5)	6 (18.8)	4 (21.1)	39 (24.4)	33 (20.2)	6 (15.0)	97 (21.2)
Prior brain radiotherapy for current malignancy - n (%)								
Yes	22 (62.9)	3 (37.5)	19 (59.4)	9 (47.4)	87 (54.4)	91 (55.8)	2 (5.0)	233 (51.0)
No	13 (37.1)	5 (62.5)	13 (40.6)	10 (52.6)	73 (45.6)	72 (44.2)	38 (95.0)	224 (49.0)
Prior anticancer therapy for current malignancy - n (%)								
Yes	35 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)	19 (100.0)	160 (100.0)	163 (100.0)	40 (100.0)	457 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prior surgery for current malignancy[b] - n (%)								
Yes	1 (2.9)	2 (25.0)	4 (12.5)	1 (5.3)	21 (13.1)	17 (10.4)	23 (57.5)	69 (15.1)
No	34 (97.1)	6 (75.0)	28 (87.5)	18 (94.7)	139 (86.9)	146 (89.6)	17 (42.5)	388 (84.9)
Time from initial cancer diagnosis to enrollment (months)								
n	28	8	19	17	156	143	29	400
Mean	19.20	13.03	15.48	18.00	19.08	22.23	44.93	21.75
SD	14.00	9.99	7.82	8.71	10.82	18.10	57.31	21.44
Median	15.21	11.17	12.98	17.51	16.02	17.28	23.33	16.66
Q1, Q3	9.74, 24.23	6.00, 15.23	9.46, 17.68	11.66, 23.59	11.63, 24.16	11.33, 25.69	14.00, 58.12	11.02, 25.18
Min, Max	4.2, 63.1	4.3, 35.2	5.4, 33.3	5.7, 36.2	3.9, 61.5	2.5, 131.1	6.6, 274.2	2.5, 274.2
Metastatic disease[c] - n (%)								
Yes	34 (97.1)	7 (87.5)	28 (87.5)	17 (89.5)	153 (95.6)	153 (93.9)	37 (92.5)	429 (93.9)
No	1 (2.9)	1 (12.5)	4 (12.5)	2 (10.5)	7 (4.4)	10 (6.1)	3 (7.5)	28 (6.1)
Liver metastases[c] - n (%)								
Liver mets present	19 (54.3)	4 (50.0)	15 (46.9)	9 (47.4)	64 (40.0)	56 (34.4)	16 (40.0)	183 (40.0)
No liver mets present	16 (45.7)	4 (50.0)	17 (53.1)	10 (52.6)	96 (60.0)	107 (65.6)	24 (60.0)	274 (60.0)

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 35)	1->30 mg (N = 8)	eIV Cohorts (N = 32)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	1->10 mg (N = 160)	1->100 mg (N = 163)	1->100# mg (N = 40)	Overall Subjects (N = 457)
Brain metastases[c] - n (%)								
Brain mets present	10 (28.6)	1 (12.5)	11 (34.4)	7 (36.8)	32 (20.0)	49 (30.1)	1 (2.5)	111 (24.3)
No brain mets present	25 (71.4)	7 (87.5)	21 (65.6)	12 (63.2)	128 (80.0)	114 (69.9)	39 (97.5)	346 (75.7)

ECOG = Eastern cooperative oncology group; eIV = extended intravenous; mets = metastases; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; PD-1 = programmed cell death 1; PD-L1 = programmed death ligand 1; Q3W = every 3 weeks
The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.
≤ 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 day 1/day 8 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 20200040 did not collect “Smoking history”; thus all subjects are categorized as "Missing".
[a] Study 20160323 and 20200040 are based on investigator assessment. Study 20200491 is based on central reviewer data.
[b] Prior surgery for current malignancy does not include biopsies.
[c] Screening record is considered as baseline. If screening record is not available, initial diagnosis record is considered as baseline for Study 20200040.
Source: ISS Table 14-2.2.1

1.3.2.2　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ベースラインの疾患特性を表 8に示す。

323試験（Part C）

前治療数の中央値（範囲）は2ライン（1, 4）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75.0%であった。ほとんどの被験者（75.0%）に放射線療法の治療歴があった。また、ほとんどの被験者（87.5%）は転移性疾患を有し、肝転移が50%、脳転移が25.0%に認められた。ECOG PSはほとんどの被験者（87.5%）で1であった。

469試験

全体の前治療数は全例が1ラインであり、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91.3%であった。本試験では放射線療法の治療歴がない被験者が多かった（65.2%）。本試験では被験者の転移に関するデータはなかったが、治験実施計画書の規定に従って本試験では進展型SCLCを有する患者を適格とした。ECOG PSは多くの被験者（60.9%）で1であった。

439試験

全体の前治療数の中央値（範囲）は2ライン（1, 5）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87.0%であった。多くの被験者（60.9%）に放射線療法の治療歴があった。ほとんどの被験者（91.3%）は転移性疾患を有し、脳転移が43.5%、肝転移が34.8%に認められた。ECOG PSはほとんどの被験者（73.9%）で1であった。

表 8　ベースラインの疾患特性（439試験、469試験及び323試験の併用療法Cohort：併用療法安全性解析対象集団）

	Study 20200439				Study 20200469				Study 20160323
	1->10 mg + AMG 404 (N = 14)	1->30 mg + AMG 404 (N = 5)	1->100 mg + AMG 404 (N = 4)	Overall Subjects (N = 23)	1->20 mg + ATEZ + EP (N = 9)	1->10 mg + ATEZ (N = 11)	1->10 mg + DURV (N = 3)	Overall Subjects (N = 23)	Combination Cohorts (N = 8)
ECOG status at baseline - n (%)									
0	5 (35.7)	1 (20.0)	0 (0.0)	6 (26.1)	4 (44.4)	5 (45.5)	0 (0.0)	9 (39.1)	1 (12.5)
1	9 (64.3)	4 (80.0)	4 (100.0)	17 (73.9)	5 (55.6)	6 (54.5)	3 (100.0)	14 (60.9)	7 (87.5)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight (kg)									
n	14	5	4	23	9	11	3	23	8
Mean	72.64	72.15	71.68	72.37	74.22	78.75	63.53	74.99	80.48
SD	23.56	9.34	30.77	21.75	9.85	16.58	14.87	14.33	10.48
Median	70.01	75.20	74.15	72.46	78.70	82.00	59.50	78.70	76.36
Q1, Q3	53.50, 95.90	72.46, 76.82	47.75, 95.60	53.60, 86.60	71.00, 82.00	65.50, 90.70	51.10, 80.00	63.40, 82.40	72.20, 88.45
Min, Max	35.2, 112.6	56.2, 80.1	33.8, 104.6	33.8, 112.6	54.1, 83.0	48.5, 102.0	51.1, 80.0	48.5, 102.0	70.7, 99.1
Number of prior lines of therapy									
n	14	5	4	23	9	11	3	23	8
Mean	2.1	2.6	3.3	2.4	1.0	1.0	1.0	1.0	2.4
SD	0.9	0.9	1.7	1.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.9
Median	2.0	2.0	3.5	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0
Q1, Q3	1.0, 3.0	2.0, 3.0	2.0, 4.5	2.0, 3.0	1.0, 1.0	1.0, 1.0	1.0, 1.0	1.0, 1.0	2.0, 3.0
Min, Max	1, 4	2, 4	1, 5	1, 5	1, 1	1, 1	1, 1	1, 1	1, 4
Number of prior lines of therapy - n (%)									
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	4 (28.6)	0 (0.0)	1 (25.0)	5 (21.7)	9 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)	23 (100.0)	1 (12.5)
2	5 (35.7)	3 (60.0)	0 (0.0)	8 (34.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (50.0)
3	4 (28.6)	1 (20.0)	1 (25.0)	6 (26.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)
>3	1 (7.1)	1 (20.0)	2 (50.0)	4 (17.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Sum of diameters of target lesions at baseline (mm) based on investigator assessment									
n	13	5	3	21	9	10	3	22	8
Mean	108.4	78.4	111.8	101.7	65.4	42.1	29.3	49.9	75.5
SD	78.2	34.3	68.3	67.5	26.7	34.8	6.1	31.4	55.6
Median	82.0	68.0	98.0	82.0	62.0	33.2	28.0	39.5	54.5
Q1, Q3	70.0, 105.0	68.0, 97.0	51.5, 186.0	68.0, 105.0	54.0, 82.5	19.0, 59.0	24.0, 36.0	27.0, 62.0	34.5, 109.0
Min, Max	31, 297	34, 125	52, 186	31, 297	27, 115	12, 128	24, 36	12, 128	22, 186

	Study 20200439				Study 20200469				Study 20160323
	1->10 mg + AMG 404 (N = 14)	1->30 mg + AMG 404 (N = 5)	1->100 mg + AMG 404 (N = 4)	Overall Subjects (N = 23)	1->20 mg + ATEZ + EP (N = 9)	1->10 mg + ATEZ (N = 11)	1->10 mg + DURV (N = 3)	Overall Subjects (N = 23)	Combination Cohorts (N = 8)
Smoking history - n (%)									
Never	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (12.5)
Current	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (8.7)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (12.5)
Former	10 (71.4)	5 (100.0)	3 (75.0)	18 (78.3)	7 (77.8)	11 (100.0)	3 (100.0)	21 (91.3)	6 (75.0)
Missing	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prior PD-1 or PD-L1 inhibitor therapy - n (%)									
Yes	12 (85.7)	4 (80.0)	4 (100.0)	20 (87.0)	8 (88.9)	10 (90.9)	3 (100.0)	21 (91.3)	6 (75.0)
No	2 (14.3)	1 (20.0)	0 (0.0)	3 (13.0)	1 (11.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (25.0)
Prior radiotherapy for current malignancy - n (%)									
Yes	9 (64.3)	2 (40.0)	3 (75.0)	14 (60.9)	4 (44.4)	4 (36.4)	0 (0.0)	8 (34.8)	6 (75.0)
No	5 (35.7)	3 (60.0)	1 (25.0)	9 (39.1)	5 (55.6)	7 (63.6)	3 (100.0)	15 (65.2)	2 (25.0)
Prior brain radiotherapy for current malignancy - n (%)									
Yes	6 (42.9)	1 (20.0)	2 (50.0)	9 (39.1)	4 (44.4)	3 (27.3)	0 (0.0)	7 (30.4)	5 (62.5)
No	8 (57.1)	4 (80.0)	2 (50.0)	14 (60.9)	5 (55.6)	8 (72.7)	3 (100.0)	16 (69.6)	3 (37.5)
Prior anticancer therapy for current malignancy - n (%)									
Yes	14 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	23 (100.0)	9 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)	23 (100.0)	8 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prior surgery for current malignancy[a] - n (%)									
Yes	1 (7.1)	1 (20.0)	2 (50.0)	4 (17.4)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (25.0)
No	13 (92.9)	4 (80.0)	2 (50.0)	19 (82.6)	9 (100.0)	10 (90.9)	3 (100.0)	22 (95.7)	6 (75.0)
Time from initial cancer diagnosis to enrollment (months)									
n	9	4	3	16	7	9	3	19	8
Mean	10.77	19.37	35.20	17.50	7.61	9.75	4.22	8.09	15.67
SD	6.64	9.49	28.47	15.50	8.08	17.18	0.45	12.53	7.57
Median	8.44	20.65	33.18	10.43	1.94	4.11	4.01	4.01	13.85
Q1, Q3	6.51, 12.06	11.91, 26.83	7.79, 64.62	7.61, 25.54	1.31, 16.59	3.94, 4.14	3.91, 4.73	2.73, 5.52	10.40, 20.55
Min, Max	4.9, 26.2	7.4, 28.7	7.8, 64.6	4.9, 64.6	0.9, 19.5	2.7, 55.5	3.9, 4.7	0.9, 55.5	6.3, 29.4
Metastatic disease[b] - n (%)									
Yes	13 (92.9)	4 (80.0)	4 (100.0)	21 (91.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (87.5)
No	1 (7.1)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)	23 (100.0)	0 (0.0)

	Study 20200439				Study 20200469				Study 20160323
	1->10 mg + AMG 404 (N = 14)	1->30 mg + AMG 404 (N = 5)	1->100 mg + AMG 404 (N = 4)	Overall Subjects (N = 23)	1->20 mg + ATEZ + EP (N = 9)	1->10 mg + ATEZ (N = 11)	1->10 mg + DURV (N = 3)	Overall Subjects (N = 23)	Combination Cohorts (N = 8)
Liver metastases[b] - n (%)									
Liver mets present	6 (42.9)	2 (40.0)	0 (0.0)	8 (34.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (50.0)
No liver mets present	8 (57.1)	3 (60.0)	4 (100.0)	15 (65.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (50.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)	23 (100.0)	0 (0.0)
Brain metastases[b] - n (%)									
Brain mets present	5 (35.7)	3 (60.0)	2 (50.0)	10 (43.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)
No brain mets present	9 (64.3)	2 (40.0)	2 (50.0)	13 (56.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (75.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (100.0)	11 (100.0)	3 (100.0)	23 (100.0)	0 (0.0)

ATEZ = atezolizumab; C = cycle; D = day; DURV = durvalumab; ECOG = Eastern cooperative oncology group; EP = carboplatin and etoposide; met = metastases; N = Number of subjects in analysis set; n = Number of subjects with observed data; PD-1 = programmed cell death 1; PD-L1 = programmed death 1 ligand

Study 20160323: The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab or pembrolizumab for combination cohorts. Study 20200439: The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of any investigational products (tarlatamab/AMG 404). Study 20200469: The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab, durvalumab, carboplatin, etoposide, atezolizumab.

1->10 mg + AMG 404 includes cohort 1 in Part 1 and Part 2; 1->30 mg + AMG 404 includes cohort 2 in Part 1; 1->100 mg + AMG 404 includes cohort 3 in Part 1; 1->20 mg + ATEZ + EP includes Part 2.1 (tarlatamab 1 mg on C1D1) and Part -2.1 (tarlatamab 1 mg on C1D8); 1->10 mg + ATEZ includes Part 5 and 6; 1->10 mg + DURV includes Part 8; Combination Cohorts includes cohort 15 (0.1 mg tarlatamab + pembrolizumab), and cohort 16 (0.3 mg tarlatamab + pembrolizumab).

One subject in Study 20200469 Part -2.1 was enrolled and completed cycle 1 day 1 but withdrew from study and thus did not receive tarlatamab. This same subject was then later re-enrolled in Part 8 with a different subject ID after ending Part -2.1. This subject counts in both Part -2.1 and Part 8.

Study 202000469 did not collect "Metastatic disease", "Brain Metastases" and "Liver Metastases", thus all subjects are categorized as "Missing".

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

[b] Baseline is based on initial diagnosis for Study 20200439 and on screening records for Study 20160323.

Source: ISS Table 14-2.2.2

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

単剤療法安全性解析対象集団

本項に示す有害事象の解析結果では疾患進行に関連する有害事象を除外している（1.1.1.4項）。疾患進行に関連する有害事象を除外した有害事象を表 9に示し、疾患進行に関連する有害事象を含むすべての有害事象をISS Table 14-6.1.501に示した。疾患進行に関連する有害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。また、323試験及び040試験のCTCAE第4.0版から第5.0版への更新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も認められなかった。

単剤療法全体

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。重篤な有害事象は271例（59.3%）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32例（7.0%）に認められた。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。

10 mg群

159例（99.4%）に有害事象が認められ、149例（93.1%）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101例（63.1%）に認められた。重篤な有害事象は87例（54.4%）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11例（6.9%）に認められた。死亡に至った有害事象は5例（3.1%）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1例（0.6%）に認められた。

100 mg群

163例（100%）に有害事象が認められ、156例（95.7%）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105例（64.4%）に認められた。重篤な有害事象は103例（63.2%）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13例（8.0%）に認められた。死亡に至った有害事象は6例（3.7%）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認められなかった。

表 9　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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
All treatment-emergent adverse events	35 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)	18 (94.7)	159 (99.4)	163 (100.0)	40 (100.0)	455 (99.6)
Grade ≥ 2	29 (82.9)	8 (100.0)	30 (93.8)	15 (78.9)	145 (90.6)	157 (96.3)	40 (100.0)	424 (92.8)
Grade ≥ 3	20 (57.1)	3 (37.5)	24 (75.0)	11 (57.9)	101 (63.1)	105 (64.4)	24 (60.0)	288 (63.0)
Grade ≥ 4	1 (2.9)	2 (25.0)	8 (25.0)	2 (10.5)	28 (17.5)	24 (14.7)	13 (32.5)	78 (17.1)
Serious adverse events	19 (54.3)	5 (62.5)	20 (62.5)	11 (57.9)	87 (54.4)	103 (63.2)	26 (65.0)	271 (59.3)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	6 (17.1)	1 (12.5)	11 (34.4)	7 (36.8)	49 (30.6)	71 (43.6)	12 (30.0)	157 (34.4)
Leading to discontinuation of tarlatamab	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	11 (6.9)	13 (8.0)	5 (12.5)	32 (7.0)
Serious	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	7 (4.4)	11 (6.7)	5 (12.5)	26 (5.7)
Nonserious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	4 (2.5)	5 (3.1)	1 (2.5)	11 (2.4)
Fatal adverse events	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	5 (3.1)	6 (3.7)	6 (15.0)	19 (4.2)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	31 (88.6)	6 (75.0)	32 (100.0)	17 (89.5)	149 (93.1)	156 (95.7)	40 (100.0)	431 (94.3)
Grade ≥ 2	20 (57.1)	5 (62.5)	28 (87.5)	14 (73.7)	115 (71.9)	131 (80.4)	36 (90.0)	349 (76.4)
Grade ≥ 3	8 (22.9)	3 (37.5)	19 (59.4)	9 (47.4)	50 (31.3)	65 (39.9)	18 (45.0)	172 (37.6)
Grade ≥ 4	1 (2.9)	2 (25.0)	5 (15.6)	1 (5.3)	11 (6.9)	9 (5.5)	5 (12.5)	34 (7.4)
Serious adverse events	10 (28.6)	3 (37.5)	14 (43.8)	10 (52.6)	52 (32.5)	81 (49.7)	19 (47.5)	189 (41.4)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	3 (8.6)	1 (12.5)	4 (12.5)	5 (26.3)	24 (15.0)	46 (28.2)	9 (22.5)	92 (20.1)
Leading to discontinuation of tarlatamab	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	5 (3.1)	10 (6.1)	3 (7.5)	20 (4.4)
Serious	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (1.9)	8 (4.9)	3 (7.5)	16 (3.5)
Nonserious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	5 (3.1)	1 (2.5)	8 (1.8)
Fatal adverse events	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events CRS = cytokine release syndrome; eIV = extended intravenous; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks

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

≤ 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 day 1/day 8 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 treatment-related.
Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.
Source: ISS Table 14-6.1.1

併用療法安全性解析対象集団

本項に示す有害事象の解析結果では疾患進行に関連する有害事象を除外している（1.1.1.4項）。疾患進行に関連する有害事象を除外した有害事象を表 10に示し、疾患進行に関連する有害事象を含むすべての有害事象をISS Table 14-6.1.502に示した。疾患進行に関連する有害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。また、323試験及び439試験のCTCAE第4.0版から第5.0版への更新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も認められなかった。

323試験（Part C）

全体で8例全例（100%）に有害事象が認められ、6例（75.0%）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3例（37.5%）に認められた。重篤な有害事象は4例（50.0%）に認められた。死亡に至った有害事象又はタルラタマブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。

469試験

全体で22例（95.7%）に有害事象が認められ、20例（87.0%）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14例（60.9%）に認められた。重篤な有害事象は9例（39.1%）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1例（4.3%）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。

439試験

全体で23例全例（100%）に有害事象が認められ、22例（95.7%）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14例（60.9%）に認められた。重篤な有害事象は12例（52.2%）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6例（26.1%）に認められた。死亡に至った有害事象は1例（4.3%）に認められたが、治験薬との関連はなかった。

表 10　有害事象の要約（439試験、469試験及び323試験の併用療法Cohort：併用療法安全性解析対象集団）

	Study 20200439				Study 20200469				Study 20160323
	1->10 mg + AMG 404 (N = 14) n (%)	1->30 mg + AMG 404 (N = 5) n (%)	1->100 mg + AMG 404 (N = 4) n (%)	Overall Subjects (N = 23) n (%)	1->20 mg + ATEZ + EP (N = 9) n (%)	1->10 mg + ATEZ (N = 11) n (%)	1->10 mg + DURV (N = 3) n (%)	Overall Subjects (N = 23) n (%)	Combination Cohorts (N = 8) n (%)
All treatment-emergent adverse events	14 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	23 (100.0)	9 (100.0)	11 (100.0)	2 (66.7)	22 (95.7)	8 (100.0)
Grade ≥ 2	13 (92.9)	5 (100.0)	4 (100.0)	22 (95.7)	9 (100.0)	11 (100.0)	2 (66.7)	22 (95.7)	8 (100.0)
Grade ≥ 3	8 (57.1)	4 (80.0)	2 (50.0)	14 (60.9)	8 (88.9)	6 (54.5)	0 (0.0)	14 (60.9)	3 (37.5)
Grade ≥ 4	4 (28.6)	1 (20.0)	0 (0.0)	5 (21.7)	2 (22.2)	1 (9.1)	0 (0.0)	3 (13.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	9 (64.3)	2 (40.0)	1 (25.0)	12 (52.2)	4 (44.4)	4 (36.4)	1 (33.3)	9 (39.1)	4 (50.0)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (13.0)	2 (22.2)	2 (18.2)	0 (0.0)	4 (17.4)	3 (37.5)
Leading to discontinuation of tarlatamab	4 (28.6)	1 (20.0)	1 (25.0)	6 (26.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
Serious	4 (28.6)	1 (20.0)	1 (25.0)	6 (26.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
Nonserious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	13 (92.9)	5 (100.0)	4 (100.0)	22 (95.7)	8 (88.9)	10 (90.9)	2 (66.7)	20 (87.0)	6 (75.0)
Grade ≥ 2	9 (64.3)	3 (60.0)	4 (100.0)	16 (69.6)	8 (88.9)	9 (81.8)	1 (33.3)	18 (78.3)	4 (50.0)
Grade ≥ 3	5 (35.7)	2 (40.0)	2 (50.0)	9 (39.1)	8 (88.9)	5 (45.5)	0 (0.0)	13 (56.5)	0 (0.0)
Grade ≥ 4	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	0 (0.0)
Serious adverse events	6 (42.9)	1 (20.0)	1 (25.0)	8 (34.8)	3 (33.3)	4 (36.4)	1 (33.3)	8 (34.8)	1 (12.5)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (8.7)	2 (22.2)	1 (9.1)	0 (0.0)	3 (13.0)	1 (12.5)
Leading to discontinuation of tarlatamab	3 (21.4)	1 (20.0)	1 (25.0)	5 (21.7)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
Serious	3 (21.4)	1 (20.0)	1 (25.0)	5 (21.7)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
Nonserious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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 (0.0)	0 (0.0)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; ATEZ = atezolizumab; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; D = day; DURV = durvalumab; EP = carboplatin and etoposide; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data

Study 20160323: The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab or pembrolizumab for combination cohorts.　Study 20200439: The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of any investigational products (tarlatamab/AMG 404).　Study 20200469: The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab, durvalumab, carboplatin, etoposide, atezolizumab.

1->10 mg + AMG 404 includes cohort 1 in Part 1 and Part 2; 1->30 mg + AMG 404 includes cohort 2 in Part 1; 1->100 mg + AMG 404 includes cohort 3 in Part 1; 1->20 mg + ATEZ + EP includes Part 2.1 (tarlatamab 1 mg on C1D1) and Part -2.1 (tarlatamab 1 mg on C1D8); 1->10 mg + ATEZ includes Part 5 and 6; 1->10 mg + DURV includes Part 8; Combination Cohorts includes cohort 15 (0.1 mg tarlatamab + pembrolizumab), and cohort 16 (0.3 mg tarlatamab + pembrolizumab).

Study 20200469: CRS and ICANS events graded using ASTCT 2019. All other events graded using CTCAE v5.0.
Studies 20160323 and 20200439: 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 treatment-related.
Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.
Source: ISS Table 14-6.1.2

2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1　単剤療法安全性解析対象集団

本項では疾患進行に関連しない有害事象を解析した（1.1.1.4項）。疾患進行に関連する有害事象を除外した有害事象をISS Table 14-6.2.1に示し、疾患進行に関連する有害事象を含むすべての有害事象をISS Table 14-6.2.501に示した。疾患進行に関連する有害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。

単剤療法全体で5%以上に認められた基本語別の有害事象を表 11に示す。

単剤療法全体

455例（99.6%）に有害事象が認められた。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。

10 mg群

159例（99.4%）に有害事象が認められた。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。

100 mg群

163例全例（100%）に有害事象が認められた。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（64.4%）、発熱（42.9%）、食欲減退（41.7%）及び便秘（33.1%）であった。

表 11　単剤療法全体で5%以上に認められた基本語別の有害事象（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Preferred Term	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	35 (100.0)	8 (100.0)	32 (100.0)	18 (94.7)	159 (99.4)	163 (100.0)	40 (100.0)	455 (99.6)
サイトカイン放出症候群	12 (34.3)	4 (50.0)	24 (75.0)	13 (68.4)	86 (53.8)	105 (64.4)	26 (65.0)	270 (59.1)
発熱	8 (22.9)	3 (37.5)	14 (43.8)	9 (47.4)	62 (38.8)	70 (42.9)	22 (55.0)	188 (41.1)
食欲減退	4 (11.4)	2 (25.0)	17 (53.1)	13 (68.4)	54 (33.8)	68 (41.7)	19 (47.5)	177 (38.7)
便秘	11 (31.4)	2 (25.0)	14 (43.8)	7 (36.8)	47 (29.4)	54 (33.1)	18 (45.0)	153 (33.5)
味覚不全	5 (14.3)	3 (37.5)	16 (50.0)	8 (42.1)	50 (31.3)	45 (27.6)	17 (42.5)	144 (31.5)
疲労	6 (17.1)	2 (25.0)	11 (34.4)	8 (42.1)	45 (28.1)	47 (28.8)	17 (42.5)	136 (29.8)
貧血	9 (25.7)	1 (12.5)	12 (37.5)	7 (36.8)	43 (26.9)	40 (24.5)	14 (35.0)	126 (27.6)
悪心	8 (22.9)	2 (25.0)	13 (40.6)	7 (36.8)	31 (19.4)	38 (23.3)	13 (32.5)	112 (24.5)
無力症	5 (14.3)	2 (25.0)	9 (28.1)	3 (15.8)	38 (23.8)	35 (21.5)	3 (7.5)	95 (20.8)
頭痛	6 (17.1)	1 (12.5)	9 (28.1)	2 (10.5)	19 (11.9)	30 (18.4)	10 (25.0)	77 (16.8)
体重減少	3 (8.6)	1 (12.5)	5 (15.6)	10 (52.6)	21 (13.1)	32 (19.6)	5 (12.5)	77 (16.8)
低ナトリウム血症	4 (11.4)	1 (12.5)	7 (21.9)	1 (5.3)	25 (15.6)	28 (17.2)	8 (20.0)	74 (16.2)
呼吸困難	6 (17.1)	1 (12.5)	7 (21.9)	4 (21.1)	27 (16.9)	26 (16.0)	1 (2.5)	72 (15.8)
嘔吐	3 (8.6)	0 (0.0)	7 (21.9)	2 (10.5)	18 (11.3)	19 (11.7)	12 (30.0)	61 (13.3)
背部痛	7 (20.0)	0 (0.0)	4 (12.5)	3 (15.8)	16 (10.0)	19 (11.7)	8 (20.0)	57 (12.5)
下痢	1 (2.9)	0 (0.0)	6 (18.8)	3 (15.8)	20 (12.5)	17 (10.4)	9 (22.5)	56 (12.3)
低カリウム血症	5 (14.3)	0 (0.0)	9 (28.1)	4 (21.1)	20 (12.5)	14 (8.6)	4 (10.0)	56 (12.3)
咳嗽	4 (11.4)	1 (12.5)	4 (12.5)	3 (15.8)	22 (13.8)	20 (12.3)	1 (2.5)	55 (12.0)
そう痒症	3 (8.6)	0 (0.0)	6 (18.8)	4 (21.1)	17 (10.6)	22 (13.5)	3 (7.5)	55 (12.0)
COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	0 (0.0)	14 (8.8)	31 (19.0)	3 (7.5)	51 (11.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	1 (12.5)	5 (15.6)	1 (5.3)	17 (10.6)	17 (10.4)	5 (12.5)	48 (10.5)
低マグネシウム血症	5 (14.3)	0 (0.0)	3 (9.4)	4 (21.1)	19 (11.9)	15 (9.2)	2 (5.0)	48 (10.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	0 (0.0)	7 (21.9)	1 (5.3)	17 (10.6)	16 (9.8)	3 (7.5)	46 (10.1)
関節痛	1 (2.9)	1 (12.5)	6 (18.8)	2 (10.5)	12 (7.5)	20 (12.3)	3 (7.5)	45 (9.8)
低血圧	2 (5.7)	1 (12.5)	5 (15.6)	4 (21.1)	10 (6.3)	19 (11.7)	3 (7.5)	44 (9.6)
不眠症	2 (5.7)	1 (12.5)	6 (18.8)	1 (5.3)	11 (6.9)	20 (12.3)	3 (7.5)	44 (9.6)

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Preferred Term	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
低リン血症	4 (11.4)	0 (0.0)	7 (21.9)	3 (15.8)	9 (5.6)	14 (8.6)	3 (7.5)	40 (8.8)
悪寒	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	10 (6.3)	16 (9.8)	8 (20.0)	38 (8.3)
好中球減少症	0 (0.0)	2 (25.0)	4 (12.5)	2 (10.5)	14 (8.8)	13 (8.0)	1 (2.5)	36 (7.9)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (31.3)	1 (5.3)	14 (8.8)	9 (5.5)	0 (0.0)	34 (7.4)
高血糖	5 (14.3)	1 (12.5)	3 (9.4)	0 (0.0)	15 (9.4)	9 (5.5)	0 (0.0)	33 (7.2)
高血圧	3 (8.6)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (10.5)	11 (6.9)	13 (8.0)	2 (5.0)	33 (7.2)
浮動性めまい	4 (11.4)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (15.8)	8 (5.0)	13 (8.0)	3 (7.5)	32 (7.0)
肺炎	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	10 (6.3)	15 (9.2)	1 (2.5)	32 (7.0)
錯乱状態	5 (14.3)	1 (12.5)	4 (12.5)	0 (0.0)	6 (3.8)	10 (6.1)	4 (10.0)	30 (6.6)
皮膚乾燥	3 (8.6)	0 (0.0)	4 (12.5)	4 (21.1)	7 (4.4)	10 (6.1)	2 (5.0)	30 (6.6)
低アルブミン血症	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (5.3)	14 (8.8)	11 (6.7)	1 (2.5)	30 (6.6)
リンパ球数減少	2 (5.7)	1 (12.5)	4 (12.5)	1 (5.3)	9 (5.6)	10 (6.1)	3 (7.5)	30 (6.6)
湿性咳嗽	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (10.5)	10 (6.3)	14 (8.6)	0 (0.0)	30 (6.6)
腹痛	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	3 (15.8)	10 (6.3)	7 (4.3)	5 (12.5)	29 (6.3)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.5)	1 (5.3)	8 (5.0)	14 (8.6)	1 (2.5)	28 (6.1)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	10 (6.3)	11 (6.7)	4 (10.0)	27 (5.9)
末梢性浮腫	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	8 (5.0)	11 (6.7)	3 (7.5)	27 (5.9)
発疹	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	10 (6.3)	13 (8.0)	1 (2.5)	27 (5.9)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (10.5)	11 (6.9)	7 (4.3)	5 (12.5)	27 (5.9)
血中クレアチニン増加	1 (2.9)	0 (0.0)	4 (12.5)	0 (0.0)	11 (6.9)	5 (3.1)	3 (7.5)	24 (5.3)
白血球数減少	1 (2.9)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.3)	7 (4.4)	13 (8.0)	1 (2.5)	24 (5.3)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.5)	2 (10.5)	2 (1.3)	10 (6.1)	5 (12.5)	23 (5.0)

eIV = extended intravenous; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks

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

≤ 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 day 1/day 8 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.

Coded using MedDRA version 26.1.
Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.
Source: ISS Table 14-6.2.1

治験薬と関連のある有害事象

単剤療法全体で5%以上に認められた基本語別の治験薬と関連のある有害事象を表 12に示す。

単剤療法全体

治験薬と関連のある有害事象は431例（94.3%）に認められた。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。

10 mg群

治験薬と関連のある有害事象は149例（93.1%）に認められた。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。

100 mg群

治験薬と関連のある有害事象は156例（95.7%）に認められた。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（64.4%）及び発熱（38.0%）であった。

表 12　単剤療法全体で5%以上に認められた基本語別の治験薬と関連のある有害事象（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Preferred Term	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Number of subjects reporting treatment-related treatment-emergent adverse events	31 (88.6)	6 (75.0)	32 (100.0)	17 (89.5)	149 (93.1)	156 (95.7)	40 (100.0)	431 (94.3)
サイトカイン放出症候群	12 (34.3)	4 (50.0)	24 (75.0)	13 (68.4)	86 (53.8)	105 (64.4)	26 (65.0)	270 (59.1)
発熱	7 (20.0)	2 (25.0)	11 (34.4)	9 (47.4)	55 (34.4)	62 (38.0)	21 (52.5)	167 (36.5)
味覚不全	4 (11.4)	1 (12.5)	14 (43.8)	7 (36.8)	45 (28.1)	36 (22.1)	17 (42.5)	124 (27.1)
食欲減退	1 (2.9)	1 (12.5)	12 (37.5)	9 (47.4)	40 (25.0)	39 (23.9)	16 (40.0)	118 (25.8)
疲労	5 (14.3)	1 (12.5)	9 (28.1)	6 (31.6)	33 (20.6)	34 (20.9)	14 (35.0)	102 (22.3)
悪心	4 (11.4)	0 (0.0)	11 (34.4)	4 (21.1)	21 (13.1)	25 (15.3)	10 (25.0)	75 (16.4)
無力症	2 (5.7)	2 (25.0)	9 (28.1)	3 (15.8)	24 (15.0)	27 (16.6)	2 (5.0)	69 (15.1)
貧血	6 (17.1)	1 (12.5)	6 (18.8)	3 (15.8)	20 (12.5)	17 (10.4)	2 (5.0)	55 (12.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.5)	1 (5.3)	18 (11.3)	13 (8.0)	5 (12.5)	41 (9.0)
そう痒症	1 (2.9)	0 (0.0)	4 (12.5)	1 (5.3)	14 (8.8)	19 (11.7)	2 (5.0)	41 (9.0)
嘔吐	2 (5.7)	0 (0.0)	4 (12.5)	0 (0.0)	11 (6.9)	13 (8.0)	9 (22.5)	39 (8.5)
頭痛	2 (5.7)	1 (12.5)	2 (6.3)	1 (5.3)	9 (5.6)	15 (9.2)	6 (15.0)	36 (7.9)
体重減少	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (9.4)	5 (26.3)	8 (5.0)	15 (9.2)	4 (10.0)	36 (7.9)
悪寒	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	9 (5.6)	13 (8.0)	8 (20.0)	34 (7.4)
好中球減少症	0 (0.0)	2 (25.0)	4 (12.5)	1 (5.3)	11 (6.9)	12 (7.4)	0 (0.0)	30 (6.6)
リンパ球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (25.0)	1 (5.3)	12 (7.5)	8 (4.9)	0 (0.0)	29 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.5)	1 (5.3)	11 (6.9)	8 (4.9)	3 (7.5)	27 (5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (9.4)	1 (5.3)	10 (6.3)	8 (4.9)	4 (10.0)	27 (5.9)
低ナトリウム血症	1 (2.9)	1 (12.5)	2 (6.3)	0 (0.0)	6 (3.8)	10 (6.1)	5 (12.5)	25 (5.5)
低血圧	1 (2.9)	1 (12.5)	1 (3.1)	2 (10.5)	6 (3.8)	11 (6.7)	2 (5.0)	24 (5.3)
リンパ球数減少	1 (2.9)	1 (12.5)	3 (9.4)	0 (0.0)	8 (5.0)	7 (4.3)	3 (7.5)	23 (5.0)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (5.3)	6 (3.8)	13 (8.0)	1 (2.5)	23 (5.0)

eIV = extended intravenous; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks
The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.

≤ 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 day 1/day 8 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.
Coded using MedDRA version 26.1.
Event with missing relationship is considered treatment-related.
Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.
Source: ISS Table 14-6.2.3

2.1.1.2 併用療法安全性解析対象集団

本項では、疾患進行に関連しない有害事象を解析した（1.1.1.4項）。疾患進行に関連する有害事象を除外した有害事象をISS Table 14-6.2.2に示し、疾患進行に関連する有害事象を含むすべての有害事象をISS Table 14-6.2.502に示した。疾患進行に関連する有害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。

323試験（Part C）

有害事象は8例全例（100%）に認められた。多く認められた有害事象（30%以上）は、疲労（75.0%）並びに食欲減退、便秘、悪心及び嘔吐（各37.5%）であった。

469試験

有害事象は全体で22例（95.7%）に認められた。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（65.2%）、貧血（34.8%）及び味覚不全（30.4%）であった。

439試験

有害事象は全体で23例全例（100%）に認められた。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（56.5%）及び疲労（34.8%）であった。

治験薬と関連のある有害事象

併用療法安全性解析対象集団での基本語別の治験薬と関連のある有害事象をISS Table 14-6.2.4に示した。

323試験（Part C）

治験薬と関連のある有害事象は全体で6例（75.0%）に認められた（表 10）。多く認められた治験薬と関連のある有害事象（25%以上）は、疲労（50.0%）、並びに発熱、食欲減退、悪心及び嘔吐（各25.0%）であった。

469試験

治験薬と関連のある有害事象は全体で20例（87.0%）に認められた（表 10）。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（65.2%）及び味覚不全（26.1%）であった。

439試験

治験薬と関連のある有害事象は全体で22例（95.7%）に認められた（表 10）。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（56.5%）、並びに疲労及び味覚不全（各26.1%）であった。

2.1.2 Grade 3以上の有害事象

2.1.2.1 単剤療法安全性解析対象集団

単剤療法全体で1%以上に認められた基本語別のGrade 3以上の有害事象の発現割合を表 13に示す。

単剤療法全体

Grade 3以上の有害事象は288例（63.0%）に認められた。多く認められたGrade 3以上の有害事象（5%以上）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。

10 mg群

Grade 3以上の有害事象は101例（63.1%）に認められた。多く認められたGrade 3以上の有害事象（5%以上）は、リンパ球減少症（7.5%）、貧血（6.9%）、疲労（6.3%）、リンパ球数減少（5.6%）及び低ナトリウム血症（5.0%）であった。

100 mg群

Grade 3以上の有害事象は105例（64.4%）に認められた。多く認められたGrade 3以上の有害事象（5%以上）は、好中球減少症、貧血及び低ナトリウム血症（各6.7%）、並びに疲労及びサイトカイン放出症候群（各6.1%）であった。

表 13　単剤療法全体で1%以上に認められた基本語別のGrade 3以上の有害事象（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Preferred Term	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Number of subjects reporting grade 3 or higher treatment-emergent adverse events	20 (57.1)	3 (37.5)	24 (75.0)	11 (57.9)	101 (63.1)	105 (64.4)	24 (60.0)	288 (63.0)
貧血	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (5.3)	11 (6.9)	11 (6.7)	7 (17.5)	34 (7.4)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	2 (10.5)	10 (6.3)	10 (6.1)	4 (10.0)	29 (6.3)
低ナトリウム血症[a]	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (9.4)	1 (5.3)	8 (5.0)	11 (6.7)	3 (7.5)	28 (6.1)
リンパ球数減少	1 (2.9)	1 (12.5)	4 (12.5)	0 (0.0)	9 (5.6)	7 (4.3)	2 (5.0)	24 (5.3)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (6.3)	2 (10.5)	5 (3.1)	11 (6.7)	1 (2.5)	22 (4.8)
リンパ球減少症[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (15.6)	0 (0.0)	12 (7.5)	5 (3.1)	0 (0.0)	22 (4.8)
肺炎[a]	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	6 (3.8)	8 (4.9)	1 (2.5)	21 (4.6)
高血圧	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	5 (3.1)	7 (4.3)	1 (2.5)	17 (3.7)
サイトカイン放出症候群	1 (2.9)	1 (12.5)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	10 (6.1)	1 (2.5)	16 (3.5)
無力症[a]	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	7 (4.4)	6 (3.7)	0 (0.0)	16 (3.5)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	4 (2.5)	8 (4.9)	0 (0.0)	14 (3.1)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	3 (15.8)	3 (1.9)	6 (3.7)	0 (0.0)	13 (2.8)
呼吸困難	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (1.3)	3 (1.8)	1 (2.5)	11 (2.4)
低カリウム血症	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	3 (1.9)	2 (1.2)	3 (7.5)	10 (2.2)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	7 (4.3)	1 (2.5)	10 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加[a]	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	3 (1.9)	2 (1.2)	1 (2.5)	9 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加[a]	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	4 (2.5)	1 (0.6)	1 (2.5)	8 (1.8)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (2.5)	8 (1.8)
錯乱状態	1 (2.9)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (2.5)	1 (2.5)	8 (1.8)
低リン血症[a]	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	6 (1.3)
誤嚥性肺炎[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (5.0)	6 (1.3)
脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)	5 (1.1)
上大静脈症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	2 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
腫瘍疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (5.0)	5 (1.1)
尿路感染[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (5.0)	5 (1.1)

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Preferred Term	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
体重減少	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.1)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eIV = extended intravenous; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks
The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.
≤ 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 day 1/day 8 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.
Coded using MedDRA version 26.1.
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.
Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.
[a] Indicates that cytokine release syndrome/adverse events retain their originally assigned Lee et al, 2014/CTCAE version 4.0 grade.
Source: ISS Table 14-6.2.9

治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象

単剤療法全体で1%以上に認められた治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象を表 14に示す。

単剤療法全体

治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象は172例（37.6%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象（3%以上）は、疲労（4.4%）、リンパ球数減少及びリンパ球減少症（各4.2%）、サイトカイン放出症候群（3.5%）、並びに好中球減少症（3.3%）であった。

10 mg群

治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象は50例（31.3%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象（3%以上）は、リンパ球減少症（6.3%）、リンパ球数減少（4.4%）及び疲労（3.1%）であった。

100 mg群

治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象は65例（39.9%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象（3%以上）は、サイトカイン放出症候群（6.1%）、好中球減少症及び好中球数減少（各4.9%）、疲労及び白血球数減少（各4.3%）、並びにリンパ球数減少及びリンパ球減少症（各3.1%）であった。

表 14　単剤療法全体で1%以上に認められた治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Preferred Term	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Number of subjects reporting grade 3 or higher treatment-related treatment-emergent adverse events	8 (22.9)	3 (37.5)	19 (59.4)	9 (47.4)	50 (31.3)	65 (39.9)	18 (45.0)	172 (37.6)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	2 (10.5)	5 (3.1)	7 (4.3)	3 (7.5)	20 (4.4)
リンパ球数減少	1 (2.9)	1 (12.5)	3 (9.4)	0 (0.0)	7 (4.4)	5 (3.1)	2 (5.0)	19 (4.2)
リンパ球減少症[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.5)	0 (0.0)	10 (6.3)	5 (3.1)	0 (0.0)	19 (4.2)
サイトカイン放出症候群	1 (2.9)	1 (12.5)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	10 (6.1)	1 (2.5)	16 (3.5)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (3.1)	1 (5.3)	4 (2.5)	8 (4.9)	0 (0.0)	15 (3.3)
無力症[a]	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	4 (2.5)	4 (2.5)	0 (0.0)	11 (2.4)
貧血	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	4 (2.5)	3 (1.8)	1 (2.5)	10 (2.2)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	8 (4.9)	0 (0.0)	10 (2.2)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	7 (4.3)	1 (2.5)	10 (2.2)
低ナトリウム血症[a]	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	3 (7.5)	9 (2.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (2.5)	8 (1.8)
錯乱状態	1 (2.9)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (2.5)	7 (1.5)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (2.5)	6 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (2.5)	5 (1.1)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (1.3)	2 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.1)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eIV = extended intravenous; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks

≤ 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 day 1/day 8 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.

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

Coded using MedDRA version 26.1.

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 treatment-related.
Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.
[a] Indicates that cytokine release syndrome/adverse events retain their originally assigned Lee et al, 2014/CTCAE version 4.0 grade.
Source: ISS Table 14-6.2.11

2.1.2.2 併用療法安全性解析対象集団

併用療法安全性解析対象集団でのGrade 3以上の有害事象をISS Table 14-6.2.10に示した。

323試験（Part C）

全体でGrade 3以上の有害事象は3例（37.5%）に認められた。2例以上に認められたGrade 3以上の有害事象はなかった。

469試験

全体でGrade 3以上の有害事象は14例（60.9%）に認められた。多く認められた事象（10%以上）は、リンパ球減少症及び好中球減少症（各17.4%）、並びに血小板減少症及び好中球数減少（各13.0%）であった。

439試験

全体でGrade 3以上の有害事象は14例（60.9%）に認められた。多く認められた事象（5%以上）は、貧血及び脳症（各13.0%）、並びに血小板減少症、高血圧及び肺炎（各8.7%）であった。

治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象

併用療法安全性解析対象集団での治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象をISS Table 14-6.2.12に示した。

323試験（Part C）

治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象は認められなかった。

469試験

治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象は全体で13例（56.5%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象（10%以上）は、リンパ球減少症及び好中球減少症（各17.4%）、並びに好中球数減少及び血小板減少症（各13.0%）であった。

439試験

全体で治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象は9例（39.1%）に認められ、発現割合はいずれも10%未満であった。

2.1.3 死亡

2.1.3.1 単剤療法安全性解析対象集団

本項では、疾患進行に関連しない死亡に至った有害事象について解析した（1.1.1.4項）。疾患進行に関連する事象を除外した死亡に至った有害事象を表 15に示し、疾患進行に関連する事象を含むすべての死亡に至った有害事象をISS Table 14-6.3.501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。タルラタマブの臨床開発プログラムに含まれるすべての単剤療法試験及び併用療法試験で認められた死亡例の一覧をISS Listing 16-2.1.401に示した。

単剤療法全体

死亡に至った有害事象は19例（4.2%）に認められた。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。

10 mg群

死亡に至った有害事象は5例（3.1%）に認められ、いずれも1例での発現であった。

100 mg群

死亡に至った有害事象は6例（3.7%）に認められた。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。心肺停止により死亡に至った2例の詳細を以下に示す。

- 1例目（491試験）は、Cycle 1のDay 15にタルラタマブ100 mgの投与を受け、その1週間後に高度の腹痛を認め救急治療室に搬送された。臨床検査の結果、ALTが174 U/L、ASTが253 U/L、ビリルビンが129 U/L、クレアチニンキナーゼが1224 U/L、乳酸脱水素酵素が2500 U/L超であった。その後、被験者は心肺停止により死亡した。被験者の既往歴には、動脈性高血圧、慢性閉塞性肺疾患及び低ナトリウム血症があった。治験担当医師によって本事象は治験薬と関連なしと判断された。
- 2例目（491試験）は、Cycle 1のDay 15にタルラタマブ100 mgの投与を受け、その1週間後に咳嗽、喀血、頻脈及び低酸素症のため救急治療室に搬送された。被験者は酸素2L/分、エソメプラゾール80 mg及びイブプロフェン400 mgなどの治療を受けたが容体は悪化し、翌日心肺停止となり死亡した。治験担当医師によって本事象は疾患進行と関連ありと判断された。

治験薬と関連のある死亡に至った有害事象

単剤療法全体

治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は単剤療法全体で2例（0.4%）に認められ、そのうち1例（0.6%）は10 mg群の被験者であった。100 mg群では認められなかった（ISS Table 14-6.2.15）。上記の2例に認められた死亡に至った有害事象は、いずれも呼吸不全であった。呼吸不全のために死亡に至った2例の詳細を以下に示す。

- 1例目は491試験でタルラタマブ10 mg単剤療法を受けた被験者であり、Cycle 1 Day 1（タルラタマブ1 mg投与後）にGrade 3のサイトカイン放出症候群が発現し、同時に肺臓炎と診断された。本被験者ではCycle 1 Day 1の治験薬投与から2～3日後に呼吸機能が顕著に低下し、高流量酸素投与が必要となった。集中治療専門医及びオンコールのがん専門医による評価に加え、予後を伝えた後の被験者とその家族の意見を踏まえ、これ以上の治療は行わないこととした。被験者は積極的な治療の中止から6日後に呼吸不全のために死亡した。サイトカイン放出症候群及び肺臓炎は死亡時まで消失しなかった。被験者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、並びに喫煙歴などの重要な交絡因子があった。

- 2例目は323試験でタルラタマブ0.3 mg単剤療法を受けた被験者であり、Cycle 1 Day 1とDay 15に治験薬投与を受けた同日中に、サイトカイン放出症候群が1エピソードずつ発現した。サイトカイン放出症候群が持続している間に、さらに昇圧剤と低流量酸素投与を必要とする低酸素症及び低血圧が発現した。サイトカイン放出症候群のいずれのエピソードも適切に管理され、その後消失した。被験者には、これらの事象とは別にCycle 1 Day 17に低酸素症が発現した。翌日のコンピュータ断層撮影の結果、肺転移病巣の増大が認められた。酸素状態は悪化し続け、より多くの酸素投与を必要とし、最終的に呼吸不全のために死亡した。被験者には、喫煙歴及びベースライン時に進展型がんの既往などの重要な交絡因子があった。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。

表 15　死亡に至った有害事象（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Preferred Term	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent fatal adverse events	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	5 (3.1)	6 (3.7)	6 (15.0)	19 (4.2)
誤嚥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)
心肺停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
前立腺神経内分泌癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	2 (0.4)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
呼吸不全	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
コロナウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
中枢神経系転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.2)
遠隔転移を伴う膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)[a]	1 (0.2)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.2)
遠隔転移を伴う前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.2)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

eIV = extended intravenous; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks

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

≤ 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 day 1/day 8 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.

Coded using MedDRA version 26.1.

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

[a] The treatment-emergent fatal event of pancreatic carcinoma metastatic was recorded incorrectly for this subject.　This subject had neuroendocrine carcinoma of prostate.

Source: ISS Table 14-6.2.13

2.1.3.2 併用療法安全性解析対象集団

本項では、疾患進行に関連しない死亡について解析した（1.1.1.4項）。疾患進行に関連する事象を除外した死亡に至った有害事象をISS Table 14-6.2.14に示し、疾患進行に関連する事象を含むすべての死亡に至った有害事象をISS Table 14-6.3.502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。タルラタマブの臨床開発プログラムに含まれるすべての単剤療法試験及び併用療法試験で認められた死亡例の一覧をISS Listing 16-2.1.401に示した。

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

死亡に至った有害事象が1例（4.3%）に認められ、突然死であった。突然死は治験薬と関連なしと判断された（ISS Table 14-6.2.16）。原因不明の理由で突然死した本被験者は、首の血管系及び鎖骨下静脈に近接した心膜への浸潤疑いのある進展型がんを有していた。本被験者はPart 1のCohort 1に組み入れられ、Cycle1 Day 8のタルラタマブ10 mg投与後に心房細動が発現し、抗凝固薬の投与が開始された。Cycle 1 Day 10に容体が安定して退院したが、Day 11に死亡した状態で発見された。原因は不明で、口腔出血が認められたのみだった。治験担当医師により、この突然死は疾患進行を伴う進行SCLCに関連する急性事象である可能性が最も高いと判断された。疾患進行に伴う症状として、心膜及び血管への浸潤がん並びに直近の抗凝固薬投与に関連する大量出血があった。これらの所見より、タルラタマブ又はAMG 404との関連はないと判断された。

2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.1.4.1 単剤療法安全性解析対象集団

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 16に示す。

単剤療法全体

重篤な有害事象は271例（59.3%）に認められた。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

重篤な有害事象は87例（54.4%）に認められた。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（23.1%）、発熱（4.4%）及び肺炎（3.1%）であった。

100 mg群

重篤な有害事象は103例（63.2%）に認められた。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（34.4%）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（6.1%）、発熱（4.9%）、低ナトリウム血症（4.3%）、肺炎及び脳症（各3.7%）、並びにCOVID-19（3.1%）であった。

表 16　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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Preferred Term	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent serious adverse events	19 (54.3)	5 (62.5)	20 (62.5)	11 (57.9)	87 (54.4)	103 (63.2)	26 (65.0)	271 (59.3)
サイトカイン放出症候群	4 (11.4)	0 (0.0)	9 (28.1)	8 (42.1)	37 (23.1)	56 (34.4)	8 (20.0)	122 (26.7)
発熱	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (3.1)	2 (10.5)	7 (4.4)	8 (4.9)	0 (0.0)	19 (4.2)
肺炎	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	5 (3.1)	6 (3.7)	1 (2.5)	18 (3.9)
低ナトリウム血症	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	4 (2.5)	7 (4.3)	1 (2.5)	15 (3.3)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	10 (6.1)	0 (0.0)	14 (3.1)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (10.5)	3 (1.9)	2 (1.2)	4 (10.0)	12 (2.6)
錯乱状態	1 (2.9)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	1 (2.5)	7 (1.5)
呼吸困難	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	6 (1.3)
COVID-19	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	5 (3.1)	0 (0.0)	6 (1.3)
脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.7)	0 (0.0)	6 (1.3)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	2 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.8)	0 (0.0)	5 (1.1)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (2.5)	5 (1.1)
上大静脈症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	2 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.1)

eIV = extended intravenous; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks

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

≤ 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 day 1/day 8 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.

