目次

2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 4
2.5.1.2 開発の科学的根拠 4
2.5.1.3 臨床開発経緯 7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1 薬物動態・薬力学的特性 14
2.5.3.2 内因性要因が薬物動態に与える影響 14
2.5.3.3 外因性要因が薬物動態に与える影響 16
2.5.3.4 SC製剤の有効性及び安全性に関する臨床薬理の観点からの考察 17
2.5.3.5 免疫原性 19
2.5.4 有効性の概括評価 21
2.5.4.1 試験デザイン及び統計学的手法 21
2.5.4.2 試験対象集団及び曝露状況 24
2.5.4.3 有効性の結果の比較 28
2.5.4.4 有効性と用法・用量の関係 33
2.5.4.5 有効性の結論 33
2.5.5 安全性の概括評価 36
2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度（Q2W，Q3W） 36
2.5.5.2 安全性の結果 38
2.5.5.3 単独投与レジメン（PALOMA） 56
2.5.5.4 世界における市販後使用経験 56
2.5.5.5 安全性の結論 57
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 60
2.5.6.1 治療の背景 60
2.5.6.2 ベネフィット 61
2.5.6.3 リスク 62
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 64
2.5.6.5 結論 68
2.5.6.6 付録 69
2.5.7 参考文献 77

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ACP	－（アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド）
ACP-L	－［アミバンタマブ，カルボプラチン，ペメトレキセド及びラゼルチニブ（カルボプラチン投与完了後にラゼルチニブを開始）］
ARR	Administration related reaction（－）
AUC	area under the concentration-time curve（濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{D1\text{-}D15}$	－（Day 1～15 の濃度－時間曲線下面積）
（B）ICR	(blinded) independent central review［（盲検下）独立中央評価］
BMI	body mass index（－）
CBR	clinical benefit rate（臨床的有用率）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	clearance（クリアランス）
COVID-19	Coronavirus Disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
CP	－（カルボプラチン及びペメトレキセド）
CR	complete response（完全奏効）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
CTD	common technical document（－）
C_{trough}	trough concentration（トラフ濃度）
$C_{trough,max}$	maximum trough concentration（最高トラフ濃度）
$C_{trough,ss}$	trough concentration at steady state（定常状態におけるトラフ濃度）
CV%	coefficient of variation（変動係数）
DOR	duration of response（奏効期間）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status（－）
EGFR	epidermal growth factor receptor（上皮成長因子受容体）
EGFR-TKI	EGFR tyrosine kinase inhibitor（EGFR チロシンキナーゼ阻害薬）
E-R	exsposure-response（曝露-反応）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
GMR	geometric mean ratio（幾何平均比）
HR	hazard ratio（ハザード比）
ICU	intensive care unit（集中治療室）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IRR	infusion related reaction（－）
IV	intravenous(ly)（静脈内）
LARR	local administration related reaction（－）
mAb	monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（国際医薬用語集）
MET	esenchymal-epithelial transition（間葉上皮転換因子，別名：肝細胞増殖因子受容体）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network（－）
NCI-ODWG	National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group（－）
NE	not estimable（推定不能）
NSCLC	non-small cell lung cancer（非小細胞肺癌）
ORR	objective response rate（客観的奏効率）
OS	overall survival（全生存期間）
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（－）
PFS	progression-free survival（無増悪生存期間）
PGIC	Patient Global Impression of Change（変化に対する患者の全般的印象）
PGIS	Patient Global Impression of Severity（重症度に対する患者の全般的印象）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）

略号又は略称	名称及び内容
PR	partial response（部分奏効）
PRO	patient-reported outcomes（患者報告アウトカム）
PT	preferred term（基本語）
Q2W	every 2 weeks（2 週に 1 回）
Q3W	every 3 weeks（3 週に 1 回）
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）］
RP2D	recommended Phase 2 dose（第 2 相試験推奨用量）
SC	subcutaneous(ly)（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
TASQ	Therapy Administration Satisfaction Questionnaire（治療薬投与の満足度に関する質問票）
TTR	time to response（奏効までの期間）
$T_{max,ss}$	time to reach maximum concentration at steady state after dosing（定常状態における最高濃度到達時間）
V_1	volume of distribution in the central compartment（中央コンパートメントの分布容積）
V_2	volume of distribution in the peripheral compartment（末梢コンパートメントの分布容積）

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1 臨床薬理学的分類

アミバンタマブ SC 製剤は，アミバンタマブ（160 mg/mL）とボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（2000 U/mL）（以下，rHuPH20）を配合した手動注入用の皮下投与製剤である。

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。

rHuPH20 は米国の Halozyme Therapeutics 社により開発され，皮下結合組織においてヒアルロン酸を脱重合する中性活性のヒトヒアルロニダーゼである。

2.5.1.1.2 申請効能・効果

アミバンタマブ SC 製剤の申請効能・効果は，「*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」及び「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」である。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌の臨床的／病態生理学的側面

肺癌は，全癌患者の 11.7%を占める世界的に最も罹患数が多い癌腫の一つであり，全癌死亡の約 20.4%を占める重篤な疾患である（SEER 2024）。2023 年の日本での罹患数は年間 132,000 人と推定され，2022 年の日本での肺癌による死亡数は 76,630 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 2024）。

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 が肺癌の約 85%を占める（Schabath 2019）。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。進行性の NSCLC 患者では，ドライバー変異が腺癌の約 60%に認められる（Herbst 2018）。EGFR 遺伝子変異は NSCLC 患者で最も高頻度に認められるドライバー変異であり，欧米人患者の約 37%及び日本人患者の約 45%に認められる（Midha 2015）。EGFR 遺伝子変異の約 90%が Exon 19 欠失又は Exon 21 の L858R 変異であり（Gazdar 2009; Harrison 2020），その他の変異では，EGFR Exon 20 挿入変異が高頻度（EGFR 変異全体の 5.8%）である（Kobayashi 2016）。EGFR Exon 20 挿入変異は，EGFR Exon 20 の D761～C775 間に 1～7 個のアミノ酸が不均一に挿入されることにより EGFR が活性化する変異の総称である（Vyse 2019）。EGFR Exon 20 挿入変異による EGFR タンパク質の立体構造の変化は，既承認の EGFR-TKI が EGFR 活性部位へアクセスすることを立体的に妨げると考えられ（Robichaux 2018），これは EGFR-TKI への de novo 耐性であることから，EGFR Exon 19 欠失及び Exon 21 の L858R 変異とは区別される（Vyse 2019）。

2.5.1.2.2 EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌に対する治療の現状

EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC に対する治療は，変異型別に EGFR Exon 20 挿入変異陽性と EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者では異なる（日本肺癌学会 2023; NCCN 2024）。

EGFR Exon 20 挿入変異陽性の NSCLC 患者に対する治療

EGFR Exon 20 挿入変異陽性の NSCLC に対して，オシメルチニブ等の既承認の EGFR-TKI は活性部位に結合して阻害することができないため有効性は低く，2023 年版肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会 2023）では EGFR Exon 20 挿入変異陽性の NSCLC 患者に対して EGFR-TKI を使用しないことが推奨されている。そのため，プラチナ製剤を含む細胞傷害性抗癌薬の併用化学療法が一次治療として用いられていた（NCCN 2023; Hendriks 2023）。

海外では未治療の EGFR Exon 20 挿入変異陽性の NSCLC 患者に対するアミバンタマブ IV 製剤とカルボプラチン及びペメトレキセドを併用した ACP 療法が欧米で承認され，NCCN 2024 ガイドラインで EGFR Exon 20 挿入変異陽性の NSCLC 患者に対する一次治療として，ACP 療法がカテゴリー1 の推奨へ追加された（NCCN 2024）。国内でも「*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対する ACP 療法が承認された。アミバンタマブ IV 製剤の国内申請又は承認状況の概要を表 2.5.1-1 に示す。

EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者に対する治療

EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC は既承認の EGFR-TKI に感受性を示し，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（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 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）。オシメルチニブの治療開始後一定期間は疾患がコントロールされているにもかかわらず，その後，ほぼ全ての患者に耐性が発現し，疾患が進行する。オシメルチニブに対する耐性メカニズムとしては，EGFR への更なる薬剤耐性変異の出現が多くの割合を占めるが，MET 活性化等の機序も多く認められている（Gomatou 2023; Hendriks 2023; Remon 2016）。オシメルチニブ投与中又は投与後に疾患進行が認められた EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者に対して，プラチナ製剤を含む細胞傷害性抗癌薬の併用化学療法が治療選択肢の一つとして国内外で推奨されている（NCCN 2024; 日本肺癌学会 2023）。

海外では，オシメルチニブ投与中又は投与後に疾患進行が認められた EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者に対する ACP 療法の有用性が認められ，欧米で承認された。ACP 療法は NCCN 2024 ガイドラインでオシメルチニブ投与中又は投与後に進行した EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者に対する二次治療として，カテゴリー1 の推奨へ追加された（NCCN 2024）。また，未治療の EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者に対するアミバンタマブとラゼルチニブ併用の有用性が認められ，米国で承認された。

国内では，未治療の EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者に対するアミバンタマブとラゼルチニブ併用療法及びオシメルチニブ投与中又は投与後に進行した EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する ACP 療法について，それぞれ承認申請中である（表 2.5.1-1）。

以上のように，EGFR Exon 20 挿入変異陽性及び EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者に対する治療において，NCCN ガイドラインと国内の肺癌診療ガイドラインの間には，治療薬の承認状況以外には大きな齟齬はなく，医療環境や治療内容に国内外で大きな違いはないと考える。

表 2.5.1-1 アミバンタマブ IV 製剤の国内申請又は承認状況の概要

治療レジメン	効能又は効果 （対象）	申請月 承認月
アミバンタマブ（Q3W）＋カルボプラチン／ペメトレキセド	*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 （未治療の EGFR Exon 20 挿入変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者）	2023 年 11 月 2024 年 9 月
アミバンタマブ（Q2W）＋ラゼルチニブ	*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ［未治療の EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者］	2024 年 4 月 申請中
アミバンタマブ（Q3W）＋カルボプラチン／ペメトレキセド	*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ［オシメルチニブ投与中又は投与後に進行した EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者］	2024 年 5 月 申請中

EGFR：上皮成長因子受容体，NSCLC：非小細胞肺癌，Q2W：2 週間に 1 回，Q3W：3 週間に 1 回

2.5.1.2.3　アミバンタマブ IV 製剤の治療と課題

アミバンタマブ IV 製剤は，2.5.1.2.2 項に示したとおり EGFR Exon 20 挿入変異陽性及び EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者に対する複数の治療レジメン（ラゼルチニブとの併用又は CP との併用）で良好なベネフィット・リスクバランスを示し，国内外で承認又は承認申請中の治療薬である。いずれの治療レジメンにおいてもアミバンタマブは IV 製剤を用いた点滴静注により投与される。アミバンタマブ IV 製剤の投与に伴う主な副作用として IRR が挙げられる。これまでに，ラゼルチニブ併用又はアミバンタマブ単独で IV 製剤を投与された被験者（558 例）の 67.4%に IRR が認められている。IRR のリスクを軽減するため，アミバンタマブ IV 製剤の初回投与前にはグルココルチコイドを前投薬し，アミバンタマブの初回投与は 2 日間の分割投与とし，さらに注入速度を下げて 4 時間かけて投与する。Cycle 2 以降は，維持用量を 2 時間かけて投与する。これらのリスク軽減策に伴い，アミバンタマブ IV 製剤投与時の患者の医療機関滞在時間は，初回投与で 4 時間以上，その後の投与で 2 時間以上と長時間を要し，IRR 発現時に投与を中断した場合は再投与終了までさらに多くの時間を要する。また，頻回に静脈アクセスを行うことにより，アクセス不良となり，投与が困難となった場合には中心静脈アクセスデバイスの設置が必要となる。

アミバンタマブ SC 製剤は，アミバンタマブ IV 製剤の副作用である IRR の発現リスクの低減，並びに IV 製剤の長時間投与による患者及び医療従事者の負担を軽減する，より簡便な投与方法として開発した。

2.5.1.3　臨床開発経緯

2.5.1.3.1　国内外での臨床開発

本申請のアミバンタマブ SC 製剤の用法・用量はアミバンタマブ IV 製剤（申請中含む）と同様に，ラゼルチニブと併用する場合と，CP と併用する場合の 2 種類である。ラゼルチニブとの併用では Q2W で，CP と併用する場合は Q3W でアミバンタマブ SC 製剤を皮下投与する。ラゼルチニブとアミバンタマブ SC 製剤（Q2W 投与）の併用療法は「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」患者のうち未治療の患者が対象となる。CP とアミバンタマブ SC 製剤（Q3W 投与）の併用療法は「*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」患者及び「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」患者のうち第 3 世代 EGFR-TKI の投与歴を有する患者が対象となる。

海外第 1b 相試験である 61186372NSC1003 試験（以下，PALOMA）で，アミバンタマブ SC 製剤の単独投与での忍容性及び PK を評価し，Q2W 及び Q3W の RP2D を決定した。

国際共同第 2 相試験である 61186372NSC2002 試験（以下，PALOMA-2）では，表 2.5.1-2 に示すアミバンタマブ IV 製剤で有用性が認められた対象患者に対してアミバンタマブ SC 製剤の Q2W 又は Q3W でのラゼルチニブ又は CP との併用における PK，有効性及び安全性を確認した。

国際共同第 3 相試験である 61186372NSC3004 試験（以下，PALOMA-3）で，オシメルチニブ（又は承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）及び化学療法後に疾患進行した EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者を対象にラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ IV 製剤に対するアミバンタマブ SC 製剤の非劣性を検証した。

各適応でのアミバンタマブ SC 製剤の各レジメンを評価するにあたり，アミバンタマブ IV 製剤でそれぞれの患者を対象とした試験の結果との比較も行った（表 2.5.1-2）。

表 2.5.1-2 PALOMA-2 の各コホートの治療レジメン及び対象患者と対応するアミバンタマブ IV 製剤の第 3 相試験

コホート	治療レジメン	対象患者	対応する IV 製剤の第 3 相試験
Cohort 1 Cohort 6	アミバンタマブ SC（Q2W）及びラゼルチニブの併用	「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」のうち未治療の患者	MARIPOSA
Cohort 2	アミバンタマブ SC（Q3W）及び CP の併用	「*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」患者	PAPILLON
Cohort 3b	アミバンタマブ SC（Q3W）及び CP の併用	「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」のうち第 3 世代 EGFR-TKI の投与歴を有する患者	MARIPOSA-2
Cohort 3[a]	アミバンタマブ SC（Q3W），CP 及びラゼルチニブ[b]の併用	「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」のうち第 3 世代 EGFR-TKI の投与歴を有する患者	MARIPOSA-2

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，IV：静脈内，Q2W：2 週に 1 回，Q3W：3 週に 1 回，SC：皮下

a Cohort 3 のアミバンタマブ SC，CP 及びラゼルチニブの併用投与は本申請対象外である。
b アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドで投与を開始し，カルボプラチンの投与完了後にラゼルチニブの投与を開始。

本申請の臨床データパッケージは，評価資料 5 試験及び参考資料 1 試験で構成した（表 2.5.1-3）。

表 2.5.1-3 本申請の臨床データパッケージ

試験番号 実施地域 相/資料区分 カットオフ	対象	被験者数（日本人被験者数）	用法・用量	主な評価項目
61186372NSC3004 （PALOMA-3） 国際共同 第 3 相 評価資料 2024 年 1 月 3 日	オシメルチニブ（又は承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）及び化学療法後に疾患進行した EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	418（56） Arm A: 206（26） Arm B: 212（30）	Arm A:AmiSC（Q2W）＋Laz Arm B:AmiIV（Q2W）＋Laz	PK 有効性 安全性
61186372NSC2002 （PALOMA-2） 国際共同 第 2 相 評価資料 2024 年 1 月 6 日（Cohort 1 及び 6） 2024 年 3 月 6 日（Cohort 2，3 及び 3b）	未治療の EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	Cohort 1: 68 Cohort 6: 57	Cohort 1: AmiSC（Q2W）＋Laz Cohort 6: AmiSC（Q2W）＋Laz	有効性 安全性 PK
	未治療の EGFR Exon 20 挿入変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	Cohort 2: 65（7）	Cohort 2: AmiSC（Q3W）＋CP	
	オシメルチニブ投与中又は投与後に進行した EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	Cohort 3: 70 Cohort 3b: 31（3）	Cohort 3: AmiSC（Q3W）＋CP＋Laz（ACP-L） Cohort 3b: AmiSC（Q3W）＋CP	
61186372NSC1003 （PALOMA） 海外 第 1b 相 評価資料 2023 年 10 月 30 日	EGFR 又は MET の標的治療によるベネフィットが期待できる転移性又は切除不能な固形がん患者	Part1: 16 Cohort 1a: 8 Cohort 1b: 8 Part2: 89 Cohort 2a: 9 Cohort 2b: 8 Cohort 3a: 25 Cohort 4a: 22 Cohort 5a: 25	Part1: Cohort 1a: Ami-LC-MD（Q2W） Cohort 1b: Ami-LC（Q2W） Part2: Cohort 2a: Ami-HC-CF（Q2W） Cohort 2b: Ami-HC（Q2W） Cohort 3a: Ami-HC-CF（Q2W） Cohort 4a: Ami-HC-CF（Q2W） Cohort 5a: Ami-HC-CF（Q3W）	PK 安全性 有効性
73841937NSC3003 （MARIPOSA） 国際共同 第 3 相 評価資料 2023 年 8 月 11 日	未治療の EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	1,074（78） Arm A: 429（29） Arm B: 429（32） Arm C: 216（17）	Arm A: AmiIV（Q2W）＋Laz Arm B: Osi Arm C: Laz	有効性 安全性 PK
61186372NSC3002 （MARIPOSA-2） 国際共同 第 3 相 評価資料 2023 年 7 月 10 日	オシメルチニブ投与中又は投与後に進行した EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	657（50） Arm A: 263（17） Arm B: 263（24） Arm C: 131（9）	Arm A: AmiIV（Q3W）＋CP＋Laz（LACP/ACP-L） Arm B: CP Arm C: AmiIV（Q3W）＋CP	有効性 安全性 PK
61186372NSC3001 （PAPILLON） 国際共同 第 3 相 参考資料 2023 年 5 月 3 日	未治療の EGFR Exon 20 挿入変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	308（34） Arm A: 153（19） Arm B: 155（15）	Arm A: AmiIV（Q3W）＋CP Arm B: CP	有効性 安全性 PK

Ami：アミバンタマブ，Ami-LC：アミバンタマブ低濃度（50 mg/mL），Ami-HC：アミバンタマブ高濃度（160 mg/mL），CF：rHuPH20 の配合剤，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，IV：静脈内，Laz：ラゼルチニブ，MD：rHuPH20 の用時混合剤，NSCLC：非小細胞肺癌，Osi：オシメルチニブ，PK：薬物動態，Q2W：2 週に 1 回，Q3W：3 週に 1 回，rHuPH20：ボルヒアルロニダーゼ（遺伝子組換え），SC：皮下

AmiSC（Q2W）：アミバンタマブ SC［アミバンタマブ 1600 mg 及び rHuPH20 20000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 2240 mg 及び rHuPH20 28000 U（体重 80 kg 以上）］を Cycle 1 は週 1 回（Day 1，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（各サイクルの Day 1 及び 15）SC 投与
AmiIV（Q2W）：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，Cycle 1 は週 1 回（Day 1/2 分割投与，8，15，22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（各サイクルの Day 1，15）点滴静注
AmiSC（Q3W）：アミバンタマブ SC 製剤として，アミバンタマブ 1600 mg 及び rHuPH20 20000 U（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg 及び rHuPH20 28000 U（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 の Day 1 に，アミバンタマブ 2400 mg 及び rHuPH20 30000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 3360 mg 及び rHuPH20 42000 U（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 の Day 8 及び 15，Cycle 2 以降は各サイクルの Day 1 に SC 投与
AmiIV（Q3W）：アミバンタマブは 1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）を，Cycle 2 Day 1 までは週 1 回（Cycle 1 Day 1/2 分割投与，8，15 及び Cycle 2 Day 1），Cycle 3 以降は，1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）を各サイクルの Day 1 に点滴静注
C：カルボプラチンは AUC 5（最大 750 mg）を各サイクルの Day 1 に，最大 4 サイクルまで IV 投与
Laz：ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与
Osi：オシメルチニブ 80 mg を 1 日 1 回経口投与
P：ペメトレキセドは 500 mg/m^2（葉酸及びビタミン B12 の補給を伴う）を，Cycle 4 まではカルボプラチンと併用し，その後は維持療法として，各サイクルの Day 1 に IV 投与
LACP：アミバンタマブ IV 製剤を Q3W で，ラゼルチニブ，カルボプラチン及びペメトレキセドと併用投与
ACP-L：アミバンタマブ SC 製剤又は IV 製剤を Q3W で，ラゼルチニブ，カルボプラチン及びペメトレキセドと併用投与した。ラゼルチニブの投与はカルボプラチンの投与終了後（Cycle 5 Day 1）又はカルボプラチン中止後に開始

2.5.1.3.2 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，PALOMA-3 のデザインの適切性について相談した。また，20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談[redacted]を実施し，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 PALOMA-3 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製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

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): S24-31.

