目次

2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 5
2.5.1.2 開発の科学的根拠 5
2.5.1.3 臨床開発経緯 7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.2.1 製剤開発 13
2.5.2.2 生体試料分析 13
2.5.2.3 絶対的バイオアベイラビリティ 13
2.5.2.4 相対的バイオアベイラビリティ 13
2.5.2.5 生物学的同等性 14
2.5.2.6 食事の影響 14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1 薬物動態特性 15
2.5.3.2 ラゼルチニブの吸収・分布・代謝・排泄特性 15
2.5.3.3 特別な集団 16
2.5.3.4 薬物相互作用 18
2.5.3.5 曝露-反応関係 20
2.5.3.6 免疫原性 22
2.5.3.7 用法・用量の設定根拠 22
2.5.4 有効性の概括評価 25
2.5.4.1 NSC3003試験 25
2.5.4.2 その他の試験結果 39
2.5.4.3 有効性と用法・用量の関係 44
2.5.4.4 有効性の結論 44
2.5.5 安全性の概括評価 46
2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 47
2.5.5.2 有害事象 47
2.5.5.3 器官別の評価 55
2.5.5.4 臨床検査所見及びその他の身体的所見 59
2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下での安全性 60
2.5.5.6 市販後使用経験 60
2.5.5.7 安全性の結論 61
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 63
2.5.6.1 治療の背景 63
2.5.6.2 ベネフィット 63
2.5.6.3 リスク 64
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 66
2.5.6.5 結論 68

2.5.6.6 付録 70
2.5.7 参考文献 73

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity（抗体依存性細胞傷害）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ASBT	apical sodium-dependent bile acid transporter（頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the serum/plasma concentration-time curve（血清中/血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}14days.ss}$	area under the serum concentration-time curve for the dosing interval at steady state（定常状態の投与間隔における血清中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}24.ss}$	predicted area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 h at steady state（定常状態の 0 時間から 24 時間までの推定血漿中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}72}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 72 hours（0 時間から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}120}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 120 hours（0 時間から 120 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time（0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
BBB	blood-brain barrier（血液脳関門）
BCRP	breast cancer resistance protein（乳癌耐性タンパク質）
BICR	blinded independent central review（盲検化独立中央評価）
BSEP	bile salt export pump（胆汁酸塩排出ポンプ）
$C_{avg.1stcycle}$	predicted average concentration over 28 days for Cycle 1（Cycle 1 における推定平均濃度）
$C_{eoi.ss}$	predicted end-of-infusion concentration at steady state（定常状態における投与終了時の推定濃度）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	clearance（クリアランス）
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
$C_{max, max}$	predicted maximum C_{max} over the entire individual actual dosing history（個々の投与歴における推定最大 C_{max}）
$C_{max, ss}$	maximum plasma concentration at steady state（定常状態における最高血漿中濃度）
CNS	central nervous system（中枢神経系）
COVID-19	Coronavirus Disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
CR	complete response（完全奏効）
CTD	common technical document（－）
C_{trough}	trough plasma concentration（トラフにおける血漿中濃度）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DLT	dose-limiting toxicity（用量制限毒性）
DOR	duration of response（奏効期間）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status（－）
eCRF	electronic case report form（電子症例報告書）
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate（推算糸球体濾過量）
EGFR	epidermal growth factor receptor（上皮成長因子受容体）
EGFR-TKI	EGFR tyrosine kinase inhibitor（EGFR チロシンキナーゼ阻害薬）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
FC	film-coated（フィルムコーティング）
GCP	Good Clinical Practice（医薬品の臨床試験の実施の基準）

略号又は略称	名称及び内容
GMR	geometric mean ratio（幾何平均比）
GSTM1	glutathione S-transferase Mu 1（－）
HR	hazard ratio（ハザード比）
ICH	International Council for Harmonization（医薬品規制調和国際会議）
ICR	independent central review（－）
IDMC	Independent Data Monitoring Committee（独立データモニタリング委員会）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IRR	infusion-related reaction（－）
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析）
MATE	multidrug and toxin extrusion（多剤・毒性化合物排出）
MDR	multidrug resistance protein（多剤耐性タンパク質）
MET	mesenchymal-epithelial transition（間葉上皮転換因子）
MRI	magnetic resonance imaging（磁気共鳴画像法）
MRP	multidrug resistance-associated protein（多剤耐性関連タンパク質）
MTD	maximum tolerated dose（最大耐量）
NCI	National Cancer Institute（米国国立がん研究所）
NE	not estimable（推定不能）
NSCLC	non-small cell lung cancer（非小細胞肺癌）
OAT	organic anion transporter（有機アニオントランスポーター）
OATP	organic anion-transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）
OCT	organic cation transporter（有機カチオントランスポーター）
ORR	objective response rate（客観的奏効率）
OS	overall survival（全生存期間）
PBPK	physiologically based pharmacokinetics（生理学的薬物速度論）
PD	pharmacodynamics（薬力学）
PFS	progression-free survival（無増悪生存期間）
PFS2	progression-free survival after first subsequent therapy（最初の後治療を受けた後の PFS）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖タンパク質）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PR	partial response（部分奏効）
PT	preferred term（基本語）
QTc	corrected QT（補正した QT 間隔）
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula（Fridericia の補正式により補正した QT 間隔）
RP2CD	recommended Phase 2 combination dose（第 2 相試験の併用投与の推奨用量）
RP2D	recommended Phase 2 dose（第 2 相試験の推奨用量）
TKI	tyrosine kinase inhibitor（チロシンキナーゼ阻害薬）
t_{max}	time to reach the maximum plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）
TTSP	time to symptomatic progression（症状進行までの期間）
TTST	time to subsequent therapy（後治療開始までの期間）
UGT	uridine diphospate-glucuronyltransferase（ウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素）
VTE	venous thromboembolic（静脈血栓塞栓症）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1 臨床薬理学的分類

2.5.1.1.1.1 アミバンタマブ

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

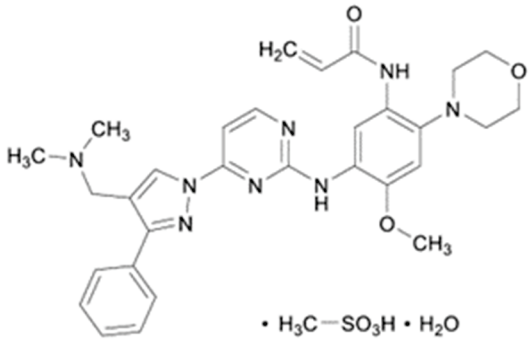
2.5.1.1.1.2 ラゼルチニブ

ラゼルチニブは，EGFR 変異（Exon 19 欠失，Exon 21 L858R 変異）及び EGFR T790M 耐性変異の両方を標的とし，かつ野生型 EGFR への影響が小さい，変異選択的な第 3 世代の経口 EGFR-TKI である。

化学名：*N*-{5-[(4-{4-[(Dimethylamino)methyl]-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl}pyrimidin-2-yl)amino]-4-methoxy-2-(morpholin-4-yl)phenyl}prop-2-enamide monomethanesulfonate monohydrate

分子量： 668.76（ラゼルチニブメシル酸塩水和物）

化学構造式：



2.5.1.1.2 申請効能・効果

アミバンタマブ及びラゼルチニブの申請効能・効果は「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」である。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の臨床的／病態生理学的側面

肺癌は，全癌患者の 11.4%を占める世界的に最も罹患数が多い癌腫の一つであり（Globocan 2022），日本での罹患数は年間 132,000 人と推定される（国立がん研究センター 2023）。コンピュータ断層撮影法等の技術の向上により早期に発見できるケースもあるものの，2020 年の日本で

の肺癌による死亡数は 75,585 人で，がん関連死における肺癌の割合は男性の 24%，女性の 14%を占める（国立がん研究センター 2020），予後不良の疾患である。

肺癌は組織型により，小細胞肺癌と NSCLC の 2 つに大別され，NSCLC が肺癌患者の 85%を占める（Schabath 2019）。NSCLC の 5 年生存率は，診断時の病期にもよるが，限局がんでは 63%，遠隔転移がんでは 8%である（SEER 2023）。日本では NSCLC 患者の約 30%は，治療前の病期分類が遠隔転移病変を有する Stage IV であり（国立がん研究センター 2024），手術の適応がない。また，中枢神経系へ転移した場合には，治療予後や生活の質に大きく影響する（Berger 2013）。

NSCLC では，増殖促進シグナル伝達経路の恒常的活性化を引き起こす可能性のある複数のドライバー変異が同定されている。EGFR 遺伝子変異は，最も頻度の高いドライバー遺伝子変異の一つで（Gazdar 2009; Harrison 2020），特に東アジア，女性，非喫煙者，及び腺癌の組織型の患者で高頻度に認められることが知られており（Jänne 2006），日本人 NSCLC 患者では EGFR 遺伝子変異は 36.6%に認められた（Zhang 2016）。また，EGFR 遺伝子変異の約 9 割は，EGFR Exon 19 欠失及び Exon 21 L858R 変異である（日本肺癌学会 2023）。

2.5.1.2.2　EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する治療の現状

NSCLC の薬物治療として，2000 年代以降細胞傷害性抗癌薬に加え，EGFR 遺伝子変異をはじめとする，発癌の直接的な原因となるドライバー遺伝子変異に対する阻害薬が使用可能となり，2023 年版肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会 2023）及び NCCN ガイドライン（NCCN 2024）では，転移性肺癌患者の治療レジメン決定に際し，活性型変異を検査することが推奨されている。

EGFR Exon 19 欠失及び Exon 21 L858R 変異は既承認の EGFR-TKI に高い感受性があり，EGFR-TKI による治療は PFS や OS の延長をもたらす（日本肺癌学会 2023）。特に，第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブは，EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する一次治療として推奨されている（日本肺癌学会 2023; NCCN 2024）。オシメルチニブは，未治療の EGFR Exon 19 欠失又は Exon 21 L858R 変異を有する NSCLC 患者を対象とした第 3 相試験で，第 1 世代 EGFR-TKI（ゲフィチニブ又はエルロチニブ）と比較して PFS 及び OS を有意に延長させた［PFS：オシメルチニブ 18.9 カ月，第 1 世代 EGFR-TKI 10.2 カ月，HR=0.46（95% CI: 0.37, 0.57），p<0.001，OS：オシメルチニブ 38.6 カ月，第 1 世代 EGFR-TKI 31.8 カ月，HR=0.80（95.05% CI: 0.64, 1.00），p= 0.046］（Ramalingam 2020; Soria 2018）。しかしながら，一次治療としてオシメルチニブ投与を受けたほぼ全ての患者に耐性が発現し，耐性が発現した後の標的治療はない。従って，未治療の EGFR Exon 19 欠失又は Exon 21 L858R 変異を有する NSCLC 患者に対して，耐性発現までの期間を延長し，現在の標準療法であるオシメルチニブを超える有効性に優れた新たな治療が必要とされている。

2.5.1.2.3　アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与により期待される効果

アミバンタマブは，EGFR 及び MET を標的とする低フコシル化完全ヒト IgG1 二重特異性抗体である。アミバンタマブは，リガンド結合による EGFR 及び MET の活性化を阻害し，受容体である EGFR 及び MET の分解を誘導することにより，これらのシグナル伝達機能を阻害し，がん

の増殖及び進行を抑制する。さらに，アミバンタマブは細胞表面に EGFR 及び MET が高発現した腫瘍に結合することで，免疫エフェクター細胞を介した抗体依存性細胞傷害及び抗体依存性トロゴサイトーシスを誘導し，EGFR 及び MET が発現及び活性化している腫瘍を標的として抗腫瘍効果を発揮する。

ラゼルチニブは，オシメルチニブと同様に強力な第 3 世代の経口 EGFR-TKI である。ラゼルチニブは，EGFR 変異（Exon 19 欠失，Exon 21 L858R 変異）及び EGFR T790M 耐性変異の両方を選択的に阻害するが，野生型 EGFR に対する活性は低い。非臨床データから，ラゼルチニブがオシメルチニブと同等の in vitro での活性，選択性，及び血液脳関門（BBB）透過性を有することが示唆されている。ラゼルチニブは BBB を通過できることから，脳転移のある NSCLC 患者の治療にも有益であると考えられる。

2.5.1.2.2 項で述べたとおり，一次治療としてオシメルチニブ投与を受けたほぼ全ての患者が最終的に再発すると考えられている。再発の機序は十分に解明されていないが，EGFR 変異（C797S 変異や EGFR 増幅）及び MET 経路（MET 増幅，MET Exon14 スキッピング）が主な機序であることが示唆されている（Leonetti 2019; Remon 2016）。これらの経路を一次治療から標的とし，EGFR-TKI に対する獲得耐性の発現までの期間を延長することで，オシメルチニブによる一次治療よりも優れた治療になると考えた。EGFR の細胞内活性部位を標的とするラゼルチニブと，細胞外 EGFR ドメインを標的とした抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性を誘導するアミバンタマブを併用することにより，相乗的な抗 EGFR 活性の阻害，EGFR 及び MET 獲得耐性の発現抑制，抗腫瘍反応における Fc 受容体を保有する免疫細胞の動員を通して，より強力な抗腫瘍活性を誘導する可能性がある。したがって，ラゼルチニブとアミバンタマブの併用により，EGFR 活性化変異を有する NSCLC の EGFR-TKI に対する耐性経路の発現を抑制し，かつ強力な抗腫瘍活性を誘導することが期待される。

2.5.1.3 臨床開発経緯

2.5.1.3.1 国内外での臨床開発

本申請の臨床データパッケージは，評価資料 3 試験及び参考資料 10 試験で構成した（表 2.5.1-1）。評価資料 3 試験の内訳は，第 1 相試験が 2 試験，第 3 相試験が 1 試験である。参考資料には，ラゼルチニブの臨床薬理試験 8 試験，ラゼルチニブの第 1/2 相試験及び第 3 相試験を含めた。

アミバンタマブ単独投与の忍容性，薬物動態及び抗腫瘍効果について，国際共同第 1 相試験である 61186372EDI1001 試験（以下，EDI1001 試験）で評価し，RP2D を決定した。

ラゼルチニブ単独投与の忍容性，薬物動態及び抗腫瘍効果について，海外第 1/2 相試験である YH25448-201（73841937NSC2001）試験（以下，YH201 試験）で評価し，RP2D を決定した。日本人でのラゼルチニブ単独投与の忍容性は，国際共同第 1/1b 相試験である 73841937NSC1001 試験（以下，NSC1001 試験）で評価した。また，ラゼルチニブの臨床薬理学的性質について，YH25448-101 試験（以下，YH101 試験），73841937NSC1003 試験（以下，NSC1003 試験），73841937NSC1004 試験（以下，NSC1004 試験）及び 73841937NSC1007 試験（以下，NSC1007 試験）にて評価した。さらに，開発段階の複数の製剤間の生物学的同等性を，73841937NSC1002 試

験（以下，NSC1002 試験），73841937NSC1006 試験（以下，NSC1006 試験）及び73841937NSC1009 試験（以下，NSC1009 試験）にて評価した。また，ラゼルチニブ単独投与での有効性及び安全性を，海外第 3 相試験である YH25448-301 試験（以下，YH301 試験）で評価した。

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の忍容性及び抗腫瘍効果は，EDI1001 試験で評価し，RP2CD を決定した。NSC1001 試験では，Phase1b 拡大パートで RP2CD での忍容性及び抗腫瘍効果をさらに評価し，日本人 Phase 1b パートで日本人でのアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の忍容性を評価した。アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者に対する有効性及び安全性は，国際共同第 3 相試験である73841937NSC3003 試験（以下，NSC3003 試験）で確認された。

以上の試験結果を用いて，「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」を効能・効果とする本申請を行うこととした。

本申請資料に含まれる全ての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の倫理的原則，ICH GCP ガイドライン及び適用される規制要件に従い，各治験実施計画書を遵守して実施した。

表 2.5.1-1 臨床試験一覧

資料区分	試験番号/実施地域/相	対象	症例数（日本人）	用法・用量	主な評価項目
評価	73841937NSC3003/国際共同/第 3 相 カットオフ： 2023 年 8 月 11 日	未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者	1,074 例（78 例） ・Arm A：429 例（29 例） ・Arm B：429 例（32 例） ・Arm C：216 例（17 例）	アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与群（Arm A，非盲検） アミバンタマブ：1050/1400 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）を C1 は週 1 回（D1/D2*，D8，D15 及び D22），C2 以降は 2 週に 1 回（D1 及び D15），点滴静注［*初回投与は D1：350 mg（体重を問わず），D2：700/1050 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）で分割投与］，28 日サイクル ラゼルチニブ：240 mg を 1 日 1 回経口投与 オシメルチニブ群（Arm B，二重盲検） オシメルチニブ 80 mg 及びラゼルチニブプラセボを 1 日 1 回経口投与 ラゼルチニブ群（Arm C，二重盲検） ラゼルチニブ 240 mg 及びオシメルチニブプラセボを 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性 PK
評価	61186372EDI1001/国際共同/第 1 相 カットオフ： アミバンタマブ単独コホート 2020 年 6 月 8 日，2021 年 3 月 30 日 アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート 2022 年 11 月 15 日	EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者	アミバンタマブ単独コホート 単独投与集団：489 例（37 例） RP2D 集団：380 例（23 例） アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート（日本人 0 例） 全投与集団：108 例 RP2CD 集団：97 例	アミバンタマブ単独コホート Part 1 アミバンタマブ 140，350，700，1050，1400 及び 1750 mg Part 2 アミバンタマブ RP2D［1050/1400 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）］ アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート Part 1 ・アミバンタマブ 700/1050 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）及びラゼルチニブ 240 mg の併用 ・アミバンタマブ 1050/1400 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）及びラゼルチニブ 240 mg の併用 Part 2 RP2CD［アミバンタマブ 1050/1400 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）及びラゼルチニブ 240 mg の併用］ 1 サイクル：28 日間	有効性 安全性 PK

資料区分	試験番号/実施地域/相	対象	症例数（日本人）	用法・用量	主な評価項目
				アミバンタマブは C1 は週 1 回（D1/D2*, D8，D15 及び D22），C2 以降は 2 週に 1 回（D1 及び D15）点滴静注［*初回投与は D1：350 mg（体重を問わず），D2：700/1050 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）で分割投与］ ラゼルチニブは 1 日 1 回経口投与	
評価	73841937NSC1001/国際共同/第 1/1b 相 カットオフ：2022 年 11 月 15 日	EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者	日本人 Phase1/1b パート Ph 1 ラゼルチニブ単剤投与：12 例 Ph 1b ラゼルチニブ／アミバンタマブ併用：6 例 Phase1b 拡大パート Ph 1b ラゼルチニブ+アミバンタマブ併用拡大コホート A：162 例（27 例）	日本人 Ph 1 パート 21 日サイクル ラゼルチニブ：160，240 及び 320 mg を 1 日 1 回経口投与 日本人 Ph 1b パート 28 日サイクル ラゼルチニブ：240 mg を 1 日 1 回経口投与 アミバンタマブ：1050 mg 又は 1400 mg を C1 は週 1 回（D1/D2*，D8，D15 及び D22），C2 以降は 2 週に 1 回（D1 及び D15），点滴静注［*初回投与は D1：350 mg，D2：700 mg 又は 1050 mg で分割投与］ Ph1b 拡大パート 28 日サイクル ラゼルチニブ：240 mg を 1 日 1 回経口投与 アミバンタマブ：1050/1400 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）を C1 は週 1 回（D1/D2*，D8，D15 及び D22），C2 以降は 2 週に 1 回（D1 及び D15），点滴静注［*初回投与は D1：350 mg（体重を問わず），D2：700/1050 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）で分割投与］	有効性 安全性 PK
参考	YH25448-301/海外/第 3 相 カットオフ：2022 年 7 月 29 日	未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者	393 例 ・ラゼルチニブ群：196 例 ・ゲフィチニブ群：197 例	ラゼルチニブ群 ラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3）及びゲフィチニブプラセボを 1 日 1 回経口投与 ゲフィチニブ群 ゲフィチニブ 250 mg カプセル×1 及びラゼルチニブプラセボを 1 日 1 回経口投与	有効性 安全性 PK
参考	YH25448-201（73841937 NSC2001）/海外/第 1/2 相 カットオフ：2021 年 1 月 8 日	EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者	Part A：38 例 Part B：89 例 Part C 2nd line：54 例 Part C 1st line：43 例 Part D：28 例	1 サイクルを 21 日間とし，ラゼルチニブを以下の用量で 1 日 1 回経口投与 Part A（用量漸増） 20，40，80，120，160，240，又は 320 mg Part B（用量拡大） 40，80，120，160，又は 240 mg Part C（投与延長） 240 mg Part D（韓国以外の被験者） 240 又は 320 mg	有効性 安全性 PK
参考	YH25448-101/海外/第 1 相	健康成人	24 例	ラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3）を一晩絶食後（第 1 期）及び高脂肪朝食後（第 2 期）に単回経口投与	PK
参考	73841937NSC1002/海外/第 1 相	健康成人	48 例	2 種類の製剤のラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3）単回経口投与	PK
参考	73841937NSC1006/海外/第 1 相	健康成人	18 例	3 種類の製剤のラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3 又は 240 mg 錠×1）単回経口投与	PK
参考	73841937NSC1009/海外/第 1 相	健康成人	64 例	4 種類の製剤のラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3 又は 240 mg 錠×1）単回経口投与	PK
参考	73841937NSC1004/海外/第 1 相	健康成人	8 例	^{14}C で標識されたラゼルチニブと標識されていないラゼルチニブが共結晶化したラゼルチニブ 240 mg を含むカプセルを単回経口投与	PK
参考	73841937NSC1007/海外/第 1 相	肝機能障害を有する成人及び健康成人	16 例	ラゼルチニブ 160 mg を単回経口投与	PK
参考	73841937NSC1003/海外/第 1 相	健康成人	32 例	Cohort 1 投与期 1：Day 1 の朝食後にラゼルチニブ 160 mg（80 mg 錠×2）を単回経口投与	PK

資料区分	試験番号/実施地域/相	対象	症例数（日本人）	用法・用量	主な評価項目
				投与期 2：Day 8～16 の朝食後にイトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル×2）を 1 日 1 回経口投与 Day 12 にラゼルチニブ 160 mg の単回経口投与を併用 Cohort 2 投与期 1：Day 1 の空腹時にラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3）を単回経口投与 投与期 2：Day 8～22 の空腹時にリファンピシン 600 mg（300 mg カプセル×2）を 1 日 1 回経口投与 Day 19 にラゼルチニブ 240 mg の単回経口投与を併用	
参考	73841937NSC1008/海外/第 1 相	健康成人	20 例	Day 1：プローブ基質（ミダゾラム 2 mg，ロスバスタチン 10 mg，メトホルミン 500 mg）を空腹時に同時に単回経口投与 Day 5～12 及び Day 14：ラゼルチニブ 160 mg を 1 日 1 回食後に経口投与 Day 13：ラゼルチニブ 160 mg とともにプローブ基質（ミダゾラム 2 mg，ロスバスタチン 10 mg，メトホルミン 500 mg）を空腹時に単回経口投与	PK

なお，アミバンタマブ単剤療法については，プラチナ製剤を含む化学療法後の EGFR Exon20 挿入変異を有する進行性 NSCLC に対して，米国では 2021 年 5 月，欧州では 2021 年 12 月に承認された。さらに，アミバンタマブと化学療法の併用療法について，未治療の EGFR Exon20 挿入変異を有する進行性 NSCLC に対して，米国で 2024 年 3 月に承認された。また，ラゼルチニブ単剤療法については，EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC に対する治療として，2021 年 1 月に韓国で承認された。

2.5.1.3.2　対象患者の選択

本申請資料に含めた臨床試験のうち，患者を対象とした臨床試験では，被験者が EGFR Exon 19 欠失又は Exon 21 L858R 変異を有することは，組入れ時に各治験実施施設の認定検査機関で確認した。

本申請と併せて申請予定のコンパニオン診断薬は，ロシュ・ダイアグノスティックス社のコバス EGFR 変異検出キット v2.0 である。

2.5.1.3.3　規制当局によるガイダンス及び助言

20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談[redacted]を実施し，NSC3003 試験デザイン及び臨床データパッケージの適切性について相談した。医薬品医療機器総合機構からの助言を踏まえ，日本も NSC3003 試験に参加し，2.5.1.3.1 項に示した臨床データパッケージで本申請を行うこととした。

参考文献

Berger LA, et al. CNS metastases in non-small-cell lung cancer: Current role of EGFR-TKI therapy and future perspectives. Lung Cancer. 2013;80(3):242-248.

Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Oncogene. 2009;28(Suppl1):S24-S31.

Globocan. Cancer Fact Sheets: Lung. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. Available from: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/15-trachea-bronchus-and-lung-fact-sheet.pdf. Accessed 13 Mar 2024.

Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. Semin Cancer Biol. 2020;61:167-179.

Jänne PA, et al. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Clin Cancer Res. 2006;12:4416s-4420s.

Leonetti A, Sharma S, Minari R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. Br J Cancer. 2019;121:725-737.

NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer Version 1.2024.

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

Remon J and Besse B. Unravelling signal escape through maintained EGFR activation in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): new treatment options. ESMO Open. 2016 Aug 1;1(4):e000081.

Schabath MB and Cote ML. Cancer progress and priorities: Lung cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019;28(10):1563-1579.

Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. Available from: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html. Accessed 4 December 2023.

Soria JC, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113-125.

Zhang YL, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016;7:78985-78993.

国立がん研究センター (2020). 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（人口動態統計）. 死亡数（2020 年）. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/index.html. Accessed 2 Feb 2024.

国立がん研究センター (2023). 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」. がん罹患数予測（2023 年）. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html. Accessed 2 Feb 2024.

国立がん研究センター (2024). 院内がん登録 2022 年全国集計. Available from: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/hosp_c/pdf/2022_report.pdf. Accessed 2 Feb 2024.

日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2023 年版. Available from: https://www.haigan.gr.jp/guideline/2023/. Accessed 2 Feb 2024.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発

2.5.2.1.1 アミバンタマブ

アミバンタマブは静脈用注射剤として投与するため，絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ試験をはじめとする生物薬剤学試験は実施していない。なお，アミバンタマブの製剤に関する情報は，初回申請時の CTD（「ライブリバント点滴静注 350 mg」令和 5 年 11 月 17 日承認申請 CTD 2.7.1）に記載している。

2.5.2.1.2 ラゼルチニブ

初期の臨床試験では，G001 製剤（80 mg 錠，FC 錠）を使用したが，[redacted]及び[redacted]を改善するため，G002 製剤（80 mg 錠，FC 錠）を開発し，主要な第 3 相試験である NSC3003 試験で使用した。市販予定製剤としては服薬時の負担を軽減するための G005 製剤（240 mg 錠，FC 錠）及び減量を可能とするための G004 製剤（80 mg 錠，FC 錠）を開発した。

2.5.2.2 生体試料分析

2.5.2.2.1 アミバンタマブ

アミバンタマブの血清中濃度及び及び血清中のアミバンタマブに対する抗薬物抗体の分析には，バリデートした電気化学発光免疫測定法を用いた。

2.5.2.2.2 ラゼルチニブ

ラゼルチニブの血漿中濃度の分析には，バリデートした LC-MS/MS 法を用いた。

2.5.2.3 絶対的バイオアベイラビリティ

ラゼルチニブについて，絶対的バイオアベイラビリティを評価する試験は実施していない。NSC1004 試験において，尿中及び糞中にそれぞれ投与量の 3.54%及び 86.2%が回収されたが，そのうち未変化体としては，それぞれ投与量の 0.2%未満及び 5%以下であったことから，ラゼルチニブはほぼ完全に吸収され，そのほとんどが代謝されることが示唆された。

2.5.2.4 相対的バイオアベイラビリティ

【2.7.1.2.2.1，2.7.1.2.2.2】

NSC1002 試験において，2 つの異なる製造施設で製造されたラゼルチニブ FC 錠 240 mg を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価した。その結果，ラゼルチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72}$ の GMR（90%CI）はそれぞれ 99.79%（92.33%～107.84%）及び 102.30%（98.61%～106.13%）であり，生物学的同等性基準の範囲内であった。

NSC1006 試験において，ラゼルチニブの市販予定製剤である G004 製剤（80 mg 錠）及び G005 製剤（240 mg 錠）240 mg を単回経口投与したときの G002 製剤（80 mg 錠）に対する相対的バイオアベイラビリティを評価した。その結果，G004 製剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72}$ の GMR（90%CI）はそれぞれ 97.31%（85.30%～111.02%）及び 102.93%（96.71%～109.56%），G005 製剤の C_{max} 及び

$AUC_{0\text{-}72}$ の GMR（90%CI）はそれぞれ 92.23%（80.74%～105.35%）及び 96.87%（90.96%～103.16%）であり，いずれも生物学的同等性基準の範囲内であった。

2.5.2.5 生物学的同等性

【2.7.1.2.3.1】

NSC1009 試験において，ラゼルチニブの市販予定製剤である G004 製剤（80 mg 錠），G005 製剤（240 mg 錠）及び初期の G001 製剤（80 mg 錠）240 mg を単回経口投与したときの，G002 製剤（80 mg 錠）に対する生物学的同等性を評価した。その結果，G004 製剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72}$ の GMR（90%CI）はそれぞれ 103.04%（96.53%～109.98%）及び 101.50%（96.81%～106.43%），G005 製剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72}$ の GMR（90%CI）はそれぞれ 109.89%（102.35%～117.98%）及び 106.89%（100.97%～113.16%）であり，いずれも生物学的同等性基準の範囲内であった。また，G001 製剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72}$ の GMR（90%CI）についても生物学的同等性基準の範囲内であった。

2.5.2.6 食事の影響

【2.7.1.2.4.1】

YH101 試験において，G001 製剤（80 mg 錠）240 mg を食後投与したときの空腹時投与に対する C_{max} 及び AUC_{last} の GMR（90%CI）は生物学的同等性基準の範囲内であり，食事の摂取はラゼルチニブの PK に影響を与えなかった。

食事の影響は，初期の臨床試験にて使用した G001 製剤を用いて評価したが，NSC1009 試験において G001 製剤と市販予定製剤（G004 製剤及び G005 製剤）は生物学的に同等と考えられたことから，食事の摂取は市販予定製剤のバイオアベイラビリティにも意味のある影響を及ぼさないと考えられた。以上より，ラゼルチニブの投与に際して食事の制限は不要と結論づけた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態特性

2.5.3.1.1 アミバンタマブ

アミバンタマブの薬物動態特性は，アミバンタマブの初回申請時の CTD（「ライブリバント点滴静注 350 mg」令和 5 年 11 月 17 日承認申請 CTD 2.7.2）に記載している。

母集団薬物動態解析において，NSC3003 試験の被験者の個体別パラメータに基づくと，総分布容積，線形クリアランス及び消失半減期はそれぞれ 5.04 L，0.262 L/日及び 13.9 日と推定された。また，アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を最初の 4 週間は週 1 回静脈内投与，その後は 2 週間ごとに静脈内投与したとき，定常状態に達するには約 12 週を要すると推定された。これら推定値は，アミバンタマブ初回申請時に構築したモデルにおける推定値と同様であった。

2.5.3.1.2 ラゼルチニブ

【2.7.2.2.1.2(1)】

EGFR 変異陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者にラゼルチニブ 20～320 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したとき，ラゼルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）はおおむね用量に比例して増加した。反復投与後 15 日目までには定常状態に達し，推奨用量である 240 mg/日反復投与後の平均累積比は約 2～3 であった。

2.5.3.2 ラゼルチニブの吸収・分布・代謝・排泄特性

2.5.3.2.1 吸収

【2.7.2.2.1.2(1)】

ラゼルチニブを単回及び反復投与後の定常状態における t_{max} の中央値は同程度であり，投与後約 2～4 時間の範囲であった。

2.5.3.2.2 分布

【2.7.2.2.1.2(1)，2.6.4.4.2.1】

ラゼルチニブは広範に分布し，240 mg 投与したときのみかけの分布容積の平均値は 4264 L であった。また，ラゼルチニブのヒト血漿タンパク結合率は約 99.2%であった。

2.5.3.2.3 代謝

【2.6.4.5.1】

ラゼルチニブは主に GSTM1 を介したグルタチオン抱合により代謝され，CYP3A4 を介した酸化的代謝経路の寄与は比較的小さかった。最も多い代謝物はグルタチオン抱合体の異化代謝物であり，この代謝物は不活性であると考えられた。

2.5.3.2.4　排泄

【2.7.2.2.1.1(1)，2.7.2.2.1.2(1)】

^{14}C-ラゼルチニブを単回経口投与したとき，投与量の 86.2%が糞中に，3.54%が尿中に回収された。また，糞中及び尿中から回収された未変化体の量は，それぞれ投与量の 5%以下及び 0.2%未満であった。

ラゼルチニブ 240 mg 投与したときのみかけのクリアランスの平均値は 44.5 L/h，消失半減期の平均値は 64.7 時間であった。

2.5.3.3　特別な集団

【2.7.2.2.4，2.7.2.3.1.4】

2.5.3.3.1　年齢

2.5.3.3.1.1　アミバンタマブ

母集団薬物動態解析の結果，年齢はクリアランスの共変量として特定されたが，年齢カテゴリー別（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上）のアミバンタマブの推定曝露量に，臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.3.3.1.2　ラゼルチニブ

母集団薬物動態解析の結果，年齢はラゼルチニブの PK に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

2.5.3.3.2　性別

2.5.3.3.2.1　アミバンタマブ

母集団薬物動態解析の結果，クリアランスと中央コンパートメントの分布容積に対する共変量として性別が特定され，女性における曝露量（$AUC_{0\text{-}14days.ss}$ 及び $C_{eoi.ss}$）は男性よりも約 20%～30%高いと推定されたが，共変量効果を考慮した曝露-反応解析において，アミバンタマブの曝露量は PFS に有意な影響を及ぼさなかった。

2.5.3.3.2.2　ラゼルチニブ

母集団薬物動態解析の結果，クリアランス及び末梢コンパートメントの分布容積の共変量として性別が特定されたが，性別はラゼルチニブの推定曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.3.3.3　体重

2.5.3.3.3.1　アミバンタマブ

母集団薬物動態解析の結果，体重に基づく用量［1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）］で投与したときの曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。

なお，母集団薬物動態解析において，60～69 kg 及び 70～79 kg の体重別サブグループにおける曝露量を 60 kg 未満の体重別サブグループと比較すると，それぞれ 13%及び 24%低かったが，体重別のサブグループ（60 kg 未満，60～69 kg，70～79 kg 及び 80 kg 以上）における PFS は同程度であったことから，体重 80 kg をカットオフ値とした投与量設定は適切であると考えられた。

2.5.3.3.3.2 ラゼルチニブ

母集団薬物動態解析の結果，体重はラゼルチニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.3.3.1 肝機能障害

2.5.3.3.1.1 アミバンタマブ

母集団薬物動態解析の結果，NCI の基準（LoRusso 2012）に基づく肝機能障害は，アミバンタマブの曝露量に臨床的に意味のある影響を与えなかった。中等度の肝機能障害を有する被験者のデータは限られているが（1 例），対象の患者において，用量調節が必要であることを示唆するデータは得られていない。なお，重度の肝機能障害を有する被験者のデータは得られていない。

2.5.3.3.1.2 ラゼルチニブ

NSC1007 試験において，正常な肝機能を有する被験者に対する中等度の肝機能障害を有する被験者の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の GMR（90% CI）はそれぞれ 79.58%（60.79%～104.18%），94.66%（75.89%～118.08%）及び 103.35%（82.73%～129.10%）であり，正常な肝機能を有する被験者と比較して，中等度の肝機能障害を有する被験者における曝露量の増加は認められなかった。また，母集団薬物動態解析の結果，NCI の基準に基づく肝機能障害（軽度又は中等度）はラゼルチニブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。なお，重度の肝機能障害を有する被験者のデータは得られていない。

2.5.3.3.2 腎機能障害

2.5.3.3.2.1 アミバンタマブ

母集団薬物動態解析において，軽度，中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者におけるアミバンタマブの PK を評価した。その結果，重度の腎機能障害（eGFR：15～29 mL/min）を有する被験者のデータは限られているものの（1 例），腎機能障害は共変量として特定されず，臨床的に意味のある影響は認められなかった。なお，eGFR が 15 mL/min 未満の被験者のデータは得られていない。

2.5.3.3.2.2 ラゼルチニブ

母集団薬物動態解析において，軽度，中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者におけるラゼルチニブの PK を評価した。その結果，重度の腎機能障害（eGFR：15～29 mL/min）を有する被験者のデータは限られているものの（3 例），腎機能障害は共変量として特定されず，臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。なお，eGFR が 15 mL/min 未満の被験者のデータは得られていない。

2.5.3.3.3 人種/民族

2.5.3.3.3.1 アミバンタマブ

母集団薬物動態解析の結果，アミバンタマブの曝露量に対して，人種又は民族の違いによる臨床的に意味のある影響は認められなかった。

2.5.3.3.3.2　ラゼルチニブ

YH101 試験において，韓国人及び白人被験者にラゼルチニブ 240 mg を単回投与したときの PK を比較した結果，民族の影響は認められなかった。また，YH201 試験において，アジア人及び非アジア人被験者にラゼルチニブ 240 mg を単回又は反復投与したときの PK を比較した結果，アジア人被験者と非アジア人被験者における曝露量は同程度であった。

日本人における薬物動態は，日本人被験者を対象とした NSC1001 試験及び NSC3003 試験で評価し，結果を以下に示す。

- NSC1001 試験において，ラゼルチニブを日本人に推奨用量である 240 mg/日で投与したときの曝露量は外国人と同程度であった。なお，日本人及び外国人ともに 320 mg/日までの用量において DLT は報告されず，MTD は特定されていない。
- NSC3003 試験において，ラゼルチニブ 240 mg/日を投与したときの日本人と外国人又は東アジア人の曝露量は同程度であった。
- 母集団薬物動態解析において，CL に対する共変量として日本人が特定されたが，ラゼルチニブ 240 mg/日投与時における日本人と外国人の曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった。

以上のことから，人種はラゼルチニブを推奨用量である 240 mg/日で投与したときの曝露量に臨床的に意味のある影響を与えないと考えられた。

2.5.3.3.4　GSTM1 遺伝子型

ラゼルチニブは GSTM1 を介したグルタチオン抱合が主要代謝経路であり，母集団薬物動態解析の結果，GSTM1 遺伝子型はクリアランスの共変量として特定され，GSTM1 non-null 被験者の曝露量（$AUC_{0\text{-}24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$）は，GSTM1 null 被験者よりも 34%～44%低かった。しかしながら，ラゼルチニブの推奨用量（240 mg/日）は，GSTM1 non-null 及び GSTM1 null 被験者を考慮して設定されているため，GSTM1 遺伝子型に基づく用量調節不要と考えられた。

なお，NSC3003 試験の母集団薬物動態解析対象集団における GSTM1 non-null 及び GSTM1 null 被験者数はそれぞれ 126 例及び 160 例（未確定：130 例）であり，両遺伝子型の症例数は同程度であった。

2.5.3.4　薬物相互作用

【2.7.2.2.3】

2.5.3.4.1　併用薬がラゼルチニブに及ぼす影響

2.5.3.4.1.1　強い CYP3A4 阻害薬

ラゼルチニブ単独投与時に対して，ラゼルチニブ 160 mg をイトラコナゾールと併用投与したときのラゼルチニブの C_{max}，AUC_{last} 及び $AUC_{0\text{-}120}$ の GMR（90% CI）は，それぞれ 118.70%（108.14%～130.29%），145.59%（138.51%～153.03%）及び 145.55%（138.48%～152.98%）であ

り，ラゼルチニブの曝露量の増加は 50%未満であったことから，ラゼルチニブを強い CYP3A4 阻害薬と併用する際の用量調節は不要と考えられた。

2.5.3.4.1.2　強い CYP3A4 誘導薬

ラゼルチニブ 240 mg をリファンピシンと併用投与したときのラゼルチニブの C_{max}，AUC_{last} 及び $AUC_{0\text{-}120}$ の GMR（90% CI）はそれぞれ 28.16%（23.16%～34.25%），16.24%（13.78%～19.13%）及び 16.52%（14.05%～19.43%）であり，GMR が 50%未満であったことから，ラゼルチニブと強い CYP3A4 誘導薬との併用は避ける必要があると考えられた。なお，PBPK モデル解析の結果，ラゼルチニブを弱い又は中程度の CYP3A4 誘導薬と併用投与したときのラゼルチニブの曝露量に，臨床的に意味のある影響はないことが示唆された。

2.5.3.4.1.3　制酸薬

YH201 試験において，制酸薬がラゼルチニブの PK に及ぼす影響を探索的に評価した結果，制酸薬はラゼルチニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.3.4.1.4　トランスポーターを介した薬物相互作用

In vitro 試験の結果から，臨床的に意味のある濃度において，ラゼルチニブは ASBT，MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，BCRP，BSEP，MRP2 及び MRP4 トランスポーターの基質ではないことが示唆された。また，ラゼルチニブは MDR1（P-gp）の基質となることが示唆されたが，Caco-2 細胞を用いた評価における efflux ratio は 2 未満であったことから，能動輸送の影響は限定的であることが示唆された。

2.5.3.4.2　ラゼルチニブが併用薬に及ぼす影響

2.5.3.4.2.1　代謝酵素基質

In vitro 試験の結果から，ラゼルチニブは CYP3A4 及び UGT1A1 を阻害することが示唆された。ミダゾラム（CYP3A4 基質）をラゼルチニブ 160 mg と併用投与したときのミダゾラムの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の GMR（90% CI）はそれぞれ 139.04%（122.71%～157.55%），146.56%（134.39%～159.83%）及び 144.71%（132.59%～157.94%）であった。ミダゾラムの曝露量に 1.25 倍以上 2 倍未満の上昇が認められたことから，ラゼルチニブは CYP3A4 の弱い阻害薬であると考えられたため，治療域が狭く感受性の高い CYP3A4 基質との併用時は注意が必要である。ラルテグラビル（UGT1A1 基質）をラゼルチニブ 240 mg と併用投与したときのラルテグラビルの曝露量を PBPK 解析により予測した結果，ラゼルチニブ併用によるラルテグラビルの曝露量（AUC）の増加率は 1.08～1.12 倍であり，ラゼルチニブは UGT1A1 基質の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.3.4.2.2　トランスポーター基質

In vitro 試験の結果から，ラゼルチニブは BCRP 及び OCT1 を阻害することが示唆された。ロスバスタチン（BCRP 基質）をラゼルチニブ 160 mg と併用投与したときのロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{last} の GMR（90% CI）はそれぞれ 224.26%（182.25%～275.96%）及び 201.81%（169.54%～240.21%）であった。ラゼルチニブとの併用によりロスバスタチンの曝露量が増加したことから，ラゼルチニブは BCRP の阻害薬であると考えられ，治療域が狭く感受性の高い

BCRP 基質との併用時は注意が必要である。メトホルミン（OCT1 基質）をラゼルチニブ 160 mg と併用投与したときのメトホルミンの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の GMR（90% CI）はそれぞれ 80.89%（71.64%～91.33%），94.34%（83.46%～106.64%）及び 96.58%（85.46%～109.15%）であり，ラゼルチニブは OCT1 の阻害薬ではないと考えられた。

2.5.3.4.3 アミバンタマブの薬物相互作用

アミバンタマブについて，臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

IgG1 抗体であるアミバンタマブの生体内における消失は，内因性 IgG と同様の消失経路を介すると予想されることから，腎排泄及び肝代謝酵素による消失が主要な経路となる可能性は低いと考えられた。また，アミバンタマブは EGFR 及び MET の細胞外ドメインに高い特異性で結合する抗体であることからも，薬物代謝酵素の活性に影響を与えないと考えられた。

2.5.3.4.4 ラゼルチニブ及びアミバンタマブの併用投与による影響

【2.7.2.2.4】

母集団薬物動態解析の結果，ラゼルチニブ及びアミバンタマブを併用投与したときの曝露量は，個々の薬剤を単独投与したときの曝露量と同程度であり，併用投与による影響はないことが示唆された。

2.5.3.5 曝露-反応関係

2.5.3.5.1 有効性

【2.7.2.2.6.2(2)1)】

2.5.3.5.1.1 アミバンタマブ

NSC3003 試験のデータを用いて実施した曝露-反応解析の結果，アミバンタマブの曝露量と PFS との間に明らかな曝露-反応関係は認められず，アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）の用量で得られる曝露量により，NSCLC 患者において十分な有効性が得られると考えられた。なお，PFS に影響する交絡因子の影響を考慮した多変量 Cox 比例ハザード回帰分析においても，アミバンタマブの曝露量と PFS との間に関連性は認められなかった。さらに，異なる体重サブグループ間における PFS は同程度であった。

2.5.3.5.1.2 ラゼルチニブ

NSC3003 試験のデータを用いて実施した曝露-反応解析の結果，ラゼルチニブの曝露量と PFS との間に明らかな曝露-反応関係は認められず，ラゼルチニブ 240 mg/日の用量で得られる曝露量により，NSCLC 患者において十分な有効性が得られると考えられた。なお，PFS に影響する交絡因子の影響を考慮した多変量 Cox 比例ハザード回帰分析においても，ラゼルチニブの曝露量と PFS との間に関連性は認められなかった。さらに，アミバンタマブ及びラゼルチニブの曝露量又は GSTM1 遺伝子型で層別化し，PFS との関係を Kaplan-Meier プロットにより評価した結果，アミバンタマブ及びラゼルチニブの曝露量又は GSTM1 遺伝子型と PFS との間に関連性は認められなかった。

2.5.3.5.2　安全性

【2.7.2.2.6.2(2)2)】

2.5.3.5.2.1　有害事象

(1) アミバンタマブ

IRR（全グレード及びグレード 3 以上），発疹（全グレード及びグレード 3 以上），静脈血栓塞栓症（全グレード及びグレード 3 以上），肺臓炎/間質性肺疾患，低アルブミン血症，下痢及び錯感覚を含む安全性評価項目の発現割合と曝露量との間に明らかな曝露-反応関係は認められなかった。

爪囲炎及び口内炎は，曝露量の増加に伴い発現割合がわずかに増加する傾向を示したが，これらの傾向は EGFR 阻害の作用機序に関連している可能性が考えられた。

(2) ラゼルチニブ

NSC3003 試験のデータを用いて実施した曝露-反応解析の結果，ラゼルチニブの曝露量と安全性評価項目である発疹（全グレード及びグレード 3 以上），肺臓炎/間質性肺疾患，爪囲炎，低アルブミン血症及び下痢等の有害事象の発現割合との間に曝露-反応関係は認められなかった。ラゼルチニブの曝露量（$C_{avg.1stcycle}$）の第 1 四分位群における静脈血栓塞栓症（全グレード）の発現割合は低かったが，第 2～第 4 四分位群では明らかな曝露- 反応関係は認められなかった。また，$C_{max.max}$ に基づいた解析では，明らかな曝露-反応関係は認められなかった。なお，曝露量の増加に伴い，グレード 3 以上の静脈血栓塞栓症の発現割合が上昇する傾向は認められなかった。錯感覚の発現割合について，曝露量（$C_{avg.1stcycle}$）増加に伴い発現割合が増加する傾向が認められた。口内炎の発現割合について，曝露量（$C_{max.max}$）増加に伴い発現割合がわずかに増加する傾向が認められた。

2.5.3.5.2.2　心血管系安全性

(1) アミバンタマブ

アミバンタマブ単独及びラゼルチニブ併用投与時に臨床的に意味のある QTc 値の異常値が認められていないこと，アミバンタマブが QTc に影響を及ぼす生物学的機序が想定されないことから，アミバンタマブは臨床的に意味のある QT 延長を引き起こさないと考えられた。

(2) ラゼルチニブ

【2.7.2.2.6.1】

YH201 試験でラゼルチニブを 20～320 mg の用量範囲で投与後の 243 例から得られたデータを用いて曝露-反応解析を実施した。推奨用量（240 mg/日）又は高用量（320 mg/日）投与後の定常状態におけるラゼルチニブの $C_{max.ss}$（幾何平均値）における平均 ΔQTc は，それぞれ 3.54 msec（90% CI：1.24～5.83 msec）及び 4.35 msec（90% CI：1.47～7.23 msec）と予測され，90% CI の上限は 10 msec 未満であった。したがって，心再分極に対するラゼルチニブの影響は臨床的に問題とならないと考えられた。

2.5.3.6　免疫原性

【2.7.2.2.7】

2.5.3.6.1　アミバンタマブ

これまでに実施した試験及び実施中の試験においてアミバンタマブ投与を受けた被験者のうち，免疫原性評価が可能であった 1862 例について抗アミバンタマブ抗体発現が陽性であった被験者は全体の 0.2%（1862 例中 4 例）であった。また，有効性又は IRR を含む安全性事象に対する免疫原性の明らかな影響は認められていない。したがって，免疫原性は重大な懸念とはならないと考えられた。