Coded using MedDRA version 26.1.

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

Source: ISS Table 14-6.2.5

治験薬と関連のある重篤な有害事象

単剤療法全体で認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象をISS Table 14-6.2.7に示した。

単剤療法全体

治験薬と関連のある重篤な有害事象は189例（41.4%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象（2%以上）は、サイトカイン放出症候群（26.7%）、発熱（3.5%）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

治験薬と関連のある重篤な有害事象は52例（32.5%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象（2%以上）は、サイトカイン放出症候群（23.1%）、発熱（3.1%）及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（2.5%）であった。

100 mg群

治験薬と関連のある重篤な有害事象は81例（49.7%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象（2%以上）は、サイトカイン放出症候群（34.4%）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（6.1%）、発熱（4.3%）及び脳症（3.7%）であった。

2.1.4.2　併用療法安全性解析対象集団

併用療法安全性解析対象集団で認められた重篤な有害事象をISS Table 14-6.2.6に示した。

323試験（Part C）

重篤な有害事象は全体で4例（50.0%）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は認められなかった。

469試験

重篤な有害事象は全体で9例（39.1%）に認められた。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［6例（26.1%）］のみであった。

439試験

重篤な有害事象は全体で12例（52.2%）に認められた。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［5例（21.7%）］、並びに悪心及び脳症［各2例（8.7%）］であった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象

併用療法安全性解析対象集団での治験薬と関連のある重篤な有害事象をISS Table 14-6.2.8に示した。

323試験（Part C）

治験薬と関連のある重篤な有害事象は1例（12.5%）に認められ、振戦であった。

469試験

治験薬と関連のある重篤な有害事象は全体で8例（34.8%）に認められた。内訳は、サイトカイン放出症候群［6例（26.1%）］、並びに免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群及び発熱［各1例（4.3%）］であった。

439試験

治験薬と関連のある重篤な有害事象は全体で8例（34.8%）に認められた。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［5例（21.7%）］及び脳症［2例（8.7%）］であった。

2.1.5　その他の重要な有害事象

2.1.5.1　タルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象

2.1.5.1.1　単剤療法安全性解析対象集団

単剤療法安全性解析対象集団でタルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象をISS Table 14-6.2.17に示した。

単剤療法全体

タルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象は157例（34.4%）に認められた。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。

10 mg群

タルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象は49例（30.6%）に認められた。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、COVID-19、サイトカイン放出症候群及び疲労（各3.8%）であった。

100 mg群

タルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象は71例（43.6%）に認められた。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（9.2%）、COVID-19（6.1%）、好中球減少症（5.5%）、発熱（3.7%）、肺炎（3.1%）及び好中球数減少（2.5%）であった。

治験薬と関連のあるタルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象

単剤療法安全性解析対象集団での治験薬と関連のあるタルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象をISS Table 14-6.2.19に示した。

単剤療法全体

治験薬と関連のあるタルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象は92例（20.1%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のある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%）、好中球減少症（2.2%）及び疲労（2.0%）であった。

10 mg群

治験薬と関連のあるタルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象は24例（15.0%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のある減量又は投与中断に至った有害事象（1%以上）は、サイトカイン放出症候群（3.8%）、疲労（3.1%）、食欲減退（1.9%）及び無力症（1.3%）であった。

100 mg群

治験薬と関連のあるタルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象は46例（28.2%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のある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（9.2%）、好中球減少症（4.3%）、並びに好中球数減少及び発熱（各2.5%）であった。

2.1.5.1.2 併用療法安全性解析対象集団

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をISS Table 14-6.2.18に示した。

323試験（Part C）

タルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象は3例（37.5%）に認められた。内訳は、慢性閉塞性肺疾患、筋骨格系胸痛及び斑状丘疹状皮疹が各1例（12.5%）であった。

469試験

タルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象は全体で4例（17.4%）に認められた。内訳は、好中球数減少が2例（8.7%）、並びにCOVID-19、好中球減少症及び血小板減少症が各1例（4.3%）であった。

439試験

タルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象は全体で3例（13.0%）に認められた。内訳は、失語症、サイトカイン放出症候群及びライノウイルス感染が各1例（4.3%）であった。

治験薬と関連のあるタルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象

併用療法安全性解析対象集団での治験薬と関連のあるタルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象をISS Table 14-6.2.20に示した。

323試験（Part C）

治験薬と関連のあるタルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象は1例（12.5%）に認められ、斑状丘疹状皮疹であった。

469試験

治験薬と関連のあるタルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象は全体で3例（13.0%）に認められた。内訳は、好中球数減少が2例（8.7%）、並びに好中球減少症及び血小板減少症が各1例（4.3%）であった。

439試験

治験薬と関連のあるタルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象は全体で2例（8.7%）に認められた。内訳は、失語症及びサイトカイン放出症候群が各1例（4.3%）であった。

2.1.5.2 タルラタマブの投与中止に至った有害事象

2.1.5.2.1 単剤療法安全性解析対象集団

単剤療法全体で2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を表 17に示す。

単剤療法全体

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。2例以上に認められた有害事象は、サイトカイン放出症候群及び肺炎［各3例（0.7%）］、並びにCOVID-19肺炎、嚥下障害、脳症、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群及び好中球数減少［各2例（0.4%）］であった。

10 mg群

タルラタマブの投与中止に至った有害事象は11例（6.9%）に認められ、サイトカイン放出症候群及びCOVID-19肺炎［各1例（各0.6%）］などが含まれた。2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なかった。

100 mg群

タルラタマブの投与中止に至った有害事象は13例（8.0%）に認められた。2例以上に認められた有害事象は、嚥下障害、脳症、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群及び好中球数減少［各2例（1.2%）］であった。

治験薬と関連のある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

治験薬と関連のあるタルラタマブの投与中止に至った有害事象は20例（4.4%）に認められた。2例以上に認められた有害事象は、サイトカイン放出症候群［3例（0.7%）］、並びに脳症、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群及び好中球数減少［各2例（0.4%）］であった（ISS Table 14-6.2.23）。

10 mg群

治験薬と関連のあるタルラタマブの投与中止に至った有害事象は5例（3.1%）に認められ、いずれの有害事象も各1例の報告であった。

100 mg群

治験薬と関連のあるタルラタマブの投与中止に至った有害事象は10例（6.1%）に認められた。2例以上に認められた有害事象は、脳症、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群及び好中球数減少［各2例（1.2%）］であった。

表 17　単剤療法全体で2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（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Preferred Term	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events leading to discontinuation of tarlatamab	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	11 (6.9)	13 (8.0)	5 (12.5)	32 (7.0)
サイトカイン放出症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.7)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (2.5)	3 (0.7)
COVID-19肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.4)

eIV = extended intravenous; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks

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

≤ 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 day 1/day 8 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.

Coded using MedDRA version 26.1.

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

Source: ISS Table 14-6.2.21

2.1.5.2.2 併用療法安全性解析対象集団

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をISS Table 14-6.2.22に、治験薬と関連のあるタルラタマブの投与中止に至った有害事象をISS Table 14-6.2.24に示した。

323試験（Part C）

タルラタマブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。

469試験

タルラタマブの投与中止に至った有害事象は全体で1例（4.3%）に認められ、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群であった。本事象は治験薬と関連ありと判断された。

439試験

タルラタマブの投与中止に至った有害事象は全体で6例（26.1%）に認められ、そのうち5例（21.7%）に認められた事象は治験薬と関連ありと判断された。タルラタマブの投与中止に至った有害事象のうち、2例以上に認められた事象は脳症［2例（8.7%）］のみであった。

2.1.5.3 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、CRS、好中球減少症、ICANS及び関連する神経学的事象、並びに神経関連事象であった。また、包括的なシグナル評価の結果、過敏症が潜在的リスクに分類され、注目すべき有害事象に指定された（1.1.1.4項）。現時点で注目すべき有害事象としての過敏症に関するデータは得られていない。

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ISS Table 14-6.1.7に示した。また、注目すべき有害事象及び治験薬と関連のある注目すべき有害事象については、すべての有害事象をそれぞれISS Table 14-6.2.65及びISS Table 14-6.2.77に、CTCAE Grade 3以上の有害事象をそれぞれISS Table 14-6.2.69及びISS Table 14-6.2.81に、重篤な有害事象をそれぞれISS Table 14-6.2.67及びISS Table 14-6.2.79に、死亡に至った有害事象をそれぞれISS Table 14-6.2.71及びISS Table 14-6.2.83に、タルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象をそれぞれISS Table 14-6.2.73及びISS Table 14-6.2.85に、タルラタマブの投与中止に至った有害事象をそれぞれISS Table 14-6.2.75及びISS Table 14-6.2.87に示した。さらに、単剤療法安全性解析対象集団でのタルラタマブの初回投与から発現までの期間、直近の投与から発現までの期間、及び消失までの期間をそれぞれISS Table 14-6.7.1、ISS Table 14-6.7.3及びISS Table 14-6.7.5に示した。

併用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ISS Table 14-6.1.8に示した。注目すべき有害事象及び治験薬と関連のある注目すべき有害事象については、すべての有害事象をそれぞれISS Table 14-6.2.66及びISS Table 14-6.2.78に、CTCAE Grade 3以上の有害事象をそれぞれISS Table 14-6.2.70及びISS Table 14-6.2.82に、重篤な有害事象をそれぞれISS Table 14-6.2.68及びISS Table 14-6.2.80に、死亡に至った有害事象をそれぞれISS Table 14-6.2.72及びISS Table 14-6.2.84に、タルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象をそれぞれISS Table 14-6.2.74及び

ISS Table 14-6.2.86に、タルラタマブの投与中止に至った有害事象をそれぞれISS Table 14-6.2.76及びISS Table 14-6.2.88に示した。さらに、併用療法安全性解析対象集団での初回投与から発現までの期間、直近の投与から発現までの期間、及び消失までの期間をそれぞれISS Table 14-6.7.2、ISS Table 14-6.7.4及びISS Table 14-6.7.6に示した。

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CRSの詳細を2.1.5.3.1項、好中球減少症の詳細を2.1.5.3.4項、ICANS及び関連する神経学的事象の詳細を2.1.5.3.2項、並びに神経関連事象の詳細を2.1.5.3.3項に示した。注目すべき有害事象の検索方法は、事前に規定した注目すべき有害事象に関するアムジェン社のMedDRA検索方法（ISS）に示した。

2.1.5.3.1 サイトカイン放出症候群

2.1.5.3.1.1 単剤療法安全性解析対象集団

単剤療法安全性解析対象集団でのCRSの要約を表 18に、単剤療法全体の1%以上に認められたCRSの基本語別の有害事象を表 19に示す。

CRSの重症度は、491試験及び469試験ではASTCTの判定基準（Lee et al, 2019）に基づき判定した。323試験、040試験及び439試験では、該当する場合、Leeの重症度判定基準（Lee et al, 2014）に基づく判定からASTCTの判定基準に基づく判定に変換した（ISS, Clinical Events Classification Charters）。

100 mg群では、10 mg群と比較して重篤なCRS及びGrade 3以上のCRSの発現割合が高かった。その他のカテゴリーではCRSの発現状況は両群間でおおむね同様であった。

単剤療法全体

CRS（AMQ広域）は457例中444例（97.2%）に認められ、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。

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例に、継続中の事象が6例に認められた（ISS Table 14-6.7.5）。報告された事象の内訳はサイトカイン放出症候群のみであった。Grade 2以上の事象は108例（23.6%）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104例に、継続中の事象が5例に認められた（なお、1例は消失及び継続中の両方に集計されている）（ISS Table 14-6.1.7、ISS Table 14-6.7.5）。Grade 3以上は16例（3.5%）に認められ、消失が確認された事象が13例に、継続中の事象が3例に認められた。Grade 4は10 mg群の1例（0.2%）に認められた。死亡に至った事象は認められなかった。

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（Q1, Q3）は、全Gradeで19.8時間（9.0, 175.6）、Grade 2以上で29.0時間（10.0, 191.1）及びGrade 3以上で56.1時間（16.3, 198.0）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（Q1, Q3）は、全Gradeで12.6時間（7.7, 24.1）、Grade 2以上で15.4時間（7.8, 31.2）及びGrade 3以上で32.0時間（13.1, 56.1）であった（ISS Table 14-6.7.3）。

データカットオフ時点での事象の消失までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで3.0日（2.0, 5.0）、Grade 2以上で4.0日（2.0, 6.0）及びGrade 3以上で4.0日（3.0, 5.0）であった。Kaplan-Meier法

で推定した事象の消失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、付録 図 1）。

10 mg群

CRS（AMQ広域）は160例中155例（96.9%）に認められ、多く認められた事象（20%以上）はサイトカイン放出症候群（53.8%）、発熱（38.8%）、疲労（28.1%）及び無力症（23.8%）であった。CRS（AMQ狭域）は86例（53.8%）に認められ、重症度はGrade 2以上が34例（21.3%）、Grade 3以上が2例（1.3%）であった（ISS Table 14-6.1.7）。Grade 4のCRSは1例（0.6%）に認められた（本事象の叙述を以下に示す）。重篤な事象は37例（23.1%）に認められた。また、1例（0.6%）がタルラタマブの投与中止に至った。死亡に至った事象は認められなかった。

- Grade 4のCRS：本被験者は、タルラタマブの初回投与後に発熱、頻脈及び戦慄を伴うGrade 1のCRSを呈した。被験者は錯乱状態となり、両肺の捻髪音、足部浮腫及び尿量低下が認められた。ヒドロコルチゾン及び生理食塩水が投与された。翌日、低血糖、無尿及び凝固プロファイル異常が認められ、CRSの重症度はGrade 2に悪化した。トシリズマブ、デキサメタゾン、tazocin、生理食塩水、ミダゾラム、モルヒネ、レボメプロマジン及びグリコピロニウムが投与されたが、効果は認められなかった。発症から3日目にCRSの重症度はGrade 4に悪化し、輸液の静脈内投与が行われた。その夜、被験者はSCLCの増悪により死亡した。治験担当医師は、Grade 4のCRSは治験薬と関連があるかもしれないと評価し、死因は基礎疾患による負担と生理的予備能の低下であると報告した。

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（Q1, Q3）は、全Gradeで13.5時間（8.7, 35.0）及びGrade 2以上で15.7時間（9.3, 46.5）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（Q1, Q3）は、全Gradeで14.6時間（9.0, 26.5）及びGrade 2以上で15.1時間（9.3, 25.3）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（Q1, Q3）は4.0日（2.0, 5.0）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31例に、継続中の事象が3例に認められた。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は4.0日（2.0, 5.0）であった（ISS Table 14-6.7.5、付録 図 1）。

100 mg群

CRS（AMQ広域）は163例中160（98.2%）に認められ、多く認められた事象（20%以上）はサイトカイン放出症候群（64.4%）、発熱（42.9%）、疲労（28.8%）、悪心（23.3%）及び無力症（21.5%）であった。CRS（AMQ狭域）は105例（64.4%）に認められ、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 14-6.1.7）。重症度はGrade 2以上が45例（27.6%）、Grade 3以上が10例（6.1%）であった。死亡に至った事象は認められなかった。重篤な事象は56例（34.4%）に、タルラタマブの投与中止に至った事象は1例（0.6%）に認められた。

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（Q1, Q3）は、全Gradeで55.2時間（11.2, 183.6）及びGrade 2以上で174.7時間（10.2, 212.2）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（Q1, Q3）は、全Gradeで

11.1時間（6.8, 23.1）及びGrade 2以上で14.1時間（6.9, 35.0）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（Q1, Q3）は4.0日（3.0, 6.0）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44例に、継続中の事象が2例に認められた（なお、1例は消失及び継続中の両方に集計されている）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上のCRSが消失するまでの期間の中央値（95% CI）は4.0日（3.0, 5.0）であった（ISS Table 14-6.7.5、付録 図 1）。

491試験

本試験でタルラタマブ単剤療法を受けた被験者全体（220例）、10 mg群（133例）及び100 mg群（87例）でのCRS（AMQ狭域）の発現割合は、Cycle 1 Day 1でそれぞれ35.9%（79例）、40.6%（54例）及び28.7%（25例）、Cycle 1 Day 8でそれぞれ37.3%（82例）、29.3%（39例）及び49.4%（43例）、Cycle 1 Day 15でそれぞれ7.3%（16例）、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た［491試験CSR（モジュール 5.3.5.2-2）Table 14-6.7.401］。

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、ステロイド投与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）。トシリズマブの投与は10 mg群では7例（5.3%）、100 mg群では10例（11.5%）で報告され、必須の予防投与以外のデキサメタゾンの投与は10 mg群では15例（11.3%）、100 mg群では15例（17.2%）で報告された（491試験CSR Table 14-8.11.401）。

Cycle 1 Day 1（1 mgの投与後）では、タルラタマブ単剤療法を受けた31例（14.1%）にGrade 2以上のCRSが発現し（491試験CSR Table 14-6.13.402）、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が昇圧剤の使用はなかった。10 mg群の1例はCycle 1 Day 1にGrade 3のCRSを発症し、ほぼ同時に肺臓炎と診断され、高流量酸素療法が必要となった。6日後、積極的治療が中止された後に被験者は呼吸不全のため死亡した（2.1.3.1項）。死亡時のCRS及び肺臓炎の転帰は未回復と報告された。本被験者には、ベースライン時の酸素投与（労作時、1日最大3時間）及び肺予備能の低下を伴う慢性閉塞性肺疾患の既往歴、放射線肺臓炎の既往歴、喫煙歴及び肺塞栓症を含む重要な交絡因子があった。

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する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（AMQ狭域）の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は25.9時間（10.0, 200.0）であった（491試験CSR Table 14-6.10.2）。Cycle 1 Day 1にGrade 2で発現し、その後Grade 3に悪化したCRSは1例に報告され、Grade 2からGrade 3に悪化するまでの期間は62.1時間であった。

Cycle 1 Day 8では、10 mg群の4例（3.0%）にGrade 2以上の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投与を必要とした（491試験CSR Table 14-6.13.402）。Grade 3以上のCRSは報告されなかった（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）。10 mg群の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の投与からGrade 1のCRSが発現するまでの期間の中央値は24.4時間であり、Grade 2に悪化したCRSが1例に認められ、Grade 1の発現から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）。

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）。

タルラタマブの安全性プロファイルから、重症度の重いCRSの発現は稀であり、大部分は保存的治療が可能な重症度の軽い事象であることが示された。CRSの悪化がみられる場合、Grade 1からGrade 2、さらにGrade 3に至るまでには長時間を要することが多く、治療介入が必要になる場合がある。

表 18　サイトカイン放出症候群の要約（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）

Event of Interest Safety Analysis Set	Adverse Events n (%)	Serious Adverse Events n (%)	Fatal Adverse Events n (%)	Grade ≥ 3 Adverse Events n (%)	Median (Q1, Q3) Time to First Onset of Any Grade Adverse Event From First Dose	Median (Q1, Q3) Time to First Onset of Any Grade Adverse Event From Last Dose After Each Dose	Median (95% CI) Time to Resolution Any Grade (KM) Days
CRS (Broad)							
Study 20200491 and 20160323							
1->10 mg (N = 160)	155 (96.9)	55 (34.4)	1 (0.6)	39 (24.4)	2.0 (1.0, 3.0) days	2.0 (1.0, 4.0) days	6.0 (5.0, 8.0) days
1->100 mg (N = 163)	160 (98.2)	71 (43.6)	3 (1.8)	47 (28.8)	2.0 (1.0, 8.0) days	2.0 (1.0, 4.0) days	8.0 (6.0, 9.0) days
Study 20160323							
≤ 3 mg (N = 35)	32 (91.4)	10 (28.6)	1 (2.9)	9 (25.7)	1.5 (1.0, 8.0) days	2.0 (1.0, 8.0) days	9.0 (4.0, 15.0) days
1->30 mg (N = 8)	7 (87.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2.0 (1.0, 4.0) days	2.0 (1.0, 4.0) days	3.5 (3.0, 11.0) days
eIV Cohorts (N = 32)	32 (100.0)	15 (46.9)	0 (0.0)	14 (43.8)	2.0 (1.0, 2.0) days	2.0 (1.0, 6.0) days	9.0 (6.0, 13.0) days
Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	18 (94.7)	10 (52.6)	0 (0.0)	7 (36.8)	2.0 (1.0, 7.0) days	1.0 (1.0, 5.0) days	4.0 (3.0, 7.0) days
Study 20200040							
1->100[#] mg (N = 40)	40 (100.0)	17 (42.5)	0 (0.0)	12 (30.0)	2.0 (1.0, 7.0) days	1.5 (1.0, 3.5) days	4.0 (3.0, 5.0) days
Overall Studies (N = 457)	444 (97.2)	180 (39.4)	5 (1.1)	129 (28.2)	2.0 (1.0, 4.0) days	2.0 (1.0, 4.0) days	7.0 (6.0, 7.0) days
CRS (Narrow)							
Study 20200491 and 20160323							
1->10 mg (N = 160)	86 (53.8)	37 (23.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	13.5 (8.7, 35.0) hours	14.6 (9.0, 26.5) hours	3.0 (3.0, 4.0) days
1->100 mg (N = 163)	105 (64.4)	56 (34.4)	0 (0.0)	10 (6.1)	55.2 (11.2, 183.6) hours	11.1 (6.8, 23.1) hours	4.0 (3.0, 4.0) days
Study 20160323							
≤ 3 mg (N = 35)	12 (34.3)	4 (11.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	8.3 (6.8, 13.1) hours	8.1 (7.4, 13.5) hours	3.0 (2.0, 4.0) days
1->30 mg (N = 8)	4 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	22.7 (12.2, 107.7) hours	14.5 (12.6, 17.2) hours	3.0 (1.0, NE) days
eIV Cohorts (N = 32)	24 (75.0)	9 (28.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	14.3 (8.6, 25.4) hours	13.9 (8.6, 25.4) hours	4.0 (2.0, 5.0) days
Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	13 (68.4)	8 (42.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	23.1 (6.6, 171.8) hours	11.4 (6.3, 23.8) hours	4.0 (3.0, 5.0) days
Study 20200040							
1->100[#] mg (N = 40)	26 (65.0)	8 (20.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	169.3 (29.6, 175.7) hours	7.7 (4.7, 21.2) hours	3.0 (3.0, 4.0) days
Overall Studies (N = 457)	270 (59.1)	122 (26.7)	0 (0.0)	16 (3.5)	19.8 (9.0, 175.6) hours	12.6 (7.7, 24.1) hours	4.0 (3.0, 4.0) days

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CI = confidence interval; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eIV = extended intravenous; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; KM = Kaplan Meier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; NE = not evaluable; Q3W = every 3 weeks

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

≤ 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 day 1/day 8 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.
Coded using MedDRA version 26.1.

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.
Source: ISS Table 14-6.1.7, Table 14-6.7.1, Table 14-6.7.3, Table 14-6.7.5

表 19　単剤療法全体の1%以上に認められたサイトカイン放出症候群の基本語別の有害事象（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Event of Interest Preferred Term	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events of interest	32 (91.4)	7 (87.5)	32 (100.0)	18 (94.7)	156 (97.5)	161 (98.8)	40 (100.0)	446 (97.6)
Cytokine Release Syndrome (Broad)	32 (91.4)	7 (87.5)	32 (100.0)	18 (94.7)	155 (96.9)	160 (98.2)	40 (100.0)	444 (97.2)
サイトカイン放出症候群	12 (34.3)	4 (50.0)	24 (75.0)	13 (68.4)	86 (53.8)	105 (64.4)	26 (65.0)	270 (59.1)
発熱	8 (22.9)	3 (37.5)	14 (43.8)	9 (47.4)	62 (38.8)	70 (42.9)	22 (55.0)	188 (41.1)
疲労	6 (17.1)	2 (25.0)	11 (34.4)	8 (42.1)	45 (28.1)	47 (28.8)	17 (42.5)	136 (29.8)
悪心	8 (22.9)	2 (25.0)	13 (40.6)	7 (36.8)	31 (19.4)	38 (23.3)	13 (32.5)	112 (24.5)
無力症	5 (14.3)	2 (25.0)	9 (28.1)	3 (15.8)	38 (23.8)	35 (21.5)	3 (7.5)	95 (20.8)
頭痛	6 (17.1)	1 (12.5)	9 (28.1)	2 (10.5)	19 (11.9)	30 (18.4)	10 (25.0)	77 (16.8)
呼吸困難	6 (17.1)	1 (12.5)	7 (21.9)	4 (21.1)	27 (16.9)	26 (16.0)	1 (2.5)	72 (15.8)
嘔吐	3 (8.6)	0 (0.0)	7 (21.9)	2 (10.5)	18 (11.3)	19 (11.7)	12 (30.0)	61 (13.3)
咳嗽	4 (11.4)	1 (12.5)	4 (12.5)	3 (15.8)	22 (13.8)	20 (12.3)	1 (2.5)	55 (12.0)
そう痒症	3 (8.6)	0 (0.0)	6 (18.8)	4 (21.1)	17 (10.6)	22 (13.5)	3 (7.5)	55 (12.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	1 (12.5)	5 (15.6)	1 (5.3)	17 (10.6)	17 (10.4)	5 (12.5)	48 (10.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	0 (0.0)	7 (21.9)	1 (5.3)	17 (10.6)	16 (9.8)	3 (7.5)	46 (10.1)
関節痛	1 (2.9)	1 (12.5)	6 (18.8)	2 (10.5)	12 (7.5)	20 (12.3)	3 (7.5)	45 (9.8)
低血圧	2 (5.7)	1 (12.5)	5 (15.6)	4 (21.1)	10 (6.3)	19 (11.7)	3 (7.5)	44 (9.6)
悪寒	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	10 (6.3)	16 (9.8)	8 (20.0)	38 (8.3)
高血圧	3 (8.6)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (10.5)	11 (6.9)	13 (8.0)	2 (5.0)	33 (7.2)
浮動性めまい	4 (11.4)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (15.8)	8 (5.0)	13 (8.0)	3 (7.5)	32 (7.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	10 (6.3)	11 (6.7)	4 (10.0)	27 (5.9)
末梢性浮腫	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	8 (5.0)	11 (6.7)	3 (7.5)	27 (5.9)
発疹	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	10 (6.3)	13 (8.0)	1 (2.5)	27 (5.9)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.5)	2 (10.5)	2 (1.3)	10 (6.1)	5 (12.5)	23 (5.0)
洞性頻脈	2 (5.7)	1 (12.5)	1 (3.1)	1 (5.3)	4 (2.5)	8 (4.9)	4 (10.0)	21 (4.6)
腫瘍疼痛	1 (2.9)	1 (12.5)	2 (6.3)	1 (5.3)	2 (1.3)	7 (4.3)	5 (12.5)	19 (4.2)
低酸素症	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	5 (3.1)	6 (3.7)	3 (7.5)	16 (3.5)

Event of Interest Preferred Term	Study 20160323 ≤ 3 mg (N = 35) n (%)	Study 20160323 1->30 mg (N = 8) n (%)	Study 20160323 eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Study 20160323 Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->10 mg (N = 160) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->100 mg (N = 163) n (%)	Study 20200040 1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Studies Overall Subjects (N = 457) n (%)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	8 (4.9)	3 (7.5)	14 (3.1)
急性腎障害	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	4 (2.5)	4 (2.5)	3 (7.5)	13 (2.8)
心房細動	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	4 (2.5)	4 (2.5)	2 (5.0)	13 (2.8)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.1)	6 (3.7)	2 (5.0)	13 (2.8)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	6 (3.7)	1 (2.5)	11 (2.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.3)	0 (0.0)	8 (1.8)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (1.8)	2 (5.0)	6 (1.3)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (5.3)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	6 (1.3)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (2.5)	5 (1.1)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	1 (2.5)	5 (1.1)
限局性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (2.5)	5 (1.1)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (5.0)	5 (1.1)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	2 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	2 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
Cytokine Release Syndrome (Narrow)	12 (34.3)	4 (50.0)	24 (75.0)	13 (68.4)	86 (53.8)	105 (64.4)	26 (65.0)	270 (59.1)
サイトカイン放出症候群	12 (34.3)	4 (50.0)	24 (75.0)	13 (68.4)	86 (53.8)	105 (64.4)	26 (65.0)	270 (59.1)

eIV = extended intravenous; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks

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

≤ 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 day 1/day 8 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.

Coded using MedDRA version 26.1.

Source: ISS Table 14-6.2.65

2.1.5.3.1.2　併用療法安全性解析対象集団

323試験（Part C）

CRS（AMQ広域）は8例中7例（87.5%）に認められ、多く認められた事象（25%以上）は疲労（75.0%）、悪心及び嘔吐（各37.5%）、並びに発熱、頭痛、浮動性めまい、筋肉痛及び呼吸困難（各25.0%）であった（ISS Table 14-6.1.8、Table 14-6.2.66）。

CRS（AMQ狭域）は1例（12.5%）に認められ、治験薬と関連ありと判断された。本事象はGrade 2かつ非重篤であり、タルラタマブの投与中止には至らなかった（ISS Table 14-6.1.8）。

469試験

CRS（AMQ広域）は20例（87.0%）に認められ、多く認められた事象（25%以上）はサイトカイン放出症候群（65.2%）及び発熱（26.1%）であった（ISS Table 14-6.1.8、Table 14-6.2.66）。

CRS（AMQ狭域）は15例（65.2%）に認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断された。Grade 2のCRSは3例（13.0%）に認められ、Grade 3以上の事象は認められなかった。重篤なCRS（AMQ狭域）は6例（26.1%）に認められた。タルラタマブの投与中止に至った事象は認められず、CRSによる死亡も認められなかった（ISS Table 14-6.1.8）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで185.0時間（21.2, 198.7）及びGrade 2以上で94.9時間（17.2, 172.5）であった（ISS Table 14-6.7.2）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで20.3時間（16.0, 31.0）及びGrade 2以上で10.0時間（2.8, 17.2）であった（ISS Table 14-6.7.4）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は3.0日（2.0, 4.5）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3例に認められ、継続中の事象が認められた被験者はいなかった。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は3.0日（2.0, NE）であった（ISS Table 14-6.7.6）。

439試験

CRS（AMQ広域）は23例全例（100%）に認められ、多く認められた事象（25%以上）はサイトカイン放出症候群（56.5%）、疲労（34.8%）及び悪心（26.1%）であった（ISS Table 14-6.1.8、Table 14-6.2.66）。

CRS（AMQ狭域）は13例（56.5%）に認められ、重症度はGrade 2以上が4例（17.4%）、Grade 3以上が1例（4.3%）であった。重篤なCRSは5例（21.7%）に認められた。1例（4.3%）がタルラタマブの投与中止に至った。CRSによる死亡は認められなかった（ISS Table 14-6.1.8）。

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（Q1, Q3）は、全Gradeで22.6時間（3.6, 25.6）及びGrade 2以上で2.5時間（1.5, 3.6）であった（ISS Table 14-6.7.2）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで16.5時間（3.6, 25.6）及びGrade 2以上で2.5時間（1.5, 3.6）であった（ISS Table 14-6.7.4）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は2.0日（1.0, 4.0）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4例に認められ、継続中の事象が認められた被験者はいなかった。Kaplan-

Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は2.0日（1.0, NE）であった（ISS Table 14-6.7.6）。

2.1.5.3.2 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

2.1.5.3.2.1 単剤療法安全性解析対象集団

ICANS及び関連する神経学的事象の要約を表 20に、基本語別のICANS及び関連する神経学的事象を表 21に示す。

単剤療法全体

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、55例（12.0%）に認められた事象が治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 14-6.1.7）。重症度は、Grade 2以上が45例（9.8%）、Grade 3以上が14例（3.1%）、Grade 4以上が2例（0.4%）であった。重篤な事象は27例（5.9%）に、タルラタマブの投与中止に至った事象は6例（1.3%）に認められた。死亡に至った事象は認められなかった。多く認められた事象（2%以上）は筋力低下（4.8%）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（4.6%）及び脳症（2.2%）であった。

タルラタマブの初回投与及び直近投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、それぞれ13.5日（9.0, 33.0）及び4.0日（2.0, 7.5）であった。事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は4.0日（2.0, 10.0）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53例に、継続中の事象が23例に認められた（ISS Table 14-6.7.5）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は7.0日（4.0, 11.0）であった（付録 図 2）。

10 mg群

ICANS及び関連する神経学的事象（AMQ広域）は160例中15例（9.4%）に認められた。重症度はGrade 2が7例（4.4%）であり、Grade 3以上は認められなかった（ISS Table 14-6.1.7）。重篤な事象は4例（2.5%）に、タルラタマブの投与中止に至った事象は1例（0.6%）に認められた。多く認められた事象（2%以上）は、筋力低下及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（各4.4%）であった。

タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで30.0日（12.0, 89.0）及びGrade 2以上で35.0日（29.0, 154.0）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（Q1, Q3）は、全Gradeで3.0日（1.0, 7.0）及びGrade 2以上で7.0日（3.0, 14.0）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（Q1, Q3）は12.5日（4.0, 20.0）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4例に、継続中の事象が3例に認められた（ISS Table 14-6.7.5）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は20.0日（1.0, NE）であった。

基本語別の検討では、ICANS及び関連する神経学的事象が認められた10 mg群の15例のうち、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、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 14-6.2.65、ISS Table 14-6.2.77）。また、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（ISS Table 14-6.2.67）。筋力低下には神経学的症状を伴わない単独

の事象が含まれ、6例中2例ではさらに交絡因子として転倒の既往や持続中の手根管症候群などの基礎的要因が認められた。その他に非重篤な失語症、神経学的徴候・症状を伴わない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。

100 mg群

ICANS及び関連する神経学的事象（AMQ広域）は163例中35例（21.5%）に認められた。重症度はGrade 2以上が26例（16.0%）、Grade 3以上が8例（4.9%）であった（ISS Table 14-6.1.7）。重篤な事象は18例（11.0%）に、タルラタマブの投与中止に至った事象は4例（2.5%）に認められた。多く認められた事象（2%以上）は、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（7.4%）、筋力低下（4.3%）、脳症（3.7%）、認知障害（3.1%）及び失語症（2.5%）であった（ISS Table 14-6.2.65）。

タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで12.0日（8.0, 30.0）及びGrade 2以上で11.0日（8.0, 14.0）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（Q1, Q3）は、全Gradeで5.0日（2.0, 8.0）及びGrade 2以上で4.0日（2.0, 6.0）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（Q1, Q3）は4.0日（2.0, 8.0）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21例に、継続中の事象が5例に認められた。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は4.0日（3.0, 8.0）であった（ISS Table 14-6.7.5）。

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。いずれの事象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（ISS Table 14-6.2.65、Table 14-6.2.67、Table 14-6.2.77、Table 14-6.2.79）。それ以外の基本語については発現割合が低く、大半が非重篤であり、治験薬との関連はないと判断された。

また、ICANS及び関連する神経学的事象とCRSの発現の間に特定の傾向はなかった（付録表 49）。

表 20　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）

Event of Interest Safety Analysis Set	Adverse Events n (%)	Serious Adverse Events n (%)	Fatal Adverse Events n (%)	Grade ≥ 3 Adverse Events n (%)	Median (Q1, Q3) Time to First Onset of Any Grade Adverse Event From First Dose (Days)	Median (Q1, Q3) Time to First Onset of Any Grade Adverse Event From Last Dose After Each Dose (Days)	Median Time (95% CI) to Any Grade Resolution (KM) (Days)
Study 20200491 and 20160323							
1->10 mg (N = 160)	15 (9.4)	4 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	30.0 (12.0, 89.0)	3.0 (1.0, 7.0)	33.0 (4.0, 93.0)
1->100 mg (N = 163)	35 (21.5)	18 (11.0)	0 (0.0)	8 (4.9)	12.0 (8.0, 30.0)	5.0 (2.0, 8.0)	6.5 (4.0, 13.0)
Study 20160323							
≤ 3 mg (N = 35)	5 (14.3)	2 (5.7)	0 (0.0)	1 (2.9)	24.0 (8.0, 158.0)	5.0 (1.0, 10.0)	2.0 (1.0, NE)
1->30 mg (N = 8)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12.0 (12.0, 12.0)	2.0 (2.0, 2.0)	NE (NE, NE)
eIV Cohorts (N = 32)	9 (28.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	7.0 (2.0, 18.0)	3.0 (2.0, 4.0)	6.0 (2.0, NE)
Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	2 (10.5)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (10.5)	39.5 (10.0, 69.0)	25.5 (3.0, 48.0)	2.0 (NE, NE)
Study 20200040							
1->100[#] mg (N = 40)	5 (12.5)	2 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	15.0 (11.0, 22.0)	5.5 (4.0, 8.0)	6.5 (4.0, NE)
Overall Studies (N = 457)	72 (15.8)	27 (5.9)	0 (0.0)	14 (3.1)	13.5 (9.0, 33.0)	4.0 (2.0, 7.5)	7.0 (4.0,11.0)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CI = confidence interval; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eIV = extended intravenous; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; KM = Kaplan Meier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; NE = not evaluable; Q3W = every 3 weeks

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

≤ 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 day 1/day 8 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.

Coded using MedDRA version 26.1.

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.

Source: ISS Table 14-6.1.7, Table 14-6.7.1, Table 14-6.7.3, Table 14-6.7.5

表 21　基本語別の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（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Event of Interest Preferred Term	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events of interest	32 (91.4)	7 (87.5)	32 (100.0)	18 (94.7)	156 (97.5)	161 (98.8)	40 (100.0)	446 (97.6)
ICANS and associated neurological events (Broad)	5 (14.3)	1 (12.5)	9 (28.1)	2 (10.5)	15 (9.4)	35 (21.5)	5 (12.5)	72 (15.8)
筋力低下	1 (2.9)	1 (12.5)	4 (12.5)	0 (0.0)	7 (4.4)	7 (4.3)	2 (5.0)	22 (4.8)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	7 (4.4)	12 (7.4)	1 (2.5)	21 (4.6)
脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	1 (5.3)	0 (0.0)	6 (3.7)	0 (0.0)	10 (2.2)
失語症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (2.5)	2 (5.0)	8 (1.8)
認知障害	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	5 (3.1)	0 (0.0)	8 (1.8)
痙攣発作	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
意識レベルの低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.7)
白質脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
脳浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
免疫介在性脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (0.2)
中毒性脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; ATEZ = atezolizumab; CI = confidence interval; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRS = cytokine release syndrome; eIV = extended intravenous; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks

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

≤ 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 day 1/day 8 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.

Coded using MedDRA version 26.1.

Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome and associated neurological adverse events were based on selected preferred terms with AMQ broad search.

Source: ISS Table 14-6.2.65

2.1.5.3.2.2　併用療法安全性解析対象集団

323試験（Part C）

ICANS及び関連する神経学的事象は1例（12.5%）に認められ、痙攣発作であった（ISS Table 14-6.1.8、Table 14-6.2.66）。本事象はGrade 3かつ重篤であったが、死亡又はタルラタマブの投与中止には至らなかった（ISS Table 14-6.1.8）。本被験者には痙攣発作の病歴があり、予防的にレベチラセタムを併用していた。タルラタマブの初回投与及び直近投与から事象発現までの期間はそれぞれ91日及び7日であり（ISS Table 14-6.7.2、Table 14-6.7.4）、事象が消失するまでの期間は3日であった（ISS Table 14-6.7.6）。

469試験

ICANS及び関連する神経学的事象は1例（4.3%）に認められ、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群であった（ISS Table 14-6.1.8、Table 14-6.2.66）。本事象は治験薬と関連ありと判断された。また、Grade 3かつ重篤と判断されタルラタマブの投与中止に至ったが、死亡には至らなかった。タルラタマブの初回投与及び直近投与から事象発現までの期間はそれぞれ10日及び3日であり（ISS Table 14-6.7.2、Table 14-6.7.4）、事象が消失するまでの期間は12日であった（ISS Table 14-6.7.6）。

439試験

ICANS及び関連する神経学的事象は5例（21.7%）に認められた（ISS Table 14-6.1.8）。重症度はGrade 2以上が5例（21.7%）、Grade 3以上が3例（13.0%）に認められた。重篤な事象及びタルラタマブの投与中止に至った事象は各2例（8.7%）に認められた。内訳は、脳症が3例（13.0%）、並びに免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、失語症及び白質脳症が各1例（4.3%）であった（ISS Table 14-6.2.66）。治験薬と関連のある事象は4例（17.4%）に認められた。

タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで15.0日（11.0, 56.0）及びGrade 2以上で15.0日（11.0, 79.0）であった（ISS Table 14-6.7.2）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで3.0日（1.5, 6.5）及びGrade 2以上で4.5日（2.0, 8.0）であった（ISS Table 14-6.7.4）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は4.5日（1.5, 13.5）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3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以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は7.0日（1.0, NE）であった（ISS Table 14-6.7.6）。

2.1.5.3.3　神経関連事象

2.1.5.3.3.1　単剤療法安全性解析対象集団

単剤療法安全性解析対象集団での神経関連事象の要約を表 22に、被験者の1%以上に認められた基本語別の注目すべき神経関連事象を表 23に示す。

単剤療法全体

神経関連事象［神経系障害（SOC）及び精神障害（SOC）］は457例中337例（73.7%）に認められた。重症度は、Grade 2以上が175例（38.3%）、Grade 3以上が46例（10.1%）であった（ISS Table 14-6.1.7）。重篤な事象は59例（12.9%）に、タルラタマブの投与中止に至った事象は9例（2.0%）に認められた。死亡に至った事象は認められなかった。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。

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［14例（3.1%）］であり、その他の重篤な神経関連事象の発現割合は低かった（2%未満）（ISS Table 14-6.2.67）。また、医学的評価によって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8件あり、基本語別ではタルラタマブのadverse drug reactionとされる譫妄、錯乱状態、神経毒性及び失語症（神経学的症状）などが含まれた。

タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで11.0日（3.0, 27.0）及びGrade 2以上で12.0日（5.0, 42.0）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（Q1, Q3）は、全Gradeで3.0日（1.0, 7.0）及びGrade 2以上で3.0日（2.0, 7.0）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（Q1, Q3）は5.0日（2.0, 15.0）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113例に、継続中の事象が87例に認められた（ISS Table 14-6.7.5）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、20.0日（11.0, 48.0）であった。

10 mg群

神経関連事象は160例中109例（68.1%）に認められた。重症度はGrade 2以上が48例（30.0%）、Grade 3以上が13例（8.1%）であった（ISS Table 14-6.1.7）。重篤な事象は16例（10.0%）に、タルラタマブの投与中止に至った事象は2例（1.3%）に認められた。多く認められた事象（10%以上）は、味覚不全（31.3%）及び頭痛（11.9%）であった。

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の発現割合は低かった（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及び失語症（神経学的症状）が各1例（0.6%）であった。

タルラタマブの初回投与から神経関連事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで14.5日（4.0, 35.0）及びGrade 2以上で23.0日（8.0, 47.0）であった（ISS Table 14-6.7.1）。直近のタルラタマブ投与から初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで3.0日（1.0, 7.0）及びGrade 2以上で3.5日（2.0, 8.0）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（Q1, Q3）は6.0日（2.0, 42.0）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31例に、継続中の事象が26例に認められた（ISS Table 14-6.7.5）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、54.0日（15.0, 74.0）であった。

100 mg群

神経関連事象は163例中127例（77.9%）に認められた。重症度はGrade 2以上が73例（44.8%）、Grade 3以上が17例（10.4%）であった（ISS Table 14-6.1.7）。重篤な事象は28例（17.2%）に、タルラタマブの投与中止に至った事象は5例（3.1%）に認められた。多く認められた事象（10%以上）は、味覚不全（27.6%）、頭痛（18.4%）及び不眠症（12.3%）であった。

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%）］であり、次いで脳症が6例（3.7%）、錯乱状態が4例（2.5%）であった。その他の重篤な事象の発現割合は低かった（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判定された事象が5件あり、基本語別では錯乱状態及び譫妄が各2例（1.2%）、神経毒性が1例（0.6%）であった。

タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで11.0日（3.0, 22.0）及びGrade 2以上で11.0日（8.0, 30.0）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（Q1, Q3）は、全Gradeで3.0日（1.0, 6.0）及びGrade 2以上で3.0日（2.0, 6.0）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（Q1, Q3）は4.5日（2.0, 20.0）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50例に、継続中の事象が31例に認められた（ISS Table 14-6.7.5）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、17.0日（7.0, 58.0）であった。

表 22　神経関連事象の要約（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）

Event of Interest	Adverse Events n (%)	Serious Adverse Events n (%)	Fatal Adverse Events n (%)	Grade ≥ 3 Adverse Events n (%)	Median (Q1, Q3) Time to First Onset of Any Grade Adverse Event From First Dose (Days)	Median (Q1, Q3) Time to First Onset of Any Grade Adverse Event From Last Dose After Each Dose (Days)	Median (95% CI) Time to Any Grade Resolution (KM) (Days)
Study 20160323 and 20200491							
1->10 mg (N = 160)	109 (68.1)	16 (10.0)	0 (0.0)	13 (8.1)	14.5 (4, 35.0)	3.0 (1.0, 7.0)	57.0 (33.0, 170.0)
1->100 mg (N = 163)	127 (77.9)	28 (17.2)	0 (0.0)	17 (10.4)	11.0 (3.0, 22.0)	3.0 (1.0, 6.0)	58.0 (36.0, 80.0)
Study 20160323							
≤ 3 mg (N = 35)	23 (65.7)	5 (14.3)	0 (0.0)	4 (11.4)	19.0 (2.0, 47.0)	3.0 (2.0, 10.0)	8.0 (5.0, 23.0)
1->30 mg (N = 8)	5 (62.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	3.0 (1.0, 4.0)	3.5 (2.0, 8.0)	31.0 (6.0, NE)
eIV Cohorts (N = 32)	26 (81.3)	3 (9.4)	0 (0.0)	2 (6.3)	5.0 (2.0, 13.0)	2.5 (1.0, 7.0)	29.0 (15.0, 114.0)
Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	14 (73.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (15.8)	10.5 (3.0, 22.0)	4.0 (2.0, 8.0)	51.0 (5.0, NE)
Study 20200040							
1->100[#] mg (N = 40)	33 (82.5)	5 (12.5)	0 (0.0)	6 (15.0)	9.0 (3.0, 14.0)	3.0 (1.0, 8.0)	19.0 (7.0, 68.0)
Overall Studies (N = 457)	337 (73.7)	59 (12.9)	0 (0.0)	46 (10.1)	11.0 (3.0, 27.0)	3.0 (1.0, 7.0)	42.0 (30.0, 62.0)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CI = confidence interval; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eIV = extended intravenous; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; KM = Kaplan-Meier; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; NE = not evaluable; Q3W = every 3 weeks

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

≤ 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 day 1/day 8 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.

Coded using MedDRA version 26.1.

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 treatment-related.

Source: ISS Table 14-6.1.7, Table 14-6.7.1, Table 14-6.7.3, Table 14-6.7.5

表 23　被験者の1%以上に認められた基本語別の注目すべき神経関連事象（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Event of Interest Preferred Term	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events of interest	32 (91.4)	7 (87.5)	32 (100.0)	18 (94.7)	156 (97.5)	161 (98.8)	40 (100.0)	446 (97.6)
Neurological Events [Nervous system disorders (SOC) / Psychiatric disorders (SOC)]	23 (65.7)	5 (62.5)	26 (81.3)	14 (73.7)	109 (68.1)	127 (77.9)	33 (82.5)	337 (73.7)
味覚不全	5 (14.3)	3 (37.5)	16 (50.0)	8 (42.1)	50 (31.3)	45 (27.6)	17 (42.5)	144 (31.5)
頭痛	6 (17.1)	1 (12.5)	9 (28.1)	2 (10.5)	19 (11.9)	30 (18.4)	10 (25.0)	77 (16.8)
不眠症	2 (5.7)	1 (12.5)	6 (18.8)	1 (5.3)	11 (6.9)	20 (12.3)	3 (7.5)	44 (9.6)
浮動性めまい	4 (11.4)	1 (12.5)	0 (0.0)	3 (15.8)	8 (5.0)	13 (8.0)	3 (7.5)	32 (7.0)
錯乱状態	5 (14.3)	1 (12.5)	4 (12.5)	0 (0.0)	6 (3.8)	10 (6.1)	4 (10.0)	30 (6.6)
傾眠	3 (8.6)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.3)	5 (3.1)	10 (6.1)	2 (5.0)	22 (4.8)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (5.3)	4 (2.5)	10 (6.1)	4 (10.0)	21 (4.6)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	7 (4.4)	12 (7.4)	1 (2.5)	21 (4.6)
振戦	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	4 (2.5)	9 (5.5)	5 (12.5)	20 (4.4)
錯感覚	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	7 (4.4)	6 (3.7)	2 (5.0)	18 (3.9)
味覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (6.9)	3 (1.8)	1 (2.5)	15 (3.3)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	4 (2.5)	8 (4.9)	0 (0.0)	14 (3.1)
譫妄	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	3 (1.9)	6 (3.7)	1 (2.5)	13 (2.8)
健忘	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	4 (2.5)	5 (3.1)	0 (0.0)	12 (2.6)
精神緩慢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	7 (4.3)	1 (2.5)	11 (2.4)
うつ病	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	5 (3.1)	1 (2.5)	11 (2.4)
脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.4)	1 (5.3)	0 (0.0)	6 (3.7)	0 (0.0)	10 (2.2)
神経痛	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.1)	3 (7.5)	9 (2.0)
神経毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	6 (3.7)	1 (2.5)	9 (2.0)
失語症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (2.5)	2 (5.0)	8 (1.8)
認知障害	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	5 (3.1)	0 (0.0)	8 (1.8)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	2 (1.3)	2 (1.2)	1 (2.5)	8 (1.8)
平衡障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	2 (1.2)	1 (2.5)	7 (1.5)

Event of Interest Preferred Term	Study 20160323 ≤ 3 mg (N = 35) n (%)	Study 20160323 1->30 mg (N = 8) n (%)	Study 20160323 eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Study 20160323 Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->10 mg (N = 160) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->100 mg (N = 163) n (%)	Study 20200040 1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Studies Overall Subjects (N = 457) n (%)
注意力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (1.8)	1 (2.5)	7 (1.5)
構語障害	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.1)
記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	5 (1.1)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (5.0)	5 (1.1)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	2 (1.2)	0 (0.0)	5 (1.1)

eIV = extended intravenous; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks; SOC = system organ class

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

≤ 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 day 1/day 8 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.

Neurological events were identified using at least one of the following criteria: 1) Nervous System Disorders (SOC), 2) Psychiatric Disorders (SOC).

Coded using MedDRA version 26.1.