Gomatou G, Syrigos N, Kotteas E. Osimertinib Resistance: Molecular Mechanisms and Emerging Treatment Options. Cancers (Basel). 2023;15(3):841. doi: 10.3390/cancers15030841.

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.

Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(4):339-357.

Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. Nature. 2018;553(7689):446-454.

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

Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). Am J Cancer Res. 2015;5(9):2892-2911.

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

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

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

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

Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019;28(10):1563-1579.

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 28 August 2024.

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

国立がん研究センター. がんの統計 2024, 公益財団法人がん研究振興財団.Available from: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2024_data_J.pdf Accessed 28 August 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 20 February 2024.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請に際し，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

母集団 PK モデルにより推定した，アミバンタマブ SC 製剤を投与したときのアミバンタマブの絶対的バイオアベイラビリティは 66.6%であった（2.5.3.1）。

参考文献

該当なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本申請にあたり，PALOMA，PALOMA-2，PALOMA-3 で血清中アミバンタマブの薬物動態，並びにアミバンタマブ及び rHuPH20 の免疫原性を評価した。また，PALOMA（コホート 2a，3a，4a 及び 5a），PALOMA-2（コホート 1 及び 6），PALOMA-3 のアミバンタマブ SC 製剤投与時の PK データを用いて実施した母集団 PK 解析及び安全性に関する曝露-反応（E-R）解析結果（5.3.3.5.1）を提出する。

アミバンタマブ SC 製剤 Q2W 及び Q3W 投与時の推奨用法・用量は，PALOMA の PK 結果及び PK シミュレーションに基づき，アミバンタマブ IV 製剤 Q2W 及び Q3W 投与時とそれぞれ同程度の曝露量が得られる用法・用量として下記のとおり設定した（2.7.2.3.5）。

Q2W 投与時は，4 週間を 1 サイクルとし，体重別に以下の用法及び用量で皮下投与：

- 体重 80 kg 未満の場合：1 サイクル目の Day 1，Day 8，Day 15，Day 22 に 1,600 mg，2 サイクル目以降は 2 週間間隔で 1,600 mg 皮下投与
- 体重 80 kg 以上の場合：1 サイクル目の Day 1，Day 8，Day 15，Day 22 に 2,240 mg，2 サイクル目以降は 2 週間間隔で 2,240 mg 皮下投与

Q3W 投与時は，3 週間を 1 サイクルとし，体重別に以下の用法及び用量で皮下投与：

- 体重 80 kg 未満の場合：1 サイクル目の Day 1 に 1,600 mg，1 サイクル目の Day 8，Day 15 並びに 2 サイクル目以降は 3 週間間隔で 2,400 mg 皮下投与
- 体重 80 kg 以上の場合：1 サイクル目の Day 1 に 2,240 mg，1 サイクル目の Day 8，Day 15 並びに 2 サイクル目以降は 3 週間間隔で 3,360 mg 皮下投与

当該用法・用量を設定した PALOMA-3 の主要評価項目である血清中アミバンタマブの Cycle 2 Day 1 の C_{trough} 及び Cycle 2 の $AUC_{D1\text{-}D15}$ において，アミバンタマブ IV 製剤の申請用法・用量を投与した IV 製剤群（Q2W 投与）に対するアミバンタマブ SC 製剤群（Q2W 投与）の非劣性が示された（2.7.2.2.3.2）。また，PALOMA-3 及び PALOMA-2 において，アミバンタマブ SC 製剤の上記用法・用量の投与によりアミバンタマブ IV 製剤と同様の有効性及び安全性が Q2W，Q3W 投与時ともに認められた（2.5.4.5，2.5.5.5）。さらに，PK シミュレーションで予測したとおり，PALOMA-2 でアミバンタマブ SC 製剤を上記用法・用量で Q3W 投与したときの曝露量（Cycle 2 Day 1 C_{trough} の平均値）は PAPILLON 及び MARIPOSA-2 でアミバンタマブ IV 製剤の承認用法・用量を Q3W 投与したときを下回らないことが確認された（2.7.2.3.7）。これらに基づき，当該用法・用量を申請用法・用量として設定した（2.7.2.3.5）。

アミバンタマブ SC 製剤の原薬の製造工程は，商業生産に向けて臨床需要，工程改善及び目標製品プロファイルを満たすため，開発途中で [redacted] を用いた製造工程に変更した。変更前の製法による原薬（GEN1）を用いた製剤（GEN1 製剤）を PALOMA，PALOMA-2，及び PALOMA-3 で使用し，変更後の製法による原薬（GEN2）を用いた製剤（GEN2 製剤）を PALOMA のコホート 4a，並びに PALOMA-3 の 25 例で Cycle 4 Day 1 以降に GEN1 製剤から GEN2 製剤に変更して使用した。GEN1 製剤と GEN2 製剤の品質の同等性/同質性が確認されていること（2.3.S.2.6）に基づき，この製造工程の変更はアミバンタマブ SC 製剤の品質，安全性，

有効性及び PK に影響を及ぼさないと判断し，GEN2 製剤を市販製剤とする。GEN1 製剤と GEN2 製剤の PK 比較結果は 2.5.3.3.2 項及び 2.7.2 項に示した。

2.5.3.1 薬物動態・薬力学的特性

母集団 PK 解析に基づき，アミバンタマブ SC 製剤の PK は吸収過程を除いてアミバンタマブ IV 製剤と同様であることが示された（2.7.2.3.3）。

- アミバンタマブ SC 製剤の母集団 PK モデルには，アミバンタマブ IV 製剤の母集団 PK モデルと同様に，V_1 と V_2，及び CL に対する共変量としてベースラインの体重，V_1 と CL に対する共変量として性別，CL に対する共変量としてベースラインのアルブミン及び年齢が含まれた。さらに K_a（吸収速度定数）に対して年齢が，F（バイオアベイラビリティ）に対して BMI が有意な共変量として特定されたが，K_a 及び F への影響の程度はわずかであった。
- 典型的な被験者におけるアミバンタマブ SC 製剤の K_a は 0.0172 h^{-1}，ラグタイムは 8.44 時間と推定された。$T_{max,ss}$ の中央値は約 3 日，アミバンタマブの皮下投与によるバイオアベイラビリティの幾何平均値（CV%）は 66.6%（14.9%）であり，他の mAb のバイオアベイラビリティと同程度であった。
- 総分布容積（$V_1 + V_2$）の幾何平均値（CV%）は 5.69 L（23.8%）であり，アミバンタマブ IV 製剤で認められたのと同様にアミバンタマブは血管系に限局し，血管外への組織分布は限定的であることが示された。
- 非特異的線形クリアランスの個々のパラメータ推定値の幾何平均値（CV%）は 0.224 L/日であり，終末相半減期は 18.8 日（34.3%）であった。

アミバンタマブ SC 製剤を投与したときの平均血清 EGFR 及び MET 濃度は，初回投与後に顕著に減少し，投与期間中低濃度で維持された。これは，アミバンタマブ IV 製剤の臨床用法・用量でみられた傾向と同様であった（2.7.2.3.3）。

アミバンタマブ SC 製剤を投与したとき，局所投与された rHuPH20 は全身循環へほとんど移行せず局所で作用すると考えられるため，rHuPH20 の PK は検討していない（2.7.2.3.3）。

2.5.3.2 内因性要因が薬物動態に与える影響

2.5.3.2.1 体重

アミバンタマブ IV 製剤と同様にアミバンタマブ SC 製剤でも体重別（カットオフ：80 kg）の用法・用量を設定した（2.7.2.3.5）。体重区分（80 kg 以上，80 kg 未満）に基づく用量設定は，以下の所見に基づき，アミバンタマブ SC 製剤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（2.7.2.3.4.1）。

- PALOMA-3 で Cycle 2 Day 1 投与後の血清中アミバンタマブ濃度推移に体重区分 80 kg 未満又は 80 kg 以上で違いはみられなかった。また，Cycle 2 Day 1 の C_{trough} 及び $AUC_{D1\text{-}D15}$，Cycle 4 Day 1 の C_{trough} の実測値，並びに母集団 PK モデルにより推定した Cycle 4 の $AUC_{D1\text{-}}$

$_{D15}$の値は，いずれも体重区分 80 kg 未満又は 80 kg 以上で同程度であった（2.7.2.2.3.2(2)）。

- PALOMA-2 で Cycle 2 Day 1 及び Cycle 5 Day 1 の C_{trough} に体重区分 80 kg 未満又は 80 kg 以上で違いはみられなかった（2.7.2.3.4.1）。
- PALOMA-3 に基づき，どちらの体重区分（80 kg 未満，80 kg 以上）でも，アミバンタマブ SC 製剤の C_{trough} 及び $AUC_{D1\text{-}D15}$ の平均値はアミバンタマブ IV 製剤投与時を上回った（2.7.2.2.3.2(2)）。
- PALOMA-2 と PAPILLON，MARIPOSA-2 の試験間比較に基づき，どちらの体重区分（80 kg 未満，80 kg 以上）でも，アミバンタマブ SC 製剤の C_{trough} の平均値はアミバンタマブ IV 製剤投与時を上回った（2.7.2.3.4.1）。
- PK シミュレーションに基づき，アミバンタマブ SC 製剤 Q2W，Q3W 投与時の曝露量は体重 80 kg 以上と体重 80 kg 未満の部分集団間で同程度と推定された（2.7.2.3.1.2(2)1)）。
- PK シミュレーションにより推定した $C_{trough,max}$ 及び $C_{trough,ss}$ を指標としたアミバンタマブ SC 製剤 Q2W 投与時のアミバンタマブ IV 製剤 Q2W 投与に対する GMR の 90%信頼区間の下限が，体重区分別（80 kg 未満，80 kg 以上）の部分集団解析でも非劣性マージンを超えることが確認された（2.7.2.3.1.2(2)4)）。
- PK シミュレーションにより推定した $C_{trough,max}$ 及び $C_{trough,ss}$ を指標としたアミバンタマブ SC 製剤 Q3W 投与時のアミバンタマブ IV 製剤 Q3W 投与に対する GMR の 90%信頼区間の下限が，体重区分別（80 kg 未満，80 kg 以上）の部分集団解析でも非劣性マージンを超えることが確認された（2.7.2.3.1.2(2)4)）。

以上より，体重区分（80 kg 以上，80 kg 未満）によらず，アミバンタマブ SC 製剤はアミバンタマブ IV 製剤と同程度の有効性を維持することができ，また体重区分に基づく用量設定はアミバンタマブ SC 製剤の安全性に影響しうる曝露量の変動をもたらさないと考えられた。

2.5.3.2.2　日本人と非日本人

日本人と非日本人におけるアミバンタマブ SC 製剤の曝露量は，以下の所見に基づき，臨床的に意味のある差異はないと考えられた（2.7.2.3.4.2）。

- PALOMA-3 で Cycle 2 Day 1 投与後の血清中アミバンタマブ濃度推移に日本人と非日本人で違いはみられなかった。また，Cycle 2 Day 1 の C_{trough} 及び $AUC_{D1\text{-}D15}$，Cycle 4 Day 1 の C_{trough}，並びに母集団 PK モデルにより推定した Cycle 4 の $AUC_{D1\text{-}D15}$ の値は，いずれも日本人と非日本人で同程度であった（2.7.2.2.3.2(1)）。
- PALOMA-2 コホート 2, 3b で日本人と非日本人のアミバンタマブの PK に明らかな差異はみられなかった（2.7.2.2.2.2）。
- PK シミュレーションに基づき，アミバンタマブ SC 製剤 Q2W 又は Q3W 投与時の曝露量は日本人と非日本人で同程度と推定された（2.7.2.3.1.2(2)2)）。また，PK シミュレーションにより推定した $C_{trough,max}$ 及び $C_{trough,ss}$ を指標としたアミバンタマブ SC 製剤投与時のアミバ

ンタマブ IV 製剤投与時に対する GMR の 90%信頼区間の下限が，日本人の部分集団解析でも非劣性マージンを超えることが確認された（2.7.2.3.1.2(2)4)）。

2.5.3.2.3 肝機能及び腎機能

母集団 PK 解析に基づき，肝機能（NCI-ODWG 基準に基づく正常，軽度の機能障害）別の部分集団においてアミバンタマブ SC 製剤の曝露量の推定値は同程度であった。また，母集団 PK 解析に基づき，中等度の腎機能障害の部分集団（クレアチニンクリアランス≧30～＜60 mL/分）では，腎機能が正常の部分集団（クレアチニンクリアランス≧90 mL/分）と比較して，臨床的に意味のある曝露量の違いはないと考えられた。肝機能及び腎機能障害の部分集団に対する用量調節はアミバンタマブ IV 製剤と同様，アミバンタマブ SC 製剤においても不要と考えた（2.7.2.3.4.3）。

2.5.3.2.4 年齢

母集団 PK 解析に基づき年齢が CL 及び K_a に対する共変量として特定され，アミバンタマブ SC 製剤 Q2W 投与時の $C_{trough,ss}$ の推定値は 65 歳未満の部分集団に対し 65 歳以上 75 歳未満の部分集団で 14%，75 歳以上の部分集団で 16%高かった。アミバンタマブ SC 製剤 Q3W 投与時の $C_{trough,ss}$ の推定値は 65 歳未満の部分集団に対し 65 歳以上 75 歳未満の部分集団で 17%，75 歳以上の部分集団で 21%高かった。アミバンタマブ SC 製剤投与時に曝露量依存的な安全性の懸念の大きな増大はなかったことを考慮すると，年齢区分別の曝露量の違いは安全性上問題となる影響を及ぼすものではなく，年齢による用量調節は不要と考えた（2.7.2.3.4.4）。

2.5.3.2.5 性別

母集団 PK 解析に基づき性別が CL 及び V_1 に対する共変量として特定され，女性の $C_{trough,ss}$ の推定値は Q2W 投与時に 22%，Q3W 投与時に 26%，男性と比べて高かった。アミバンタマブ SC 製剤投与時に曝露量依存的な安全性の懸念の大きな増大はなかったこと（2.7.2.3.2），男女で有害事象の発現割合に明らかな違いがなかったこと（2.7.4.5.1.1(2)）に基づき，曝露量の違いは安全性上問題となる影響を及ぼすものではないと考えられた。また，シミュレーションにより推定した $C_{trough,max}$ を指標としたアミバンタマブ SC 製剤投与時のアミバンタマブ IV 製剤投与時に対する GMR の 90%信頼区間の下限が男女別の部分集団でも非劣性マージンを超えることが確認された（2.7.2.3.1.2(2)4)）。したがって，男女ともに，アミバンタマブ IV 製剤投与時のベネフィットはアミバンタマブ SC 製剤でも保たれると考えられた。

以上のことから，アミバンタマブ IV 製剤投与時と同様に，アミバンタマブ SC 製剤でも性別による用量調節は不要と考えた（2.7.2.3.4.5）。

2.5.3.3 外因性要因が薬物動態に与える影響

2.5.3.3.1 薬物間相互作用

肝酵素を介した代謝及び腎排泄はアミバンタマブの主要な消失経路とはならないため，併用薬による肝酵素による代謝能又は腎排泄の変動を介した薬物動態学的薬物間相互作用は生じないと考えられる。また，アミバンタマブは EGFR および MET に高い特異性で結合する抗体であるため，アミバンタマブが併用薬の PK を変化させることもないと予想される。したがって，ラゼル

チニブ及び化学療法薬を含む併用薬との薬物間相互作用は想定されない。以下のとおり，臨床試験でアミバンタマブと併用薬の薬物動態学的相互作用はみられなかった。

- MARIPOSA を含む統合データの母集団 PK 解析では，アミバンタマブ IV 製剤単独投与とアミバンタマブ IV 製剤とラゼルチニブ併用投与でアミバンタマブの曝露量は同程度であった（令和 6 年 4 月 8 日承認申請時 CTD2.7.2.2.4.2）。
- MARIPOSA を含む統合データの母集団 PK 解析では，ラゼルチニブの曝露量は，アミバンタマブとの併用投与でも単独投与でも同程度であった（令和 6 年 4 月 8 日承認申請時 CTD2.7.2.2.4.1）。
- PAPILLON を含む統合データの母集団 PK 解析では，アミバンタマブ IV 製剤単独投与とアミバンタマブ IV 製剤とカルボプラチン並びにペメトレキセドとの併用投与でアミバンタマブの曝露量は同程度であった（令和 5 年 11 月 17 日承認申請時 CTD2.7.2.3.2.4）。
- PALOMA-3 でアミバンタマブ SC 製剤と併用したときの血漿中ラゼルチニブ濃度はアミバンタマブ IV 製剤試験でみられた値と同程度であった（2.7.2.2.3.2）。

2.5.3.3.2 原薬の製法変更

品質及び以下の PK 評価から得られた結果から，GEN1 及び GEN2 の原薬/製剤は同等であり，原薬の製法変更はアミバンタマブ SC 製剤の品質，安全性及び有効性に影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.3.4.8）。

- PALOMA コホート 3a で GEN1 製剤を投与した被験者とコホート 4a で GEN2 製剤を投与した被験者との間で PK は同様であった（2.7.2.2.1.2）。また，PALOMA のコホート 4a で GEN2 製剤を投与した被験者の PK と PALOMA-3 で GEN1 製剤を投与した被験者の Cycle 4 Day 1 の PK も同様であった（2.7.2.3.4.8）。
- 母集団 PK 解析には PALOMA-3 で GEN2 製剤の投与を受けた 17 例の PK データが含まれ，GEN1 製剤と GEN2 製剤の別は母集団 PK パラメータに有意な影響を与えないことが示された（2.7.2.3.1.3）。
- GEN1 製剤と GEN2 製剤を投与された被験者の間で，アミバンタマブ又は rHuPH20 の免疫原性に差は認められなかった（2.7.2.2.1.4）。

2.5.3.4 SC 製剤の有効性及び安全性に関する臨床薬理の観点からの考察

アミバンタマブの薬力学的特徴，並びにアミバンタマブ IV 製剤で Cycle 2 Day 1 の C_{trough} と有効性指標との関連がみられていることに基づき（2.7.2.5.1.1，2.7.2.5.1.2，Haddish-Berhane 2024），Cycle 2 Day 1 の曝露量がアミバンタマブの有効性を担保するための曝露量指標として適切と考えられた。したがって，Cycle 2 Day 1 の曝露量（C_{trough} 及び AUC）を指標とし，アミバンタマブ SC 製剤のアミバンタマブ IV 製剤に対する曝露量の非劣性を示すことで，アミバンタマブ SC 製剤の有効性を説明することは可能と考えられる（2.7.2.3.6）。

PALOMA-2 コホート 1 及び 6 の曝露量は実測値及び PK シミュレーションに基づき PALOMA-3 と同程度であり，治療ラインによる PK の差異は認められなかったことから，アミバンタマブ

IV 製剤に対するアミバンタマブ SC 製剤の非劣性を示した PALOMA-3 の結果を MARIPOSA の集団へ外挿することが支持された（2.7.2.3.4.6）。

母集団 PK モデルを用いたシミュレーションに基づき，アミバンタマブ SC 製剤 Q3W 2,400 mg（体重 80 kg 以上の場合 3,360 mg）投与時の Cycle 2 Day 1 及び定常状態の C_{trough} 及び AUC は，アミバンタマブ IV 製剤の承認用法・用量 Q3W 投与時に対して非劣性であった。実際に，PALOMA-2 におけるアミバンタマブ SC 製剤 Q3W 2,400 mg（体重 80 kg 以上の場合 3,360 mg）投与時の Cycle 2 Day 1 及び定常状態の C_{trough} の平均値は，アミバンタマブ IV 製剤の第 3 相試験（PAPILLON 及び MARIPOSA-2）における Q3W 投与時の Cycle 2 Day 1 及び定常状態の C_{trough} の平均値を上回った。したがって，アミバンタマブ IV 製剤の Q3W 投与時を下回らない C_{trough} 及び AUC を達成することで，アミバンタマブ SC 製剤 Q3W は PAPILLON 及び MARIPOSA-2 の患者集団において，アミバンタマブ IV 製剤 Q3W と同程度の有効性を維持することができると考えられる（2.7.2.3.7）。