2.5.3.7　用法・用量の設定根拠

【2.7.2.3.6.2】

アミバンタマブの単剤療法としての推奨用量は、EDI1001 試験で得られた PK，PD，安全性及び有効性のデータ全体に基づいて決定された。

ラゼルチニブの単剤療法としての推奨用量は，YH201 試験で得られた PK，安全性及び有効性データの総合的な評価に基づいて決定した。ラゼルチニブは 320 mg/日までの経口投与で良好な忍容性を示し，20 mg/日から 320 mg/日への用量漸増中に DLT は報告されず，MTD は特定されなかった。また，非臨床モデルに基づく評価において，最大の目標阻害活性を達成し，曝露-反応解析から PFS に対する最大効果を示すために必要と考えられる定常状態における C_{trough} をカバーする 240 mg/日を推奨用量として選択した。また，NSC1001 試験の結果から日本人においても RP2D として 240 mg/日を選択した。

アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用療法における忍容性及び有効性は，EDI1001 試験において評価した後，NSC1001 試験においても評価した。アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与を受けた NSCLC 患者の安全性及び有効性データから，アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）とラゼルチニブ 240 mg/日の併用投与において忍容性及び有効性が認められ，併用療法の安全性プロファイルは，個々の薬剤を単独投与したときの安全性プロファイルからおおむね想定されるものであることが示された。また，この併用療法の用量において DLT は認められなかった。したがって，PK，安全性及び有効性データに基づき，NSC3003 試験におけるアミバンタマブとラゼルチニブの併用療法の推奨用量として，アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を最初の 4 週間は週 1 回（初回投与は Day 1 と Day 2 に分割投与），その後は 2 週ごとに投与し，ラゼルチニブ 240 mg/日との併用投与を選択した。

NSC3003 試験において，アミバンタマブ又はラゼルチニブを選択した推奨用量で投与したときの曝露-反応解析の結果，アミバンタマブ又はラゼルチニブの曝露量と PFS との間に明らかな曝露-反応関係は認められなかった。また，アミバンタマブ又はラゼルチニブの曝露量と安全性評価項目である大部分の有害事象の発現割合との間に明らかな曝露-反応関係は認められなかった。アミバンタマブの曝露量の増加に伴い爪囲炎及び口内炎の発現割合が増加する傾向については，EGFR 阻害に起因する可能性が考えられた。ラゼルチニブの曝露量の第 1 四分位群における静脈血栓塞栓症の発現割合が低い傾向を示したものの，明らかな曝露依存性の傾向は認められず，錯感覚及び口内炎の発現割合が増加する傾向については，TKI に関連する既知の作用に起因

する可能性が考えられた。安全性の曝露-反応解析から，全体としては良好かつ管理可能な安全性プロファイルが示され，アミバンタマブ又はラゼルチニブの曝露量増加による有害事象発現割合の増加は軽微であった。

NSC3003 試験のアミバンタマブ及びラゼルチニブ併用投与群では，オシメルチニブ投与群と比較して，主要評価項目である PFS が有意に延長することが示され，安全性プロファイルは個々の薬剤を単独投与したときの安全性プロファイルからおおむね想定されるものであり，対象患者集団での忍容性も示されたことから，アミバンタマブ及びラゼルチニブ併用投与のベネフィットはリスクを上回ることが示された。曝露-反応解析の結果からも，NSCLC 患者の一次治療として，アミバンタマブの推奨用量である 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を，最初の 4 週間は週 1 回（初回投与は Day 1 と Day 2 に分割投与），その後は 2 週間ごとに投与し、ラゼルチニブ 240 mg/日にて併用投与することが適切であると考えられた。

NSC3003 試験において全体集団と日本人集団で有効性に大きな差が見られなかったこと（2.7.3.3.3.1），日本人集団で安全性に懸念は認められなかったこと（2.5.5.7），日本人と外国人の薬物動態に明確な民族差は認められなかったこと（2.7.2.3.1.4）から，設定した臨床推奨用量は日本人においても適切と考えられた。

参考文献

LoRusso PM, Venkatakrishnan K, Ramanathan RK, et al. Pharmacokinetics and safety of bortezomib in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: Phase 1 NCI Organ Dysfunction Working Group Study NCI-6432. Clin Cancer Res. 2012;18(10):2954-2963.

2.5.4　有効性の概括評価

「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」患者に対するアミバンタマブとラゼルチニブの併用療法の有効性は，主に国際共同第 3 相試験（NSC3003 試験）の結果に基づき評価した。

有効性評価に用いた以下に示すその他の試験の結果は 2.5.4.2 項に記載した。

- 国際共同第 1 相試験（EDI1001 試験）のアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与コホート
- ラゼルチニブの単剤療法の有効性を評価した海外第 3 相試験（YH301 試験）
- 海外第 1/2 相試験（YH201 試験）の Part C の 1 次治療コホート

2.5.4.1　NSC3003 試験

2.5.4.1.1　試験デザイン

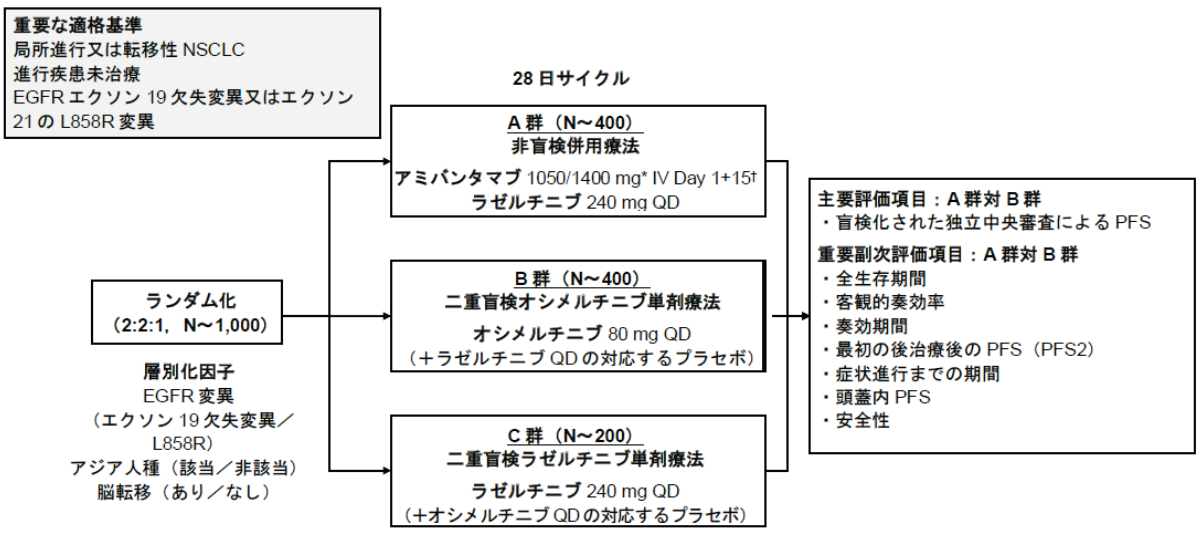
【2.7.3.1.1.1】

NSC3003 試験は，EGFR 変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，1 次治療としてのアミバンタマブ及びラゼルチニブ併用投与と標準治療であるオシメルチニブ単剤投与の有効性及び安全性を比較する，ランダム化，国際共同，第 3 相試験である。さらに，アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与で認められた有効性をラゼルチニブ単独投与と比較することで，併用療法での有効性におけるアミバンタマブの寄与を評価した。

主要目的は，BICR 判定による PFS に関して，アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与の有効性をオシメルチニブと比較評価することであり，EGFR 遺伝子変異型（Exon 19del vs Exon 21 L858R），人種（アジア人 vs 非アジア人）及び脳転移の既往の有無別に層別化した log-rank 検定を用いて解析した。アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用療法とラゼルチニブ単独投与の比較では仮説検定は実施しなかった。

NSC3003 試験のデザインを図 2.5.4-1 に示す。

図 2.5.4-1 NSC3003 試験デザイン



EGFR：上皮成長因子受容体，IV：静脈内，NSCLC：非小細胞肺癌，PFS：無増悪生存期間，QD：1 日 1 回
* 体重に基づく投与：<80 kg / ≥80 kg
† Cycle 1: Day 1/2（分割投与），8，15，22，Cycle 2+：Day 1，15

2.5.4.1.2　統計学的手法

1）有効性解析対象集団

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

2）解析方法

主要評価項目の PFS の主要解析は，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与群（Ami/Laz 群）とオシメルチニブ群（Osi 群）を合わせて約 450 件の PFS イベントが発生した後に実施し，両側 α=0.05 を用いて検定した。EGFR の変異型（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異），人種（アジア人又は非アジア人）及び脳転移の既往（有又は無）を層別因子とした層別 log-rank 検定を用いて，Ami/Laz 群の治療効果を Osi 群と比較した。また，log-rank 検定と同じ層別因子を用いた層別 Cox モデルにより，PFS に関する HR を 95% CI とともに算出した。

なお，Ami/Laz 群と Osi 群を合わせて約 280 件の PFS イベントが BICR により認められた時点で，PFS の中間解析を 1 回実施した。中間解析のカットオフ時点で，321 件の PFS イベントが認められた。中間解析の結果，IDMC は，PFS は Ami/Laz 群で良好であり［HR=0.75（95% CI: 0.60, 0.93），p=0.0097（O’Brien-Fleming 型の中止境界に基づいた両側有意水準の基準 0.0159 を下回る）］，有効性の中止基準を満たしたことを通知した。中間解析のカットオフ時点で，観察期間の中央値は 15.1 カ月と短かった。したがって，ベネフィット・リスクプロファイルをより適切に把握するため，治験を継続し治験実施計画書に規定された次の PFS 解析（Ami/Laz 群と Osi 群を合わせて約 450 件の PFS イベントに基づく最終 PFS 解析）まで盲検性を維持することを決定し，治験担当者及び治験担当医師に対して盲検性を維持したまま，計画通りに試験を継続した。中間解析で有効性境界を超えた後に治験を最終解析まで継続した場合，最終的な p 値が名目レベル（両側 0.05）よりも小さい場合には，中間解析で有意水準 α を損なうことなく，主要評価項目（PFS）の統計的有意性を確立することができる（Hampson 2013）。

主要評価項目と主要な副次評価項目に階層的検定法を用いた。PFS の統計学的有意性が示された場合にのみ，主要な副次評価項目である OS の中間解析を実施し，両側 α=0.05 を用いて検定した。OS の中間解析で統計学的有意性が示されなかった場合，Ami/Laz 群及び Osi 群を合わせて約 390 件の死亡が発生した時点（最初の被験者の登録から約 60 ヵ月後）に，OS の最終解析のための追跡調査をすることとした。

OS，PFS2，TTSP，頭蓋内疾患進行までの期間，投与中止までの期間及び後治療開始までの期間は PFS と同様の方法で解析した。頭蓋内 PFS は，PFS の解析方法の層別因子から脳転移の既往（有又は無）を除いた同様の方法で解析した。

ORR は，EGFR の変異型（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異），人種（アジア人又は非アジア人）及び脳転移の既往（有又は無）を層別因子とした層別ロジスティック回帰モデルを

用いて，オッズ比とその 95% CI を示した。標的病変の径和のベースラインからの最大変化率は waterfall plot を用いて示した。頭蓋内 ORR は，ORR の解析方法の層別因子から脳転移の既往（有又は無）を除いた同様の方法で解析した。

DOR は，奏効例について，Kaplan-Meier 法で推定し中央値及び 95% CI を示した。頭蓋内 DOR も同様の方法で解析した。

PFS は部分集団別（年齢，性別，人種，体重，EGFR の変異型，ECOG PS，喫煙歴の有無，脳転移の既往の有無）の解析を実施した。

PFS 及び OS に関して Ami/Laz 群とラゼルチニブ群（Laz 群）を比較することにより，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用療法でのアミバンタマブの寄与を評価した。本比較では仮説検定は実施しなかった。

日本人集団では，非層別解析を実施した。

2.5.4.1.3　試験対象集団及び曝露状況

【2.7.3.3.1】

1074 例の被験者が Ami/Laz 群 429 例，Osi 群 429 例，Laz 群 216 例にランダム化された（FAS）。このうち 12 例（Ami/Laz 群 8 例，Osi 群 1 例，Laz 群 3 例）はランダム化後に治験薬を投与されなかった。2023 年 8 月 11 日のカットオフ時点で試験を継続中の被験者の割合は，Ami/Laz 群 73.0%（313 例），Osi 群 69.2%（297 例），Laz 群 69.0%（149 例）であった。

治験薬を 1 回以上投与された被験者（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例，Laz 群 213 例，安全性解析対象集団）のうち，カットオフ時点でいずれかの治験薬投与継続中の被験者の割合は，Ami/Laz 群 54.6%（230 例），Osi 群 49.8%（213 例），Laz 群 49.8%（106 例）であった。Ami/Laz 群のうち，アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与を継続中の被験者は 42.8%（180 例）であった。全ての治験薬の投与を中止した被験者の割合は Ami/Laz 群 45.4%（191 例），Osi 群 50.2%（215 例），Laz 群 50.2%（107 例）で，投与を中止した主な理由（Ami/Laz 群は最後の治験薬中止理由）は，疾患進行［Ami/Laz 群 20.4%（86 例），Osi 群 36.0%（154 例），Laz 群 33.8%（72 例）］，有害事象［Ami/Laz 群 20.4%（86 例），Osi 群 11.7%（50 例），Laz 群 13.6%（29 例）］であった。

人口統計学的特性は 3 つの投与群で大きな違いはなかった。FAS の年齢の中央値（範囲）は 63.0（25～88）歳，65 歳以上の被験者の割合は 45.0%（483 例）で，性別は女性が 61.6%（662 例）であった。人種別では，アジア人が最も多く，次いで白人であった［アジア人 58.6%（629 例），白人 38.0%（408 例）］。体重の中央値（範囲）は 62.1（32～118）kg で，80 kg 未満の被験者の割合は 87.6%（941 例）であった。ECOG PS 別では，0 の被験者が 34.1%（366 例），1 の被験者が 65.9%（708 例）で，喫煙歴なしの被験者の割合は 68.6%（737 例）であった。

疾患特性は 3 つの投与群で大きな違いはなかった。EGFR 変異型の割合は，Exon 19 欠失変異が 60.1%（646 例），Exon 21 L858R 変異が 39.9%（429 例）であった。ほとんどの被験者がスクリーニング時点の Stage が IVB 又は IVA で［IVB：67.8%（728 例），IVA：29.4%（316 例）］，初回診断時の NSCLC の組織型は腺癌（97.2%，1044 例）であった。脳転移の既往を有する被験

者の割合は 40.6%（436 例）であった。転移性 NSCLC の診断からランダム化までの期間の中央値（範囲）は 1.248（0.13～24.08）カ月であった。

全投与期間の中央値（範囲）は Ami/Laz 群 18.50（0.2～31.4）カ月［アミバンタマブ 15.24（0.0～31.3）カ月，ラゼルチニブ 18.50（0.2～31.4）カ月］，Osi 群 18.00（0.2～32.7）カ月，Laz 群 17.05（0.4～32.1）カ月であった。治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は，Ami/Laz 群のアミバンタマブ 100.00（2.0～100.0）%，ラゼルチニブ 96.00（32.7～100.8）%，Osi 群 99.87（66.7～100.3）%，Laz 群 99.79（74.5～100.8）%であった。

観察期間の中央値（範囲）は全体で 22.01（0.0～32.7）カ月で，投与群別では Ami/Laz 群 22.21（0.0～32.3）カ月，Osi 群 21.98［0.3+（+は打ち切り例）～32.7］カ月，Laz 群 21.88（0.0～32.1）カ月であった。

2.5.4.1.4　有効性の概要

【2.7.3.3.2】

NSC3003 試験は主要目的を達成し，BICR 判定による PFS 中央値は Osi 群と比較して Ami/Laz 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し，疾患進行又は死亡のリスクが 30%低下した［層別 HR=0.70（95%CI: 0.58, 0.85），層別 log-rank 検定，p=0.0002］。観察期間の中央値は 22.01 カ月であり，PFS の中央値は Ami/Laz 群で 23.72 カ月，Osi 群で 16.59 カ月であった。事前に規定した臨床的に重要なほぼ全ての部分集団でも，PFS は Osi 群と比較して Ami/Laz 群でおおむね一貫して良好であり，主要解析の結果の全体的な臨床的ベネフィットの頑健性が確認された。

OS でも，Ami/Laz 群で Osi 群と比較して改善傾向［HR= 0.80; 95% CI: (0.61, 1.05), p=0.1099］が示され，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の有効性は支持された。確定した奏効例の DOR の中央値（Ami/Laz 群 25.76 カ月 vs Osi 群 16.76 カ月），PFS2［HR=0.75, 95% CI: (0.58, 0.98)］及び症状進行までの期間［HR=0.72, 95% CI: (0.57, 0.91)］の結果も，PFS 及び OS と一貫していた。

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与でのアミバンタマブの寄与は，Ami/Laz 群と Laz 群の比較において，PFS の改善［HR=0.72（95% CI: 0.57, 0.90)］，DOR の延長（Ami/Laz 群 25.76 カ月 vs Laz 群 16.56 カ月），後治療までの期間の延長［HR=0.78（95% CI: 0.61,1.00)］を通じて示された。

NSC3003 試験の全体集団と日本人集団の有効性の概要を表 2.5.4-1 に，各有効性の評価項目の結果を 2.5.4.1.5 項以降に示す。

表 2.5.4-1 有効性の概要

	全体集団			日本人集団		
	Ami/Laz 群 (N=429)	Osi 群 (N=429)	Laz 群 (N=216)	Ami/Laz 群 (N=29)	Osi 群 (N=32)	Laz 群 (N=17)
Progression-free survival (PFS) by BICR						
Number of events	192 (44.8%)	252 (58.7%)	121 (56.0%)	9 (31.0%)	16 (50.0%)	4 (23.5%)
Median, months (95% CI)	23.72 (19.12, 27.66)	16.59 (14.78, 18.46)	18.46 (14.75, 20.11)	NE (20.99, NE)	18.50 (15.77, NE)	NE (22.90, NE)
HR (95% CI); p-value[a]		0.70 (0.58, 0.85); 0.0002	0.72 (0.57, 0.90)		0.55 (0.24, 1.25)	1.30 (0.40, 4.22)

Overall survival (OS)						
Number of events	97 (22.6%)	117 (27.3%)	56 (25.9%)	4 (13.8%)	6 (18.8%)	0
Median, months (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (24.64, NE)	NE (NE, NE)
HR (95% CI); p-value[a]		0.80 (0.61, 1.05); 0.1099	0.82 (0.59, 1.14)		0.75 (0.21, 2.67)	NE (0.00, NE)
Objective response rate (ORR) by BICR[b]						
ORR (95% CI)	86.2% (82.6, 89.4)	84.5% (80.7, 87.9)	82.7% (77.0, 87.5)	86.2% (68.3, 96.1)	84.4% (67.2, 94.7)	76.5%(50.1, 93.2)
Complete response	6.9%	3.6%	4.2%	6.9%	3.1%	0
Partial response	79.3%	80.9%	78.5%	79.3%	81.3%	76.5%
OR (95% CI)		1.15 (0.78, 1.70)	1.31 (0.83, 2.06)		1.16 (0.28, 4.80)	1.92 (0.41, 8.97)
Duration of response (DOR) by BICR for confirmed responders[c]						
Median, months (95% CI)	25.76 (20.14, NE)	16.76 (14.75, 18.53)	16.56 (14.75, 20.21)	NE (19.15, NE)	18.43 (14.59, NE)	NE (9.23, NE)
PFS after first subsequent therapy (PFS2)						
Number of events (%)	101 (23.5%)	130 (30.3%)	58 (26.9%)	5 (17.2%)	8 (25.0%)	1 (5.9%)
Median, months (95% CI)	30.42 (30.42, NE)	NE (29.31, NE)	28.94 (28.94, NE)	NE (NE, NE)	NE (20.50, NE)	NE (22.64, NE)
HR (95% CI)		0.75 (0.58, 0.98)	0.81 (0.59, 1.12)		0.67 (0.22, 2.05)	2.78 (0.32, 23.78)
Time to symptomatic progression (TTSP)						
Number of events	125 (29.1%)	167 (38.9%)	70 (32.4%)	9 (31.0%)	9 (28.1%)	0
Median, months (95% CI)	NE (NE, NE)	29.31 (25.33, NE)	NE (NE, NE)	NE (21.22, NE)	NE (24.64, NE)	NE (NE, NE)
HR (95% CI)		0.72 (0.57, 0.91)	0.86 (0.64, 1.15)		1.14 (0.45, 2.88)	NE (0.00, NE)
Time to subsequent therapy (TTST)						
Number of events (%)	166 (38.7%)	197 (45.9%)	99 (45.8%)	7 (24.1%)	13 (40.6%)	5 (29.4%)
Median, months (95% CI)	NE (26.78, NE)	24.08 (22.01, 28.98)	24.02 (19.45, NE)	NE (NE, NE)	25.59 (16.66, NE)	NE (12.25, NE)
HR (95% CI)		0.82 (0.66, 1.00)	0.78 (0.61, 1.00)		0.56 (0.22, 1.41)	0.80 (0.25, 2.52)
Intracranial PFS by BICR[d]						
Number of events (%)	75 (42.1%)	75 (43.6%)	37 (43.0%)	3 (23.1%)	6 (46.2%)	1 (20.0%)
Median, months (95% CI)	NE (18.43, NE)	21.09 (18.40, NE)	20.30 (16.59, NE)	NE (10.87, NE)	24.64 (7.29, NE)	NE (11.07, NE)
HR (95% CI)		0.96 (0.70, 1.33);	0.94 (0.63, 1.40)		0.48 (0.12, 1.95)	1.39 (0.14, 13.38)
Intracranial ORR by BICR						
ORR (95% CI)	76.7% (69.8%, 82.6%)	76.5% (69.7%, 82.4%)	74.2% (64.1%, 82.7%)	50.0% (21.1%, 78.9%)	87.5% (61.7%, 98.4%)	60.0% (14.7%, 94.7%)
Odds ratio (95% CI)		1.00 (0.61, 1.63)	1.14 (0.64, 2.05)		0.14 (0.02, 0.92)	0.67 (0.08, 5.54)
Intracranial DOR by BICR						
Median, months (95% CI)	NE (20.24, NE)	NE (NE, NE)	20.27 (17.81, NE)	NE (1.64, NE)	NE (3.71, NE)	NE (NE, NE)

CI=信頼区間，HR=ハザード比，NE=推定不能，OR=オッズ比

a Hypoethesis testing for primary or key secondary endpoints.

b Based on subjects with measurable disease at baseline by BICR.

c Based on subjects with confirmed complete response or partial response by BICR.

d Based on subgroup of subjects with history of brain metastatis reported on eCRF page by Investigator.