Source: ISS Table 14-6.2.65

2.1.5.3.3.2　併用療法安全性解析対象集団

323試験（Part C）

神経関連事象［神経系障害（SOC）及び精神障害（SOC）］は8例中7例（87.5%）に認められた。重症度は、Grade 2以上が4例（50.0%）、Grade 3以上が1例（12.5%）であった（ISS Table 14-6.1.8）。重篤な事象は2例（25.0%）に認められ、そのうち振戦（1件）が治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 14-6.2.80）。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。2例以上に認められた事象は、頭痛、不眠症及び浮動性めまい［各2例（25.0%）］であった（ISS Table 14-6.2.66）。

タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで43.0日（2.0, 91.0）及びGrade 2以上で49.5日（37.0, 73.5）であった（ISS Table 14-6.7.2）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで2.5日（1.0, 7.0）及びGrade 2以上で5.0日（2.0, 7.0）であった（ISS Table 14-6.7.4）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は3.0日（1.0, 29.0）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3例に、継続中の事象が1例に認められた（ISS Table 14-6.7.6）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、16日（1.0, NE）であった。

469試験

神経関連事象は12例（52.2%）に認められた。重症度は、Grade 2以上が6例（26.1%）であった（ISS Table 14-6.1.8）。Grade 3以上の事象及び重篤な事象（いずれも同一の免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群）は各1例（4.3%）に認められ、治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 14-6.2.80）。また、タルラタマブの投与中止に至った事象が1例（4.3%）に認められた。死亡に至った事象は認められなかった。2例以上に認められた事象は、味覚不全［7例（30.4%）］、頭痛［3例（13.0%）］及び不眠症［2例（8.7%）］であった（ISS Table 14-6.2.66）。

タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで19.5日（10.5, 39.0）及びGrade 2以上で54.5日（22.0, 93.0）であった（ISS Table 14-6.7.2）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで4.0日（1.0, 9.0）及びGrade 2以上で1.0日（1.0, 3.0）であった（ISS Table 14-6.7.4）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は9.5日（4.5, 16.5）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3例に、継続中の事象が3例に認められた（ISS Table 14-6.7.6）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、21.0日（2.0, NE）であった。

439試験

神経関連事象は16例（69.6%）に認められた。重症度はGrade 2以上が11例（47.8%）、Grade 3以上が6例（26.1%）に認められた（ISS Table 14-6.1.8）。重篤な事象及びタルラタマブの投与中止に至った事象は各5例（21.7%）に認められた。重篤な事象のうち、4例に認められた脳症、錯乱状態、神経毒性、及び記憶障害が治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 14-6.2.80）。2例以上に認められた事象は、味覚不全が6例（26.1%）、頭痛、不眠症、浮動性めまい及び脳症が各3例

（13.0%）、並びに振戦、構語障害及び下肢静止不能症候群が各2例（8.7%）であった（ISS Table 14-6.2.66）。

タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで10.0日（2.0, 35.0）及びGrade 2以上で15.0日（2.0, 79.0）であった（ISS Table 14-6.7.2）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで2.0日（1.0, 3.5）及びGrade 2以上で4.0日（2.0, 7.0）であった（ISS Table 14-6.7.4）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は3.5日（2.0, 10.0）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5例に、継続中の事象が6例に認められた（ISS Table 14-6.7.6）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、20.0日（3.0, NE）であった。

2.1.5.3.4 好中球減少症

2.1.5.3.4.1 単剤療法安全性解析対象集団

単剤療法安全性解析対象集団での好中球減少症の要約を表 24に、基本語別の注目すべき好中球減少症を表 25に示す。

単剤療法全体

好中球減少症（AMQ広域）は457例中73例（16.0%）に認められ、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。

好中球減少症（AMQ狭域）は63例（13.8%）に認められ、重症度はGrade 2以上が55例（12.0%）、Grade 3以上が37例（8.1%）であった。重篤な事象は9例（2.0%）に認められ、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。死亡に至った事象は認められなかった（ISS Table 14-6.1.7）。タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで31.0日（28.0, 58.0）及びGrade 2以上で32.0日（27.0, 70.0）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（Q1, Q3）は、全Gradeで8.0日（1.0, 15.0）及びGrade 2以上で9.0日（3.0, 15.0）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（Q1, Q3）は8.0日（5.0, 15.0）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53例に、継続中の事象が4例に認められた（ISS Table 14-6.7.5）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、8.0日（7.0, 12.0）であった。

10 mg群

好中球減少症（AMQ広域）は160例中27例（16.9%）に認められ、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。

好中球減少症（AMQ狭域）は23例（14.4%）に認められ、重症度はGrade 2以上が18例（11.3%）、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）。重篤な好中球減少症が2例（1.3%）に認められた。これらの被験者の詳細を以下に示した。

- 1例は好中球数減少の既往歴を有する被験者で、直近のタルラタマブ投与から13日後に重篤なGrade 4の好中球減少症が認められた。本事象はG-CSFの投与4日後に消失した。
- 1例は近年、脳及び腰椎の放射線療法を施行された被験者で、直近のタルラタマブ投与から5日後に重篤なGrade 3の発熱性好中球減少症が認められた。本被験者には、症状として間欠性発熱を伴う好中球数減少が認められた。本事象はフィルグラスチムの投与5日後に消失した。

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。タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで43.0日（28.0, 85.0）及びGrade 2以上で45.0日（27.0, 85.0）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（Q1, Q3）は、全Gradeで8.0日（1.0, 15.0）及びGrade 2以上で13.0日（1.0, 17.0）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（Q1, Q3）は8.0日（5.0, 14.0）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（ISS Table 14-6.7.5）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、8.0日（6.0, 14.0）であった。

好中球減少症に対する治療として、マニュアルレビューに基づくと、10 mg群の3例（1.9%）が好中球減少症の治療としてG-CSFの投与を受けていた。

100 mg群

好中球減少症（AMQ広域）は100 mg群の163例中30例（18.4%）に認められ、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。

好中球減少症（AMQ狭域）は27例（16.6%）に認められ、重症度はGrade 2以上が26例（16.0%）、Grade 3以上が19例（11.7%）であった（ISS Table 14-6.1.7）。重篤な事象は4例（2.5%）に認められ、タルラタマブの投与中止に至った事象は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。タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで30.0日（27.0, 45.0）及びGrade 2以上で30.5日（27.0, 69.0）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（Q1, Q3）は、全Gradeで9.0日（2.0, 15.0）及びGrade 2以上で12.0日（3.0, 15.0）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（Q1, Q3）は8.0日（5.0, 15.0）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25例に、継続中の事象が2例に認められた（ISS Table 14-6.7.5）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、9.0日（7.0, 14.0）であった。

好中球減少症に対する治療として、マニュアルレビューに基づくと、100 mg群の7例（4.4%）が好中球減少症の治療としてG-CSFの投与を受けていた。

表 24　好中球減少症の要約（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）

Event of Interest Safety Analysis Set	Adverse Events n (%)	Serious Adverse Events n (%)	Fatal Adverse Events n (%)	Grade ≥ 3 Adverse Events n (%)	Median (Q1, Q3) Time to First Onset of Any Grade Adverse Event From First Dose (Days)	Median (Q1, Q3) Time to First Onset of Any Grade Adverse Event From Last Dose After Each Dose (Days)	Median (95% CI) Time to Any Grade Resolution (KM) (Days)
Neutropenia (AMQ Broad)							
Study 20200491 and 20160323							
1->10 mg (N= 160)	27 (16.9)	2 (1.3)	0 (0.0)	10 (6.3)	31.0 (27.0, 64.0)	5.0 (1.0, 15.0)	10.0 (7.0, 14.0)
1->100 mg (N = 163)	30 (18.4)	4 (2.5)	0 (0.0)	20 (12.3)	30.0 (27.0, 148.0)	8.0 (1.0, 15.0)	11.0 (8.0, 15.0)
Study 20160323							
≤ 3 mg (N = 35)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	20.5 (4.0, 37.0)	20.5 (4.0, 37.0)	30.0 (12.0, NE)
1->30 mg (N = 8)	2 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	32.0 (31.0, 33.0)	3.5 (3.0, 4.0)	17.0 (11.0, NE)
eIV Cohorts (N = 32)	6 (18.8)	3 (9.4)	0 (0.0)	4 (12.5)	29.0 (29.0, 30.0)	14.0 (7.0, 15.0)	14.0 (2.0, 15.0)
Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	4 (21.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	43.0 (31.5, 137.5)	1.5 (1.0, 11.5)	17.0 (2.0, 23.0)
Study 20200040							
1->100 mg (N = 40)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	21.5 (7.0, 36.0)	4.5 (1.0, 12.0)	11.0 (3.0, 16.0)
Overall Studies (N = 457)	73 (16.0)	10 (2.2)	0 (0.0)	39 (8.5)	30.0 (27.0, 56.0)	7.0 (1.0, 15.0)	11.0 (9.0, 14.0)
Neutropenia (AMQ Narrow)							
Study 20200491 and 20160323							
1->10 mg (N = 160)	23 (14.4)	2 (1.3)	0 (0.0)	10 (6.3)	43.0 (28.0, 85.0)	8.0 (1.0, 15.0)	8.0 (6.0, 14.0)
1->100 mg (N = 163)	27 (16.6)	4 (2.5)	0 (0.0)	19 (11.7)	30.0 (27.0, 45.0)	9.0 (2.0, 15.0)	11.0 (8.0, 15.0)
Study 20160323							
≤ 3 mg (N = 35)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	NE (NE, NE)
1->30 mg (N = 8)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	32.0 (31.0, 33.0)	3.5 (3.0, 4.0)	20.5 (17.0, NE)
eIV Cohorts (N = 32)	6 (18.8)	3 (9.4)	0 (0.0)	4 (12.5)	29.0 (29.0, 30.0)	14.0 (7.0, 15.0)	14.0 (2.0, 15.0)
Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	42.0 (21.0, 44.0)	1.0 (1.0, 2.0)	7.0 (2.0, NE)
Study 20200040							
1->100[#] mg (N = 40)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	21.5 (7.0, 36.0)	7.0 (2.0, 15.0)	6.0 (3.0, NE)
Overall Studies (N = 457)	63 (13.8)	9 (2.0)	0 (0.0)	37 (8.1)	31.0 (28.0, 58.0)	8.0 (1.0, 15.0)	10.0 (8.0, 14.0)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CI = confidence interval; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eIV = extended intravenous; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; KM = Kaplan-Meier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; NE = not evaluable; Q3W = every 3 weeks

The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.
≤ 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 day 1/day 8 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.
Coded using MedDRA version 26.1.

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 treatment-related.
Source: ISS Table 14-6.1.7, Table 14-6.7.1, Table 14-6.7.3, Table 14-6.7.5

表 25　基本語別の注目すべき好中球減少症（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Event of Interest Preferred Term	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events of interest	32 (91.4)	7 (87.5)	32 (100.0)	18 (94.7)	156 (97.5)	161 (98.8)	40 (100.0)	446 (97.6)
Neutropenia (AMQ Broad)	2 (5.7)	2 (25.0)	6 (18.8)	4 (21.1)	27 (16.9)	30 (18.4)	2 (5.0)	73 (16.0)
好中球減少症	0 (0.0)	2 (25.0)	4 (12.5)	2 (10.5)	14 (8.8)	13 (8.0)	1 (2.5)	36 (7.9)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.5)	1 (5.3)	8 (5.0)	14 (8.6)	1 (2.5)	28 (6.1)
白血球数減少	1 (2.9)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.3)	7 (4.4)	13 (8.0)	1 (2.5)	24 (5.3)
白血球減少症	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (1.3)	4 (2.5)	0 (0.0)	9 (2.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	4 (0.9)
好中球数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)
Neutropenia (AMQ Narrow)	0 (0.0)	2 (25.0)	6 (18.8)	3 (15.8)	23 (14.4)	27 (16.6)	2 (5.0)	63 (13.8)
好中球減少症	0 (0.0)	2 (25.0)	4 (12.5)	2 (10.5)	14 (8.8)	13 (8.0)	1 (2.5)	36 (7.9)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.5)	1 (5.3)	8 (5.0)	14 (8.6)	1 (2.5)	28 (6.1)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)	0 (0.0)	4 (0.9)

AMQ = Amgen MedDRA query; eIV = extended intravenous; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks
The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.
≤ 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 day 1/day 8 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.
Coded using MedDRA version 26.1.
Neutropenia events were based on AMQ narrow and broad search.
Source: ISS Table 14-6.2.65

2.1.5.3.4.2　併用療法安全性解析対象集団

323試験（Part C）

タルラタマブ併用療法を受けた8例全例に好中球減少症は認められなかった（ISS Table 14-6.1.8）。

469試験

好中球減少症（AMQ広域）はタルラタマブ併用療法を受けた9例（39.1%）に認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 14-6.1.8、14-6.2.78）。好中球減少症（AMQ広域）で2例以上に認められた事象は、好中球減少症及び好中球数減少が各4例（17.4%）、並びに白血球減少症が2例（8.7%）であった（ISS Table 14-6.2.66）。

好中球減少症（AMQ狭域）の重症度はGrade 2以上が8例（34.8%）、Grade 3以上が7例（30.4%）、Grade 4が1例（4.3%）であった（ISS Table 14-6.1.8）。死亡に至った事象、重篤な事象、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。タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで9.5日（6.5, 27.5）及びGrade 2以上で32.0日（13.0, 41.0）であった（ISS Table 14-6.7.2）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで8.0日（3.0, 15.0）及びGrade 2以上で9.0日（3.0, 15.0）であった（ISS Table 14-6.7.4）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は8.0日（4.0, 12.0）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8例に認められ、継続中の事象が認められた被験者はいなかった（ISS Table 14-6.7.6）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、8.0日（4.0, 12.0）であった。

439試験

好中球減少症（AMQ広域）は4例（17.4%）に認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断された（ISS Table 14-6.1.8、ISS Table 14-6.2.78）。2例以上に認められた事象は、好中球減少症［2例（8.7%）］であった（ISS Table 14-6.2.66）。

好中球減少症（AMQ狭域）の重症度は、Grade 2以上及びGrade 3以上が各2例（8.7%）、Grade 4が1例（4.3%）であった（ISS Table 14-6.1.8）。死亡に至った事象、重篤な事象、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。タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで29.0日（29.0, 36.0）及びGrade 2以上で29.0日（29.0, 29.0）であった（ISS Table 14-6.7.2）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで2.0日（1.0, 8.0）及びGrade 2以上で1.5日（1.0, 2.0）であった（ISS Table 14-6.7.4）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は7.5日（7.0, 8.0）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2例に認められ、継続中の事象が認められた被験者はいなかった（ISS Table 14-6.7.6）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、7.5日（7.0, NE）であった。

2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.6.1　単剤療法安全性解析対象集団

単剤療法全体、10 mg群及び100 mg群で最も多く認められたSOC別の有害事象は「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、発現割合はそれぞれ77.7%、78.1%及び79.8%であった（ISS Table 14-6.3.1、2.1.1項）。

2.1.6.2　併用療法安全性解析対象集団

SOC別の有害事象の要約をISS Table 14-6.3.2に示した（2.1.1項）。

323試験（Part C）

最も多く認められたSOC別の有害事象は「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、発現割合は87.5%であった。

469試験

最も多く認められたSOC別の有害事象は「免疫系障害」であり、発現割合は65.2%であった。

439試験

最も多く認められたSOC別の有害事象は「神経系障害」であり、発現割合は65.2%であった。

2.2　叙述

491試験及び323試験で認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、タルラタマブの投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象の被験者ごとの叙述を各試験のCSRの以下の項に示した。

- 491試験：モジュール5.3.5.2-2 14.6.2項
- 323試験：モジュール5.3.5.2-1 14.6.2項

469試験、439試験及び040試験で認められた死亡及び重篤な有害事象の被験者ごとの叙述を各試験のCSRの以下の項に示した。

- 469試験：モジュール5.3.5.4-1 14.6.2項
- 439試験：モジュール5.3.5.4-2 14.6.2項
- 040試験：モジュール5.3.5.4-3 14.6.2項

3.　臨床検査値の評価

本項には臨床検査パラメータの評価を記載し、臨床検査パラメータに関連する有害事象は2.1項に示した。

3.1 単剤療法安全性解析対象集団

単剤療法安全性解析対象集団でベースラインからCTCAE Gradeで3段階以上の変動が認められた臨床検査値の要約を表 26に示す。単剤療法安全性解析対象集団での臨床検査値のベースラインからの異常変動の要約は、ISS Table 14-7.5.1及びISS Table 14-7.5.2に示した。

単剤療法全体

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（Grade 0からGrade 3：24.3%）及びナトリウム減少（Grade 0からGrade 3：12.7%）であった。

10 mg群

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（Grade 0からGrade 3：18.8%）及びナトリウム減少（Grade 0からGrade 3：8.8%）であった。

100 mg群

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（Grade 0からGrade 3：20.2%）及びナトリウム減少（Grade 0からGrade 3：16.0%）であった。

491試験

323試験で認められた臨床検査値異常をCTCAE第4.0版から第5.0版にすべて更新して併合解析を実施するには限界があるため、以下にはCTCAE第5.0版に基づき評価した491試験の10 mg群又は100 mg群で認められた臨床検査値異常（ベースラインからの変動）を示す。

10 mg群（133例）：AST及びALTではベースラインからの増加が各44.4%に認められた。AST増加及びALT増加は主にGrade 1又はGrade 2であり、CRSを呈する被験者に認められた。Grade 3又はGrade 4への変動はASTが3.8%、ALTが3.0%であった。クレアチニン増加は32.3%に認められ、Grade 3又はGrade 4のクレアチニン増加は認められなかった。修正安全性モニタリングを実施した被験者（34例）及び実施しなかった被験者（99例）で多く認められたベースラインからCTCAE Gradeで3段階以上の臨床検査値異常の悪化（5%以上）は、リンパ球減少（14.7%及び18.2%）、総好中球数減少（11.8%及び5.1%）及びナトリウム減少（5.9%及び9.1%）であった（491試験CSR Table 14-7.2.17、Table 14-7.5.401）。

100 mg群（87例）：多く認められたベースラインからGrade 3又はGrade 4への臨床検査値異常の悪化（5%以上）は、リンパ球減少及びナトリウム減少（各17.2%）、並びに総好中球数減少（5.7%）であった（491試験CSR Table 14-7.5.401）。

肝毒性

Hy’s Lawの基準（ALT又はASTがULNの3倍超、総ビリルビンがULNの2倍超、かつALPがULNの2倍未満）を満たす被験者の割合に基づき潜在的な肝毒性を評価した。潜在的な肝毒性をすべて特定するため、Hy’s Lawの3つの基準のうち、2つ以上が± 7日以内に同時に発現した被験者を対象とした。

単剤療法全体

Hy’s Lawの基準を満たす可能性のある臨床検査値が4例（0.9%）に認められた（表 27）。

10 mg群

Hy’s Lawの基準を満たす可能性のある臨床検査値が1例（0.6%）に認められた。本被験者では、Cycle 1 Day 1に、Grade 2のサイトカイン放出症候群、肝不全及び低アルブミン血症が認められた。タルラタマブの投与から6時間後のALTは基準範囲内であったが、総ビリルビンはULNの2.1倍であった。その後もALT及び総ビリルビンは増加し、Cycle 1 Day 3にピークに達した。肝酵素上昇を引き起こす可能性のある要因として、タルラタマブ投与前の肝転移及び肝機能検査異常があった。最終的にCycle 2 Day 15前後に試験を中止した。本被験者は薬物性肝障害のHy’s Lawの基準は満たさなかった。

100 mg群

Hy’s Lawの基準を満たす可能性のある臨床検査値が1例（0.6%）に認められた。本被験者の合併症には副腎腫瘤、多発性脳転移及び糖尿病があり、タルラタマブ投与前の肝機能検査は正常であった。Cycle 2 Day 1にALTはULNの3.3倍に増加、直接ビリルビンはULNの2倍に増加、並びにAST及び総ビリルビンはULNの1.4倍に増加し、数値的にHy’s Lawの基準を満たした。しかし、治験担当医師は臨床的に重要な状態であるとは判断しなかった。肝酵素はCycle 2の後に基準範囲内に戻り、Cycle 16まで本被験者は試験を継続した。

その他の臨床検査パラメータのベースラインからの変動に意味のある傾向は認められなかった（ISS Table 14-7.1.1、Table 14-7.1.3、Table 14-7.1.5、Table 14-7.1.7、Table 14-7.1.9、Table 14-7.1.11、Table 14-7.1.13、Table 14-7.1.15、Table 14-7.1.17、Table 14-7.1.19、Table 14-7.1.21、Table 14-7.1.23、Table 14-7.1.25、Table 14-7.1.401）。

表 26　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値の要約（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）

				Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Panel Laboratory Parameter	Direction of Toxicity	Baseline Grade	Postbaseline Grade	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Chemistry											
Magnesium	Increase	0	3	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.9)
Magnesium	Decrease	0	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Magnesium	Decrease	0	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)
Potassium	Increase	0	3	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.9)
Potassium	Increase	0	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)	3 (0.7)
Potassium	Decrease	0	3	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (9.4)	0 (0.0)	3 (1.9)	4 (2.5)	1 (2.5)	12 (2.6)
Potassium	Decrease	1	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Sodium	Decrease	0	3	3 (8.6)	1 (12.5)	3 (9.4)	2 (10.5)	14 (8.8)	23 (14.1)	8 (20.0)	54 (11.8)
Sodium	Decrease	0	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
Sodium	Decrease	1	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (2.5)	2 (0.4)
Hematology											
Lymphocytes	Increase	0	3	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Lymphocytes	Decrease	0	3	9 (25.7)	3 (37.5)	12 (37.5)	2 (10.5)	25 (15.6)	27 (16.6)	6 (15.0)	84 (18.4)
Lymphocytes	Decrease	0	4	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (10.5)	4 (2.5)	2 (1.2)	2 (5.0)	14 (3.1)
Lymphocytes	Decrease	1	4	0 (0.0)	1 (12.5)	4 (12.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (2.5)	3 (7.5)	13 (2.8)
Platelets	Decrease	0	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Platelets	Decrease	0	4	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (1.8)	0 (0.0)	6 (1.3)
Platelets	Decrease	1	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	2 (0.4)
White Blood Cells	Decrease	0	3	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (6.3)	1 (5.3)	2 (1.3)	7 (4.3)	0 (0.0)	14 (3.1)
White Blood Cells	Decrease	0	4	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	4 (2.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	6 (1.3)
White Blood Cells	Decrease	1	4	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Urinalysis											
Urine Protein	Increase	0	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eIV = extended intravenous; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks

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

≤ 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 day 1/day 8 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.
Laboratory grading categories determined using CTCAE version 5.0 for Study 20200491. Laboratory grading for Studies 20160323 and 20200040 are converted from CTCAE version 4.0 to 5.0 using the CTCAE charter if all information is available.
Source: ISS Table 14-7.3.1

表 27　Hy's Lawの基準に該当する疑いのある被験者の割合（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Category Time Point	≤ 3 mg (N = 35) n / N1 (%)	1->30 mg (N = 8) n / N1 (%)	eIV Cohorts (N = 32) n / N1 (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n / N1 (%)	1->10 mg (N = 160) n / N1 (%)	1->100 mg (N = 163) n / N1 (%)	1->100[#] mg (N = 40) n / N1 (%)	Overall Subjects (N = 457) n / N1 (%)
ALT or AST > 3 x ULN								
Baseline	1 / 35 (2.9)	0 / 8 (0.0)	0 / 32 (0.0)	0 / 19 (0.0)	3 / 160 (1.9)	1 / 163 (0.6)	2 / 40 (5.0)	7 / 457 (1.5)
On study	10 / 35 (28.6)	1 / 8 (12.5)	8 / 32 (25.0)	3 / 19 (15.8)	30 / 160 (18.8)	16 / 163 (9.8)	10 / 40 (25.0)	78 / 457 (17.1)
Total bilirubin > 2 x ULN								
Baseline	0 / 35 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 32 (0.0)	0 / 19 (0.0)	0 / 160 (0.0)	0 / 163 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 457 (0.0)
On study	3 / 35 (8.6)	1 / 8 (12.5)	0 / 32 (0.0)	1 / 19 (5.3)	13 / 160 (8.1)	6 / 163 (3.7)	1 / 40 (2.5)	25 / 457 (5.5)
ALT or AST > 3 x ULN and Total bilirubin > 2 x ULN and ALP < 2 x ULN								
Baseline	0 / 35 (0.0)	0 / 8 (0.0)	0 / 32 (0.0)	0 / 19 (0.0)	0 / 159 (0.0)	0 / 163 (0.0)	0 / 40 (0.0)	0 / 456 (0.0)
On study within ±7 days	1 / 35 (2.9)	0 / 8 (0.0)	0 / 32 (0.0)	1 / 19 (5.3)	1 / 160 (0.6)	1 / 163 (0.6)	0 / 40 (0.0)	4 / 457 (0.9)

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; eIV = extended intravenous; N = number of subjects in the safety analysis set; N1 = Number of subjects with non-missing values for specified Hy's Law parameter(s) at each time point; n = number of subjects meeting criterion; Q3W = every 3 weeks; ULN = upper limit of normal
The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.
≤ 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 day 1/day 8 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.
Hy's law predicts potential for drug-related hepatotoxicity.
Baseline was the last non-missing assessment taken before the first administration of tarlatamab.
On study within 7 days includes subjects who met the postbaseline laboratory criteria with all 3 results occurring within a 7-day window.
Source: ISS Table 14-7.2.1

3.2 併用療法安全性解析対象集団

併用療法安全性解析対象集団でベースラインからCTCAE Gradeで3段階以上の変動が認められた臨床検査値の要約をISS Table 14-7.3.2に示した。併用療法安全性解析対象集団での臨床検査値のベースラインからの異常変動の詳細は、ISS Table 14-7.5.3及びISS Table 14-7.5.4に示した。

323試験（Part C）

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、ナトリウム減少［Grade 0からGrade 3：1例（12.5%）］であった。

469試験

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［Grade 0からGrade 3：7例（30.4%）］、白血球減少［Grade 0からGrade 3：4例（17.4%）］及び血小板減少［Grade 0からGrade 3：2例（8.7%）］であった。

439試験

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［Grade 0からGrade 3：5例（21.7%）、Grade 0からGrade 4及びGrade 1からGrade 4：各2例（8.7%）］及びナトリウム減少［Grade 0からGrade 3：4例（17.4%）、Grade 0からGrade 4：3例（13.0%）］であった。

Hy’s Lawの基準（ALT又はASTがULNの3倍超、総ビリルビンがULNの2倍超、ALPがULNの2倍未満）を満たす被験者の割合に基づき潜在的な肝毒性を評価した。潜在的な肝毒性をすべて特定するため、Hy’s Lawの3つの基準のうち、2つ以上が± 7日以内に同時に発現した被験者を対象とした。323試験、469試験及び439試験では、Hy’s Lawの基準を満たした被験者はいなかった。（ISS Table 14-7.2.2）。

その他の臨床検査パラメータのベースラインからの変化に意味のある傾向は認められなかった（ISS Table 14-7.1.2、Table 14-7.1.4、Table 14-7.1.6、Table 14-7.1.8、Table 14-7.1.10、Table 14-7.1.12、ITable 14-7.1.14、Table 14-7.1.16、Table 14-7.1.18、ITable 14-7.1.20、Table 14-7.1.22、Table 14-7.1.24、Table 14-7.1.26、Table 14-7.1.402）。

3.3 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。

3.3.1　単剤療法安全性解析対象集団

単剤療法全体

323試験、491試験及び040試験で評価可能であった453例において、抗タルラタマブ抗体陽性が43例（9.5%）（治験薬投与前に抗体陽性：23例、薬剤誘発性：20例）に認められた（ISS Table 14-10.1.1）。抗タルラタマブ中和抗体分析を実施した第II相試験の491試験では、抗タルラタマブ中和抗体を発現した被験者はいなかった。

10 mg群

評価可能であった159例において、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）に認められた。

100 mg群

評価可能であった163例において、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）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。

3.3.2　併用療法安全性解析対象集団

469試験では、抗タルラタマブ抗体陽性が2例（治験薬投与前に抗体陽性：1例、薬剤誘発性：1例）であった。323試験及び439試験では、抗タルラタマブ抗体陽性の被験者はいなかった。323試験、469試験及び439試験では、抗タルラタマブ抗体陰性が51例であった（ISS Table 14-10.1.2）。

全体として、抗タルラタマブ抗体の発現割合は低かった。

3.3.3　抗タルラタマブ抗体の安全性への影響

3.3.3.1　単剤療法安全性解析対象集団

491試験、040試験及び323試験でタルラタマブ単剤療法を受けた被験者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をISS Table 14-6.3.3及びISS Table 14-6.3.4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。

3.3.3.2　併用療法安全性解析対象集団

439試験、469試験及び323試験でタルラタマブ併用療法を受けた被験者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に示した。また、結合抗体発現有無別の有害事象を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陽性被験者の安全性プロファイルを評価した結果、抗タルラタマブ抗体陰性被験者の安全性プロファイルと同様であった。さらに、抗タルラタマブ抗体のSOC別及び基本語別の有害事象の評価から、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。

4. 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

本項にはバイタルサイン及び身体的所見の評価を記載し、バイタルサイン及び身体的所見に関連する有害事象は2.1項に示した。

4.1 バイタルサイン

4.1.1 単剤療法安全性解析対象集団

単剤療法安全性解析対象集団でのバイタルサインの異常値の要約を表 28に示す。

単剤療法全体

30%以上の被験者に認められたバイタルサインの異常変動は、収縮期血圧90 mmHg以下（34.6%）、ベースラインから10%以上の体重減少（34.1%）及び収縮期血圧160 mmHg以上（30.4%）であった。

10 mg群

30%以上の被験者に認められたバイタルサインの異常変動は、収縮期血圧90 mmHg以下（38.1%）、収縮期血圧160 mmHg以上（33.8%）及び拡張期血圧50 mmHg以下（31.3%）であった。

100 mg群

30%以上の被験者に認められたバイタルサインの異常変動は、ベースラインから10%以上の体重減少（43.6%）、収縮期血圧90 mmHg以下（35.0%）及び収縮期血圧160 mmHg以上（31.3%）であった。

表 28　バイタルサインの異常値の要約（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Parameters	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Systolic blood pressure (mmHg)								
≥ 160	6 (17.1)	1 (12.5)	7 (21.9)	6 (31.6)	54 (33.8)	51 (31.3)	14 (35.0)	139 (30.4)
≤ 90	7 (20.0)	3 (37.5)	9 (28.1)	10 (52.6)	61 (38.1)	57 (35.0)	11 (27.5)	158 (34.6)
Diastolic blood pressure (mmHg)								
≥ 105	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	23 (14.4)	23 (14.1)	8 (20.0)	56 (12.3)
≤ 50	4 (11.4)	1 (12.5)	9 (28.1)	6 (31.6)	50 (31.3)	47 (28.8)	6 (15.0)	123 (26.9)
Heart rate (bpm)								
> 120	5 (14.3)	1 (12.5)	6 (18.8)	4 (21.1)	35 (21.9)	45 (27.6)	13 (32.5)	109 (23.9)
< 50	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (10.5)	8 (5.0)	15 (9.2)	6 (15.0)	33 (7.2)
Respiratory rate (bpm)								
> 25	4 (11.4)	2 (25.0)	11 (34.4)	8 (42.1)	31 (19.4)	36 (22.1)	12 (30.0)	104 (22.8)
< 12	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)	16 (10.0)	17 (10.4)	7 (17.5)	43 (9.4)
Pulse oximetry (%) < 90	2 (5.7)	1 (12.5)	2 (6.3)	2 (10.5)	24 (15.0)	22 (13.5)	2 (5.0)	55 (12.0)
Body temperature > 39°C	3 (8.6)	1 (12.5)	2 (6.3)	4 (21.1)	21 (13.1)	25 (15.3)	15 (37.5)	71 (15.5)
Weight (kg)								
Decrease ≥ 10% from baseline	4 (11.4)	2 (25.0)	17 (53.1)	10 (52.6)	39 (24.4)	71 (43.6)	13 (32.5)	156 (34.1)
Increase ≥ 10% from baseline	3 (8.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	6 (3.8)	9 (5.5)	0 (0.0)	19 (4.2)

eIV = extended intravenous; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks
The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.
≤ 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 day 1/day 8 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.
Source: ISS Table 14-8.3.1

4.1.2　併用療法安全性解析対象集団

323試験（Part C）

2例以上の被験者に認められたバイタルサインの異常変動は、収縮期血圧90 mmHg以下［2例（25.0%）］のみであった（ISS Table 14-8.3.2）。

469試験

15%以上の被験者に認められたバイタルサインの異常変動は、拡張期血圧50 mmHg以下（26.1%）、並びに収縮期血圧90 mmHg以下及び呼吸数25 bpm超（各17.4%）であった（ISS Table 14-8.3.2）。

439試験

30%以上の被験者に認められたバイタルサインの異常変動は、拡張期血圧50 mmHg以下（43.5%）、並びに収縮期血圧160 mmHg以上、心拍数120 bpm超及び呼吸数25 bpm超（各39.1%）であった（ISS Table 14-8.3.2）。

4.2　心電図

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。

4.2.1　単剤療法安全性解析対象集団

カテゴリー別の補正QT間隔のベースライン後最大値及びベースラインからの最大変化量を表 29に示す。

単剤療法全体

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。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。ベースライン後のQTcB間隔の最大値及びベースラインからの最大変化量はQTcF間隔の結果と同様であった。

10 mg群

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超の被験者は認められなかった。QTcF間隔のベースラインからの変化量が30 msec超～60 msec以下の被験者は8例（5.0%）、60 msec超の被験者は1例（0.6%）であった。

100 mg群

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2例（1.2%）であり、500 msec超の被験者は認められなかった。QTcF間隔のベースラインからの変化量が30 msec超～60 msec以下の被験者は13例（8.0%）、60 msec超の被験者は1例（0.6%）であった。

表 29　カテゴリー別の補正QT間隔のベースライン後最大値及びベースラインからの最大変化量（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
QTcF (msec)								
Baseline								
≤ 450	34 (97.1)	6 (75.0)	31 (96.9)	19 (100.0)	58 (36.3)	105 (64.4)	-	253 (55.4)
> 450 to 480	1 (2.9)	2 (25.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	4 (2.5)	-	10 (2.2)
> 480 to 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	-	1 (0.2)
> 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100 (62.5)	53 (32.5)	40 (100.0)	193 (42.2)
Maximum postbaseline								
≤ 450	31 (88.6)	5 (62.5)	26 (81.3)	14 (73.7)	48 (30.0)	78 (47.9)	-	202 (44.2)
> 450 to 480	3 (8.6)	3 (37.5)	5 (15.6)	3 (15.8)	4 (2.5)	15 (9.2)	-	33 (7.2)
> 480 to 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	-	2 (0.4)
> 500	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	2 (0.4)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	108 (67.5)	68 (41.7)	40 (100.0)	218 (47.7)
Maximum increase from baseline								
≤ 30	32 (91.4)	7 (87.5)	22 (68.8)	16 (84.2)	43 (26.9)	81 (49.7)	-	201 (44.0)
> 30 to 60	2 (5.7)	1 (12.5)	9 (28.1)	1 (5.3)	8 (5.0)	13 (8.0)	-	34 (7.4)
> 60	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	-	4 (0.9)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	108 (67.5)	68 (41.7)	40 (100.0)	218 (47.7)
QTcB (msec)								
Baseline								
≤ 450	30 (85.7)	6 (75.0)	27 (84.4)	14 (73.7)	48 (30.0)	78 (47.9)	-	203 (44.4)
> 450 to 480	5 (14.3)	1 (12.5)	5 (15.6)	5 (26.3)	11 (6.9)	28 (17.2)	-	55 (12.0)
> 480 to 500	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.8)	-	5 (1.1)
> 500	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	-	1 (0.2)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100 (62.5)	53 (32.5)	40 (100.0)	193 (42.2)

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Maximum postbaseline								
≤ 450	19 (54.3)	2 (25.0)	14 (43.8)	7 (36.8)	30 (18.8)	52 (31.9)	-	124 (27.1)
> 450 to 480	14 (40.0)	4 (50.0)	14 (43.8)	9 (47.4)	17 (10.6)	35 (21.5)	-	93 (20.4)
> 480 to 500	1 (2.9)	1 (12.5)	2 (6.3)	1 (5.3)	5 (3.1)	6 (3.7)	-	16 (3.5)
> 500	1 (2.9)	1 (12.5)	1 (3.1)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (1.2)	-	6 (1.3)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	108 (67.5)	68 (41.7)	40 (100.0)	218 (47.7)
Maximum increase from baseline								
≤ 30	31 (88.6)	7 (87.5)	18 (56.3)	15 (78.9)	42 (26.3)	77 (47.2)	-	190 (41.6)
> 30 to 60	3 (8.6)	1 (12.5)	11 (34.4)	2 (10.5)	8 (5.0)	16 (9.8)	-	41 (9.0)
> 60	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (6.3)	1 (5.3)	2 (1.3)	2 (1.2)	-	8 (1.8)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (5.3)	108 (67.5)	68 (41.7)	40 (100.0)	218 (47.7)

ECG = electrocardiogram; eIV = extended intravenous; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks; QTcB = corrected QT interval (Bazett's); QTcF = corrected QT interval (Fridericia)
The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.
≤ 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 day 1/day 8 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.
The corrected QT interval is captured for Studies 20160323 and 20200491 Part 1 only. For Study 20200491 Part 1, only triplicate ECGs collected are summarized.
Source: ISS Table 14-8.1.1, Table 14-8.1.3

4.2.2 併用療法安全性解析対象集団

323試験（Part C）

ベースライン後にQTcF間隔の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以下の被験者は0例（0.0%）、500 msec超の被験者は1例（12.5%）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、及び60 msec超であった被験者は少なかった［各1例（12.5%）］（ISS Table 14-8.1.2）。ベースライン後のQTcB間隔の最大値及びベースラインからの最大変化量はQTcF間隔の結果と同様であった（ISS Table 14-8.1.4）。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

単剤療法安全性解析対象集団を対象に内因性要因（人種、民族、年齢、性別、ECOG PS）による部分集団別に有害事象を解析し、その結果を以下の項及びISSに示した。なお、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。

併用療法安全性解析対象集団での有害事象の部分集団解析は実施しなかった。

5.1.1 人種

人種の部分集団別による有害事象の要約を表 30に示す。

有害事象の発現割合は人種の部分集団間で同様であった。

単剤療法全体

有害事象は、アジア人では104例中103例（99.0%）、黒人では8例中7例（87.5%）、白人では319例全例（100%）及びその他の人種では26例全例（100%）に認められた。治験薬と関連のある有害事象は、アジア人98例（94.2%）、黒人7例（87.5%）、白人301例（94.4%）及びその他の人種25例（96.2%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、アジア人58例（55.8%）、黒人4例（50.0%）、白人205例（64.3%）及びその他の人種21例（80.8%）に認められた。重篤な有害事象は、アジア人57例（54.8%）、黒人5例（62.5%）、白人188例（58.9%）及びその他の人種21例（80.8%）に認められた。死亡に至った有害事象は、アジア人3例（2.9%）、黒人1例（12.5%）、白人14例（4.4%）及びその他の人種1例（3.8%）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、アジア人8例（7.7%）、黒人1例（12.5%）、白人21例（6.6%）及びその他の人種2例（7.7%）に認められた。

人種の部分集団間で有害事象の種類に意味のある違いは認められなかった（ISS Table 14-6.2.44、Table 14-6.2.45、Table 14-6.2.47及びTable 14-6.2.48）。治験薬と関連のある有害事象でも、人種の部分集団間で有害事象の種類に意味のある違いは認められなかった（ISS Table 14-6.2.55、Table 14-6.2.56、Table 14-6.2.58及びTable 14-6.2.59）。

表 30　有害事象の要約：人種の部分集団別（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Race: Asian								
Number of subjects in this subgroup	2	1	0	4	46	48	3	104
All treatment-emergent adverse events	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	4 (100.0)	45 (97.8)	48 (100.0)	3 (100.0)	103 (99.0)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (25.0)	26 (56.5)	29 (60.4)	2 (66.7)	58 (55.8)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	8 (17.4)	7 (14.6)	1 (33.3)	16 (15.4)
Serious adverse events	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (25.0)	28 (60.9)	25 (52.1)	2 (66.7)	57 (54.8)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (4.3)	4 (8.3)	2 (66.7)	8 (7.7)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	3 (2.9)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	4 (100.0)	41 (89.1)	47 (97.9)	3 (100.0)	98 (94.2)
Race: Black or African American								
Number of subjects in this subgroup	1	0	0	1	2	4	0	8
All treatment-emergent adverse events	1 (100.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	0 (-)	7 (87.5)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	1 (50.0)	3 (75.0)	0 (-)	4 (50.0)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	1 (12.5)
Serious adverse events	1 (100.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	0 (-)	5 (62.5)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	1 (12.5)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (-)	1 (12.5)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	1 (100.0)	0 (-)	0 (-)	0 (0.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	0 (-)	7 (87.5)
Race: White								
Number of subjects in this subgroup	31	6	28	12	109	104	29	319
All treatment-emergent adverse events	31 (100.0)	6 (100.0)	28 (100.0)	12 (100.0)	109 (100.0)	104 (100.0)	29 (100.0)	319 (100.0)
Grade ≥ 3	20 (64.5)	2 (33.3)	20 (71.4)	8 (66.7)	71 (65.1)	68 (65.4)	16 (55.2)	205 (64.3)
Grade ≥ 4	1 (3.2)	1 (16.7)	7 (25.0)	2 (16.7)	19 (17.4)	15 (14.4)	9 (31.0)	54 (16.9)
Serious adverse events	16 (51.6)	4 (66.7)	16 (57.1)	8 (66.7)	57 (52.3)	71 (68.3)	16 (55.2)	188 (58.9)
Leading to discontinuation of tarlatamab	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	9 (8.3)	8 (7.7)	2 (6.9)	21 (6.6)
Fatal adverse events	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (2.8)	4 (3.8)	5 (17.2)	14 (4.4)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	28 (90.3)	4 (66.7)	28 (100.0)	11 (91.7)	103 (94.5)	98 (94.2)	29 (100.0)	301 (94.4)

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Race: Other								
Number of subjects in this subgroup	1	1	4	2	3	7	8	26
All treatment-emergent adverse events	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	26 (100.0)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	5 (71.4)	6 (75.0)	21 (80.8)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (14.3)	3 (37.5)	7 (26.9)
Serious adverse events	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	2 (66.7)	3 (42.9)	8 (100.0)	21 (80.8)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (7.7)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (3.8)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	0 (0.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	25 (96.2)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eIV = extended intravenous; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; N = number of subjects in the safety analysis set;
n = Number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks
The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.
≤ 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 day 1/day 8 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 treatment-related.
Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.
Source: ISS Table 14-6.1.18, Table 14-6.1.19, Table 14-6.1.21, Table 14-6.1.22

5.1.2 民族

民族の部分集団別による有害事象の要約を表 31（Part 1）及び表 32（Part 2）に示す。

有害事象の発現割合は民族の部分集団間で同様であった。

単剤療法全体

白人の民族別では、有害事象はヒスパニック系又はラテン系の6例全例（100%）及び非ヒスパニック系又は非ラテン系の313例全例（100%）（以降同順）に認められた。治験薬と関連のある有害事象は、それぞれ6例全例（100%）及び295例（94.2%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、それぞれ3例（50.0%）及び202例（64.5%）に認められた。重篤な有害事象は、それぞれ4例（66.7%）及び184例（58.8%）に認められた。死亡に至った有害事象は、それぞれ1例（16.7%）及び13例（4.2%）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、ヒスパニック系又はラテン系の被験者では認められず、非ヒスパニック系又は非ラテン系の21例（6.7%）に認められた。

民族の部分集団間で有害事象の種類に意味のある違いは認められなかった（ISS Table 14-6.2.33、Table 14-6.2.34）。治験薬と関連のある有害事象でも、民族の部分集団間で有害事象の種類に意味のある違いは認められなかった（ISS Table 14-6.2.41、Table 14-6.2.42）。

表 31　有害事象の要約：民族の部分集団別［323試験（Part 1）の単剤療法Cohort：単剤療法安全性解析対象集団の白人集団］

	Study 20160323							
	≤ 3 mg (N = 31)		1->30 mg (N = 6)		eIV Cohorts (N = 28)		Alternative Dosing Cohorts (N = 12)	
	Hispanic /Latino (N1 = 0) n (%)	Not Hispanic /Latino (N2 = 31) n (%)	Hispanic /Latino (N1 = 0) n (%)	Not Hispanic /Latino (N2 = 6) n (%)	Hispanic /Latino (N1 = 0) n (%)	Not Hispanic /Latino (N2 = 28) n (%)	Hispanic /Latino (N1 = 0) n (%)	Not Hispanic /Latino (N2 = 12) n (%)
All treatment-emergent adverse events	0 (-)	31 (100.0)	0 (-)	6 (100.0)	0 (-)	28 (100.0)	0 (-)	12 (100.0)
Grade ≥ 3	0 (-)	20 (64.5)	0 (-)	2 (33.3)	0 (-)	20 (71.4)	0 (-)	8 (66.7)
Grade ≥ 4	0 (-)	1 (3.2)	0 (-)	1 (16.7)	0 (-)	7 (25.0)	0 (-)	2 (16.7)
Serious adverse events	0 (-)	16 (51.6)	0 (-)	4 (66.7)	0 (-)	16 (57.1)	0 (-)	8 (66.7)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (-)	1 (3.2)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	1 (8.3)
Fatal adverse events	0 (-)	1 (3.2)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	1 (8.3)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	0 (-)	28 (90.3)	0 (-)	4 (66.7)	0 (-)	28 (100.0)	0 (-)	11 (91.7)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eIV = extended intravenous; N = number of subjects in the safety analysis set; N1 = number of Hispanic/Latino subjects with white race in analysis set; N2 = number of Non-Hispanic/Latino subjects with white race in analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks

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

≤ 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 day 1/day 8 21 day/cycle).

Study 20160323: 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 treatment-related.

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

Source: ISS Table 14-6.1.15

表 32　有害事象の要約：民族の部分集団別［491試験、040試験及び323試験（Part 2）の単剤療法Cohort：単剤療法安全性解析対象集団の白人集団］

	Study 20160323 and 20200491				Study 20200040		Overall Studies	
	1->10 mg (N = 109)		1->100 mg (N = 104)		1->100# mg (N = 29)		Overall Subjects (N = 319)	
	Hispanic /Latino (N1 = 1) n (%)	Not Hispanic /Latino (N2 = 108) n (%)	Hispanic /Latino (N1 = 3) n (%)	Not Hispanic /Latino (N2 = 101) n (%)	Hispanic /Latino (N1 = 2) n (%)	Not Hispanic /Latino (N2 = 27) n (%)	Hispanic /Latino (N1 = 6) n (%)	Not Hispanic /Latino (N2 = 313) n (%)
All treatment-emergent adverse events	1 (100.0)	108 (100.0)	3 (100.0)	101 (100.0)	2 (100.0)	27 (100.0)	6 (100.0)	313 (100.0)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	71 (65.7)	2 (66.7)	66 (65.3)	1 (50.0)	15 (55.6)	3 (50.0)	202 (64.5)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	19 (17.6)	1 (33.3)	14 (13.9)	0 (0.0)	9 (33.3)	1 (16.7)	53 (16.9)
Serious adverse events	0 (0.0)	57 (52.8)	3 (100.0)	68 (67.3)	1 (50.0)	15 (55.6)	4 (66.7)	184 (58.8)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	9 (8.3)	0 (0.0)	8 (7.9)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	21 (6.7)
Fatal adverse events	0 (0.0)	3 (2.8)	1 (33.3)	3 (3.0)	0 (0.0)	5 (18.5)	1 (16.7)	13 (4.2)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	1 (100.0)	102 (94.4)	3 (100.0)	95 (94.1)	2 (100.0)	27 (100.0)	6 (100.0)	295 (94.2)

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; N = number of subjects in the safety analysis set; N1 = number of Hispanic/Latino subjects with white race in analysis set; N2 = number of Non-Hispanic/Latino subjects with white race in analysis set; n = Number of subjects with observed data

The safety analysis set is defined as all subjects who received 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 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 treatment-related.

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

Source: ISS Table 14-6-1-16

5.1.3 年齢

年齢（65歳未満及び65歳以上、75歳未満及び75歳以上）の部分集団別の有害事象の要約をそれぞれ表 33（Part 1）及び表 34（Part 2）、並びに表 35（Part 1）及び表 36（Part 2）に示す。

有害事象の発現割合は年齢の部分集団間で同様であった。

単剤療法全体

年齢（65歳未満及び65歳以上）の部分集団別では、有害事象は65歳未満の256例中256例（100.0%）及び65歳以上の201例中199例（99.0%）（以降同順）に認められた。治験薬と関連のある有害事象は、それぞれ240例（93.8%）及び191例（95.0%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、それぞれ154例（60.2%）及び134例（66.7%）に認められた。重篤な有害事象は、それぞれ149例（58.2%）及び122例（60.7%）に認められた。死亡に至った有害事象は、それぞれ10例（3.9%）及び9例（4.5%）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、それぞれ12例（4.7%）及び20例（10.0%）に認められた。

年齢（75歳未満及び75歳以上）の部分集団別では、有害事象は75歳未満の419例中417例（99.5%）及び75歳以上の38例全例（100%）（以降同順）に認められた。治験薬と関連のある有害事象は、それぞれ395例（94.3%）及び36例（94.7%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、それぞれ266例（63.5%）及び22例（57.9%）に認められた。重篤な有害事象は、それぞれ254例（60.6%）及び17例（44.7%）に認められた。死亡に至った有害事象は、それぞれ17例（4.1%）及び2例（5.3%）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、それぞれ30例（7.2%）及び2例（5.3%）に認められた。

年齢の部分集団間で有害事象の種類に意味のある違いは認められなかった（ISS Table 14-6.2.29、Table 14-6.2.30、Table 14-6.2.31、Table 14-6.2.32）。治験薬と関連のある有害事象でも、年齢の部分集団間で有害事象の種類に意味のある違いは認められなかった（ISS Table 14-6.2.37、Table 14-6.2.38、Table 14-6.2.39、Table 14-6.2.40）。

表 33　有害事象の要約：年齢（65歳未満及び65歳以上）の部分集団別［323試験（Part 1）の単剤療法Cohort：単剤療法安全性解析対象集団］

	Study 20160323							
	≤ 3 mg (N = 35)		1->30 mg (N = 8)		eIV Cohorts (N = 32)		Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	
	Age < 65 (N1 = 20) n (%)	Age ≥ 65 (N2 = 15) n (%)	Age < 65 (N1 = 6) n (%)	Age ≥ 65 (N2 = 2) n (%)	Age < 65 (N1 = 21) n (%)	Age ≥ 65 (N2 = 11) n (%)	Age < 65 (N1 = 11) n (%)	Age ≥ 65 (N2 = 8) n (%)
All treatment-emergent adverse events	20 (100.0)	15 (100.0)	6 (100.0)	2 (100.0)	21 (100.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	7 (87.5)
Grade ≥ 3	9 (45.0)	11 (73.3)	3 (50.0)	0 (0.0)	16 (76.2)	8 (72.7)	5 (45.5)	6 (75.0)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	6 (28.6)	2 (18.2)	2 (18.2)	0 (0.0)
Serious adverse events	9 (45.0)	10 (66.7)	4 (66.7)	1 (50.0)	11 (52.4)	9 (81.8)	7 (63.6)	4 (50.0)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	3 (15.0)	3 (20.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	6 (28.6)	5 (45.5)	3 (27.3)	4 (50.0)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	18 (90.0)	13 (86.7)	5 (83.3)	1 (50.0)	21 (100.0)	11 (100.0)	10 (90.9)	7 (87.5)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eIV = extended intravenous; N = number of subjects in the safety analysis set; N1 = number of subjects with age < 65 years in analysis set; N2 = number of subjects with age ≥ 65 years in analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks

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

≤ 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 day 1/day 8 21 day/cycle).

Study 20160323: 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 treatment related.

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

Source: ISS Table 14-6.1.11

表 34　有害事象の要約：年齢（65歳未満及び65歳以上）の部分集団別［491試験、040試験及び323試験（Part 2）の単剤療法Cohort：単剤療法安全性解析対象集団］

	Study 20160323 and 20200491				Study 20200040		Overall Studies	
	1->10 mg (N = 160)		1->100 mg (N = 163)		1->100[#] mg (N = 40)		Overall Subjects (N = 457)	
	Age < 65 (N1 = 76) n (%)	Age ≥ 65 (N2 = 84) n (%)	Age < 65 (N1 = 102) n (%)	Age ≥ 65 (N2 = 61) n (%)	Age < 65 (N1 = 20) n (%)	Age ≥ 65 (N2 = 20) n (%)	Age < 65 (N1 = 256) n (%)	Age ≥ 65 (N2 = 201) n (%)
All treatment-emergent adverse events	76 (100.0)	83 (98.8)	102 (100.0)	61 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	256 (100.0)	199 (99.0)
Grade ≥ 3	47 (61.8)	54 (64.3)	61 (59.8)	44 (72.1)	13 (65.0)	11 (55.0)	154 (60.2)	134 (66.7)
Grade ≥ 4	14 (18.4)	14 (16.7)	14 (13.7)	10 (16.4)	7 (35.0)	6 (30.0)	45 (17.6)	33 (16.4)
Serious adverse events	42 (55.3)	45 (53.6)	63 (61.8)	40 (65.6)	13 (65.0)	13 (65.0)	149 (58.2)	122 (60.7)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	22 (28.9)	27 (32.1)	48 (47.1)	23 (37.7)	7 (35.0)	5 (25.0)	90 (35.2)	67 (33.3)
Leading to discontinuation of tarlatamab	4 (5.3)	7 (8.3)	5 (4.9)	8 (13.1)	1 (5.0)	4 (20.0)	12 (4.7)	20 (10.0)
Fatal adverse events	2 (2.6)	3 (3.6)	4 (3.9)	2 (3.3)	3 (15.0)	3 (15.0)	10 (3.9)	9 (4.5)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	71 (93.4)	78 (92.9)	95 (93.1)	61 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	240 (93.8)	191 (95.0)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eIV = extended intravenous; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; N = number of subjects in the safety analysis set;
N1 = number of subjects with age < 65 years in analysis set; N2 = number of subjects with age ≥ 65 years in analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks
The safety analysis set is defined as all subjects who received 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 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 treatment-related.
Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.
Source: ISS Table 14-6.1.12

表 35　有害事象の要約：年齢（75歳未満及び75歳以上）の部分集団別［323試験（Part 1）の単剤療法Cohort：単剤療法安全性解析対象集団］

	Study 20160323							
	≤ 3 mg (N = 35)		1->30 mg (N = 8)		eIV Cohorts (N = 32)		Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	
	Age < 75 (N1 = 35) n (%)	Age ≥ 75 (N2 = 0) n (%)	Age < 75 (N1 = 8) n (%)	Age ≥ 75 (N2 = 0) n (%)	Age < 75 (N1 = 32) n (%)	Age ≥ 75 (N2 = 0) n (%)	Age < 75 (N1 = 17) n (%)	Age ≥ 75 (N2 = 2) n (%)
All treatment-emergent adverse events	35 (100.0)	0 (-)	8 (100.0)	0 (-)	32 (100.0)	0 (-)	16 (94.1)	2 (100.0)
Grade ≥ 3	20 (57.1)	0 (-)	3 (37.5)	0 (-)	24 (75.0)	0 (-)	9 (52.9)	2 (100.0)
Grade ≥ 4	1 (2.9)	0 (-)	2 (25.0)	0 (-)	8 (25.0)	0 (-)	2 (11.8)	0 (0.0)
Serious adverse events	19 (54.3)	0 (-)	5 (62.5)	0 (-)	20 (62.5)	0 (-)	9 (52.9)	2 (100.0)
Leading to discontinuation of tarlatamab	1 (2.9)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	1 (3.1)	0 (-)	1 (5.9)	0 (0.0)
Fatal adverse events	1 (2.9)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (-)	1 (5.9)	0 (0.0)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	31 (88.6)	0 (-)	6 (75.0)	0 (-)	32 (100.0)	0 (-)	15 (88.2)	2 (100.0)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eIV = extended intravenous; N1 = number of subjects with age < 75 years in analysis set; N2 = number of subjects with age ≥ 75 years in analysis set; n = Number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks

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

≤ 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 day 1/day 8 21 day/cycle).