上述のとおり，アミバンタマブ SC 製剤 Q3W の C_{trough} はアミバンタマブ IV 製剤 Q3W の C_{trough} よりわずかに高いと予測され，Cycle 2 Day 1 及び定常状態でのアミバンタマブ SC 製剤のアミバンタマブ IV 製剤に対する GMR 及び 90%信頼区間は，シミュレーションによる予測値に基づきそれぞれ 1.23 [1.18, 1.29]，1.32 [1.23, 1.42]である。アミバンタマブ IV 製剤の安全性に関する E-R 解析を C_{max} 及び AUC を曝露量指標として実施したところ，PAPILLON においてアミバンタマブの曝露量と発疹，爪囲炎，低アルブミン血症の発現割合の間に，MARIPOSA-2 においてアミバンタマブの曝露量と低アルブミン血症の発現割合の間にそれぞれ正の E-R 関係が認められた（令和 5 年 11 月 17 日承認申請 CTD2.7.2.3.1.2(2)），令和 6 年 5 月 31 日承認申請 CTD2.7.2.3.1.2(2)）。これらは EGFR 及び MET に対するアミバンタマブの標的活性と関連する有害事象であり，アミバンタマブ SC 製剤 Q2W 投与時に正の E-R 関係がみられた有害事象と共通しており（2.7.2.3.2），アミバンタマブの全身曝露量の増加が事象の発現と関連することが示唆される。一方で，PALOMA-2 においてアミバンタマブ SC 製剤 Q3W とカルボプラチン及びペメトレキセド併用投与時の安全性プロファイルは良好であり，アミバンタマブ SC 製剤 Q3W とカルボプラチン及びペメトレキセド併用投与時の発疹，爪囲炎，低アルブミン血症の発現割合はアミバンタマブ IV 製剤 Q3W とカルボプラチン及びペメトレキセド併用投与時を超えなかった（2.7.4.2.2.8）。また，アミバンタマブ SC 製剤 Q2W 投与時の E-R 解析に基づくと，$C_{trough,max}$ の増加に伴う低アルブミン血症及び爪囲炎の発現割合の上昇はわずかであり，アミバンタマブ SC 製剤 Q3W とアミバンタマブ IV 製剤 Q3W における $C_{trough,max}$ の違いによる大きな安全性の懸念は示唆されなかった（2.7.2.3.2）。さらに，アミバンタマブ SC 製剤 Q3W とカルボプラチン及びペメトレキセド又はラゼルチニブ併用投与時の安全性プロファイルにアミバンタマブ IV 製剤と比較した新たな懸念はみられなかった（2.7.4.2.2.8）。これらに基づき，アミバンタマブ SC 製剤 Q3W の C_{trough} がアミバンタマブ IV 製剤 Q3W の C_{trough} より高いことが臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える（2.7.2.3.7）。

2.5.3.5 免疫原性

アミバンタマブは完全ヒト型 IgG1 抗体であるため，抗アミバンタマブ抗体産生の頻度は他のヒト型 mAb と同様に低いと予想される。さらに，アミバンタマブは生体内物質の補填を目的としたものではなく，拮抗薬であることから，アミバンタマブに対する免疫反応が生体内物質に対する免疫応答等の重大な安全性上の懸念を引き起こす可能性は低い。抗アミバンタマブ抗体が発現したときに予想される潜在的なリスクは，抗アミバンタマブ抗体がアミバンタマブの PK に影響を与える，又はその作用を中和することにより，薬効が欠如することである。

以下の所見に基づき，アミバンタマブ SC 製剤を投与したときの抗アミバンタマブ抗体発現リスクは低く，アミバンタマブ IV 製剤投与時と比べて新たな有効性又は安全性上の懸念は認められなかった（2.7.2.4.1）。

- アミバンタマブ IV 製剤で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が陽性であった被験者は全体の 0.2%（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（令和 6 年 4 月 8 日承認申請時 CTD2.7.2）。
- アミバンタマブ SC 製剤を投与した試験（PALOMA コホート 1a，1b，2a，2b，3a，4a，5a，PALOMA-2 コホート 1，6，PALOMA-3）で免疫原性評価可能例 370 例中 1 例（0.3%）が治験薬投与後に抗アミバンタマブ抗体が陽性となった（2.7.2.2.1.4，2.7.2.2.2.3，2.7.2.2.3.3）。抗アミバンタマブ抗体陽性の被験者数が少なかったため，抗アミバンタマブ抗体がアミバンタマブの血清中濃度，有効性又は安全性に及ぼす影響について明確な結論を導くことはできないが，これまでに有効性及び安全性に対する免疫原性の明らかな影響は認められていない。

PALOMA，PALOMA-2，PALOMA-3 で免疫原性評価可能例 389 例中 37 例（9.5%）が治験薬投与後に抗 rHuPH20 抗体が陽性となったが，治験薬投与後の抗 rHuPH20 抗体はアミバンタマブの PK に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.1.4，2.7.2.2.2.3，2.7.2.2.3.3，図 2.7.2-付録-1～図 2.7.2-付録-11）。rHuPH20 を配合した他の皮下投与製剤においても抗 rHuPH20 抗体は薬剤の PK に影響を及ぼさず，臨床的に問題となる症状を引き起こした報告はない（Printz 2022）。これらより，抗 rHuPH20 抗体の発現はアミバンタマブの有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

参考文献

Haddish-Berhane N, Su Y, Russu A, et al. Determination and Confirmation of Recommended Ph2 Dose of Amivantamab in Epidermal Growth Factor Receptor Exon 20 Insertion Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Pharmacol Ther 2024;115(3):468-477.

Printz MA, Sugarman BJ, Paladini RD, et al. Risk Factors, Hyaluronidase Expression, and Clinical Immunogenicity of Recombinant Human Hyaluronidase PH20, an Enzyme Enabling Subcutaneous Drug Administration. AAPS J 2022;24(6):110.

2.5.4 有効性の概括評価

アミバンタマブ SC 製剤の効果・効能（案）及び用法・用量（案），並びに臨床データパッケージに含めた試験の対象は 2.5.1.3.1 に記載したとおりである。

ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC 製剤の Q2W の有効性は，主に PALOMA-3 と PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6 の結果に基づき評価した。PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6 と同じ患者集団を対象としたアミバンタマブ IV 製剤の MARIPOSA の結果も比較に用いた。

CP 併用でのアミバンタマブ SC 製剤の Q3W の有効性は，PALOMA-2 の Cohort 2，3 及び 3b の結果を用いた。PALOMA-2 の Cohort 2 及び 3b が本申請の適応となる患者を対象としたコホートであるが，Cohort 3b では本申請で用いる中間集計時のデータには有効性解析対象となる被験者が含まれていないため，対象が同じである Cohort 3 のデータを併せて評価した。PALOMA-2 の Cohort 2 並びに Cohort 3 及び 3b とそれぞれ同じ患者集団を対象としたアミバンタマブ IV 製剤の PAPILLON 並びに MARIPOSA-2 とも比較し評価した。

また，アミバンタマブ SC 製剤の有用性は，SC 製剤に対する被験者満足度並びに医療従事者の負担の軽減について PALOMA-3 の PRO 及び時間動作分析から評価した。

2.5.4.1 試験デザイン及び統計学的手法

2.5.4.1.1 PALOMA-3

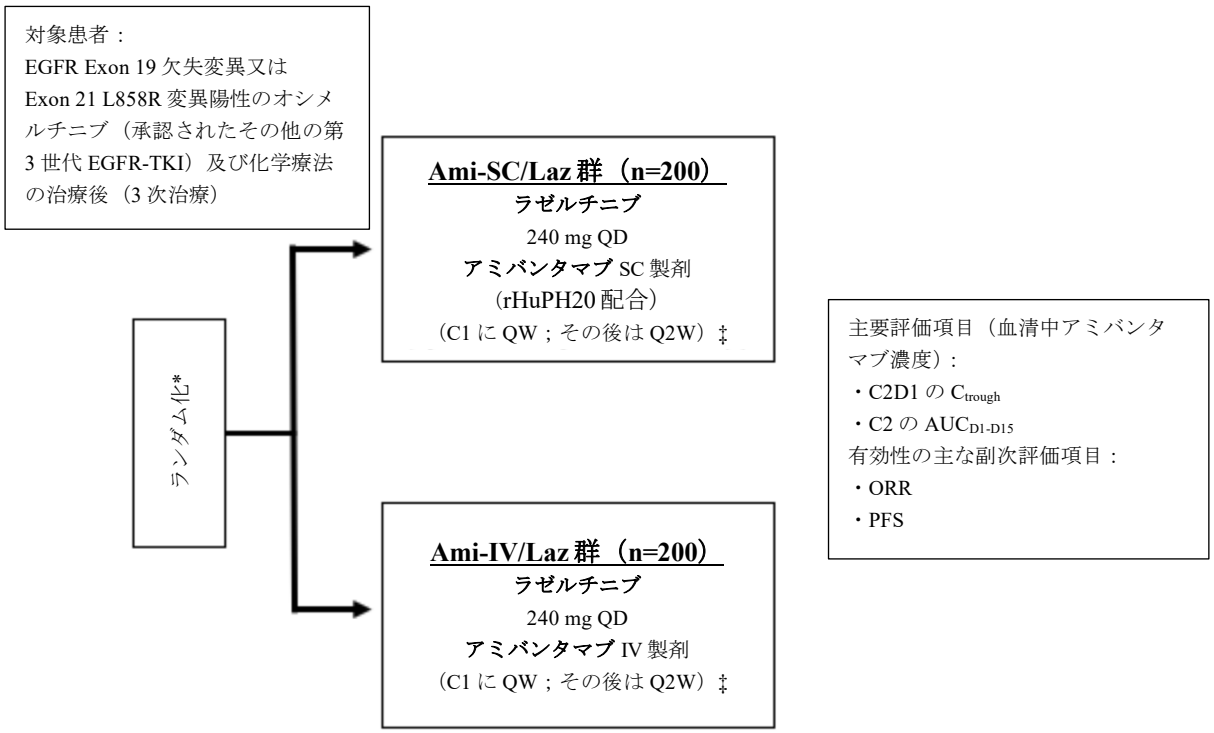
（2.7.3.1.1.1 項参照）

2.5.4.1.1.1 試験デザイン

PALOMA-3 は，オシメルチニブ及び化学療法後に進行した EGFR Exon19 欠失変異又は Exon21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした，ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ IV 投与に対するアミバンタマブ SC 投与の PK 及び有効性の非劣性を評価する，非盲検，ランダム化，国際共同第 3 相試験である。

PALOMA-3 の試験デザインを図 2.5.4-1 に示す。

本試験の主要目的は，主要評価項目である血清中アミバンタマブの曝露量（Cycle 2 Day 1 の C_{trough} 及び Cycle 2 の $AUC_{D1\text{-}D15}$）で，アミバンタマブ IV 製剤及びラゼルチニブの併用投与群（以下，AmiIV/Laz 群）に対するアミバンタマブ SC 製剤及びラゼルチニブの併用投与群（以下，AmiSC/Laz 群）の非劣性を検証することであった。有効性は副次目的であり，有効性の主な副次評価項目を ORR 及び PFS とした。



$AUC_{D1\text{-}D15}$：Day 1～15 の濃度－時間曲線下面積，C_{trough}：トラフ濃度，C #：Cycle #，D#：Day #，EGFR：上皮成長因子受容体，EGFR-TKI：EGFR チロシンキナーゼ阻害薬，IV：静脈内，ORR：客観的奏効率，PFS：無増悪生存期間，QD：1 日 1 回，QW：週 1 回，Q2W：2 週に 1 回，rHuPH20：ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え），SC：皮下

‡ Cycle 1 ではアミバンタマブ IV は Day 1/2（分割投与），8，15 及び 22，アミバンタマブ SC は Day 1，8，15 及び 22 の QW で，Cycle 2 以降ではアミバンタマブ IV，SC 共に各サイクルの Day 1 及び 15 の Q2W で投与した。

* 400 例を AmiSC/Laz 群又は AmiIV/Laz 群にランダム化した。層別因子は，ベースラインの脳転移（有又は無），EGFR 遺伝子の変異型（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），直近の治療［オシメルチニブ（若しくは承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）又は化学療法］とした。

図 2.5.4-1 PALOMA-3 の試験デザイン

2.5.4.1.1.2　統計学的手法

有効性の解析対象集団は FAS（ランダム割付けされた全被験者。実際に投与された治験治療薬にかかわらず割り付けられた投与群に従って分類）とした。

本試験では，主要評価項目（co-primary PK 評価項目）である Cycle 2 Day 1 の C_{trough} と Cycle 2 の $AUC_{D1\text{-}D15}$ の双方で非劣性の帰無仮説が棄却された場合，両側有意水準 0.05 で主な副次評価項目である ORR の非劣性及び PFS の優越性を逐次的に検定することとした。

主な副次評価項目である ORR は相対リスク及びその 95% CI を算出し，AmiIV/Laz 群に対する AmiSC/Laz 群の相対リスクの 95% CI の下限が 0.60 以上の場合，アミバンタマブ SC 投与はアミバンタマブ IV 投与に対して非劣性であるとした。もう一つの主な副次評価項目である PFS は Kaplan-Meier 法及び層別 Cox モデルを用いて，HR 及びその 95% CI を算出した。その他の副次評価項目又は探索的評価項目である DOR，TTR，PRO 及び OS の詳細は表 2.7.3-3 に示した。日本人集団に対しては，非層別解析を用いて全体集団と同様に解析した。

2.5.4.1.2　PALOMA-2

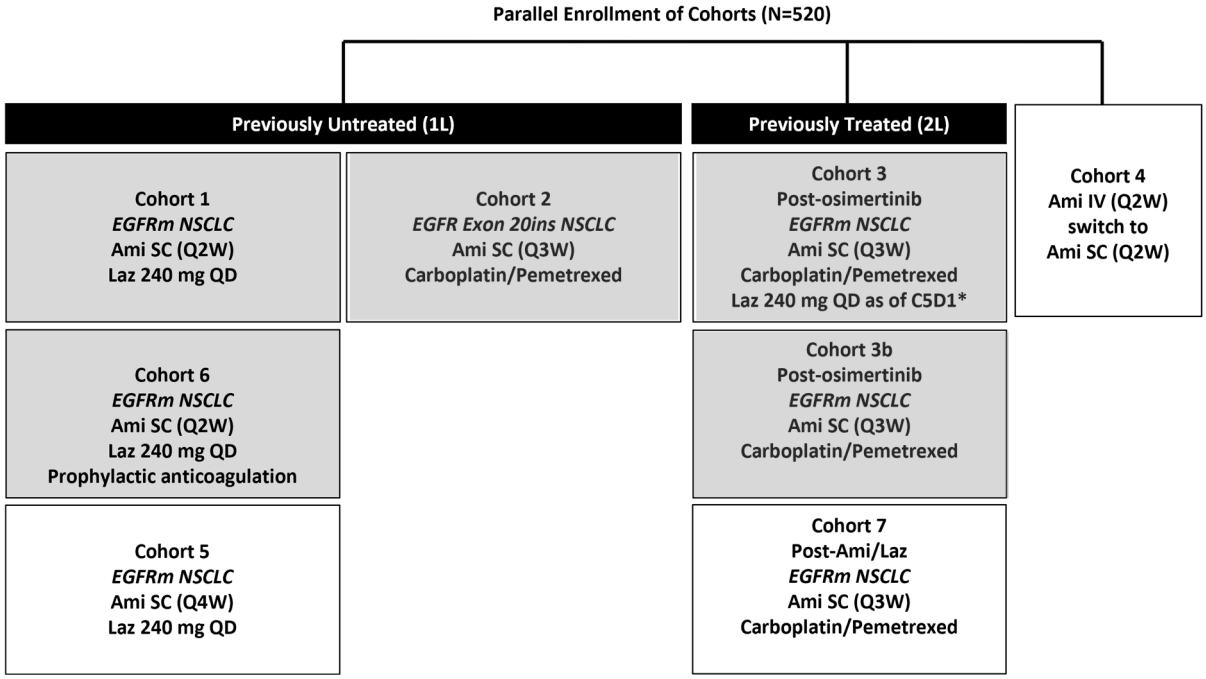
（2.7.3.1.1.2 項参照）

2.5.4.1.2.1　試験デザイン

PALOMA-2 は，EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象とした，アミバンタマブ SC 製剤を用いた複数のレジメンを検討する，非盲検，並行コホート，国際共同第 2 相試験である。

PALOMA-2 のデザインを図 2.5.4-2 に示す。

PALOMA-2 の各コホートは，アミバンタマブ IV 製剤で既承認又は申請中の対象集団及びレジメンでアミバンタマブ SC 製剤の有効性，安全性及び PK を評価し，PALOMA-3 のデータを補完するためにデザインされた。



C#D#：Cycle # Day #，EGFR：上皮成長因子受容体，EGFRm：EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon19 欠失変異又は Exon21 L858R 変異）陽性，Exon 20ins：Exon20 挿入変異， IV：静脈内，NSCLC：非小細胞肺癌，QD：1 日 1 回，Q2W：2 週に 1 回，Q3W：3 週に 1 回，Q4W：4 週に 1 回，SC：皮下
Ami：アミバンタマブ，Laz：ラゼルチニブ
評価資料には Q2W の Cohort 1 及び 6，Q3W の Cohort 2，3 及び，3b（灰色表示部分）が含まれる。
Cohort 1 及び 6 ではアミバンタマブ SC 製剤を Q2W でラゼルチニブと併用投与した。アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与を受けた被験者で最初の 4 カ月間に静脈血栓塞栓症の発現割合が増加したため，治験実施計画書を改訂し，Cohort 1 の全被験者に対し，アミバンタマブ又はラゼルチニブの投与開始後最初の 4 カ月間は各国のガイドラインに従った予防的抗凝固療法を推奨した。その後，全被験者に予防的抗凝固療法を必須とする Cohort 6 を追加した。
Cohort 2 及び 3b ではアミバンタマブ SC 製剤を Q3W 投与でカルボプラチン及びペメトレキセドと併用投与した。
Cohort 3 ではアミバンタマブ SC 製剤をラゼルチニブ，カルボプラチン及びペメトレキセドと併用投与した。ラゼルチニブの投与はカルボプラチンの投与終了後（C5D1）又はカルボプラチン中止後に開始した。

図 2.5.4-2 PALOMA-2 試験デザイン

2.5.4.1.2.2 統計学的手法

Cohort 1 の有効性の解析は FAS を用いて解析した。Cohort 2，3，3b 及び 6 はカットオフ（Cohort 2，3，3b：2024 年 3 月 6 日及び Cohort 6：2024 年 1 月 6 日）時点で被験者登録中であったことから中間集計とし，最大の有効性解析対象集団［カットオフまでにベースライン後の疾患評価を 3 回以上受けた被験者（若しくは，カットオフ前に同意撤回又は死亡した被験者）］を用いて解析した。また，Cohort 3b は最大の有効性解析対象集団に該当する被験者はいなかったため，有効性の解析はしていない。主要評価項目である ORR（医師判定）はコホート別に算出し，その 95% CI を算出した。副次評価項目である ORR（ICR 判定），DOR，TTR，CBR，PFS 及び OS の詳細は表 2.7.3-4 に示した。日本人集団に対しては，全体集団と同様に解析した。

2.5.4.2 試験対象集団及び曝露状況

2.5.4.2.1 PALOMA-3

（2.7.3.3.1.1 項参照）

2.5.4.2.1.1 全体集団

418 例（AmiSC/Laz 群 206 例，AmiIV/Laz 群 212 例，以下同順）がランダム化され（FAS），このうち 416 例（206 例，210 例）が治験治療薬［アミバンタマブ（SC 製剤又は IV 製剤）及びラゼルチニブ）］を 1 回以上投与された。カットオフ時点（2024 年 1 月 3 日）で，297 例（71.1%）が試験を継続しており，228 例（54.8%）（各群 114 例）が全ての治験治療薬の投与を中止した。アミバンタマブの投与を中止した主な理由は，疾患進行［87 例（42.2%），84 例（40.0%）］及び有害事象［21 例（10.2%），27 例（12.9%）］であった。