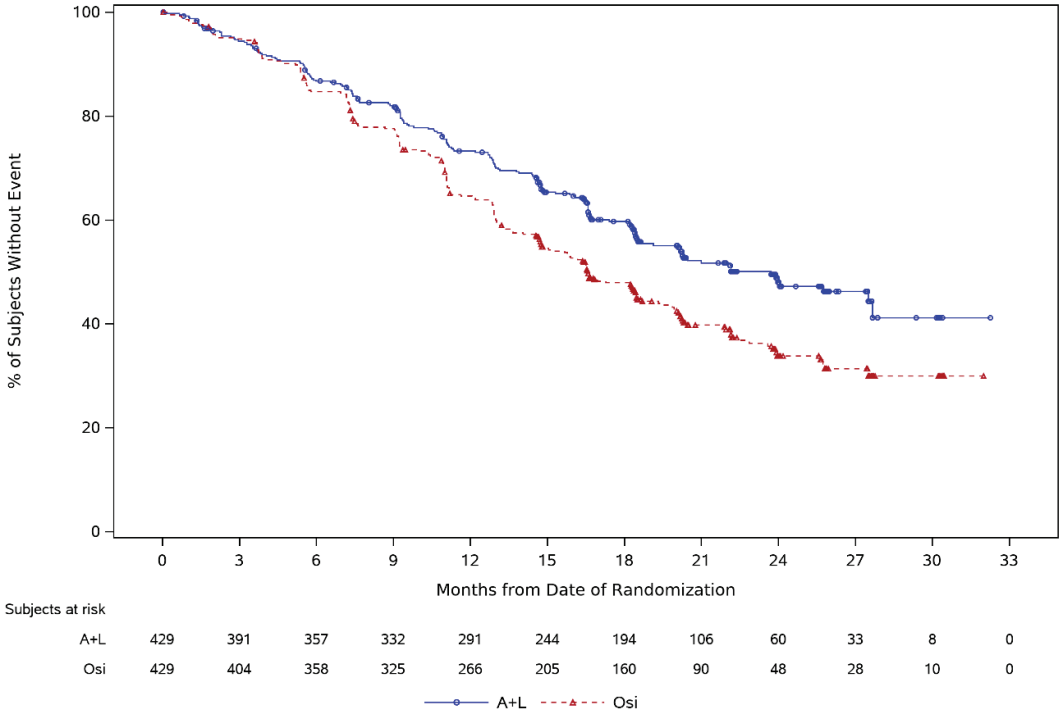
2.5.4.1.5　主要評価項目（PFS）

2.5.4.1.5.1　アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用とオシメルチニブの比較

観察期間の中央値は 22.01 カ月であり，Ami/Laz 群の 192 例（44.8%）及び Osi 群の 252 例（58.7%）の PFS イベントが BICR により確認された（表 2.5.4-1）。BICR 判定による PFS 中央値は，Osi 群と比較して Ami/Laz 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し，疾患進行又は死亡のリスクが 30%低下した［層別 HR=0.70（95%CI: 0.58, 0.85），層別 log-rank 検定，p=0.0002］。PFS の中央値は Ami/Laz 群で 23.72 カ月，Osi 群で 16.59 カ月であった。BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（図 2.5.4-2）は，ランダム化の約 6 カ月後から明瞭で持続的な分離を示した。

図 2.5.4-2 PFS の Kaplan-Meier 曲線：Ami/Laz 群 vs Osi 群
（NSC3003 試験，全体集団，FAS）

Ami/Laz 群 vs Osi 群



Key: A + L = Amivantamab + Lazertinib; Osi = Osimertinib

[gefpfs01airc.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/gefpfs01airc.sas] 25SEP2023, 18:49

2.5.4.1.5.2　アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用とラゼルチニブの比較

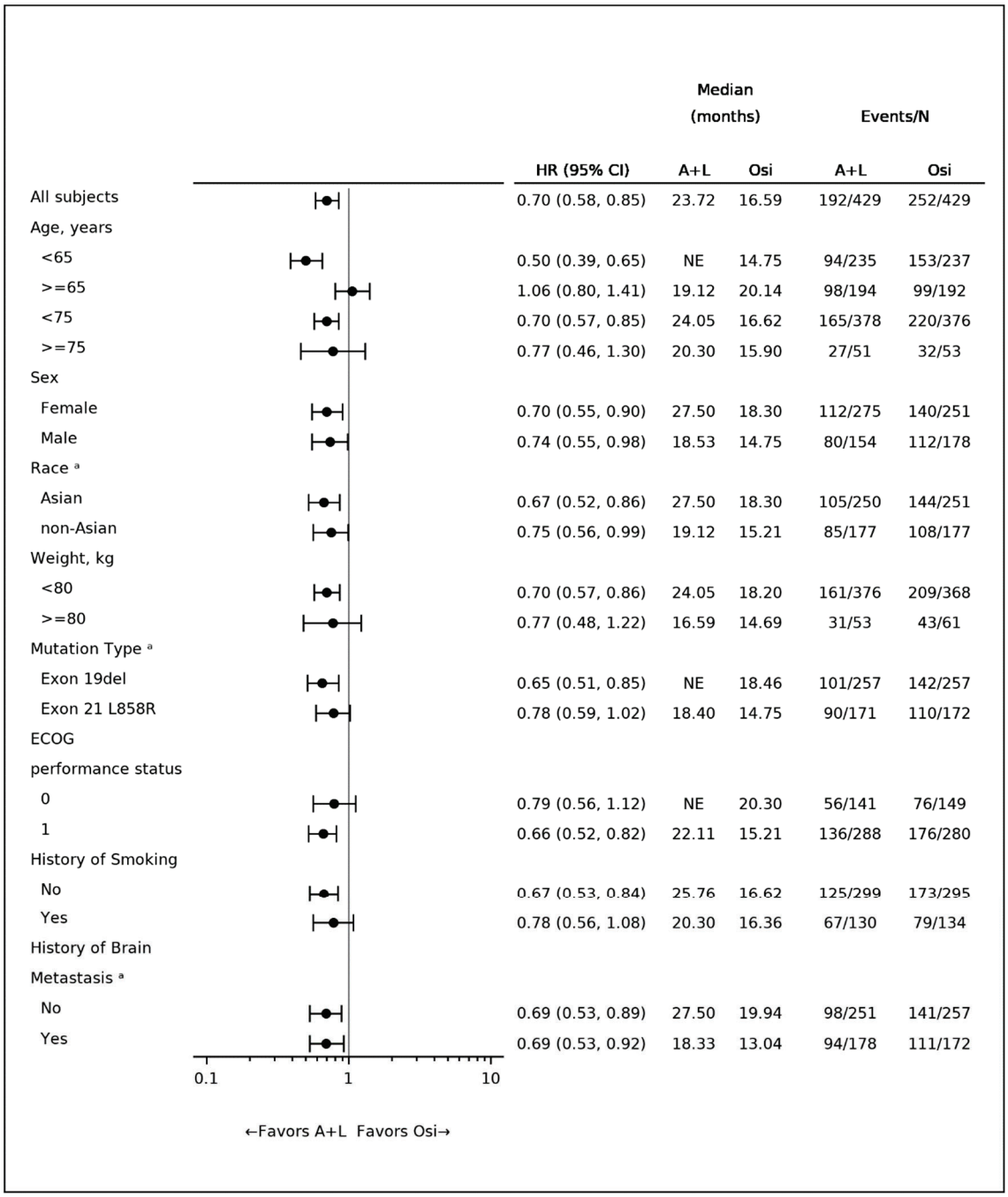
観察期間の中央値は 22.01 カ月であり，Ami/Laz 群の 192 例（44.8%）及び Laz 群の 121 例（56.0%）の PFS イベントが BICR により確認された（表 2.5.4-1）。BICR 判定による PFS 中央値は，Laz 群と比較して Ami/Laz 群で一定の改善を示し，疾患進行又は死亡のリスクが 28%低下した［HR=0.72（95% CI：0.57, 0.90）］。PFS の中央値は Ami/Laz 群で 23.72 カ月，Laz 群で 18.46 カ月であった。BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（M2.7.3_図 2.7.3-5）は，ランダム化の約 6 カ月後以降，明瞭で持続的な分離を示した。このことから，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与でのアミバンタマブの寄与が示された。

2.5.4.1.5.3　部分集団解析，感度分析及び補足的解析

(1) 部分集団解析

BICR 判定による PFS は，Ami/Laz 群で Osi 群と比較して，事前に規定した臨床的に重要なほぼ全ての部分集団で治療効果が認められた（図 2.5.4-3）。65 歳以上の部分集団を除き，全てのハザード比が 0.8 未満であり Ami/Laz 群のおおむね一貫した治療効果（疾患進行又は死亡のリスク低下）が示された。65 歳以上の部分集団で点推定値が 1 を上回ったものの， 65 歳未満及び 75 歳以上の部分集団では PFS の改善を示しており，年齢がアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与によるベネフィットを妨げるものではないと考えられる。

図 2.5.4-3 PFS（Ami/Laz 群 vs Osi 群）の部分集団解析
（NSC3003 試験，全体集団，FAS）



Key: A + L = Amivantamab + Lazertinib; Osi = Osimertinib; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; NE = not estimable

[a] Based on investigator reported data recorded on eCRF page.

Note: Hazard ratio for the analysis of all subjects is from a proportional hazards model stratified by mutation type (Exon 19del or Exon 21 L858R), race (Asian or Non-Asian), and history of brain metastasis (present or absent).

Note: Hazard ratio for the analysis of subgroups is from an unstratified proportional hazards model.

[gefpfs03airc.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/gefpfs03airc.sas] 25SEP2023, 18:48

(2) 感度分析

非層別解析による PFS は，層別解析の結果と同様に，Ami/Laz 群で Osi 群と比較して延長が認められた［PFS の中央値：Ami/Laz 群 23.72 カ月，Osi 群 16.59 カ月，非層別 HR=0.71（95% CI: 0.59, 0.85）］。また，Ami/Laz 群で Laz 群と比較しても延長が認められた［PFS の中央値：Ami/Laz 群 23.72 カ月，Laz 群 18.46 カ月，非層別 HR=0.72（95% CI: 0.58, 0.91）］。

治験担当医師判定による PFS は，BICR 判定と同様に，Ami/Laz 群で Osi 群と比較して延長が認められた［PFS の中央値：Ami/Laz 群 23.92 カ月，Osi 群 19.94 カ月，HR=0.79（95% CI: 0.65, 0.95）］。また，Ami/Laz 群で Laz 群と比較しても延長が認められた［PFS の中央値：Ami/Laz 群 23.92 カ月，Laz 群 19.91 カ月，HR=0.77（95% CI: 0.61, 0.97）］。

(3) 補足的解析（頭蓋外 PFS）

NSC3003 試験では脳転移を有する被験者の割合が高いことを考慮して，脳 MRI の定期的な実施を規定していた。この方法では EGFR 変異陽性 NSCLC を対象とした他の試験での報告や通常の臨床診療で確認されるよりも早期に脳転移が特定される可能性があり，PFS の中央値が短くなる可能性がある（Reungwetwattana 2018）。定期的な脳 MRI を実施しなかった場合に予想される PFS の特徴を明らかにするために，補足的解析（頭蓋外 PFS）を実施した。この解析では，CNS で最初の疾患進行が認められた被験者を打ち切りとし，脳 MRI の定期的な実施をしていない過去のデータとの比較を可能とした。本補足的解析の結果，頭蓋外 PFS は，主要解析と同様 Osi 群に対する Ami/Laz 群の治療ベネフィットが示された［中央値：27.50 カ月 vs 18.37 カ月，HR=0.68（95% CI: 0.55, 0.83）］（M5.3.5.1.1_NSC3003_5.1.3.4）。

2.5.4.1.6　主要な副次評価項目

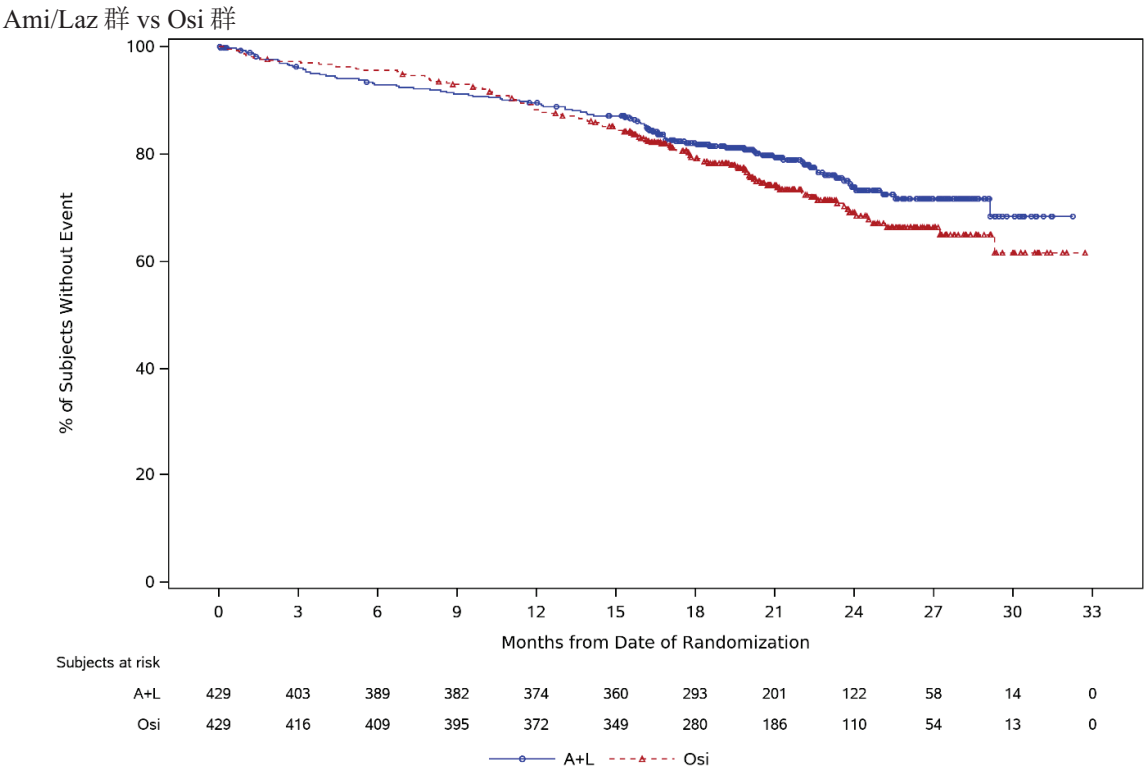
2.5.4.1.6.1　アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与とオシメルチニブの比較

(1) 全生存期間（OS）

OS の中央値は Ami/Laz 群，Osi 群いずれも未到達（95% CI：NE，NE）であった。Ami/Laz 群の死亡リスクは Osi 群と比較して改善傾向が示された［HR=0.80（95% CI: 0.61, 1.05），p=0.1099］（表 2.5.4-1）。12 カ月，18 カ月及び 24 カ月生存率はそれぞれ Ami/Laz 群で 90%，82%及び 74%，Osi 群で 88%，79%及び 69%であった。

OS の Kaplan-Meier 曲線（Ami/Laz 群 vs Osi 群）を図 2.5.4-4 に示す。試験の早期に，各群の OS イベントの発現数にわずかな不均衡がみられたが，その後は一貫して Ami/Laz 群で OS が改善する傾向が示された。

図 2.5.4-4 OS の Kaplan-Meier 曲線：Ami/Laz 群 vs Osi 群
（NSC3003 試験，全体集団，FAS）



Key: A + L = Amivantamab + Lazertinib; Osi = Osimertinib

[gefos01a.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/gefos01a.sas] 25SEP2023, 18:48

ランダム化後 6 カ月までの期間では，Osi 群に有利な死亡の不均衡が認められたが，両群で認められた死亡に至った有害事象は，本試験の対象集団で一般的に認められる事象であり，急速な疾患進行により発現する事象と一致するものであった。ランダム化後，6 カ月以降の全ての期間で，以下の通り死亡率は一貫して Osi 群で高かった。

- 0～3 カ月の死亡：Ami/Laz 群 17 例，Osi 群 12 例，HR=1.44
- 3～6 カ月の死亡：Ami/Laz 群 13 例，Osi 群 7 例，HR=1.93
- 6～9 カ月の死亡：Ami/Laz 群 7 例，Osi 群 11 例，HR=0.66
- 9～12 カ月の死亡：Ami/Laz 群 7 例，Osi 群 20 例，HR=0.36
- 12～24 カ月の死亡：Ami/Laz 群 49 例，Osi 群 61 例，HR=0.77
- 24 カ月超の死亡：Ami/Laz 群 4 例，Osi 群 6 例，HR=0.62

ランダム化後 6 カ月より後の期間で，HR は全て 1 未満であり，Ami/Laz 群の持続的な優位性が示された。

また，境界内平均生存時間（RMST）を用いて Ami/Laz 群と Osi 群を比較した結果を M5.3.5.1.1 の 5.1.4.1.1 項に示した。

(2) 奏効率（ORR）

BICR 判定による ORR は Ami/Laz 群 86.2%（363 例），Osi 群 84.5%（350 例）であった［オッズ比：1.15（95% CI: 0.78, 1.70）］（表 2.5.4-1）。

(3) 奏効期間（DOR）

BICR 判定による CR 又は PR が確定した奏効例は Ami/Laz 群 336 例，Osi 群 314 例であり，このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，Ami/Laz 群 37.8%（127 例），Osi 群 51.9%（163 例）であった。BICR 判定で奏効が確定した被験者の奏効期間（DOR）中央値（95% CI）は，Ami/Laz 群で 25.76（20.14，NE）カ月，Osi 群で 16.76（14.75, 18.53）カ月であり，Ami/Laz 群で Osi 群と比較して延長が認められた（表 2.5.4-1）。

(4) 最初の後治療を受けた後の PFS（PFS2）

PFS2 は，肺癌での OS に対する頑健な代替指標として確立されている（Mainwaring 2019）。Ami/Laz 群の 101 例（23.5%）及び Osi 群の 130 例（30.3%）に PFS2 イベントが確認された（表 2.5.4-1）。Osi 群と比較して Ami/Laz 群で改善を示し，疾患進行又は死亡のリスクが 25%低下した［HR=0.75（95%CI: 0.58，0.98）］。

(5) 症状進行までの期間（TTSP）

TTSP は，患者の生活に大きく影響する肺癌関連症状に対する治療の効果を評価する項目である。Ami/Laz 群では，Osi 群と比較して TTSP の数値的な改善を示した［HR=0.72（95% CI: 0.57, 0.91）］。TTSP 中央値は，Ami/Laz 群で未到達であったのに対し，Osi 群では 29.31 カ月であった（表 2.5.4-1）。

(6) 頭蓋内 PFS

頭蓋内 PFS の中央値は，Ami/Laz 群で未到達であったのに対し，Osi 群では 21.09 カ月であった［HR=0.96（95% CI: 0.70, 1.33）］（表 2.5.4-1）。全ての投与群で早期の頭蓋内疾患コントロールが有効であったことを考慮すると，頭蓋内の群間差を評価するためには追加の追跡調査が必要である。

2.5.4.1.6.2　アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与とラゼルチニブの比較

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与に対するアミバンタマブの寄与は，PFS の改善に加え，OS の Ami/Laz 群での Laz 群に対する改善傾向［HR=0.82（95%CI: 0.59, 1.14）］，確定した奏効例での DOR の延長（Ami/Laz 群：25.76 カ月 vs Laz 群：16.56 カ月），後治療開始までの期間［HR=0.78（95%CI: 0.61, 1.00）］でも一貫して確認された（表 2.5.4-1）。

2.5.4.1.7　日本人集団での有効性

【2.7.3.3.3.1】

(1) 試験対象集団，曝露状況

日本人被験者 78 例が Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 17 例にランダム化された。

日本人集団の人口統計学的特性は Ami/Laz 群と Osi 群では大きな違いはなく，Ami/Laz 群と Laz 群では性別を除き大きな違いはなかった。日本人集団の年齢の中央値（範囲）は 69.0（33～88）歳，65 歳以上の被験者の割合は 66.7%（52 例）であった。性別では女性が 47.4%（37 例）で，投与群別の内訳は Ami/Laz 群 41.4%（12 例），Osi 群 43.8%（14 例），Laz 群 64.7%（11 例）であった。体重の中央値（範囲）は 59.0（40～97）kg で，80 kg 未満の被験者の割合は 96.2%（75 例）であった。ECOG PS 別では，0 の被験者が 56.4%（44 例），1 の被験者が 43.6%（34 例）で，喫煙歴なしの被験者の割合は 44.9%（35 例）であった。

日本人集団の疾患特性は Ami/Laz 群と Osi 群では大きな違いはなく，Ami/Laz 群と Laz 群では EGFR 変異型を除き大きな違いはなかった。被験者が有した EGFR 変異型の割合は，Exon 19 欠失変異で 56.4%（44 例），Exon 21 L858R 変異で 43.6%（34 例），投与群別の内訳は，Exon19 欠失変異は Ami/Laz 群 51.7%（15 例），Osi 群 53.1%（17 例），Laz 群 70.6%（12 例），Exon 21 L858R は Ami/Laz 群 48.3%（14 例），Osi 群 46.9%（15 例），Laz 群 29.4%（5 例）であった。ほとんどの被験者がスクリーニング時点の Stage が IVB 又は IVA で［IVB：55.1%（43 例），IVA：43.6%（34 例）］，初回診断時の NSCLC の組織型は腺癌（98.7%，77 例）であった。脳転移の既往を有する被験者の割合は 39.7%（31 例）で，投与群別の内訳は，Ami/Laz 群 44.8%（13 例），Osi 群 40.6%（13 例），Laz 群 29.4%（5 例）であった。転移性 NSCLC の診断からランダム化までの期間の中央値（範囲）は 1.413（0.36～3.38）カ月であった。

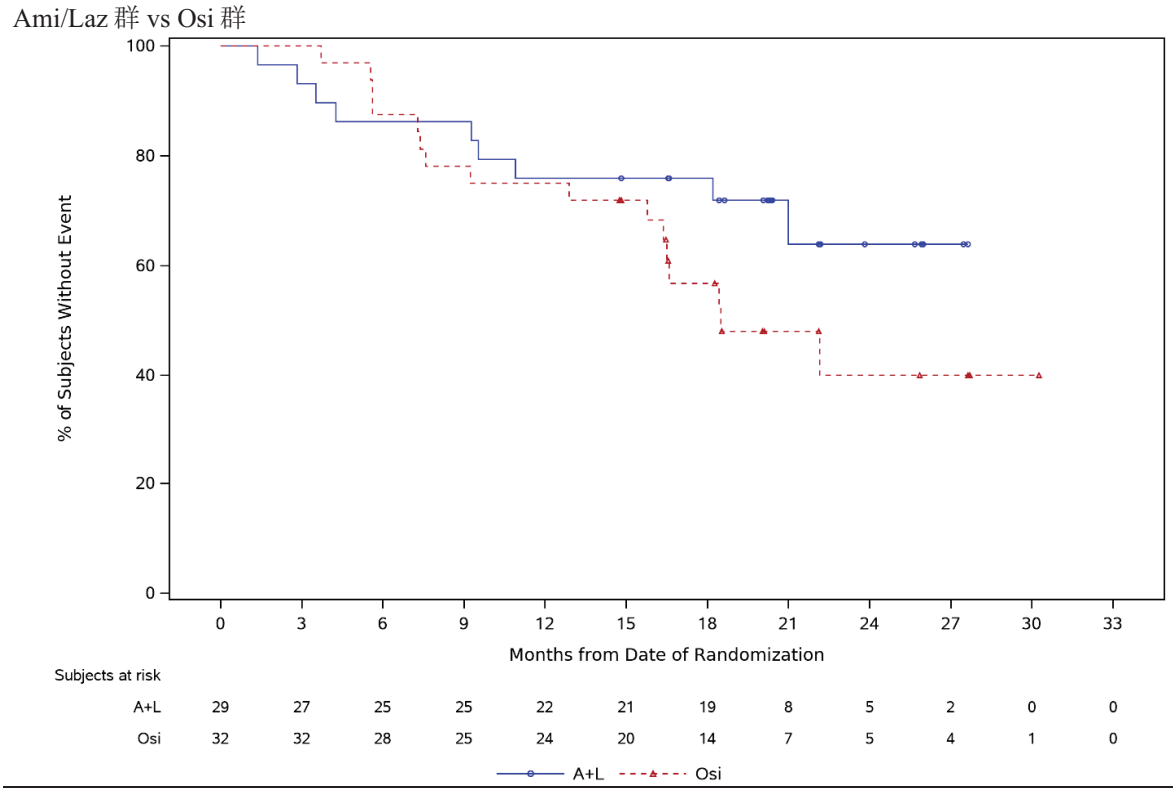
日本人集団の全投与期間の中央値（範囲）は Ami/Laz 群 20.50（1.2～29.3）カ月［アミバンタマブ 17.97（0.9～26.2）カ月，ラゼルチニブ 20.50（1.2～29.3）カ月］，Osi 群 17.58（1.0～30.3）カ月，Laz 群 19.12（8.1～27.2）カ月であった。治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は，Ami/Laz 群のアミバンタマブ 100.00（97.9～100.0）%，ラゼルチニブ 93.74（72.0～100.0）%，Osi 群 98.82（80.7～100.0）%，Laz 群 95.17（88.6～100.0）%であった。

日本人集団の観察期間の中央値（範囲）は Ami/Laz 群 21.06（1.4+～29.3）カ月，Osi 群 21.03（13.9+～30.3）カ月，Laz 群 19.94（1.2～27.6）カ月であった。

(2) 主要評価項目（PFS）

日本人集団で，Ami/Laz 群の 9 例（31.0%）及び Osi 群の 16 例（50.0%）の PFS イベントが BICR により確認された。日本人集団の BICR 判定による PFS の中央値は，Ami/Laz 群で未到達（95% CI：20.99 カ月，NE），Osi 群 18.50（95% CI：15.77，NE）カ月であった。全体集団と同様，日本人集団でも Osi 群と比較して Ami/Laz 群で改善を示した［非層別 HR=0.55（95%CI: 0.24, 1.25)］。日本人集団の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-6 に示す。

図 2.5.4-6 PFS の Kaplan-Meier 曲線：Ami/Laz 群 vs Osi 群
（NSC3003 試験，日本人集団，FAS）



Key: A + L = Amivantamab + Lazertinib; Osi = Osimertinib
[gefpfs01aircjpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/gefpfs01aircjpn.sas] 30OCT2023, 20:18

Ami/Laz 群と Laz 群の比較では，PFS の明確な改善が認められなかった［非層別 HR=1.30（95% CI：0.40，4.22）］。これは，日本人集団の Laz 群の被験者数が少なかったため，群間の不均衡が結果に大きな影響を及ぼす可能性があり，慎重に判断する必要がある。日本人集団では，EGFR Exon19 欠失の頻度が Laz 群で（70.6%）で Ami/Laz 群（51.7%）よりも高かった。EGFR 標的療法は，EGFR Exon 21 L858R 変異を有する患者よりも EGFR Exon19 欠失を有する NSCLC 患者で有効性が高くみられている（Sheng 2016）。また，日本人集団では，女性の割合が Laz 群（64.7%）で Ami/Laz 群（41.4%）よりも高かった。EGFR 標的療法は女性患者の転帰を改善することが示されている（Xiao 2020）。これらの要因が日本人集団における Ami/Laz 群と Laz 群の比較の結果に影響を与えた可能性がある。