Study 20160323: 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 treatment-related.

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

Source: ISS Table 14-6.1.13

表 36　有害事象の要約：年齢（75歳未満及び75歳以上）の部分集団別［491試験、040試験及び323試験（Part 2）の単剤療法Cohort：単剤療法安全性解析対象集団］

	Study 20160323 and 20200491				Study 20200040		Overall Studies	
	1->10 mg (N = 160)		1->100 mg (N = 163)		1->100[#] mg (N = 40)		Overall Subjects (N = 457)	
	Age < 75 (N1 = 140) n (%)	Age ≥ 75 (N2 = 20) n (%)	Age < 75 (N1 = 152) n (%)	Age ≥ 75 (N2 = 11) n (%)	Age < 75 (N1 = 35) n (%)	Age ≥ 75 (N2 = 5) n (%)	Age < 75 (N1 = 419) n (%)	Age ≥ 75 (N2 = 38) n (%)
All treatment-emergent adverse events	139 (99.3)	20 (100.0)	152 (100.0)	11 (100.0)	35 (100.0)	5 (100.0)	417 (99.5)	38 (100.0)
Grade ≥ 3	91 (65.0)	10 (50.0)	98 (64.5)	7 (63.6)	21 (60.0)	3 (60.0)	266 (63.5)	22 (57.9)
Grade ≥ 4	27 (19.3)	1 (5.0)	23 (15.1)	1 (9.1)	11 (31.4)	2 (40.0)	74 (17.7)	4 (10.5)
Serious adverse events	81 (57.9)	6 (30.0)	98 (64.5)	5 (45.5)	22 (62.9)	4 (80.0)	254 (60.6)	17 (44.7)
Leading to discontinuation of tarlatamab	10 (7.1)	1 (5.0)	13 (8.6)	0 (0.0)	4 (11.4)	1 (20.0)	30 (7.2)	2 (5.3)
Fatal adverse events	5 (3.6)	0 (0.0)	5 (3.3)	1 (9.1)	5 (14.3)	1 (20.0)	17 (4.1)	2 (5.3)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	131 (93.6)	18 (90.0)	145 (95.4)	11 (100.0)	35 (100.0)	5 (100.0)	395 (94.3)	36 (94.7)

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; N = number of subjects in the safety analysis set; N1 = number of subjects with age < 75 years in analysis set; N2 = number of subjects with age ≥ 75 years in analysis set; n = Number of subjects with observed data

The safety analysis set is defined as all subjects who received 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 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 treatment-related.

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

Source: ISS Table 14-6.1.14

5.1.4　性別

性別の部分集団別の有害事象の要約を表 37（Part 1）及び表 38（Part 2）に示す。

有害事象の発現割合は性別の部分集団間でおおむね同様であった。

単剤療法全体

有害事象は、男性では306例中305例（99.7%）及び女性では151例中150例（99.3%）に認められた。治験薬と関連のある有害事象は、男性284例（92.8%）及び女性147例（97.4）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、男性182例（59.5%）及び女性106例（70.2%）に認められた。重篤な有害事象は、男性175例（57.2%）及び女性96例（63.6%）に認められた。死亡に至った有害事象は、男性15例（4.9%）及び女性4例（2.6%）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、男性21例（6.9%）及び女性11例（7.3%）に認められた。

性別の部分集団間で有害事象の種類に意味のある違いは認められなかった（ISS Table 14-6.2.27、Table 14-6.2.28）。治験薬と関連のある有害事象でも、性別の部分集団間で有害事象の種類に意味のある違いは認められなかった（ISS Table 14-6.2.35、Table 14-6.2.36）。

表 37　有害事象の要約：性別の部分集団別［323試験（Part 1）の単剤療法Cohort：単剤療法安全性解析対象集団］

	Study 20160323							
	≤ 3 mg (N = 35)		1->30 mg (N = 8)		eIV Cohorts (N = 32)		Alternative Dosing Cohorts (N = 19)	
	Male (N1 = 21) n (%)	Female (N2 = 14) n (%)	Male (N1 = 7) n (%)	Female (N2 = 1) n (%)	Male (N1 = 17) n (%)	Female (N2 = 15) n (%)	Male (N1 = 10) n (%)	Female (N2 = 9) n (%)
All treatment-emergent adverse events	21 (100.0)	14 (100.0)	7 (100.0)	1 (100.0)	17 (100.0)	15 (100.0)	10 (100.0)	8 (88.9)
Grade ≥ 2	16 (76.2)	13 (92.9)	7 (100.0)	1 (100.0)	17 (100.0)	13 (86.7)	7 (70.0)	8 (88.9)
Grade ≥ 3	12 (57.1)	8 (57.1)	3 (42.9)	0 (0.0)	13 (76.5)	11 (73.3)	5 (50.0)	6 (66.7)
Grade ≥ 4	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	3 (17.6)	5 (33.3)	0 (0.0)	2 (22.2)
Serious adverse events	12 (57.1)	7 (50.0)	5 (71.4)	0 (0.0)	11 (64.7)	9 (60.0)	5 (50.0)	6 (66.7)
Leading to discontinuation of tarlatamab	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (10.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	17 (81.0)	14 (100.0)	5 (71.4)	1 (100.0)	17 (100.0)	15 (100.0)	9 (90.0)	8 (88.9)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eIV = extended intravenous; N = number of subjects in the safety analysis set; N1 = number of male subjects in analysis set; N2 = number of female subjects in analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks

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

≤ 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 day 1/day 8 21 day/cycle).

Study 20160323: 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 treatment related.

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

Source: ISS Table 14-6-1-9

表 38　有害事象の要約：性別の部分集団別［491試験、040試験及び323試験（Part 2）の単剤療法Cohort：単剤療法安全性解析対象集団］

	Study 20160323 and 20200491				Study 20200040		Overall Studies	
	1->10 mg (N = 160)		1->100 mg (N = 163)		1->100[#] mg (N = 40)		Overall Subjects (N = 457)	
	Male (N1 = 105) n (%)	Female (N2 = 55) n (%)	Male (N1 = 106) n (%)	Female (N2 = 57) n (%)	Male (N1 = 40) n (%)	Female (N2 = 0) n (%)	Male (N1 = 306) n (%)	Female (N2 = 151) n (%)
All treatment-emergent adverse events	104 (99.0)	55 (100.0)	106 (100.0)	57 (100.0)	40 (100.0)	0 (-)	305 (99.7)	150 (99.3)
Grade ≥ 2	93 (88.6)	52 (94.5)	102 (96.2)	55 (96.5)	40 (100.0)	0 (-)	282 (92.2)	142 (94.0)
Grade ≥ 3	62 (59.0)	39 (70.9)	63 (59.4)	42 (73.7)	24 (60.0)	0 (-)	182 (59.5)	106 (70.2)
Grade ≥ 4	14 (13.3)	14 (25.5)	14 (13.2)	10 (17.5)	13 (32.5)	0 (-)	47 (15.4)	31 (20.5)
Serious adverse events	53 (50.5)	34 (61.8)	63 (59.4)	40 (70.2)	26 (65.0)	0 (-)	175 (57.2)	96 (63.6)
Leading to discontinuation of tarlatamab	6 (5.7)	5 (9.1)	8 (7.5)	5 (8.8)	5 (12.5)	0 (-)	21 (6.9)	11 (7.3)
Fatal adverse events	4 (3.8)	1 (1.8)	4 (3.8)	2 (3.5)	6 (15.0)	0 (-)	15 (4.9)	4 (2.6)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	97 (92.4)	52 (94.5)	99 (93.4)	57 (100.0)	40 (100.0)	0 (-)	284 (92.8)	147 (97.4)

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; N = number of subjects in the safety analysis set; N1 = Number of male subjects in analysis set; N2 = Number of female subjects in analysis set; n = Number of subjects with observed data

The safety analysis set is defined as all subjects who received 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 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 treatment-related.

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

Source: ISS Table 14-6-1-10

5.1.5 ECOG PS

有害事象の発現割合はECOG PSの部分集団間で同様であった。

ECOG PSが0及び1の部分集団での有害事象の要約をそれぞれISS Table 14-6.2.401及びTable 14-6.2.402に示した。ECOG PSが0、1及び2の部分集団での基本語別の有害事象をそれぞれISS Table 14-6.3.401、Table 14-6.3.402及びTable 14-6.3.403に示した。ECOG PSが0、1及び2の部分集団でのSOC別の有害事象をそれぞれISS Table 14-6.4.401、Table 14-6.4.402及びTable 14-6.4.403に示した。

ECOG PSが0、1及び2の部分集団での基本語別の治験薬と関連のある有害事象をそれぞれISS Table 14-6.3.404、Table 14-6.3.405及びTable 14-6.3.406に示した。ECOG PSが0、1及び2の部分集団でのSOC別の治験薬と関連のある有害事象それぞれISS Table 14-6.4.404、Table 14-6.4.405及びTable 14-6.4.406に示した。

5.2 外因性要因

単剤療法安全性解析対象集団を対象に外因性要因（地域）による部分集団別に有害事象を解析し、その結果を以下の項及びISSに示した。なお、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。

併用療法安全性解析対象集団での有害事象の部分集団解析は実施しなかった。

5.2.1 地域

地域の部分集団別による有害事象の要約を表 39に示す。

有害事象の発現割合は地域の部分集団間で同様であった。

単剤療法全体

地域別の有害事象は、北米では106例中105例（99.1%）、欧州では238例全例（100%）、アジアでは100例中99例（99.0%）及びその他の地域では13例全例（100%）に認められた。治験薬と関連のある有害事象は、北米で97例（91.5%）、欧州で227例（95.4%）、アジアで94例（94.0%）及びその他の地域で13例全例（100%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は、北米で66例（62.3%）、欧州で157例（66.0%）、アジアで56例（56.0%）及びその他の地域で9例（69.2%）に認められた。重篤な有害事象は、北米で68例（64.2%）、欧州で141例（59.2%）、アジアで53例（53.0%）及びその他の地域で9例（69.2%）に認められた。死亡に至った有害事象は、北米で4例（3.8%）、欧州で11例（4.6%）、アジアで3例（3.0%）及びその他の地域で1例（7.7%）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、北米で8例（7.5%）、欧州で16例（6.7%）、アジアで8例（8.0%）に認められ、その他の地域では認められなかった。

地域の部分集団間で有害事象の種類に意味のある違いは認められなかった（ISS Table 14-6.2.50、Table 14-6.2.51、Table 14-6.2.52、Table 14-6.2.53）。治験薬と関連のある有害事象でも、地域の部分集団間で有害事象の種類に意味のある違いは認められなかった（ISS Table 14-6.2.61、Table 14-6.2.62、Table 14-6.2.63、Table 14-6.2.64）。

表 39　有害事象の要約：地域の部分集団別（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）

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Region: North America								
Number of subjects in this subgroup	15	2	5	6	26	34	18	106
All treatment-emergent adverse events	15 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	5 (83.3)	26 (100.0)	34 (100.0)	18 (100.0)	105 (99.1)
Grade ≥ 3	9 (60.0)	1 (50.0)	3 (60.0)	2 (33.3)	18 (69.2)	21 (61.8)	12 (66.7)	66 (62.3)
Grade ≥ 4	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (15.4)	5 (14.7)	5 (27.8)	16 (15.1)
Serious adverse events	7 (46.7)	2 (100.0)	5 (100.0)	2 (33.3)	14 (53.8)	26 (76.5)	12 (66.7)	68 (64.2)
Leading to discontinuation of tarlatamab	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	4 (11.8)	2 (11.1)	8 (7.5)
Fatal adverse events	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (11.1)	4 (3.8)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	13 (86.7)	1 (50.0)	5 (100.0)	4 (66.7)	24 (92.3)	32 (94.1)	18 (100.0)	97 (91.5)
Region: Europe								
Number of subjects in this subgroup	15	4	24	10	87	82	16	238
All treatment-emergent adverse events	15 (100.0)	4 (100.0)	24 (100.0)	10 (100.0)	87 (100.0)	82 (100.0)	16 (100.0)	238 (100.0)
Grade ≥ 3	9 (60.0)	1 (25.0)	18 (75.0)	8 (80.0)	56 (64.4)	56 (68.3)	9 (56.3)	157 (66.0)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	1 (25.0)	8 (33.3)	1 (10.0)	15 (17.2)	13 (15.9)	6 (37.5)	44 (18.5)
Serious adverse events	9 (60.0)	2 (50.0)	12 (50.0)	9 (90.0)	45 (51.7)	53 (64.6)	11 (68.8)	141 (59.2)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (10.0)	8 (9.2)	5 (6.1)	1 (6.3)	16 (6.7)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (3.4)	4 (4.9)	3 (18.8)	11 (4.6)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	13 (86.7)	3 (75.0)	24 (100.0)	10 (100.0)	83 (95.4)	78 (95.1)	16 (100.0)	227 (95.4)
Region: Asia								
Number of subjects in this subgroup	2	1	0	3	45	46	3	100
All treatment-emergent adverse events	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	44 (97.8)	46 (100.0)	3 (100.0)	99 (99.0)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	25 (55.6)	28 (60.9)	2 (66.7)	56 (56.0)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	8 (17.8)	6 (13.0)	1 (33.3)	15 (15.0)
Serious adverse events	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	27 (60.0)	23 (50.0)	2 (66.7)	53 (53.0)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (4.4)	4 (8.7)	2 (66.7)	8 (8.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (4.4)	1 (2.2)	0 (0.0)	3 (3.0)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	40 (88.9)	45 (97.8)	3 (100.0)	94 (94.0)

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 35) n (%)	1->30 mg (N = 8) n (%)	eIV Cohorts (N = 32) n (%)	Alternative Dosing Cohorts (N = 19) n (%)	1->10 mg (N = 160) n (%)	1->100 mg (N = 163) n (%)	1->100[#] mg (N = 40) n (%)	Overall Subjects (N = 457) n (%)
Region: Rest of the World								
Number of subjects in this subgroup	3	1	3	0	2	1	3	13
All treatment-emergent adverse events	3 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	0 (-)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
Grade ≥ 3	2 (66.7)	1 (100.0)	3 (100.0)	0 (-)	2 (100.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	9 (69.2)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (23.1)
Serious adverse events	2 (66.7)	1 (100.0)	3 (100.0)	0 (-)	1 (50.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	9 (69.2)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (7.7)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	3 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	0 (-)	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; eIV = extended intravenous; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks

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

≤ 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 day 1/day 8 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 treatment-related.

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

Source: ISS Table 14-6-1-24, Table 14-6-1-25, Table 14-6-1-26, Table 14-6-1-27

5.2.2 修正安全性モニタリングCohort

有害事象

利用可能な臨床データが限られていたタルラタマブ臨床開発プログラムの早期段階では、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）。

本項では、491試験のPart 1及び2とPart 3（投与後モニタリング時間を短縮）でタルラタマブ10 mg投与を受けた被験者、並びに323試験のPart A、B及びDとPart E（投与後24時間のモニタリング）でタルラタマブ100 mg投与を受けた被験者の安全性データを示す。これらCohortは、本概要で示した単剤療法全体、10 mg群及び100 mg群の安全性データにも含まれる。本項に示す安全性データは各試験の治験総括報告書からの引用である。491試験の有害事象の解析では疾患進行に関連する有害事象を除外し、323試験の有害事象の解析では疾患進行に関連する有害事象を含めたすべての有害事象を示した。

修正安全性モニタリングCohortで認められた有害事象及び注目すべき有害事象の要約をそれぞれ表 40及び表 41に示す。

491試験

Part 1及び2とPart 3（投与後モニタリング時間を短縮）でタルラタマブ10 mg投与を受けた被験者の間で有害事象の発現割合は同様であった（表 40）。

10 mg（Part 1及び2）

Part 1及び2全体で98例（99.0%）に有害事象が認められた。Grade 3以上の有害事象は60例（60.6%）に認められ、Grade 3以上の治験薬と関連のある有害事象は33例（33.3%）に認められた。重篤な有害事象は58例（58.6%）に認められ、治験薬と関連のある重篤な有害事象は37例（37.4%）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7例（7.1%）に認められた。死亡に至った有害事象は2例（2.0%）に認められ、いずれも治験薬との関連はなしと判断された（491試験CSR Table 14-6.1）。

10 mg（Part 3：短縮モニタリング）

34例全例（100%）に有害事象が認められた。Grade 3以上の有害事象は22例（64.7%）に認められた。重篤な有害事象は15例（44.1%）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3例（8.8%）に認められた。死亡に至った有害事象は3例（8.8%）に認められ、治験薬と関連のある死亡に至った有害事象として1例（2.9%）に呼吸不全が認められた（491試験CSR Table 14-6.1）。呼吸不全のために死亡に至った被験者の詳細を2.1.3.1項に示した。

323試験

323試験のPart A、B及びDとPart E（投与後24時間のモニタリング）でタルラタマブ100 mg投与を受けた被験者の間で有害事象の発現割合は同様であった。

100 mg（Part A、B及びD）

63例全例（100%）に有害事象が認められ、61例（96.8%）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35例（55.6%）に認められ、23例（36.5%）に治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象が認められた。重篤な有害事象は32例（50.8%）に認められ、27例（42.9%）に治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた。タルラタマブの投与中止に至った有害事象は7例（11.1%）に認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断された。多く認められたタルラタマブの投与中止に至った有害事象［1%以上（2例以上）］は嚥下障害及び好中球数減少［各3.2%（2例）］であった［323試験CSR（モジュール5.3.5.2-1）Table 14-6.2.9］。死亡に至った有害事象は2例［3.2%（小細胞肺癌及び誤嚥が各1例）］に認められ、いずれの事象も治験薬との関連はなしと判断された（323試験CSR Table 14-6.1.1、Table 14-6.2.11）。多く認められた有害事象（25%以上）は、サイトカイン放出症候群（65.1%）、発熱（52.4%）、味覚不全（46.0%）、便秘及び疲労（各38.1%）、食欲減退及び悪心（各31.7%）、並びに貧血（27.0%）であった（323試験CSR Table 14-6.11）。

100 mg（Part E：24時間モニタリング）

13例全例（100%）に有害事象が認められた。Grade 3以上の有害事象は10例（76.9%）に認められた。重篤な有害事象は11例（84.6%）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1例（7.7%）に認められ、脳症であった。死亡に至った有害事象は2例［15.4%（疾患進行及び小細胞肺癌が各1例）］に認められ、いずれも治験薬との関連はなしと判断された（323試験CSR Table 14-6.2.11）。多く認められた有害事象（25%以上）は、サイトカイン放出症候群（69.2%）、体重減少（53.8%）、発熱、便秘及び食欲減退（各46.2%）、疲労（38.5%）、並びに転倒（30.8%）であった（323試験CSR Table 14-6.11）。

表 40　有害事象の要約（491試験及び323試験の修正安全性モニタリングCohort：安全性解析対象集団）

	Study 20200491[a]		Study 20160323	
	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	98 (99.0)	34 (100.0)	63 (100.0)	13 (100.0)
Grade ≥ 3	60 (60.6)	22 (64.7)	35 (55.6)	10 (76.9)
Grade ≥ 4	16 (16.2)	7 (20.6)	10 (15.9)	4 (30.8)
Serious adverse events	58 (58.6)	15 (44.1)	32 (50.8)	11 (84.6)
Leading to discontinuation of tarlatamab	7 (7.1)	3 (8.8)	7 (11.1)	1 (7.7)
Fatal adverse events	2 (2.0)	3 (8.8)	2 (3.2)	2 (15.4)
Tarlatamab-related treatment-emergent adverse events[b]	92 (92.9)	30 (88.2)	61 (96.8)	12 (92.3)

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; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data
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).
Study 20200491: CRS and ICANS events graded using ASTCT 2019.　All other events graded using CTCAE v5.0.
Study 20160323: 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 treatment-related.
[a] Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.
[b] A treatment-related treatment-emergent adverse event was any treatment-emergent adverse event considered ‘related’ to study drug by the investigator.
Data snapshot date :01 March 2024 for Study 20200491 Table 14-6.1. Data cutoff date: 27 June 2023.
Source: Study 20200491 Table 14-6.1, Study 20160323 Table 12-3

サイトカイン放出症候群

491試験

491試験のPart 1及びPart 2でタルラタマブ10 mg投与を受けた被験者とPart 3（投与後短縮したモニタリング）でタルラタマブ10 mg投与を受けた被験者の間で、CRSの発現割合は同様であった（表 41）。

10 mg（Part 1及びPart 2）

99例中95例（96.0%）にCRS（AMQ広域）が認められた（491試験CSR Table 14-6.4.1）。多く認められた事象（20%以上）は、サイトカイン放出症候群（51.5%）、発熱（39.4%）、疲労（23.2%）及び無力症（21.2%）であった（491試験CSR Table 14-6.4.2）。

CRS（AMQ狭域）が51例（51.5%）に認められ、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された。重症度はGrade 2以上が22例（22.2%）であり、Grade 3以上は認められなかった。死亡に至った事象又は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。重篤な事象は26例（26.3%）に認められた（491試験CSR Table 14-6.4.1）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで15.5時間（9.5, 28.7）及びGrade 2以上で20.7時間（9.3, 31.2）であった（491試験CSR Table 14-6.10.4、Table 14-6.10.5）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は4.0日（2.5, 6.5）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22例

全例に認められ、継続中の事象が認められた被験者はいなかった。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95%CI）は4.0日（3.0, 6.0）であった（491試験CSR Table 14-6.11.2）。

10 mg（Part 3：短縮モニタリング）

34例中33例（97.1%）にCRS（AMQ広域）が認められた（491試験CSR Table 14-6.4.1）。多く認められた事象（20%以上）は、サイトカイン放出症候群（55.9%）、味覚不全（47.1%）、食欲減退（44.1%）、無力症（35.3%）、発熱及び貧血（各29.4%）、疲労（26.5%）及び便秘（23.5%）であった（491試験CSR Table 14-6.2.1）。

CRS（AMQ狭域）が19例（55.9%）に認められ、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された。重症度は、Grade 2以上が6例（17.6%）、Grade 3以上が1例（2.9%）であった。Grade 4以上の事象は認められなかった。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。重篤な事象は5例（14.7%）に認められた（491試験CSR Table 14-6.4.1）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで12.4時間（8.1, 21.9）、Grade 2以上で12.0時間（10.0, 13.4）及びGrade 3以上で75.4時間であった（491試験CSR Table 14-6.10.4、Table 14-6.10.5、Table 14-6.10.6）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は2.0日（1.5, 3.0）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4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以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は3.0日（1.0, NE）であった（491試験CSR Table 14-6.11.2）。

323試験

323試験のPart A、B及びDとPart E（投与後24時間のモニタリング）でタルラタマブ100 mg投与を受けた被験者の間でCRSの発現割合は同様であった。

100 mg（Part A、B及びD）

63例中62例（98.4%）にCRS（AMQ広域）が認められた［323試験CSR Table 12-10］。多く認められた事象（25%以上）は、サイトカイン放出症候群（65.1%）、発熱（52.4%）、疲労（38.1%）、及び悪心（31.7%）であった（323試験CSR Table 14-6.3）。

CRS（AMQ狭域）が41例（65.1%）に認められ、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された（323試験CSR Table 12-10）。重症度は、Grade 2以上が15例（23.8%）、Grade 3以上が1例（1.6%）であった。Grade 4以上の事象及び死亡に至った事象は認められなかった（323試験CSR Table 14-6.5）。重篤な事象は18例（28.6%）に認められ、タルラタマブの投与中止に至った事象は1例（1.6%）に認められた（323試験CSR Table 12-10）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで2.0日（1.0, 2.0）及びGrade 2以上で2.0日（1.0, 3.0）であり、時間に換算すると全Gradeで13.6時間（8.4, 25.5）及びGrade 2以上で17.7時間（9.0, 42.3）であった（323試験CSR Table 14-6.7.1、Table 14-6.7.2）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は3.0日（2.0, 4.0）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15例に認められ、継続中の事象が認められた被験者はいなかった。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3.0日（2.0, 4.0）であった（323試験CSR Table 14-6.8.2）。

100 mg（Part E：24時間モニタリング）

13例中12例（92.3%）にCRS（AMQ広域）が認められた。多く認められた事象（25%以上）は、サイトカイン放出症候群（69.2%）、発熱（46.2%）及び疲労（38.5%）であった（323試験CSR Table 14-6.3）。

CRS（AMQ狭域）が9例（69.2%）に認められ、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された。重症度は、Grade 2以上が5例（38.5%）、Grade 3以上が3例（23.1%）であった。死亡に至った事象又は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。重篤な事象は7例（53.8%）に認められた（323試験CSR Table 12-10）。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（Q1, Q3）は、全Grade及びGrade 2以上のいずれも1.0日（1.0, 2.0）であり、時間に換算すると全Gradeで8.7時間（6.6, 26.0）及びGrade 2以上で7.4時間（2.2, 26.0）であった（323試験CSR Table 14-6.7.1、Table 14-6.7.2）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は4.0日（3.0, 5.0）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5例に、継続中の事象が1例に認められた。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は5.0日（2.0, 7.0）であった（323試験CSR Table 14-6.8.2）。

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

491試験

491試験のPart 1及び2とPart 3（投与後モニタリング時間を短縮）でタルラタマブ10 mg投与を受けた被験者の間で、ICANS及び関連する神経学的事象の発現割合は同様であった（表 41）。

10 mg（Part 1及びPart 2）

99例中9例（9.1%）にICANS及び関連する神経学的事象（AMQ広域）が認められ、8例（8.1%）が治験薬と関連ありと判断された。重症度は、Grade 2以上が4例（4.0%）であり、Grade 3以上は認められなかった（491試験CSR Table 14-6.4.1）。重篤な事象は2例（2.0%）に認められ、タルラタマブの投与中止に至った事象は1例（1.0%）に認められた。死亡に至った事象は認められなかった。内訳は、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群［5例（5.1%）］及び筋力低下［4例（4.0%）］であった（491試験CSR Table 14-6.4.2）。

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（Q1, Q3）は、全Gradeで6.0日（1.0, 14.0）及びGrade 2以上で14.5日（10.5, 15.0）であった（491試験CSR Table 14-6.10.4、Table 14-6.10.5）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は48.5日（4.0, 93.0）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2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以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は93.0日（4.0, NE）であった（491試験CSR Table 14-6.11.2）。

10 mg（Part 3：短縮モニタリング）

34例中4例（11.8%）にICANS及び関連する神経学的事象（AMQ広域）が認められ、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された。重症度は、Grade 2以上が2例（5.9%）であり、Grade 3以上は認められなかった。死亡に至った事象又は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。重篤な事象は2例（5.9%）に認められた。内訳は、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群［2例（5.9%）］、並びに筋力低下、失語症及び意識レベルの低下［各1例（2.9%）］であった（491試験CSR Table 14-6.4.2）。

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（Q1, Q3）は、全Gradeで2.5日（1.0, 3.0）及びGrade 2以上で4.5日（2.0, 7.5）であった（491試験CSR Table 14-6.10.4、Table 14-6.10.5）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は12.5日（6.0, 17.0）であり、データカットオフ時点で2例全例で消失が確認された。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は12.5日（1.0, NE）であった（491試験CSR Table 14-6.11.2）。

323試験

323試験のPart A、B及びDとPart E（投与後24時間のモニタリング）でタルラタマブ100 mg投与を受けた被験者の間で、ICANS及び関連する神経学的事象の発現割合は同様であった。

100 mg（Part A、B及びD）

63例中8例（12.7%）にICANS及び関連する神経学的事象（AMQ広域）が認められ、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された（323試験CSR Table 14-6.5）。重症度は、Grade 2以上が7例（11.1%）、Grade 3以上が2例（3.2%）であった。Grade 4以上の事象又は死亡に至った事象は認められなかった（323試験CSR Table 14-6.5）。重篤な事象は6例（9.5%）に、タルラタマブの投与中止に至った事象が2例（3.2%）に認められた。内訳は、脳症［3例（4.8%）］、認知障害及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群［各2例（3.2%）］、並びに筋力低下及び痙攣発作［各1例（1.6%）］であった（323試験CSR Table 14-6.3）。

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（Q1, Q3）は、全Gradeで2.0日（2.0, 7.0）及びGrade 2以上で2.0日（2.0, 4.5）であった（323試験CSR Table 14-6.7.1及びTable 14-6.7.2）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は3.5日（2.5, 22.0）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7例に認められ、継続中の事象が認められた被験者はいなかった。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は3.5日（1.0, 27.0）であった（323試験CSR Table 14-6.8.2）。

100 mg（Part E：24時間モニタリング）

13例中3例（23.1%）にICANS及び関連する神経学的事象（AMQ広域）が認められた。2例以上に認められた事象はなかった（323試験CSR Table 14-6.3）。重症度は、Grade 2以上及びGrade 3以上がいずれも2例（15.4%）であった。重篤な事象及びタルラタマブの投与中止に至った事象は各1例（7.7%）に認められた。死亡に至った事象は認められなかった（323試験CSR Table 14-6.5）。

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（Q1, Q3）は、全Gradeで8.5日（1.5, 16.5）及びGrade 2以上で2.0日（1.0, 18.0）であった（323試験CSR Table 14-6.7.1、Table 14-6.7.2）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は1.5日（1.0, 2.0）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1例に、継続中の事象が1例に認められた。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は2.0日（1.0, NE）であった（323試験CSR Table 14-6.8.2）。

表 41　注目すべき有害事象の要約（491試験及び323試験の修正安全性モニタリングCohort：安全性解析対象集団）

	Study 20200491		Study 20160323	
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 (%)
Cytokine release syndrome (AMQ narrow)				
All treatment-emergent adverse events	51 (51.5)	19 (55.9)	41 (65.1)	9 (69.2)
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)
ICANS + associated neurological events (AMQ broad)				
All treatment-emergent adverse events	9 (9.1)	4 (11.8)	8 (12.7)	3 (23.1)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (15.4)
Serious adverse events	2 (2.0)	2 (5.9)	6 (9.5)	1 (7.7)
Leading to discontinuation of tarlatamab	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (7.7)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
All treatment-related treatment-emergent adverse events	8 (8.1)	4 (11.8)	8 (12.7)	2 (15.4)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; AMQ = Amgen MedDRA query; CRS = cytokine release syndrome; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data

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).
Study 20200491: CRS and ICANS events graded using ASTCT 2019. All other events graded using CTCAE v5.0.
Study 20160323: CRS graded using ASTCT (Lee et al, 2014). Other adverse events graded using CTCAE version 4.0.
Event with missing relationship is considered treatment-related.
Adverse events coded using MedDRA version 26.0. Adverse events coded using MedDRA version 26.1 for Study 20200491 Table 14-6.4.1.

Data snapshot date:01 March 2024 for Study 20200491 Table 14-6.4.1. Data cutoff date: 27 June 2023.
Source: Study 20200491 Table 14-6.4.1 and Study 20160323 Table 12-10

5.3　日本人部分集団における安全性

本項には、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日本人被験者の部分集団解析の結果を記載した。日本人被験者の部分集団解析のデータの詳細はモジュール5.3.5.3-3 J-ISSに示した。491試験、323試験及び040試験のデータカットオフ時点で、合計41例の日本人被験者がタルラタマブ単剤療法を受けた。このうち、10 mg群の日本人被験者は13例であり、100 mg群の日本

人被験者は19例であった（付録 表 50）。本項で示す解析結果には、疾患進行に関連する有害事象を含めなかった（1.1.1.4項）。

5.3.1 曝露状況、被験者の内訳、人口統計学的特性及びその他の特性

日本人被験者の曝露状況、被験者の内訳、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付録 表 51、付録 表 50、付録 表 52及び付録 表 53に示す。

単剤療法全体

日本人41例での曝露期間の中央値は18.14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。

41例中37例（90.2%）がタルラタマブの投与中止に至り、主な投与中止理由（10%以上）は疾患進行［28例（68.3%）］であった。

被験者の大部分が男性［36例（87.8%）］であり、年齢の中央値（範囲）は63歳（43, 80）であった。

前治療数の中央値（範囲）は3ライン（1, 9）であり、19例（46.3%）にPD-1阻害薬又はPD-L1阻害薬の治療歴があった。ほとんどの被験者［38例（92.7%）］には放射線療法の治療歴があった。また、ほとんどの被験者［39例（95.1%）］が転移性疾患を有し、脳転移が18例（43.9%）、肝転移が5例（12.2%）に認められた。ECOG PSは0が20例（48.8%）及び1が21例（51.2%）であった。

10 mg群

13例での曝露期間の中央値は26.29週であった。タルラタマブの相対用量強度の中央値は91.0%であった。

13例中10例（76.9%）がタルラタマブの投与中止に至り、主な投与中止理由（10%以上）は疾患進行［7例（53.8%）］及び被験者の申し出［2例（15.4%）］であった。

被験者の大部分が男性［11例（84.6%）］、年齢の中央値（範囲）は63歳（43, 77）であり、ベースラインの人口統計学的特性は単剤療法全体と同様であった。

前治療数の中央値（範囲）は2ライン（2, 5）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は5例（38.5%）であった。13例全例に放射線療法の治療歴があった。また、13例全例が転移性疾患を有し、脳転移が6例（46.2%）、肝転移が3例（23.1%）に認められた。ECOG PSは0が5例（38.5%）及び1が8例（61.5%）であった。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。

100 mg群

日本人19例での曝露期間の中央値は14.14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。

19例中18例（94.7%）がタルラタマブの投与中止に至り、主な投与中止理由（10%以上）は、疾患進行が13例（68.4%）、並びに有害事象及び被験者の申し出が各2例（10.5%）であった。

被験者の大部分が男性［16例（84.2%）］、年齢の中央値（範囲）は62歳（46, 80）であり、ベースラインの人口統計学的特性は単剤療法全体と同様であった。

前治療数の中央値（範囲）は3ライン（1, 6）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は11例（57.9%）であった。ほとんどの被験者［16例（84.2%）］には放射線療法の治療歴があった。また、ほとんどの被験者［18例（94.7%）］が転移性疾患を有し、脳転移が7例（36.8%）、肝転移が1例（5.3%）に認められた。ECOG PSは0が10例（52.6%）及び1が9例（47.4%）であった。ベースラインの疾患特性も単剤療法全体とおおむね同様であった。

5.3.2 有害事象

日本人被験者での有害事象の要約を表 42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 42　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 intravenous; 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

5.3.3　比較的よく見られる有害事象

本項では、疾患進行に関連しない有害事象について解析した（1.1.1.4項）。日本人安全性解析対象集団の単剤療法全体で5%以上に認められた有害事象を表 43に示す。

単剤療法全体

日本人41例全例に有害事象が認められた。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（85.4%）、発熱（43.9%）及び味覚不全（34.1%）であった。

10 mg群

日本人13例全例に有害事象が認められた。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（76.9%）、発熱（53.8%）、味覚障害（46.2%）、並びに好中球数減少及びリンパ球数減少（各30.8%）であった。

100 mg群

日本人19例全例に有害事象が認められた。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（89.5%）、発熱（47.4%）、味覚不全（36.8%）、並びに好中球数減少及び白血球数減少（各31.6%）であった。

表 43　日本人被験者全体で5%以上に認められた有害事象（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
Preferred Term	≤ 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 (%)
Number of subjects reporting 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)
サイトカイン放出症候群	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	10 (76.9)	17 (89.5)	3 (100.0)	35 (85.4)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	2 (66.7)	7 (53.8)	9 (47.4)	0 (0.0)	18 (43.9)
味覚不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	2 (66.7)	3 (23.1)	7 (36.8)	2 (66.7)	14 (34.1)
食欲減退	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (-)	1 (33.3)	3 (23.1)	5 (26.3)	1 (33.3)	11 (26.8)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	4 (30.8)	6 (31.6)	1 (33.3)	11 (26.8)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	3 (23.1)	5 (26.3)	1 (33.3)	10 (24.4)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	6 (31.6)	1 (33.3)	9 (22.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	5 (26.3)	1 (33.3)	8 (19.5)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	3 (23.1)	2 (10.5)	1 (33.3)	6 (14.6)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	4 (30.8)	2 (10.5)	0 (0.0)	6 (14.6)
味覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	6 (46.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (14.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	3 (23.1)	2 (10.5)	0 (0.0)	5 (12.2)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	1 (7.7)	3 (15.8)	0 (0.0)	5 (12.2)
悪心	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (10.5)	0 (0.0)	5 (12.2)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	2 (66.7)	1 (7.7)	2 (10.5)	0 (0.0)	5 (12.2)
認知障害	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	4 (9.8)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	2 (66.7)	4 (9.8)
疲労	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	4 (9.8)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (10.5)	0 (0.0)	4 (9.8)
発疹	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (5.3)	0 (0.0)	4 (9.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (7.3)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)	1 (33.3)	3 (7.3)
挫傷	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (33.3)	3 (7.3)
譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (33.3)	3 (7.3)
心電図QT延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	3 (7.3)

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
Preferred Term	≤ 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 (%)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (10.5)	0 (0.0)	3 (7.3)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (7.3)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (33.3)	3 (7.3)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (7.3)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)	1 (33.3)	3 (7.3)

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 intravenou; hr = Hour; Q3W = Every 3 weeks.
≤ 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.
Coded using MedDRA version 26.1.
Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.
Source: J-ISS Table 14-6.14.

治験薬と関連のある有害事象

日本人安全性解析対象集団の単剤療法全体で5%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象を表 44に示す。

単剤療法全体

日本人41例全例に治験薬と関連のある有害事象が認められた。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（85.4%）、発熱（41.5%）及び味覚不全（34.1%）であった。

10 mg群

日本人13例全例に治験薬と関連のある有害事象が認められた。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（76.9%）、発熱（53.8%）及び味覚障害（46.2%）であった。

100 mg群

日本人19例全例に治験薬と関連のある有害事象が認められた。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（89.5%）、発熱（42.1%）、味覚不全（36.8%）、並びに好中球減少及び白血球数減少（各31.6%）であった。

表 44　日本人被験者全体の5%以上に認められた治験薬と関連のある有害事象（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
Preferred Term	≤ 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 (%)
Number of subjects reporting 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)
サイトカイン放出症候群	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	10 (76.9)	17 (89.5)	3 (100.0)	35 (85.4)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	2 (66.7)	7 (53.8)	8 (42.1)	0 (0.0)	17 (41.5)
味覚不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	2 (66.7)	3 (23.1)	7 (36.8)	2 (66.7)	14 (34.1)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	3 (23.1)	6 (31.6)	1 (33.3)	10 (24.4)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	6 (31.6)	1 (33.3)	9 (22.0)
食欲減退	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (-)	1 (33.3)	3 (23.1)	3 (15.8)	0 (0.0)	8 (19.5)
味覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	6 (46.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (14.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	3 (23.1)	2 (10.5)	0 (0.0)	5 (12.2)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	3 (23.1)	2 (10.5)	0 (0.0)	5 (12.2)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	3 (23.1)	2 (10.5)	0 (0.0)	5 (12.2)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (10.5)	1 (33.3)	4 (9.8)
認知障害	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	4 (9.8)
疲労	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	4 (9.8)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (10.5)	0 (0.0)	4 (9.8)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	3 (7.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (7.3)
心電図QT延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	3 (7.3)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)	1 (33.3)	3 (7.3)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (7.3)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	1 (7.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (7.3)

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 intravenous; hr = Hour; Q3W = Every 3 weeks.
≤ 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.
Coded using MedDRA version 26.1.
Event with missing relationship is considered to be treatment-related.
Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.
Source: J-ISS Table 14-6.3.

5.3.4 Grade 3以上の有害事象

日本人安全性解析対象集団でのGrade 3以上の有害事象を付録 表 54に示す。

単剤療法全体

日本人41例中24例（58.5%）にGrade 3以上の有害事象が認められた。多く認められたGrade 3以上の有害事象（5%以上）は、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少［各6例（14.6%）］、食欲減退［4例（9.8%）］、並びに好中球減少症［3例（7.3%）］であった。

10 mg群

日本人13例中10例（76.9%）にGrade 3以上の有害事象が認められた。多く認められたGrade 3以上の有害事象（2例以上）は、リンパ球数減少［4例（30.8%）］及び好中球数減少［2例（15.4%）］であった。

100 mg群

日本人19例中11例（57.9%）にGrade 3以上の有害事象が認められた。多く認められたGrade 3以上の有害事象（2例以上）は、好中球数減少及び白血球数減少［各4例（21.1%）］、食欲減退［3例（15.8%）］、並びにリンパ球数減少及び好中球減少症［各2例（10.5%）］であった。

治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象

日本人安全性解析対象集団での治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象を付録 表 55に示す。

単剤療法全体

日本人41例中18例（43.9%）に治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象が認められた。多く認められた治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象（3%以上）は、白血球数減少［6例（14.6%）］、リンパ球数減少［5例（12.2%）］、好中球数減少［4例（9.8%）］、好中球減少症［3例（7.3%）］及び食欲減退［2例（4.9%）］であった。

10 mg群

日本人13例中7例（53.8%）に治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象が認められた。多く認められた治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象（10%以上）は、リンパ球数減少［3例（23.1%）］であった。

100 mg群

日本人19例中9例（47.4%）に治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象が認められた。多く認められた治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象（10%以上）は、白血球数減少及び好中球数減少［各4例（21.1%）］、並びにリンパ球数減少及び好中球減少症［各2例（10.5%）］であった。

5.3.5　死亡

日本人安全性解析対象集団では、死亡に至った有害事象は認められなかった。

5.3.6　その他の重篤な有害事象

日本人安全性解析対象集団での重篤な有害事象を付録 表 56に示す。

単剤療法全体

日本人41例中10例（24.4%）に重篤な有害事象が認められた。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（4.9%）］であった。

10 mg群

日本人13例中4例（30.8%）に重篤な有害事象が認められた。内訳は、サイトカイン放出症候群、敗血症、痔瘻及び神経系嚢胞が各1例（7.7%）であった。

100 mg群

日本人19例中3例（15.8%）に重篤な有害事象が認められた。内訳は、サイトカイン放出症候群、食欲減退及び骨髄異形成症候群が各1例（5.3%）であった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象

日本人安全性解析対象集団での治験薬と関連のある重篤な有害事象をJ-ISS Table 14-6.5に示した。

単剤療法全体

日本人41例中4例（9.8%）に治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた。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［2例（4.9%）］であった。

10 mg群

日本人13例中1例（7.7%）に治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められ、サイトカイン放出症候群であった。

100 mg群

日本人19例中2例（10.5%）に治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた。内訳は、サイトカイン放出症候群及び食欲減退が各1例（5.3%）であった。

5.3.7　その他の重要な有害事象

5.3.7.1　タルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象

日本人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をJ-ISS Table 14-6.10に示した。

単剤療法全体

日本人41例中13例（31.7%）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。2例以上に認められた事象は、サイトカイン放出症候群及び好中球数減少［各3例（7.3%）］、並びに好中球減少症［2例（4.9%）］であった。

10 mg群

日本人13例中6例（46.2%）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。2例以上に認められた事象は、サイトカイン放出症候群［2例（15.4%）］であった。

100 mg群

日本人19例中7例（36.8%）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。2例以上に認められた事象は、好中球数減少［3例（15.8%）］及び好中球減少症［2例（10.5%）］であった。

治験薬と関連のあるタルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象

日本人安全性解析対象集団での治験薬と関連のあるタルラタマブの減量又は投与中断に至った有害事象をJ-ISS Table 14-6.11に示した。

単剤療法全体

日本人41例中10例（24.4%）に治験薬と関連のある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。2例以上に認められた事象は、サイトカイン放出症候群及び好中球数減少［各3例（7.3%）］、並びに好中球減少症［2例（4.9%）］であった。

10 mg群

日本人13例中3例（23.1%）に治験薬と関連のある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。内訳は、サイトカイン放出症候群［2例（15.4%）］、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［各1例（7.7%）］であった。

100 mg群

日本人19例中7例（36.8%）に治験薬と関連のある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。2例以上に認められた事象は、好中球数減少［3例（15.8%）］及び好中球減少症［2例（10.5%）］であった。

5.3.7.2　タルラタマブの投与中止に至った有害事象

日本人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を付録 表 57に示す。

単剤療法全体

日本人41例中5例（12.2%）にタルラタマブの投与中止に至った有害事象が認められた。内訳は、好中球数減少［2例（4.9%）］、ECOGパフォーマンスステータス異常、肺炎、敗血症及び静脈閉塞性肝疾患［各1例（2.4%）］であった。

10 mg群

日本人13例中1例（7.7%）にタルラタマブの投与中止に至った有害事象が認められ、ECOGパフォーマンスステータス異常であった。

100 mg群

日本人19例中2例（10.5%）にタルラタマブの投与中止に至った有害事象が認められ、いずれも好中球数減少であった。

治験薬と関連のあるタルラタマブの投与中止に至った有害事象

日本人安全性解析対象集団での治験薬と関連のあるタルラタマブの投与中止に至った有害事象をJ-ISS Table 14-6.13に示した。

単剤療法全体

日本人41例中2例（4.9%）に治験薬と関連のあるタルラタマブの投与中止に至った有害事象が認められ、いずれも好中球数減少であった。

10 mg群

日本人13例に治験薬と関連のあるタルラタマブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。

100 mg群

日本人19例中2例（10.5%）に治験薬と関連のあるタルラタマブの投与中止に至った有害事象が認められ、いずれも好中球減少症であった。

5.3.7.3　注目すべき有害事象

5.3.7.3.1　サイトカイン放出症候群

日本人安全性解析対象集団でのCRSの要約を表 45に示す。

単剤療法全体

CRS（AMQ広域）は日本人41例中40例（97.6%）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［35例（85.4%）］及び発熱［18例（43.9%）］であった（付録 表 59）。

CRS（AMQ狭域）は35例（85.4%）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34例（82.9%）に、継続中の事象が1例（2.4%）に認められた。内訳はサイトカイン放出症候群のみであった。Grade 2以上の事象は7例（17.1%）に認められ、データカットオフ時点ですべての事象が消失していた。Grade 3以上の事象は100 mg群の1例（2.4%）に認められ、データカットオフ時点の転帰は消失であった（J-ISS Table 14-6.41.3）。死亡に至った事象は認められなかった（付録 表 58）。

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（Q1, Q3）は、全Gradeで35.0時間（13.5, 189.3）、Grade 2以上で191.1時間（30.4, 258.3）であり、Grade 3以上の1例では214.3時間であった（J-ISS Table 14-6.41.1）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで19.5時間（8.4, 27.5）、Grade 2以上で30.4時間（21.6, 65.6）であり、Grade 3以上の1例では46.3時間であった（J-ISS Table 14-6.41.2）。データカットオフ時点での事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで5.0日（3.0, 9.0）、Grade 2以上で5.0日（2.0, 7.0）、Grade 3以上の1例では4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5.0日（4.0, 6.0）、Grade 2以上で5.0日（1.0, 7.0）であった（J-ISS Table 14-6.41.3、付録 図 3）。

10 mg群

CRS（AMQ広域）は日本人13例中12例（92.3%）に認められ、多く認められた事象（20%以上）はサイトカイン放出症候群［10例（76.9%）］、発熱［7例（53.8%）］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3例（23.1%）］であった（付録 表 59）。

CRS（AMQ狭域）は10例（76.9%）に認められ、内訳はサイトカイン放出症候群のみであった。重症度はGrade 2が4例（30.8%）であり、Grade 3以上は認められなかった。死亡に至った事象は認められなかった（付録 表 58）。

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（Q1, Q3）は、全Gradeで22.7時間（9.3, 189.9）及びGrade 2以上で110.2時間（19.9, 378.2）であった（J-ISS Table 14-6.41.1）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで17.5時間（9.1, 32.5）及びGrade 2以上で26.0時間（15.4, 130.6）であった（J-ISS Table 14-6.41.2）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は6.0日（5.0, 8.0）であり、データカットオフ時点でGrade 2以上のすべての事象の消失が確認された。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は6.0日（5.0, NE）であった（J-ISS Table 14-6.41.3、付録 図 3）。

100 mg群

CRS（AMQ広域）は日本人19例全例（100%）に認められ、多く認められた事象（20%以上）はサイトカイン放出症候群［17例（89.5%）及び発熱［9例（47.4%）］であった（付録 表 59）。

CRS（AMQ狭域）は17例（89.5%）に認められ、内訳はサイトカイン放出症候群のみであった。いずれも治験薬と関連ありと判断された。重症度は、Grade 2以上が2例（10.5%）、Grade 3以上が1例（5.3%）であった。死亡に至った事象は認められなかった（付録 表 58）。

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（Q1, Q3）は、全Gradeで174.3時間（21.6, 191.1）、Grade 2以上で236.3時間（214.3, 258.3）であり、Grade 3以上の1例では214.3時間であった（J-ISS Table 14-6.41.1）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで20.2時間（8.4, 27.5）、Grade 2以上で55.9時間（46.3, 65.6）であり、Grade 3以上の1例では46.3時間であった（J-ISS Table 14-6.41.2）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は3.0日（2.0, 4.0）であり、データカットオフ時点でGrade 2以上のすべての事象の消失が確認された。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（2.0, 6.0）、Grade 2以上で3.0日（2.0, NE）であった（J-ISS Table 14-6.41.3、付録 図 3）。

表 45　日本人被験者でのサイトカイン放出症候群の要約（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）

Event of Interest	Adverse Events n (%)	Serious Adverse Events n (%)	Fatal Adverse Events n (%)	Grade ≥ 3 Adverse Events n (%)	Median (Q1, Q3) Time to First Onset of Any Grade Adverse Event From First Dose	Median (Q1, Q3) Time to First Onset of Any Grade Adverse Event From Last Dose After Each Dose	Median (95% CI) Time to Any Grade Resolution Any Grade (KM)
CRS (AMQ Broad)							
Study 20200491 and 20160323							
1->10 mg (N = 13)	12 (92.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	3 (23.1)	2.0 (1.0, 2.0) days	2.0 (1.0, 3.0) days	7.0 (5.0, 10.0) days
1->100 mg (N = 19)	19 (100.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (10.5)	2.0 (2.0, 9.0) days	2.0 (1.0, 2.0) days	4.0 (4.0, 8.0) days
Study 20160323							
≤ 3 mg (N = 2)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2.0 (1.0, 3.0) days	3.0 (1.0, 20.0) days	43.0 (7.0, NE) days
1->30 mg (N = 1)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9.0 (9.0, 9.0) days	5.0 (2.0, 8.0) days	51.0 (3.0, NE) days
eIV Cohorts (N = 0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	-	-	NE (NE, NE) days
Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2.0 (1.0, 8.0) days	2.0 (1.0, 11.0) days	5.0 (1.0, NE) days
Study 20200040							
1->100 mg (N = 3)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8.0 (2.0, 8.0) days	1.0 (1.0, 2.0) days	5.0 (3.0, NE) days
Overall Studies (N = 41)	40 (97.6)	2 (4.9)	0 (0.0)	5 (12.2)	2.0 (1.5, 8.0) days	2.0 (1.0, 3.0) days	6.0 (4.0, 9.0) days
CRS (AMQ Narrow)							
Study 20200491 and 20160323							
1->10 mg (N = 13)	10 (76.9)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	22.7 (9.3, 189.9) hours	17.5 (9.1, 32.5) hours	5.0 (3.0, 9.0) days
1->100 mg (N = 19)	17 (89.5)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	174.3 (21.6, 191.1) hours	20.2 (8.4, 27.5) hours	4.0 (2.0, 6.0) days
Study 20160323							
≤ 3 mg (N = 2)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7.8 (7.8, 7.8) hours	7.8 (7.8, 7.8) hours	7.0 (NE, NE) days
1->30 mg (N = 1)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	183.3 (183.3, 183.3) hours	15.6 (15.6, 15.6) hours	3.0 (NE, NE) days
eIV Cohorts (N = 0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	-	-	NE (NE, NE) days
Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27.1 (11.5, 189.3) hours	25.5 (17.7, 28.5) hours	8.0 (3.0, NE) days
Study 20200040							
1->100[#] mg (N = 3)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	169.0 (21.6, 169.7) hours	6.1 (4.3, 14.5) hours	5.0 (3.0, NE) days
Overall Studies (N = 41)	35 (85.4)	2 (4.9)	0 (0.0)	1 (2.4)	35.0 (13.5, 189.3) hours	19.5 (8.4, 27.5) hours	5.0 (4.0, 6.0) days

AMQ = Amgen MedDRA query; ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CI = confidence interval; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRS = cytokine release syndrome; eIV = extended intravenous; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome , KM = Kaplan Meier, N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; Q3W = every 3 weeks; NE = not evaluable
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).
≤ 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 day 1/day 8 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 treatment-related.
Source: J-ISS Table 14-6.1.2, Table 14-6.15, Table 14-6.17, Table 14-6.19, Table 14-6.21, Table 14-6.41.1, Table 14-6.41.2, Table 14-6.41.3

5.3.7.3.2 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

日本人安全性解析対象集団でのICANS及び関連する神経学的事象の要約を表 46に示す。

単剤療法全体

ICANS及び関連する神経学的事象（AMQ広域）は日本人41例中6例（14.6%）に認められた。重症度は、Grade 2以上が5例（12.2%）、Grade 3以上が1例（2.4%）であった（付録 表 58）。死亡に至った事象及び重篤な事象はいずれも認められなかった。内訳は、認知障害が4例（9.8%）、並びに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が各1例（2.4%）であった（付録 表 59）。

タルラタマブの初回投与及び直近の投与からICANS及び関連する神経学的事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、それぞれ10.5日（9.0, 12.0）及び2.0日（2.0, 4.0）であった。事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は2.0日（1.0, 2.0）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5例に、継続中の事象が1例に認められた。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2.0日（1.0, 3.0）であった（J-ISS Table 14-6.41.3、付録 図 4）。

10 mg群

ICANS及び関連する神経学的事象（AMQ広域）として免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が日本人13例中1例（7.7%）に認められた。データカットオフ時点の転帰は消失であった（J-ISS Table 14-6.41.3）。Grade 2以上の事象は認められなかった。

タルラタマブの初回投与及び直近の投与からICANS及び関連する神経学的事象の初回発現までの期間は、それぞれ9日及び2日であった。事象が消失するまでの期間は3日であった（J-ISS Table 14-6.41.1、Table 14-6.41.2、Table 14-6.41.3、付録 図 4）。

100 mg群

ICANS及び関連する神経学的事象（AMQ広域）は日本人19例中4例（21.1%）に認められ、内訳は認知障害が3例（15.8%）及び意識レベルの低下が1例（5.3%）であった（付録 表 59）。重症度は、4例（21.1%）のいずれもGrade 2以上であり、Grade 3以上が1例（5.3%）であった。

タルラタマブの初回投与からICANS及び関連する神経学的事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Grade（すなわち、Grade 2以上）で11.5日（10.5, 21.0）であり、Grade 3以上の1例では10日であった（J-ISS Table 14-6.41.1）。タルラタマブの直近の投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Grade（すなわち、Grade 2以上）で2.5日（2.0, 3.5）であり、Grade 3以上の1例では3日であった（J-ISS Table 14-6.41.2）。事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は2.0日（2.0, 3.0）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3例に、継続中の事象が1例に認められた。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2.5日（2.0, NE）であった（J-ISS Table 14-6.41.3、付録 図 4）。

表 46　日本人被験者での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）

Event of Interest	Adverse Events n (%)	Serious Adverse Events n (%)	Fatal Adverse Events n (%)	Grade ≥ 3 Adverse Events n (%)	Median (Q1, Q3) Time to First Onset of Any Grade Adverse Event From First Dose (Days)	Median (Q1, Q3) Time to First Onset of Any Grade Adverse Event From Last Dose After Each Dose (Days)	Median Time (95% CI) to Any Grade Resolution (KM) (Days)
ICANS and associated neurological events (AMQ Broad)							
Study 20200491 and 20160323							
1->10 mg (N = 13)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9.0 (9.0, 9.0)	2.0 (2.0, 2.0)	3.0 (NE, NE)
1->100 mg (N = 19)	4 (21.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	11.5 (10.5, 21.0)	2.5 (2.0, 3.5)	2.5 (2.0, NE)
Study 20160323							
≤ 3 mg (N = 2)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8.0 (8.0, 8.0)	5.5 (1.0, 12.5)	1.0 (1.0, NE)
1->30 mg (N = 1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)
eIV Cohorts (N = 0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)
Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)
Study 20200040							
1->100[#] mg (N = 3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)
Overall Studies (N = 41)	6 (14.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	10.5 (9.0, 12.0)	2.0 (2.0, 4.0)	2.0 (1.0, 3.0)

AMQ = Amgen MedDRA query; ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; ATEZ = atezolizumab; CI = confidence interval; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRS = cytokine release syndrome; eIV = extended intravenous; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; KM = Kaplan Meier; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; NE = not evaluable; Q3W = every 3 weeks

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).