FAS の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に群間で大きな違いはなかった。年齢の中央値（範囲）は 61.0（29～82）歳，65 歳以上の被験者は 39.5%であった。性別は女性が 66.7%で，人種別ではアジア人（61.0%）が最も多く，次いで白人（37.1%）であった。ベースライン時の ECOG PS は 0（28.5%）又は 1（71.5%）であった。体重 80 kg 未満の割合は 88.0%，喫煙歴なしの割合は 68.4%であった。ほとんどの被験者の初回診断時の NSCLC の組織型は腺癌（98.3%）で，スクリーニング時の Stage 診断は IV（99.3%）であった。スクリーニング時に認められた転移部位の被験者割合は，肺転移 68.9%，リンパ節転移 58.1%，骨転移 57.4%の順で多く，脳転移は 34.0%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 31.244（0.56~168.97）カ月であった。全ての被験者に肺癌の前治療歴があり，全身療法歴の治療レジメン数は両群とも 2 レジメンが最も多く［51.0%（105 例），57.1%（121 例）］，次いで 3 レジメン以上［39.8%（82 例），30.2%（64 例）］であった。

治験治療薬投与期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群のアミバンタマブ 4.12（0.0～12.5）カ月及びラゼルチニブ 4.60（0.1～13.2）カ月，AmiIV/Laz 群のアミバンタマブ 3.68（0.0 ～12.9）カ月及びラゼルチニブ 3.75（0.0～13.2）カ月であった。相対用量強度の平均値（SD）は，AmiSC/Laz 群のアミバンタマブ 91.94（12.18）%及びラゼルチニブ 85.58（16.04）%，AmiIV/Laz 群のアミバンタマブ 89.25（18.49）%及びラゼルチニブ 83.94（20.06）%であった。

2.5.4.2.1.2 日本人集団

56 例（AmiSC/Laz 群 26 例，AmiIV/Laz 群 30 例，以下同順）がランダム化され（FAS），全例が治験治療薬を 1 回以上投与された。カットオフ時点で，43 例（76.8%）が試験を継続しており，27 例（48.2%）［9 例（34.6%），18 例（60.0%）］が全ての治験治療薬の投与を中止した。アミバンタマブの投与を中止した主な理由は疾患進行［5 例（19.2%），11 例（36.7%）］及び有害事象［2 例（7.7%），6 例（20.0%）］であった。

FAS の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に群間で大きな違いはなかった。年齢の中央値（範囲）は 67（41～81）歳，65 歳以上の被験者は 57.1%（32 例）であった。性別は女性が 69.6%であった。ベースライン時の ECOG PS は 0（42.9%）又は 1（57.1%）であった。体重 80 kg 未満の割合は 96.4%，喫煙歴なしの割合は 53.6%であった。初回診断時の NSCLC の組織型は全例が腺癌（100%）で，スクリーニング時の Stage 診断は IV（98.2%）であった。スクリーニング時に認められた転移部位の割合は，肺転移及びリンパ節転移各 51.8%，骨転移 50.0%の順で多く，脳転移は 33.9%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 31.179（0.85~168.97）カ月であった。全ての日本人被験者に肺癌の前治療歴があり，全身療法歴の治療レジメン数は両群とも 2 レジメンが最も多く［57.7%（15 例），43.3%（13 例）］，次いで 1 レジメン［30.8%（8 例），36.7%（11 例）］であった。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，全体集団と日本人集団でおおむね同様であった。

治験治療薬投与期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群のアミバンタマブ 4.11（0.3～9.9）カ月及びラゼルチニブ 4.73（0.4～10.2）カ月，AmiIV/Laz 群のアミバンタマブ 2.56（0.0 ～9.9）カ月及びラゼルチニブ 3.25（0.3～10.8）カ月であった。相対用量強度の平均値（SD）は，AmiSC/Laz 群のアミバンタマブ 89.83（8.049）%及びラゼルチニブ 77.18（16.965）%，AmiIV/Laz 群のアミバンタマブ 87.18（19.571）%及びラゼルチニブ 76.00（21.249）%であった。治験治療薬投与期間及び相対用量強度は，全体集団と日本人集団でおおむね同様であった。

2.5.4.2.2 PALOMA-2（Cohort 1 及び 6）

（2.7.3.3.1.2 項参照）

126 例（Cohort 1：68 例，Cohort 6：58 例，以下同順）が各コホートに割り付けられ（FAS），このうち 125 例（68 例，57 例）が治験治療薬（アミバンタマブ SC 製剤及びラゼルチニブ）を 1 回以上投与された。カットオフ時点（2024 年 1 月 6 日）で，119 例（62 例，57 例）が試験を継続しており，21 例（16.8%）［17 例（25.0%），4 例（7.0%）］が全ての治験治療薬の投与を中止した。投与中止の主な理由は有害事象［8 例（11.8%），3 例（5.3%）］及び疾患進行［6 例（8.8%），1 例（1.8%）］であった。

FAS の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性にコホート間で大きな違いはなかった。年齢の中央値（範囲）は 59（28～85）歳，65 歳以上の被験者は 32.5%（41 例）であった。性別は女性が 60.3%で，人種別ではアジア人（67.5%）が最も多く，次いで白人（27.8%）であった。ベースライン時の ECOG PS は 0（27.2%）又は 1（72.8%）であった。体重 80 kg 未満の割合は 83.2%，喫煙歴なしの割合は 73.8%であった。ほとんどの被験者の初回診断時の NSCLC の組織型は腺癌（96.8%）で，スクリーニング時の Stage 診断は IV（96.8%）であった。スクリーニング時に認められた転移部位の割合は，リンパ節転移 76.2%，肺転移 71.4%，骨転移 46.0%の順で多

く，脳転移は 30.2%であった。転移性 NSCLC の診断からの期間の中央値（範囲）は 1.28（0.3~3.6）カ月であった。

治験治療薬投与期間の中央値（範囲）は，Cohort 1 のアミバンタマブ 9.018（0.03～12.45）カ月及びラゼルチニブ 9.577（0.46～12.88）カ月，Cohort 6 のアミバンタマブ 6.012（0.72 ～6.93）カ月及びラゼルチニブ 6.045（0.82～7.06）カ月であった。相対用量強度の平均値（SD）は，Cohort 1 のアミバンタマブ 100.09（0.125）%及びラゼルチニブ 91.06（10.359）%，Cohort 6 のアミバンタマブ 99.82（1.651）%及びラゼルチニブ 94.99（8.519）%であった。投与時間の中央値はいずれのコホートも初回，2 回目，それ以降の投与において，全て 5.0 分であった。

2.5.4.2.3 PALOMA-2（Cohort 2，3 及び 3b）

（2.7.3.3.1.3 項参照）

2.5.4.2.3.1 Cohort 2

(1) 全体集団

65 例にコホートに割り付けられ（FAS），全例が治験治療薬（アミバンタマブ SC 製剤，カルボプラチン及びペメトレキセド）を 1 回以上投与された。カットオフ時点（2024 年 3 月 6 日）で，61 例（93.8%）が試験を継続しており，8 例（12.3%）が全ての治験治療薬の投与を中止した。投与中止の主な理由は有害事象［5 例（7.7%）］及び疾患進行［2 例（3.1%）］であった。

年齢の中央値（範囲）は 63.0（31～80）歳，65 歳以上の被験者は 46.2%（30 例）であった。性別は女性が 47.7%で，人種別ではアジア人（55.4%）が最も多く，次いで白人（41.5%）であった。ベースライン時の ECOG PS は 0（36.9%）又は 1（63.1%）であった。体重 80 kg 未満の割合は 87.7%，喫煙歴なしの割合は 63.1%であった。全例が EGFR Exon 20 挿入変異を有していた。ほとんどの被験者の初回診断時の NSCLC の組織型は腺癌（95.4%）で，スクリーニング時の Stage 診断は IV（95.4%）であった。スクリーニング時に認められた転移部位の割合は，リンパ節転移 75.0%，肺転移 73.4%，骨転移 56.3%の順で多く，脳転移は 35.9%であった。転移性 NSCLC の診断からの期間の中央値（範囲）は 1.63（0.7~48.1）カ月であった。

治験治療薬投与期間の中央値（範囲）は，2.793（0.03～8.54）カ月［アミバンタマブ：2.793（0.03～8.54）カ月，カルボプラチン：2.103（0.03～2.66）カ月，ペメトレキセド：2.793（0.03～7.62）カ月］であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，アミバンタマブ 100.00（100.0～100.1）%，カルボプラチン及びペメトレキセドはいずれも 100.00（100.0～100.0）%であった。

(2) 日本人集団

7 例がコホートに割り付けられ，全例が治験治療薬を 1 回以上投与された。カットオフ時点で，全例が試験を継続しており，全ての治験治療薬の投与を中止した被験者は 2 例で，投与中止の理由は有害事象及び同意撤回（各 1 例）であった。

年齢の中央値（範囲）は 76.0（43～80）歳であった。性別は女性が 42.9%であった。ベースライン時の ECOG PS は 0（28.6%）又は 1（71.4%）であった。体重 80 kg 未満の割合は 85.7%，喫煙歴なしの被験者の割合は 57.1%であった。全例が EGFR Exon 20 挿入変異を有していた。ほとんどの被験者の初回診断時の NSCLC の組織型は腺癌（85.7%）で，スクリーニング時の Stage 診断は IV（100.0%）であった。スクリーニング時に認められた転移部位の割合は，リンパ節転移

100.0%，肺転移及び骨転移 42.9%の順で多く，脳転移は 14.3%であった。転移性 NSCLC の診断からの期間の中央値（範囲）は 1.35（0.9~2.3）カ月であった。

治験治療薬投与期間の中央値（範囲）は，1.511（0.76～3.48）カ月［アミバンタマブ：1.511（0.76～3.48）カ月，カルボプラチン：1.511（0.76～2.37）カ月，ペメトレキセド：1.511（0.76～3.48）カ月］であった。

2.5.4.2.3.2 Cohort 3

70 例がコホートに割り付けられ，全例がアミバンタマブ SC 製剤，カルボプラチン及びペメトレキセドを 1 回以上投与，62 例がラゼルチニブを 1 回以上投与された。カットオフ時点（2024 年 3 月 6 日）で，62 例が試験を継続しており，17 例（24.3%）が全ての治験治療薬（アミバンタマブ SC 製剤，カルボプラチン，ペメトレキセド及びラゼルチニブ）の投与を中止した。投与中止の主な理由は有害事象［7 例（10.0%）］及び疾患進行［8 例（11.4%）］であった。

年齢の中央値（範囲）は 63.0（32～82）歳であった。性別は女性が 71.4%で，人種別ではアジア人及び白人（各 47.1%）が多かった。ベースライン時の ECOG PS は 0（40.0%）又は 1（60.0%）であった。体重 80 kg 未満の被験者の割合は 90.0%，喫煙歴なしの割合は 70.0%であった。EGFR 遺伝子変異型の割合は Exon19 欠失変異 61.4%，Exon 21 L858R 変異 38.6%であった。ほとんどの被験者の初回診断時の NSCLC の組織型は腺癌（98.6%）で，スクリーニング時の Stage 診断は IV（100.0%）であった。スクリーニング時に認められた転移部位の割合は，肺転移 78.6%，リンパ節転移 62.9%，骨転移 47.1%の順で多く，脳転移は 35.7%であった。転移性 NSCLC の診断からの期間の中央値（範囲）は 18.91（0.8~124.5）カ月であった。

治験治療薬投与期間の中央値（範囲）は 4.600（0.03～7.16）カ月［アミバンタマブ：4.172（0.03～6.93）カ月，カルボプラチン：2.103（0.03～2.79）カ月，ペメトレキセド：3.680（0.03～6.93）カ月，ラゼルチニブ：1.889（0.33～4.24）カ月］であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，アミバンタマブ 100.00（88.2～100.3）%，カルボプラチン 100.00（65.6～100.0）%，ペメトレキセド 100.00（100.0～100.0）%で，ラゼルチニブ 100.0（34.9～120.0）%であった。

2.5.4.2.3.3 Cohort 3b

(1) 全体集団

31 例がコホートに割り付けられ，全例が治験治療薬（アミバンタマブ SC 製剤，カルボプラチン及びペメトレキセド）を 1 回以上投与された。カットオフ時点（2024 年 3 月 6 日）で，30 例が試験を継続しており，有害事象により 1 例（3.2%）が全ての治験治療薬の投与を中止した。

年齢の中央値（範囲）は 62.0（42～74）歳，65 歳以上の被験者の割合は 48.4%（15 例）であった。性別は女性が 58.1%で，人種別では白人（64.5%）が最も多く，次いでアジア人（32.3%）であった。ベースライン時の ECOG PS は 0（38.7%）又は 1（61.3%）であった。体重 80 kg 未満の割合は 77.4%，喫煙歴なしの被験者割合は 64.5%であった。EGFR 遺伝子変異型の割合は Exon19 欠失変異 51.6%，Exon 21 L858R 変異 48.4%であった。全被験者の初回診断時の NSCLC の組織型は腺癌で，スクリーニング時の Stage 診断は IV であった。スクリーニング時に認められた転移部位の割合は，肺転移 83.9%，骨転移 64.5%，リンパ節転移 58.1%の順で多く，脳転移は 29.0%であった。転移性 NSCLC の診断からの期間の中央値（範囲）は 25.56（6.6~90.1）カ月であった。

治験治療薬投与期間の中央値（範囲）は 0.263（0.03～1.54）カ月［アミバンタマブ：0.263（0.03～1.54）カ月，カルボプラチン：0.033（0.03～1.54）カ月，ペメトレキセド：0.033（0.03～1.54）カ月］であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドでいずれも 100.00（100.0～100.0）%であった。

(2) 日本人集団

3 例がコホートに割り付けられ，治験治療薬を 1 回以上投与された。カットオフ時点（2024 年 3 月 6 日）で，全例が試験継続中で，治験治療薬の投与を中止した被験者はいなかった。

年齢の中央値（範囲）は 60（54～67）歳，65 歳以上は 1 例であった。性別は女性が 2 例（66.7%）で，ベースライン時の ECOG PS は 0（1 例）又は 1（2 例）であった。全被験者が体重 80 kg 未満で，喫煙歴なしであった。EGFR 遺伝子変異型は全て Exon 21 L858R 変異であった。全被験者の初回診断時の NSCLC の組織型は腺癌で，スクリーニング時の Stage 診断は IV であった。スクリーニング時に認められた転移部位の割合は，肺転移 100.0%，副腎転移，リンパ節転移，骨転移及び脳転移 33.3%であった。転移性 NSCLC の診断からの期間の中央値（範囲）は 40.25（8.9~57.3）カ月であった。

治験治療薬投与期間の中央値（範囲）は 0.263（0.26～0.72）カ月［アミバンタマブ：0.263（0.26～0.72）カ月，カルボプラチン：0.033（0.03～0.72）カ月，ペメトレキセド：0.033（0.03～0.72）カ月］であった

2.5.4.3 有効性の結果の比較

2.5.4.3.1 ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC 製剤の Q2W 投与

2.5.4.3.1.1 PALOMA-3

（2.7.3.3.2.1 項参照）

(1) 全体集団

有効性の概要を表 2.5.4-1 に示す。

FAS のカットオフ時点の観察期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群 7.26［0.1+（+は打切り例）～13.4］カ月，AmiIV/Laz 群 6.54（0.4+～14.4）カ月であった。

主な副次評価項目である医師判定による ORR は，事前に規定した非劣性マージン（相対リスクの 95%CI の下限が 60%以上）を超え，AmiSC/Laz 群の AmiIV/Laz 群に対する非劣性が示された。最良総合効果が「安定」であった被験者割合は両群ともに高く［AmiSC/Laz 群 45.1%（93 例）AmiIV/Laz 群 38.2%（81 例）］，IV 製剤と同様に SC 製剤でも良好な疾患コントロールによる臨床的ベネフィットが示された。また，PFS は AmiIV/Laz 群と比較して AmiSC/Laz 群で延長傾向を示した［層別 HR（95% CI）：0.84（0.64，1.10），層別 log-lank 検定，p=0.2006］。DOR の中央値は AmiIV/Laz 群（7.06 カ月）と比較し AmiSC/Laz 群（11.17 カ月）で延長傾向が認められた。DOR が 6 カ月以上であった奏効例の割合は，AmiSC/Laz 群の方が高かった（AmiSC/Laz 群 27.4%，AmiIV/Laz 群 11.6%）。TTR の中央値は，AmiSC/Laz 群 1.49 カ月，AmiIV/Laz 群 1.48 カ月で，両群で同様であった。OS は AmiIV/Laz 群と比較して AmiSC/Laz 群で改善傾向が認められた［層別 HR（95% CI）：0.62（0.42，0.92）］。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（年齢，性別，人種，体重，ECOG PS，喫煙歴の有無，EGFR 遺伝子の変異型，脳転移の既往の有無，直近の前治療薬）別の医師判定による ORR の部分集団解析結果では，いずれの部分集団でも，全体集団の結果と一貫していた。

表 2.5.4-1 有効性の概要（PALOMA-3，全体集団，FAS）

	Amivantamab SC +lazertinib (n=206)	**Amivantamab IV +lazertinib (n=212)**
ORR		
ORR (95% CI)	30.1% (23.9%, 36.9%)	32.5% (26.3%, 39.3%)
Complete Response (CR)	0.5%	0.5%
Partial Response (PR)	29.6%	32.1%
Stable Disease (SD)	45.1%	38.2%
Relative risk (95% CI) p-value[a] (amivantamab SC+lazertinib vs. amivantamab IV+lazertinib)	0.92 (0.70, 1.23), 0.0014	
PFS		
Number of events (%)	50.0%	54.7%
Median, months (95% CI)	6.11 (4.30, 8.11)	4.30 (4.14, 5.72)
HR (95% CI) p-value (amivantamab SC+lazertinib vs. amivantamab IV+lazertinib)	0.84 (0.64, 1.10), 0.2006	
6-month event-free rate (95% CI)	0.50 (0.43, 0.58)	0.42 (0.35, 0.50)
12-month event-free rate (95% CI)	0.37 (0.28, 0.46)	0.20 (0.08, 0.35)
DOR		
Median, months (95% CI)	11.17 (6.08, NE)	7.06 (5.32, NE)
Duration of response >=6 months	17 (27.4%)	8 (11.6%)
TTR		
Median, months (range)	1.49（1.2，6.9）	1.48（1.2，9.9）
OS		
Number of events (%)	43 (20.9%)	62 (29.2%)
Median, months (95% CI)	12.85 (12.85, NE)	NE (10.18, NE)
HR (95% CI); Nominal p-value (amivantamab SC+lazertinib vs. amivantamab IV+lazertinib)	0.62 (0.42, 0.92) 0.0169	

CI: confidence interval; DOR: duration of response; HR: hazard ratio; IV: intravenous; NE: not estimable; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; SC: subcutaneous; TTR: time to response
[a] p-value is from Farrington-Manning test for the non-inferiority hypothesis that amivantamab SC+lazertinib retains at least 60% of ORR in amivantamab IV +lazertinib.
Source: M5.3.5.1.1_CSR_Table 24, Table 25, Table 26, Table 28 and Table 29

(2) 日本人集団

日本人集団の有効性の概要を表 2.5.4-2 に示す。

日本人集団の医師判定による ORR の相対リスク（95%CI）は 1.28（0.62，2.67）であり，全体集団との一貫性が示された。PFS，DOR，TTR 及び OS についても全体集団と同様の傾向を示した。

表 2.5.4-2 有効性の概要（PALOMA-3，日本人集団，FAS）

	Amivantamab SC +lazertinib (n=26)	**Amivantamab IV +lazertinib (n=30)**
ORR （INV）		
ORR (95% CI)	38.5%（20.2%, 59.4%）	30.0%（14.7%，49.4%）
Complete Response (CR)	0%	0%
Partial Response (PR)	38.5%	30.0%
Stable Disease (SD)	50.0%	36.7%
Relative risk (95% CI) Nominal p-value (amivantamab SC+lazertinib vs. amivantamab IV+lazertinib)	1.28 (0.62, 2.67), 0.0198	
PFS		
Number of events (%)	7 (26.9%)	14 (46.7%)
Median, months (95% CI)	NE (4.24, NE)	4.50 (2.66, NE)
HR (95% CI) Nominal p-value (amivantamab SC+lazertinib vs. amivantamab IV+lazertinib)	0.44 (0.18, 1.10), 0.0693	
6-month event-free rate (95% CI)	0.69 (0.46, 0.84)	0.39 (0.18, 0.59)
DOR		
Median, months (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Duration of response >=6 months	2 (20.0%)	1 (11.1%)
TTR		
Median, months (range)	1.53 (1.4; 5.3)	1.45 (1.4; 4.2)
OS（Unstratified）		
Number of events (%)	1 (3.8%)	7 (23.3%)
Median, months (95% CI)	NE (NE, NE)	8.80 (7.85, NE)
HR (95% CI); Nominal p-value (amivantamab SC+lazertinib vs. amivantamab IV+lazertinib)	0.14 (0.02, 1.17) 0.0349	
CI: confidence interval; DOR: duration of response; HR: hazard ratio; INV: investigator; IV: intravenous; NE: not estimable; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; SC: subcutaneous; TTR: time to response Source: M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_teforr01jpn, tefpfs01jpn, tefdor01jpn, tefttr01jpn and tefos02jpn		