(3) 副次評価項目

日本人集団の OS の中央値は Ami/Laz 群で未到達（95% CI：NE，NE），Osi 群で未到達（95% CI：24.64 カ月，NE），Laz 群で未到達（95% CI：NE，NE）であった。非層別 HR は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 0.75（95% CI：0.21，2.67），Ami/Laz 群 vs Laz 群は NE であった。カットオフ時点までに死亡が認められた日本人集団の割合は，Ami/Laz 群 13.8%（4 例），Osi 群 18.8%（6 例）で，Laz 群ではいなかった。

BICR 判定による日本人集団の ORR は Ami/Laz 群 86.2%（25 例），Osi 群 84.4%（27 例），Laz 群 76.5%（13 例）であった。ORR のオッズ比は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 1.16（95% CI：0.28，4.80），Ami/Laz 群 vs Laz 群で 1.92（95% CI：0.41，8.97）であった。

BICR 判定による CR 又は PR が確定した奏効例は Ami/Laz 群 23 例，Osi 群 25 例，Laz 群 11 例であり，このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた日本人集団の割合は，Ami/Laz 群 21.7%（5 例），Osi 群 44.0%（11 例），Laz 群 18.2%（2 例）であった。BICR 判定で奏効が確定した被験者の奏効期間（DOR）中央値（95% CI）は，Ami/Laz 群で未到達（19.15，NE）カ月，Osi 群で 18.43（95% CI：14.59，NE）カ月，Laz 群で未到達（9.23，NE）であった。

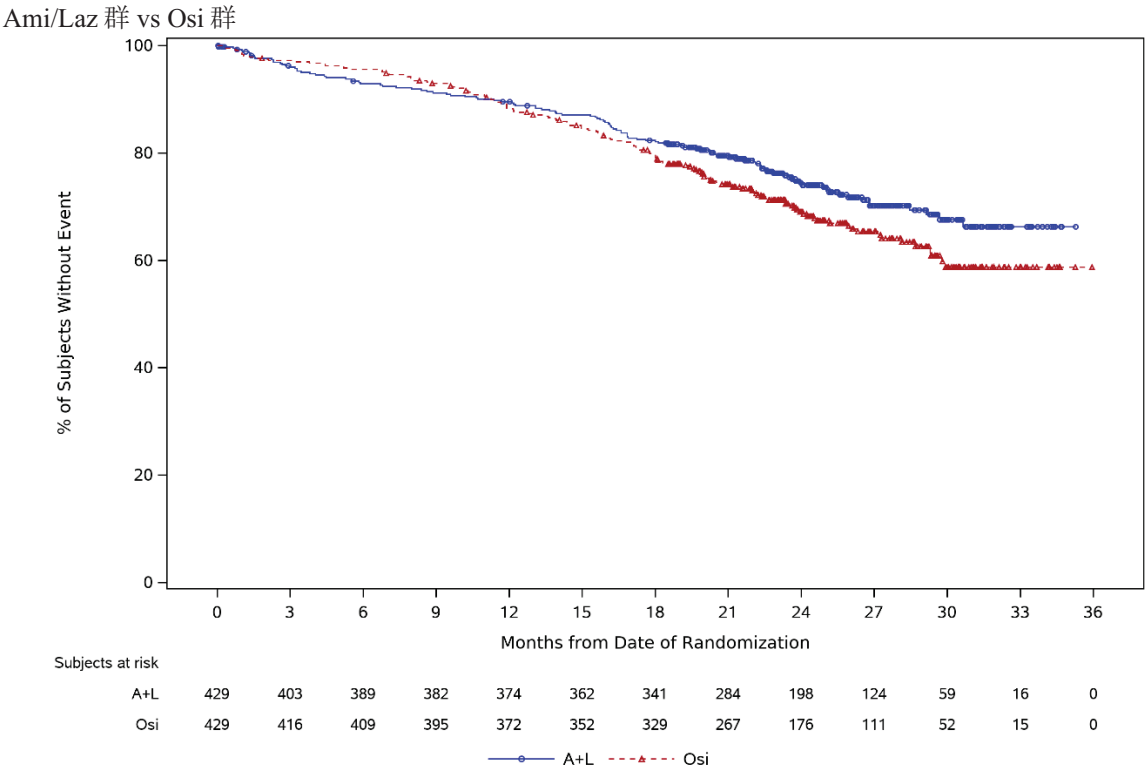
日本人集団の PFS2 の中央値は，Ami/Laz 群で未到達（95% CI：NE，NE），Osi 群で未到達（95% CI：20.50 カ月，NE），Laz 群で未到達（95% CI：22.64 カ月，NE）であった。非層別 HR は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 0.67（95% CI：0.22，2.05），Ami/Laz 群 vs Laz 群で 2.78（95% CI：0.32，23.78）であった。

2.5.4.1.8　OS のフォローアップ解析

2023 年 11 月 17 日時点の最新のカットオフに基づき，両側有意水準を 0.00001 として OS の解析を行った（M5.3.5.4.6）。カットオフまでに，Ami/Laz 群 114 例，Osi 群 139 例，Laz 群 64 例，合計 317 例の死亡が報告された。主要解析のカットオフ日である 2023 年 8 月 11 日以降，新たに報告された死亡は Ami/Laz 群 17 例，Osi 群 22 例，Laz 群 8 例，合計 47 例であった。

Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-5 に示す。最新の観察期間の中央値は約 25 カ月であった（M 5.3.5.4.6）。最新の OS 解析の結果から，中間解析で認められた Ami/Laz 群での OS の改善傾向が，解析に用いられるイベント数が増加したことによりさらに強まったことが示された［HR=0.79（95% CI: 0.62, 1.01），p=0.0596］（M5.3.5.4.6）。24 カ月及び 30 カ月生存率は，それぞれ Ami/Laz 群で 74%及び 68%，Osi 群で 69%及び 59%であった。

図 2.5.4-5 OS の Kaplan-Meier 曲線：Ami/Laz 群 vs Osi 群
（NSC3003 試験，全体集団，FAS，2023 年 11 月 17 日カットオフ）



Key: A + L = Amivantamab + Lazertinib; Osi = Osimertinib
[gefos01a.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_120d_safety_update/re_120d_safety_update/gefos01a.sas] 23JAN2024, 14:55

2.5.4.2　その他の試験結果

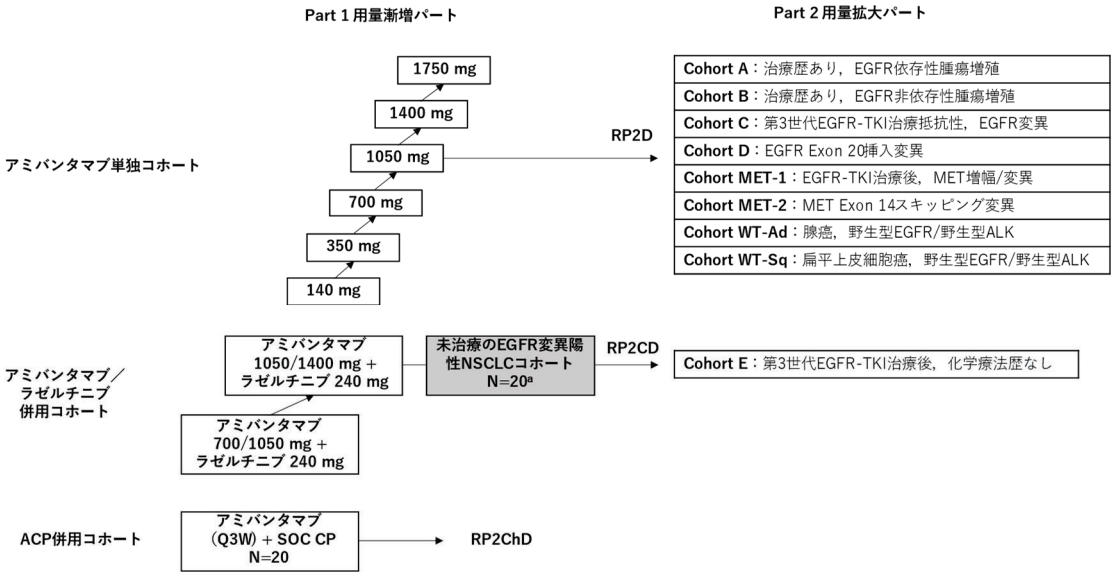
2.5.4.2.1　EDI1001 試験

2.5.4.2.1.1　試験デザイン，統計学的手法

【2.7.3.1.1.2】

EDI1001 試験は，転移性又は手術不能 NSCLC 患者を対象として，アミバンタマブを単独投与，ラゼルチニブと併用投与，及び化学療法（CP）と併用投与した際の安全性，忍容性，薬物動態，予備的な抗腫瘍活性を検討する first-in-human（アミバンタマブ），非盲検，国際共同，第 1 相試験である。EDI1001 試験のデザインを図 2.5.4-7 に示す。

図 2.5.4-7 EDI1001 試験のデザイン



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

2.5.4.2.1.2　試験対象集団，曝露状況

【2.7.3.3.1】

海外で実施された Part 1 のアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホートで，EGFR 遺伝子変異を有する未治療の転移性又は手術不能 NSCLC 被験者 20 例（有効性解析対象）に RP2CD が投与された。有効性解析対象集団（20 例）の年齢の中央値（範囲）は 62.5（39～73）歳，65 歳以上の被験者の割合は 30.0%（6 例）で，性別では女性が 55.0%（11 例）であった。人種は，全員アジア人であった。ベースラインに脳転移がある患者は 40.0%（8 例）であった。

カットオフ時点で，治験薬を 1 回以上投与された 20 例の全投与期間の中央値（範囲）は 33.462（2.66～37.22）カ月［アミバンタマブ 32.723（2.33～36.80）カ月，ラゼルチニブ 33.462（2.66～37.22）カ月］であった。治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は，アミバンタマブ 100.00（97.9～100.0）%，ラゼルチニブ 99.67（92.3～100.0）%，であった。観察期間の中央値（範囲）は 33.610（4.21～37.06）カ月であった。

2.5.4.2.1.3　有効性の結果

【2.7.3.3.2】

有効性解析対象集団 20 例で，カットオフ時点（2022 年 11 月 15 日）までに得られた有効性データの結果から，RP2CD でのアミバンタマブ／ラゼルチニブの併用投与は，臨床的に意味のある持続的な抗腫瘍効果をもたらすことが示された。

有効性解析対象集団の測定可能病変を有する全被験者 20 例が治験担当医師判定による奏効例であった。

有効性解析対象集団（20 例）の観察期間の中央値（範囲）は 33.610（4.21～37.06）カ月であった。DOR，PFS，OS の中央値はいずれも未到達であった。

全体として，EDI1001 試験の Part 1 アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホートで認められた有効性は，NSC3003 試験の Ami/Laz 群で認められた有効性と一致していた。PFS の中央値には差異があったものの，疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は両試験で同様であった［NSC3003 試験：192 例（44.8%），EDI1001 試験：9 例（45.0%）］。2.5.4.1.5.3(3)項に記載したとおり，NSC3003 試験では脳 MRI の定期的な実施が結果に影響した可能性がある。OS データは不十分であるが，治療効果の持続が示唆された。EDI1001 試験の Part 1 アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホートで認められた有効性は，NSC3003 試験のアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の有効性を支持する結果であった。

2.5.4.2.2　YH25448-301 試験

2.5.4.2.2.1　試験デザイン，統計学的手法

【2.7.3.1.2.1】

YH301 試験は，EGFR 変異（Exon 19 欠失変異又は L858R 変異）を有し，未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対するラゼルチニブの有効性及び安全性を，ゲフィチニブと比較評価するランダム化，二重盲検，海外第 3 相試験である。

主要評価項目の PFS の主要解析は，約 207 件の PFS イベントが発生した後に実施された。EGFR の変異型（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）及び人種（アジア人又は非アジア人）を層別因子とした log-rank 検定を用いてラゼルチニブ群の治療効果をゲフィチニブ群と比較した。また，log-rank 検定と同じ層別因子を用いた層別 Cox モデルにより，PFS に関する HR 及び 95% CI を算出した。投与群別に Kaplan-Meier プロットを示し，Kaplan-Meier 法で推定した中央値及び 95% Cl，並びに 6 カ月ごとの無増悪生存率を要約した。第 1 種過誤率両側 α =0.05 を維持するため，主要評価項目と主要副次評価項目の OS に階層的検定法を用いた。

2.5.4.2.2.2　試験対象集団，曝露状況

【2.7.3.3.2】

2022 年 7 月 29 日のカットオフ時点までに，393 例がラゼルチニブ群 196 例，ゲフィチニブ群 197 例にランダム化され（FAS），それぞれの治験薬が投与された。

人口統計学的特性及び疾患特性は投与群で大きな違いはなかった。

カットオフ時点で，治験薬を 1 回以上投与された被験者（ラゼルチニブ群 196 例，ゲフィチニブ群 197 例）の全投与期間の中央値（範囲）はラゼルチニブ群 65.50（0.86～126.00）週，ゲフィチニブ群 47.29（0.29～120.29）週であった。

2.5.4.2.2.3　有効性の結果

【2.7.3.3.2】

ラゼルチニブ群の PFS は，ゲフィチニブ群と比較して統計学的に有意な延長が認められた［HR=0.45（95% CI: 0.34, 0.58），p<0.001］。

ORR はラゼルチニブ群 76.0%（149 例），ゲフィチニブ群 76.1%（150 例）で同程度であった。

OS データは PFS の主要解析の時点では不十分であったが，死亡した被験者の割合は，ラゼルチニブ群 25.0%（49 例）でゲフィチニブ群 32.5%（64 例）より低かった。

組入れ時に脳転移の既往を有する被験者では，頭蓋内 PFS，頭蓋内 ORR 及び頭蓋内 DOR に基づく頭蓋内有効性は，ゲフィチニブ群と比較してラゼルチニブ群で良好な結果を示した。これらの結果は，ラゼルチニブが第一世代 EGFR-TKI よりも血液脳関門を通過する能力が高いことを示唆する非臨床試験の結果を裏付けている。

YH301 試験の Laz 群と NSC3003 試験の Laz 群を比較して，DOR に差異があったが，NSC3003 試験では脳 MRI の定期的な実施が結果に影響した可能性がある。YH301 試験の Laz 群の有効性は，NSC3003 試験での Laz 群の有効性を支持する結果であり，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与でのアミバンタマブの寄与を裏付けると考えられる。

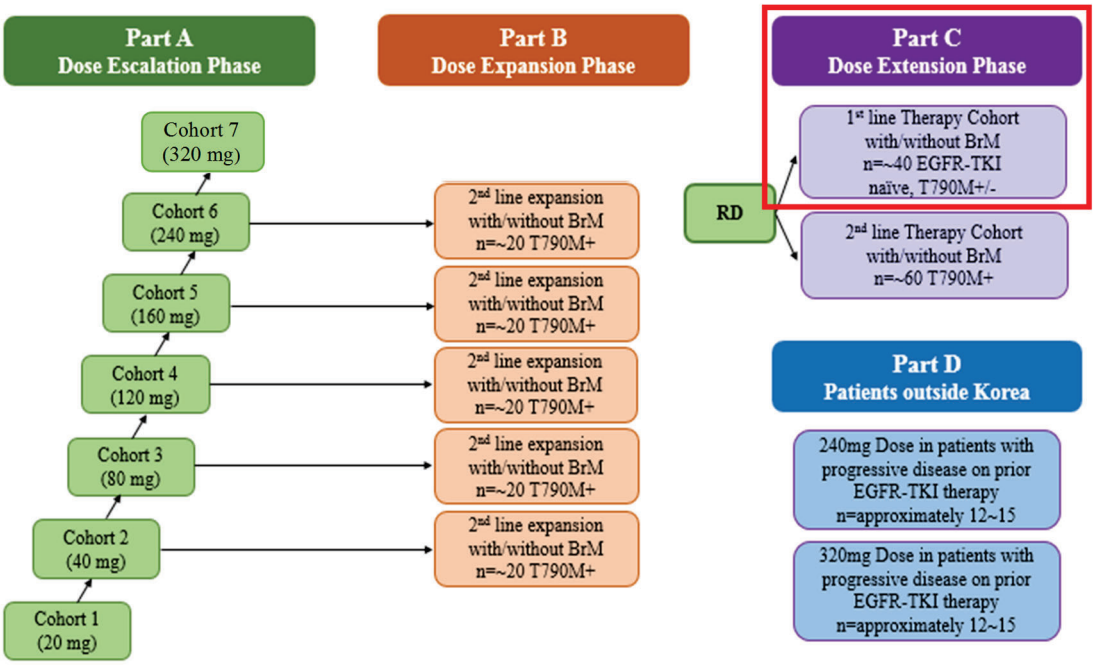
2.5.4.2.3　YH25448-201 試験

2.5.4.2.3.1　試験デザイン，統計学的手法

【2.7.3.1.2.2】

YH201 試験は，EGFR 変異を有する進行性 NSCLC 患者を対象として，ラゼルチニブ（YH25448）単独投与の安全性，忍容性，薬物動態及び抗腫瘍効果を評価する，非盲検，海外第 1/2 相試験である。本試験は 4 つのパートから構成された。Part A（用量漸増期），Part B（用量拡大期）及び Part C（規模拡大期）は韓国でのみ実施された。Part D は韓国以外の国で登録された被験者を対象とした。

図 2.5.4-8 YH201 試験のデザイン



Part A では，EGFR-TKI 投与後に疾患進行した患者を対象としてラゼルチニブ 20，40，80，120，160，240 又は 320 mg を単回投与及び連日投与した際の薬物動態，安全性及び忍容性を評価した。また，用量ごとに 1 サイクル（21 日間）の DLT を評価した。Part A での全ての安全性を確認後に，用量拡大期（Part B）を開始した。Part B では，EGFR-TKI 投与後に疾患進行し，T790M 変異を有する患者を対象とし，ラゼルチニブ 40，80，120，160 及び 240 mg を投与した。Part A 及び B の結果を総合的に判断し，Part C での推奨用量を決定した。Part C では，EGFR-TKI 未治療の EGFR 変異を有する患者に対する 1 次治療，及び EGFR-TKI 投与後に疾患進行した T790M 変異を有する患者に対する 2 次治療の 2 つのコホートを設定し，いずれのコホートもラゼルチニブ 240 mg を投与した際の有効性，安全性及び忍容性を評価した。Part D では，韓国以外の国で白人を含む患者での安全性，忍容性，有効性及び薬物動態を評価するため，ラゼルチニブ 240 mg 及び 320 mg を投与した。有効性は，Part C の 1 次治療コホート（図 2.5.4-8 赤枠部分）を用いて評価した。

2.5.4.2.3.2　試験対象集団，曝露状況

【2.7.3.3.2】

Part C の 1 次治療コホートでは，データカットオフ（2021 年 1 月 8 日）までに 43 例にラゼルチニブが投与された。EGFR 変異陽性は 83.7%（36 例）の被験者に確認され，主な EGFR 変異型（重複集計）は，Exon 19 欠失が 53.5%（23 例），L858R が 27.9%（12 例），G719X 変異が 2.3%（1 例），その他（Exon 20 挿入）が 2.3%（1 例），不明が 4.7%（2 例），EGFR 変異陰性が 9.3%（4 例）であった。

2.5.4.2.3.3　有効性の結果

【2.7.3.3.2】

Part C の 1 次治療コホート 43 例のうち，ICR 判定による確定 ORR は 69.8%（30 例，95% CI：56.0，83.5）であった。

ICR 判定による疾患進行又は死亡が認められた被験者は 23 例［疾患進行 22 例（51.2%），死亡 1 例（2.3%）］であり，ICR 判定による PFS の中央値は 24.6（95% CI：12.2，30.2）カ月であった。

カットオフ時点までに死亡が認められた被験者の割合は 18.6%（8 例）であり，OS の中央値は未到達であった。

YH201 試験の Part C の 1 次治療コホートと NSC3003 試験の Laz 群を比較して，DOR に差異があったが，NSC3003 試験では脳 MRI の定期的な実施が結果に影響した可能性がある。YH201 試験の Part C の 1 治療コホートの有効性は，NSC3003 試験での Laz 群の有効性を支持する結果であり，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与でのアミバンタマブの寄与を裏付けると考えられる。

2.5.4.3　有効性と用法・用量の関係

アミバンタマブとラゼルチニブを併用するときのそれぞれの推奨用法・用量は，EDI1001 試験，NSC1001 試験，YH201 試験及び NSC3003 試験の結果に基づき設定した。詳細は M2.7.3.4 項に記載する。

2.5.4.4　有効性の結論

NSC3003 試験は主要目的を達成し，BICR 判定による PFS 中央値は，Osi 群と比較して Ami/Laz 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示し，疾患進行又は死亡のリスクが 30%低下した［HR=0.70（95%CI: 0.58, 0.85）, p=0.0002］。観察期間の中央値は 22.01 カ月であり，PFS の中央値は Ami/Laz 群で 23.72 カ月，Osi 群で 16.59 カ月であった。事前に規定した部分集団解析でもおおむね一貫して，Osi 群と比較して Ami/Laz 群で PFS の改善が認められ，全体的な臨床的ベネフィットの頑健性が確認された。

OS でも，Ami/Laz 群で Osi 群と比較して改善傾向［HR= 0.80; 95% CI: (0.61, 1.05), p=0.1099］が認められ，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の有効性は裏付けられた。これらの結果は，確定した奏効例の DOR の中央値（Ami/Laz 群 25.76 カ月 vs Osi 群 16.76 カ月），PFS2［HR=0.75（95% CI: 0.58, 0.98）］及び症状進行までの期間［HR=0.72, 95% CI: (0.57, 0.91)］の結果とも一貫していた。

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与でのアミバンタマブの寄与は，PFS の改善［HR=0.72（95% CI:0.57, 0.90）］，DOR の延長（Ami/Laz 群 25.76 カ月 vs Laz 群 16.56 カ月），後治療までの期間の延長［HR=0.78（95% CI: 0.61,1.00）］を通じて示された。

NSC3003 試験の日本人の被験者数は限られているものの，日本人集団で認められた PFS は Ami/Laz 群で Osi 群に比べて延長し，全体集団と一貫していた。OS 及び ORR は全体集団と同様の傾向を示した。

参考文献

Hampson LV, Jennison C. Group sequential tests for delayed responses. J R Stat Soc Series B Stat Methodol. 2013;75(Part1):3-54.

Mainwaring PN, Zhang L, Mundle SD, et al. Correlation of progression free survival-2 and overall survival in solid tumours. Ann Oncol. 2019;30 (Suppl 5):v184-v185.

Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, et al. CNS response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2018;36(33):3290-3297.

Sheng M, Wang F, Zhao Y, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with non-small-cell lung cancer harbouring epidermal growth factor receptor exon 19 or exon 21 mutations after tyrosine kinase inhibitors treatment: a meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2016;72(1):1-11.

Xiao J et al. Impact of sex and smoking on the efficacy of EGFR-TKIs in terms of overall survival in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. Front Oncol. 2020;10:1531.