≤ 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 day 1/day 8 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 treatment-related.

Source: J-ISS Table 14-6.1.2, Table 14-6.15, Table 14-6.19, Table 14-6.41.1, Table 14-6.41.2, Table 14-6.41.3

5.3.7.3.3 神経関連事象

日本人安全性解析対象集団での神経関連事象の要約を表 47に示す。

単剤療法全体

神経関連事象［神経系障害（SOC）及び精神障害（SOC）］は日本人41例中27例（65.9%）に認められた。重症度は、Grade 2以上が13例（31.7%）、Grade 3以上が4例（9.8%）であった（J-ISS Table 14-6.1.2）。重篤な事象は2例（4.9%）に認められ、内訳はてんかん及び神経系嚢胞が各1例（2.4%）であった（付録 表 60）。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。多く認められた事象（20%以上）は味覚不全（34.1%）であった（付録 表 59）。

タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで20.0日（11.0, 42.0）及びGrade 2以上で27.0日（11.0, 45.0）であった（J-ISS Table 14-6.41.1）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで4.0日（2.0, 9.0）及びGrade 2以上で4.0日（3.0, 9.0）であった（J-ISS Table 14-6.41.2）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は2.5日（2.0, 128.0）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12例に、継続中の事象が21例に認められた（J-ISS Table 14-6.41.3）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、189.0日（2.0, NE）であった。

10 mg群

神経関連事象は日本人13例中9例（69.2%）に認められた。重症度は、Grade 2以上が3例（23.1%）、Grade 3以上が2例（15.4%）であった（付録 表 58）。重篤な事象は神経系嚢胞の1例（7.7%）であった。多く認められた事象（20%以上）は、味覚障害（46.2%）及び味覚不全（23.1%）であった（付録 表 59）。

タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで42.0日（30.0, 48.0）及びGrade 2以上で185.0日（42.0, 190.0）であった（J-ISS Table 14-6.41.1）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで3.0日（2.0, 9.0）及びGrade 2以上で23.0日（9.0, 28.0）であった（J-ISS Table 14-6.41.2）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は34.0日（1.0, 67.0）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3例に、継続中の事象が9例に認められた（J-ISS Table 14-6.41.3）。

100 mg群

神経関連事象は日本人19例中12例（63.2%）に認められた。重症度は、Grade 2以上が7例（36.8%）、Grade 3以上が1例（5.3%）であった（付録 表 58）。重篤な神経関連事象は認められなかった。多く認められた事象（20%以上）は味覚不全（36.8%）であった（付録 表 59）。

タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで11.0日（10.0, 19.0）及びGrade 2以上で11.0日（10.0, 30.0）であった（J-ISS Table 14-6.41.1）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで4.0日（3.0, 6.5）及びGrade 2以上で3.0日（2.5, 4.0）であった（J-ISS Table 14-6.41.2）。Grade 2以上の事象が消失するま

での期間の中央値（Q1, Q3）は3.0日（2.0, 189.0）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6例に、継続中の事象が7例に認められた（J-ISS Table 14-6.41.3）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、189.0日（2.0, NE）であった。

表 47　日本人被験者での神経関連事象の要約（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）

Event of Interest	Adverse Events n (%)	Serious Adverse Events n (%)	Fatal Adverse Events n (%)	Grade ≥ 3 Adverse Events n (%)	Median (Q1, Q3) Time to First Onset of Any Grade Adverse Event From First Dose (Days)	Median (Q1, Q3) Time to First Onset of Any Grade Adverse Event From Last Dose After Each Dose (Days)	Median (95% CI) Time to Any Grade Resolution (KM) (Days)
Neurological Adverse Events of Interest							
Study 20160323 and 20200491							
1->10 mg (N = 13)	9 (69.2)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (15.4)	42.0 (30.0, 48.0)	3.0 (2.0, 9.0)	NE (67.0, NE)
1->100 mg (N = 19)	12 (63.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	11.0 (10.0, 19.0)	4.0 (3.0, 6.5)	209.0 (8.0, NE)
Study 20160323							
≤ 3 mg (N = 2)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	38.0 (8.0, 68.0)	5.5 (1.0, 15.0)	2.0 (1.0, NE)
1->30 mg (N = 1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)
eIV Cohorts (N = 0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)
Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24.0 (21.0, 27.0)	6.5 (6.0, 7.0)	107.0 (NE, NE)
Study 20200040							
1->100[#] mg (N = 3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	18.5 (14.0, 23.0)	8.0 (4.5, 14.5)	NE (9.0, NE)
Overall Studies (N = 41)	27 (65.9)	2 (4.9)	0 (0.0)	4 (9.8)	20.0 (11.0, 42.0)	4.0 (2.0, 9.0)	305.0 (107.0, NE)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CI = confidence interval; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRS = cytokine release syndrome; eIV = extended intravenous; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; KM = Kaplan-Meier; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; NE = not evaluable; Q3W = every 3 weeks

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).

≤ 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 day 1/day 8 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 treatment-related.

Source: J-ISS Table 14-6.1.2, Table 14-6.41.1, Table 14-6.41.2, Table 14-6.41.3

5.3.7.3.4 好中球減少症

日本人安全性解析対象集団での好中球減少症の要約を表 48に示す。

単剤療法全体

好中球減少症（AMQ広域）は日本人41例中15例（36.6%）に認められ、多く認められた事象（20%以上）は、好中球数減少（26.8%）及び白血球数減少（22.0%）であった（付録 表 59）。

好中球減少症（AMQ狭域）は15例（36.6%）に認められ、重症度はGrade 2以上が15例（36.6%）、Grade 3以上が9例（22.0%）であった（付録 表 58）。タルラタマブの投与中止に至った事象が2例（4.9%）に認められた。死亡に至った事象及び重篤な事象は認められなかった。タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで29.0日（11.0, 41.0）及びGrade 2以上で30.0日（14.0, 41.0）であった（J-ISS Table 14-6.41.1）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで7.0日（1.5, 14.5）及びGrade 2以上で7.0日（1.0, 15.0）であった（J-ISS Table 14-6.41.2）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は8.0日（3.5, 14.5）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15例に、継続中の事象が1例に認められた（J-ISS Table 14-6.41.3）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、8.0日（5.0, 11.0）であった。

10 mg群

好中球減少症（AMQ広域）は日本人13例中6例（46.2%）に認められ、多く認められた事象（20%以上）は好中球数減少（30.8%）であった（付録 表 59）。

好中球減少症（AMQ狭域）は6例（46.2%）に認められ、重症度はGrade 2以上が6例（46.2%）、Grade 3以上が3例（23.1%）であり、Grade 4以上は認められなかった。死亡に至った事象、重篤な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（付録 表 58）。タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで28.0日（14.0, 70.0）及びGrade 2以上で28.0日（14.0, 70.0）であった（J-ISS Table 14-6.41.1）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで3.0日（1.0, 14.0）及びGrade 2以上で3.0日（1.0, 14.0）であった（J-ISS Table 14-6.41.2）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は8.0日（3.0, 14.0）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6例に、継続中の事象が1例に認められた（J-ISS Table 14.6.41.3）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、8.0日（2.0, 14.0）であった。

100 mg群

好中球減少症（AMQ広域）は日本人19例中8例（42.1%）に認められ、多く認められた事象（20%以上）は、好中球数減少及び白血球数減少（各31.6%）であった（付録 表 59）。

好中球減少症（AMQ狭域）は8例（42.1%）に認められ、重症度はGrade 2以上が8例（42.1%）、Grade 3以上が6例（31.6%）であった（付録 表 58）。タルラタマブの投与中止に至った事象は2例（10.5%）に認められた。死亡に至った事象及び重篤な事象は認められなかった。タルラタマブの初回投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Gradeで29.5日（16.0, 30.0）及び

Grade 2以上で29.5日（16.0, 30.0）であった（J-ISS Table 14-6.41.1）。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（Q1, Q3）は、全Gradeで10.0日（2.0, 15.0）及びGrade 2以上で10.0日（2.0, 15.0）であった（J-ISS Table 14-6.41.2）。Grade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（Q1, Q3）は7.0日（3.5, 14.5）であり、データカットオフ時点ですべての事象が消失していた（J-ISS Table 14.6.41.3）。Kaplan-Meier法で推定したGrade 2以上の事象が消失するまでの期間の中央値（95% CI）は、7.0日（5.0, 11.0）であった。

表 48　日本人被験者での好中球減少症の要約（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）

Event of Interest	Adverse Events n (%)	Serious Adverse Events n (%)	Fatal Adverse Events n (%)	Grade ≥ 3 Adverse Events n (%)	Median (Q1, Q3) Time to First Onset of Any Grade Adverse Event From First Dose (Days)	Median (Q1, Q3) Time to First Onset of Any Grade Adverse Event From Last Dose After Each Dose (Days)	Median (95% CI) Time to Any Grade Resolution (KM) (Days)
Neutropenia (AMQ Broad)							
Study 20200491 and 20160323							
1->10 mg (N = 13)	6 (46.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23.1)	22.0 (14.0, 41.0)	3.0 (1.0, 14.0)	10.0 (3.0, 15.0)
1->100 mg (N = 19)	8 (42.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (31.6)	29.5 (10.5, 30.0)	7.0 (2.0, 14.0)	7.0 (5.0, 11.0)
Study 20160323							
≤ 3 mg (N = 2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)
1->30 mg (N = 1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)
eIV Cohorts (N = 0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)
Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)
Study 20200040							
1->100 mg (N = 3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	7.0 (7.0, 7.0)	2.0 (1.0, 7.0)	11.0 (3.0, NE)
Overall Studies (N = 41)	15 (36.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (24.4)	29.0 (10.0, 30.0)	4.0 (1.0, 14.0)	8.0 (6.0, 11.0)
Neutropenia (AMQ Narrow)							
Study 20200491 and 20160323							
1->10 mg (N = 13)	6 (46.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (23.1)	28.0 (14.0, 70.0)	3.0 (1.0, 14.0)	8.0 (2.0, 14.0)
1->100 mg (N = 19)	8 (42.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (31.6)	29.5 (16.0, 30.0)	10.0 (2.0, 15.0)	8.0 (5.0, 11.0)
Study 20160323							
≤ 3 mg (N = 2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)
1->30 mg (N = 1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)
eIV Cohorts (N = 0)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)
Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	- (-, -)	- (-, -)	NE (NE, NE)
Study 20200040							
1->100[#] mg (N = 3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7.0 (7.0, 7.0)	4.5 (2.0, 7.0)	9.5 (3.0, NE)
Overall Studies (N = 41)	15 (36.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (22.0)	29.0 (11.0, 41.0)	7.0 (1.5, 14.5)	8.0 (5.0, 11.0)

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CI = confidence interval; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRS = cytokine release syndrome; eIV = extended intravenous; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; KM = Kaplan-Meier; N = number of subjects in the safety analysis set; n = number of subjects with observed data; NE = not evaluable; Q3W = every 3 weeks
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).
≤ 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 day 1/day 8 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 treatment-related.
Source: J-ISS Table 14-6.1.2, Table 14-6.41.1, Table 14-6.41.2, Table 14-6.41.3

5.4 薬物相互作用

タルラタマブでは薬物相互作用を評価する試験は実施していない。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、CYP450酵素が抑制されて併用投与しているCYP基質の薬剤濃度が上昇する可能性がある。CYP450基質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、必要に応じて既知の有害事象の発現をモニタリングし、併用薬剤の用量を調整することとする。

5.5 妊娠及び授乳時での使用

妊婦及び授乳婦を対象としたタルラタマブの臨床試験は実施しなかった。妊娠期間中及び授乳期間中にタルラタマブは投与しないこととする。

5.6 過量投与

タルラタマブの過量投与による作用及び過量投与に対する中和剤に関する知見は得られていない。

5.7 薬物乱用

タルラタマブが依存を引き起こすことを示すデータは得られていない。

5.8 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。

5.9 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又は精神機能の障害に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、ICANSに関連する神経学的事象が起こる可能性があることから、タルラタマブ投与後に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。

6. 市販後データ

現時点でタルラタマブは市販されていない。

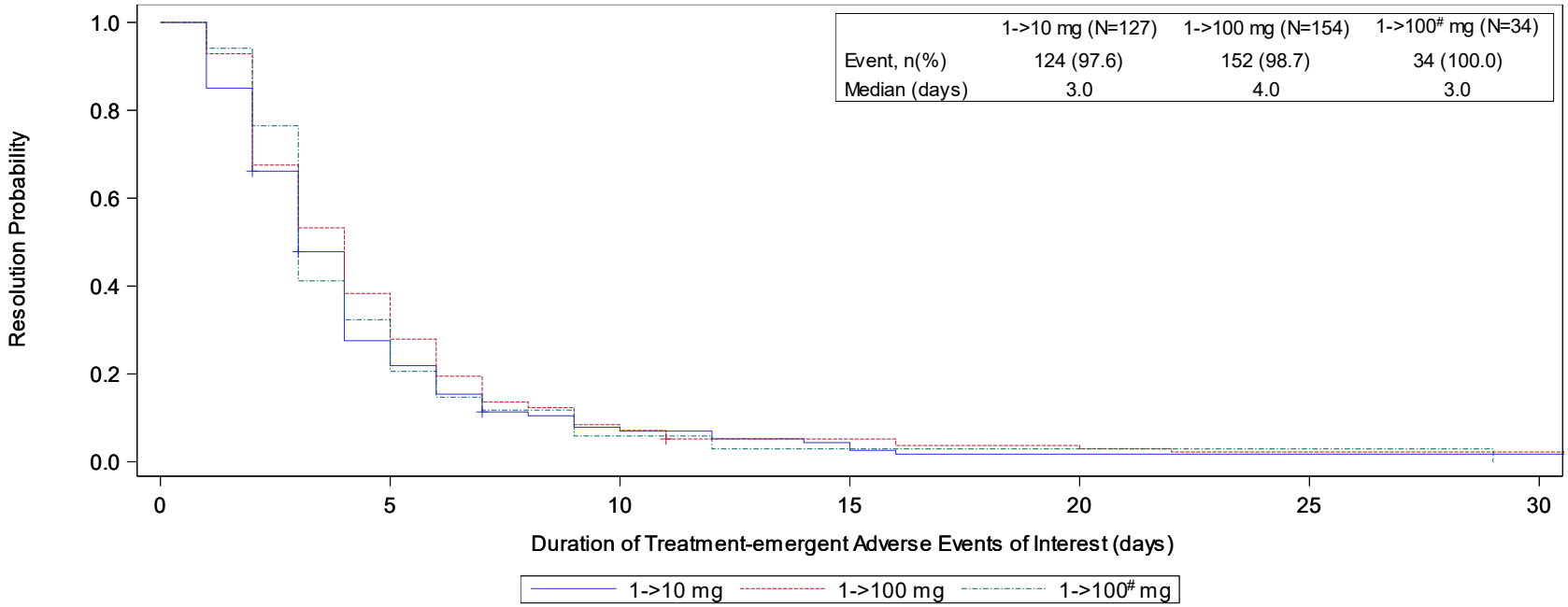
7. 参考文献

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.

8. 付録

図 1　注目すべき有害事象［CRS（AMQ狭域）］が消失するまでの期間のKaplan-Meierプロット（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）

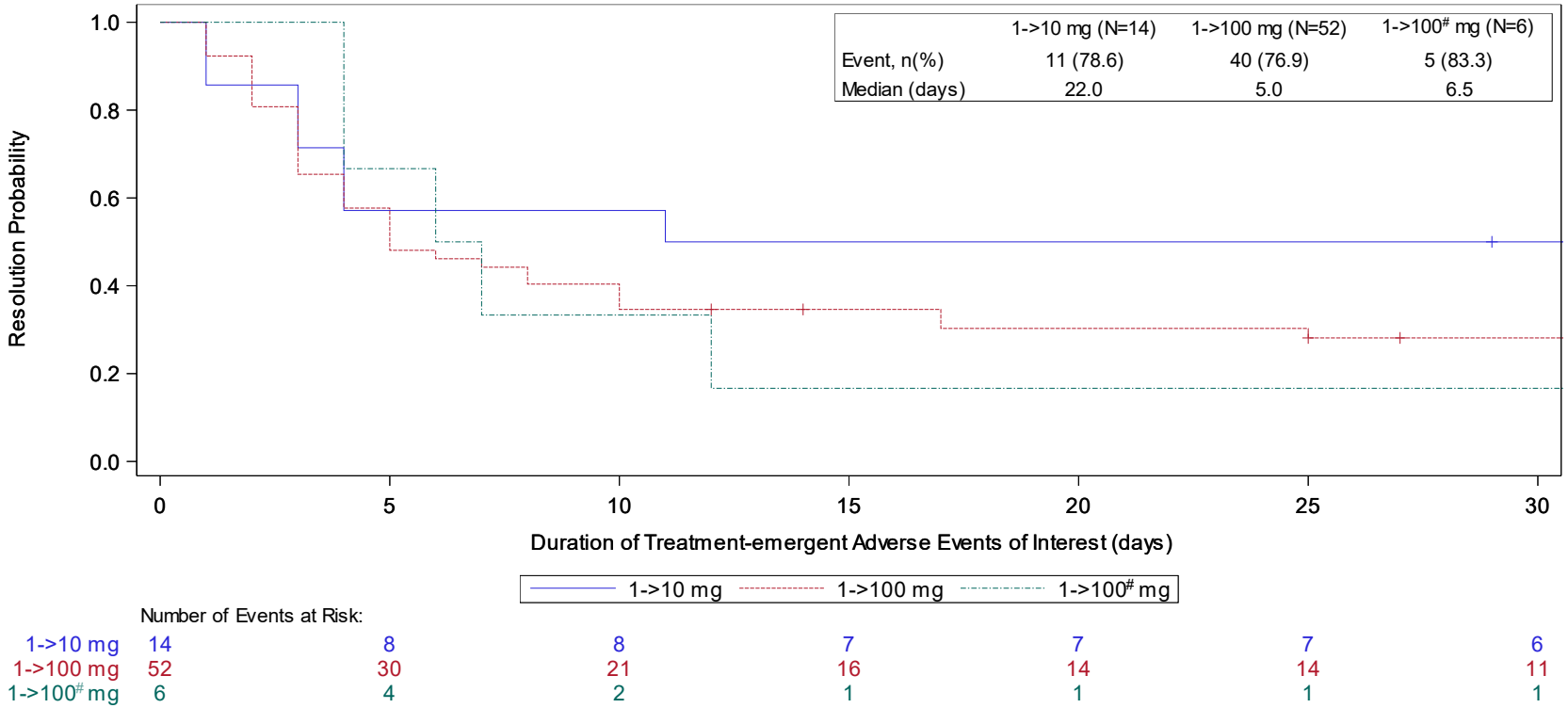


Number of Events at Risk:

1->10 mg	127	34	9	5	2	2	2
1->100 mg	154	59	13	7	5	3	3
1->100# mg	34	11	2	1	1	1	0

The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.
hr = Hour; AMQ = Amgen MedDRA query; CRS = Cytokine release syndrome.
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.
Time to resolution is defined as the interval from the event start date to event end date. Subjects who have unresolved event are censored to last dose of tarlatamab date + 47 days, end of study date, death date or data cutoff date, whichever occurs earlier.
The adverse events with same preferred terms were counted as one event if the start dates and end dates were overlapping or consecutive.
Censor indicated by vertical bar |.
The survival curves and median duration of treatment-emergent adverse event of interest were derived by Kaplan-Meier method.
The Kaplan-Meier plot based on all available data is displayed up to a cut-off point which is the maximum range of the horizontal axis.
Source: ISS Figure 14-6.1.6

図 2　注目すべき有害事象（ICAN及び関連する神経学的事象）が消失するまでの期間のKaplan-Meierプロット（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）



The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.
hr = Hour; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome.
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.
Time to resolution is defined as the interval from the event start date to event end date. Subjects who have unresolved event are censored to last dose of tarlatamab date + 47 days, end of study date, death date or data cutoff date, whichever occurs earlier.
The adverse events with same preferred terms were counted as one event if the start dates and end dates were overlapping or consecutive.
Censor indicated by vertical bar |.
The survival curves and median duration of treatment-emergent adverse event of interest were derived by Kaplan-Meier method.
The Kaplan-Meier plot based on all available data is displayed up to a cut-off point which is the maximum range of the horizontal axis.
Source: ISS Figure 14-6.1.10

表 49　CRS（AMQ狭域）vs. ICANS及び関連する神経学的事象の発現割合（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）

	ICANS and Associated Neurological Event Onset		
CRS Onset	Yes n (%)	No n (%)	Total n (%)
Study 20160323 and 20200491 1->10 mg			
Yes	7 (4.4)	77 (48.1)	84 (52.5)
No	6 (3.8)	70 (43.8)	76 (47.5)
Total	13 (8.1)	147 (91.9)	160 (100.0)
Study 20160323 and 20200491 1->100 mg			
Yes	23 (14.1)	80 (49.1)	103 (63.2)
No	12 (7.4)	48 (29.4)	60 (36.8)
Total	35 (21.5)	128 (78.5)	163 (100.0)
Study 20200040 1->100[#] mg			
Yes	2 (5.0)	24 (60.0)	26 (65.0)
No	3 (7.5)	11 (27.5)	14 (35.0)
Total	5 (12.5)	35 (87.5)	40 (100.0)
Overall Subjects			
Yes	32 (8.8)	181 (49.9)	213 (58.7)
No	21 (5.8)	129 (35.5)	150 (41.3)
Total	53 (14.6)	310 (85.4)	363 (100.0)

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

n = Number of subjects with observations in both categories; Yes = Subject who experienced at least one specified event of interest during the study; No = Subject who experienced no specified event of interest during the study; CRS = Cytokine release syndrome; AMQ = Amgen MedDRA query; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome.

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 10 mg or 100 mg of tarlatamab as a monotherapy.

Coded using MedDRA version 26.0.

Source: ISS Table 14-6.42.1

表 50　日本人被験者での単剤療法を受けた被験者の内訳及び中止理由（491試験、040試験及び323試験の単剤療法Cohort：日本人の全登録被験者）

	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 (%)
Tarlatamab accounting								
Subjects who never received tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who received tarlatamab	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	13 (100.0)	19 (100.0)	3 (100.0)	41 (100.0)
Subjects who completed tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who discontinued tarlatamab	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	10 (76.9)	18 (94.7)	3 (100.0)	37 (90.2)
Ineligibility determined	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-compliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (10.5)	1 (33.3)	4 (9.8)
Subject request	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (10.5)	0 (0.0)	4 (9.8)
Disease progression	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	7 (53.8)	13 (68.4)	2 (66.7)	28 (68.3)
Decision by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
Requirement for alternative therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol-specified criteria[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not able or available to complete all protocol required study visits or procedures	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Use of excluded concomitant medications	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study ended	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject met eligibility criteria but did not enroll	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study completion accounting								
Subjects who completed study	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	8 (42.1)	0 (0.0)	11 (26.8)
Subjects who discontinued study	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	4 (30.8)	9 (47.4)	2 (66.7)	17 (41.5)
Decision by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	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 (%)
Withdrawal of consent from study	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	6 (31.6)	0 (0.0)	7 (17.1)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	3 (23.1)	3 (15.8)	2 (66.7)	10 (24.4)
Protocol-specified criteria[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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.
≤ 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.
[a] Protocol specified criteria is captured only for study 20160323.
Source: J-ISS Table 14-1.1.1

表 51　日本人被験者でのタルラタマブ単剤療法の曝露状況（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)	1->30 mg (N = 1)	eIV Cohorts (N = 0)	Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	1->10 mg (N = 13)	1->100 mg (N = 19)	1->100[#] mg (N = 3)	Overall Subjects (N = 41)
Number of doses per subject								
n	2	1	0	3	13	19	3	41
Mean	10.0	13.0	-	6.7	19.7	11.4	8.3	13.4
SD	8.5	-	-	1.5	11.9	10.5	4.6	10.8
Median	10.0	13.0	-	7.0	15.0	6.0	11.0	11.0
Q1, Q3	4.0, 16.0	13.0, 13.0	-, -	5.0, 8.0	11.0, 26.0	5.0, 15.0	3.0, 11.0	5.0, 16.0
Min, Max	4, 16	13, 13	-, -	5, 8	9, 47	2, 35	3, 11	2, 47
Cumulative dose (mg)								
n	2	1	0	3	13	19	3	41
Mean	23.600	361.000	-	842.667	155.385	1011.211	734.333	643.224
SD	31.678	-	-	406.458	92.586	1067.378	461.880	837.059
Median	23.600	361.000	-	701.000	131.000	401.000	1001.000	361.000
Q1, Q3	1.200, 46.000	361.000, 361.000	-, -	526.000, 1301.000	91.000, 201.000	301.000, 1401.000	201.000, 1001.000	131.000, 801.000
Min, Max	1.200, 46.000	361.000, 361.000	-, -	526.000, 1301.000	47.000, 361.000	101.000, 3401.000	201.000, 1001.000	1.200, 3401.000
Relative dose intensity (%)[a]								
n	2	1	0	3	13	19	3	41
Mean	100.0	100.0	-	100.0	84.6	89.4	100.0	90.2
SD	0.0	-	-	0.0	23.6	21.7	0.0	20.3
Median	100.0	100.0	-	100.0	91.0	100.0	100.0	100.0
Q1, Q3	100.0, 100.0	100.0, 100.0	-, -	100.0, 100.0	89.0, 93.4	87.5, 100.0	100.0, 100.0	90.9, 100.0
Min, Max	100.0, 100.0	100.0, 100.0	-, -	100.0, 100.0	10.0, 100.0	15.0, 100.0	100.0, 100.0	10.0, 100.0

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 2)	1->30 mg (N = 1)	eIV Cohorts (N = 0)	Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	1->10 mg (N = 13)	1->100 mg (N = 19)	1->100[#] mg (N = 3)	Overall Subjects (N = 41)
Treatment duration (weeks)								
n	2	1	0	3	13	19	3	41
Mean	18.07	22.29	-	9.86	37.37	21.59	13.14	24.97
SD	15.66	-	-	4.67	24.98	22.01	9.54	22.42
Median	18.07	22.29	-	8.14	26.29	14.14	18.14	18.14
Q1, Q3	7.00, 29.14	22.29, 22.29	-, -	6.29, 15.14	18.14, 50.00	6.14, 32.29	2.14, 19.14	7.00, 30.29
Min, Max	7.0, 29.1	22.3, 22.3	-, -	6.3, 15.1	15.9, 93.0	1.1, 74.1	2.1, 19.1	1.1, 93.0

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.
≤ 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.
[a] Relative dose intensity (%) is calculated as (actual cumulative dose / planned cumulative dose) * 100, where: Cumulative actual dose is the total dose of tarlatamab given up to the data cutoff. Cumulative planned dose is the planned dose of tarlatamab accumulated over the actual duration on study treatment.
Source: J-ISS Table 14-5.1.1

表 52　日本人被験者での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：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)	1->30 mg (N = 1)	eIV Cohorts (N = 0)	Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	1->10 mg (N = 13)	1->100 mg (N = 19)	1->100[#] mg (N = 3)	Overall Subjects (N = 41)
Sex - n (%)								
Male	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	11 (84.6)	16 (84.2)	3 (100.0)	36 (87.8)
Female	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	3 (15.8)	0 (0.0)	5 (12.2)
Race - n (%)								
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	13 (100.0)	19 (100.0)	3 (100.0)	41 (100.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity - n (%)								
Hispanic/Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic/Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age (years)								
n	2	1	0	3	13	19	3	41
Mean	66.0	64.0	-	63.0	60.8	63.3	60.3	62.4
SD	9.9	-	-	7.5	10.5	10.1	11.4	9.6
Median	66.0	64.0	-	64.0	63.0	62.0	57.0	63.0
Q1, Q3	59.0, 73.0	64.0, 64.0	-, -	55.0, 70.0	55.0, 69.0	55.0, 72.0	51.0, 73.0	55.0, 70.0
Min, Max	59, 73	64, 64	-, -	55, 70	43, 77	46, 80	51, 73	43, 80
Age group - n (%)								
18 - <65 years	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (-)	2 (66.7)	8 (61.5)	10 (52.6)	2 (66.7)	24 (58.5)
≥ 65 - <75 years	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	4 (30.8)	7 (36.8)	1 (33.3)	14 (34.1)
≥ 75 - <85 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (10.5)	0 (0.0)	3 (7.3)
≥ 85 years	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.
≤ 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.
Source: J-ISS Table 14-2.1.2

表 53　日本人被験者でのベースラインの疾患特性（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)	1->30 mg (N = 1)	eIV Cohorts (N = 0)	Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	1->10 mg (N = 13)	1->100 mg (N = 19)	1->100[#] mg (N = 3)	Overall Subjects (N = 41)
ECOG status at baseline - n (%)								
0	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	5 (38.5)	10 (52.6)	3 (100.0)	20 (48.8)
1	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (-)	2 (66.7)	8 (61.5)	9 (47.4)	0 (0.0)	21 (51.2)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight (kg)								
n	2	1	0	3	13	19	3	41
Mean	68.20	69.00	-	70.73	62.85	64.55	72.80	65.35
SD	0.28	-	-	2.80	18.39	11.00	5.17	12.92
Median	68.20	69.00	-	70.60	55.90	66.20	72.30	67.30
Q1, Q3	68.00, 68.40	69.00, 69.00	-, -	68.00, 73.60	50.60, 78.10	56.80, 70.10	67.90, 78.20	55.90, 70.60
Min, Max	68.0, 68.4	69.0, 69.0	-, -	68.0, 73.6	34.9, 102.2	48.1, 92.7	67.9, 78.2	34.9, 102.2
Number of prior lines of therapy								
n	2	1	0	3	13	19	3	41
Mean	3.0	1.0	-	3.0	3.0	2.9	5.7	3.1
SD	1.4	-	-	1.0	1.2	1.1	3.1	1.5
Median	3.0	1.0	-	3.0	2.0	3.0	5.0	3.0
Q1, Q3	2.0, 4.0	1.0, 1.0	-, -	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 3.0	3.0, 9.0	2.0, 4.0
Min, Max	2, 4	1, 1	-, -	2, 4	2, 5	1, 6	3, 9	1, 9
Number of prior lines of therapy - n (%)								
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
2	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	7 (53.8)	5 (26.3)	0 (0.0)	14 (34.1)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	1 (7.7)	10 (52.6)	1 (33.3)	13 (31.7)
>3	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	5 (38.5)	3 (15.8)	2 (66.7)	12 (29.3)

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 2)	1->30 mg (N = 1)	eIV Cohorts (N = 0)	Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	1->10 mg (N = 13)	1->100 mg (N = 19)	1->100[#] mg (N = 3)	Overall Subjects (N = 41)
Sum of diameters of target lesions at baseline (mm)[a]								
n	2	1	0	3	13	19	3	41
Mean	33.5	15.0	-	60.0	69.8	79.6	42.1	68.5
SD	12.0	-	-	38.4	39.9	67.3	32.4	53.8
Median	33.5	15.0	-	48.0	57.8	48.0	26.2	46.0
Q1, Q3	25.0, 42.0	15.0, 15.0	-, -	29.0, 103.0	36.3, 95.4	39.0, 102.0	20.8, 79.4	34.0, 91.0
Min, Max	25, 42	15, 15	-, -	29, 103	31, 150	19, 236	21, 79	15, 236
Smoking history - n (%)								
Never	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (7.3)
Current	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
Former	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	10 (76.9)	17 (89.5)	0 (0.0)	33 (80.5)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	3 (7.3)
Prior PD-1 or PD-L1 inhibitor therapy - n (%)								
Yes	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (-)	2 (66.7)	5 (38.5)	11 (57.9)	0 (0.0)	19 (46.3)
No	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	8 (61.5)	8 (42.1)	3 (100.0)	22 (53.7)
Prior radiotherapy for current malignancy - n (%)								
Yes	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	13 (100.0)	16 (84.2)	3 (100.0)	38 (92.7)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (7.3)
Prior brain radiotherapy for current malignancy - n (%)								
Yes	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (-)	2 (66.7)	8 (61.5)	9 (47.4)	0 (0.0)	21 (51.2)
No	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	5 (38.5)	10 (52.6)	3 (100.0)	20 (48.8)
Prior anti-cancer therapy for current malignancy - n (%)								
Yes	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	13 (100.0)	19 (100.0)	3 (100.0)	41 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prior surgery for current malignancy[b] - n (%)								
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	5 (26.3)	2 (66.7)	8 (19.5)
No	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	12 (92.3)	14 (73.7)	1 (33.3)	33 (80.5)

	Study 20160323				Study 20160323 and 20200491		Study 20200040	Overall Studies
	≤ 3 mg (N = 2)	1->30 mg (N = 1)	eIV Cohorts (N = 0)	Alternative Dosing Cohorts (N = 3)	1->10 mg (N = 13)	1->100 mg (N = 19)	1->100[#] mg (N = 3)	Overall Subjects (N = 41)
Time from initial cancer diagnosis to enrollment (months)								
n	2	1	0	3	13	18	3	40
Mean	28.47	7.26	-	22.29	25.70	24.02	46.78	25.95
SD	9.32	-	-	9.13	13.31	16.73	42.67	17.94
Median	28.47	7.26	-	21.22	25.92	17.40	27.17	21.17
Q1, Q3	21.88, 35.06	7.26, 7.26	-, -	13.73, 31.90	14.32, 33.97	12.94, 29.60	17.45, 95.74	13.85, 30.98
Min, Max	21.9, 35.1	7.3, 7.3	-, -	13.7, 31.9	9.6, 53.0	9.9, 66.8	17.4, 95.7	7.3, 95.7
Metastatic disease[c] - n (%)								
Yes	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	13 (100.0)	18 (94.7)	2 (66.7)	39 (95.1)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (33.3)	2 (4.9)
Liver metastases[c] - n (%)								
Liver mets present	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	3 (23.1)	1 (5.3)	0 (0.0)	5 (12.2)
No liver mets present	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	2 (66.7)	10 (76.9)	18 (94.7)	3 (100.0)	36 (87.8)
Brain metastases[c] - n (%)								
Brain mets present	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	6 (46.2)	7 (36.8)	0 (0.0)	18 (43.9)
No brain mets present	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	7 (53.8)	12 (63.2)	3 (100.0)	23 (56.1)

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; ECOG = Eastern cooperative oncology group; PD-1 = Programmed death protein 1; PD-L1 = Programmed death protein 1 ligand.
≤ 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 20200040 did not collect "Smoking history", thus all subjects are categorized as "Missing".
[a] Study 20160323 and 20200040 are based on investigator assessment. Study 20200491 is based on central reviewer data.
[b] Prior surgery for current malignancy does not include biopsies.
[c] Screening record is considered as baseline. If screening record is not available, initial diagnosis record is considered as baseline for study 20200040.
Source: J-ISS Table 14-2.1.1

表 54　日本人被験者での基本語別のGrade 3以上の有害事象（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
Preferred Term	≤ 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 (%)
Number of subjects reporting grade 3 or higher treatment-emergent adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	10 (76.9)	11 (57.9)	2 (66.7)	24 (58.5)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	4 (30.8)	2 (10.5)	0 (0.0)	6 (14.6)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	4 (21.1)	0 (0.0)	6 (14.6)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	4 (21.1)	1 (33.3)	6 (14.6)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	4 (9.8)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (10.5)	0 (0.0)	3 (7.3)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (33.3)	2 (4.9)
てんかん[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (4.9)
敗血症[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (4.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
痔瘻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
挫傷[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)
サイトカイン放出症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
意識レベルの低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
ECOGパフォーマンスステータス異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
頭部損傷[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
リンパ球減少症[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
神経系嚢胞[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
誤嚥性肺炎[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)
肺炎[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)

Preferred Term	Study 20160323 ≤ 3 mg (N = 2) n (%)	Study 20160323 1->30 mg (N = 1) n (%)	Study 20160323 eIV Cohorts (N = 0) n (%)	Study 20160323 Alternative Dosing Cohorts (N = 3) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->10 mg (N = 13) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->100 mg (N = 19) n (%)	Study 20200040 1->100[#] mg (N = 3) n (%)	Overall Studies Overall Subjects (N = 41) n (%)
発疹[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
硬膜下血腫[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
静脈閉塞性肝疾患[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)

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.
Coded using MedDRA version 26.1.
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.
Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.
[a] Indicates that cytokine release syndrome/adverse events retain their originally assigned Lee et al. 2014/CTCAE version 4.0 grade.
Source: J-ISS Table 14-6.6

表 55　日本人被験者での基本語別の治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象（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
Preferred Term	≤ 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 (%)
Number of subjects reporting grade 3 or higher treatment-related treatment-emergent adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	7 (53.8)	9 (47.4)	1 (33.3)	18 (43.9)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	4 (21.1)	1 (33.3)	6 (14.6)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	3 (23.1)	2 (10.5)	0 (0.0)	5 (12.2)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (21.1)	0 (0.0)	4 (9.8)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (10.5)	0 (0.0)	3 (7.3)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
サイトカイン放出症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
リンパ球減少症[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
発疹[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

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.
Coded using MedDRA version 26.1.
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.

[a] Indicates that cytokine release syndrome/adverse events retain their originally assigned Lee et al. 2014/CTCAE version 4.0 grade.
Source: J-ISS Table 14-6.7

表 56　日本人被験者での基本語別の重篤な有害事象（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
Preferred Term	≤ 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 (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent 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)
サイトカイン放出症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (4.9)
痔瘻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)
頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)
不動症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)
骨髄異形成症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
神経系嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)
硬膜下血腫	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
静脈閉塞性肝疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)

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.
≤ 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.
Coded using MedDRA version 26.1.
Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.
Source: J-ISS Table 14-6.4

表 57　日本人被験者での基本語別のタルラタマブの投与中止に至った有害事象（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
Preferred Term	≤ 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 (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events 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)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (4.9)
ECOGパフォーマンスステータス異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)
静脈閉塞性肝疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)

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.
≤ 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.
Coded using MedDRA version 26.1.
Events of small cell lung cancer/disease progression are excluded.
Source: J-ISS Table 14-6.12

表 58　日本人被験者での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：日本人安全性解析対象集団）

Event of Interest	Study 20160323 ≤ 3 mg (N = 2) n (%)	Study 20160323 1->30 mg (N = 1) n (%)	Study 20160323 eIV Cohorts (N = 0) n (%)	Study 20160323 Alternative Dosing Cohorts (N = 3) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->10 mg (N = 13) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->100 mg (N = 19) n (%)	Study 20200040 1->100[#] mg (N = 3) n (%)	Overall Studies Overall Subjects (N = 41) n (%)
Cytokine Release Syndrome (AMQ Broad)								
All treatment-emergent adverse events of interest	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	12 (92.3)	19 (100.0)	3 (100.0)	40 (97.6)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	7 (53.8)	6 (31.6)	2 (66.7)	16 (39.0)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	3 (23.1)	2 (10.5)	0 (0.0)	5 (12.2)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	3 (23.1)	2 (10.5)	0 (0.0)	5 (12.2)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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 of interest	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	12 (92.3)	19 (100.0)	3 (100.0)	39 (95.1)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	7 (53.8)	4 (21.1)	1 (33.3)	12 (29.3)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	3 (23.1)	1 (5.3)	0 (0.0)	4 (9.8)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	3 (23.1)	1 (5.3)	0 (0.0)	4 (9.8)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
Cytokine Release Syndrome (AMQ Narrow)								
All treatment-emergent adverse events of interest	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	10 (76.9)	17 (89.5)	3 (100.0)	35 (85.4)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	4 (30.8)	2 (10.5)	1 (33.3)	7 (17.1)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.9)

Event of Interest	Study 20160323 ≤ 3 mg (N = 2) n (%)	Study 20160323 1->30 mg (N = 1) n (%)	Study 20160323 eIV Cohorts (N = 0) n (%)	Study 20160323 Alternative Dosing Cohorts (N = 3) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->10 mg (N = 13) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->100 mg (N = 19) n (%)	Study 20200040 1->100[#] mg (N = 3) n (%)	Overall Studies Overall Subjects (N = 41) n (%)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (7.3)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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 of interest	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	10 (76.9)	17 (89.5)	3 (100.0)	35 (85.4)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	4 (30.8)	2 (10.5)	1 (33.3)	7 (17.1)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (7.3)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
ICANS and associated neurological events (AMQ Broad)								
All treatment-emergent adverse events of interest	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	4 (21.1)	0 (0.0)	6 (14.6)
Grade ≥ 2	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (21.1)	0 (0.0)	5 (12.2)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)

Event of Interest	Study 20160323 ≤ 3 mg (N = 2) n (%)	Study 20160323 1->30 mg (N = 1) n (%)	Study 20160323 eIV Cohorts (N = 0) n (%)	Study 20160323 Alternative Dosing Cohorts (N = 3) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->10 mg (N = 13) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->100 mg (N = 19) n (%)	Study 20200040 1->100[#] mg (N = 3) n (%)	Overall Studies Overall Subjects (N = 41) n (%)
Treatment-related treatment-emergent adverse events of interest	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	3 (15.8)	0 (0.0)	5 (12.2)
Grade ≥ 2	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	4 (9.8)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
Neurological Events [Nervous system disorders (SOC) / Psychiatric disorders (SOC)]								
All treatment-emergent adverse events of interest	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (-)	2 (66.7)	9 (69.2)	12 (63.2)	2 (66.7)	27 (65.9)
Grade ≥ 2	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	3 (23.1)	7 (36.8)	1 (33.3)	13 (31.7)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (5.3)	1 (33.3)	4 (9.8)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (4.9)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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 of interest	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	2 (66.7)	9 (69.2)	9 (47.4)	2 (66.7)	23 (56.1)
Grade ≥ 2	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	1 (7.7)	5 (26.3)	0 (0.0)	8 (19.5)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Event of Interest	Study 20160323 ≤ 3 mg (N = 2) n (%)	Study 20160323 1->30 mg (N = 1) n (%)	Study 20160323 eIV Cohorts (N = 0) n (%)	Study 20160323 Alternative Dosing Cohorts (N = 3) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->10 mg (N = 13) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->100 mg (N = 19) n (%)	Study 20200040 1->100[#] mg (N = 3) n (%)	Overall Studies Overall Subjects (N = 41) n (%)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
Neutropenia (AMQ Broad)								
All treatment-emergent adverse events of interest	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	6 (46.2)	8 (42.1)	1 (33.3)	15 (36.6)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	6 (46.2)	8 (42.1)	1 (33.3)	15 (36.6)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	3 (23.1)	6 (31.6)	1 (33.3)	10 (24.4)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (7.3)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (26.3)	0 (0.0)	5 (12.2)
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)
Treatment-related treatment-emergent adverse events of interest	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	5 (38.5)	8 (42.1)	1 (33.3)	14 (34.1)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	5 (38.5)	8 (42.1)	1 (33.3)	14 (34.1)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	6 (31.6)	1 (33.3)	9 (22.0)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (7.3)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (26.3)	0 (0.0)	5 (12.2)
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)

Event of Interest	Study 20160323 ≤ 3 mg (N = 2) n (%)	Study 20160323 1->30 mg (N = 1) n (%)	Study 20160323 eIV Cohorts (N = 0) n (%)	Study 20160323 Alternative Dosing Cohorts (N = 3) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->10 mg (N = 13) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->100 mg (N = 19) n (%)	Study 20200040 1->100[#] mg (N = 3) n (%)	Overall Studies Overall Subjects (N = 41) n (%)
Neutropenia (AMQ Narrow)								
All treatment-emergent adverse events of interest	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	6 (46.2)	8 (42.1)	1 (33.3)	15 (36.6)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	6 (46.2)	8 (42.1)	1 (33.3)	15 (36.6)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	3 (23.1)	6 (31.6)	0 (0.0)	9 (22.0)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (7.3)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (26.3)	0 (0.0)	5 (12.2)
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)
Treatment-related treatment-emergent adverse events of interest	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	5 (38.5)	8 (42.1)	1 (33.3)	14 (34.1)
Grade ≥ 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	5 (38.5)	8 (42.1)	1 (33.3)	14 (34.1)
Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	6 (31.6)	0 (0.0)	7 (17.1)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (7.3)
Serious adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to dose interruption and/or reduction of tarlatamab	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (26.3)	0 (0.0)	5 (12.2)
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; AMQ = Amgen MedDRA query; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; SOC = System Organ Class.
≤ 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.