2.5.4.3.1.2 PALOMA-2（Cohort 1 及び 6）

（2.7.3.3.2.1 項，2.7.3.3.2.3 項参照）

有効性の概要を表 2.5.4-3 に示す。

有効性解析には，3 回以上の疾患評価を完了した最大の有効性解析対象集団（Cohort 1：68 例，Cohort 6：45 例，Cohort 1 + 6：113 例）を用いた。

カットオフ時点（2024 年 1 月 6 日）の観察期間の中央値は，Cohort 1 で 10.02 カ月，Cohort 6 で 6.11 カ月であった。Cohort 1 + 6 の主要評価項目である医師判定による確定 ORR（95% CI）は 66.4%（56.9%，75.0%）で，ICR 判定による確定 ORR とおおむね一致した。医師判定による CBR（PR 以上が確定，又は安定が 11 週間以上継続した被験者の割合）は 89.4%であった。医師判定による DOR の中央値（95% CI）は 9.36（7.52，NE）カ月，TTR の中央値（範囲）は 1.87（1.4～5.3）カ月であった。医師判定による PFS 及び OS の中央値は推定できなかった。

表 2.5.4-3 有効性の概要（PALOMA-2，Cohort1 及び 6，最大の有効性解析対象集団）

	Cohort 1		Cohort 6		Cohort 1 + 6	
	Investigator (N=68)	**ICR (N=68)**	**Investigator (N=45)**	**ICR (N=45)**	**Investigator (N=113)**	**ICR (N=113)**
ORR (confirmed CR + confirmed PR)						
N % ORR (95% CI)	46 67.6% (55.2, 78.5)	49 72.1% (59.9, 82.3)	29 64.4% (48.8, 78.1)	33 73.3% (58.1, 85.4)	75 66.4% (56.9, 75.0)	82 72.6% (63.4, 80.5)
TTR						
Median TTR (months) (95% CI)	1.87 (1.4, 5.3)	-	1.87 (1.6, 3.8)	-	1.87 (1.4, 5.3)	
CBR						
N % CBR (95% CI)	59 86.8% (76.4, 93.8)	60 88.2% (78.1, 94.8)	42 93.3% (81.7, 98.6)	43 95.6% (84.9, 99.5)	101 89.4% (82.2, 94.4)	103 91.2% (84.3, 95.7)

CBR: clinical benefit rate; CI: confidence interval; CR: complete response; ICR: independent central review; ORR: objective response rate; PR: partial response; TTR: time to response
Source: M5.3.4.2.2-1_CSR_Table 11, Table 13 and Table 16

2.5.4.3.1.3　PALOMA-2（Cohort 1 及び 6）とアミバンタマブ IV 試験結果の比較

（2.7.3.3.2.3 項参照）

ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC 製剤の Q2W 投与について，PALOMA-2 Cohort 1+6 の結果を，同じ試験対象［未治療の EGFR 遺伝子変異（Exon19 欠失変異又は Exon21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者］に対して，ラゼルチニブ併用でアミバンタマブ IV 製剤を Q2W で投与した MARIPOSA（Ami/Laz 群）の結果と比較した。両試験の ORR はおおむね同様であった［（B）ICR 判定*及び医師判定の確定 ORR：PALOMA-2 Cohort 1+6；72.6%及び 66.4%，MARIPOSA（Ami/Laz 群）；79.8%及び 72.3%］。試験間で試験デザイン，被験者数及び観察期間が異なるため，比較には注意が必要ではあるが，アミバンタマブ SC 製剤の有効性（ORR）がアミバンタマブ IV 製剤と大きく異なる傾向は認められなかった（表 2.7.3-13 参照）。

2.5.4.3.2　CP 併用でのアミバンタマブ SC 製剤の Q3W 投与

2.5.4.3.2.1　PALOMA-2（Cohor 2，3 及び 3b）

（2.7.3.3.2.2 項，2.7.3.3.2.3 項参照）

(1) PALOMA-2 Cohort 2

1) 全体集団

FAS（65 例）の観察期間の中央値は 3.483 カ月であった。最大の有効性解析対象集団 24 例での主要評価項目である医師判定による確定 ORR（95% CI）は，62.5%（40.6%，81.2%）で，ICR 判定による確定 ORR［54.2%（32.8%，74.4%）］とおおむね一致した。医師判定による CBR（PR 以上が確定又は安定が 11 週間以上継続した被験者の割合）は 95.8%であった。医師判定による DOR の中央値（95% CI）は 4.40（4.40，NE）カ月，TTR の中央値（範囲）は 1.41（1.2～4.2）カ

* 非盲検試験のPALOMA-2ではICR判定，盲検試験のPAPILLON，MARIPOSA及びMARIPOSA-2ではBICR判定

月，PFS の中央値（95% CI）は 7.13（6.64，NE）カ月であった。医師判定による OS の中央値は推定できなかった。

2) 日本人集団

日本人集団（7 例）の観察期間の中央値は，2.793 カ月であった。最大の有効性解析対象集団 2 例での医師判定による確定 ORR（95% CI）は 50.0%（1.3%，98.7%）であった。2 例のうち PR が 1 例，安定が 1 例であった。奏効例 1 例の TTR は 1.41 カ月であった。DOR，PFS 及び OS は推定できなかった。

3) PALOMA-2（Cohort 2）とアミバンタマブ IV 試験結果の比較

CP 併用でのアミバンタマブ SC 製剤の Q3W 投与について，PALOMA-2 Cohort 2 の結果を，同じ試験対象（未治療の EGFR Exon 20 挿入変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者）に対して，CP 併用でアミバンタマブ IV 製剤を Q3W 投与した PAPILLON（ACP 群）の結果と比較した。両試験の ORR はおおむね同様であった［（B）ICR 判定及び医師判定の確定 ORR：PALOMA-2 Cohort 2；54.2%及び 66.7%，PAPILLON（ACP 群）；67.1%及び 73.0%］。試験間で試験デザイン，被験者数及び観察期間が異なるため，比較には注意が必要ではあるが，アミバンタマブ SC 製剤の有効性（ORR）がアミバンタマブ IV 製剤と大きく異なる傾向は認められなかった（表 2.7.3-14 参照）。

(2) PALOMA-2 Cohort 3

FAS（70 例）の観察期間の中央値は 5.388 カ月であった。最大の有効性解析対象集団 55 例の主要評価項目である医師判定による確定 ORR（95% CI）は 36.4%（23.8%，50.4%）で，ICR 判定による確定 ORR［45.5%（32.0%，59.4%）］とおおむね一致した。医師判定による CBR（PR 以上が確定又は安定が 11 週間以上継続した被験者の割合）は 81.8%であった。医師判定による DOR の中央値（95% CI）は 5.62（4.34，NE），TTR の中央値（範囲）は 1.45（1.2～2.9）カ月，PFS の中央値（95% CI）は 6.93（5.55，NE）カ月であった。医師判定による OS の中央値は推定できなかった。

1) PALOMA-2（Cohort 3）とアミバンタマブ IV 試験結果の比較

CP 及びラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC 製剤の Q3W（ACP-L*）について，PALOMA-2 Cohort 3 の結果を，同じ試験対象［オシメルチニブ投与中又は投与後に進行した EGFR 遺伝子変異（Exon19 欠失変異又は Exon21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者］に対して，CP 及びラゼルチニブ併用でアミバンタマブ IV 製剤を Q3W 投与した MARIPOSA-2（ACP-L 投与集団）の結果と比較した。両試験の ORR はおおむね同様であった［（B）ICR 判定及び医師判定の確定 ORR：PALOMA-2 Cohort 3；45.5%及び 36.4%，MARIPOSA-2（ACP-L 投与集団）；[redacted]%及び[redacted]%］。試験間で試験デザイン，被験者数及び観察期間が異なるため，比較には注意が必要ではあるが，アミバンタマブ SC 製剤の有効性（ORR）がアミバンタマブ IV 製剤と大きく異なる傾向は認められなかった（表 2.7.3-15 参照）。

* ACP-LはSC製剤及びIV製剤ともに申請対象外のレジメン

(3) PALOMA-2 Cohort 3b

PALOMA-2 Cohort 3b では，カットオフまでに有効性解析集団の対象となる 3 回以上の画像評価を有する被験者がいなかったため，有効性の解析は実施していない。そのため，申請レジメンではないが，同じ対象患者に CP 併用のアミバンタマブ SC 製剤の Q3W にラゼルチニブを併用した ACP-L レジメンの Cohort 3 のデータも補足データとして併せて評価した。

CP 併用でのアミバンタマブ SC 製剤の Q3W 投与は，対象患者の異なる Cohort 2 の ACP レジメン及び同じ対象患者の Cohort 3 の ACP-L レジメンの有効性（ORR）と対応する IV 試験（PAPILLON の ACP 群及び MARIPOSA-2 の ACP-L 投与集団）の有効性の結果が同様であったことから，Cohort 3b の有効性（ORR）も対応する IV 試験（MARIPOSA-2 の ACP 群）で認められた有効性と同様となることが期待される。

2.5.4.3.3 PRO

（2.7.3.3.2.1 項参照）

PALOMA-3 では癌治療満足度の評価を副次及び探索的目的に設定した。PGIS は規定した時点の検査又は処置前に実施し，修正版 TASQ は治験治療薬投与後に実施，その後 PGIC を実施した。修正版 TASQ の結果から，AmiIV/Laz 群の被験者と比較して，AmiSC/Laz 群の被験者は治療に対する満足度が高く，癌治療に肯定的な認識を持つことが示された。

2.5.4.3.4 時間動作分析

（2.7.3.3.2.1 項参照）

PALOMA-3 で，アミバンタマブの投与時間の中央値は，SC 製剤で 5 分以下（0.08 時間），IV 製剤で Cycle 1 Day 1 が 4.95 時間，Cycle 3 Day 1 が 2.25 時間であり，アミバンタマブ SC 製剤の意味のある投与時間の短縮が認められた。Cycle 1 Day 1 及び Cycle 3 Day 1 で収集された医療従事者の活動時間，被験者の座位時間及び治療室滞在時間の全ての指標においても，IV 製剤と比較し SC 製剤で時間の短縮が認められた。

2.5.4.4 有効性と用法・用量の関係

（2.7.3.4 項参照）

ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC 製剤の Q2W の推奨用法・用量は，PALOMA，PALOMA-2（Cohort 1 及び 6）及び PALOMA-3 の PK，有効性及び安全性の結果に基づき設定した。

CP 併用でのアミバンタマブ SC 製剤の Q3W の推奨用法・用量は，PALOMA 及び PALOMA-2（Cohort 2，3 及び 3b）の PK，有効性及び安全性の結果に基づき設定した。詳細を 2.7.3.4 に記載する。

2.5.4.5 有効性の結論

EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対するアミバンタマブ SC 製剤の有効性は，PALOMA-3 及び PALOMA-2 で検討した。

PALOMA-3 ではオシメルチニブ（若しくは承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）及び化学療法の治療中又は治療後に進行した EGFR 遺伝子変異（Exon19 欠失又は Exon21 L858R 変異）陽

性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象にラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC 製剤と IV 製剤の ORR の非劣性を検証した。その他，PFS，OS 及び DOR 等を評価した。PALOMA-2 では，アミバンタマブ SC 製剤の有効性をアミバンタマブ IV 製剤（申請中含む）の対象及びレジメンに対応するコホートごとに評価することにより，PALOMA-3 の結果を補完した。

PALOMA-3 では，ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ IV 製剤の曝露量（C_{trough}及び AUC）及び有効性（ORR）において，アミバンタマブ SC 製剤の非劣性が示された。また，PFS，OS 及び DOR では，IV 製剤よりも SC 製剤で延長傾向が認められ，DOR が 6 カ月以上であった奏効例の割合は，AmiSC/Laz 群の方が高かった（AmiSC/Laz 群 27.4%，AmiIV/Laz 群 11.6%）。また，ORR は部分集団でも一貫していた。その他，PRO の結果から，IV 製剤と比較して SC 製剤の治療に対する被験者満足度が高く，癌治療に肯定的な認識を持つことが示された。時間動作分析の結果から，アミバンタマブ投与時間，医療従事者の活動時間，被験者の座位時間及び治療室滞在時間の全ての指標において IV 製剤と比較して SC 製剤で時間の短縮が認められ，患者及び医療従事者双方にベネフィットがあることが示された。

ラゼルチニブ併用でアミバンタマブ SC 製剤を Q2W で投与した結果（PALOMA-2 Cohort 1＋6），同じ試験対象［未治療の EGFR 遺伝子変異（Exon19 欠失変異又は Exon21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC］に対するラゼルチニブ併用でアミバンタマブ IV 製剤を Q2W で投与した MARIPOSA（Ami/Laz 群）の ORR とおおむね同様で，アミバンタマブ SC 製剤の有効性がアミバンタマブ IV 製剤と大きく異なる傾向は認められなかった。

CP 併用でアミバンタマブ SC 製剤を Q3W で投与した結果（PALOMA-2 Cohort 2 並びに 3 及び 3b）からも同様に，アミバンタマブ SC 製剤はアミバンタマブ IV 製剤の Q3W と同様の有効性が期待できると考えられた。オシメルチニブ投与中又は投与後に進行した EGFR 遺伝子変異（Exon19 欠失変異又は Exon21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした Cohort 3b では，中間集計時点で有効性評価対象者がいなかったため厳密には同じ対象患者において同じレジメンの比較はできなかったものの，同じ対象患者で類似レジメン（ACP-L）である Cohort 3 の結果は MARIPOSA-2 の ACP-L 投与集団と同様であった。また，PALOMA-2 Cohort 2，3 及び 3b のアミバンタマブ SC 製剤の Q3W 投与の曝露量（C_{trough}の平均値）がアミバンタマブ IV 製剤の Q3W 投与時を下回らないことが確認されたことから，アミバンタマブ IV 製剤の Q3W 投与と同程度の有効性を維持することができると考えられた。

日本人集団の有効性は PALOMA-3 で全体集団と一貫性が示された。PALOMA-2（Cohort 2）も例数は少ないものの有効性に全体集団との差異はみられなかった。また，アミバンタマブ SC 製剤を Q2W 又は Q3W 投与した時の PK に日本人被験者と非日本人被験者で違いがなく，全体集団同様にアミバンタマブ IV 投与時を下回らない曝露量を維持した。

以上より，アミバンタマブ SC 製剤は IV 製剤と同様の有効性が示された。さらにアミバンタマブ SC 製剤は IV 製剤と比較して投与時間が大幅に短く（5 分以内）なり，患者及び医療従事者の負担を軽減した。また，SC 製剤は侵襲性も低く，患者満足度も高く，臨床的ベネフィットに優れることが確認された。

参考文献

該当なし

2.5.5　安全性の概括評価

アミバンタマブ SC 製剤の効能・効果（案）及び用法・用量（案），並びに臨床データパッケージは，2.5.1.3.1 に記載したとおりである。ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC（Q2W）投与の安全性は，PALOMA-3 及び PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6 の併合集団の結果に基づき評価した。PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6 と同じ患者集団を対象としたアミバンタマブ IV 製剤試験である MARIPOSA の結果も比較に用いた。CP 併用でのアミバンタマブ SC（Q3W）投与の安全性は，PALOMA-2 の Cohort 2，3b 及び 3 の中間集計時のデータに基づき評価した。Cohort 3 は CP 及びラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC（Q3W）投与レジメンで，本申請の対象ではないが，患者集団が同じであるため併せて評価した。PALOMA-2 の Cohort 2 並びに Cohort 3b 及び 3 と同じ患者集団を対象としたアミバンタマブ IV 製剤試験である PAPILLON 並びに MARIPOSA-2 の結果も比較に用いた。また，PALOMA でのアミバンタマブ SC 単独投与の安全性結果も 2.5.5.3 に併せて示した。

表 2.5.5-1 安全性解析対象集団

	アミバンタマブ IV	アミバンタマブ SC						
試験	PALOMA-3		PALOMA-3 及び PALOMA-2 Cohort 1+6 の併合	PALOMA-2				PALOMA
				Cohort 1+6	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3	Cohort 3a, 4a, 5a
投与頻度	Q2W				Q3W			
治験治療薬	Ami IV＋Laz	Ami SC＋Laz	Ami SC＋Laz	Ami SC＋Laz	Ami SC＋CP	Ami SC＋CP	Ami SC＋CP＋Laz*	Ami SC
被験者数（日本人被験者数）	210（30）	206（26）	331（－）	125（－）	65（7）	31（3）	70（－）	72（－）

Ami IV：アミバンタマブ IV，Ami SC：アミバンタマブ SC，Laz：ラゼルチニブ，CP：カルボプラチン及びペメトレキセド，Q2(3)W：2（3）週ごと
*アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドで治療を開始し，カルボプラチンの投与完了後にラゼルチニブの投与を開始

2.5.5.1　試験対象集団の特徴及び曝露の程度（Q2W，Q3W）

いずれの試験も治験治療薬を 1 回以上投与された全ての被験者を安全性の解析対象集団とした。

2.5.5.1.1　Q2W レジメン：PALOMA-3，PALOMA-2 Cohort 1 及び 6

（2.7.4.1.2 項参照）

(1) 全体集団

PALOMA-3 の AmiSC/Laz 群及び AmiIV/Laz 群で，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はおおむね同様であった。全例に肺癌の治療歴があり，前治療の種類は両群で同様だった。

AmiSC/Laz 群 206 例，AmiIV/Laz 群 210 例が治験治療薬を 1 回以上投与された。投与期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群：アミバンタマブ 4.12（0.0～12.5）カ月，ラゼルチニブ 4.60（0.1～13.2）カ月，AmiIV/Laz 群：アミバンタマブ 3.68（0.0～12.9）カ月，ラゼルチニブ 3.75（0.0～13.2）カ月であり，両群で同程度であった。相対用量強度の平均値（SD）は，AmiSC/Laz 群のアミバンタマブ 91.94（12.18）%，ラゼルチニブ 85.58（16.04）%，AmiIV/Laz 群のアミバンタマブ 89.25（18.49）%，ラゼルチニブ 83.94（20.06）%であった。

PALOMA-2（Cohort 1＋6）で，コホート間の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はおおむね同様であった。前治療は，術後補助化学療法としての全身療法歴が 4 例（3.2%），放射線療法歴が 14 例（11.1%），癌関連の手術歴が 125 例（99.2%）であった。125 例が治験治療薬を 1 回以上投与され，投与期間の中央値（範囲）は，6.8（0.5～12.9）カ月（アミバンタマブ SC 6.47［0.0～12.5］カ月，ラゼルチニブ 6.8［0.5～12.9］カ月）であった。相対用量強度の平均値（SD）は，Cohort 1 のアミバンタマブ 100.09（0.125）%，ラゼルチニブ 91.06（10.359）%，Cohort 6 のアミバンタマブ 99.82（1.651）%，ラゼルチニブ 94.99（8.519）%であった。

(2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団では，全例（AmiSC/Laz 群 26 例，AmiIV/Laz 群 30 例）に全身療法歴または癌関連の手術歴があった。全例が治験治療薬を 1 回以上投与され，投与期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群：アミバンタマブ 4.11（0.3～9.9）カ月，ラゼルチニブ 4.73（0.4～10.2）カ月，AmiIV/Laz 群：アミバンタマブ 2.56（0.0～9.9）カ月，ラゼルチニブ 3.25（0.3～10.8）カ月であった。相対用量強度の平均値（SD）は，AmiSC/Laz 群のアミバンタマブ 89.83（8.049）%，ラゼルチニブ 77.18（16.965）%，AmiIV/Laz 群のアミバンタマブ 87.18（19.571）%，ラゼルチニブ 76.00（21.249）%であった。