2.5.5　安全性の概括評価

「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者」に対するアミバンタマブとラゼルチニブの併用療法の安全性は，主として国際共同第 3 相試験である NSC3003 試験（カットオフ日：2023 年 8 月 11 日）の結果に基づき評価した。また，国際共同第 1 相試験である NSC1001 試験（カットオフ日：2022 年 11 月 15 日）及び EDI1001 試験（アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与コホートのカットオフ日：2022 年 11 月 15 日，アミバンタマブ単独投与コホートのカットオフ日：2021 年 3 月 30 日），海外第 3 相試験である YH301 試験（カットオフ日：2022 年 7 月 29 日）並びに海外第 1/2 相試験である YH201 試験（カットオフ日：2021 年 1 月 8 日）の結果も参考として用いた。各試験の概要を【表 2.7.4-1】に示した。

アミバンタマブとラゼルチニブの併用療法の安全性は，NSC3003 試験の Ami/Laz 群（421 例）と Osi 群（428 例）の結果を中心に評価した。また，安全性評価にあたり，NSC3003 試験，NSC1001 試験及び EDI1001 試験でアミバンタマブとラゼルチニブを RP2CD で併用投与した計 947 例のデータを併合解析した。また，NSC3003 試験，NSC1001 試験，YH301 試験及び YH201 試験でラゼルチニブを RP2D で単独投与した計 550 例のデータを併合解析した結果，並びに EDI1001 試験でアミバンタマブを RP2D で単独投与した 380 例の結果も参考として用いた（表 2.5.5-1）。

なお，1 次治療として治験薬の投与を受けた被験者を併合した 1 次治療集団についても評価したところ，1 次治療としてアミバンタマブとラゼルチニブの併用投与を受けた被験者の安全性プロファイルは，前治療レジメン数を問わない併合解析集団とおおむね同様であった。

本 2.5.5 項では，主に NSC3003 試験の Ami/Laz 群と Osi 群の結果を比較した。また，日本人「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者」でのアミバンタマブとラゼルチニブの併用療法の安全性を検討するため，NSC3003 試験の日本人集団の結果を全体集団の結果と比較した。

表 2.5.5-1 安全性解析対象集団

投与群 試験番号	全体集団（安全性解析対象集団）	
	併合解析集団	併合解析集団（1 次治療集団）
Ami/Laz 群	947 例	441 例
NSC3003 試験	421 例	421 例
NSC1001 試験	429 例	—
EDI1001 試験	97 例	20 例
Osi 群	428 例	428 例
NSC3003 試験	428 例	428 例
Laz 群	550 例	452 例
NSC3003 試験	213 例	213 例
NSC1001 試験	5 例	—
YH301 試験	196 例	196 例
YH201 試験	136 例	43 例
Ami 群	380 例	—
EDI1001 試験	380 例	—

2.5.5.1　試験対象集団の特徴及び曝露の程度

【2.7.4.1.2，2.7.4.1.3】

NSC3003 試験の全体集団及び日本人集団の試験対象集団の特徴及び投与状況はそれぞれ【2.5.4.1.3】及び【2.5.4.1.7（1）】に示した。

また，NSC3003 試験と併合解析集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性並びに投与状況を比較したところ，以下の点で多少の差異が見られたものの，おおむね同様であった。

- 「疾患進行」により治験薬の投与を中止した被験者の割合は，NSC3003 試験の Ami/Laz 群と比較して併合解析集団の Ami/Laz 群で高かった（NSC3003 試験の Ami/Laz 群 20.4%，併合解析集団の Ami/Laz 群 36.7%）。これは，併合解析集団には，様々な治療ラインの被験者が含まれ，2 次治療以降としてアミバンタマブとラゼルチニブの併用投与を受けた被験者の DOR や PFS が短いことと関連すると考えられる。
- 治験薬の投与期間の中央値は，NSC3003 試験の Ami/Laz 群と比較して，併合解析集団の Ami/Laz 群及び Ami 群で短かった（NSC3003 試験の Ami/Laz 群 18.50 カ月，Osi 群 18.00 カ月，併合解析集団の Ami/Laz 群 10.22 カ月，併合解析集団の Laz 群 15.23 カ月，Ami 群 4.14 カ月）。

2.5.5.2　有害事象

2.5.5.2.1　全ての有害事象

【2.7.4.2.1.1，2.7.4.2.1.2，2.7.4.2.1.3，2.7.4.2.1.7(2)，2.7.4.2.1.7(3)】

(1) 全体集団

NSC3003 試験（Ami/Laz 群及び Osi 群）及び併合解析集団（Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群）で認められた有害事象の概要を表 2.5.5-2 に示す。

表 2.5.5-2 NSC3003 試験及び併合解析集団の有害事象の概要（安全性解析対象集団，全体集団）

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
Analysis set: Safety	421	947	428	550	380
Subjects with 1 or more:					
AEs	421 (100.0%)	947 (100.0%)	425 (99.3%)	541 (98.4%)	378 (99.5%)
Related AEs [a]	414 (98.3%)	937 (98.9%)	378 (88.3%)	503 (91.5%)	365 (96.1%)
Related to Amivantamab[a]	413 (98.1%)	932 (98.4%)	-	-	365 (96.1%)
Related to Lazertinib[a]	408 (96.9%)	908 (95.9%)	-	503 (91.5%)	-
Related to Osimertinib[a]	-	-	378 (88.3%)	-	-
Grade 3 or higher AEs	316 (75.1%)	655 (69.2%)	183 (42.8%)	233 (42.4%)	158 (41.6%)
Related Grade 3 or higher AEs[a]	252 (59.9%)	472 (49.8%)	59 (13.8%)	101 (18.4%)	67 (17.6%)
Related to Amivantamab[a]	245 (58.2%)	455 (48.0%)	-	-	67 (17.6%)
Related to Lazertinib[a]	216 (51.3%)	396 (41.8%)	-	101 (18.4%)	-
Related to Osimertinib[a]	-	-	59 (13.8%)	-	-
Maximum toxicity grade					
Grade 1	2 (0.5%)	15 (1.6%)	50 (11.7%)	60 (10.9%)	20 (5.3%)
Grade 2	103 (24.5%)	277 (29.3%)	192 (44.9%)	248 (45.1%)	200 (52.6%)
Grade 3	259 (61.5%)	517 (54.6%)	136 (31.8%)	187 (34.0%)	129 (33.9%)
Grade 4	23 (5.5%)	49 (5.2%)	16 (3.7%)	19 (3.5%)	9 (2.4%)
Grade 5	34 (8.1%)	89 (9.4%)	31 (7.2%)	27 (4.9%)	20 (5.3%)
Serious AEs	205 (48.7%)	446 (47.1%)	143 (33.4%)	167 (30.4%)	111 (29.2%)
Related serious AEs[a]	97 (23.0%)	182 (19.2%)	24 (5.6%)	38 (6.9%)	18 (4.7%)
Related to Amivantamab[a]	91 (21.6%)	171 (18.1%)	-	-	18 (4.7%)
Related to Lazertinib[a]	73 (17.3%)	141 (14.9%)	-	38 (6.9%)	-
Related to Osimertinib[a]	-	-	24 (5.6%)	-	-
AEs leading to discontinuation of any study agent	147 (34.9%)	263 (27.8%)	58 (13.6%)	62 (11.3%)	26 (6.8%)
AEs leading to discontinuation of Amivantamab	145 (34.4%)	247 (26.1%)	-	-	26 (6.8%)
Related to Amivantamab[a]	100 (23.8%)	147 (15.5%)	-	-	12 (3.2%)
AEs leading to discontinuation of Lazertinib	85 (20.2%)	176 (18.6%)	-	62 (11.3%)	-
Related to Lazertinib[a]	38 (9.0%)	78 (8.2%)	-	27 (4.9%)	-
AEs leading to discontinuation of Osimertinib	-	-	58 (13.6%)	-	-
Related to Osimertinib[a]	-	-	14 (3.3%)	-	-
AEs leading to drug interruption of any study agent[c]	350 (83.1%)	705 (74.4%)	165 (38.6%)	193 (35.1%)	287 (75.5%)
AEs leading to interruption of Amivantamab[c]	328 (77.9%)	651 (68.7%)	-	-	287 (75.5%)
Related to Amivantamab[a,c]	282 (67.0%)	527 (55.6%)	-	-	262 (68.9%)
AEs leading to interruption of Lazertinib[c]	299 (71.0%)	575 (60.7%)	-	193 (35.1%)	-
Related to Lazertinib[a,c]	241 (57.2%)	439 (46.4%)	-	116 (21.1%)	-
AEs leading to interruption of Osimertinib[c]	-	-	165 (38.6%)	-	-
Related to Osimertinib[a,c]	-	-	81 (18.9%)	-	-
AEs leading to dose reduction of any study agent	249 (59.1%)	422 (44.6%)	23 (5.4%)	91 (16.5%)	39 (10.3%)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
AEs leading to reduction of Amivantamab	193 (45.8%)	289 (30.5%)	-	-	39 (10.3%)
Related to Amivantamab[a]	184 (43.7%)	275 (29.0%)	-	-	39 (10.3%)
AEs leading to reduction of Lazertinib	176 (41.8%)	313 (33.1%)	-	91 (16.5%)	-
Related to Lazertinib[a]	165 (39.2%)	292 (30.8%)	-	86 (15.6%)	-
AEs leading to reduction of Osimertinib	-	-	23 (5.4%)	-	-
Related to Osimertinib[a]	-	-	16 (3.7%)	-	-
AEs leading to death [b]	34 (8.1%)	89 (9.4%)	31 (7.2%)	27 (4.9%)	20 (5.3%)
Related AEs leading to death[a,b]	4 (1.0%)	8 (0.8%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)	0
Related to Amivantamab[a,b]	4 (1.0%)	8 (0.8%)	-	-	0
Related to Lazertinib[a,b]	4 (1.0%)	7 (0.7%)	-	2 (0.4%)	-
Related to Osimertinib[a,b]	-	-	2 (0.5%)	-	-
COVID-19 associated AEs[d]	136 (32.3%)	185 (19.5%)	117 (27.3%)	67 (12.2%)	4 (1.1%)
COVID-19 associated serious AEs[d]	13 (3.1%)	18 (1.9%)	11 (2.6%)	4 (0.7%)	0
COVID-19 associated non-serious AEs[d]	128 (30.4%)	176 (18.6%)	110 (25.7%)	63 (11.5%)	4 (1.1%)
COVID-19 associated grade 3 or higher AEs[d]	13 (3.1%)	17 (1.8%)	10 (2.3%)	3 (0.5%)	0
COVID-19 associated AEs[d] leading to death	2 (0.5%)	3 (0.3%)	3 (0.7%)	0	0

Key: AE = adverse event
Amivantamab and lazertinib total group includes subjects from studies 61186372EDI1001(CHRYSALIS), 73841937NSC3003(MARIPOSA) and 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2).
Osimertinib group includes subjects from study 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Lazertinib group includes subjects from studies 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2), YH25448-201/73841937NSC2001, YH25448-301 and 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Amivantamab group includes subjects from study 61186372EDI1001(CHRYSALIS).
[a] AE is assessed by the investigator as related to study agent.
[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
[c] Excludes infusion related reactions.
[d] COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form.
Note: The data cut for 61186372EDI1001(CHRYSALIS) was March 20th 2021, 60% subjects discontinued study treatment prior to March 2020

[tsfae01.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfae01.sas] 30NOV2023, 12:10

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）で，有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群 100.0%，Osi 群 99.3%であった。Ami/Laz 群で最も多く認められた有害事象は，爪囲炎（Ami/Laz 群 68.4%，Osi 群 28.3%，以下同順），次いで注入に伴う反応（62.9%，0%），発疹（61.8%，30.6%）であった。

NSC3003 試験の全体集団で，いずれかの治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群 98.3%，Osi 群 88.3%であった。Ami/Laz 群で最も多く認められたいずれかの治験薬と関連性がある有害事象は，爪囲炎（67.7%，26.9%），次いで注入に伴う反応（62.9%，0%），発疹（60.8%，28.3%）であった。

NSC3003 試験の全体集団で，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群 75.1%，Osi 群 42.8%であり，Osi 群と比較して Ami/Laz 群で高かった。Ami/Laz 群で最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は，発疹（15.4%，0.7%），次いで爪囲炎（10.9%，0.5%），肺塞栓症（8.3%，2.3%），ざ瘡様皮膚炎（8.3%，0%），注入に伴う反応（6.4%，0%）であった。このうち，発疹，爪囲炎，ざ瘡様皮膚炎はアミバンタマブ及びラゼルチニブの EGFR 阻害活性により現れる有害事象として知られている。また，併合解析集団を含めて検討したところ，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，単独投与群（Osi 群 42.8%，併合解析集団の Laz 群 42.4%，Ami 群 41.6%）と比較して，Ami/Laz 群（NSC3003 試験 75.1%，併合解析集団 69.2%）で高かったが，その差は Grade 3 の事象の発現割合の差によるもので，Grade 4 及び 5 の事象の発現割合はいずれの群でも同程度であった。

NSC3003 試験の全体集団で，EGFR 関連の有害事象（爪囲炎，発疹，下痢，口内炎及びざ瘡様皮膚炎）のうち，爪囲炎（Ami/Laz 群 68.4%，Osi 群 28.3%，以下同順），発疹（61.8%，30.6%），口内炎（29.0%，21.0%）及びざ瘡様皮膚炎（29.0%，12.9%）の発現割合は Osi 群と比較して Ami/Laz 群で高く，下痢（29.2%，44.4%）の発現割合は Osi 群と比較して Ami/Laz 群で低かった。これらの事象の重症度は多くが Grade 1 又は 2 であり，重篤な事象や治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は低かった。

NSC3003 試験の全体集団で，MET 関連の有害事象（低アルブミン血症及び末梢性浮腫）の発現割合は，低アルブミン血症（48.5%，6.1%）及び末梢性浮腫（35.6%，5.6%）のいずれも Osi 群と比較して Ami/Laz 群で高かった。これらの事象の重症度は多くが Grade 1 又は 2 であり，重篤な事象や治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は低かった。

NSC3003 試験の全体集団で，血液学的毒性（白血球減少症，好中球減少症，貧血及び血小板減少症）のうち，白血球減少症（6.2%，15.4%）及び好中球減少症（4.8%，13.1%）の発現割合は Osi 群と比較して Ami/Laz 群で低く，貧血（22.8%，21.3%）及び血小板減少症（15.7%，19.6%）の発現割合は Ami/Laz 群と Osi 群で同程度であった。これらの事象の重症度は多くが Grade 1 又は 2 であった。

錯感覚関連事象（錯感覚，感覚鈍麻，末梢性感覚ニューロパチー，多発ニューロパチー，末梢性ニューロパチー，末梢性感覚運動ニューロパチー及び末梢性運動ニューロパチー）はラゼルチニブの投与で認められ，投与中断や減量により回復することが知られている。ラゼルチニブをアミバンタマブと併用することにより，錯感覚関連事象の悪化が認められるかを検討した。
NSC3003 試験の全体集団で，錯感覚関連事象の発現割合は，Osi 群（9.3%）と比較して Ami/Laz 群（34.2%）で高かったが，重症度はほとんどが Grade 1 又は 2 であり，非重篤で，治験薬の投与

中止に至った事象の発現割合は低かった。併合解析集団を含めて検討したところ，NSC3003 試験及び併合解析集団の Ami/Laz 群（それぞれ 34.2%及び 29.7%）の錯感覚関連事象の発現割合は，Osi 群（9.3%）及び Ami 群（9.7%）よりも高い傾向が認められたが，併合解析集団の Laz 群（44.9%）とおおむね同程度であり，ラゼルチニブをアミバンタマブと併用することによる錯感覚関連事象の悪化は認められなかった。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団で認められた有害事象の概要は【表 2.7.4-4】に示した。

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例）で，有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群及び Osi 群ともに 100.0%であった。Ami/Laz 群で最も多く認められた有害事象は，爪囲炎（Ami/Laz 群 89.7%，Osi 群 56.3%，以下同順），次いで低アルブミン血症（69.0%，0%），ざ瘡様皮膚炎（58.6%，31.3%）であった。これらの事象は，いずれも Ami/Laz 群での発現割合が NSC3003 試験の全体集団と比較して日本人集団で 20%以上高かった。

いずれかの治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群及び Osi 群ともに 100.0%であった。Ami/Laz 群で最も多く認められたいずれかの治験薬と関連性がある有害事象は，爪囲炎（89.7%，46.9%），次いで低アルブミン血症（62.1%，0%），ざ瘡様皮膚炎（58.6%，31.3%）であった。これらの事象は，いずれも Ami/Laz 群での発現割合が NSC3003 試験の全体集団と比較して日本人集団で 20%以上高かった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群 75.9%，Osi 群 37.5%であった。Ami/Laz 群で最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は，ざ瘡様皮膚炎及び低アルブミン血症（各 17.2%，0%），次いで肺塞栓症及び深部静脈血栓症（各 13.8%，0%）であった。これらのうち，Ami/Laz 群での発現割合が NSC3003 試験の全体集団と比較して日本人集団で 10%以上高かった有害事象は，低アルブミン血症及び深部静脈血栓症であり，低アルブミン血症及び深部静脈血栓症により治験薬の投与中止に至った被験者は，低アルブミン血症が 1 例，深部静脈血栓症が 2 例であった。

EGFR 関連の有害事象（爪囲炎，発疹，下痢，口内炎及びざ瘡様皮膚炎）の発現割合は，爪囲炎が Ami/Laz 群 89.7%，Osi 群 56.3%（以下同順），発疹が 51.7%，40.6%，下痢が 20.7%，56.3%，口内炎が 44.8%，56.3%，ざ瘡様皮膚炎が 58.6%，31.3%であった。Ami/Laz 群の爪囲炎及びざ瘡様皮膚炎の発現割合は，NSC3003 試験の全体集団と比較して日本人集団で 20%以上高かったが，日本人集団でも多くの事象が Grade 1 又は 2 であり，爪囲炎及びざ瘡様皮膚炎により治験薬の投与中止に至った被験者は各 1 例であった。

MET 関連の有害事象（低アルブミン血症及び末梢性浮腫）の発現割合は，低アルブミン血症が 69.0%，0%，末梢性浮腫が 41.4%，3.1%であった。Ami/Laz 群の低アルブミン血症の発現割合は，NSC3003 試験の全体集団と比較して日本人集団で 20%以上高かったが，日本人集団でも多くの事象が Grade 1 又は 2 であり，低アルブミン血症により治験薬の投与中止に至った被験者は 1 例であった。

血液学的毒性（白血球減少症，好中球減少症，貧血及び血小板減少症）の発現割合は，白血球減少症が 6.9%，25.0%，好中球減少症が 6.9%，12.5%，貧血が 17.2%，6.3%，血小板減少症が

20.7%，18.8%であった。血液学的毒性の各有害事象の発現割合は，NSC3003 試験の全体集団と日本人集団でおおむね同程度であった。

錯感覚関連事象（錯感覚，感覚鈍麻，末梢性感覚ニューロパチー，多発ニューロパチー，末梢性ニューロパチー，末梢性感覚運動ニューロパチー及び末梢性運動ニューロパチー）の発現割合は，Ami/Laz 群 24.1%，Osi 群 9.4%，Laz 群 37.5%であった。錯感覚関連事象の発現割合は，NSC3003 試験の全体集団と日本人集団でおおむね同程度であった。

2.5.5.2.2　重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.5.5.2.2.1　死亡

【2.7.4.2.1.4】

(1) 全体集団

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）で，試験期間中に死亡した被験者の割合は，Ami/Laz 群（22.8%）と Osi 群（27.1%）でおおむね同程度であった。死因は両群とも「疾患進行」が最も多かった（Ami/Laz 群 11.6%，Osi 群 18.9%，以下同順）。治験薬の初回投与から 30 日以内に死亡した被験者は，両群とも少なかった（1.0%，1.9%）。また，併合解析集団を含めて検討したところ，NSC3003 試験の Ami/Laz 群で試験期間中に死亡した被験者の割合（22.8%）は，NSC3003 試験の Osi 群（27.1%）及び併合解析集団の Laz 群（25.1%）とおおむね同程度で，併合解析集団の Ami/Laz 群（31.2%）及び Ami 群（33.4%）と比較して低かった。

NSC3003 試験の全体集団で，死亡に至った有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群（8.1%）と Osi 群（7.2%）で同程度であった。Ami/Laz 群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は，肺炎［1.2%（5 例）］，呼吸不全及び突然死［各 1.0%（4 例）］，死亡及び心筋梗塞［各 0.7%（3 例）］，敗血症性ショック及び肺塞栓症［各 0.5%（2 例）］であった。死亡に至った有害事象（PT）に新たな安全性の懸念を示唆する特定の傾向は認められなかった。死亡に至った有害事象のうち，発現割合が高かった肺炎及び呼吸不全は，肺癌患者でよく認められるものであり（Nichols 2012），疾患進行に伴う事象である可能性が考えられた。Ami/Laz 群でいずれかの治験薬と関連性がある死亡に至った有害事象は 4 例（1.0%）に認められ，心筋梗塞が 2 例，冠動脈疾患，突然死及び肺臓炎が各 1 例であった。また，併合解析集団を含めた検討では，死亡に至った有害事象の発現割合は，単独投与群（Osi 群 7.2%，併合解析集団の Laz 群 4.9%，Ami 群 5.3%）と Ami/Laz 群（NSC3003 試験 8.1%，併合解析集団 9.4%）で同程度であった。いずれかの治験薬と関連性がある死亡に至った有害事象の発現割合についても，単独投与群（Osi 群 0.5%，併合解析集団の Laz 群 0.4%，Ami 群 0%）と Ami/Laz 群（NSC3003 試験 1.0%，併合解析集団 0.8%）で同程度であった。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例）で，試験期間中に死亡した被験者の割合は，Ami/Laz 群 13.8%，Osi 群 18.8%であった。死因は両群とも「疾患進行」が最も多かった（Ami/Laz 群 10.3%，Osi 群 18.8%）。治験薬の初回投与から 30 日以内の死亡は認められな

かった。死亡に至った有害事象は，Osi 群では認められず，Ami/Laz 群では 1 例に脳梗塞が認められた。脳梗塞は治験薬と「関連なし」と判断された。

2.5.5.2.2.2　重篤な有害事象

【2.7.4.2.1.5】

(1) 全体集団

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）で，重篤な有害事象の発現割合は，Osi 群（33.4%）と比較して Ami/Laz 群（48.7%）で高かった。Ami/Laz 群で 2%以上に発現した重篤な有害事象は，肺塞栓症（Ami/Laz 群 6.2%，Osi 群 2.3%，以下同順），肺炎（4.0%，4.9%），深部静脈血栓症（2.9%，0.5%），COVID-19（2.4%，2.3%），胸水（2.1%，4.0%）及び注入に伴う反応（2.1%，0%）であり，注入に伴う反応を除き，Ami/Laz 群と Osi 群で発現割合はおおむね同程度であった。また，併合解析集団を含めて検討したところ，重篤な有害事象の発現割合は，単独投与群（Osi 群 33.4%，併合解析集団の Laz 群 30.4%，Ami 群 29.2%）と比較して，Ami/Laz 群（NSC3003 試験 48.7%，併合解析集団 47.1%）で高かった。認められた重篤な有害事象は，おおむね肺癌患者で起こり得る事象，治験薬の作用機序から想定される事象，及び治験薬の既知の安全性プロファイルから想定される事象であった。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例）で，重篤な有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群 44.8%，Osi 群 25.0%であった。Ami/Laz 群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は，肺塞栓症［Ami/Laz 群 10.3%（3 例），Osi 群 0%，以下同順］，深部静脈血栓症及び COVID-19［各 6.9%（2 例），0%］であった。重篤な有害事象の発現割合は，NSC3003 試験の全体集団と日本人集団でおおむね同程度であった。

2.5.5.2.2.3　その他の重要な有害事象

(1) 投与中断，減量，投与中止に至った有害事象

【2.7.4.2.1.6】

1) 全体集団

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）で，いずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）の発現割合は，Osi 群（38.6%）と比較して Ami/Laz 群（83.1%）で高かった。Ami/Laz 群で 10%以上に発現したいずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）は，発疹（Ami/Laz 群 24.7%，Osi 群 0.9%，以下同順），爪囲炎（21.6%，0.9%），COVID-19（15.0%，8.4%），ざ瘡様皮膚炎（11.9%，0.2%）であった。併合解析集団を含めて検討したところ，いずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）の発現割合は，単独投与群である Osi 群（38.6%）及び併合解析集団の Laz 群（35.1%）と比較して，Ami/Laz 群（NSC3003 試験 83.1%，併合解析集団 74.4%）で高かった。

NSC3003 試験の全体集団で，いずれかの治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は，Osi 群（5.4%）と比較して Ami/Laz 群（59.1%）で高かった。Ami/Laz 群で 5%以上に発現したいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は，発疹（20.0%，0.5%），爪囲炎（19.0%，0.2%），ざ瘡様皮膚炎（9.0%，0%）であった。併合解析集団を含めて検討したところ，いずれかの治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は，単独投与群（Osi 群 5.4%，併合解析集団の Laz 群 16.5%，Ami 群 10.3%）と比較して，Ami/Laz 群（NSC3003 試験 59.1%，併合解析集団 44.6%）で高かった。

NSC3003 試験の全体集団で，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，Osi 群（13.6%）と比較して Ami/Laz 群（34.9%）で高かった。Ami/Laz 群で 2%以上に発現したいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，注入に伴う反応（4.5%，0%），爪囲炎（3.3%，0%），発疹（2.6%，0%）であった。併合解析集団を含めて検討したところ，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，単独投与群（Osi 群 13.6%，併合解析集団の Laz 群 11.3%，Ami 群 6.8%）と比較して，Ami/Laz 群（NSC3003 試験 34.9%，併合解析集団 27.8%）で高かった。