Source: J-ISS Table 14-6.1.2

表 59　日本人被験者での基本語別の注目すべき有害事象（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
Event of Interest Preferred Term	≤ 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 (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events of interest	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	13 (100.0)	19 (100.0)	3 (100.0)	41 (100.0)
Cytokine Release Syndrome (AMQ Broad)	2 (100.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	12 (92.3)	19 (100.0)	3 (100.0)	40 (97.6)
サイトカイン放出症候群	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	10 (76.9)	17 (89.5)	3 (100.0)	35 (85.4)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	2 (66.7)	7 (53.8)	9 (47.4)	0 (0.0)	18 (43.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	3 (23.1)	2 (10.5)	0 (0.0)	5 (12.2)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	1 (7.7)	3 (15.8)	0 (0.0)	5 (12.2)
悪心	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (10.5)	0 (0.0)	5 (12.2)
疲労	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	4 (9.8)
発疹	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (5.3)	0 (0.0)	4 (9.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (7.3)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (10.5)	0 (0.0)	3 (7.3)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	3 (7.3)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)
腫瘍疼痛	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)
心房頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
悪寒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
低酸素症	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
末梢性浮腫	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

Event of Interest Preferred Term	Study 20160323 ≤ 3 mg (N = 2) n (%)	Study 20160323 1->30 mg (N = 1) n (%)	Study 20160323 eIV Cohorts (N = 0) n (%)	Study 20160323 Alternative Dosing Cohorts (N = 3) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->10 mg (N = 13) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->100 mg (N = 19) n (%)	Study 20200040 1->100[#] mg (N = 3) n (%)	Overall Studies Overall Subjects (N = 41) n (%)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
Cytokine Release Syndrome (AMQ Narrow)	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	10 (76.9)	17 (89.5)	3 (100.0)	35 (85.4)
サイトカイン放出症候群	1 (50.0)	1 (100.0)	0 (-)	3 (100.0)	10 (76.9)	17 (89.5)	3 (100.0)	35 (85.4)
ICANS and associated neurological events (AMQ Broad)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	4 (21.1)	0 (0.0)	6 (14.6)
認知障害	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	4 (9.8)
意識レベルの低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
Neurological Events [Nervous system disorders (SOC) / Psychiatric disorders (SOC)]	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (-)	2 (66.7)	9 (69.2)	12 (63.2)	2 (66.7)	27 (65.9)
味覚不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	2 (66.7)	3 (23.1)	7 (36.8)	2 (66.7)	14 (34.1)
味覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	6 (46.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (14.6)
認知障害	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	4 (9.8)
譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (33.3)	3 (7.3)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (10.5)	0 (0.0)	3 (7.3)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (33.3)	3 (7.3)
てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (4.9)
健忘	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
意識レベルの低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
構音障害	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
神経系嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

Event of Interest Preferred Term	Study 20160323 ≤ 3 mg (N = 2) n (%)	Study 20160323 1->30 mg (N = 1) n (%)	Study 20160323 eIV Cohorts (N = 0) n (%)	Study 20160323 Alternative Dosing Cohorts (N = 3) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->10 mg (N = 13) n (%)	Study 20160323 and 20200491 1->100 mg (N = 19) n (%)	Study 20200040 1->100[#] mg (N = 3) n (%)	Overall Studies Overall Subjects (N = 41) n (%)
Neutropenia (AMQ Broad)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	6 (46.2)	8 (42.1)	1 (33.3)	15 (36.6)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	4 (30.8)	6 (31.6)	1 (33.3)	11 (26.8)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	6 (31.6)	1 (33.3)	9 (22.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (10.5)	0 (0.0)	4 (9.8)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
Neutropenia (AMQ Narrow)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	6 (46.2)	8 (42.1)	1 (33.3)	15 (36.6)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	4 (30.8)	6 (31.6)	1 (33.3)	11 (26.8)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (10.5)	0 (0.0)	4 (9.8)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.4)

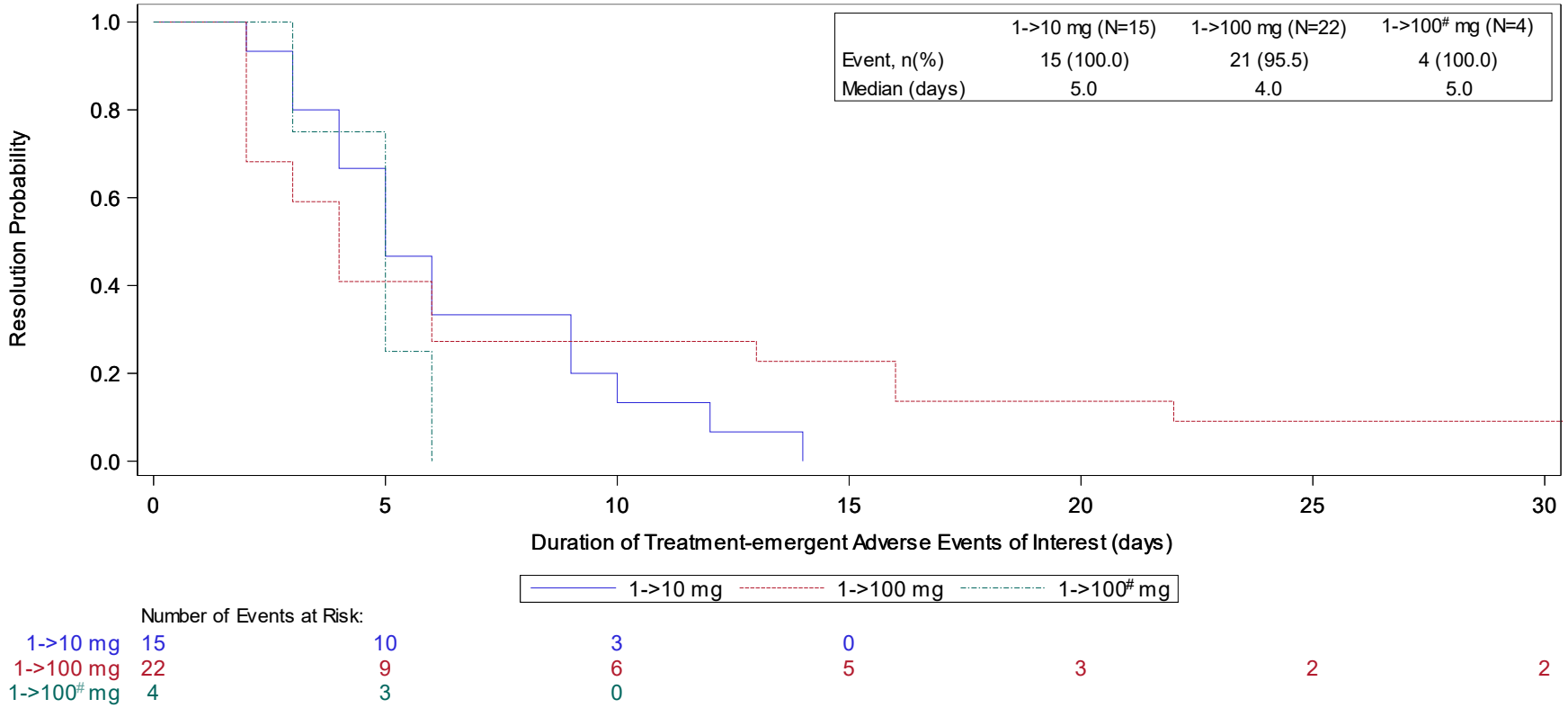
The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.
Japanese subjects are defined as those who were enrolled at sites in Japan and whose race is Japanese (i.e., detailed race provided for Asian subjects is Japanese).
N = Number of subjects in analysis set; n = Number of subjects with observed data; eIV = Extended IV; hr = Hour; Q3W = Every 3 weeks; AMQ = Amgen MedDRA query; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; SOC = System Organ Class.
≤ 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.
Coded using MedDRA version 26.1.
Source: J-ISS Table 14-6.15

表 60　日本人被験者での重篤な注目すべき有害事象（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
Event of Interest Preferred Term	≤ 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 (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent serious adverse events of interest	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (5.3)	1 (33.3)	4 (9.8)
Cytokine Release Syndrome (AMQ Broad)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
サイトカイン放出症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
Cytokine Release Syndrome (AMQ Narrow)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
サイトカイン放出症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.9)
Neurological Events [Nervous system disorders (SOC) / Psychiatric disorders (SOC)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (4.9)
てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (2.4)
神経系嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)

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; AMQ = Amgen MedDRA query; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; SOC = System Organ Class.
≤ 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.
Coded using MedDRA version 26.1.
Source: J-ISS Table 14-6.17

図 3　日本人被験者での注目すべき有害事象［CRS（AMQ狭域）］が消失するまでの期間のKaplan-Meierプロット（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）

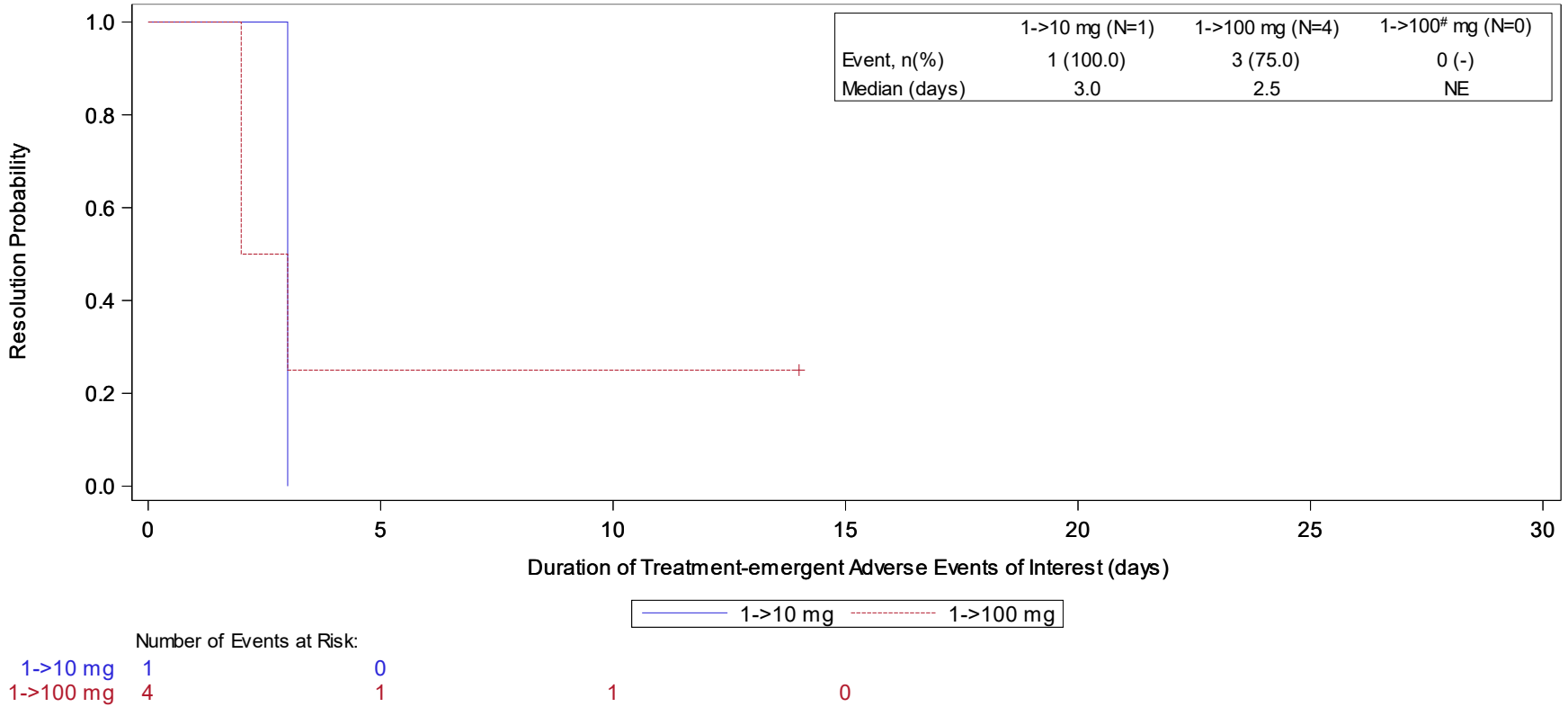


The safety analysis set is defined as all subjects who receive at least 1 dose of tarlatamab.
Japanese subjects are defined as those who were enrolled at sites in Japan and whose race is Japanese (i.e., detailed race provided for Asian subjects is Japanese).
hr = Hour; AMQ = Amgen MedDRA query; CRS = Cytokine release syndrome.
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.
Time to resolution is defined as the interval from the event start date to event end date. Subjects who have unresolved event are censored to last dose of tarlatamab date + 47 days, end of study date, death date or data cutoff date, whichever occurs earlier.
The adverse events with same preferred terms were counted as one event if the start dates and end dates were overlapping or consecutive.
Censor indicated by vertical bar |.

The survival curves and median duration of treatment-emergent adverse event of interest were derived by Kaplan-Meier method.
The Kaplan-Meier plot based on all available data is displayed up to a cut-off point which is the maximum range of the horizontal axis.

Source: J-ISS Figure 14-6.1.8

図４　日本人被験者での注目すべき有害事象（ICANS及び関連する神経学的事象）が消失するまでの期間のKaplan-Meierプロット（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）



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).
hr = Hour; ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome.
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.
Time to resolution is defined as the interval from the event start date to event end date. Subjects who have unresolved event are censored to last dose of tarlatamab date + 47 days, end of study date, death date or data cutoff date, whichever occurs earlier.
The adverse events with same preferred terms were counted as one event if the start dates and end dates were overlapping or consecutive.
Censor indicated by vertical bar |.

The survival curves and median duration of treatment-emergent adverse event of interest were derived by Kaplan-Meier method.
Source: J-ISS Figure 14-6.1.11

臨床概要で引用した参考文献リストは以下の各モジュールの参考文献の項に記載し、各文献はモジュール5.4に添付した。

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要
2.7.3　臨床的有効性の概要
2.7.4　臨床的安全性の概要

目次

1. 20160323試験【評価資料：5.3.5.2-1】 5
2. 20200491試験【評価資料：5.3.5.2-2】 16
3. 20200469試験【参考資料：5.3.5.4-1】 27
4. 20200439試験【参考資料：5.3.5.4-2】 38
5. 20200040試験【参考資料：5.3.5.4-3】 48

表 1　臨床試験一覧表

試験の相	試験番号（実施国又は地域）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、対照薬、投与量、投与方法、投与経路	被験者数（組入れ/計画）	健康被験者又は患者の診断名	試験期間/投与期間	試験の進行状況報告書の種類[a]
5.3.5.2　非対照試験報告書								
第I相	20160323（国内/海外）（評価）	薬物動態、安全性、忍容性、MTD又はRP2D及び予備的抗腫瘍効果の評価	第I相、非ランダム化、用量探索、用量拡大、非盲検、多施設	PartA、C、D及びE（段階投与なし） タルラタマブ0.003 mg、0.01 mg、0.03 mg、0.1 mg又は0.3 mgをQ2Wで静脈内投与 Part A、C、D及びE（段階投与あり） タルラタマブをDay 1に1 mg（導入投与）、Day 8及びDay 15に3 mg、10 mg、30 mg又は100 mgを静脈内投与し、その後Q2Wで静脈内投与 Part C タルラタマブの併用薬として、ペムブロリズマブ200 mgをCycle 1のDay 15からQ3Wで静脈内投与 Part D（Cohort 11） デキサメタゾン8 mgをCycle 1のDay 1のタルラタマブ導入投与及び段階投与前に経口投与 Part G タルラタマブをDay 1に1 mg（導入投与）、Day 8に100 mg、Day 15に100 mg又は200 mgを静脈内投与し、以降はQ3Wで静脈内投与	全体: 208/392 Part A1: 101/150 Part A2: 53/85 Part A3: 0/20 Part B: 0/0 Part C: 10/30 Part D: 16/30 Part E: 13/15 Part F: 0/30 Part G: 15/32	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	約4年/疾患進行が認められるまで	継続中 中間解析の完全な報告書 5.3.5.2-1 （データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）

試験の相	試験番号（実施国又は地域）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、対照薬、投与量、投与方法、投与経路	被験者数（組入れ/計画）	健康被験者又は患者の診断名	試験期間/投与期間	試験の進行状況報告書の種類[a]
第II相	20200491 （国内/海外） （評価）	有効性、安全性、忍容性、薬物動態の評価	ランダム化用量評価、非ランダム化用量拡大、非盲検（BICRの評価項目）、多施設	Part1：タルラタマブをDay 1に1 mg（段階用量）、Day 8及びDay 15に10 mg又は100 mgを静脈内投与し、以降はQ2Wで静脈内投与 Part 2：タルラタマブをDay 1に1 mg（段階用量）、Day 8及びDay 15に10 mg（Part 1の中間解析に基づき選択された用量）を静脈内投与し、以降はQ2Wで静脈内投与 Part 3（修正安全性コホート）：タルラタマブをDay 1に1 mg（段階用量）、Day 8及びDay 15に10 mgを静脈内投与し、以降はQ2Wで静脈内投与	全体: 222/220 Part 1: 176/180 Part 2（10 mg群）: 12/10 Part 1及びPart 2の10 mg群: 99/100 Part 3: 34/30	2ライン以上（1つのプラチナ製剤ベースレジメン及び1ライン以上の他の治療）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SCLC患者	約24カ月/疾患進行が認められるまで	継続中 主要解析の完全な報告書 5.3.5.2-2 （データカットオフ：2023年6月27日）
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書								
第Ib相	20200469 （国内/海外） （参考）	安全性、忍容性、薬物動態、MTD又はRP2D及び予備的抗腫瘍効果の評価	第Ib相、非ランダム化、用量探索、用量拡大、非盲検、多施設	タルラタマブ Day 1若しくはDay 8に1 mg、Day 8若しくはDay 15に10 mg、30 mg若しくは100 mgを静脈内投与し、以降はQ2Wで静脈内投与 又はDay 1に1 mg、Day 8若しくはDay 15に20 mg、60 mg若しくは100 mgを静脈内投与し、以降はQ3Wで静脈内投与 アテゾリズマブ 1200 mgをQ3Wで静脈内投与又は1680 mgをQ4Wで静脈内投与 エトポシド 100 mg/m^{2}をQ3Wで静脈内投与 カルボプラチン AUC 5 mg/mL/minをQ3Wで静脈内投与 デュルバルマブ 1500 mgをQ4Wで静脈内投与	23/340	組織学的又は細胞学的に確認されたES-SCLCを有し、治験実施計画書に定められた一次治療以外のES-SCLCに対する全身治療歴がない18歳以上の患者	約24カ月/疾患進行が認められるまで	継続中 簡略化された報告書 5.3.5.4-1 （データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）

試験の相	試験番号（実施国又は地域）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、対照薬、投与量、投与方法、投与経路	被験者数（組入れ/計画）	健康被験者又は患者の診断名	試験期間/投与期間	試験の進行状況報告書の種類[a]
第Ib相	20200439（国内/海外）（参考）	薬物動態、安全性、忍容性、抗腫瘍効果及びRP2Dの評価	非ランダム化、用量探索、用量拡大、非盲検、多施設	タルラタマブをDay 1に1 mg、Day 8及びDay 15に10 mg、30 mg又は100 mgを静脈内投与し、以降はQ2Wで静脈内投与（段階用量）+ AMG 404 480 mgをQ4Wで静脈内投与	23/50	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SCLC患者	約24カ月/疾患進行が認められるまで	継続中簡略化された報告書 5.3.5.4-2（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）
第Ib相	20200040（国内/海外）（参考）	薬物動態、安全性、忍容性、MTD又はRP2D及び予備的抗腫瘍効果の評価	非ランダム化、用量探索、用量拡大、非盲検、多施設	タルラタマブをDay 1に1 mg、Day 8及びDay 15に100 mgを静脈内投与し、以降はQ2Wで静脈内投与（段階用量）（SCLC患者を対象とした実施中の20160323試験で100 mgの安全性及び忍容性が確認できたため）	41/100	18歳以上のDe novo又は治療下発生前立腺神経内分泌癌患者	約3年/疾患進行が認められるまで	継続中簡略化された報告書 5.3.5.4-3（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）

AUC = area under the curve; BICR = blinded independent central review; ES = extensive stage; MTD = maximum tolerated dose; Q2W = every 2 weeks; Q3W = every 3 weeks; Q4W = every 4 weeks; RP2D = recommended phase 2 dose; SCLC = small cell lung cancer.
[a] Status at the time of the marketing application.

1. 20160323試験【評価資料：5.3.5.2-1】

1.1 試験デザイン及び計画の要約

標題：小細胞肺癌患者を対象としたタルラタマブ（AMG 757）の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第I相試験（DeLLphi-300）

治験責任医師及び治験実施施設：本試験は日本、ポーランド、米国、オーストラリア、オーストリア、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン、スイス及び英国の合計31施設で実施された。治験実施施設及び治験責任医師の一覧はCSR 16.1.4項に示した。

治験期間：2017年12月26日（最初の被験者の登録日）～実施中（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）

開発相：第I相

本試験の前報告書：なし

目的及び評価項目：

単剤投与（Part A、D、E及びG）

目的	評価項目	解析方法
主要		
・ タルラタマブの安全性及び忍容性を評価する。 ・ Part A1のみ：タルラタマブの最大耐量（MTD）又は第II相試験の推奨用量（RP2D）を決定する。	・ 用量制限毒性（DLT）、試験治療下で発現した有害事象、試験治療に関連する有害事象、並びにバイタルサイン、心電図、身体検査及び臨床検査における臨床的に重要な変化	・ 安全性解析対象集団を対象に投与群（Part）、用量及び投与スケジュール別に記述統計量及び要約を示す。
副次		
・ タルラタマブの薬物動態の特性を評価する。	・ 静脈内投与後のタルラタマブの薬物動態パラメータ。次の項目を含むがこれらに限定しない：最高血清中濃度（C_{max}）、最低血清中濃度（C_{min}）、投与間隔における濃度－時間曲線下面積（AUC）、反復投与後の蓄積性及び算出可能であれば半減期（$t_{1/2}$）	・ 薬物動態解析対象集団を対象に標準的なノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出し、用量別に平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約する。
・ タルラタマブの予備的抗腫瘍効果を評価する。	・ 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版1.1の修正版（modified RECIST 1.1版）に基づく客観的奏効（OR） ・ 奏効期間（DOR） ・ 奏効までの期間（TTR） ・ 無増悪生存期間（PFS） ・ 全生存期間（OS）	・ 有効性の中間解析対象集団のすべての被験者を対象に要約する。 ・ 完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を達成した被験者を対象にDOR及びTTRを要約する。 ・ Kaplan-Meier法を用いてPFS、OS及びDORを95% 信頼区間（CI）と共に要約する。 ・ 最良総合効果［CR、PR、安定（SD）、進行（PD）又は評価不能］別の被験者数及びその割合を要約する。 ・ 客観的奏効率（ORR）及び病勢

		コントロール率（DCR）をClopper-Pearsonの正確な95% CIと共に示す。 ・ 治験薬投与開始後の抗腫瘍効果のデータがない被験者はノンレスポンダーとして取り扱う。
探索的		
・ タルラタマブの免疫原性を評価する。	・ 抗タルラタマブ抗体の発現割合	・ 任意の時点で抗タルラタマブ結合抗体を発現した被験者数及び割合を投与群別に表にまとめる。 ・ 抗タルラタマブ抗体の陽性結果の経時変化を要約する。 ・ 免疫原性の有効性に及ぼす影響を評価する。 ・ 有害事象及び重篤な有害事象を評価することにより免疫原性の安全性に及ぼす影響を評価する。

併用投与（Part C）

目的	評価項目	解析方法
主要		
・ ペムブロリズマブと併用投与したときのタルラタマブの安全性及び忍容性を評価する。 ・ ペムブロリズマブと併用投与したときのタルラタマブのMTD又はRP2Dを決定する。	・ DLT、試験治療下で発現した有害事象、試験治療に関連する有害事象、並びにバイタルサイン、心電図、身体検査及び臨床検査における臨床的に重要な変化	・ 安全性解析対象集団を対象に投与群（Part）、用量及び投与スケジュール別に記述統計量及び要約を示す。
副次		
・ ペムブロリズマブと併用投与したときのタルラタマブの薬物動態の特性を評価する。	・ 静脈内投与後のタルラタマブの薬物動態パラメータ。次の項目を含むがこれらに限定しない：C_{max}、C_{min}、投与間隔におけるAUC、反復投与後の蓄積性及び算出可能であれば$t_{1/2}$	・ 薬物動態解析対象集団を対象に標準的なノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出し、用量別に平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約する。
・ ペムブロリズマブと併用投与したときのタルラタマブの予備的抗腫瘍効果を評価する。	・ DOR ・ TTR ・ PFS ・ OS	・ 有効性の中間解析対象集団のすべての被験者を対象に要約する。 ・ CR又はPRを達成した被験者を対象にDOR及びTTRを要約する。 ・ Kaplan-Meier法を用いてPFS、OS及びDORを95% CIと共に要約する。 ・ 最良総合効果（CR、PR、SD、PD又はNE）別の被験者数及びその割合を要約する。 ・ ORR及びDCRをClopper-Pearson

		の正確な95%CIと共に示す。 · 治験薬投与開始後の抗腫瘍効果のデータがない被験者はノンレスポンダーとして取り扱う。
探索的		
· ペムブロリズマブと併用投与したときのタルラタマブの免疫原性を評価する。	· 抗タルラタマブ抗体の発現割合	· 任意の時点で抗タルラタマブ結合抗体を発現した被験者数及び割合を投与群別に表に要約する。 · 抗タルラタマブ抗体の陽性結果の経時変化を要約する。 · 免疫原性の有効性に及ぼす影響を評価する。 · 有害事象及び重篤な有害事象を評価することにより免疫原性の安全性に及ぼす影響を評価する。

試験方法：

20160323試験は、再発又は難治性の小細胞肺癌（SCLC）患者を対象としたタルラタマブの単剤投与及び抗programmed death-1（PD-1）療法との併用投与について評価する現在実施中のヒト初回投与（FIH）、非盲検、用量漸増、反復投与、第I相試験である。本試験は複数のPartで構成される。

タルラタマブは、Part A、C、D及びEでは4週間サイクルの一環として、Part Gでは3週間サイクルの一環として、短時間静脈内投与又は長時間静脈内投与（段階投与あり又はなしで）を行った。中間報告書では、主要評価項目である安全性及び忍容性の中間解析の結果を示す。

被験者数：

予定被験者数は最大392例とした。データカットオフ時点で組入れがあったPart及びCohort、並びに当該Partの予定被験者数を下表に示す。

Study Part Enrolled at the Time of the Data Cutoff Date (28 March 2023)	**Number of Subjects Planned**
Part A1: dose exploration (monotherapy) (cohorts 1 through 10, 23, 26, and 27)	150[a]
Part A2: dose expansion (monotherapy) (cohorts 30, 31, and 32)	85
Part C: tarlatamab in combination with pembrolizumab (cohorts 15 and 16)	30
Part D: CRS mitigation strategies (cohort 11)	30
Part E: 24-hour monitoring (cohort 34)	15
Part G: Alternative Dosing Cohort (cohorts 37 and 38)	32

CRS = cytokine release syndrome

a includes 30 subjects planned for backfill cohort

Source: Protocol Section 3.3 and SAP Section 3.2

診断及び適格性の主な基準：

本試験は、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患者のうち、modified RECIST 1.1版で規定されている測定可能病変を2カ所以上有し、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）

が0～2の者を対象とした。妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の妊娠検査で陰性であることを確認した。また、選択基準には心機能、肺機能、腎機能及び肝機能などの臓器機能が保持されていることを含めた。急性又はコントロール不良の全身感染症、活動性のB型肝炎若しくはC型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症又は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）を有する者は除外した。すべての適格基準は、治験実施計画書（CSR 16.1.1項）4.1項及び4.2項に示した。

治験で使用した薬剤、用法・用量：

タルラタマブ

- タルラタマブは保存料を含まない単回使用の無菌凍結乾燥製剤であり、1バイアルあたり1、5、10又は25 mgのタルラタマブを含有する。

Part A、C、D及びEでは、タルラタマブを4週間サイクルで以下の投与レジメンに従って投与した。

- 段階投与なし：タルラタマブを2週間間隔（Q2W）で短時間静脈内投与（60分間）し、その後フラッシュした。
- 1段階投与：タルラタマブを短時間静脈内投与（60分間）し、その後フラッシュした。用量はDay 1に1 mgを導入投与、Day 8に段階投与（目標用量と同量）、Day 15に目標用量とし、その後目標用量をQ2Wで投与した。
- 2段階投与：
  - 選択肢1：タルラタマブを短時間静脈内投与（60分間）し、その後フラッシュした。用量はDay 1に1 mgを導入投与、Day 4に段階投与、Day 8に段階投与（目標用量と同量）、Day 15に目標用量とし、その後目標用量をQ2Wで投与した。
  - 選択肢2：タルラタマブを短時間静脈内投与（約30～60分間）し、その後フラッシュした。用量はDay 1に1 mgを導入投与、Day 8に段階投与、Day 15に段階投与（目標用量と同量）、Cycle 2のDay 1に目標用量とし、その後目標用量をQ2Wで投与した。

Part Gでは、タルラタマブを3週間サイクルで投与した。

- 段階投与：Cycle 1で1段階投与によりタルラタマブの投与を開始し、Cycle 2以降の投与は、21日間サイクルのDay 1及びDay 8（D1/D8投与）又は21日間サイクルのDay 1［3週間間隔（Q3W）投与］のいずれかとした。

用量設定の根拠はCSR 8.5.2項に、段階投与の詳細は治験実施計画書（CSR 16.1.1項）6.2.7.2項に示した。

ペムブロリズマブ

Part Cでタルラタマブの併用薬としてペムブロリズマブを投与した。ペムブロリズマブは[redacted]社で製造された製剤を使用した。ペムブロリズマブはAmgen社（又はその指名する者）でラベル表示及び包装され、Amgen社（又はその指名する者）の治験薬交付手順に従って交付された。ペムブロリズマブは各地域の添付文書に従って静脈内投与した。ペムブロリズマブはDay 15からタルラタマブの目標用量とともに、200 mgを30分間の静脈内投与によりQ3W投与した［治験実施計画書（CSR 16.1.1項）6.2.3項］。

デキサメタゾン

Part Dでは、タルラタマブ投与時のサイトカイン放出症候群（CRS）のリスクを軽減するための予防措置としてデキサメタゾンを投与した（CRS軽減方法を評価）［治験実施計画書（CSR 16.1.1項）6.4項］。デキサメタゾン8 mgをCycle 1のタルラタマブ導入投与及び段階投与の6～16時間前に経口投与した［治験実施計画書（CSR 16.1.1項）3.1.6項］。

試験参加期間：

各被験者の試験参加期間は最長約4年である。試験参加期間は、最長21日間のスクリーニング期間、臨床的若しくは画像上の疾患進行、忍容できない毒性の発現又は同意撤回までの治療期間、並びにタルラタマブの最終投与後42（±5）日までの安全性追跡調査期間で構成された。また、同意を撤回していないすべての被験者を対象として、タルラタマブの最終投与から最長1年間、3カ月（±2週間）ごとに生存及びタルラタマブ投与終了後の治療内容の調査を目的とした長期追跡調査を実施した［治験実施計画書（CSR 16.1.1項）3.5.1項、統計解析計画書（CSR 16.1.9項）5項］。

統計手法：

特に記載のない限り、Part A、D、E及びGはタルラタマブを少なくとも1回投与された被験者を解析の対象とした。また、Part Cはタルラタマブ又はペムブロリズマブを少なくとも1回投与された被験者を解析の対象とした［治験実施計画書（CSR 16.1.1項）10.1.1項］。

特に記載のない限り、すべての記述統計量及び要約は投与群（Part）、用量及び投与スケジュール別に示した。

試験治療下で発現した有害事象は、タルラタマブの初回投与以降に発現し、タルラタマブの最終投与後42（±5）日又は試験終了日のいずれか早い方までに認められた有害事象と定義した。有害事象はMedDRA ver. 23.0を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語別に要約した。

試験治療下で発現した有害事象が報告された被験者数及びその発現割合を事象ごとにすべて表で示した。臨床検査値、身体所見、心電図及びバイタルサインは、経時的データ又はベースライン値からの経時変化の要約を示した［治験実施計画書（CSR 16.1.1項）10.4.2項、統計解析計画書（CSR 16.1.9項）9項］。

ORRをClopper-Pearson法を用いた正確な95%CIと共に示した。PFS、OS及びDORの解析にはKaplan-Meier法を用い95% CIと共に要約した。TTRの推定には記述統計解析を用いた［統計解析計画書（CSR 16.1.9項）9.5.2項］。

タルラタマブの血清中濃度はバリデートされた方法で測定し、得られた血清中濃度を用いてタルラタマブの薬物動態パラメータ（以下の項目を含むがこれらに限定しない）を算出した：C_{max}、C_{min}、投与間隔におけるAUC及び$t_{1/2}$。薬物動態パラメータは、薬物動態解析対象集団を対象として標準的なノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出し、用量別に平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値で要約した［統計解析計画書（CSR 16.1.9項）9.7.1項］。

1.2 結果の要約

本試験では複数の用量と複数の投与レジメンが検討された。0.003～1 mg静脈内投与の用量範囲は段階投与を行わなかった。3～100 mg静脈内投与は最初に1 mgを導入投与、Cycle 1 Day 8及びDay 15、その後Q2Wで投与した。また、血清中濃度をより早期に定常状態に到達させるため（目標用量が100 mg Q2Wの長時間静脈内投与Cohort）又は患者の利便性を改善するため（最高目標用量が200 mg Q3W投与）に他の投与レジメンも検討した。本試験で検討した用量範囲ではMTDに到達せず、RP2Dとしてタルラタマブの2用量（目標用量を10 mg及び100 mgとして、Day 1に1 mgを導入投与、Day 8及びDay 15に目標用量を投与、その後Q2Wで目標用量を投与）が選択された。なお、中間解析ではタルラタマブ100 mgを目標用量とする長時間静脈内投与Cohortは、短時間静脈内投与Cohortと併合しなかった。

中間報告書では、タルラタマブを1回以上投与された全体集団（205例）、1 mg導入投与の後に目標用量10 mgが単剤投与された10 mg単剤投与群（27例）及び1 mg導入投与の後に目標用量100 mgが単剤投与された100 mg単剤投与群（63例）での結果を中心に要約した。

ベースラインの人口統計学的特性：

- 性別：男性115例（56.1%）、女性90例（43.9%）
- 年齢の中央値（範囲）：63.0歳（32, 80）
- 人種：白人160例（78.0%）、アジア人22例（10.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人7例（3.4%）、その他16例（7.8%）
- 白人の民族：非ヒスパニック／非ラテン系159例（77.6%）、ヒスパニック系又はラテン系1例（0.5%）

有効性の結果：

本試験は実施中の試験であるため、中間解析でのORRは確定した奏効例と確定のための検査が完了していない未確定の奏効例を含む。主要解析でのORR解析は確定した奏効例のみを対象とし、最初の奏効が確認されていない被験者（ベースライン後の奏効評価が1回も行われていない被験者を含む）は、非奏効例として取り扱った。

全体集団では202例で有効性の結果が評価可能であった。確定ORR（95% CI）は22.8%（17.2, 29.2）であり、さらに確定のための再評価が予定されている3例に未確定のPRが認められた。奏効が確定した46例と未確定の3例を合計したORR（95% CI）は24.3%（18.5, 30.8）であった。全体集団でのDCR（95% CI）は53.5%（46.3, 60.5）であった。10 mg単剤投与群24例での確定ORR（95% CI）は33.3%（15.6, 55.3）であり、さらに確定のための再評価が予定されている1例に未確定のPRが認められた。奏効が確定した8例と未確定の1例を合計したORR（95% CI）は37.5%（18.8, 59.4）であった。10 mg単剤投与群でのDCR（95% CI）は58.3%（36.6, 77.9）であった。100 mg単剤投与群76例での確定ORR（95% CI）は19.7%（11.5, 30.5）であり、さらに確定のための再評価が予定されている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ORR（95% CI）は22.4%（13.6, 33.4）であった。100 mg単剤投与群でのDCR（95% CI）は57.9%（46.0, 69.1）であった。

奏効が確定した被験者でのDORの中央値（95% CI）は、全体集団46例で11.1カ月（6.6, 14.8）、10 mg単剤投与群8例で14.9カ月［3.0, 推定不能（NE）］、100 mg単剤投与群15例でNE（5.6カ月, NE）であった。

全体集団でのPFSの中央値（95% CI）は3.4カ月（2.1, 3.7）であり、3、6、9及び12カ月後の無増悪生存率はそれぞれ52.4%、29.3%、21.3%及び16.3%であった。10 mg単剤投与群でのPFSの中央値（95% CI）は3.5カ月（1.9, 11.0）であり、3、6、9及び12カ月後の無増悪生存率はそれぞれ59.1%、36.3%、30.2%及び24.2%であった。100 mg単剤投与群でのPFSの中央値（95% CI）は3.7カ月（1.9, 4.5）であり、3、6、9及び12カ月後の無増悪生存率はそれぞれ57.9%、32.1%、22.0%及び18.6%であった。

データカットオフ時点での全体集団でのOSの中央値（95% CI）は12.8カ月（10.9, 20.3）であり、3、6、9及び12カ月後の全生存率はそれぞれ87.4%、73.7%、62.2%及び54.2%であった。10 mg単剤投与群でのOSの中央値（95% CI）は20.3カ月（5.1, NE）であり、3、6、9及び12カ月後の全生存率はそれぞれ95.7%、61.8%、54.9%及び54.9%であった。100 mg単剤投与群でのOSの中央値（95% CI）はNE（11.0カ月, NE）であり、3、6、9及び12カ月後の全生存率はそれぞれ90.5%、79.3%、71.8%及び60.4%であった。

その他の結果：

静脈内投与したときの血清中タルラタマブ濃度は二相性の消失を示した。検討した目標用量範囲全体（0.003～200 mg Q2W及び200 mg Q3W）でおおむね用量と相関した血清中曝露量の増加が認められた。消失相の半減期の平均値（標準偏差）は5.53日（1.93）であり、タルラタマブの血清中曝露量はおおむねCycle 2 Day 15までに定常状態に達した。

初回静脈内投与後24時間以内に末梢性T細胞の減少が認められ、Day 8の目標用量静脈内投与前までに徐々にベースラインレベルに回復した。また、タルラタマブは循環血中T細胞の一過性の活性化を誘導した。T細胞活性化マーカーであるCD69の発現上昇は、各静脈内投与後24時間以内に観察された。さらに、最初の静脈内投与後24～48時間以内に、血清中インターフェロンガンマ（IFN-γ）、腫瘍壊死因子-α（TNF-α）及びインターロイキン-6（IL-6）の一時的な放出増加が観察された。

タルラタマブの静脈内投与を受けベースライン後の検査結果を有する183例中12例（6.6%）で抗タルラタマブ結合抗体の新たな発現が認められた。そのうち、5例（41.7%）は一過性の抗体反応であり、評価期間終了時までに陰性化した。10 mg単剤投与群では25例中3例（12.0%）で一過性の抗タルラタマブ結合抗体が発現した。100 mg単剤投与群では58例中1例（1.7%）で抗タルラタマブ結合抗体の新たな発現が認められた。抗タルラタマブ結合抗体は薬物動態、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。

安全性の結果：

タルラタマブの投与を1回以上受けた被験者は全体で205例であった。被験者ごとの投与回数の中央値（範囲）は6.0回（1, 71）、累積投与量の中央値（範囲）は251 mg（0.036, 6001.000）であっ

た。投与期間の中央値（範囲）は全体集団で10.1週間（0.1, 145.1）であり、10 mg単剤投与群（27例）で12.0週間（0.1, 93.4）、100 mg単剤投与群（63例）で12.1週間（0.1, 122.0）であった。

DLT

本試験では、すべてのPartでタルラタマブ初回静脈内投与後28日以内に発現したタルラタマブと関連のある以下の毒性をDLTと定義した。

- 3日間を超えて持続するGrade 3の有害事象（疲労及びGrade 3の非発熱性好中球減少症で、治験実施計画書に規定する好中球減少症管理ガイドラインに従い成長因子などの支持療法を用いて3週間以内にGrade 1以下に改善した事象を除く）
- 持続期間に関わらずGrade 4以上の有害事象（Grade 4の非発熱性好中球減少症で、治験実施計画書に規定する好中球減少症管理ガイドラインに従い成長因子などの支持療法を用いて持続期間が7日以内であった事象を除く）

DLTの基準に該当する有害事象が1件以上認められた被験者は12例であった。

- 0.3 mg投与群の1例（Cohort 5）で治験薬と関連のある死亡に至った有害事象（呼吸不全）が認められた。
- 目標用量10 mg投与群の2例（Cohort 8及び32）で以下の有害事象が認められた。
  - アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：非重篤、Grade 3、治験薬と関連あり、タルラタマブ減量後に消失
  - 肝毒性：重篤、Grade 3、治験薬と関連あり、疼痛及び便秘、治療薬投与後に消失
- 目標用量100 mg投与群の3例（Cohort 10）で以下の有害事象が認められた。
  - 悪寒：非重篤、Grade 2、治験薬と関連あり、タルラタマブ減量後に消失（本事象は治験実施計画書で規定したDLTの定義に該当しなかったが、治験担当医師によってDLTとして報告された）
  - 脳症：重篤、Grade 3、治験薬と関連あり、タルラタマブ投与中止後に消失（当該被験者は、実際にはタルラタマブ 10 mgの投与を受けた）
  - 発熱：非重篤、Grade 2、治験薬と関連あり、治療薬投与後に消失（本事象は治験実施計画書で規定したDLTの定義に該当しなかったが、治験担当医師によってDLTとして報告された）
- 100 mg長時間静脈内投与群の1例（Cohort 27）で、重篤でGrade 3の治験薬と関連のあるサイトカイン放出症候群が認められた。タルラタマブの投与を中止し、被験者は回復した。
- 目標用量100 mg投与群の2例（Cohort 30）で以下の有害事象が認められた。
  - 好中球減少症：非重篤、Grade 4、治験薬と関連あり、タルラタマブの減量及び顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）製剤投与後に消失
  - 錯乱状態：重篤、Grade 3、治験薬と関連あり、タルラタマブの投与を中止し、データカットオフ時点で事象は未消失
- CRS軽減方法の評価をした被験者（タルラタマブ100 mg + デキサメタゾン）のうち、2例（Cohort 11）で以下の有害事象が認められた。

- 好中球数減少（Grade 4）、白血球数減少（Grade 4）及び白血球数減少（Grade 3）：いずれも非重篤、治験薬と関連あり、タルラタマブの投与を中止し、G-CSF投与後にすべての事象は消失
- 低酸素症：非重篤、Grade 2、治験薬と関連あり、タルラタマブの用量変更なしで消失（本事象は治験実施計画書で規定したDLTの定義に該当しなかったが、治験担当医師によってDLTとして報告された）

• 200 mg（Q3W代替投与スケジュールCohort）の1例（Cohort 37）で、重篤でGrade 3の治験薬と関連のある血小板数減少が認められた。タルラタマブの用量変更なしで消失した。

有害事象

試験治療下で発現した有害事象は、タルラタマブの初回投与から最終投与後42（± 5）日又は試験終了日のいずれか早い日までの期間に発現した有害事象と定義した。以下に示す「有害事象」は、すべて試験治療下で発現した有害事象であった。

全体集団205例では有害事象は204例（99.5%）に認められ、多く認められた事象（25%以上）は、サイトカイン放出症候群（58.5%）、発熱（42.9%）、便秘、味覚不全及び疲労（各36.6%）、食欲減退（36.1%）並びに悪心（31.2%）であった。10 mg単剤投与群27例では有害事象が27例（100%）に認められ、多く認められた事象（25%以上）は、サイトカイン放出症候群（59.3%）、発熱及び疲労（各48.1%）、味覚不全（37.0%）、食欲減退及び悪心（各33.3%）並びに便秘（29.6%）であった。100 mg単剤投与群63例では有害事象は63例（100%）に認められ、多く認められた事象（25%以上）は、サイトカイン放出症候群（65.1%）、発熱（52.4%）、味覚不全（46.0%）、便秘及び疲労（各38.1%）、食欲減退及び悪心（各31.7%）並びに貧血（27.0%）であった。

治験薬と関連のある有害事象は、全体集団205例中191例（93.2%）、10 mg単剤投与群27例中27例（100%）、100 mg単剤投与群63例中61例（96.8%）に認められた。

Grade 3以上の有害事象は、全体集団205例中125例（61.0%）、10 mg単剤投与群27例中19例（70.4%）、100 mg単剤投与群63例中35例（55.6%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体集団205例中12例（5.9%）、10 mg単剤投与群27例中1例（3.7%）、100 mg単剤投与群63例中7例（11.1%）に認められた。

重篤な有害事象は、全体集団205例中118例（57.6%）、10 mg単剤投与群27例中14例（51.9%）、100 mg単剤投与群63例中32例（50.8%）に認められた。

死亡に至った重篤な有害事象は7例（3.4%）に認められた。死亡に至った重篤な有害事象のうち4件は疾患関連事象（疾患進行1件及び小細胞肺癌3件）であった。疾患関連事象以外で最も多く認められた死亡に至った有害事象は、呼吸器疾患（誤嚥及び呼吸不全、各1件）であった。

注目すべき有害事象

全体集団でのCRS［Amgen MedDRA Queries（AMQ）広域］の発現割合は96.1%であり、CRS（AMG狭域）の発現割合は58.5%であった。好中球減少症（AMG広域）の発現割合は16.1%であり、好中球減少症（AMG広域）の発現割合は13.7%であった。免疫エフェクター細胞関連神経毒性

症候群（ICANS）及び関連する神経学的事象（AMG広域）の発現割合は15.1%であった。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75.1%であった。

その他の安全性パラメータ

臨床検査値に特記すべき差異は認められなかった。Hy's Lawに該当した被験者はいなかった。バイタルサイン、心電図所見、身体所見又はECOG PSに特記すべき差異は認められなかった。併用薬が使用された被験者の割合は99.5%であった。

1.3 結論

- 本試験の主要目的は安全性及び忍容性の評価、並びに今後の評価におけるタルラタマブの用量を決定することであった。安全性解析対象集団にはタルラタマブの投与を1回以上受けたすべての再発又は難治性のSCLC患者205例を含めた。
  - タルラタマブは単剤療法の目標用量100 mg（代替投与スケジュールCohortで3週間ごとに投与する場合は最大200 mg）までの広い用量範囲にわたって管理可能な安全性プロファイルを示した。
  - タルラタマブの投与中止に至った有害事象は12例（5.9%）で認められた。
  - 本試験ではMTDに到達せず、用量拡大Partでは2週間間隔投与での最高用量（100 mg）が更に評価された。
  - CRSはタルラタマブの作用機序に起因して発現すると考えられた。CRSの発現割合は58.5%であり最も多く認められた有害事象であるが、全般的に最初の投与サイクルで発現し、Gradeは低く、一過性であった。CRSは可逆的であり、通常は解熱薬、輸液及びステロイドの投与で管理可能であった。
  - 免疫エフェクター細胞療法との関連性が知られていることから、CRS又は神経学的有害事象が認められた被験者を対象に、頻回の臨床的評価の一部として神経学的評価を実施した。神経学的有害事象の多くは軽度であり、治験薬の投与中止又は減量を必要とすることなく消失したが、Grade 3以上の神経学的事象が22例（10.7%）に認められた。治験薬の投与中止に至った神経学的事象は4例（脳症2例、ICANS及び錯乱状態各1例）に認められた。神経学的事象の特徴をより明確にし、管理に影響を及ぼすリスク要因及び治療方法を特定するために更なる評価を実施中である。
  - 全体集団での好中球減少症（AMQ広域）の発現割合は16.1%であり、多く認められた有害事象は好中球減少症（8.8%）であった。
- 本試験の副次目的は、タルラタマブの薬物動態の評価及び予備的抗腫瘍効果の評価であった。中間解析対象集団には、タルラタマブの投与を1回以上受け、データカットオフ時点で投与開始から9週間以上経過しているすべての再発又は難治性のSCLC患者202例を含めた。9週間より前に評価を中止した被験者の場合、データカットオフが初回投与日から9週間以上経過した後である場合に本解析対象集団の対象とした。
  - タルラタマブは多くの前治療歴を有する再発又は難治性のSCLC患者に対して有望な奏効率を示した。

- 評価可能なすべての被験者（202例）での確定ORR（95% CI）は22.8%（17.2, 29.2）であり、確定した奏効例と確定のための再評価が予定されている未確定の奏効例を合計したORR（95% CI）は24.3%（17.5, 30.8）であった。DCR（95% CI）は53.5%（46.3, 60.5）であった。奏効が確定した46例でのDORの中央値（95% CI）は11.1カ月（6.6, 14.8）であり、PFSの中央値（95% CI）は3.4カ月（2.1, 3.7）であった。データカットオフ時点でのOSの中央値（95% CI）は12.8カ月（10.9, 20.3）であった。10 mg単剤投与群及び100 mg単剤投与群での有効性の結果は、全体集団と同様であった。
- 薬物動態解析対象集団には、タルラタマブの投与を1回以上受け、1つ以上の薬物動態サンプルが得られたすべての再発又は難治性のSCLC患者202例を含めた。タルラタマブの血清中曝露量は、おおむね用量比例的に増加した。終末相における消失半減期の平均値は5.5日であり、タルラタマブの血清中濃度はCycle 2 Day 15までにおおむね定常状態に到達した。

2. 20200491試験【評価資料：5.3.5.2-2】

2.1 試験デザイン及び計画の要約

標題：2ライン以上の前治療を受けた再発又は難治性小細胞肺癌患者を対象としたタルラタマブ（開発コード：AMG 757）の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第II相試験（DeLLphi-301）

治験責任医師及び治験実施施設：本試験はオーストリア、ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、ポルトガル、韓国、スペイン、スイス、台湾、英国及び米国の合計56施設で実施された。治験実施施設及び治験責任医師の一覧はCSR 16.1.4項に示した。

治験期間：2021年12月1日（最初の被験者の登録日）～実施中（データカットオフ：2023年6月27日）

開発相：第II相

本試験の前報告書：なし

目的、評価項目及び解析方法：

目的	評価項目	解析方法
主要（Part 1のみ）		
・ Part 1のみ：タルラタマブの2つの用量の安全性及び有効性［固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版第1.1版（modified RECIST 1.1）に基づく治験担当医師による判定］を評価する。	・ 客観的奏効（OR）［完全奏効（CR）及び部分奏効（PR）］ ・ 試験治療下で発現した有害事象 ・ 血清中タルラタマブ濃度	・ 最良総合効果としてCR及びPRを達成した被験者数及びその割合をClopper-Pearsonを用いた正確な97.5%信頼区間（CI）と共に要約する。 ・ 投与群（Part）別に記述統計量及び要約を示す。 ・ 規定の評価時点の血清中タルラタマブ濃度の記述統計量を示す。
・ 主要（Part 1及び2）		
・ タルラタマブの抗腫瘍活性を、盲検下独立中央判定（BICR）によるmodified RECIST 1.1版に基づく客観的奏効率（ORR）により評価する。	・ OR（CR及びPR）	・ 最良総合効果としてCR及びPRを達成した被験者数及びその割合をClopper-Pearsonを用いた正確な97.5% CIと共に要約する。
・ 主要（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。	・ 試験治療下で発現した有害事象	・ 投与群（Part）別の記述統計量及び要約を示す。
・ 副次（全Part）		
・ タルラタマブの抗腫瘍活性を、BICRによるmodified RECIST 1.1版に基づく他の指標により評価する。	・ 奏効期間（DOR） ・ 病勢コントロール（DC） ・ DC期間 ・ 無増悪生存期間（PFS）	・ DOR：最良総合効果としてCR又はPRを達成した被験者のみ算出する。 ・ DC：最良総合効果としてCR、PR又は安定（SD）を達成した被験者数及びその割合をClopper-Pearsonを用いた正確な95% CIと共に要約し、臨床的ベネフィット（すなわち、4カ月以上のDC期間を達成し

目的	評価項目	解析方法
		た被験者の割合）を要約する。 · DC期間：最良総合効果としてCR、PR又はSDを達成した被験者のみ算出する。 · PFS、DOR及びDC期間：Kaplan-Meier法を用いて中央値及び選択した四分位数を推定し、Brookmeyer and Crowley法を用いて算出した95% CIと共に示す。選択した評価時点の無イベント率を95% CIと共に示す。CIはGreenwoodの公式を用いて推定した標準誤差に基づいて算出する。
· タルラタマブの抗腫瘍活性を、治験担当医師がmodified RECIST 1.1版に基づき判定したORR及び他の指標により評価する。	· OR · DOR · DC · DC期間 · PFS · 全生存期間（OS）	· OR、DOR、DC、DC期間及びPFS：上述の通り。 · OS：上述のPFS、DOR及びDC期間と同様。
· タルラタマブの安全性及び忍容性を評価する。	· 試験治療下で発現した有害事象	· 投与群（Part）別の記述統計量及び要約を示す。
· タルラタマブの薬物動態を評価する。	· 血清中タルラタマブ濃度	· 規定の評価時点の血清中タルラタマブ濃度の記述統計量を示す。
· タルラタマブの免疫原性を評価する。	· 抗タルラタマブ抗体の発現	· 投与群（Part）別の記述統計量及び要約を示す。

試験方法：

本試験は、2ライン以上［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小細胞肺癌（SCLC）患者を対象とした非盲検、第II相試験であり、現在継続中である。

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。

データ評価チームは、Amgen社に従事する者のうち製品チームとは独立した立場の者で構成され、被験者のリスクの増大を確実に防ぐために、実施中の臨床試験から蓄積された安全性データを評価した。独立用量選択委員会も同様に製品チームから独立し、中間解析で用量を選択した。

被験者数：

予定被験者数は約220例とした。

診断及び適格性の主な基準：

本試験は、18歳（又は国の法定成人年齢）以上で、組織学的又は細胞学的に確定診断された再発又は難治性SCLCの男性及び女性患者のうち、1つのプラチナ製剤ベースレジメン及び1ライン以上の他の治療後に進行又は再発した患者を対象とした［注：［1］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した。［2］プラチナ製剤ベースレジメンと、それに続く維持療法としての免疫チェックポイント阻害剤／抗programmed death-ligand 1（PD-L1）抗体の投与は1ラインとみなした。［3］標準治療の一次全身治療にプラチナ製剤を含む化学療法とPD-L1阻害剤の併用療法が含まれる国では、一次全身治療でのPD-L1阻害剤が無効又は不適応であったこととした］。

本試験への参加同意取得後、すべての適格性要件に合致することを確認するため、被験者の既往歴を確認し、スクリーニング安全性検査を実施した。タルラタマブの初回投与前21日以内にmodified RECIST 1.1版で規定される測定可能病変を有し、十分な臓器機能を有する患者を適格とした。

すべての適格性基準は、治験実施計画書（CSR 16.1.1項）5.1項及び5.2項に示した。

治験で使用した薬剤、用法・用量：

タルラタマブは保存料を含まない単回使用の無菌凍結乾燥製剤であり、1バイアルあたり1、5、10又は25 mgのタルラタマブを含有する。タルラタマブは注射用滅菌水で溶解し、生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム）及び輸液安定化液を含む輸液バッグ内で希釈された。

段階用量としてタルラタマブ1 mgをCycle 1のDay 1に投与した。目標用量である10 mg又は100 mgをCycle 1のDay 8及びDay 15、その後2週間間隔（Q2W）で投与した。タルラタマブは60分間静脈内投与後にフラッシュした。

デキサメタゾン8 mg（又はその他のコルチコステロイドの等価用量）はCycle 1のDay 1及びDay 8のみ、タルラタマブの投与前1時間以内に静脈内投与した。

予防的静脈内輸液（1 Lの生理食塩水を4～5時間かけて投与）をCycle 1のすべてのタルラタマブ投与の直後に行った。

試験参加期間：

タルラタマブ投与期間は増悪が認められるまでとした。画像診断による疾患進行が認められた場合、被験者はタルラタマブ投与の継続を選択することが可能であった。何らかの理由で投与を中止した場合、次の抗がん剤治療を開始していたとしても、安全性追跡調査のための来院をタルラタマブの最終投与後約42（+5）日に実施した。安全性追跡調査のための来院後、長期追跡調査に移行して生存状況や新たながん治療の開始について評価した。長期追跡調査（来院、電話又は診療記録の閲覧）は、最後の被験者のタルラタマブ最終投与から1年後又は最初の被験者の組み入れから5年後のいずれか早い時点まで、3カ月（±2週間）ごとに実施した。

統計手法：

中間解析は、各用量の30例で、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、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実施した。主要解析は、すべての被験者が組み入れられ、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実施し、BICRによるmodified RECIST 1.1版に基づく治療効果判定に準拠した。

有効性解析

有効性の解析に用いた主な解析対象集団の定義を以下に示す。

- BICR Full Analysis Set（BICR FAS）には、Part 1にランダム化又はPart 2に組み入れられ、タルラタマブを1回以上投与されたすべての被験者のうち、ベースラインにBICRによるmodified RECIST 1.1版に基づく測定可能病変を1つ以上有する被験者とした。
- modified RECIST 1.1版に基づく中間解析対象集団（BICR）には、安全性解析対象集団に含まれるすべてのPart 3の被験者のうち、Day 1から7週間以上の追跡調査を受ける機会が得られた被験者で、ベースラインにBICRによるmodified RECIST 1.1版に基づく測定可能病変を1つ以上有する被験者とした。7週より前に疾患評価を中止した被験者については、データカットオフが初回投与日から7週以降であった場合に本解析対象集団に含めた。