2.5.5.1.2 Q3W レジメン：PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3

（2.7.4.1.3 項参照）

(1) 全体集団

PALOMA-2 の人口統計学的特性は，コホート間でおおむね同様であり，ベースラインの疾患特性は本試験の対象集団を反映していた。各コホートの全例（Cohort 2：65 例，Cohort 3：70 例，Cohort 3b：31 例）が治験治療薬を 1 回以上投与された。Cohort 2 及び 3b はアミバンタマブ SC 製剤と CP の併用投与，Cohort 3 はアミバンタマブ SC 製剤と CP 及びラゼルチニブの併用投与を受けた。Cohort 3 では，カルボプラチンの投与終了又は中止後，62 例がラゼルチニブの投与を受けた。投与期間の中央値（範囲）は，Cohort 2 で 2.793（0.03～8.54）カ月，Cohort 3b で 0.263（0.03～1.54）カ月，Cohort 3 で 4.600（0.03～7.16）カ月であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，Cohort 2 ではアミバンタマブが 100.00（100.0～100.1）%，カルボプラチン及びペメトレキセドがいずれも 100.00（100.0～100.0），Cohort 3b ではアミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドがいずれも 100.00（100.0～100.0）%，Cohort 3 ではアミバンタマブが 100.00（88.2～100.3）%，カルボプラチンが 100.00（65.6～100.0）%，ペメトレキセドが 100.00（100.0～100.0）%，ラゼルチニブが 100.00（34.9～120.0）%であった。

(2) 日本人集団

PALOMA-2 の日本人集団（Cohort 2：7 例，3b：3 例）の人口統計学的特性及びベースライン特性は，全体集団とおおむね同様であった。各コホートの全例が治験治療薬を 1 回以上投与され，投与期間の中央値（範囲）は，Cohort 2 で 1.511（0.76～3.48）カ月，Cohort 3b で 0.263（0.26～0.72）カ月であった。

2.5.5.2　安全性の結果

2.5.5.2.1　Q2W レジメン：PALOMA-3，PALOMA-2 Cohort 1 及び 6

アミバンタマブ SC 製剤を Q2W レジメンで SC 投与した PALOMA-3 並びに PALOMA-2 Cohort 1 及び 6（ラゼルチニブと併用）の結果を以下に示す。

2.5.5.2.1.1　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 項参照）

PALOMA-3，PALOMA-2（Cohort 1＋6）及び併合解析集団で認められた有害事象の概要を表 2.5.5-2 に示す。いずれの試験でも大部分の被験者に有害事象が認められ，安全性は同様であった。

表 2.5.5-2 有害事象の概要（安全性併合解析対象集団）

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
Analysis set: Safety	210	206	125	331
Subjects with 1 or more:				
AEs	209 (99.5%)	204 (99.0%)	125 (100.0%)	329 (99.4%)
Related AEs[a]	206 (98.1%)	196 (95.1%)	125 (100.0%)	321 (97.0%)
Related to Amivantamab[a]	205 (97.6%)	194 (94.2%)	125 (100.0%)	319 (96.4%)
Related to Lazertinib[a]	200 (95.2%)	192 (93.2%)	125 (100.0%)	317 (95.8%)
Grade 3 or greater AEs	118 (56.2%)	107 (51.9%)	59 (47.2%)	166 (50.2%)
Related Grade 3 or greater AEs[a]	82 (39.0%)	79 (38.3%)	46 (36.8%)	125 (37.8%)
Related to Amivantamab[a]	77 (36.7%)	69 (33.5%)	42 (33.6%)	111 (33.5%)
Related to Lazertinib[a]	64 (30.5%)	66 (32.0%)	40 (32.0%)	106 (32.0%)
Maximum toxicity grade				
Grade 1	9 (4.3%)	7 (3.4%)	5 (4.0%)	12 (3.6%)
Grade 2	82 (39.0%)	90 (43.7%)	61 (48.8%)	151 (45.6%)
Grade 3	96 (45.7%)	92 (44.7%)	51 (40.8%)	143 (43.2%)
Grade 4	12 (5.7%)	8 (3.9%)	6 (4.8%)	14 (4.2%)
Grade 5	10 (4.8%)	7 (3.4%)	2 (1.6%)	9 (2.7%)
Serious AEs	64 (30.5%)	59 (28.6%)	31 (24.8%)	90 (27.2%)
Related serious AEs[a]	34 (16.2%)	33 (16.0%)	20 (16.0%)	53 (16.0%)
Related to Amivantamab[a]	33 (15.7%)	29 (14.1%)	18 (14.4%)	47 (14.2%)
Related to Lazertinib[a]	26 (12.4%)	27 (13.1%)	16 (12.8%)	43 (13.0%)
AEs leading to dose reduction	52 (24.8%)	63 (30.6%)	59 (47.2%)	122 (36.9%)
AEs leading to dose reduction of Amivantamab	25 (11.9%)	34 (16.5%)	47 (37.6%)	81 (24.5%)
AEs leading to dose reduction of Lazertinib	45 (21.4%)	55 (26.7%)	43 (34.4%)	98 (29.6%)
AEs leading to drug interruption[b]	127 (60.5%)	127 (61.7%)	78 (62.4%)	205 (61.9%)
AEs leading to interruption of Amivantamab[b]	101 (48.1%)	105 (51.0%)	71 (56.8%)	176 (53.2%)
AEs leading to interruption of Lazertinib[b]	112 (53.3%)	113 (54.9%)	58 (46.4%)	171 (51.7%)

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
AEs leading to discontinuation of study agent	29 (13.8%)	26 (12.6%)	16 (12.8%)	42 (12.7%)
AEs leading to discontinuation of Amivantamab	28 (13.3%)	23 (11.2%)	16 (12.8%)	39 (11.8%)
AEs leading to discontinuation of Lazertinib	26 (12.4%)	25 (12.1%)	12 (9.6%)	37 (11.2%)
AEs leading to death[c]	10 (4.8%)	7 (3.4%)	2 (1.6%)	9 (2.7%)
Related AEs leading to death[a,c]	4 (1.9%)	3 (1.5%)	0	3 (0.9%)
Related to Amivantamab[a,c]	3 (1.4%)	3 (1.5%)	0	3 (0.9%)
Related to Lazertinib[a,c]	3 (1.4%)	3 (1.5%)	0	3 (0.9%)
AEs related to COVID-19[d]	23 (11.0%)	18 (8.7%)	6 (4.8%)	24 (7.3%)

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.
[b] Excludes infusion/administration related reactions.
[c] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
[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.

[tsfae01.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_paloma/re_iss_paloma/tsfae01.sas] 30APR2024, 10:40

(1) 全体集団

1) PALOMA-3

有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群で 99.0%（204/206 例），AmiIV/Laz 群で 99.5%（209/210 例）であった。いずれかの群で 25%以上に認められた有害事象は，注入に伴う反応（AmiSC/Laz 群 13.1%，AmiIV/Laz 群 65.7%，以下同順），爪囲炎（53.9%，51.4%），低アルブミン血症（46.6%，36.7%），発疹（46.1%，43.3%），ざ瘡様皮膚炎（31.1%，32.9%），悪心（29.1%，24.8%），口内炎（27.7%，32.9%），末梢性浮腫（25.2%，27.6%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（22.3%，26.7%）であった。注入に伴う反応は，AmiIV/Laz 群では 65.7%と最も多く認められたが，AmiSC/Laz 群では 13.1%と大幅に低かった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群と AmiIV/Laz 群で同程度であった（AmiSC/Laz 群 51.9%，AmiIV/Laz 群 56.2%，以下同順）。いずれかの群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，ざ瘡様皮膚炎（8.7%，5.7%）及びリンパ球減少症（0.5%，8.1%）であった。

2) PALOMA-2（Cohort 1＋6）

有害事象の発現割合は，100.0%（Cohort 1＋6，125 例）であった。25%以上に認められた有害事象は，爪囲炎（71.2%），発疹（60.8%），低アルブミン血症（48.0%），口内炎（40.8%），ざ瘡様皮膚炎（39.2%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（37.6%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（32.8%），末梢性浮腫（32.0%），そう痒症（29.6%），悪心及び便秘（各 25.6%）であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 47.2%であった。5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，発疹（9.6%）及びざ瘡様皮膚炎（8.8%）であった。

EGFR 関連の有害事象（EGFR 経路に対するアミバンタマブの標的活性と関連する事象）

発現割合が高かった EGFR 関連の有害事象は，いずれの試験でも爪囲炎，発疹，ざ瘡様皮膚炎，口内炎であった。これらの有害事象の多くは Grade 1 又は 2 で，非重篤であり，治験治療薬の投与中止に至ることはまれであった。

- PALOMA-3 での有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群と AmiIV/Laz 群で同程度であった。それぞれの発現割合は，爪囲炎が AmiSC/Laz 群 53.9%，AmiIV/Laz 群 51.4%（以下同順），発疹が 46.1%，43.3%，ざ瘡様皮膚炎が 31.1%，32.9%，口内炎が 27.7%，32.9%であった。
- PALOMA-2（Cohort 1＋6）での有害事象の発現割合は，爪囲炎が 71.2%，発疹が 60.8%，ざ瘡様皮膚炎が 39.2%，口内炎が 40.8%であった。

MET 関連の有害事象（MET 経路に対するアミバンタマブの標的活性と関連する事象）

発現割合が高かった MET 関連の有害事象は，低アルブミン血症及び末梢性浮腫であった。有害事象の多くは Grade 1 又は 2 で，非重篤であり，治験治療薬の投与中止に至ることはまれであった。

- PALOMA-3 での低アルブミン血症の発現割合は，AmiIV/Laz 群と比較して AmiSC/Laz 群で高かった（AmiSC/Laz 群 46.6%，AmiIV/Laz 群 36.7%，以下同順）が，Grade 3 以上の発現割合は両群で同程度（4.4%，3.8%）であり，また，血中アルブミン減少の割合も両群で同程度であった。末梢性浮腫の発現割合は両群で同程度（25.2%，27.6%）であった。
- PALOMA-2（Cohort 1＋6）での有害事象の発現割合は，低アルブミン血症が 48.0%，末梢性浮腫が 32.0%であった。

(2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団（AmiSC/Laz 群 26 例，AmiIV/Laz 群 30 例）の有害事象の発現割合は，いずれの群でも 100.0%であった。いずれかの群で 25%以上に認められた有害事象は，ざ瘡様皮膚炎（AmiSC/Laz 群 73.1%，AmiIV/Laz 群 43.3%，以下同順），低アルブミン血症（69.2%，63.3%），爪囲炎（69.2%，53.3%），口内炎（53.8%，40.0%），倦怠感（42.3%，23.3%），末梢性浮腫（38.5%，23.3%），発疹（34.6%，40.0%），下痢（34.6%，26.7%），悪心（30.8%，33.3%），皮膚乾燥（30.8%，6.7%），頭痛（26.9%，26.7%），食欲減退（23.1%，33.3%），血小板減少症（19.2%，26.7%），注入に伴う反応（15.4%，60.0%），リンパ球減少症（0%，33.3%）であった。AmiSC/Laz 群で最も多く認められた有害事象はざ瘡様皮膚炎であり，AmiIV/Laz 群の 43.3%と比較して 73.1%と発現割合が高かった。注入に伴う反応は，AmiIV/Laz 群の 60.0%と比較して AmiSC/Laz 群では 15.4%と大幅に低く，全体集団と同様の傾向が認められた。いずれかの群で全体集団と比較して日本人集団で発現割合が 20%以上高かった有害事象は，ざ瘡様皮膚炎，低アルブミン血症，リンパ球減少症，口内炎及び倦怠感であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，AmiIV/Laz 群と比較して AmiSC/Laz 群で低かった（AmiSC/Laz 群 42.3%，AmiIV/Laz 群 70.0%，以下同順）。いずれかの群で 5%以上に認められた

Grade 3 以上の有害事象は，ざ瘡様皮膚炎（19.2%，3.3%），低アルブミン血症（15.4%，10.0%），下痢（7.7%，3.3%），末梢性浮腫（7.7%，0%），低カリウム血症（3.8%，6.7%），リンパ球減少症（0%，33.3%），発疹（0%，10.0%），食欲減退及び悪心（各 0%，各 6.7%）であった。いずれかの群で全体集団と比較して日本人集団で発現割合が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は，ざ瘡様皮膚炎，低アルブミン血症及びリンパ球減少症であった。

2.5.5.2.1.2 重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

（2.7.4.2.1.4 項参照）

1) 全体集団

PALOMA-3

試験期間中に死亡した被験者は，AmiSC/Laz 群で 206 例中 43 例（20.9%），AmiIV/Laz 群で 210 例中 61 例（29.0%）であった。死因はいずれの群も疾患進行が AmiSC/Laz 群 35 例（17.0%），AmiIV/Laz 群 50 例（23.8%）（以下同順）と最も多く，次いで有害事象が 7 例（3.4%），11 例（5.2%）であった。治験治療薬の最終投与から 30 日以内に死亡した被験者は 23 例（11.2%），37 例（17.6%）であった。死因は疾患進行が 16 例（7.8%），26 例（12.4%）と最も多く，次いで有害事象が 7 例（3.4%），11 例（5.2%）であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 3.4%（7 例），AmiIV/Laz 群 4.8%（10 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象（PT）は，AmiIV/Laz 群の肺臓炎（3 例，1.4%）及び脳梗塞（2 例，1.0%）であった。治験治療薬と関連がある死亡に至った有害事象は，AmiSC/Laz 群の 3 例（1.5%），AmiIV/Laz 群の 4 例（1.9%）に認められた。AmiSC/Laz 群の 3 例の内訳は，呼吸不全，突然死，肺臓炎（各 1 例）で，いずれもアミバンタマブ及びラゼルチニブと関連ありと判断された。AmiIV/Laz 群の 4 例の内訳は，肺臓炎が 3 例及び脳梗塞が 1 例であった。肺臓炎の 2 例は，アミバンタマブ及びラゼルチニブと関連あり，肺臓炎の 1 例はアミバンタマブと関連あり，脳梗塞の 1 例はラゼルチニブと関連ありと判断された。

PALOMA-2（Cohort 1＋6）

全体集団（125 例）で試験期間中に死亡した被験者は 5 例（4.0%）であった。死因は疾患進行及び有害事象が各 2 例（1.6%），その他が 1 例（0.8%）であった。治験治療薬の最終投与から 30 日以内に死亡した被験者は 2 例（1.6%）で，死因はいずれも有害事象であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は 1.6%（2 例）であった。2 例の内訳は，敗血症及び心停止が各 1 例で，いずれも治験治療薬と関連なしと判断された。

2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で試験期間中に死亡した被験者は，AmiSC/Laz 群で 26 例中 1 例（3.8%），AmiIV/Laz 群で 30 例中 7 例（23.3%）であった。死因は，AmiIV/Laz 群では疾患進行が最も多く（6 例），有害事象はいずれの群も 1 例であった。治験治療薬の最終投与から 30 日以

内に死亡した被験者は，AmiSC/Laz 群 1 例（3.8%），AmiIV/Laz 群 3 例（10.0%）であり，死因は，AmiSC/Laz 群で有害事象 1 例，AmiIV/Laz 群で疾患進行 2 例，有害事象 1 例であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群の肺臓炎が 3.8%（1 例）で，治験治療薬と関連ありと判断された。AmiIV/Laz 群では死亡に至った有害事象は認められなかった。

(2) 重篤な有害事象

（2.7.4.2.1.5 項参照）

1) 全体集団

PALOMA-3

重篤な有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 28.6%，AmiIV/Laz 群 30.5%（以下同順）であり，両群で同程度であった。いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象は，肺臓炎（4.4%，2.9%）及び肺炎（1.5%，3.3%）であった。アミバンタマブと関連がある重篤な有害事象の発現割合は 14.1%，15.7%であり，ラゼルチニブと関連がある重篤な有害事象の発現割合は 13.1%，12.4%であった。

PALOMA-2（Cohort 1＋6）

重篤な有害事象の発現割合は 24.8%であった。2%以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎（3.2%），投与に伴う反応及び深部静脈血栓症（各 2.4%）であった。アミバンタマブと関連がある重篤な有害事象の発現割合は 14.4%，ラゼルチニブと関連がある重篤な有害事象の発現割合は 12.8%であった。

2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で，重篤な有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 26.9%，AmiIV/Laz 群 26.7%（以下同順）であり，全体集団と同程度であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は，間質性肺疾患［2 例（7.7%），0 例］，悪心及び発疹［いずれも 0 例，2 例（6.7%）］であった。アミバンタマブと関連がある重篤な有害事象の発現割合は 19.2%，26.7%であり，ラゼルチニブと関連がある重篤な有害事象の発現割合は 19.2%，20.0%であった。

(3) その他の重要な有害事象

（2.7.4.2.1.6 項参照）

1) 投与中止に至った有害事象

全体集団

PALOMA-3 で，いずれかの治験治療薬（アミバンタマブ／ラゼルチニブ）の投与中止に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 12.6%（アミバンタマブの投与中止 11.2%，ラゼルチニブの投与中止 12.1%），AmiIV/Laz 群 13.8%（アミバンタマブの投与中止 13.3%，ラゼルチニブの投与中止 12.4%）であり，両群で同程度であった。いずれかの群で 2%以上に認められた治験治療薬の投与中止に至った有害事象は肺臓炎（AmiSC/Laz 群 3.4%，AmiIV/Laz 群 2.9%）であった。

PALOMA-2（Cohort 1＋6）で，いずれかの治験治療薬（アミバンタマブ／ラゼルチニブ）の投与中止に至った有害事象の発現割合は，12.8%（アミバンタマブの投与中止 12.8%，ラゼルチニブの投与中止 9.6%）であった。2%以上に認められた治験治療薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で，いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 15.4%（アミバンタマブ及びラゼルチニブの投与中止ともに 15.4%），AmiIV/Laz 群 20.0%（アミバンタマブの投与中止 20.0%，ラゼルチニブの投与中止 16.7%）であり，AmiIV/Laz 群での発現割合は全体集団と比較して日本人集団で高い傾向が認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた治験治療薬の投与中止に至った有害事象は，間質性肺疾患（AmiSC/Laz 群 2 例，AmiIV/Laz 群 0 例，以下同順）及び食欲減退（0 例，2 例）であった。

2) 減量に至った有害事象

全体集団

PALOMA-3 で，いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 30.6%（アミバンタマブの減量 16.5%，ラゼルチニブの減量 26.7%），AmiIV/Laz 群 24.8%（アミバンタマブの減量 11.9%，ラゼルチニブの減量 21.4%）であった。いずれかの群で 5%以上に認められた治験治療薬の減量に至った有害事象は，発疹（AmiSC/Laz 群 7.8%，AmiIV/Laz 群 3.8%，以下同順），爪囲炎（6.8%，3.8%），ざ瘡様皮膚炎（5.8%，4.3%）であった。

PALOMA-2（Cohort 1＋6）で，いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は 47.2%（アミバンタマブの減量 37.6%，ラゼルチニブの減量 34.4%）であった。いずれかの群で 5%以上に認められた治験治療薬の減量に至った有害事象は，発疹（12.8%），ざ瘡様皮膚炎（9.6%），爪囲炎（8.8%）であった。

日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で，いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 26.9%（アミバンタマブの減量 15.4%，ラゼルチニブの減量 26.9%），AmiIV/Laz 群 20.0%（アミバンタマブの減量 13.3%，ラゼルチニブの減量 16.7%）であり，全体集団と同程度であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた治験治療薬の減量に至った有害事象は，ざ瘡様皮膚炎（AmiSC/Laz 群 3 例，AmiIV/Laz 群 2 例，以下同順），爪囲炎（2 例，2 例），下痢及び低アルブミン血症（いずれも 2 例，0 例）であった。

3) 投与中断に至った有害事象

全体集団

PALOMA-3 で，いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象（「IRR」及び「LARR」を除く）の発現割合は，AmiSC/Laz 群 61.7%（アミバンタマブの投与中断 51.0%，ラゼルチニブの投与中断 54.9%），AmiIV/Laz 群 60.5%（アミバンタマブの投与中断 48.1%，ラゼルチニブの投与中断 53.3%）であった。いずれかの群で 5%以上に認められた治験治療薬の投与中断に至っ

た有害事象は，爪囲炎（AmiSC/Laz 群 13.1%，AmiIV/Laz 群 4.8%，以下同順），ざ瘡様皮膚炎（12.6%，7.1%），発疹（12.1%，8.1%）及び COVID-19（4.4%，5.7%）であった。

PALOMA-2（Cohort 1＋6）で，いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象（「ARR」を除く）の発現割合は，62.4%（アミバンタマブの投与中断 56.8%，ラゼルチニブの投与中断 46.4%）であった。5%以上に認められた治験治療薬の投与中断に至った有害事象は，発疹（13.6%），ざ瘡様皮膚炎（10.4%），爪囲炎（8.8%）であった。