Ami/Laz 群で発現割合が高かったいずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く），減量に至った有害事象，投与中止に至った有害事象は，アミバンタマブ及びラゼルチニブのそれぞれの安全性プロファイルから想定される有害事象であった。Ami/Laz 群では 2 剤のいずれかの治験薬の投与中断，減量，投与中止に至った有害事象も含まれるため，発現割合について単独投与群との正確な比較は困難であった。なお，NSC3003 試験の Ami/Laz 群で有害事象により全ての治験薬の投与中止に至った被験者の割合は 20.4%であった【表 2.7.4-2】。また，併合解析集団との比較にあたっては，NSC3003 試験の Ami/Laz 群の治験薬の投与期間の中央値は，併合解析集団の Ami/Laz 群及び Ami 群と比較して長く（NSC3003 試験の Ami/Laz 群 18.50 カ月，Osi 群 18.00 カ月，併合解析集団の Ami/Laz 群 10.22 カ月，併合解析集団の Laz 群 15.23 カ月，Ami 群 4.14 カ月），すなわち有害事象の収集期間が長いことにも留意する必要がある【表 2.7.4-付録-1】。

2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例）で，いずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）の発現割合は，Ami/Laz 群 96.6%，Osi 群 56.3%であった。Ami/Laz 群で 10%以上に発現したいずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）は，ざ瘡様皮膚炎（Ami/Laz 群 27.6%，Osi 群 3.1%，以下同順），発疹（24.1%，3.1%），爪囲炎，低アルブミン血症及び深部静脈血栓症（各 13.8%，0%），COVID-19（10.3%，9.4%），末梢性浮腫及び肺塞栓症（各 10.3%，0%）であった。

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群 65.5%，Osi 群 9.4%であった。Ami/Laz 群で 5%以上に発現したいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は，ざ瘡様皮膚炎（27.6%，0%），発疹（17.2%，3.1%），爪囲炎（13.8%，0%）であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群 20.7%，Osi 群 12.5%であった。Ami/Laz 群で 2 例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，肺塞栓症及び深部静脈血栓症［各 6.9%（2 例），0%］であった。

いずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く），減量に至った有害事象，投与中止に至った有害事象の発現割合に，NSC3003 試験の全体集団と日本人集団で顕著な差は認められなかった。

2.5.5.3　器官別の評価

2.5.5.3.1　注目すべき有害事象

【2.7.4.2.1.7(1)】

注目すべき有害事象として「発疹」，「IRR」，「肺臓炎／間質性肺疾患」及び「静脈血栓塞栓症」を評価した。「発疹」，「IRR」及び「肺臓炎／間質性肺疾患」はアミバンタマブ単独投与の有害事象の発現状況に基づき注目すべき有害事象とした。「静脈血栓塞栓症」は，NSC3003 試験において，Osi 群及び Laz 群と比較し，Ami/Laz 群で発現割合が高かったことに基づき，注目すべき有害事象とした。

2.5.5.3.1.1　発疹

(1) 全体集団

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）で，「発疹」の発現割合は Osi 群（49.1%）と比較して Ami/Laz 群（88.6%）で高かったが，重症度は両群とも多くが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の事象の発現割合は Osi 群と比較して Ami/Laz 群で高かったが（Ami/Laz 群 27.1%，Osi 群 0.9%，以下同順），Grade 4 以上の事象は両群とも認められなかった。重篤な事象は Ami/Laz 群でのみ認められたが，発現割合は低かった（3.1%）。ほとんどの「発疹」は，治験薬の適切な用量調節及び支持療法により管理可能で，いずれかの治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は低かった（5.7%，0%）。なお，NSC3003 試験の治験実施計画書では，Ami/Laz 群の被験者には，「発疹」が認められた際に速やかに対処を行えるよう，初回投与時に（望ましくは事前に）局所抗生物質，経口抗生物質及び局所ステロイドを処方すること，並びに Cycle 1 Day 1 に抗生物質の投与を開始し，最初の 8 週間は抗生物質を継続することを推奨していた。EGFR 阻害薬により誘発される発疹は，予防措置により重症度が軽減することが報告されている（Hofheinz 2016）。しかしながら，NSC3003 試験でベースライン時に発疹予防のための薬を処方された被験者の割合は，Ami/Laz 群で 21.4%であった（Osi 群では 2.1%であった）。併合解析集団を含めた検討では，「発疹」の発現割合は，単独投与群（Osi 群 49.1%，併合解析集団の Laz 群 60.7%，Ami 群 76.6%）と比較して，Ami/Laz 群（NSC3003 試験 88.6%，併合解析集団 85.9%）で高かった。しかしながら，「発疹」の重症度は多くが Grade 1 又は 2 であり，Grade 4 以上の事象は認められなかった。また，重篤な事象の発現割合は低く，いずれの群でも同程度であった。ほとんどの「発疹」は，治験薬の適切な用量調節及び支持療法により管理可能で，いずれかの治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は低かった。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例）で，「発疹」の発現割合は Ami/Laz 群 96.6%，Osi 群 68.8%であった。全体集団と同様，「発疹」の重症度は多くが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の事象の発現割合は Ami/Laz 群 24.1%，Osi 群 3.1%であり，Grade 4 以上の事象は両群とも認められなかった。重篤な事象は認められず，いずれかの治験薬の投与中止に至った被験者は Ami/Laz 群の 1 例であった。

2.5.5.3.1.2　Infusion related reaction（IRR）

(1) 全体集団

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）で，「IRR」の発現割合は Ami/Laz 群で 62.9%であった。「IRR」の重症度はほとんどが Grade 1 又は 2 で，非重篤であり，いずれかの治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は低かった（4.5%）。併合解析集団を含めた検討では，「IRR」の発現割合は，単独投与群（Ami 群 67.4%）と Ami/Laz 群（NSC3003 試験 62.9%，併合解析集団 65.4%）で同程度であった。オシメルチニブ及びラゼルチニブは経口投与のため，Osi 群及び Laz 群では「IRR」は認められなかった。「IRR」の重症度はほとんどが Grade 1 又は 2 で，非重篤であり，いずれかの治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は低かった。多くの「IRR」はアミバンタマブの初回投与時に発現した。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例）で，「IRR」の発現割合は Ami/Laz 群で 44.8%であった。全体集団と同様，「IRR」の重症度は Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 以上の事象は認められなかった。重篤な事象は 1 例に認められ，いずれかの治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

2.5.5.3.1.3　肺臓炎／間質性肺疾患

(1) 全体集団

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）で，「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は Ami/Laz 群（3.1%）と Osi 群（3.0%）で同程度であった。Grade 3 以上の事象の発現割合（Ami/Laz 群 1.4%，Osi 群 1.4%，以下同順），重篤な事象の発現割合（2.9%，3.0%），及びいずれかの治験薬の投与中止に至った事象の発現割合（2.9%，2.6%）についても，Ami/Laz 群と Osi 群で同程度であった。併合解析集団を含めた検討では，「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は，単独投与群（Osi 群 3.0%，併合解析集団の Laz 群 2.4%，Ami 群 2.6%）と Ami/Laz 群（NSC3003 試験 3.1%，併合解析集団 3.8%）で同程度であった。Grade 3 以上の事象の発現割合，及び重篤な事象の発現割合についても単独投与群と Ami/Laz 群で同程度であり，いずれの群でも「肺臓炎／間質性肺疾患」により治験薬の投与中止に至った被験者は少なかった。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例）で，「肺臓炎／間質性肺疾患」は Ami/Laz 群で 1 例（3.4%），Osi 群で 2 例（6.3%）に認められた。Ami/Laz 群の 1 例には，Grade 3 の肺臓炎が認められ，重篤な事象に該当し，アミバンタマブ及びラゼルチニブの投与中止に至った。Osi 群の 2 例には，いずれも Grade 1 の肺臓炎が認められ，重篤な事象に該当し，オシメルチニブの投与中止に至った。「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は，NSC3003 試験の全体集団と日本人集団でおおむね同程度であった。

「肺臓炎／間質性肺疾患」は，安全性に関する重要な評価事項であり，特に EGFR 阻害薬において十分な注意が必要である。本申請の安全性評価に用いた臨床試験ではないが，アミバンタマブ（皮下投与又は静脈内投与）とラゼルチニブを併用投与する実施中の 61186372NSC3004 試験（以下，NSC3004 試験）（標題：オシメルチニブ及び化学療法後に進行した EGFR 遺伝子変異陽性進行又は転移性非小細胞肺癌患者におけるラゼルチニブ併用投与時のアミバンタマブ皮下投与とアミバンタマブ静脈内投与とを比較する，第 3 相，非盲検，ランダム化試験）において，2024 年 2 月 29 日までに日本人被験者 2 例の「肺臓炎／間質性肺疾患」による死亡が報告されたため，以下に詳細を記載する。なお，これら 2 例の死亡の叙述は M5.3.5.4.7 に示した。

肺臓炎

NSC3004 試験でラゼルチニブとアミバンタマブ皮下投与の併用投与群に割り付けられた 65 歳以上の被験者が，Day 22 に Grade 3 の肺臓炎のため入院した。画像検査で右側にすりガラス陰影が認められ，肺炎又は間質性肺疾患が疑われた。メチルプレドニゾロンの投与を開始し，その後増量したが，低酸素状態が悪化し入院経過は不良であった。Day 25 に Grade 3 の循環虚脱が発現した。短期間の改善が見られた後，Day 29 に Grade 2 の心房細動が発現し，Day 30 に呼吸不全及び呼吸困難の悪化が見られ，挿管が必要となった。ICU での入院中に，胸腔チューブ挿入を要する Grade 3 の気胸及び Grade 2 のサイトメガロウイルス感染を発現した。Day 51 に被験者は死亡した。

間質性肺疾患

NSC3004 試験でラゼルチニブとアミバンタマブ皮下投与の併用投与群に割り付けられた 65 歳以上の被験者が，Day 107 に自宅で転倒及び一時的に意識消失し，救急搬送された。Grade 2 の塞栓症及び Grade 3 の間質性肺炎が認められ，入院に至った。被験者は発熱及び低酸素状態であり，胸部 CT 検査の結果，両肺にすりガラス陰影が認められた。メチルプレドニゾロン，抗凝固薬及び広域抗生物質の投与が開始された。発熱は改善したが，酸素レベルの改善は不十分であった。Day 111 に肺の状態は更に悪化し，挿管が必要となった。ICU での入院中に，胸腔チューブ挿入を要する気胸が認められ，気管切開し，その後，発熱が再発した。Day 176 に被験者は死亡した。

当該 2 例は，ともにオシメルチニブ及びプラチナベースの化学療法による治療歴があり，未治療例を対象とした NSC3003 試験とは患者背景が異なる。NSC3004 試験で認められたこれら 2 例の「肺臓炎／間質性肺疾患」により，日本人の未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再

発 NSCLC 患者におけるアミバンタマブ及びラゼルチニブの，またその併用における「肺臓炎／間質性肺疾患」に関わるリスク【2.5.6.3】に変更はないと考えている。

「肺臓炎／間質性肺疾患」は，EGFR 標的治療薬を含む全身性抗がん剤の投与を受けている患者における既知のリスクである。当該リスクについては，治験薬概要書並びに NSC3003 試験の治験実施計画書及び同意説明文書に記載されている。NSC3003 試験では，薬剤性又は放射線性肺臓炎／間質性肺疾患を含む「肺臓炎／間質性肺疾患」の合併又は既往歴を有する患者の登録は除外しており，治験担当医師に対して「肺臓炎／間質性肺疾患」を慎重にモニタリングし，治験薬投与中に「肺臓炎／間質性肺疾患」が発現した場合，治験薬の投与を中止し，迅速な治療管理を行うよう推奨している。また，「肺臓炎／間質性肺疾患」を含む試験中に得られる安全性データは，継続的にレビューし，被験者に対するリスク評価を随時実施している。

2.5.5.3.1.4　静脈血栓塞栓症

(1) 全体集団

IDMC は，NSC3003 試験において Osi 群及び Laz 群と比較して Ami/Laz 群で「静脈血栓塞栓症」の発現割合が高いことを指摘した。「静脈血栓塞栓症」の多くは，治験薬の投与開始から 4 カ月以内に発現していた。緊急安全対策として，NSC3003 試験では治験実施計画書改訂 3（2022 年 8 月 22 日改訂）で，Ami/Laz 群の被験者に予防的な抗凝固療法を併用投与開始から 4 カ月間行うことを推奨した。本承認申請時点で，アミバンタマブ又はラゼルチニブの単独投与による「静脈血栓塞栓症」の発現リスクの増加は認められていない。

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）で，「静脈血栓塞栓症」の発現割合は Osi 群（9.1%）と比較して Ami/Laz 群（37.3%）で高かったが，重症度は多くが Grade 2（Ami/Laz 群 24.9%，Osi 群 5.6%）であり，Osi 群と Ami/Laz 群の発現割合の差は主に Grade 2 以下の事象によるものであった。Grade 4 又は 5 の事象の発現割合は両群とも 0.5%以下であった。また，Ami/Laz 群と Osi 群の「静脈血栓塞栓症」の発現割合の差は，治験薬の投与開始から 4 カ月間で認められ，以降は，その差は大きく広がらなかった（M5.3.5.1.1 Figure 16）。重篤な事象の発現割合は，Ami/Laz 群 10.9%，Osi 群 3.5%であった。Ami/Laz 群で「静脈血栓塞栓症」が認められた被験者［37.3%（157 例）］のうち，入院又は入院期間の延長を要した被験者［27.4%（43/157 例）］で，最も多かった入院又は入院期間の延長の理由は「抗凝固療法の開始」［14.0%（22/157 例）］であり，8.3%（13/157 例）が「静脈血栓塞栓症に関連する症状管理」であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は低かった（Ami/Laz 群 2.9%，Osi 群 0.5%）。緊急安全対策実施の時点で，NSC3003 試験への被験者登録は完了しており，投与開始から 4 カ月以内の Ami/Laz 群の被験者は 12 例のみであった。このため，NSC3003 試験で予防的な抗凝固療法を受けた被験者は少なかった。「静脈血栓塞栓症」が認められた被験者のほとんどは，抗凝固薬の未使用時に「静脈血栓塞栓症」を初めて発現した。これらの被験者のほとんどは，「静脈血栓塞栓症」の初回発現から 30 日以内に抗凝固薬の使用を開始し，抗凝固薬の使用中に「静脈血栓塞栓症」が再発（初回発現から 30 日以上経過後の発現と定義）した被験者の割合は低かった（M5.3.5.1.1 Table 39）。併合解析集団を含めた検討では，「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，単独投与群（Osi 群 9.1%，併合解析集団の Laz 群 12.5%，Ami 群 10.0%）と比較し

て，NSC3003 試験の Ami/Laz 群（37.3%）で高かったが，NSC3003 試験の Ami/Laz 群で認められた「静脈血栓塞栓症」の重症度は多くが Grade 2 であり，発現割合の差は主に Grade 2 以下の事象によるものであった。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例）で，「静脈血栓塞栓症」の発現割合は Ami/Laz 群 37.9%，Osi 群 3.1%であった。「静脈血栓塞栓症」の重症度は Grade 2 が最も多く（Ami/Laz 群 20.7%，Osi 群 3.1%），Grade 3 の事象は Ami/Laz 群のみに認められ（17.2%），Grade 4 以上の事象は両群とも認められなかった。重篤な事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った事象は Ami/Laz 群のみに認められ，発現割合はそれぞれ 17.2%及び 10.3%であった。

2.5.5.4　臨床検査所見及びその他の身体的所見

2.5.5.4.1　血液学的検査及び血液生化学検査

【2.7.4.3】

(1) 全体集団

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）で認められた血液学的検査値異常は，両群とも多くが Grade 1 又は 2 であった。血液学的検査項目に臨床的に意義のある変化は認められなかった。併合解析集団でも同様であった。

NSC3003 試験の全体集団で認められた血液生化学検査値異常は，両群とも多くが Grade 1 又は 2 であった。AST 増加及び ALT 増加はアミバンタマブ単独投与でも認められる検査値異常である。認められた AST 増加及び ALT 増加は，両群とも多くが Grade 1 又は 2 であり，投与期間中の最悪 Grade が Grade 3 又は 4 の被験者の割合は，Ami/Laz 群と Osi 群で同程度であった。併合解析集団でも同様であった。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例）でも，全体集団と同様に，認められた血液学的検査値異常及び血液生化学検査値異常は，多くが Grade 1 又は 2 であった。認められた AST 増加及び ALT 増加は，多くが Grade 1 又は 2 であり，投与期間中の最悪 Grade が Grade 3 の被験者の割合は AST 増加が Ami/Laz 群 3.4%，Osi 群 6.3%（以下同順），ALT 増加が 10.3%，6.3%，Grade 4 の被験者は認められなかった。

2.5.5.4.2　心電図

【2.7.4.4.1】

(1) 全体集団

オシメルチニブの投与により QT 間隔延長が見られることが報告されているが（Anand 2019），ラゼルチニブと心毒性との関連は認められていない（Jang 2021）。

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）で QTcF のベースライン後の最大値が 500 msec を超えた被験者の割合は Ami/Laz 群 0.3%，Osi 群 0.7%であった。NSC3003 試験及び併合解析集団の結果より，アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与で QT 間隔延長のシグナルは認められなかった。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例）で，QTcF のベースライン後の最大値が 500 msec を超えた被験者はいなかった。

2.5.5.5　特別な患者集団及び状況下での安全性

【2.7.4.5.1，2.7.4.5.2】

部分集団［年齢，性別，人種，肝機能，腎機能，体重，変異型，脳転移の既往，ベースラインの ECOG PS，及び喫煙歴］別の有害事象発現状況を検討した。年齢が 75 歳以上の部分集団，体重が 80 kg 以上の部分集団，肝機能障害が軽度，中等度及び高度の部分集団，並びに腎機能障害が中等度及び高度の部分集団は被験者数が少なく，意味のある比較はできなかったものの，その他の部分集団では，NSC3003 試験の Ami/Laz 群の安全性プロファイルはおおむね同様であった。

2.5.5.6　市販後使用経験

本申請時点では，いずれの国でもアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用療法の市販後の使用経験はない。

アミバンタマブは海外では単剤療法として承認されている（国際誕生日：2021 年 5 月 21 日）。発売から 2023 年 11 月 30 日までの累積出荷量（32848379 mg）に基づく市販後のアミバンタマブの推定曝露は 2682 treatment courses（12250 mg を 1 treatment course と換算）であった。アミバンタマブの単剤療法の市販後データから特筆すべき安全性に関する重大な懸念は確認されていない。

ラゼルチニブは韓国で単剤療法として承認されている（国際誕生日：2021 年 1 月 18 日）。発売から 2022 年 12 月 31 日までの累積出荷量に基づく市販後のラゼルチニブの推定曝露は 586.5 人年であった。ラゼルチニブの単剤療法の市販後データから特筆すべき安全性に関する重大な懸念は確認されていない。

2.5.5.7　安全性の結論

NSC3003 試験及び併合解析集団の有害事象の発現状況より，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与は忍容可能であり，安全性プロファイルはアミバンタマブ及びラゼルチニブそれぞれの安全性プロファイルからおおむね想定されるものであった。Ami/Laz 群で発現割合が高かった有害事象は，主に EGFR 関連の有害事象（爪囲炎，発疹，下痢，口内炎及びざ瘡様皮膚炎），MET 関連の有害事象（低アルブミン血症及び末梢性浮腫）及び「IRR」で，これらはアミバンタマブの単独投与でも認められる有害事象であった。これらの事象の重症度は多くが Grade 1 又は 2 で，非重篤であり，治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は低かった。「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は低く，Ami/Laz 群と単独投与群で同程度であった。「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，単独投与群と比較して Ami/Laz 群で高く，アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与により「静脈血栓塞栓症」の発現リスクがあると考えられた。しかしながら，Ami/Laz 群と単独投与群の「静脈血栓塞栓症」の発現割合の差は，主に Grade 1 又は 2 の事象によるものであった。重篤な「静脈血栓塞栓症」の多くは，抗凝固療法の開始のための入院又は入院期間の延長によるものであり，治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は低かった。アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与で認められた有害事象は，適切な用量調節や支持療法によりおおむね管理可能であった。

以上より，「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者」に対してアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与は忍容可能であると考えた。また，NSC3003 試験の日本人集団でも，被験者数は限られているものの，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与で認められた有害事象は管理可能であり，日本人特有の安全性シグナルは認められなかった。

参考文献

Anand K, Ensor J, Trachtenberg B, Bernicker EH. Osimertinib-Induced Cardiotoxicity: A Retrospective Review of the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). JACC: CardioOncol. 2019;1(2):172-178. doi:https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.10.006.

Hofheinz R-D, Deplanque G, Komatsu Y, et al. Recommendations for the Prophylactic Management of Skin Reactions Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Patients with Solid Tumors. Oncologist. 2016;21:1483-1491.

Jang SB, Kim KB, Sim S, et al. Cardiac Safety Assessment of Lazertinib: Findings From Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced NSCLC and Preclinical Studies. JTO Clin Res Rep. 2021;2(10):100224. doi:https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100224.

Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of patients with lung cancer. Arch Pathol Lab Med. 2012;136(12):1552-1557.

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

【2.5.1.2.1】

肺癌は世界的に最も罹患数が多い癌腫の一つであり，日本での罹患数は年間 132,000 人と推定される。NSCLC は肺癌患者の 85%を占め，NSCLC の 5 年生存率は，診断時の病期にもよるが，限局がんでは 63%，遠隔転移がんでは 8%である。日本では NSCLC 患者の約 30%は，治療前の病期分類が遠隔転移病変を有する Stage IV であり，手術の適応がない。また，中枢神経系へ転移した場合には，治療予後や生活の質に大きく影響する。

NSCLC では，増殖促進シグナル伝達経路の恒常的活性化を引き起こす可能性のある複数のドライバー変異が同定されている。EGFR 遺伝子変異は，最も頻度の高いドライバー遺伝子変異の一つで，日本人 NSCLC 患者では EGFR 遺伝子変異は 36.6%に認められた。また，EGFR 遺伝子変異の約 9 割は，EGFR Exon 19 欠失及び Exon 21 L858R 変異である。

2.5.6.1.2　現行の治療

【2.5.1.2.2】

EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する一次治療として，第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブが推奨されている。しかしながら，一次治療としてオシメルチニブの投与を受けたほぼ全ての患者に耐性が発現し，耐性が発現した後の標的治療はない。そのため，未治療の EGFR Exon 19 欠失又は Exon 21 L858R 変異を有する NSCLC 患者に対して，耐性発現までの期間を延長し，現在の標準療法であるオシメルチニブを超える有効性に優れた新たな治療が必要とされている。

2.5.6.2　ベネフィット

【2.5.1.2.3，2.5.4.1】

アミバンタマブは，EGFR 及び MET を標的とする低フコシル化完全ヒト IgG1 二重特異性抗体であり，EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失及び Exon 21 L858R 変異），EGFR Exon 20 挿入変異，及び EGFR 耐性変異（T790M 及び C797S 耐性変異）の様々な EGFR 遺伝子変異を有する患者に臨床効果が認められている（IB Amivantamab 2023）。ラゼルチニブは，オシメルチニブと同様に強力な第 3 世代の経口 EGFR-TKI である。2.5.6.1.2 項で述べたとおり，一次治療としてオシメルチニブの投与を受けたほぼ全ての患者が最終的に再発すると考えられている。再発の機序は十分に解明されていないが，EGFR 変異（C797S 変異や EGFR 増幅）及び MET 経路（MET 増幅，MET Exon14 スキッピング）が主な機序であることが示唆されている。これらの経路を一次治療から標的とし，EGFR-TKI に対する獲得耐性の発現までの期間を延長することで，オシメルチニブによる一次治療よりも優れた治療になると考えた。EGFR の細胞内活性部位を標的とするラゼルチニブと，細胞外 EGFR ドメインを標的とした ADCC 活性を誘導するアミバンタマブを併用

することにより，相乗的な抗 EGFR 活性の阻害，EGFR 及び MET 獲得耐性の発現抑制，抗腫瘍反応における Fc 受容体を保有する免疫細胞の動員を通して，より強力な抗腫瘍活性を誘導する可能性がある。したがって，ラゼルチニブとアミバンタマブの併用により，EGFR 活性化変異を有する NSCLC の EGFR-TKI に対する耐性経路の発現を抑制し，かつ強力な抗腫瘍活性を誘導することが期待される。

EGFR 遺伝子変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした NSC3003 試験で，主要評価項目である BICR 判定による PFS の中央値は，Ami/Laz 群で 23.72 カ月，Osi 群で 16.59 カ月であり，Osi 群と比較して Ami/Laz 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の改善が認められた。疾患進行又は死亡のリスクは Osi 群と比較して Ami/Laz 群で 30%低下した［HR=0.70（95% CI：0.58，0.85），p=0.0002］。事前に規定した部分集団解析でもおおむね一貫して，Osi 群と比較して Ami/Laz 群で PFS の改善が認められ，結果の頑健性が確認された。また，補足的解析である頭蓋外 PFS の結果も主解析の結果と一貫し，Osi 群と比較して Ami/Laz 群で PFS の改善が認められた［HR=0.68（95% CI：0.55，0.83）］。副次評価項目である OS についても Osi 群と比較して Ami/Laz 群で改善傾向が示され［HR=0.80（95% CI：0.61，1.05），p=0.1099］，DOR，PFS2 及び TTSP でも Ami/Laz 群で改善が認められた。PFS2 は肺癌患者で OS の代替指標であり（Mainwaring 2019），OS で認められた改善傾向は PFS2 の結果からも支持された。また，TTSP の改善から示唆される肺癌関連症状に対する治療効果は，患者の生活への明らかなベネフィットであると考えられた。