主要評価項目であるORRについては、Clopper-Pearsonの正確な二項確率のCIとともに要約した。ベースライン後の腫瘍評価を実施しなかった被験者は非奏効例とみなした。副次評価項目であるDOR、PFS、OSについては、四分位数及び規定の評価時点における率に関してKaplan-Meier推定値及び95% CIで要約した。病勢コントロール率（DCR）はORRの解析と同じ方法によって解析を実施した。臨床的ベネフィット（すなわち、4カ月以上のDC期間を達成した被験者の割合）の要約を示した。標的病変の径和のベースラインからの変化率をプロットした。

安全性解析

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を含めた。特に記載のない限り、本項では試験治療下で発現した有害事象について要約した。試験治療下で発現した有害事象とは、タルラタマブの初回投与以降、タルラタマブの最終投与後47日又は試験終了日のいずれか早い方までに認められた有害事象と定義した。SCLC又は疾患進行に直接関連する事象は有害事象の解析から除外した。有害事象はMedDRA ver.26.0を用いてコード化し、発現割合を器官別大分類（SOC）及び基本語別に集計した。また、Grade 3以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬又は治験実施計画書で規定する他の治療の中止に至った有害事象、及び治験薬と関連のある有害事象も表で示した。重症度については、注目すべき有害事象であるCRS及びICANSはAmerican Society for Transplantation and Cellular Therapy（ASTCT）の判定基準（Lee et al, 2019）に基づき判定し、それ以外の有害事象はCTCAE ver.5.0に基づき判定した。

薬物動態解析

薬物動態（PK）解析対象集団には、タルラタマブを少なくとも1回投与され、PK用検体を少なくとも1回採取されたすべての被験者を含めた。治験実施計画書で規定した評価時点の血清中濃度を記

述統計量で要約した。濃度が定量下限未満（<0.352 ng/mL）の場合は、その定量下限未満の値を0として解析した。

2.2 結果の要約

全体として、222例がPart 1にランダム化、又はPart 2若しくはPart 3に組み入れられ、220例が1回以上のタルラタマブ投与を受けた［Part 1及び2の10 mg群（以下、10 mg群）：99例、Part 1の100 mg群（以下、100 mg群）：87例、Part 3の10 mg群：34例］。データカットオフ時点で149例（67.1%）がタルラタマブ投与を中止し、主な中止理由は疾患進行（46.8%）であった。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性：

安全性解析対象集団220例のうち、男性が70.9%及び女性が29.1%であった。年齢の中央値（範囲）は64歳（34, 82）であった。人種は白人が138例（62.7%）、アジア人が79例（35.9%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が1例（0.5%）及びその他が2例（0.9%）であった。民族は非ヒスパニック／非ラテン系が135例（61.4%）、ヒスパニック／ラテン系が3例（1.4%）であった。前治療のライン数の中央値（範囲）は2ライン（1, 8）であり、programmed death-1（PD-1）又はPD-L1阻害剤による前治療歴を有する被験者は163例（74.1%）であった。

有効性の結果：

有効性の主要評価項目：Part 1及び2のOR

Part 1及び2では、BICR FAS 185例のうち、6例（3.2%）がCR、63例（34.1%）が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）であり、Part 1及び2全体で37.3%（29.4, 45.7）であった。BICRにより腫瘍縮小と評価された被験者は全体で125例（67.6%）［10 mg群：72例（72.7%）、100 mg群：53例（61.6%）］であり、そのうち30%以上の腫瘍縮小が認められた被験者は全体で83例（44.9%）［10 mg群：47例（47.5%）、100 mg群：36例（41.9%）］であった。

BICRと治験担当医師の評価の一貫性を確認するため最良総合効果の解析を行った結果、BICRと治験担当医師による奏効例（CR又はPR）及び非奏効例の評価の一致率は89.0%であった。

サブグループ解析［PD-1又はPD-L1阻害剤による前治療の有無別、及びプラチナ製剤による治療後の疾患進行までの期間別（90日未満、90日以上180日未満、180日以上、不明）］では、いずれのサブグループでも奏効が認められた。ORに関する主要なサブグループ解析の結果は、いずれも全体集団の結果とおおむね同様であった。ただし、被験者数が少ないサブグループについては結果の解釈に注意が必要である。

有効性の副次評価項目：

BICRによる有効性の副次評価項目の結果を表 2に示す。

Part 3の客観的奏効

Part 3のmodified RECIST 1.1版に基づく中間解析対象集団（BICR）33例にCRが確定した被験者はいなかったが、4例（12.1%）ではPRが確定した。加えて、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。BICRによるORR（97.5% CI）は、確定した奏効例で12.1%（2.8, 30.6）であり、確定した奏効例と未確定の奏効例の合計では27.3%（11.9, 48.0）であった。BICRにより腫瘍縮小と評価された被験者は18例（54.5%）であった。

奏効期間

Part 1及び2全体では、確定した奏効例のDORの中央値（95% CI）は8.3［6.9カ月, 推定不能（NE）］であった。ORが認められるまでの期間の中央値（範囲）は1.4カ月（1.1, 9.6）であった。用量別の結果は表 2に示した。

病勢コントロール率

Part 1及び2全体では、BICRによるDCR（95% CI）は67.0%（59.7, 73.7）、BICRによるDC期間の中央値（95% CI）は6.7カ月（5.4, 8.2）であった。用量別の結果は表 2に示した。

無増悪生存期間

Part 1及び2全体では、BICRによるPFSの中央値（95% CI）は4.0カ月（2.9, 5.4）であった。データカットオフ時点で、疾患進行及び死亡が認められた被験者の割合はそれぞれ55.1%及び12.4%であった。Part 1及び2のBICR FAS 185例のうち、60例（32.4%）が打ち切りとなった。そのうち、39例（21.1%）はデータカットオフ時点で疾患進行が認められず試験を継続中であった。用量別の結果は表 2に示した。

全生存期間

Part 1及び2全体で、OSの中央値（95% CI）はNE（12.4カ月, NE）であった。データカットオフ時点で、Part 1及び2全体の安全性解析対象集団186例のうち、65例（34.9%）が死亡し、121例（65.1%）が打ち切りとなった。打ち切りとなった121例のうち、追跡調査のための最終来院時に生存していた被験者は101例（54.3%）であり、その他に同意撤回が19例（10.2%）、追跡不能が1例（0.5%）であった。用量別の結果は表 2に示した。

データカットオフ時点で、10 mg群及び100 mg群共に多くの被験者が最終の追跡調査時に生存していた［10 mg群：57例（57.6%）、100 mg群：44例（50.6%）、Part 3の10 mg群：25例（73.5%）］。

サブグループ解析では、すべてのサブグループで有効性の副次評価項目の奏効が認められた。いずれのサブグループでも、DOR、DC期間、PFS及びOSの結果は全体集団の結果とおおむね一貫していた。ただし、被験者数が少ないサブグループについては、結果の解釈に注意が必要である。

ORR、DOR、DC期間及びPFSの結果について、治験担当医師とBICRの評価は一貫していた。

表 2　BICRによる有効性の副次評価項目の要約

	1->10 mg (N = 99)[a]	1->100 mg (N = 86)[a]	Part 1 and Part 2 Overall (N = 185)[a]	1->10 mg Modified Safety Monitoring (N = 33)[b]
DOR (months) (Median [95% CI])	NE (5.9, NE)	8.1 (5.6, NE)	8.3 (6.9, NE)	NE (NE, NE)
Follow-up time for DOR (KM) (months) (Median [95% CI])	8.3 (7.2, 9.6)	9.7 (8.2, 9.9)	9.5 (8.2, 9.7)	1.4 (1.4, NE)
Time to objective response (median [range])	1.4 (1.1, 2.8)	1.4 (1.2, 9.6)	1.4 (1.1, 9.6)	1.2 (1.1, 1.4)
≥ 6 months of observed DOR (n [%])	23 (56.1)	15 (53.6)	38 (55.1)	0 (0.0)
≥ 9 months of observed DOR (n [%])	10 (24.4)	8 (28.6)	18 (26.1)	0 (0.0)
Disease control rate - n (%)	70 (70.7)	54 (62.8)	124 (67.0)	18 (54.5)
(95% CI)	(60.7, 79.4)	(51.7, 73.0)	(59.7, 73.7)	(36.4, 71.9)
Median DoDC (KM) (months) (95% CI)	6.9 (5.4, 8.6)	5.6 (4.1, 9.1)	6.7 (5.4, 8.2)	NE (NE, NE)
KM estimate DoDC at 6 mo (%) (95% CI)	54.2 (41.4, 65.3)	48.4 (34.1, 61.3)	51.7 (42.2, 60.3)	NE (NE, NE)
Median PFS (95% CI) (months)	4.3 (3.0, 5.6)	3.2 (2.6, 4.2)	4.0 (2.9, 5.4)	1.5 (1.4, NE)
Death (%)	8.1	17.4	12.4	12.1
Disease progression (%)	57.6	52.3	55.1	30.3
Median follow-up time (KM)	9.7 months	10.8 months	9.7 months	2.6 months
KM estimate at 6 mo (%)	39.7	31.9	36.1	NE
KM estimate at 12 mo (%)	25.7	20.7	23.4	NE
	N = 99[c]	N = 87[c]	N = 186[c]	N = 34[c]
Median OS (95% CI) (months)	14.3 (10.8, NE)	NE (10.1, NE)	NE (12.4, NE)	NE (NE, NE)
Median follow-up time (KM)	10.6 months	10.6 months	10.6 months	2.3 months
KM estimate at 6 mo (%)	73.4	71.4	72.5	NE
KM estimate at 12 mo (%)	57.7	61.8	59.8	NE

-> = step dose to target dose (eg, 1 -> 10 mg = 1 mg step dose to 10 mg target dose)

BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; DoDC = duration of disease control; DOR = duration of response; KM = Kaplan-Meier; mo = months; NE = not estimable; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors

[a] BICR Full Analysis Set for Part 1 and Part 2 (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 modified RECIST 1.1 criteria)

[b] BICR Interim RECIST Analysis Set for Part 3 (all Part 3 subjects in the safety analysis set who have had an opportunity to be followed at least up to 7 weeks starting from day 1, and have 1 or more measurable lesions at baseline as assessed by BICR using modified RECIST 1.1 criteria)

[c] Safety Analysis Set (all subjects who received at least 1 dose of tarlatamab)

Source: Table 14-4.1.2, Table 14-4.3.2, Table 14-4.4.2, Table 14-4.5.2, and Table 14-4.6.1, and Table 14-4.7.2

薬物動態及び免疫原性の結果：

タルラタマブの血清中曝露量はおおむね用量比例的に増加した。血清中曝露量は、Cycle 2のDay 15までにおおむね定常状態に達した。タルラタマブを10 mg又は100 mg Q2Wレジメンで投与したとき、定常状態のトラフ濃度（C_{trough}）の幾何平均値（Cycle 2のDay 15投与前）は10 mg及び100 mgでそれぞれ0.47及び6.2 μg/mLであった。

被験者間比較の結果、抗タルラタマブ抗体が陽性及び陰性の被験者間での経時的なタルラタマブの血清C_{trough}の分布は同様であった。

抗タルラタマブ抗体陽性の被験者数は限られているが、抗タルラタマブ抗体が有効性（ORR、DCR及びDOR）に及ぼす明らかな影響は認められなかった。

抗タルラタマブ結合抗体が陽性の被験者での安全性プロファイルは、陰性の被験者での結果と同様であった。さらに、有害事象と抗タルラタマブ抗体との間に関連性は認められなかった。

安全性の結果：

タルラタマブの投与を1回以上受けた被験者は全体で220例（10 mg群：99例、100 mg群：87例、Part 3の10 mg群：34例）であった。10 mg群、100 mg群及びPart 3の10 mg群（以下同順）で、被験者ごとの投与回数の中央値（範囲）はそれぞれ13.0回（1, 34）、9.0回（1, 31）及び5.0回（1, 10）、累積投与量の中央値（範囲）はそれぞれ121.0 mg（1.0, 331.0）、501.0 mg（1.0, 3001.0）及び41.0 mg（1.0, 91.0）であった。投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ22.14週間（0.1, 66.1）、16.14週間（0.1, 66.0）及び6.14週間（0.1, 16.4）であった。

<u>有害事象</u>

全体で219例（99.5%）に1件以上の有害事象が認められた。治験薬と関連のある有害事象は205例（93.2%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は142例（64.5%）に認められ、そのうち71例（32.3%）は治験担当医師によって治験薬と関連ありと判断された。重篤な有害事象は134例（60.9%）に認められ、そのうち90例（40.9%）は治験担当医師によって治験薬と関連ありと判断された。

10 mg群では、98例（99.0%）に1件以上の有害事象が認められた。治験薬と関連のある有害事象は92例（92.9%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は60例（60.6%）に認められ、そのうち33例（33.3%）は治験薬と関連ありと判断された。重篤な有害事象は58例（58.6%）に認められ、そのうち37例（37.4%）は治験担当医師によって治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は7例（7.1%）に認められた。死亡に至った有害事象は2例（2.0%）に認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

100 mg群では、87例（100%）に1件以上の有害事象が認められた。治験薬と関連のある有害事象は83例（95.4%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は60例（69.0%）に認められ、そのうち33例（37.9%）は治験担当医師によって治験薬と関連ありと判断された。重篤な有害事象は61例（70.1%）に認められ、そのうち46例（52.9%）は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は5例（5.7%）に認められた。死亡に至った有害事象は5例（5.7%）に認められたが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

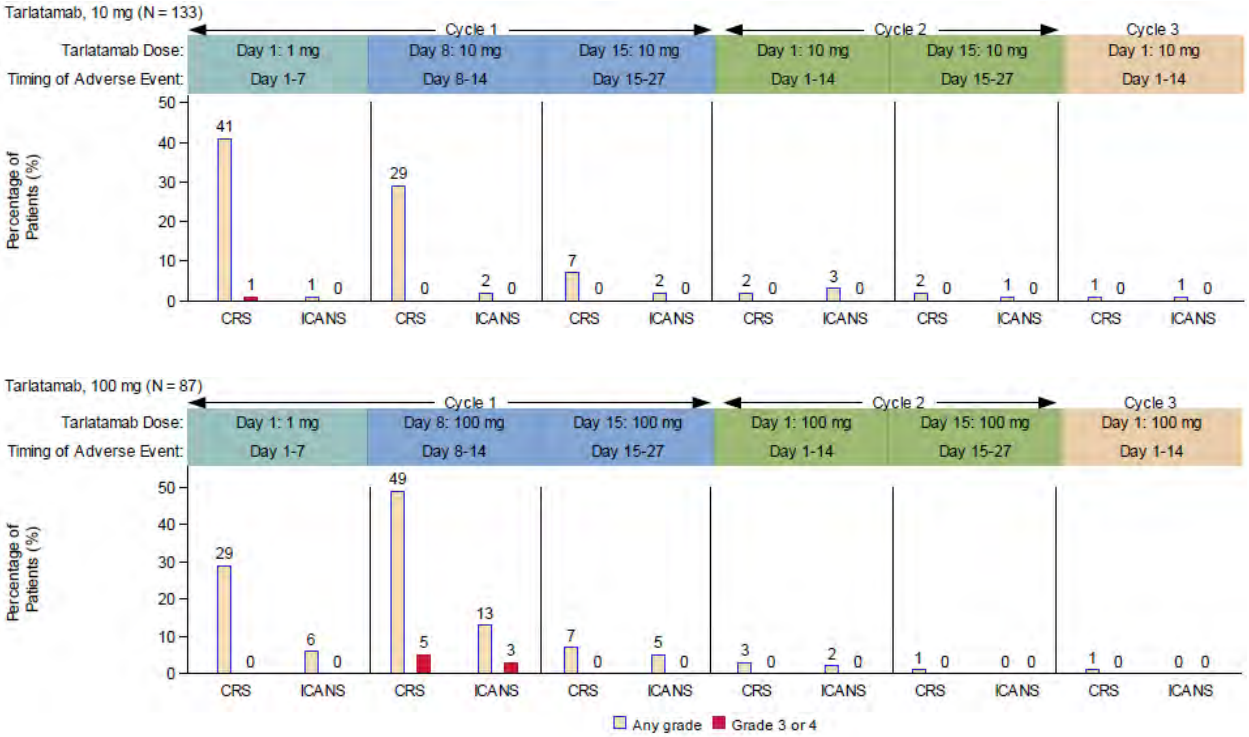
Part 3の10 mg群では、34例（100%）に1件以上の有害事象が認められた。治験薬と関連のある有害事象は30例（88.2%）に認められた。Grade 3以上の有害事象は22例（64.7%）に認められた。重篤な有害事象は15例（44.1%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は3例（8.8%）に認められた。死亡に至った有害事象は3例（8.8%）に認められ、このうち1例（2.9%）に認められた呼吸不全は治験担当医師によって治験薬と関連ありと判断された。本症例には慢性閉塞性肺疾患の病歴があり、ベースライン時に酸素吸入（労作時に1日3時間まで）及び肺予備能低下を伴っていたほか、放射線肺臓炎の既往歴、喫煙歴及び肺塞栓症などの明らかな交絡因子を有していた。

注目すべき有害事象

サイトカイン放出症候群（CRS）［Amgen MedDRA Query（AMQ）狭域］の発現割合は全体で56.8%であった。10 mg群及び100 mg群での発現割合はそれぞれ51.5%及び63.2%であり、100 mg群と比較して10 mg群で低かった。CRSの重症度は主にGrade 1又は2であり、ほとんどの事象は最初の2回の投与後（Cycle 1のDay 1又はDay 8）に発現していた（図 1）。Grade 3以上のCRSは10 mg群では認められず、Part 3の10 mg群では1例（2.9%）に認められた。タルラタマブの最終投与から全Grade及びGrade 2以上の事象の発現までの期間の中央値［第1四分位数（Q1），第3四分位数（Q3）］は、10 mg群でそれぞれ15.5時間（9.5, 28.7）及び20.7時間（9.3, 31.2）、Part 3の10 mg群でそれぞれ12.4時間（8.1, 21.9）及び12.0時間（10.0, 13.4）であった。

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）及び関連する神経学的事象（AMQ広域）の発現割合は全体で16.8%であった。10 mg群及び100 mg群での発現割合はそれぞれ9.1%及び27.6%であり、100 mg群と比較して10 mg群で低かった。Grade 3以上の事象は10 mg群では認められず、100 mg群では4例（4.6%）に認められた。また、ほとんどの事象はCycle 1に発現していた（図 1）。10 mg群におけるタルラタマブの最終投与から事象の初回発現までの期間の中央値（Q1, Q3）は、全Grade及びGrade 2以上でそれぞれ6.0日（1.0, 14.0）及び14.5日（10.5, 15.0）であった。

図 1　CRS並びにICANS及び関連する神経学的事象の時期別の発現割合



The safety analysis set includes all subjects who received at least 1 dose of tarlatamab in Study 20200491.
AMQ = Amgen MedDRA query. ASTCT = American society for transplantation and cellular therapy. CRS = cytokine release syndrome. ICANS = immune effector cell associated neurotoxicity syndrome. N = Number of subjects in the analysis set for each treatment arm. Numbers above each bar = Percentage of patients who experienced CRS or ICANS by severity categories.
Cytokine release syndrome events were based on AMQ narrow search.
Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome and associated neurological events were based on predefined list of preferred terms with AMQ broad search.
Adverse events were coded using MedDRA version 26.1. Cytokine release syndrome events were graded using ASTCT 2019 criteria.
Data snapshot date: 01MAR2024. Data cutoff date: 27JUN2023.

神経関連事象［神経系障害（SOC）及び精神障害（SOC）］の発現割合は全体で71.4%であった。10 mg群及び100 mg群での発現割合はそれぞれ62.6%及び79.3%であり、100 mg群と比較して10 mg群で低かった。

好中球減少症（AMQ狭域）の発現割合は全体で15.0%であった。10 mg群及び100 mg群の発現割合はそれぞれ15.2%及び14.9%であった。

Part 3の10 mg群で認められた有害事象は、10 mg群での結果とおおむね同様であった。

その他の安全性パラメータ

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。Hy's Lawに該当する被験者はいなかった。

2.3 結論

- 主要目的（BICRによるmodified RECIST 1.1版に基づくORRでタルラタマブの抗腫瘍活性を評価する）について、BICRによるORR（97.5% CI）は10 mg群で41.4%（30.3, 53.2）及び100 mg群で32.6%（21.6, 45.0）であった。Part 1及び2全体のORR（97.5% CI）は37.3%（29.4, 45.7）であった。
- 奏効は速やかかつ持続的であった。Part 1及び2全体で奏効が確定した被験者のBICRによるDORの中央値（95% CI）は8.3（6.9カ月, NE）であった。ORまでの期間の中央値（範囲）は1.4カ月（1.1, 9.6）であった。
  - 10 mg群では、BICRによるORまでの期間の中央値（範囲）は1.4カ月（1.1, 2.8）であり、DORの中央値（95% CI）はNE（5.9カ月, NE）であった。奏効の追跡期間の中央値は8.3カ月であった。10 mg群で奏効が認められた41例のうち、DORが6カ月以上及び9カ月以上であった被験者はそれぞれ23例（56.1%）及び10例（24.4%）であった。
  - 100 mg群では、BICRによるORまでの期間の中央値（範囲）は1.4カ月（1.2, 9.6）であり、DORの中央値（95% CI）は8.1（5.6カ月, NE）であった。奏効の追跡期間の中央値は9.7カ月であった。100 mg群で奏効が認められた28例のうち、DORが6カ月以上及び9カ月以上であった被験者はそれぞれ15例（53.6%）及び8例（28.6%）であった。
- Part 1及び2全体のBICRによるDC期間の中央値（95% CI）は6.7カ月（5.4, 8.2）であった。
  - 10 mg群では、BICRによるDC期間の中央値（95% CI）は6.9カ月（5.4, 8.6）であった。
  - 100 mg群では、BICRによるDC期間の中央値（95% CI）は5.6カ月（4.1, 9.1）であった。
- Part 1及び2全体のBICRによるPFSの中央値（95% CI）は4.0カ月（2.9, 5.4）であった。データカットオフ時点で疾患進行が認められた被験者の割合は55.1%、死亡した被験者の割合は12.4%であった。
  - 10 mg群では、BICRによるPFSの中央値（95% CI）は4.3カ月（3.0, 5.6）、追跡期間の中央値は9.7カ月であった。疾患進行及び死亡が認められた被験者の割合はそれぞれ57.6%及び8.1%であった。
  - 100 mg群では、BICRによるPFSの中央値（95% CI）は3.2カ月（2.6, 4.2）、追跡期間の中央値は10.8カ月であった。疾患進行及び死亡が認められた被験者の割合はそれぞれ52.3%及び17.4%であった。
- Part 1及び2全体のOSの中央値（95% CI）はNE（12.4カ月, NE）であった。

- 10 mg群では、OSの中央値（95% CI）は14.3カ月（10.8, NE）、追跡期間の中央値は10.6カ月であった。6カ月及び12カ月時点のOSはそれぞれ73.4%及び57.7%であった。
- 100 mg群では、OSの中央値（95% CI）はNE（10.1カ月, NE）、追跡期間の中央値は10.6カ月であった。6カ月及び12カ月時点のOSはそれぞれ71.4%及び61.8%であった。
- データカットオフ時点で、10 mg群及び100 mg群共に多くの被験者が最後の追跡調査時に生存していた［10 mg群：57例（57.6%）、100 mg群：44例（50.6%）］。

- 治験担当医師によるORR、DOR、DC期間及びPFSの評価結果は、いずれの用量群でも治験担当医師による評価でCR症例がいなかったことを除き、BICRによる評価結果と一致していた。
- すべてのサブグループで奏効が認められ、いずれのサブグループでも主要及び副次評価項目の結果は全体集団の結果とおおむね同様であった。
- タルラタマブは安全かつ忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容可能かつ管理可能であった。安全性解析対象集団220例のうち、15例（6.8%）が有害事象のためにタルラタマブの投与中止に至った。10 mg群での重篤な有害事象の発現割合は58.6%であり、治験担当医師によって治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は37.4%であった。10 mg群では2例（2.0%）が有害事象のために死亡に至ったが、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。Part 3の10 mg群では1例が呼吸不全のために死亡し、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。10 mg群では、有害事象のためにタルラタマブの投与中止に至った被験者は少なかった［Part 1及び2全体：7例（7.1%）、Part 3：3例（8.8%）］。
- 注目すべき有害事象の解析結果では、100 mg群と比較して、10 mg群でより良好な安全性プロファイルが認められた。10 mg群では、Grade 3以上のCRS、又はGrade 3以上のICANS及び関連する神経学的事象は認められなかった。CRSは全般的に最初の投与サイクルで発現し、Gradeは低く、一過性であり、発現は緩徐であった。CRSは可逆的で、おおむね対症療法で管理可能であった。
- Cycle 1のDay 1及びDay 8の安全性モニタリングのための入院期間をタルラタマブ投与後24時間に短縮したPart 3の10 mg群では、有害事象の発現状況はPart 1及び2の10 mg群とおおむね同様であった。Part 3の有効性の結果は最終解析時に更新予定である。
- 評価した用量範囲内でタルラタマブの血清中曝露量はおおむね用量比例的に増加した。血清中曝露量はCycle2のDay 15までにおおむね定常状態に達した。タルラタマブを10 mg又は100 mg Q2Wレジメンで投与したときの定常状態のC_{trough}幾何平均値（Cycle 2のDay 15の投与前）は、それぞれ0.47及び6.2 µg/mLであった。
- 抗タルラタマブ抗体が陽性となった被験者の割合は低く、抗タルラタマブ抗体によるタルラタマブの血清中曝露量、有効性及び安全性への影響は認められなかった。

3. 20200469試験【参考資料：5.3.5.4-1】

3.1 試験デザイン及び計画の要約

標題：

進展型小細胞肺癌患者を対象とした、一次治療としてタルラタマブ（開発コード：AMG 757）とカルボプラチン、エトポシド及びPD-L1阻害薬を併用したときの安全性及び有効性を評価する第Ib相試験（DeLLphi-303）

治験期間：2022年8月24日（最初の被験者の登録日）～実施中（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）

開発相：第Ib相

本試験の前報告書：なし

目的及び評価項目：

目的	評価項目
主要	
・ 化学療法との併用又は非併用下でprogrammed death ligand 1（PD-L1）阻害薬と併用したときのタルラタマブの安全性、忍容性を評価し、第II相試験の推奨用量及び／又は最大耐量を決定する。	・ 用量制限毒性（DLT）、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、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値の変化
副次	
・ PD-L1阻害薬及び化学療法と併用したときのタルラタマブの6カ月無増悪生存率、客観的奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）、病勢コントロール及び全生存期間（OS）を評価する。	・ 無増悪生存期間（PFS）は、治験薬初回投与から、後続の抗がん治療を実施せずに、画像診断による疾患の増悪が最初に記録されるまで又は死因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義する。PFSは、後続の抗がん治療実施前のベースライン後の評価可能な最終腫瘍評価時点で打ち切りとする。それ以外の場合は、治験薬初回投与時点で打ち切りとする。増悪は、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版第1.1版（modified RECIST 1.1版）に基づいて判定する。 ・ 客観的奏効は、modified RECIST 1.1版に基づく最良総合効果が完全奏効又は部分奏効である場合と定義する。 ・ DORは、客観的奏効が最初に記録された時点から、疾患の増悪が最初に記録されるまで又は死因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義する。客観的奏効を達成した被験者のみを対象にDORを評価する。 ・ 病勢コントロールは、modified RECIST 1.1版に基づく客観的奏効又は安定と定義する。 ・ OS
・ PD-L1阻害薬と併用投与したとき並びにPD-L1阻害薬及び化学療法と併用投与したときのタルラタマブの薬物動態（PK）を明らかにする。	・ 血清中タルラタマブ濃度

目的	評価項目
探索的	
· 血液及び／又は腫瘍検体の生化学的解析及び／又は遺伝子解析により探索的バイオマーカーを検討する。	· 必要に応じて、タンパク質、RNA及びDNAレベルでのバイオマーカー発現を定量する。
· PD-L1阻害薬と併用投与したとき並びにPD-L1阻害薬及び化学療法と併用投与したときのタルラタマブの免疫原性を明らかにする。	· 抗タルラタマブ抗体の発現率

試験方法：

本試験は、進展型小細胞肺癌（ES-SCLC）患者を対象に一次治療として標準治療の化学療法及び免疫療法の併用療法と併用したときのタルラタマブの安全性、忍容性、PK、薬力学及び予備的有効性を評価する第Ib相、多施設共同、非盲検試験である。タルラタマブは、化学療法及び免疫療法との併用療法と、それに続く維持療法としてのPD-L1阻害薬との併用投与を評価するほか、標準治療としての化学療法及び免疫療法の併用療法後の維持療法としてのPD-L1阻害薬との併用投与も検討した。

タルラタマブは60分かけて静脈内投与し、その後フラッシュした。サイトカイン放出症候群（CRS）のリスクを軽減するため、いずれのPartでもCycle 1ではタルラタマブの段階投与を行った。タルラタマブの2週間間隔（Q2W）の投与及び3週間間隔（Q3W）の投与を評価した。用量調節を行わないいずれの投与スケジュールでも、タルラタマブの投与はCycle 1のDay 1から1 mgで開始し、その後、目標用量に達するまで1段階以上の段階投与を行った。いずれのPartでもCycle 1のタルラタマブ各回投与時に前投薬としてデキサメタゾン8 mg（又は他のコルチコステロイドの等価用量）を静脈内投与することとした。タルラタマブのCycle 1のすべての投与後に輸液（例：生理食塩水500～1,000 mLを約4～5時間かけて投与）の予防的静脈内投与を行った。

本試験は、用量漸増Part（Part 1、2、3及び5）と用量拡大Part（Part 4、6、7、8及び9）からなる9 Partで構成された。データカットオフの時点で、23例がPart 2、5、6及び8に組み入れられた。Part 1、3、4、7及び9への組み入れはなかった。

Part 1～4及び7は、本試験への組み入れ前に一次治療としてプラチナ製剤及びエトポシドによる化学療法並びにPD-L1阻害薬の投与を1サイクル受けたES-SCLC患者を対象とした。本試験での初回投与（Cycle 1 Day 1）は化学療法と免疫療法の併用療法の前回のサイクル開始後5週以内に開始した。

Part 5、6、8及び9は、一次治療としてプラチナ製剤及びエトポシドによる化学療法並びにPD-L1阻害薬の投与を4～6サイクル受け、疾患進行が認められないES-SCLC患者を対象とした。本試験での初回投与（Cycle 1 Day 1）は化学療法と免疫療法の併用療法の最終サイクル開始後8週間以内に開始した。

- Part 1［化学療法と免疫療法の併用療法＋タルラタマブDay 1及び8（D1/D8）投与並びにタルラタマブQ2W維持投与］：Cycle 1～3ではアテゾリズマブ、カルボプラチン及びエトポシドとの併用でタルラタマブを21日間サイクルで投与することとした。Cycle 1ではタルラタマブの段階投与を行うこととした。Cycle 1 Day 1にタルラタマブの初回用量（1 mg）を投与、Cycle 1 Day 8及び15に目標用量を投与し、Cycle 2及び3ではDay 1及び8に目標用量を投与することとした。アテゾリズマブ、カルボプラチン及びエトポシドはQ3Wで投与することとした。Cycle 4以降は維持投与として28日間サイクルでタルラタマブQ2Wとアテゾリズマブ4週間間隔（Q4W）の併用

投与を行うこととした。

Part 1ではタルラタマブの初回用量をCycle 1 Day 8に投与する減量Cohort（Cohort −1.1）を設定することとした。Cycle 1 Day 8にタルラタマブの初回用量（1 mg）を投与、Cycle 1 Day 15に目標用量を投与し、Cycle 2及び3はDay 1及び8に目標用量を投与することとした。

Part 1でのタルラタマブ投与の詳細は、治験実施計画書（CSR 16.1.1項）の図1-2に示した。

- Part 2（化学療法と免疫療法の併用療法＋タルラタマブQ3W投与及びタルラタマブQ3W維持投与）：Cycle 1～3ではアテゾリズマブ、カルボプラチン及びエトポシドとの併用でタルラタマブを21日間サイクルで投与した。Cycle 1ではタルラタマブの段階投与を行った。Cycle 1 Day 1にタルラタマブの初回用量（1 mg）を投与、Cycle 1 Day 8及び15に目標用量を投与し、Cycle 2及び3ではDay 1に目標用量を投与した。アテゾリズマブ、カルボプラチン及びエトポシドはQ3Wで投与した。Cycle 4以降は維持投与として21日間サイクルでタルラタマブQ3W＋アテゾリズマブQ3Wの併用投与を行った。

  Part 2では、タルラタマブの初回用量をCycle 1 Day 8に投与する減量Cohort（Cohort −2.1）を設定した。Cycle 1 Day 8にタルラタマブの初回用量（1 mg）を投与、Cycle 1 Day 15に目標用量を投与し、Cycle 2以降はDay 1に目標用量を投与した。

  Part 2でのタルラタマブ投与の詳細は治験実施計画書（CSR 16.1.1項）の図1-2に示した。
- Part 3（化学療法と免疫療法の併用療法＋タルラタマブD1/D8投与及びタルラタマブQ3W維持投与）：Cycle 1～3ではアテゾリズマブ、カルボプラチン及びエトポシドとの併用でタルラタマブを21日間サイクルで投与することとした。Cycle 1ではタルラタマブの段階投与を行うこととした。Cycle 1 Day 1にタルラタマブの初回用量（1 mg）を投与、Cycle 1 Day 8及び15に目標用量を投与し、Cycle 2及び3はDay 1及び8に目標用量を投与することとした。アテゾリズマブ、カルボプラチン及びエトポシドはQ3Wで投与することとした。Cycle 4以降は、維持投与として21日間サイクルでタルラタマブQ3W＋アテゾリズマブQ3Wの併用を行うこととした。

  Part 3でのタルラタマブ投与の詳細は治験実施計画書（CSR 16.1.1項）の図1-2に示した。
- Part 4（アテゾリズマブとの併用によるPart 1、2又は3の拡大Part）
- Part 5（タルラタマブQ2W + PD-1阻害薬Q4Wの維持投与）：アテゾリズマブQ4Wとの併用でタルラタマブQ2Wを28日間サイクルで維持投与した。Cycle 1ではタルラタマブの段階投与を行った。Cycle 1 Day 1にタルラタマブの初回用量（1 mg）を投与し、以降はQ2Wで目標用量を投与した。

  Part 5でのタルラタマブ投与の詳細は治験実施計画書（CSR 16.1.1項）の図1-3に示した。
- Part 6（アテゾリズマブとの併用によるPart 5の拡大Part）
- Part 7（デュルバルマブとの併用によるPart 1、2又は3の拡大Part）
- Part 8（デュルバルマブとの併用によるPart 5の拡大Part）
- Part 9（タルラタマブQ3W +デュルバルマブQ3Wの維持投与）：デュルバルマブQ3Wとの併用でタルラタマブQ3Wを3週間サイクルで維持投与することとした。Cycle 1ではタルラタマブの段階投与を行うこととした。Cycle 1 Day 1にタルラタマブの初回用量（1 mg）を投与し、Cycle 2以降はQ3Wで目標用量を投与することとした。

安全性追跡調査：タルラタマブの最終投与後42（+ 5）日

長期追跡調査：同意を撤回していないすべての被験者を対象に、タルラタマブの最終投与から1年間、3カ月ごとに実施した。これは来院、電話又は診療記録の確認によって行い、生存状況やその後のがん治療の開始について評価した。

被験者数：

予定被験者数は最大340例とし、Part 1、2、4、6、7、8及び9にはそれぞれ最大40例、Part 3及び5にはそれぞれ最大30例を組み入れることとした。

診断及び適格性の主な基準：

本試験は、組織学的又は細胞学的に確認されたES-SCLCを有し、以下に記載する一次治療以外のES-SCLCに対する全身治療歴がない患者のうち、modified RECIST 1.1版に基づく測定可能病変を有し（Part 5、6、8及び9を除く）、米国東海岸がん臨床試験グループパフォーマンスステータスが0又は1の者を対象とした。

- Part 1～4及び7：プラチナ製剤による化学療法、エトポシド及びPD-L1阻害薬の投与を1サイクル受けている患者。PD-L1阻害薬を入手できなかった患者は適格とする。
- Part 5、6、8及び9：プラチナ製剤による化学療法、エトポシド及びPD-L1阻害薬による一次治療を4～6サイクル完了しており、疾患進行が認められていない患者。一次治療としてPD-L1阻害薬を入手できない場合は、プラチナ製剤による化学療法とエトポシドの併用を4～6サイクル受けた患者を適格とする。

また、選択基準には心機能、肺機能、腎機能及び肝機能などの臓器機能が保持されていることを含めた。すべての適格基準は、治験実施計画書（CSR 16.1.1項）5.1項及び5.2項に示した。

治験で使用した薬剤、用法・用量：

タルラタマブ

タルラタマブは、保存料を含まない単回使用の無菌凍結乾燥製剤であり、1バイアルあたり1、5、10又は25 mgのタルラタマブを含有する。

Part 1：タルラタマブのD1/D8投与はCycle 1の段階投与から開始し、Cycle 2及び3のDay 1及び8にタルラタマブD1/D8の目標用量を投与することとした。タルラタマブのD1/D8の初回目標用量は10 mgとすることとした。Cycle 4以降は、タルラタマブの投与を28日間サイクルのQ2W投与（Day 1及びDay 15）に変更することとした。タルラタマブQ2W投与の初回目標用量は10 mgとすることとした。

Part 2：タルラタマブQ3W投与はCycle 1の段階投与から開始し、Cycle 2及び3のDay 1にタルラタマブQ3W投与の目標用量を投与した。タルラタマブQ3W投与の初回目標用量は20 mgとした。Cycle 4以降は、タルラタマブQ3W投与を目標用量で継続した。

Part 3：タルラタマブのD1/D8投与はCycle 1の段階投与から開始し、Cycle 2及び3のDay 1及び8にタルラタマブD1/D8の目標用量を投与することとした。タルラタマブD1/D8の目標用量は、Part 1で決定したタルラタマブD1/D8選択用量とすることとした。Cycle 4以降は、タルラタマ

ブをQ3Wで投与することとした。タルラタマブQ3W投与の初回目標用量は20 mgとすることとした。

Part 4及び7：Part 1、2又は3のいずれかの投与スケジュールに従うこととした。

Part 5：タルラタマブQ2W投与はCycle 1の段階投与から開始し、Cycle 2以降のDay 1及び15にタルラタマブQ2W投与の目標用量を投与した。タルラタマブQ2W投与の初回用量は10 mgとした。

Part 6及び8：Part 5の投与スケジュールに従った。

Part 9：タルラタマブQ3W投与はCycle 1の段階投与から開始し、21日ごとの各CycleのDay 1にタルラタマブQ3W投与の目標用量を投与することとした。

タルラタマブは約60分かけて静脈内投与し、その後フラッシュした。

Part 1～4及び7：同日に投与する場合、タルラタマブは化学療法後に投与した。

Part 5、6、8及び9：同日に投与する場合、タルラタマブはアテゾリズマブ投与後に投与した。

デュルバルマブ（Part 7、8及び9）

500 mg（50 mg/mL）、点滴静注液

体重30 kg以上

- Part 7：Cycle 1から3まではQ3Wで1500 mgを投与。Cycle 4以降はタルラタマブとの併用で1500 mg Q3W又はQ4Wで投与
- Part 8：Q4Wで1500 mgを投与
- Part 9：Q3Wで1500 mgを投与

体重30 kg未満

- Part 7：Cycle 1から3まではQ3Wで20 mg/kgを投与。Cycle 4以降はQ2Wで10 mg/kg、又はQ3Wで20 mg/kgを投与
- Part 8：Q2Wで10 mg/kgを投与
- Part 9：Q3Wで20 mg/kgを投与

デュルバルマブは各CycleのDay 1に最初に投与した。

本試験で使用した薬剤を下表に示す。

薬剤名	アテゾリズマブ	カルボプラチン[a]	エトポシド[a]
剤型	1200 mg/20 mL点滴静注液	カルボプラチン 10 mg/mL点滴静注液	20 mg/mL点滴静注液
含有量／用量及び投与回数	Part 1：Cycle 1～3：1200 mg IV Q3W、Cycle 4以降：1680 mg IV Q4W	AUC 5 mg/mL/min Q3W、最大3サイクル	100 mg/m^{2}をDay 1、2及び3に投与し、これをQ3Wで最大3サイクル
	Part 2：Cycle 1～3：1200 mg IV Q3W、Cycle 4以降：1200 mg IV Q3W	AUC 5 mg/mL/min Q3W、最大3サイクル	100 mg/m^{2}をDay 1、2及び3に投与し、これをQ3Wで最大3サイクル
	Part 3：Cycle 1～3：1200 mg IV Q3W、Cycle 4以降：1200 mg IV Q3W	AUC 5 mg/mL/min Q3W、最大3サイクル	100 mg/m^{2}をDay 1、2及び3に投与し、これをQ3Wで最大3サイクル
	Part 5：1680 mg IV Q4W	N/A	N/A
投与経路	IV	IV	IV
投与に関する注意事項	各CycleのDay 1に最初に投与する。	アテゾリズマブ投与後に静脈内投与する。カルボプラチンの最高用量は750 mg以下とする。	カルボプラチン投与後（投与する場合）に静脈内投与する。

AUC = 濃度－時間曲線下面積、IV = 静脈内、N/A = 該当せず、Q3W = 3週間間隔、Q4W = 4週間間隔

[a] 初回Cycle後に化学療法の用量減量を必要とした可能性がある被験者は組み入れ可能とした。

試験参加期間：

各被験者の試験参加期間は約2年である。

統計手法：

有効性解析

有効性の中間解析には有効性の中間解析対象集団を用いた。Part 1、5及び6の有効性の中間解析対象集団は、安全性解析対象集団のうちタルラタマブの初回投与日から9週間以上追跡調査されたすべての被験者で構成された。疾患の評価を9週間経過前に中止した被験者は、データカットオフがタルラタマブの初回投与日から9週間以上経過している場合、この解析対象集団に含めた。Part 2及び3の有効性の中間解析対象集団は、安全性解析対象集団のうちタルラタマブの初回投与日から7週間以上追跡調査されたすべての被験者で構成された。疾患の評価を7週間経過前に中止した被験者は、データカットオフがタルラタマブの初回投与日から7週間以上経過している場合、この解析対象集団に含めた。Part 4の有効性の中間解析対象集団は、拡大が選択されたPart（1、2又は3）によって異なった。

奏効が認められた被験者の割合をClopper-Pearsonの正確な信頼区間とともに要約した。ベースライン後の腫瘍評価がない被験者は非奏効例とみなした。奏効期間、PFS、6カ月無増悪生存率及びOSを、Kaplan-Meier推定値のほか、特定の期間の四分位値及び割合の95% CIで要約した。病勢コントロールが得られた被験者の割合は奏効と同じ方法で解析した。標的病変の径和のベースラインからの変化率をプロットした。

安全性解析

安全性解析対象集団は、タルラタマブを1回以上投与されたすべての被験者で構成された。

すべての試験Partにおいて、DLTの解析にはDLT解析対象集団を用いた。DLT解析対象集団にはDLTが評価可能であったすべての被験者を含めた。DLTの定義は治験実施計画書（CSR 16.1.1項）を参照のこと。

試験治療下で発現した有害事象は、タルラタマブ、デュルバルマブ、カルボプラチン、エトポシド又はアテゾリズマブの初回投与以降に発現し、それらの薬剤の最終投与後47日又は試験終了日のいずれか早い方までに認められた有害事象と定義した。有害事象はMedDRA ver.26.0を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語別に集計した。また、重篤な有害事象、治験薬又は治験実施計画書で規定する他の薬剤の投与中止に至った有害事象、治験薬と関連のある有害事象、死亡に至った有害事象を表で示した。

3.2 結果の要約

被験者の内訳：

データカットオフ時点で28例がスクリーニングを受け、そのうち23例がPart 2、5、6又は8のいずれかに組み入れられた。本試験に組み入れた23例のうち、22例（95.7%）がタルラタマブの投与を受けた。

23例中9例がPart 2（化学療法と免疫療法の併用療法＋タルラタマブの投与後、タルラタマブ＋PD-L1阻害薬の維持投与）に組み入れられ、うち5例はCohort 2.1、4例は減量CohortであるCohort −2.1に組み入れられた。また、14例がPart 5、6又は8に組み入れられ、標準治療の化学療法及び免疫療法の併用療法後にPD-L1阻害薬との併用で維持療法としてタルラタマブの投与を受けた。

23例中4例（17.4%）ではタルラタマブの投与が早期に中止された。中止理由は有害事象（1例、4.3%）、疾患進行（2例、8.7%）及びその他（1例、4.3%）であった。23例中3例（13.0%）がデュルバルマブの投与を受け、20例（87.0%）がアテゾリズマブの投与を受けた。

データカットオフ時点で試験を完了した被験者はいなかった。2例（8.7%）が試験を中止し、中止理由は同意撤回及び小細胞肺癌による死亡が各1例（4.3%）であった。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性：

本試験に組み入れた23例のうち、男性は18例（78.3%）及び女性は5例（21.7%）であった。被験者の大部分は白人（10例、43.5%）又はアジア人（9例、39.1%）であった。年齢の平均値（標準偏差）は63.7（9.2）歳（範囲：41, 78）であり、65歳未満が12例（52.2%）、65歳以上が11例（47.8%）であった。

有効性の結果：

維持療法Part（Part 5、6及び8）の被験者は、いずれも標準治療である化学療法及び免疫療法の併用療法を受けた後に組み入れられており、治験実施計画書の規定より併用療法後に疾患進行が認められないことが確認されている。したがって、確定した奏効例ではORRは意味のある有効性指標ではなかった。ただし、化学療法及び免疫療法の併用療法に加えてタルラタマブの投与を受け、それ

に続く維持療法としてタルラタマブ及びPD-L1阻害薬の併用投与を受けたPart 2の被験者では、ORRは意味のある有効性指標と考えられた。そのため、本項ではORR、病勢コントロール率（DCR）及びDORについてPart 2の結果のみ示した。

評価項目

無増悪生存期間

有効性の中間解析対象集団に含めた15例中4例（26.7%）にイベント（疾患進行）が認められた。データカットオフ時点で増悪が認められず試験を継続していた9例（60.0%）を含む11例（73.3%）が打ち切りとなった。PFSの中央値［95%信頼区間（CI）］は推定不能（NE）（4.7カ月, NE）であった。3カ月無増悪生存率（95% CI）は76.9%（44.2, 91.9）であり、6カ月無増悪生存率（95% CI）はNE（NE, NE）であった。Part及びCohort別の結果を以下に示す。

Part 2のCohort −2.1では、有効性の中間解析対象集団に含めた2例でのPFSの中央値（95% CI）はNE（NE, NE）であった。3カ月無増悪生存率（95% CI）は100%（NE, NE）であり、6カ月無増悪生存率（95% CI）はNE（NE, NE）であった。

Part 2のCohort 2.1では、有効性の中間解析対象集団に含めた5例でのPFSの中央値（95% CI）はNE（4.7カ月, NE）であった。3カ月無増悪生存率（95% CI）は100%（NE, NE）であり、6カ月無増悪生存率（95% CI）はNE（NE, NE）であった。

維持療法Part全体（Part 5、6及び8）では、有効性の中間解析対象集団に含めた8例でのPFSの中央値（95% CI）はNE（1.8カ月, NE）であった。3カ月無増悪生存率（95% CI）は62.5%（22.9, 86.1）であり、6カ月無増悪生存率（95% CI）はNE（NE, NE）であった。

客観的奏効及び病勢コントロール率

Part 2のCohort −2.1では、有効性の中間解析対象集団に含めた2例での確定ORR（95% CI）は50.0%（1.3, 98.7）であり、DCR（95% CI）は100.0%（15.8, 100.0）であった。

Part 2のCohort 2.1では、有効性の中間解析対象集団に含めた5例での確定ORR（95% CI）は40.0%（5.3, 85.3）であり、DCR（95% CI）は60.0%（14.7, 94.7）であった。

奏効期間

Part 2の投与Cohort −2.1では、奏効が確定した有効性の中間解析対象集団1例でのDORの中央値（95% CI）はNE（NE, NE）であった。3カ月奏効維持率（95% CI）はNE（NE, NE）であり、6カ月奏効維持率（95% CI）もNE（NE, NE）であった。

Part 2のCohort 2.1では、奏効が確定した有効性の中間解析対象集団2例でのDORの中央値（95% CI）はNE（NE, NE）であった。3カ月奏効維持率（95% CI）は100%（NE, NE）であり、6カ月奏効維持率（95% CI）はNE（NE, NE）であった。

全生存期間

OSの中央値（95% CI）はNE（NE, NE）であった。14例（93.3%）が打ち切りとなった。3カ月全生存率（95% CI）は93.3%（61.3, 99.0）であり、6ヵ月全生存率はNE（NE, NE）であった。

Part 2のCohort −2.1では、有効性の中間解析対象集団に含めた2例でのOSの中央値（95% CI）はNE（NE, NE）であった。3カ月全生存率（95% CI）は100%（NE, NE）であり、6カ月全生存率（95% CI）はNE（NE, NE）であった。

Part 2のCohort 2.1では、有効性の中間解析対象集団に含めた5例のうち1例（20.0%）が死亡した。OSの中央値（95% CI）はNE（1.8カ月, NE）であった。3カ月全生存率（95% CI）は80.0%（20.4, 96.9）であり、6カ月全生存率（95% CI）はNE（NE, NE）であった。

維持療法Part全体（Part 5、6及び8）では、有効性の中間解析対象集団に含めた8例でのOSの中央値（95% CI）はNE（NE, NE）であった。3カ月全生存率（95% CI）は100%（NE, NE）であり、6カ月全生存率（95% CI）はNE（NE, NE）であった。

安全性の結果：

曝露状況

タルラタマブの投与を1回以上受けた被験者は全体で22例であった。被験者ごとのタルラタマブ投与回数の中央値（範囲）は5.0回（0, 14）、累積投与量の平均値（標準偏差）は71.83 mg（62.35）であった。投与期間の平均値（標準偏差）は10.81週（9.61）、範囲は0.0～25.4週であった。

Part 2のCohort −2.1では、被験者ごとのタルラタマブ投与回数の中央値（範囲）は2.0回（0, 7）であり、累積投与量の平均値（標準偏差）は40.75 mg（56.81）であった。投与期間の平均値（標準偏差）は4.32週（7.19）、範囲は0.0～15.0週であった。

維持Part全体（Part 5、6及び8）では、被験者ごとのタルラタマブ投与回数の中央値（範囲）は7.5回（1, 14）であり、累積投与量の平均値（標準偏差）は66.0 mg（45.87）であった。投与期間の平均値（標準偏差）は11.73週（9.17）、範囲は0.1～24.3週であった。

DLT

Part 2のCohort 2.1の2例にDLTが認められた。このうち1例ではDLTとして免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（Grade 3）が1件発現し、もう1例ではDLTとして血小板数減少が2件（Grade 3及びGrade 4が各1件）発現した。データベースロック後、Grade 3の血小板数減少は治験実施計画書で規定したDLTの基準を満たしていないことが判明した。また、Grade 4の血小板数減少（血小板減少症）は、本被験者が登録されたときのバージョンである治験実施計画書改訂版（第2版）では規定した基準を満たしていたが、治験実施計画書改訂版（第3版）で規定した基準は満たしていなかった［治験実施計画書改訂版（第3版）ではDLTの基準が修正され、3日以内に回復する出血を伴わないGrade 4の血小板減少症は許容されることとなった］。本試験で認められたDLTは、いずれも試験期間中に消失した。

上記の1例に発現した免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は、治験担当医師によってタルラタマブと関連ありと判断され、本事象によりタルラタマブは投与中止となった。血小板数減少の2件は、いずれもタルラタマブと関連なしと判断された。データカットオフ時点で、Part 2のCohort −2.1又は維持療法Part（Part 5、6及び8）の被験者にDLTは認められなかった。

有害事象

全体で22例（95.7%）に有害事象が認められた。Grade 2以上の有害事象は22例（95.7%）、Grade 3以上の有害事象は14例（60.9%）、及びGrade 4以上の有害事象は4例（17.4%）に認められた。重篤な有害事象は9例（39.1%）、タルラタマブの投与中断又は減量に至った有害事象は4例（17.4%）、並びにタルラタマブの投与中止に至った有害事象は1例（4.3%）に認められた。死亡に至った有害事象は1例（4.3%）に認められ、小細胞肺癌であった。治験薬と関連のある有害事象は19例（82.6%）に認められた。

多く認められた有害事象（発現割合20%以上）は、サイトカイン放出症候群（15例、65.2%）、貧血（8例、34.8%）、味覚不全（7例、30.4%）、便秘及び発熱（各6例、26.1%）並びに疲労（5例、21.7%）であった。

多く認められたGrade 3以上の有害事象（発現割合10%超）は、リンパ球減少症及び好中球減少症（各4例、17.4%）、並びに好中球数減少及び血小板減少症（各3例、13.0%）であった。

重篤な有害事象は9例（39.1%）に認められ、その内訳はサイトカイン放出症候群が6例（26.1%）、菌血症、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、発熱、小細胞肺癌及びブドウ球菌感染が各1例（4.3%）であった。