日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で，いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象（「IRR」及び「LARR」を除く）の発現割合は，AmiSC/Laz 群 84.6%（アミバンタマブの投与中断 65.4%，ラゼルチニブの投与中断 76.9%），AmiIV/Laz 群 63.3%（アミバンタマブの投与中断 46.7%，ラゼルチニブの投与中断 60.0%）であり，AmiSC/Laz 群での発現割合は全体集団と比較して日本人集団で高い傾向が認められた。いずれかの群で 10%以上に認められた治験治療薬の投与中断に至った有害事象は，ざ瘡様皮膚炎（AmiSC/Laz 群 34.6%，AmiIV/Laz 群 3.3%，以下同順），爪囲炎（26.9%，6.7%），低アルブミン血症（23.1%，0%），発疹（15.4%，16.7%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11.5%，0%），悪心（0%，16.7%）であった。

2.5.5.2.1.3　器官別の評価

(1) 注目すべき有害事象

（2.7.4.1.1.2，2.7.4.2.1.7，2.7.4.2.1.9 項参照）

注目すべき有害事象として，「発疹」，「IRR/ARR」，「肺臓炎／間質性肺疾患」及び「静脈血栓塞栓症」を評価した。このうち，「発疹」，「IRR/ARR」及び「肺臓炎／間質性肺疾患」は，アミバンタマブの単独投与で認められた既知の有害事象プロファイルに基づき，事前に規定したものである（RYBREVANT SmPC 2023; RYBREVANT USPI 2024）。「IRR/ARR」は，悪寒，呼吸困難，胸部不快感，発熱，潮紅等，アミバンタマブの注入又は投与に反応して発現し得る様々な全身症状又は反応若しくは局所反応である。「IRR/ARR」は，注入に伴う反応（PT：infusion related reaction）及び投与に伴う反応（PT：administration related reaction）として集計し，注入及び投与に伴う個別の症状は有害事象の集計に含めなかった。PALOMA では「IRR」，PALOMA-2 では「ARR」として収集した。PALOMA-3 では，AmiSC/Laz 群及び AmiIV/Laz 群いずれも「IRR」として収集した。PALOMA-3 では，全身反応と局所反応を区別し，投与部位に関連する局所反応は「LARR」として集計した。PALOMA 及び PALOMA-2 では全身反応と局所反応を区別せず，PALOMA では「IRR」，PALOMA-2 では「ARR」として集計した。

「静脈血栓塞栓症」は，MARIPOSA でオシメルチニブ群及びラゼルチニブ群と比較し，アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与群で発現割合が高いことが認められ緊急安全対策が発出されたことを受け，PALOMA-3 及び PALOMA-2 で注目すべき有害事象として追加した。「静脈血栓塞栓症」はアミバンタマブとラゼルチニブの併用時に増加が認められるため，ラゼルチニブを併用投与しない PALOMA-2 の Cohort 2 及び 3b では注目すべき有害事象としなかった。アミバ

ンタマブ及びラゼルチニブを併用する PALOMA-3，PALOMA-2 Cohort1 及び 3 では投与開始後 4 カ月間の予防的抗凝固療法を推奨し，PALOMA-2 Cohort 6 では必須とした。

1) Infusion related reaction (IRR) / administration related reaction (ARR) / local administration related reaction (LARR)

a) 全体集団

PALOMA-3

「IRR」の発現割合は，AmiIV/Laz 群の 65.7%と比較して AmiSC/Laz 群では 13.1%と顕著に低かった。「IRR」の大部分は Cycle 1 に発現した。重症度はほとんどが Grade 1 又は 2 であり，Grade 4 又は 5 の「IRR」は認められなかった。Grade 3 の「IRR」の発現割合は両群ともに低く，AmiSC/Laz 群で 0.5%（1 例），AmiIV/Laz 群で 3.8%（8 例）であった。重篤な「IRR」は AmiIV/Laz 群の 1.0%（2 例）で認められ，AmiSC/Laz 群では認められなかった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った「IRR」は，AmiIV/Laz 群の 1.9%（4 例）で認められ，AmiSC/Laz 群では認められなかった。いずれかの治験治療薬の投与中断に至った「IRR」の発現割合は，AmiSC/Laz 群 1.0%（2 例），AmiIV/Laz 群 55.2%（116 例）であった。

AmiSC/Laz 群の「LARR」の発現割合は 9.7%（20 例）と低く，いずれも重症度は Grade 1 又は 2 であった。AmiIV/Laz 群では「LARR」は認められなかった。

PALOMA-2（Cohort 1＋6）

「ARR」の発現割合は，15.2%であった。重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤な「ARR」は 2.4%（3 例）で認められた。いずれかの治験治療薬の投与中止及び投与中断に至った「ARR」は認められなかった。

b) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で，「IRR」の発現割合は，AmiIV/Laz 群の 60.0%と比較して AmiSC/Laz 群では 15.4%と顕著に低く，全体集団と同様の傾向が認められた。重症度は大半が Grade 1 又は 2 であり，Grade 4 又は 5 の「IRR」は認められなかった。Grade 3 の「IRR」は，AmiIV/Laz 群の 3.3%（1 例）で認められ，AmiSC/Laz 群では認められなかった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った「IRR」は，AmiIV/Laz 群の 3.3%（1 例）で認められ，AmiSC/Laz 群では認められなかった。いずれかの治験治療薬の投与中断に至った「IRR」は，AmiSC/Laz 群 3.8%（1 例），AmiIV/Laz 群 36.7%（11 例）で認められた。「LARR」の発現割合は AmiSC/Laz 群で 19.2%（5 例）であり，いずれも重症度は Grade 1 であった。AmiIV/Laz 群では「LARR」は認められなかった。

2) 静脈血栓塞栓症

予防的抗凝固薬は，以下の基準により「全投与」「一部投与」「無投与」に分類した。

・ 全投与：ラゼルチニブの投与開始前又は開始時（＋3 日間の許容期間）に抗凝固薬を投与され，アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与開始から 4 カ月間（又は疾患進行，死亡，治験中止，「静脈血栓塞栓症」の発現まで），抗凝固薬を中断せずに投与継続した場合

・ 一部投与：アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与開始後 4 カ月間に予防的抗凝固薬の投与を中断した場合

・ 無投与：アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与の開始後 4 カ月間に抗凝固薬を一度も投与されなかった場合

a) 全体集団

PALOMA-3

「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，PALOMA-3 全体で 11.8%と低かった。予防的抗凝固薬の使用が推奨され，「全投与」又は「一部投与」した被験者の割合は，AmiSC/Laz 群 79.6%，AmiIV/Laz 群 81.4%と同程度であったが，「静脈血栓塞栓症」の発現割合は AmiIV/Laz 群の 14.3%と比較して AmiSC/Laz 群では 9.2%と低かった。重症度は両群ともに大部分が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，AmiSC/Laz 群 1.0%（2 例），AmiIV/Laz 群 2.9%（6 例）（以下同順）であった。AmiIV/Laz 群の 1 例で Grade 4 の「静脈血栓塞栓症」が認められた。Grade 5 の「静脈血栓塞栓症」は認められなかった。重篤な「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，1.9%（4 例），3.3%（7 例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った「静脈血栓塞栓症」は AmiIV/Laz 群で 1.0%（2 例）であり，AmiSC/Laz 群では認められなかった。「静脈血栓塞栓症」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，43.0（17～170）日及び 88.5（12～325）日であった。

予防的抗凝固薬の使用別の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，PALOMA-3 全体で「全投与」の被験者が 9.5%（21/220 例）及び「一部投与」の被験者が 9.6%（11/115 例）と，「無投与」の被験者の 21.0%（17/81 例）と比較して低かった。抗凝固薬を「無投与」のうち，AmiIV/Laz 群では 25.6%（10/39 例）に「静脈血栓塞栓症」が認められたが，AmiSC/Laz 群では 16.7%（7/42 例）と AmiIV/Laz 群と比較して発現割合は低かった。Grade 3 以上の「静脈血栓塞栓症」は，抗凝固薬を「無投与」の AmiIV/Laz 群 12.8%（5/39 例）で認められ，AmiSC/Laz 群では認められなかった。

「出血事象」の発現割合は，PALOMA-3 全体で予防的抗凝固薬を「全投与」の被験者で 20.9%（46/220 例）及び「一部投与」の被験者で 40.0%（46/115 例）と，「無投与」の被験者の 12.3%（10/81 例）と比較して高かった。重症度は大部分が Grade 1 又は 2 であった。重篤な「出血事象」は，抗凝固薬を「全投与」の被験者で 0.5%（1/220 例），「一部投与」の被験者で 2.6%（3/115 例）に認められた。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った「出血事象」は 0.2%（1/416 例）に認められ，抗凝固薬を「一部投与」の被験者であった。

PALOMA-2（Cohort 1＋6）

予防的抗凝固療法が推奨された Cohort 1 で抗凝固薬を使用（「全投与」又は「一部投与」）した被験者の割合は 70.6%（48/68 例）であった。予防的抗凝固療法を必須とした Cohort 6 で抗凝固薬を使用（「全投与」又は「一部投与」）した被験者の割合は 100.0%（57 例）であった。

Cohort 1＋6 全体で，静脈血栓塞栓症は 12.8%（16/125 例）で認められ，そのうち予防的抗凝固薬を「全投与」の被験者では 8.6%（6/70 例），「一部投与」の被験者では 17.1%（6/35 例），「無投与」の被験者では 20.0%（4/20 例）で認められた。コホート別の発現割合の内訳は，抗凝固薬を「全投与」で Cohort 1：18.2%（4/22 例），Cohort 6：4.2%（2/48 例）（以下同順），「一

部投与」で 15.4%（4/26 例），22.2%（2/9 例），「無投与」で Cohort 1 のみに 20.0%（4/20 例）であった。重症度は，Cohort 1 で抗凝固薬を「無投与」の被験者で認められた Grade 3 の 1 例を除き，いずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤な「静脈血栓塞栓症」は 4.0%（5/125 例）で認められ，コホート別の内訳は，Cohort 1 が 5.9%（4/68 例），Cohort 6 が 1.8%（1/57 例）であった。治験治療薬の投与中止に至った「静脈血栓塞栓症」は認められなかった。「静脈血栓塞栓症」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，130.0（4～284）日であった。

「出血事象」の発現割合は，予防的抗凝固薬を「無投与」の被験者で 20.0%（4/20 例）であったのに対し，「全投与」及び「一部投与」の被験者では 31.4%（22/70 例）及び 45.7%（16/35 例）と高かった。コホート別の発現割合の内訳は，抗凝固薬を「全投与」で Cohort 1：27.3%（6/22 例），Cohort 6：33.3%（16/48 例）（以下同順），「一部投与」で 30.8%（8/26 例），88.9%（8/9 例），「無投与」で Cohort 1 のみに 20.0%（4/20 例）であった。重症度は，Cohort 6 で抗凝固薬を「全投与」の被験者で認められた Grade 3 の 2 例を除き，いずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤な「出血事象」は，Cohort 6 で抗凝固薬を「全投与」した被験者の 4.2%（2/48 例）で認められ，そのうち 1 例が治験治療薬の投与を中止した。

b) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，AmiSC/Laz 群 11.5%（3/26 例），AmiIV/Laz 群 16.7%（5/30 例）であった。「全投与」又は「一部投与」した被験者の割合は，AmiSC/Laz 群で 26.9%（7 例），AmiIV/Laz 群で 30.0%（9 例）（以下同順）であった。「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，11.5%（3 例），16.7%（5 例）であり，そのうち AmiSC/Laz 群では全例が予防的抗凝固薬を「無投与」，AmiIV/Laz 群では抗凝固薬を「無投与」が 4 例，「一部投与」が 1 例であった。重篤な「静脈血栓塞栓症」は 1 例（3.8%），2 例（6.7%）で認められ，いずれも予防的抗凝固薬を「無投与」であった。Grade 3 及び 4 の「静脈血栓塞栓症」は，AmiIV/Laz 群の各 1 例（3.3%）で認められ，いずれも予防的抗凝固薬を「無投与」であった。

PALOMA-3 の日本人集団で「出血事象」の発現割合は，予防的抗凝固薬を「無投与」の被験者（7.5%）と比較して，「全投与」（54.5%）及び「一部投与」（20.0%）の被験者で高かった。重症度はいずれも Grade 1 又は 2 で，重篤な「出血事象」も認められなかった。

3) 発疹

a) 全体集団

PALOMA-3

「発疹」の発現割合は，AmiSC/Laz 群 80.6%，AmiIV/Laz 群 79.5%（以下同順）であった。重症度は Grade 1 又は 2 が多く，Grade 3 の「発疹」の発現割合は同程度（13.6%，11.0%）であった。Grade 4 の「発疹」は各群で 1 例に発現し，Grade 5 の「発疹」は認められなかった。重篤な「発疹」の発現割合は，AmiIV/Laz 群で 3 例（1.4%）に認められ，AmiSC/Laz 群では認められなかった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った「発疹」の発現割合は，2.9%（6 例）及び 1.0%（2 例）であった。

PALOMA-2（Cohort 1＋6）

「発疹」の発現割合は 92.0%であった。重症度は Grade 1 又は 2 が多く，Grade 3 の「発疹」の発現割合は 21.6%であった。Grade 4 及び 5 の「発疹」は認められなかった。重篤な「発疹」及びいずれかの治験治療薬の投与中止に至った「発疹」は，それぞれ 2 例（1.6%）で認められた。

b) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で，「発疹」の発現割合は，AmiSC/Laz 群 92.3%，AmiIV/Laz 群 83.3%（以下同順）であった。重症度は Grade 1 又は 2 が多く，Grade 3 の「発疹」の発現割合は 19.2%及び 13.3%であった。Grade 4 及び 5 の「発疹」は認められなかった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った「発疹」の発現割合は，3.8%（1 例）及び 3.3%（1 例）であった。

4) 肺臓炎／間質性肺疾患

a) 全体集団

PALOMA-3

「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は，AmiSC/Laz 群 5.8%（12 例），AmiIV/Laz 群 3.3%（7 例）であった。AmiSC/Laz 群で Grade 3 及び 4 の「肺臓炎／間質性肺疾患」が 3 例及び 4 例に認められた。Grade 5 の「肺臓炎／間質性肺疾患」は，AmiSC/Laz 群 1 例及び AmiIV/Laz 群 3 例（以下同順）で認められた。治験治療薬の投与中止に至った「肺臓炎／間質性肺疾患」は，10 例及び 7 例で認められた。

PALOMA-2（Cohort 1＋6）

「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は 1.6%（2 例）であった。重症度は Grade 2 及び 3 で，いずれも治験治療薬の投与中止に至った。

b) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で，「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は，AmiSC/Laz 群 11.5%（3 例），AmiIV/Laz 群 3.3%（1 例）であった。AmiSC/Laz 群の重症度はそれぞれ Grade 1，4 及び 5 であり，AmiIV/Laz 群の重症度は Grade 1 であった。いずれも治験治療薬の投与中止に至った。

「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。PALOMA-3 の日本人被験者で，上述の肺臓炎（PT）を認め死亡に至った 1 例及びカットオフ後に間質性肺炎（PT）を認め死亡に至った 1 例について，以下に詳細を簡潔に記載する。

・ 肺臓炎：当該被験者は PALOMA-3 の AmiSC/Laz 群に割り付けられた 65 歳以上の被験者で，Day 22 に Grade 3 の重篤な有害事象である肺臓炎により入院した。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。治験治療薬の投与は中止された（アミバンタマブ SC の最終投与日：Day 15，ラゼルチニブの最終投与日：Day 21）。Day 24 に Grade 2 の非重篤な血栓症，Day 25 に Grade3 の非重篤な循環

虚脱が発現した。短期間の改善が見られた後，Day 29 に Grade 2 の非重篤な心房細動が発現し，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 での入院中の Day 32 に，胸腔チューブ挿入を要する Grade 3 の非重篤な気胸，Day 38 に Grade 2 の非重篤な貧血，Day 39 に Grade 1 の非重篤な皮下気腫，Day 42 に Grade 2 の非重篤なサイトメガロウイルス感染を発現した。Day 51 に，肺臓炎は Grade 5 に悪化し被験者は死亡した。肺臓炎は，いずれの治験治療薬とも「関連あり」と判断された。

・ 間質性肺疾患：当該被験者は PALOMA-3 の AmiSC/Laz 群に割り付けられた 65 歳以上の被験者で，Day 107 に自宅で転倒し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 の重篤な有害事象である間質性肺疾患が認められ入院となった。間質性肺疾患のため，治験治療薬の投与は中止された（アミバンタマブ SC の最終投与日：Day 99，ラゼルチニブの最終投日：Day 107）。発熱及び低酸素状態が認められ，胸部 CT 検査の結果，両肺にすりガラス陰影が確認された。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。発熱は回復したが，酸素レベルの改善は不十分であった。Day 109 に間質性肺疾患は Grade 4 に悪化した。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，長期の間質性肺疾患に起因する多臓器不全により被験者は死亡した。間質性肺疾患は，いずれの治験治療薬とも「関連あり」と判断された。

2.5.5.2.1.4 臨床検査所見及びその他の身体的所見

（2.7.4.3.1，2.7.4.4.1.1 項参照）

(1) 血液学的検査

1) 全体集団

PALOMA-3

血液学的検査値異常は，AmiSC/Laz 群と AmiIV/Laz 群でおおむね同様の傾向が認められ，多くが Grade 1 又は 2 であった。いずれかの群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の血液学的検査値異常は，リンパ球数減少（AmiSC/Laz 群 9.4%，AmiIV/Laz 群 29.3%）であった。その他の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。

PALOMA-2（Cohort 1＋6）

血液学的検査値異常は，アミバンタマブ IV 製剤で確認されている安全性プロファイルとおおむね同様であり，多くが Grade 1 又は 2 であった。5%以上に認められた Grade 3 以上の血液学的検査値異常は，リンパ球数減少（8.3%）であった。その他の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。

2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で認められた血液学的検査値異常の多くは Grade 1 又は 2 であった。いずれかの群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の血液学的検査値異常は，リンパ球数減少（AmiSC/Laz 群 20.0%，AmiIV/Laz 群 66.7%，以下同順）及び血小板数減少（0%，6.7%）であった。

(2) 血液生化学検査

1) 全体集団

PALOMA-3

血液生化学検査値異常は，AmiSC/Laz 群と AmiIV/Laz 群でおおむね同様の傾向が認められ，アミバンタマブで確認されている安全性プロファイルとも同様であった。検査値異常の多くが Grade 1 又は 2 であった。両群での発現割合の差が 10%以上であった血液生化学検査値異常は，アルカリホスファターゼ増加（AmiSC/Laz 群 48.3%，AmiIV/Laz 群 38.0%，以下同順）及び血中ナトリウム減少（42.9%，53.4%）であった。いずれかの群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の血液生化学検査値異常は，血中ナトリウム減少（6.3%，9.6%），血中カリウム減少（5.4%，4.8%），血中アルブミン減少（4.9%，5.3%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.4%，5.3%）であった。その他の血液生化学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。

PALOMA-2（Cohort 1＋6）

血液生化学検査値異常は，アミバンタマブで確認されている安全性プロファイルとおおむね同様であり，多くが Grade 1 又は 2 であった。5%以上に認められた Grade 3 以上の血液生化学検査値異常は，血中ナトリウム減少（10.4%）であった。その他の血液生化学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。

2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で認められた血液生化学検査値異常の多くは Grade 1 又は 2 であった。いずれかの群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の血液生化学検査値異常は，血中アルブミン減少（AmiSC/Laz 群 15.4%，AmiIV/Laz 群 10.0%，以下同順），血中カリウム減少（3.8%，13.3%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.8%，6.7%），血中ナトリウム減少（0%，16.7%），血中マグネシウム減少（0%，6.7%）であった。

(3) バイタルサイン，心電図，左室駆出率

PALOMA-3 及び PALOMA-2（Cohort 1＋6）のいずれの項目も，臨床的に意義のある変化は認められなかった。

2.5.5.2.1.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

（2.7.4.5 項参照）

PALOMA-3 の AmiSC/Laz 群及び PALOMA-2（Cohort 1＋6）の安全性併合データ（AmiSC/Laz 投与集団）と，PALOMA-3 の AmiIV/Laz 群で，部分集団解析［年齢（65 歳未満及び 65 歳以上，75 歳未満及び 75 歳以上），性別，人種，体重，変異型，脳転移の既往，ベースライン時の ECOG PS 及び喫煙歴］を実施し，有害事象発現状況を検討した。AmiSC/Laz 投与集団と AmiIV/Laz 群の間で，安全性プロファイルに臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.5.5.2.1.6 SC 投与と IV 投与の試験間比較（PALOMA-2 Cohort 1 及び 6 vs MARIPOSA）