NSC3003 試験の日本人被験者数は限られているものの，日本人集団でも Osi 群に比べて Ami/Laz 群で PFS の延長が認められ，全体集団と一貫した結果であった。また，OS 及び ORR も全体集団と同様の傾向を示した。

2.5.6.3　リスク

【2.5.5.2，2.5.5.3】

NSC3003 試験及び併合解析集団の有害事象の発現状況より，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与は忍容可能であり，安全性プロファイルはアミバンタマブ及びラゼルチニブそれぞれの安全性プロファイルからおおむね想定されるものであった。認められた有害事象は，適切な用量調節や支持療法によりおおむね管理可能であり，治験薬と関連性がある有害事象により投与中止に至った被験者は少なかった。また，NSC3003 試験の日本人集団でも，被験者数は限られているものの，認められた有害事象は管理可能であり，日本人特有の安全性シグナルは認められなかった。

Ami/Laz 群で発現割合が高かった有害事象は，主に EGFR 関連の有害事象（爪囲炎，発疹，下痢，口内炎及びざ瘡様皮膚炎），MET 関連の有害事象（低アルブミン血症及び末梢性浮腫）及び「IRR」であった。これらの事象の重症度は多くが Grade 1 又は 2 で，非重篤であり，治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は低かった。また，注目すべき有害事象として，「発疹」，「IRR」，「肺臓炎／間質性肺疾患」及び「静脈血栓塞栓症」を評価した。「静脈血栓塞栓症」は，NSC3003 試験において，Osi 群及び Laz 群と比較し，Ami/Laz 群で発現割合が高かったことに基づき，注目すべき有害事象とした。

- 「発疹」は EGFR 阻害作用を有する薬剤で認められる有害事象である。NSC3003 試験で Grade 3 の「発疹」の発現割合は，Osi 群と比較して Ami/Laz 群で高かったものの，Grade 4 又は 5 の「発疹」は両群とも認められなかった。ほとんどの「発疹」は治験薬の適切な用量調節及び支持療法により管理可能であり，治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は低かった。
- 「IRR」はアミバンタマブの投与で認められる有害事象である。NSC3003 試験の Ami/Laz 群で認められた「IRR」の発現割合及び重症度は，EDI1001 試験のアミバンタマブ単独投与と同程度であった。ほとんどの「IRR」が Grade 1 又は 2 で，非重篤であり，治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は低かった。
- 「肺臓炎／間質性肺疾患」は EGFR 阻害作用を有する薬剤で認められる有害事象である。NSC3003 試験で「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は低く，Ami/Laz 群と単独投与群（Osi 群，併合解析集団の Laz 群，Ami 群）で同程度であった。間質性肺疾患等の発現については，添付文書の警告及び重要な基本的注意等の項に記載することで，発現に関する注意喚起を行う予定である。また，リスク管理計画において重要な特定されたリスクとして設定し，通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動に加えて，追加の医薬品安全性監視活動として市販直後調査及び特定使用成績調査，並びに追加のリスク最小化活動として市販直後調査を実施することで，「肺臓炎／間質性肺疾患」は管理可能と考える。
- 「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，単独投与群と比較して Ami/Laz 群で高く，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与により「静脈血栓塞栓症」の発現リスクがあると考えられた。しかしながら，Ami/Laz 群と単独投与群の「静脈血栓塞栓症」の発現割合の差は，主に Grade 1 又は 2 の事象によるものであり，治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は低かった。また，Grade 4 又は 5 の事象の発現割合は，Ami/Laz 群及び単独投与群ともに低かった。国内での医療環境を鑑みると，「静脈血栓塞栓症」の予防目的での抗凝固薬の投与を強く推奨することは困難である。一方，アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与時の「静脈血栓塞栓症」の発現について添付文書の警告及び重要な基本的注意等の項に記載することで，発現に関する警告並びに予防，早期発見及び早期治療に繋がる注意喚起を行う予定である。最新のガイドライン等を参考に，予防，早期発見及び早期治療を行い，また，リスク管理計画において重要な特定されたリスクとして設定し，通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動に加えて，追加の医薬品安全性監視活動として市販直後調査及び特定使用成績調査，並びに追加のリスク最小化活動として市販直後調査を実施することで，「静脈血栓塞栓症」は管理可能と考える。

NSC3003 試験で試験期間中に死亡した被験者の割合は，Ami/Laz 群と Osi 群でおおむね同程度であり，死因は両群とも「疾患進行」が最も多かった。治験薬の初回投与から 30 日以内の死亡及び死亡に至った有害事象の発現割合は両群とも低く，同程度であった。

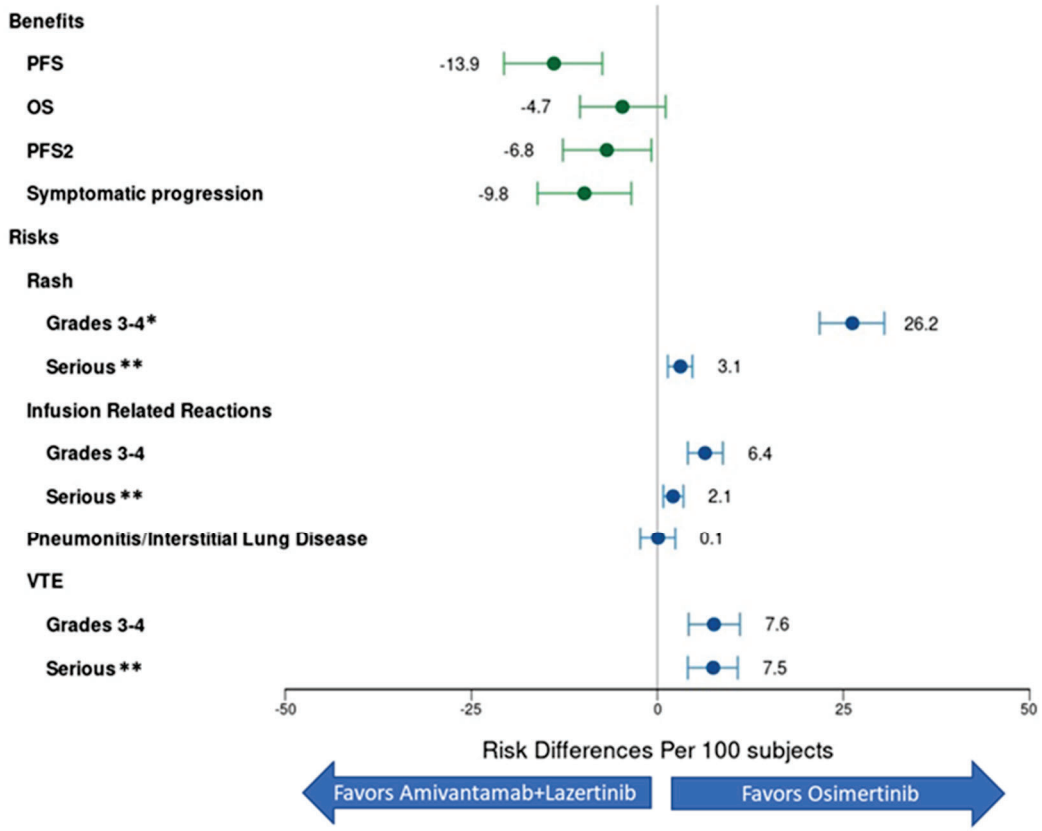
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者」の一次治療におけるアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与のベネフィット・リスクプロファイルをオシメルチニブ単独投与と比較して評価するため，構造化アプローチを用いて解析した。本解析には，有効性の評価項目として，NSC3003 試験の主要評価項目である BICR 判定による PFS 並びに主な副次評価項目である OS，PFS2 及び TTSP のイベントを，安全性の評価項目として，注目すべき有害事象（「発疹」，「IRR」，「肺臓炎／間質性肺疾患」及び「静脈血栓塞栓症」）を含めた。これらのイベント及び有害事象について，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与とオシメルチニブ単独投与の 100 例あたりの発現割合の差（図 2.5.6-1），並びに Kaplan-Meier 法で推定した 12，18 及び 24 カ月時点の発生率の差（図 2.5.6-2）を評価した（表 2.5.6-付録-1，表 2.5.6-付録-2）。負の値はアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与でベネフィットが高い又はリスクが低いことを意味する。有効性の評価項目については FAS を，安全性の評価項目については安全性解析対象集団を用いて解析した。仮説検定は目的とせず，多重性の調整は行わなかった。

発現割合の差（図 2.5.6-1）及び Kaplan-Meier 法で推定した 24 カ月時点の発生率の差（図 2.5.6-2）の両方の結果より，オシメルチニブ単独投与と比較してアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与で，100 例あたりに換算すると，疾患進行又は死亡は約 14 例，死亡は約 5 例，PFS2 イベントは約 7～8 例，TTSP イベントは約 8～10 例少なかった（表 2.5.6-付録-1）。一方，Grade 3 又は 4 の「発疹」は約 26～31 例，重篤な「発疹」は約 3～4 例，Grade 3 又は 4 の「IRR」は約 6～8 例，重篤な「IRR」は約 2 例，Grade 3 又は 4 及び重篤な「静脈血栓塞栓症」は約 8～9 例多かった。「肺臓炎／間質性肺疾患」については，オシメルチニブ単独投与とアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与で差はなかった（表 2.5.6-付録-2）。

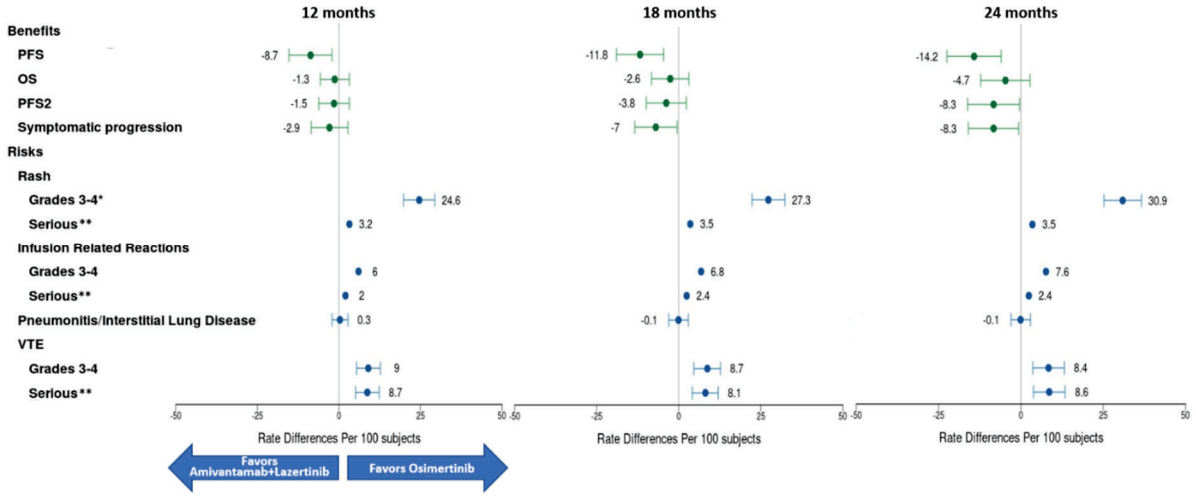
アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与のベネフィットは，ランダム化から 6 カ月後から認められた【2.5.4.1】。Kaplan-Meier 法で推定した各時点の発生率の差（図 2.5.6-2）より，いずれの時点でも PFS，OS，PFS2 及び TTSP の全てについてアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与のベネフィットが示され，これらのベネフィットは少なくとも 24 カ月時点まで維持された。オシメルチニブ単独投与と比較してアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与は，主要評価項目である BICR 判定による PFS を約 7 カ月延長した【表 2.5.4-1】。

図 2.5.6-1 有効性及び安全性の各評価項目における 100 例あたりの事象の発現割合の差及び 95% CI（NSC3003 試験，全体集団）



*No CTCAE Grade 4 adverse events experienced
**Adverse event of any CTCAE Grade the investigator defined as serious
Notes: Infusion related reactions risk occur in the Amivantamab+Lazertinib arm only due to Osimertinib's oral route of administration.
Sources: 表 2.5.6-付録-1and 表 2.5.6-付録-2. See footnotes in Appendices.

図 2.5.6-2 有効性及び安全性の各評価項目における 100 例あたりの Kaplan-Meier 法で推定した 12，18 及び 24 カ月時点の発生率の差及び 95% CI（NSC3003 試験，全体集団）



*No CTCAE Grade 4 adverse events experienced
**Adverse event of any CTCAE Grade the investigator defined as serious
Whiskers are not shown when 95% CI is not estimable
Notes: Infusion related reactions risk occur in the Amivantamab+Lazertinib arm only due to Osimertinib's oral route of administration.
Sources: 表 2.5.6-付録-1and 表 2.5.6-付録-2. See footnotes in Appendices.

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の安全性プロファイルは，アミバンタマブ及びラゼルチニブそれぞれの安全性プロファイルからおおむね想定されるものであった。認められた有害事象は，適切な用量調節や支持療法によりおおむね管理可能であった（2.5.6.3）。「静脈血栓塞栓症」により投与中止に至った被験者は少なく，各時点の重篤な「静脈血栓塞栓症」の発生率の差に大きな変動はみられなかった（図 2.5.6-2）。

2.5.6.5　結論

NSC3003 試験で，主要評価項目である BICR 判定による PFS は，Osi 群と比較して Ami/Laz 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。事前に規定した部分集団解析でもおおむね一貫して，Osi 群と比較して Ami/Laz 群で PFS の改善が認められ，結果の頑健性が確認された。副次評価項目である OS でも Osi 群と比較して Ami/Laz 群で改善傾向が示され，DOR，PFS2 及び TTSP でも Ami/Laz 群で改善が認められた。また，NSC3003 試験の日本人被験者数は限られているものの，日本人集団でも Osi 群に比べて Ami/Laz 群で PFS の延長が認められ，全体集団と一貫した結果であった。日本人患者においても全体集団と同様の有効性が期待される。

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の安全性プロファイルはアミバンタマブ及びラゼルチニブそれぞれの安全性プロファイルからおおむね想定されるものであったが，「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，単独投与群と比較して Ami/Laz 群で高く，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与により「静脈血栓塞栓症」の発現リスクがあると考えられた。しかしながら，Ami/Laz 群と単独投与群の「静脈血栓塞栓症」の発現割合の差は，主に Grade 1 又は 2 の事象によるものであり，Grade 4 又は 5 の事象の発現割合は Ami/Laz 群及び単独投与群ともに低く，治験薬の投与

中止に至った事象の発現割合は低かった。「静脈血栓塞栓症」については，添付文書の警告及び重要な基本的注意等の項に記載することで，発現に関する警告並びに予防，早期発見及び早期治療に繋がる注意喚起を行う予定である。最新のガイドライン等を参考に，予防，早期発見及び早期治療を行い，また，リスク管理計画において重要な特定されたリスクとして設定し，通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動に加えて，追加の医薬品安全性監視活動として市販直後調査及び特定使用成績調査，並びに追加のリスク最小化活動として市販直後調査を実施することで，「静脈血栓塞栓症」は管理可能と考える。また，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，単独投与群と比較して Ami/Laz 群で高かったものの，認められた有害事象は適切な用量調節や支持療法によりおおむね管理可能であり，治験薬と関連性がある有害事象により投与中止に至った被験者は少なかった。アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与のリスクは，添付文書等に記載予定の予防措置，観察及び処置，並びに市販直後調査及び特定使用成績調査等のリスク管理計画の遂行により管理可能と考える。NSC3003 試験の日本人被験者数は限られているものの，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の安全性プロファイルは全体集団とおおむね同様であり，日本人特有の安全性シグナルは認められなかった。

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与は，現在の標準療法であるオシメルチニブ単独投与よりも優れた有効性を示した。適切なリスク管理措置を要するものの，「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者」は優れた有効性を示す新たな治療へのニーズが高い疾患であることを鑑みると，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与のベネフィットはリスクを上回り，新たな一次治療の選択肢となると考える。

2.5.6.6　付録

表 2.5.6-付録-1 有効性評価項目のイベントの発現割合及び Kaplan-Meier 法で推定した発生率の投与群間の差（NSC3003 試験，全体集団，FAS）

		Rate or Risk		
Efficacy Endpoint	Analysis Period/Rate	Amivantamab and lazertinib	Osimertinib	Difference (95% CI) (Amivantamab and lazertinib) - Osimertinib
Progression-free survival	Proportion	0.448	0.587	-0.139 (-0.206, -0.074)
	K-M 12 months	0.267	0.354	-0.087 (-0.153, -0.021)
	K-M 18 months	0.403	0.521	-0.118 (-0.190, -0.046)
	K-M 24 months	0.519	0.661	-0.142 (-0.225, -0.060)
Overall survival	Proportion	0.226	0.273	-0.047 (-0.104, 0.011)
	K-M 12 months	0.105	0.117	-0.013 (-0.057, 0.032)
	K-M 18 months	0.180	0.206	-0.026 (-0.083, 0.031)
	K-M 24 months	0.262	0.309	-0.047 (-0.122, 0.028)
Progression-free survival after the first subsequent therapy	Proportion	0.235	0.303	-0.068 (-0.127, -0.008)
	K-M 12 months	0.116	0.130	-0.015 (-0.062, 0.032)
	K-M 18 months	0.206	0.244	-0.038 (-0.099, 0.023)
	K-M 24 months	0.278	0.361	-0.083 (-0.162, -0.004)
Symptomatic progression	Proportion	0.291	0.389	-0.098 (-0.161, -0.035)
	K-M 12 months	0.185	0.213	-0.029 (-0.085, 0.028)
	K-M 18 months	0.257	0.326	-0.070 (-0.134, -0.005)
	K-M 24 months	0.328	0.412	-0.083 (-0.160, -0.007)

Key: CI = confidence Interval.
Note: Proportions are calculated as the number of subjects with the event divided by the number of subjects at baseline.
Event rates at 12, 18 and 24 months are calculated using K-M method.
Note: Incidence rate difference (Amivantamab and lazertinib) - Osimertinib and 95% CI calculation was based on the Wald´s method

[tefbr01all.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_br/tefbr01.sas] 30NOV2023, 11:09

表 2.5.6-付録-2 安全性評価項目の有害事象の発現割合及び Kaplan-Meier 法で推定した発生率の投与群間の差（NSC3003 試験，全体集団，安全性解析対象集団）

		Rate or Risk		
Safety Endpoint	Analysis Period/Rate	Amivantamab and lazertinib	Osimertinib	Difference (95% CI) (Amivantamab and lazertinib) - Osimertinib
Infusion Related Reactions (CTCAE grades 1-4)	Proportion	0.629	0.000	0.629 (0.583, 0.676)
	K-M 12 months	0.626	0.000	0.626 (NE, NE)
	K-M 18 months	0.650	0.000	0.650 (NE, NE)
	K-M 24 months	0.655	0.000	0.655 (NE, NE)
Infusion Related Reactions (CTCAE grades 3-4)	Proportion	0.064	0.000	0.064 (0.041, 0.088)
	K-M 12 months	0.060	0.000	0.060 (NE, NE)
	K-M 18 months	0.068	0.000	0.068 (NE, NE)
	K-M 24 months	0.076	0.000	0.076 (NE, NE)
Infusion Related Reactions (Serious)	Proportion	0.021	0.000	0.021 (0.008, 0.035)
	K-M 12 months	0.020	0.000	0.020 (NE, NE)
	K-M 18 months	0.024	0.000	0.024 (NE, NE)
	K-M 24 months	0.024	0.000	0.024 (NE, NE)
Infusion Related Reactions (CTCAE grades 3-4 or serious)	Proportion	0.067	0.000	0.067 (0.043, 0.090)
	K-M 12 months	0.063	0.000	0.063 (NE, NE)
	K-M 18 months	0.071	0.000	0.071 (NE, NE)
	K-M 24 months	0.078	0.000	0.078 (NE, NE)
Rash (CTCAE grades 1-4)	Proportion	0.886	0.491	0.395 (0.339, 0.452)
	K-M 12 months	0.905	0.493	0.411 (0.350, 0.472)
	K-M 18 months	0.913	0.523	0.390 (0.328, 0.453)
	K-M 24 months	0.918	0.529	0.390 (0.327, 0.453)
Rash (CTCAE grades 3-4)	Proportion	0.271	0.009	0.262 (0.218, 0.305)
	K-M 12 months	0.256	0.010	0.246 (0.198, 0.294)
	K-M 18 months	0.283	0.010	0.273 (0.223, 0.323)
	K-M 24 months	0.319	0.010	0.309 (0.252, 0.366)

Safety Endpoint	Analysis Period/Rate	Rate or Risk: Amivantamab and lazertinib	Rate or Risk: Osimertinib	Rate or Risk: Difference (95% CI) (Amivantamab and lazertinib) - Osimertinib
Rash (Serious)	Proportion	0.031	0.000	0.031 (0.014, 0.047)
	K-M 12 months	0.032	0.000	0.032 (NE, NE)
	K-M 18 months	0.035	0.000	0.035 (NE, NE)
	K-M 24 months	0.035	0.000	0.035 (NE, NE)
Rash (CTCAE grades 3-4 or serious)	Proportion	0.273	0.009	0.264 (0.220, 0.307)
	K-M 12 months	0.259	0.010	0.249 (0.201, 0.296)
	K-M 18 months	0.286	0.010	0.276 (0.226, 0.326)
	K-M 24 months	0.322	0.010	0.312 (0.255, 0.369)
Pneumonitis/Interstitial Lung Disease	Proportion	0.031	0.030	0.001 (-0.023, 0.024)
	K-M 12 months	0.029	0.025	0.003 (-0.021, 0.028)
	K-M 18 months	0.035	0.036	-0.001 (-0.030, 0.029)
	K-M 24 months	0.035	0.036	-0.001 (-0.030, 0.029)
Venous Thromboembolism (CTCAE grades 1-2)	Proportion	0.344	0.072	0.272 (0.220, 0.324)
	K-M 12 months	0.325	0.053	0.271 (0.217, 0.326)
	K-M 18 months	0.364	0.078	0.286 (0.226, 0.346)
	K-M 24 months	0.401	0.096	0.305 (0.236, 0.374)
Venous Thromboembolism (CTCAE grades 3-4)	Proportion	0.109	0.033	0.076 (0.042, 0.111)
	K-M 12 months	0.109	0.018	0.090 (0.054, 0.127)
	K-M 18 months	0.119	0.032	0.087 (0.046, 0.127)
	K-M 24 months	0.131	0.047	0.084 (0.036, 0.132)
Venous Thromboembolism (CTCAE grade 4)	Proportion	0.005	0.002	0.003 (-0.006, 0.010)
	K-M 12 months	0.005	0.003	0.003 (-0.008, 0.013)
	K-M 18 months	0.005	0.003	0.003 (-0.008, 0.013)
	K-M 24 months	0.005	0.003	0.003 (-0.008, 0.013)
Venous Thromboembolism (Serious)	Proportion	0.105	0.030	0.075 (0.041, 0.108)
	K-M 12 months	0.105	0.018	0.087 (0.051, 0.123)
	K-M 18 months	0.112	0.032	0.081 (0.041, 0.120)
	K-M 24 months	0.128	0.041	0.086 (0.038, 0.134)
Venous Thromboembolism leading to discontinuation	Proportion	0.024	0.000	0.024 (0.009, 0.038)
	K-M 12 months	0.024	0.000	0.024 (NE, NE)
	K-M 18 months	0.027	0.000	0.027 (NE, NE)
	K-M 24 months	0.027	0.000	0.027 (NE, NE)

Key: CI = confidence interval
Note: Proportions are calculated as the number of subjects with the event divided by the number of subjects at baseline. Event rates at 12, 18 and 24 months are calculated using K-M method.
Note: Incidence rate difference (Amivantamab and lazertinib) - Osimertinib and 95% CI calculation was based on the Wald´s method

[tsfbr01all.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_br/tsfbr01.sas] 30NOV2023, 11:09

参考文献

Investigator's Brochure: amivantamab, edition 11. Janssen Research & Development, LLC (14 Aug 2023).

Mainwaring PN, Zhang L, Mundle SD, et al. Correlation of progression free survival-2 and overall survival in solid tumours. Ann Oncol. 2019;30 (Suppl 5):v184-v185.

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

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