死亡に至った有害事象（小細胞肺癌）はPart 2のCohort 2.1の1例（4.3%）に認められた。

注目すべき有害事象

CRS［Amgen MedDRA Query（AMQ）広域］は20例（87.0%）に認められ、15例（65.2%）がCRS（AMQ狭域）に該当した。CRS（AMQ狭域）が認められた15例のうち、6例（26.1%）に重篤なCRSが認められた。報告されたCRSはいずれも治験薬と関連ありと判断された。

好中球減少症（AMQ広域）は9例（39.1%）に認められ、8例（34.8%）が好中球減少症（AMQ狭域）に該当した。好中球減少症（AMQ狭域）が認められた8例のうち、1例（4.3%）にGrade 4以上の好中球減少症、7例（30.4%）にGrade 3以上の好中球減少症が認められた。治験薬と関連のある好中球減少症は5例（21.7%）に認められた。

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）及び関連する神経学的事象（AMQ広域）は、Part 2のCohort 2.1の1例（20.0%）に認められた。本事象はGrade 3であり、治験薬と関連のある重篤な事象と判断され、タルラタマブの投与中止に至った。

神経関連事象［神経系障害（SOC）及び精神障害（SOC）］は12例（52.2%）に認められた。タルラタマブの投与中止に至った神経関連事象、重篤な神経関連事象、及びGrade 3の神経関連事象（上述のGrade 3のICANSに関連）はそれぞれ1例（4.3%）に認められた。治験薬と関連のある神経関連事象は9例（39.1%）に認められ、その内訳は味覚不全、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、運動緩慢、精神緩慢及び末梢性ニューロパチーであった。

免疫原性の結果

タルラタマブ投与開始後に抗薬物抗体（ADA）検査の結果が1つ以上得られた22例のうち、1例（4.5%）でタルラタマブ投与後の抗タルラタマブ抗体が一過性に陽性となった。本被験者では、タルラタマブの投与期間中に1回の抗体検査の結果が陽性となったが、最終評価時までに陰性化した。

また、ベースライン時のADA検査の結果が得られた20例中1例（5.0%）は、ベースライン時に既に結合抗体を有していた。中間データからは、抗タルラタマブ抗体による安全性への影響は認められなかった。

3.3 結論

本項では中間解析の結果を示した。以下に結果を要約する。

有効性

- Part 2のCohort −2.1では、有効性の中間解析対象集団に含めた2例でのPFSの中央値（95% CI）はNE（NE, NE）であった。確定ORR（95% CI）は50.0%（1.3, 98.7）であり、DCR（95% CI）は100%（15.8, 100）であった。DORの中央値（95% CI）はNE（NE, NE）であり、OSの中央値（95% CI）もNE（NE, NE）であった。
- Part 2のCohort 2.1では、有効性の中間解析対象集団に含めた5例でのPFSの中央値（95% CI）はNE（4.7カ月, NE）であった。確定ORR（95% CI）は40.0%（5.3, 85.3）であり、DCR（95% CI）は60.0%（14.7, 94.7）であった。DORの中央値（95% CI）はNE（NE, NE）であり、OSの中央値（95% CI）はNE（1.8カ月, NE）であった。
- 維持療法Part全体（Part 5、6及び8）では、有効性の中間解析対象集団に含まれた8例でのPFSの中央値（95% CI）はNE（1.8カ月, NE）であり、OSの中央値（95% CI）はNE（NE, NE）であった。

安全性

- Part 2のCohort −2.1では、4例全例に有害事象が認められた。重篤な有害事象は2例（50.0%）に認められ、内訳はサイトカイン放出症候群が1例（25.0%）、菌血症及びブドウ球菌感染が1例（同一被験者に各1件、25.0%）であった。
- Part 2のCohort 2.1では、5例全例に有害事象が認められた。重篤な有害事象は2例（40.0%）に認められ、内訳はサイトカイン放出症候群が1例（20%）、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群及び小細胞肺癌が1例（同一被験者に各1件、20%）であった。このうち、小細胞肺癌は死亡に至った有害事象として報告された。本CohortではDLTが2例に発現し、1例はDLTとしてGrade 3の免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、1例はDLTとしてGrade 3及びGrade 4の血小板数減少を呈した。
- 維持療法Part全体（Part 5、6及び8）では、14例中13例（92.9%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は5例（35.7%）に認められ、内訳はサイトカイン放出症候群が4例（28.6%）及び発熱が1例（7.1%）であった。
- 本試験で得られた安全性データはタルラタマブの既知の安全性プロファイルとおおむね同様であった。

4. 20200439試験【参考資料：5.3.5.4-2】

4.1 試験デザイン及び計画の要約

標題：

小細胞肺癌（SCLC）患者を対象としたタルラタマブ（開発コード：AMG 757）とAMG 404の併用療法の安全性及び有効性を評価する第Ib相試験

治験期間：2021年9月27日（最初の被験者の登録日）～実施中（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）

開発相：第Ib相

本試験の前報告書：なし

目的及び評価項目：

目的	評価項目
主要	
・ AMG 404併用下でのタルラタマブの安全性、忍容性及び第II相試験の推奨目標用量（RP2D）を評価する。	・ 用量制限毒性（DLT）、試験治療下で発現した有害事象、治療薬と関連のある有害事象、並びにバイタルサイン、心電図及び臨床検査値の変化
副次	
・ AMG 404併用下でのタルラタマブの抗腫瘍活性を評価する。	・ 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版第1.1版（modified RECIST 1.1版）に基づく客観的奏効（OR）、奏効期間（DOR）、病勢コントロール率（DCR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）
・ AMG 404併用下でのタルラタマブの薬物動態（PK）の特性を評価する。	・ PKパラメータ（ただし、以下に限定されない）：最高血清中濃度、最低血清中濃度及び投与間隔における濃度－時間曲線下面積
探索的	
・ 投与前及び投与後の血中のタンパク質、核酸及び細胞バイオマーカーを評価する。	・ 血中のタンパク質、核酸及び細胞バイオマーカーの変化
・ 腫瘍組織におけるベースライン時の標的タンパク質の発現、腫瘍微小環境特性及び臨床的ベネフィットの関連性を評価する。	・ ベースライン時の腫瘍組織における細胞表面タンパク質の発現［delta-like ligand 3、programmed death-ligand 1（PD-L1）等］及び腫瘍浸潤リンパ球の状態
・ タルラタマブ及びAMG 404の免疫原性を評価する。	・ 抗タルラタマブ抗体及び抗AMG 404抗体の発現

試験方法：

本試験は、SCLC患者を対象としたタルラタマブとAMG 404の併用療法の安全性、忍容性、PK、薬力学及び有効性を評価する第Ib相、多施設共同、非盲検試験である。本試験は用量探索パート（Part 1）と用量拡大パート（Part 2）で構成された。

Part 1（用量探索パート）

本試験の用量探索パート（Part 1）では、modified toxicity probability intervalデザインを用いてAMG 404併用下でのタルラタマブのRP2Dを推定した。併用投与でのRP2Dは、最大耐量に到達する前に得られた安全性、有効性及び薬力学データに基づいて決定した。

AMG 404は28日（±3日）ごとに短時間静脈内投与（30分）した。試験期間を通じて、AMG 404の投与方法は、AMG 404単剤投与試験（20180143試験）で特定されたRP2Dである480 mg 4週間間隔（Q4W）の静脈内投与とした。タルラタマブの初回用量は10 mgとし、1段階投与［Cycle 1 Day 1に初回用量である1 mgを投与し、Day 8に段階用量（目標用量と同一）である10 mgを投与し、Day 15及びその後2週間間隔（Q2W）に目標用量である10 mgを投与］で投与した。サイトカイン放出症候群（CRS）のリスクを低減し、タルラタマブの薬力学的活性を最適化するために、タルラタマブの投与スケジュールの一環として1段階投与法を採用した。用量探索パートは、Cohort 1で3～6例の被験者に投与することから開始し、RP2Dを決定して終了した。本試験で得られたすべてのデータ及び他のタルラタマブ試験のデータを踏まえ、Part 2で用いるRP2Dを10 mgの1段階投与と決定した。

Part 1では、固定用量のAMG 404併用下で、以下のいずれかの計画用量レベルでタルラタマブを投与した。

- Cohort 1：Cycle 1 Day1よりAMG 404 480 mgのQ4W投与と併用して、タルラタマブの目標用量である10 mgをQ2Wで静脈内投与する（1段階投与）。
- Cohort 2：Cycle 1 Day 1よりAMG 404 480 mgのQ4W投与と併用して、タルラタマブの目標用量である30 mgをQ2Wで静脈内投与する（1段階投与）。
- Cohort 3：Cycle 1 Day 1よりAMG 404 480 mgのQ4W投与と併用して、タルラタマブの目標用量である100 mgをQ2Wで静脈内投与する（1段階投与）。

Part 2（用量拡大パート）

本試験のPart 1終了後にPart 2への組入れを開始し、選択された用量での安全性及び忍容性を確認し、タルラタマブとAMG 404の併用療法の有効性をさらに評価した。

被験者数：

予定被験者数は約50例とし、用量探索パートに約30例を登録し、残りの被験者を用量拡大パートに登録することとした。

本試験への組み入れは2023年1月に終了した。合計23例が登録され、内訳はPart 1が16例、Part 2が7例であった。AMG 404の開発が戦略的な理由により中止されたため、Part 2への組み入れを早期に終了した。治験実施計画書改訂版（第3版）の時点では、被験者にAMG 404は投与されていなかった。被験者にはタルラタマブの単剤療法を継続する選択肢が与えられた。

診断及び適格性の主な基準：

本試験は、組織学的又は細胞学的にSCLCと確認された18歳以上の成人患者で、1種類以上のプラチナ製剤ベースレジメンによる治療後に進行又は再発した患者を対象とした。また、選択基準にはmodified RECIST 1.1版で規定されている測定可能病変を有すること、米国東海岸がん臨床試験グループパフォーマンスステータスが0～1であること、並びに心機能、肺機能、腎機能及び肝機能などの臓器機能が十分に保持されていることを含めた。

すべての適格性基準は、治験実施計画書（CSR 16.1.1項）5.1項及び5.2項に示した。

治験で使用した薬剤、用法・用量：

タルラタマブ

タルラタマブは、保存料を含まない単回使用の無菌凍結乾燥製剤であり、バイアルあたり1、5、10又は25 mgのタルラタマブを含有する。

タルラタマブは、28日間サイクルのDay 1及び15（Cycle 2以降）に短時間静脈内投与［約60分（±10分）］し、その後フラッシュした。Cycle 1では1段階投与を実施した。タルラタマブの初回用量は1 mgとし、その後に目標用量である10 mgを投与（1段階投与）した。タルラタマブの計画された最高目標用量は100 mgのQ2W投与であった。CRSのリスクを低減するため、いずれのパートでもCycle 1の各回投与前1時間以内に、前投薬としてデキサメタゾン8 mg（又はその他のコルチコステロイドの等価用量）を静脈内投与した。Cycle 1のタルラタマブ投与後に、輸液の静脈内投与（生理食塩水1 Lを4～5時間かけて静注）を行った。タルラタマブとAMG 404の併用投与の忍容性（目標DLT発現率> 30%に基づく）が不良である場合、タルラタマブの用量レベルをさらに減量するか、AMG 404とタルラタマブの併用投与日を調整した。

AMG 404

AMG 404は、3 mL Type 1ガラスバイアルに1 mL（AMG 404として70 mg/mL含有）投与可能な容量を充填して供給された。

AMG 404は28日（±3日）ごとに480 mgの用量で短時間静脈内投与（30 ± 5分）した（ただし、AMG 404をCycle 1 Day 8に初回投与した場合、Cycle 1 Day 8の480 mg投与とCycle 2 Day 1の480 mg投与の間隔は21日間になる）。タルラタマブの投与開始によりCRSが発現する可能性があるため、AMG 404の初回投与はCycle 1のDay 1、8又は15のいずれかに行い、その後はCycle 2 Day 1又はCycle 2 Day 15からQ4W投与することとした。治験実施計画書改訂版（第3版）以降、被験者にAMG 404は投与されなかった。

試験参加期間：

各被験者の試験参加期間は約2年である。

統計手法：

安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者で構成された。すべての安全性及び有効性評価項目の解析は、特に記載のない限り、安全性解析対象集団で実施した。

本試験の用量探索パートでは、DLT解析対象集団（本試験に登録され、タルラタマブ及びAMG 404を少なくとも1回投与され、評価可能なDLT評価項目があるすべての被験者と定義する）を対象としてDLTの解析を実施した。DLT評価項目が評価可能であるのは、1）被験者にDLTが発現した場合、又は2）被験者にDLTが発現せず、Cycle 1で予定どおりにタルラタマブ及びAMG 404を投与され、投与開始から28日間以上にわたり安全性事象に関して追跡調査された場合のいずれかとした。

OR解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、Day 1から8日間以上追跡調査を受ける機会があったすべての被験者で構成された。

有効性の解析

客観的奏効及び病勢コントロール（modified RECIST 1.1版に基づく）が認められた被験者の割合及び95%信頼区間（CI）を、計画用量レベル及び投与スケジュール別に表にまとめた。

RP2Dを投与したすべての被験者について、Kaplan-Meier法を用いて1）DOR、2）OS、3）PFSを95% CIとともに推定した。RP2Dを投与したすべての被験者について、Kaplan-Meier法を用いて特定の時点における各イベントの確率（6カ月無増悪生存率及び全生存率等）を95% CIとともに推定した。

安全性の解析

DLTの解析はDLT解析対象集団で実施した。DLTが認められた被験者の割合を計画用量レベル別に集計した。

試験治療下で発現したすべての有害事象（以下、有害事象）の発現割合を、器官別大分類（SOC）及び基本語ごとに集計した。有害事象はMedDRA ver. 26.0を用いてコード化した。また、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬又は治験実施計画書で規定する他の治療の中止に至った有害事象、及び他の重要な有害事象を要約した。

4.2 結果の要約

被験者の内訳：

36例がスクリーニングを受け、23例が本試験に登録された。データベースロック後に、用量拡大パート（Part 2）に登録された1例が誤って用量探索パート（Part 1 Cohort 3）の登録例としてカウントされていたことが判明した。そのため、Part 2でタルラタマブとAMG 404の併用投与を受けた被験者数は7例ではなく8例であった。このエラーは本データカットオフ時の治験総括報告書作成時に判明し、次の報告書に反映される予定である。本項で提示したデータは、本エラーが解消する前のデータベースを反映している。

データカットオフ時点でPart 1に登録された被験者の内訳は、Cohort 1が7例、Cohort 2が5例、及びCohort 3が4例であった。AMG 404とタルラタマブ10 mg（1段階投与）の併用投与を受けた14例［Part 1（Cohort 1）の7例及びPart 2の7例］をタルラタマブ10 mg群（Part 1 + Part 2）とした。

本試験に登録された23例全例（100.0%）がタルラタマブとAMG 404の併用投与を受け、15例（65.2%）が併用投与を中止した。タルラタマブの投与中止理由は、疾患進行（7例、30.4%）、有害事象（5例、21.7%）、被験者の希望（2例、8.7%）及び死亡（1例、4.3%）であった。AMG 404の投与中止理由は、疾患進行（7例、30.4%）、有害事象及び被験者の希望（各3例、13.0%）、並びに死亡及びその他（各1例、4.3%）であった。

データカットオフ時点で1例（4.3%）が試験を完了した（試験スケジュールに基づく最終来院を完了）。9例（39.1%）が試験を中止し、中止理由の内訳は同意撤回及び死亡（各4例、17.4%）、並びに追跡不能（1例、4.3%）であった。

ベースラインの人口統計学的特性：

男性が11例（47.8%）、女性が12例（52.2%）であった。15例（65.2%）が白人であり、いずれも非ヒスパニック系／非ラテン系であった。年齢の平均値（標準偏差）は60.2歳（11.6）であり、14例（60.9%）が65歳未満であった。

有効性の結果：

客観的奏効率及び病勢コントロール率

データカットオフ時点で1例（4.3%）で完全奏効（CR）が確定し、7例（30.4%）で部分奏効（PR）が確定していたことから、確定ORR（95% CI）は34.8%（16.4, 57.3）であった。5例（21.7%）が安定と評価され、DCR（CR/PR又は安定）（95% CI）は56.5%（34.5, 76.8）であった。5例（21.7%）に疾患進行が認められ、4例（17.4%）では治験薬投与開始後のスキャン画像が得られず、1例（4.3%）は評価不能であった。

タルラタマブ10 mg群（Part 1 + Part 2）では、4例（28.6%）でPRが確定し、1例（7.1%）でCRが確定したことから、確定ORR（95% CI）は35.7%（12.8, 64.9）であった。3例（21.4%）が安定と評価され、DCR（95% CI）は57.1%（28.9, 82.3）であった。4例（28.6%）に疾患進行が認められ、2例（14.3%）では治験薬投与開始後のスキャン画像が得られなかった。

奏効期間

データカットオフ時点で、8例で最良総合効果としてCR又はPRが確定した。これら8例の検討では、Kaplan-Meier法で推定したDORの中央値（95% CI）は6.0カ月［3.9, 推定不能（NE）］であり、3、6、9及び12カ月後の奏効維持率（95% CI）はそれぞれ100.0%（NE, NE）、40.0%（5.2, 75.3）、40.0%（5.2, 75.3）及びNE（NE, NE）であった。

タルラタマブ10 mg群（Part 1 + Part 2）では、5例で最良総合効果としてCR又はPRが確定した。これら5例の検討では、DORの中央値（95% CI）はNE（3.9カ月, NE）であり、3、6、9及び12カ月後の奏効維持率（95% CI）はそれぞれ100.0%（NE, NE）、50.0%（5.8, 84.5）、50.0%（5.8, 84.5）及びNE（NE, NE）であった。

無増悪生存期間

データカットオフ時点で、11例（47.8%）にイベント（疾患進行又は死亡）が認められ、12例（52.2%）が打ち切りとなった。打ち切りとなった12例のうち7例（30.4%）は疾患進行を認めることなく試験を継続し、3例（13.0%）はタルラタマブ投与開始後に疾患の評価を行うことができず、2例（8.7%）は同意を撤回した。PFSの中央値（95% CI）は5.8カ月（1.9, 7.9）であり、3、6、9及び12カ月後の無増悪生存率（95% CI）はそれぞれ61.0%（34.6, 79.5）、42.7%（16.6, 66.8）、21.4%（3.7, 48.5）及びNE（NE, NE）であった。

タルラタマブ10 mg群（Part 1 + Part 2）では、7例（50.0%）にイベント（疾患進行又は死亡）が認められ、7例（50.0%）が打ち切りとなった。打ち切りとなった7例のうち、5例（35.7%）は疾患進行を認めることなく試験を継続し、1例（7.1%）はタルラタマブ投与開始後に疾患の評価を行うことができず、1例（7.1%）は同意を撤回した。PFSの中央値（95% CI）は5.8カ月（1.7, NE）であ

り、3、6、9及び12カ月後の無増悪生存率（95% CI）はそれぞれ58.6%（26.7, 80.6）、44.0%（13.1, 71.7）、29.3%（5.0, 60.4）及びNE（NE, NE）であった。

全生存期間

データカットオフ時点で、4例（17.4%）が死亡し、19例（82.6%）が打ち切りとなった。打ち切りとなった19例のうち、14例（60.9%）は最終の追跡調査来院時に生存しており、4例（17.4%）は同意を撤回し、1例（4.3%）は追跡不能であった。OSの中央値（95% CI）はNE（11.4カ月, NE）であり、3、6、9及び12カ月後の全生存率（95% CI）はそれぞれ84.0%（57.7, 94.6）、84.0%（57.7, 94.6）、84.0%（57.7, 94.6）及び63.0%（18.4, 88.2）であった。

タルラタマブ10 mg群（Part 1 + Part 2）では、2例（14.3%）が死亡し、12例（85.7%）が打ち切りとなった。打ち切りとなった12例のうち、10例（71.4%）は最終の追跡調査来院時に生存しており、1例（7.1%）は同意を撤回し、1例（7.1%）は追跡不能であった。OSの中央値（95% CI）はNE（11.4カ月, NE）であり、3、6、9及び12カ月後の全生存率（95% CI）はそれぞれ92.9%（59.1, 99.0）、92.9%（59.1, 99.0）、92.9%（59.1, 99.0）及び69.6%（16.2, 93.1）であった。

安全性の結果：

曝露状況

タルラタマブの投与を1回以上受けた被験者は全体で23例であった。全体集団での被験者ごとのタルラタマブの投与回数の中央値（範囲）は7.0回（1, 27）、累積投与量の平均値（標準偏差）は188.4 mg（277.4）、投与期間の中央値（範囲）は9.86週（0.1, 50.6）であった。AMG 404の投与回数の中央値（範囲）は3.0回（1, 13）、累積投与量の平均値（標準偏差）は2212.2 mg（1747.2）、投与期間の中央値（範囲）は7.86週（0.1, 48.6）であった。

タルラタマブ10 mg群（Part 1 + Part 2）での被験者ごとのタルラタマブの投与回数の中央値（範囲）は7.5回（1, 27）、累積投与量の平均値（標準偏差）は97.4 mg（81.1）、投与期間の中央値（範囲）は11.14週（0.1, 50.6）であった。AMG 404の投与回数の中央値（範囲）は3.5回（1, 13）、累積投与量の平均値（標準偏差）は2331.4 mg（1900.1）、投与期間の中央値（範囲）は10.07週（0.1, 48.6）であった。

DLT

データカットオフ時点で用量探索パート（Part 1）の2例にDLTが認められた。

- Part 1 Cohort 2（タルラタマブの目標用量：30 mg）の1例にタルラタマブと関連のある重篤な有害事象である記憶障害が認められた。デキサメタゾンによる治療が行われ、事象は消失した。
- Part 1 Cohort 3（タルラタマブの目標用量：100 mg）の1例にタルラタマブと関連のある重篤な有害事象である脳症が認められた。治験薬の投与が中止され、データカットオフ時点での転帰は未回復であった。

用量拡大パート（Part 2）の1例にも以下のDLTが認められた。

- 3件の有害事象がDLTと判断され、これらはいずれも一連の事象として発現した。まずGrade 3のサイトカイン放出症候群が認められ、その後Grade 4に進行し、Grade 2の急性呼吸窮迫症候群

を発症するに至った。被験者はデキサメタゾン、トシリズマブ、塩化ナトリウム、ヒドロコルチゾン及び人工呼吸器による治療を受け、その後回復した。

上述のDLTは、いずれもAMG 404との関連はないと判断された。

Part 1で確認された安全性、並びに継続中のタルラタマブのFIH試験（20160323試験）及び第II相試験（DeLLphi-301試験）の安全性及び有効性データに基づき、用量レベル評価会議でRP2Dを10 mgと決定した。

有害事象

本項では、治験薬の投与開始時から1回目の安全性追跡調査来院まで［すなわち、タルラタマブ若しくはAMG 404の初回投与から最終投与後47日目又は試験終了日（EOS）のいずれか早い日までの期間］に認められた試験治療下で発現した有害事象を「有害事象」と定義した。また、1回目の安全性追跡調査来院から2回目の安全性追跡調査来院まで（すなわち、タルラタマブ若しくはAMG 404の最終投与後47日目から最終投与後145日目又はEOSのいずれか遅い日までの期間）に認められた試験治療下で発現した有害事象を「延長期間中の有害事象」と定義した。

23例全例（100.0%）に有害事象が認められた。Grade 3以上の有害事象は14例（60.9%）及び重篤な有害事象は12例（52.2%）に認められた。タルラタマブの投与中断又は減量に至った有害事象は3例（13.0%）に認められ、AMG 404の投与中断又は減量に至った有害事象は2例（8.7%）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6例（26.1%）に認められ、AMG 404の投与中止に至った有害事象は4例（17.4%）に認められた。死亡に至った有害事象は2例（8.7%）に認められた。タルラタマブと関連のある有害事象は22例（95.7%）に認められ、AMG 404と関連のある有害事象は17例（73.9%）に認められた。

延長期間中、4例（17.4%）に有害事象が認められた。Grade 3以上の有害事象又は重篤な有害事象は各2例（8.7%）に認められた。タルラタマブ若しくはAMG 404の投与中断、減量又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。延長期間中に2例（8.7%）が有害事象のために死亡した。

多く認められた事象（10%以上）は、サイトカイン放出症候群（13例、56.5%）、疲労（8例、34.8%）、貧血、食欲減退、味覚不全及び悪心（各6例、26.1%）、発熱及び体重減少（各5例、21.7%）、低カリウム血症及び上気道感染（各4例、17.4%）、並びにCOVID-19、便秘、浮動性めまい、脳症、頭痛、高血糖、低ナトリウム血症、不眠症、肺炎、尿路感染及び嘔吐（各3例、13.0%）であった。

延長期間中に認められた有害事象は、貧血、便秘、肺炎及び小細胞肺癌（各1例、4.3%）であった。

Grade 3以上の有害事象は14例（60.9%）に認められた。2例以上に認められたGrade 3以上の有害事象は、貧血及び脳症（各3例、13.0%）、並びに高血圧、肺炎及び血小板減少症（各2例、8.7%）であった。

重篤な有害事象は12例（52.2%）に認められた。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（5例、21.7%）、並びに脳症及び悪心（各2例、8.7%）であった。

延長期間中に重篤な有害事象が2例（8.7%）に認められ、内訳は肺炎及び小細胞肺癌（各1例、4.3%）であった。

有害事象のために死亡に至った被験者は2例（8.7%）であり、内訳は突然死（Part 1 Cohort 1）及び小細胞肺癌（Part 1 Cohort 2）が各1例であった。いずれの事象もタルラタマブ又はAMG 404との関連はないと判断された。原因不明の突然死が認められた被験者は、頚部血管及び鎖骨下静脈に近接し心膜浸潤の可能性のある転移巣を伴う進行したSCLC患者であった。本被験者はCycle 1 Day 8のタルラタマブ投与後に心房細動を呈し、抗凝固薬の投与が開始された。治験実施計画書で規定した入院期間が経過した後、Cycle 1 Day 10に安定した状態で退院した。Cycle 1 Day 11に本被験者は死亡した状態で発見されたが、死因は不明であり、口腔内に血液が確認された。転移した腫瘍の部位を踏まえ、突然死は進行SCLC及び疾患進行に関連した可能性が最も高く、心房細動に対して実施された抗凝固療法が関与した可能性もあると判断された。そのため、本事象とタルラタマブ又はAMG 404との関連はないと判断された。

延長期間中、2例が有害事象のために死亡した［小細胞肺癌（Part 1 Cohort 1）及び肺炎（Part 1 Cohort 3）］。いずれの事象もタルラタマブ又はAMG 404との関連はないと判断され、本事象による用量変更は行われなかった。

注目すべき有害事象

CRS［Amgen MedDRA Queries（AMQ）広域］は23例（100.0%）で認められた。CRS（AMQ狭域）は13例（56.5%）で認められ、いずれもタルラタマブと関連ありと判断された。このうち5例（21.7%）は重篤なCRS、1例（4.3%）はGrade 3以上のCRSであり、1例（4.3%）はGrade 4のCRSのためにタルラタマブの投与を中止した。タルラタマブ及びAMG 404の投与中断又は減量に至ったGrade 1のCRSが1例（4.3%）に認められた。

好中球減少症（AMQ広域）は4例（17.4%）で認められ、そのうち2例（8.7%）にGrade 3以上の好中球減少症が認められた。好中球減少症（AMQ狭域）は3例（13.0%）で認められ、そのうち2例（8.7%）にGrade 3以上の好中球減少症が認められた。タルラタマブと関連のある好中球減少症は3例（13.0%）で認められ、そのうち2例（8.7%）にGrade 3以上の好中球減少症が認められた。

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）及び関連する神経学的事象（AMQ広域）は5例（21.7%）で認められ、そのうち3例（13.0%）にGrade 3以上のICANS、2例（8.7%）に重篤なICANSが認められた。1例（4.3%）がGrade 2のICANSのためにタルラタマブの投与中断又は減量に至った。各2例（8.7%）がICANSのためにタルラタマブ又はAMG 404の投与中止に至った。タルラタマブと関連のあるICANS及び関連する神経学的事象は4例（17.4%）で認められ、Grade 3以上のICANS及び重篤なICANSは各2例（8.7%）に認められた。また、タルラタマブと関連のあるICANSのために1例（4.3%）がタルラタマブの投与中断又は減量に至り、各2例（8.7%）がタルラタマブ又はAMG 404の投与中止に至った。

神経関連事象［神経系障害（SOC）及び精神障害（SOC）］は16例（69.6%）に認められた。多く認められた事象（3例以上）は、味覚不全（6例、26.1%）、並びに不眠症、脳症、浮動性めまい及び頭痛（各3例、13.0%）であった。Grade 3以上の神経関連事象は6例（26.1%）に認められ、重篤な神経関連事象は5例（21.7%）に認められた。Grade 2の神経関連事象が認められた1例（4.3%）はタルラタマブの投与中断又は減量に至った。タルラタマブの投与中止に至った神経関連事象は5例（21.7%）で認められ、いずれも重篤かつGrade 3であり、事象の内訳は脳症（2例、8.7%）、並びに

神経学的代償不全、神経毒性及び記憶障害（各1例、4.3%）であった。AMG 404の投与中止に至った神経関連事象は4例（17.4%）で認められ、いずれも重篤かつGrade 3であり、事象の内訳は脳症（2例、8.7%）、並びに神経学的代償不全及び神経毒性（各1例、4.3%）であった。タルラタマブと関連のある神経関連事象は11例（47.8%）で認められ、タルラタマブと関連のある重篤な神経関連事象が4例（17.4%）、タルラタマブと関連のあるGrade 3以上の神経関連事象が4例（17.4%）に認められた。タルラタマブと関連のある神経関連事象のために、1例（4.3%）がタルラタマブの投与中断又は減量、4例（17.4%）がタルラタマブの投与中止、3例（13.0%）がAMG 404の投与中止に至った。

抗タルラタマブ抗体及び抗AMG 404抗体

治験薬の投与開始後に抗タルラタマブ抗体検査の結果が得られた21例のうち、抗タルラタマブ結合抗体が陽性となった被験者はいなかった。治験薬の投与開始後に抗AMG 404抗体検査の結果が得られた20例のうち、2例（10.0%）で抗AMG 404結合抗体が陽性となったが、抗AMG 404結合抗体陽性に関連した有害事象は認められなかった。

4.3 結論

本項では、中間解析の結果を要約する。

- タルラタマブとAMG 404の併用投与の安全性プロファイルは管理可能であり、全般的な安全性データは各薬剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。
- 23例全例（100%）に有害事象が認められ、うち14例（60.9%）にGrade 3以上の有害事象、12例（52.2%）に重篤な有害事象が認められた。2例（8.7%）が有害事象のために死亡した（突然死1件、小細胞肺癌1件）が、いずれもタルラタマブ又はAMG 404との関連はないと判断された。延長期間中、2例（8.7%）が有害事象のために死亡した（小細胞肺癌1件、肺炎1件）が、いずれもタルラタマブ又はAMG 404との関連はないと判断された。
- 多く認められた事象（10%以上）は、サイトカイン放出症候群（56.5%）、疲労（34.8%）、貧血、食欲減退及び悪心（各26.1%）、発熱及び体重減少（各21.7%）、低カリウム血症及び上気道感染（各17.4%）、並びにCOVID-19、便秘、浮動性めまい、脳症、頭痛、高血糖、低ナトリウム血症、不眠症、肺炎、尿路感染及び嘔吐（各13.0%）であった。
- 23例全例での有効性評価の結果、確定したCRが1例（4.3%）、確定したPRが7例（30.4%）、安定が5例（21.7%）で認められ、確定ORR（95% CI）は34.8%（16.4, 57.3）、DCR（95% CI）は56.5%（34.5, 76.8）であった。
- 奏効が確認された8例の検討では、DORの中央値（95% CI）は6.0カ月（3.9, NE）、PFSの中央値（95% CI）は5.8カ月（1.9, 7.9）、OSの中央値（95% CI）はNE（11.4カ月, NE）であった。
- タルラタマブ10 mg群（Part 1 + Part 2）の14例での有効性評価の結果、確定したPRが4例（28.6%）、確定したCRが1例（7.1%）、安定が3例（21.4%）で認められ、確定ORR（95% CI）は35.7%（12.8, 64.9）、DCR（95% CI）は57.1%（28.9, 82.3）であった。奏効が確認された5例でのDORの中央値（95% CI）はNE（3.9カ月, NE）であった。タルラタマブ10 mg群

でのPFSの中央値（95% CI）は5.8カ月（1.7, NE）であり、OSの中央値（95% CI）はNE（11.4カ月, NE）であった。

- 治験薬の投与開始後に抗タルラタマブ抗体検査の結果が得られた21例のうち、抗タルラタマブ結合抗体が陽性となった被験者はいなかった。治験薬の投与開始後に抗AMG 404抗体検査の結果が得られた20例のうち、2例（10.0%）で抗AMG 404結合抗体が陽性となったが、抗AMG 404結合抗体陽性に関連した有害事象は認められなかった。

5. 20200040試験【参考資料：5.3.5.4-3】

5.1 試験デザイン及び計画の要約

標題：De novo又は治療下発生前立腺神経内分泌癌患者を対象としたdelta-like protein 3を標的とする半減期延長型二重特異性T細胞誘導剤タルラタマブ（AMG 757）の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する第Ib相試験

治験期間：2021年6月10日（最初の被験者の登録日）～実施中（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月2[redacted]日）

開発相：第Ib相

本試験の前報告書：なし

目的及び評価項目：

目的	評価項目
主要	
・ タルラタマブの安全性及び忍容性を評価する。	・ 試験治療下で発現した有害事象、試験治療に関連する有害事象、並びにバイタルサイン、心電図及び臨床検査における変化
・ 最大耐量（MTD）又は第II相試験における推奨用量（RP2D）を決定する。	・ 用量制限毒性（DLT）
副次	
・ タルラタマブの抗腫瘍効果を補足的な尺度に基づき評価する。	・ 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版第1.1版（modified RECIST 1.1版）に基づく客観的奏効（OR） ・ modified RECIST 1.1版に基づく奏効期間（DOR） ・ 前立腺癌ワーキンググループ3（PCWG3）の修正を加えたmodified RECIST 1.1版に基づく画像診断による無増悪生存期間（PFS） ・ 全生存期間（OS） ・ modified RECIST 1.1版に基づく病勢コントロール率（DCR）
・ タルラタマブの薬物動態（PK）の特性を評価する。	・ 静脈内投与後のタルラタマブのPKパラメータ。次の項目を含むがこれらに限定しない：最高血清中濃度（C_{max}）、最低血清中濃度（C_{min}）、投与間隔における濃度－時間曲線下面積（AUC）、蓄積比、半減期（$t_{1/2}$）
探索的	
・ タルラタマブの免疫原性を評価する。	・ 抗タルラタマブ抗体の発現割合
・ 薬力学及び患者選択バイオマーカーなどの探索的バイオマーカーを評価する。	・ サイトカイン濃度 ・ 保存組織、生検腫瘍組織及び／又は血中循環腫瘍細胞（CTC）（該当する場合）におけるdelta-like protein 3（DLL3）の発現 ・ 血液及び／又は腫瘍組織における免疫関連バイオマーカー ・ 血液、CTC及び／又は腫瘍組織における神経内分泌分化マーカーの評価 ・ ガリウム68標識前立腺特異的膜抗原11（68Ga-PSMA-11）陽電子放射断層撮影法（PET）／コンピュータ断層撮影（CT）及びフルオロデオキシグルコース（18F-FDG）

目的	評価項目
	PET/CTに基づく腫瘍縮小効果の評価（任意）
・ タルラタマブの抗腫瘍効果を補足的な尺度に基づき評価する。	・ 前立腺特異的抗原（PSA）奏効 ・ PSA奏効期間（PSA DOR） ・ PSA PFS ・ CellSearchアッセイに基づくCTC減少効果－CTC0及びCTCコンバージョン ・ PCWG3が推奨するその他の評価項目［症候性骨事象発生までの期間、アルカリホスファターゼ（ALP）（総ALP、骨型ALP）、乳酸脱水素酵素、ヘモグロビン、好中球／リンパ球比］

試験方法：

本試験は、de novo又は治療下発生前立腺神経内分泌癌（NEPC）患者を対象にタルラタマブ単剤療法を評価する第Ib相非盲検試験である。タルラタマブを28日間サイクルで2週間間隔（Q2W）（段階投与あり）に短時間静脈内投与した。本試験は用量探索PartであるPart 1と用量拡大PartであるPart 2の2つのPartで構成された。

本試験での初回用量は、小細胞肺癌（SCLC）患者を対象としたタルラタマブの第I相ヒト初回投与試験（20160323試験）において安全かつ忍容性があると判断された最高用量とした。本試験開始時に20160323試験で得られたデータに基づき用量探索PartであるPart 1を行わず、RP2Dの候補として選択された用量（タルラタマブ100 mgをQ2W投与、1段階投与あり）の安全性及び忍容性の確認並びに抗腫瘍効果のさらなる評価を目的として用量拡大PartであるPart 2を実施した。

ベイズ流予測確率デザインを用いて無益性中間解析（拘束力なし）を継続して行った。約20例が治験薬を投与され、最短追跡調査期間を9週間と定義したデータカットオフ基準を満たした後に無益性中間解析を開始した。その後の無益性中間解析は、10例がデータカットオフ基準を満たすたびに行い、全被験者が組み入れられ、評価されるまで実施することとした。中間解析で無益性の基準が満たされた場合、さらなる組入れの終了を可能とした。

安全性中間解析は、用量拡大Partで10例が少なくとも28日間の治験薬投与を受けた後に開始した。その後の安全性中間解析は、無益性中間解析とともに実施した（すなわち、用量拡大Partで10例が最短追跡調査期間の9週間を満たすたびに実施）。安全性中間解析の結果、並びに入手可能なすべてのデータを用いて推定したMTD又はRP2Dに基づき、用量レベル評価チームが被験者の投与量を調整した。

被験者数：

予定被験者数を約100例とし、用量探索PartであるPart 1に最大20例、用量拡大PartであるPart 2に最大80例を組み入れることとした。

診断及び適格性の主な基準：

次の1つ以上に該当する場合と定義されるde novo又は治療下発生転移性NEPCを有する成人患者（18歳以上）を組入れ対象とした：（1）小細胞NEPCの組織診断、（2）腫瘍検体の過半部分でクロモグラニン及び／又はシナプトフィジンの免疫組織化学染色が陽性の場合と定義される神経内分

泌分化を起こした前立腺癌、（3）ベースライン腫瘍組織又は血中循環腫瘍DNA（ctDNA）の免疫組織化学的解析（IHC）又はゲノム解析で腫瘍タンパク質p53（Tp53）、網膜芽細胞腫タンパク質（RB1）及び／又はphosphatase and tensin homolog（PTEN）の2つ以上に異常を認める場合。De novo NEPC（NEPCの診断より前に前立腺癌の診断又は治療を受けていない）患者の場合はプラチナ製剤ベースレジメン、治療下発生NEPC（NEPCの診断より前に前立腺癌の診断を受けている）患者の場合はアンドロゲン受容体シグナル伝達阻害薬（例：アビラテロン、エンザルタミド及び／又はアパルタミド）を含む1ライン以上の前治療歴を有し、治療中に疾患進行を来した者とした。また、modified RECIST 1.1版及びPCWG3ガイドラインに基づく測定可能病変を有し、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータスが2以下で、十分な臓器機能が維持されていることとした。

治験で使用した薬剤、用法・用量：

本試験でのタルラタマブの初回用量は、SCLC患者を対象としたタルラタマブの第I相試験（20160323試験）において安全かつ忍容性があると判断された最高用量とした。本試験開始時に20160323試験で得られたデータに基づき用量探索Partであ るPart 1は行わず、用量拡大Partであ るPart 2でタルラタマブ100 mgをQ2W（1段階投与あり）で投与した。

28日間サイクルのDay 1及びDay 15（Cycle 2以降）に、タルラタマブを60分間かけて静脈内投与し、その後フラッシュした。サイトカイン放出症候群（CRS）のリスクを低減するため、Cycle 1の各回の投与前1時間以内に、前投薬としてデキサメタゾン8 mg（又はその他のコルチコステロイドの等価用量）を静脈内投与した。さらに、Cycle 1において目標用量に至るまでに段階投与を実施した（Cycle 1のDay 1にrun-in用量を投与後、1つ以上の段階用量を投与）。予防的な補液として、Cycle 1では各回の投与後ただちに生理食塩水1 Lを4～5時間かけて投与した。タルラタマブの投与は増悪が認められるまで継続することとした。

試験参加期間：

各被験者の試験参加期間は最長約3年である。試験参加期間は、最長28日間のスクリーニング期間、様々な治療期間（被験者の反応に基づく）、及びタルラタマブの最終投与後42（±5）日までの安全性追跡調査期間で構成された。また、同意を撤回していないすべての被験者を対象として、生存や以降の抗がん治療の開始について評価する目的でタルラタマブの初回投与から最長3年間にわたって長期追跡調査を実施することとし、3カ月ごとに来院、電話又は診療記録の確認によって調査した。

統計手法：

安全性解析対象集団は、タルラタマブを1回以上投与されたすべての被験者とした。特に記載のない限り、すべての安全性及び有効性評価項目の解析は安全性解析集団を対象に実施した。

有効性の中間解析対象集団は、安全性解析対象集団のうちDay 1から9週間以上の追跡調査を受ける機会が得られた被験者とし、9週間が経過する前に疾患評価を中止した被験者についてはデータカットオフ時点が初回投与日から9週間以上経過している場合に本解析対象集団に含めた。

modified RECIST 1.1版に基づく治験担当医師の判定が可能な解析対象集団は、有効性の中間解析対象集団のうち、ベースラインにPCWG3の修正を加えたmodified RECIST 1.1版に基づく測定可能病変を有するすべての被験者とした。

試験治療下で発現した有害事象は、タルラタマブの初回投与以降に発現し、最終投与後47日までに認められた有害事象と定義した（試験終了日以降に発現した事象を除く）。そのうち、治験担当医師がタルラタマブ投与と合理的な関連ありと判断した有害事象及び関連が不明な有害事象を治験薬と関連のある有害事象と定義した。有害事象はMedDRA ver.26.0を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語別に要約した。重症度については、注目すべき有害事象であるCRSはLeeの重症度判定基準（Lee et al, 2014）に基づき判定し、それ以外の有害事象はCTCAE ver.4.0に基づき判定した。

各評価時点で抗タルラタマブ抗体が発現した被験者数及び割合を集計した。

5.2 結果の要約

本試験では62例がスクリーニングを受け、そのうち41例が組み入れられた。本試験に組み入れた41例のうち、40例（97.6%）がタルラタマブの投与を受け、そのうち36例（87.8%）がタルラタマブの投与を中止した。投与の中止理由は、疾患進行が28例（68.3%）、有害事象が4例（9.8%）、その他の理由が4例（9.8%）であった。26例（63.4%）が試験を中止し、試験の中止理由は死亡が22例（53.7%）、同意撤回が3例（7.3%）、治験依頼者による判断が1例（2.4%）であった。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性：

本試験でタルラタマブの投与を受けた40例全例が男性であった（100%）。被験者のほとんどが白人（29例、72.5%）及び非ヒスパニック／非ラテン系（27例、67.5%）であった。年齢の平均値（標準偏差）は64.0歳（9.1）（範囲：43, 83）であり、65歳未満と65歳以上の被験者はそれぞれ20例（50.0%）であった。

ベースラインの組織学的分類の内訳は、腺癌が15例（37.5%）、小細胞NEPCが12例（30.0%）、神経内分泌分化を伴う前立腺癌が11例（27.5%）、その他が2例（5.0%）であった。ほとんどの被験者が転移性の癌を有し［37例（92.5%）］、転移部位が2つ以上［30例（75.0%）］であった。ベースラインに測定可能病変を有していた被験者は38例（95.0%）であった。標的病変の総径和の中央値（範囲）は52.7 mm（10, 180）であった。初回の診断から試験登録までの期間の中央値（範囲）は23.33カ月（6.6, 274.2）であった。

ベースラインのECOGパフォーマンスステータスは、被験者のほとんどが0（20例、50.0%）又は1（18例、45.0%）であった。また、被験者のほとんどが過去に放射線療法を受けており（34例、85.0%）、前立腺癌に対して過去に外科手術を受けた被験者は23例（57.5%）であった。ベースラインのPSAの中央値（範囲）は0.2 µg/L（0, 5000.0）であった。

有効性の結果：

客観的奏効率及び病勢コントロール率

modified RECIST 1.1版に基づく解析対象集団（治験担当医師判定）38例のうち、完全奏効が確定した被験者はなく、部分奏効が確定した被験者は4例（10.5%）であった。データカットオフ時点の客観的奏効率（ORR）（95% CI）は10.5%（2.9, 24.8）であった。安定の評価が8例（21.1%）で報告された一方、疾患進行が17例（44.7%）で報告された。DCR（95% CI）は31.6%（17.5, 48.7）であった。

奏効期間

奏効が確定した4例のうち、1例（25.0%）に疾患進行が認められ、3例（75.0%）は打ち切り（いずれも試験中に疾患進行なし）となった。DORの中央値（95% CI）は推定不能（NE）（3.7カ月, NE）であった。3カ月奏効維持率（95% CI）は100%（NE）であり、6、9及び12カ月奏効維持率（95% CI）はいずれも66.7%（5.4, 94.5）であった。

画像評価による無増悪生存期間

有効性の中間解析対象集団40例のうち、25例（62.5%）にイベントが認められた。その内訳は、画像診断による疾患進行（治験担当医師の評価に基づく）が23例（57.5%）、死亡が2例（5.0%）であった。データカットオフ時点で15例（37.5%）が打ち切りとなった。画像診断によるPFSの中央値（95% CI）は1.9カ月（1.7, 3.5）であった。画像診断による無増悪生存率（95% CI）は、3カ月後が36.5%（19.4, 53.7）、6及び9カ月後がいずれも16.2%（5.2, 32.5）、12カ月後が8.1%（0.8, 27.0）であった。

全生存期間

有効性の中間解析対象集団40例のうち、データカットオフ時点で22例（55.0%）が死亡し、18例（45.0%）が打ち切りとなった。打ち切りとなった18例のうち、15例は最後の追跡調査時に生存しており、3例は同意を撤回していた。OSの中央値（95% CI）は9.2カ月（4.9, NE）であった。全生存率（95% CI）は、3カ月後が73.6%（56.4, 84.8）、6カ月後が57.2%（39.9, 71.2）、9カ月後が51.2%（34.1, 65.9）、12カ月後が36.3%（20.1, 52.8）であった。

安全性の結果：

タルラタマブの投与を1回以上受けた被験者は全体で40例であった。被験者ごとの投与回数の中央値（範囲）は5.0回（1, 48）、累積投与量の平均値（標準偏差）は699.8 mg（855.9）であった。投与期間の平均値（標準偏差）は13.8週間（17.1）、範囲は0.1～92.1週間であった。

DLT

本試験では、タルラタマブ初回投与後28日以内に発現した治験薬と関連のある以下の毒性をDLTと定義した。

- 3日間を超えて持続するGrade 3の有害事象（疲労及びGrade 3の非発熱性好中球減少症で、好中球減少症管理ガイドラインに従い成長因子などの支持療法を用いて3週間以内にGrade 1以下に改善した事象を除く）
- 持続期間に関わらずGrade 4以上の有害事象（Grade 4の非発熱性好中球減少症で、好中球減少症管理ガイドラインに従い成長因子などの支持療法を用いて持続期間が7日以内であった事象を除く）
- Grade 5の有害事象

DLTは2例に認められ、内訳は免疫介在性脳症（Grade 4）及び低酸素症（Grade 3）が各1例であった。いずれの事象も試験期間中に消失した。免疫介在性脳症は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断され、投与が中止された。低酸素症も治験担当医師により治験薬と関連ありと判断され、タルラタマブが減量された。

有害事象

安全性解析対象集団に含めた40例全例（100%）に有害事象が認められ、治験薬と関連のある有害事象も40例全例（100%）に認められた。Grade 3以上の事象は24例（60.0%）、重篤な有害事象は26例（65.0%）、タルラタマブの投与中断又は減量に至った有害事象は12例（30.0%）、タルラタマブの投与中止に至った有害事象は4例（10.0%）に認められた。死亡に至った有害事象は6例（15.0%）に認められたが、いずれもNEPCと関連しており、治験担当医師よって治験薬と関連なしと判断された。

多く認められた事象（25%以上）は、サイトカイン放出症候群［26例（65.0%）］、発熱［22例（55.0%）］、食欲減退［19例（47.5%）］、便秘［18例（45.0%）］、味覚不全及び疲労［各17例（42.5%）］、貧血［14例（35.0%）］、悪心［13例（32.5%）］、嘔吐［12例（30.0%）］、並びに頭痛［10例（25.0%）］であった。

多く認められたGrade 3以上の事象（10%以上）は、貧血［7例（17.5%）］及び疲労［4例（10.0%）］であった。

2例以上に認められた重篤な事象は、サイトカイン放出症候群［8例（20.0%）］、疲労［4例（10.0%）］、急性腎障害［3例（7.5%）］、並びに前立腺神経内分泌癌、敗血症及び前立腺癌［各2例（5.0%）］であった。

死亡に至った事象は、前立腺神経内分泌癌［2例（5.0%）］、並びに中枢神経系転移、遠隔転移を伴う膵癌、前立腺癌及び遠隔転移を伴う前立腺癌［各1例（2.5%）］であった。ただし、遠隔転移を伴う膵癌はデータベースに誤って記録された事象であり、本被験者はNEPCによって死亡に至った。

注目すべき有害事象

CRS［Amgen MedDRA Query（AMQ）広域］は40例（100%）に認められ、CRS（AMQ狭域）は26例（65.0%）に認められた。いずれも治験担当医師によって治験薬と関連ありと判断された。CRS（AMQ狭域）のうち、重篤な事象は8例（20.0%）、Grade 3の事象は1例（2.5%）に認められた。Grade 4又は5の事象、並びに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。

好中球減少症（AMQ広域）は2例（5.0%）に認められ、2例中1例（2.5%）が治験薬と関連ありと判断された。2例に認められた事象はいずれもGrade 3であった。好中球減少症（AMQ狭域）は2例（5.0%）に認められ、2例中1例（2.5%）が治験薬と関連ありと判断された。2例のうち1例（2.5%）はGrade 3であった。死亡に至った事象、重篤な事象、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。

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）及び関連する神経学的事象（AMQ広域）は5例（12.5%）に認められ、いずれも治験担当医師によって治験薬と関連ありと判断された。このうち、重篤な事象は2例（5.0%）、Grade 4の事象は1例（4.3%）に認められた。タルラタマブの投与中止に至った事象が1例（2.5%）に認められ、死亡に至った事象は認められなかった。

神経関連事象［神経系障害（SOC）及び精神障害（SOC）］は33例（82.5%）に認められ、そのうち28例（70.0%）は治験薬と関連ありと判断された。4例以上に認められた事象は、味覚不全（17例）、頭痛（10例）、振戦（5例）、並びに不安及び錯乱状態（各4例）であった。タルラタマブの投与中止に至った事象は2例（5.0%）、重篤な事象は5例（12.5%）、Grade 3以上の事象は6例（15.0%）（Grade 3：4例、Grade 4：2例）に認められた。死亡に至った事象は認められなかった。

抗タルラタマブ抗体

ベースライン時の結果を有する35例中1例（2.9%）にタルラタマブ投与以前に抗タルラタマブ結合抗体が認められ、ベースライン後の結果を有する38例中2例（5.3%）にタルラタマブ投与後に抗タルラタマブ結合抗体が認められた。ベースライン後に抗タルラタマブ結合抗体が認められた2例のうち、1例は投与開始後に新たに結合抗体が発現した。他の1例は投与前に結合抗体が認められ、投与開始後に結合抗体の増加が認められた。予備的データからは抗タルラタマブ結合抗体による安全性への明らかな影響は示されなかった。

5.3 結論

本試験の中間解析に基づく結論は以下のとおりであった。

- データカットオフ時点で、画像診断によるPFSの中央値（95% CI）は1.9カ月（1.7, 3.5）、ORR（95% CI）は10.5%（2.9, 24.8）、DCR（95% CI）は31.6%（17.5, 48.7）であった。DORの中央値はNEであり、3カ月奏効維持率（95% CI）は100%（NE）、6、9及び12カ月奏効維持率（95% CI）はいずれも66.7%（5.4, 94.5）であった。OSの中央値（95% CI）は9.2カ月（4.9, NE）であった。
- タルラタマブの投与を受けた40例全例（100%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は26例（65.0%）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［8例（20.0%）］、疲労［4例（10.0%）］、急性腎障害［3例（7.5%）］、前立腺神経内分泌癌、敗血症及び前立腺癌［各2例（5.0%）］であった。
- 死亡に至った有害事象は6例（15.0%）に認められ、いずれも治験担当医師によって治験薬と関連なしと判断された。死亡に至った有害事象はいずれもNEPCに関連していた。
- DLTは2例に認められ、内訳は免疫介在性脳症（Grade 4）及び低酸素症（Grade 3）が各1例であった。いずれの事象も試験期間中に消失した。

- 全体的に、本試験で得られた安全性データはタルラタマブの既知の安全性プロファイルと同様であった。