（2.7.4.2.1.9 項参照）

アミバンタマブ SC を Q2W でラゼルチニブと併用投与した安全性の結果（PALOMA-2 Cohort 1+6）は，アミバンタマブ IV を Q2W でラゼルチニブと併用投与した試験（MARIPOSA）の安全性データと比較して，「IRR/ARR」の発現割合が顕著に低かった（PALOMA-2 Cohort 1+6：15.2%，MARIPOSA：62.9%）。その他の安全性の結果はアミバンタマブ IV 投与時と同様であった。

2.5.5.2.2 Q3W レジメン：PALOMA-2 Cohort 2, 3b 及び 3

アミバンタマブ SC 製剤を Q3W レジメンで SC 投与した PALOMA-2 の Cohort 2 及び 3b（CP と併用）並びに Cohort 3（CP 及びラゼルチニブと併用）の結果を以下に示す。日本人集団の結果は 2.5.5.2.2.6 にまとめて示した。

2.5.5.2.2.1 全ての有害事象

（2.7.4.2.2.1，2.7.4.2.2.2 項参照）

PALOMA-2 の Cohort 2, 3b 及び 3 で認められた有害事象の概要を表 2.5.5-3 に示す。いずれのコホートでもほとんどの被験者に 1 件以上の有害事象が認められた。いずれのコホートでも，新たな安全性シグナルは特定されなかった。

表 2.5.5-3 有害事象の概要：PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3（安全性解析対象集団）

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
Analysis set: Safety	65	31	70
Subjects with 1 or more AEs	64 (98.5%)	26 (83.9%)	70 (100.0%)
Related AEs[a]	63 (96.9%)	25 (80.6%)	70 (100.0%)
Related to Amivantamab	62 (95.4%)	20 (64.5%)	69 (98.6%)
Related to Lazertinib			41 (58.6%)
Related to Carboplatin	60 (92.3%)	24 (77.4%)	68 (97.1%)
Related to Pemetrexed	60 (92.3%)	23 (74.2%)	68 (97.1%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	4 (6.2%)	5 (16.1%)	1 (1.4%)
Grade 2	21 (32.3%)	9 (29.0%)	9 (12.9%)
Grade 3	30 (46.2%)	7 (22.6%)	45 (64.3%)
Grade 4	7 (10.8%)	4 (12.9%)	11 (15.7%)
Grade 5	2 (3.1%)	1 (3.2%)	4 (5.7%)
AEs leading to death[b]	2 (3.1%)	1 (3.2%)	4 (5.7%)
Related AEs leading to death	0	0	0
Related to Amivantamab	0	0	0
Related to Lazertinib			0
Related to Carboplatin	0	0	0
Related to Pemetrexed	0	0	0
Serious AEs	15 (23.1%)	6 (19.4%)	33 (47.1%)
Related serious AEs	11 (16.9%)	5 (16.1%)	25 (35.7%)
Related to Amivantamab	5 (7.7%)	5 (16.1%)	14 (20.0%)
Related to Lazertinib			4 (5.7%)
Related to Carboplatin	8 (12.3%)	4 (12.9%)	17 (24.3%)
Related to Pemetrexed	9 (13.8%)	4 (12.9%)	18 (25.7%)

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
AEs leading to dose discontinuation of any study agent	9 (13.8%)	2 (6.5%)	16 (22.9%)
Discontinuation of Amivantamab	5 (7.7%)	1 (3.2%)	7 (10.0%)
Discontinuation of Lazertinib			6 (8.6%)
Discontinuation of Carboplatin	6 (9.2%)	2 (6.5%)	8 (11.4%)
Discontinuation of Pemetrexed	8 (12.3%)	1 (3.2%)	13 (18.6%)
AEs leading to dose reduction of any study agent	26 (40.0%)	7 (22.6%)	38 (54.3%)
Dose reduction of Amivantamab	15 (23.1%)	1 (3.2%)	21 (30.0%)
Dose reduction of Lazertinib			11 (15.7%)
Dose reduction of Carboplatin	16 (24.6%)	4 (12.9%)	18 (25.7%)
Dose reduction of Pemetrexed	17 (26.2%)	6 (19.4%)	23 (32.9%)
AEs leading to dose interruption of any study agent	37 (56.9%)	9 (29.0%)	57 (81.4%)
Interruption of Amivantamab	35 (53.8%)	8 (25.8%)	52 (74.3%)
Interruption of Lazertinib			20 (28.6%)
Interruption of Carboplatin	16 (24.6%)	5 (16.1%)	20 (28.6%)
Interruption of Pemetrexed	24 (36.9%)	5 (16.1%)	40 (57.1%)

Key: AE = adverse event
[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.
[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
[tsfae01.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_csr_ch2_ch3b_ch3/tsfae01.sas] 18APR2024, 07:18

有害事象の発現割合は，Cohort 2 では 98.5%（64/65 例），Cohort 3b では 83.9%（26/31 例），Cohort 3 では 100.0%（70/70 例）であった。

発現割合が高かった有害事象は，EGFR 関連の有害事象（発疹，ざ瘡様皮膚炎，爪囲炎，口内炎）及び MET 関連の有害事象（低アルブミン血症）であった。これらの事象の多くが Grade 1 又は 2 で非重篤であり，治験治療薬の投与中止には至らなかった。CP 投与時に多く認められた有害事象は，好中球減少症，悪心，血小板減少症及び貧血であった。有害事象は支持療法及び適切な用量調節によりおおむね管理可能であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，Cohort 2 で 60.0%，Cohort 3b で 38.7%，Cohort 3 で 85.7%（以下同順）であった。いずれかのコホートで 10%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（21.5%，29.0%，48.6%），血小板減少症（12.3%，9.7%，14.3%），白血球減少症（4.6%，12.9%，17.1%），疲労（1.5%，3.2%，11.4%），リンパ球減少症及び無力症（各 1.5%，0%，10.0%）であった。

Cohort 3 で発現割合の高かった有害事象は，アミバンタマブ IV と CP 及びラゼルチニブ併用における既知の毒性プロファイルと同様であった。これらの有害事象の多くは非重篤であり，治験治療薬と関連がある有害事象により治験治療薬の投与中止に至った被験者は少なかった。

2.5.5.2.2.2 重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

（2.7.4.2.2.4 項参照）

試験期間中に死亡した被験者は，Cohort 2 で 65 例中 4 例（6.2%），Cohort 3b で 31 例中 1 例（3.2%），Cohort 3 で 70 例中 8 例（11.4%）（以下同順）であった。Cohort 2 及び 3b の死因は全

て有害事象で，Cohort 3 の死因は有害事象（5 例），疾患進行（2 例）及びその他（1 例）であった。治験治療薬の最終投与から 30 日以内に死亡した被験者は 2 例（3.1%），1 例（3.2%），4 例（5.7%）で，死因は全て有害事象であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は，Cohort 2 で 3.1%（2 例），Cohort 3b で 3.2%（1 例），Cohort 3 で 5.7%（4 例）（以下同順）であり，いずれも発現割合は低かった。内訳は，Cohort 2 が気道感染及び遊走性血栓静脈炎（各 1 例），Cohort 3b が突然死（1 例），Cohort 3 がニューモシスチス・イロベチイ肺炎，敗血症，全身健康状態悪化及びてんかん（各 1 例）であった。いずれも治験治療薬と関連なしと判断された。

(2) 重篤な有害事象

（2.7.4.2.2.5 項参照）

重篤な有害事象の発現割合は，Cohort 2 で 23.1%，Cohort 3b で 19.4%，Cohort 3 で 47.1%（以下同順）であった。いずれかのコホートで 5%以上に認められた重篤な有害事象は，発熱性好中球減少症（3.1%，0%，5.7%）であった。

(3) その他の重要な有害事象

（2.7.4.2.2.6 項参照）

いずれのコホートにおいても，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。

1) 投与中止に至った有害事象

いずれかの治験治療薬（Cohort 2 及び 3b：アミバンタマブ／カルボプラチン／ペメトレキセド，Cohort 3：アミバンタマブ／カルボプラチン／ペメトレキセド／ラゼルチニブ）の投与中止に至った有害事象の割合は，Cohort 2 で 13.8%，Cohort 3b で 6.5%，Cohort 3 で 22.9%であった。いずれのコホートでも，5%以上に発現した投与中止に至った有害事象（PT）は認められなかった。

2) 減量に至った有害事象

いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の割合は，Cohort 2 で 40.0%，Cohort 3b で 22.6%，Cohort 3 で 54.3%（以下同順）であった。いずれかのコホートで 5%以上に認められた治験治療薬の減量に至った有害事象は，好中球減少症（9.2%，9.7%，8.6%），血小板減少症（6.2%，6.5%，7.1%），発疹（7.7%，0%，7.1%），疲労（3.1%，6.5%，8.6%），爪囲炎（1.5%，0%，5.7%），無力症（0%，0%，5.7%）であった。

3) 投与中断に至った有害事象

いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象の割合は，Cohort 2 で 56.9%，Cohort 3b で 29.0%，Cohort 3 で 81.4%（以下同順）であった。いずれかのコホートで 10%以上に認められた治験治療薬の投与中断に至った有害事象は，好中球減少症（16.9%，12.9%，27.1%），血小板減少症（7.7%，0%，12.9%），無力症（1.5%，3.2%，12.9%）及び疲労（0%，3.2%，10.0%）であった。

2.5.5.2.2.3 器官別の評価

(1) 注目すべき有害事象

（2.7.4.1.1.2，2.7.4.2.1.7，2.7.4.2.1.9，2.5.5.2.1.3 項参照）

1) Administration related reaction (ARR)

「ARR」の発現割合は，Cohort 2 で 7.7%（5 例），Cohort 3b で 9.7%（3 例），Cohort 3 で 4.3%（3 例）であった。重症度は全て Grade 1 又は 2 で，非重篤，いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

2) 静脈血栓塞栓症

「静脈血栓塞栓症」はアミバンタマブとラゼルチニブの併用時に認められるため，ラゼルチニブを併用投与しない PALOMA-2 の Cohort 2 及び 3b では注目すべき有害事象としなかった。

Cohort 3 で，「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 11.4%（8 例）であった。多くの事象は Grade 2 であった。予防的抗凝固薬の使用割合（「全投与」又は「一部投与」）は 72.9%（51 例）と高かった。予防的抗凝固薬を使用した被験者での「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，抗凝固薬を「全投与」の被験者で 6.8%（3/44 例），「一部投与」の被験者で 0%（0/7 例）であり，アミバンタマブ IV とラゼルチニブを併用する MARIPOSA-2 試験での発現割合（22.1%）と比較して顕著に低かった。

Grade 3 の「静脈血栓塞栓症」は，予防的抗凝固薬を「無投与」の被験者で 1.4%（1/70 例）に認められた。当該事象は重篤と判断されたが，治験治療薬の投与中止又は減量には至らなかった。Grade 4 以上の「静脈血栓塞栓症」は認められなかった。「静脈血栓塞栓症」が死因である死亡も報告されなかった。

3) 発疹

「発疹」の発現割合は，Cohort 2 で 83.1%，Cohort 3b で 29.0%，Cohort 3 で 71.4%であった。大部分の事象は Grade 1 又は 2 で，Grade 4 以上の「発疹」は認められなかった。重篤な「発疹」は Cohort 3b 及び 3 の各 1 例（Cohort 3b：3.2%，Cohort 3：1.4%）で報告された。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った「発疹」は Cohort 3 の 1 例（1.4%）で認められた。

4) 肺臓炎／間質性肺疾患

「肺臓炎／間質性肺疾患」は，Cohort 2 の 1 例（1.5%）で認められた。当該事象（PT：肺臓炎）は Grade 4 で重篤であり，治験治療薬の投与中止に至った。

Cohort 2 で，カットオフ後に日本人被験者 1 例の「肺臓炎／間質性肺疾患」による死亡が報告された。当該症例の詳細を 2.5.5.2.2.6 に記載する。

2.5.5.2.2.4 臨床検査所見及びその他の身体的所見

（2.7.4.3.2，2.7.4.4.2 項参照）

(1) 血液学的検査及び血液生化学検査

いずれのコホートでも，血液学的検査値及び血液生化学検査値の変動は，アミバンタマブの確立されている安全性プロファイルとおおむね一致していた。

(2) バイタルサイン，心電図，左室駆出率

いずれのコホートでも，臨床的に意義のある変化を認めた項目はなかった。

2.5.5.2.2.5 SC 投与と IV 投与の試験間比較（PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3 vs PAPILLON 及び MARIPOSA-2）

（2.7.4.2.2.8 項参照）

アミバンタマブ SC を Q3W で CP と併用（PALOMA-2 Cohort 2 及び 3b），又はアミバンタマブ SC を CP 及びラゼルチニブと併用（PALOMA-2 Cohort 3）したときの安全性の結果は，アミバンタマブ IV を Q3W で CP と併用（PAPILLON 及び MARIPOSA-2）又はアミバンタマブ IV を Q3W で CP 及びラゼルチニブと併用（MARIPOSA-2）したときのデータと比較して，「IRR/ARR」の発現割合が顕著に低かった［PALOMA-2 Cohort 2：7.7% vs PAPILLON（Ami IV+CP）：41.7%，Cohort 3b：9.7% vs MARIPOSA-2（Ami IV+CP）58.5%，Cohort 3：4.3% vs MARIPOSA-2（Ami IV+CP+Laz）56.3%）］。その他の安全性の結果はアミバンタマブ IV 投与時と同様であった。

2.5.5.2.2.6 日本人集団

（2.7.4.2.2.9 項参照）

日本は PALOMA-2 Cohort 2 及び Cohort 3b に参加した。治験治療薬を投与された日本人被験者は，Cohort 2 は 7 例，Cohort 3b は 3 例で，いずれのコホートでも全例に有害事象が認められた。

Cohort 2 で最も多く認められた有害事象は口内炎（85.7%）であり，次いで，便秘及び爪囲炎（各 71.4%），悪心及び低アルブミン血症（各 57.1%）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 100.0%であり，Grade 4 の有害事象は血小板減少症，肺臓炎及び洞性徐脈（各 1 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は 28.6%（2 例）であり，貧血，洞性徐脈及び肺臓炎（各 14.3%，各 1 例）であった。試験期間中の死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の割合は，Cohort 2 で 28.6%（2 例）であり，貧血及び肺臓炎（各 1 例）であった。いずれかの治験治療薬の減量及び投与中断に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 71.4%及び 85.7%であった。

Cohort 3b で最も多く認められた有害事象は口内炎及び白血球減少症（66.7%）であった。Grade 3 の有害事象の発現割合は 33.3%であり，白血球減少症及び好中球減少症であった。Grade 4 の有害事象は認められなかった。試験期間中の死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかった。いずれかの治験治療薬の投与中止，減量及び投与中断に至った有害事象は認められなかった。

Cohort 2 で認められた注目すべき有害事象は「発疹」85.7%（6 例），「静脈血栓塞栓症」28.6%（2 例），「肺臓炎／間質性肺疾患」14.3%（1 例）で，「ARR」は報告されなかった。重

症度は Grade 3 の発疹（PT）1 例，Grade 4 の肺臓炎（PT）1 例を除き，全て Grade 1 又は 2 であった。Cohort 3b で注目すべき有害事象は認められなかった。

Cohort 2 で，カットオフ後に肺臓炎（PT）で死亡に至った 1 例について，以下に詳細を簡潔に記載する。

・ 肺臓炎：当該被験者は 65 歳以上で，Cohort 2 でアミバンタマブ SC（Q3W），カルボプラチン及びペメトレキセドを投与された。Day 64 に Cycle 4 のカルボプラチン投与を完了した。Day 124 に Grade 4 の重篤な有害事象である肺臓炎により入院した。同日，下肢静脈への超音波検査により静脈血栓塞栓症が認められ，肺臓炎に対する気管支肺胞洗浄処置では異常は見られず，X 線検査により急性肺損傷が認められた。酸素吸入を開始し，メチルプレドニゾロン及び広域抗生物質が投与された。胸部 X 線検査では両肺の広範囲にすりガラス影，両側胸水及び心拡大が認められた。Day 127 に Grade 4 の洞性徐脈が発現したが数分後に回復した。呼吸機能及び血圧の低下が認められ，気管挿管を実施し，人工呼吸器を使用した。Day 148 に治験治療薬の投与中止が決定された（アミバンタマブ SC 及びペメトレキセドの最終投与：Day 106）。Day 191 に被験者は肺臓炎により死亡した。肺臓炎は，アミバンタマブ SC 及びペメトレキセドと「関連あり」，カルボプラチンと「関連なし」と判断された。

2.5.5.3 単独投与レジメン（PALOMA）

（2.7.4.7.1 項参照）

PALOMA で得られたアミバンタマブ SC 単独投与の結果から，新たな安全性シグナルは特定されなかった。「IRR」の顕著な改善が確認されたことを除き，SC 単独投与の安全性プロファイルは過去のアミバンタマブ IV 単独投与試験と同様であった。PALOMA での「IRR」の発現割合は，Cohort 3a で 12.0%（3/25 例），Cohort 4a で 18.2%（4/22 例），Cohort 5a で 20.0%（5/25 例）であった。「IRR」はいずれも初回投与後に発現し，重症度は Grade 1 又は 2 であった。アミバンタマブ SC を Cycle 1 Day 1 に全量投与された被験者と，Cycle 1 Day 1 及び Day 2 に分割投与された被験者で，「IRR」の発現に有意な差は認められず，分割投与は不要であり投与時間を短縮できると考えられた。また，GEN 2 製剤（市販予定製剤）と GEN 1 製剤（製造工程変更前の製法による原薬を用いた製剤）で，安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった。

2.5.5.4 世界における市販後使用経験

（2.7.4.6 項参照）

本申請時点では，いずれの国でも，アミバンタマブ SC の市販後経験はない。「IRR/ARR」及び「静脈血栓塞栓症」が改善したことを除き，アミバンタマブ SC の臨床試験で認められた安全性プロファイルは，アミバンタマブ IV の市販後安全性プロファイルと同様である。

アミバンタマブ IV 製剤は，海外では単独投与として 2021 年に承認されており，市販後データが蓄積されている（国際誕生日：2021 年 5 月 21 日）。また，CP との併用投与（Q3W）として 2024 年 3 月に承認されているが，2024 年 5 月 20 日までの PBRER 集積には含まれていない。発

売から 2024 年 5 月 31 日までの累積出荷量（52261954 mg）に基づく市販後のアミバンタマブの推定曝露は 4267 コース（12250 mg を 1 コースと換算）であった。アミバンタマブ IV 単独投与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。

rHuPH20 は海外市販製剤である HYLENEX recombinant（hyaluronidase human injection）の有効成分で，輸液の SC 投与時の補助剤，ほかの注射剤の拡散及び吸収促進のための補助剤，尿路造影時の放射線不透過性物質の吸収を向上させる補助剤として適応を取得している。2022 年 12 月 2 日から 2023 年 12 月 1 日までの期間に継続中，計画又は完了した臨床試験はなく，本調査期間中に報告された市販後の安全性情報で，HYLENEX/rHuPH20 に関する安全上の新たな懸念は認められなかった。

2.5.5.5 安全性の結論

ラゼルチニブ併用でアミバンタマブ SC（Q2W）投与した PALOMA-3（AmiSC/Laz 群）と PALOMA-2 Cohort 1＋6 の安全性プロファイルは同様であった。アミバンタマブ SC（Q2W）投与の安全性プロファイルは，「IRR/ARR」及び「静脈血栓塞栓症」が改善したことを除き，過去のアミバンタマブ IV 試験と同様であった。有害事象は支持療法及び適切な用量調節によりおおむね管理可能であった。発現割合が高かった有害事象は，EGFR 関連の有害事象（爪囲炎，発疹，ざ瘡様皮膚炎，口内炎）及び MET 関連の有害事象（低アルブミン血症及び末梢性浮腫）であった。これらの事象の多くは Grade 1 又は 2 で，非重篤であり，治験治療薬の投与中止に至った有害事象はまれであった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合は，両製剤で同程度であった。注目すべき有害事象では，アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与に伴う「静脈血栓塞栓症」の発現割合及び重症度は，予防的抗凝固薬の使用により低下した。「出血事象」の発現割合は，予防的抗凝固薬を「無投与」の被験者と比較して，「全投与」及び「一部投与」の被験者で高かったが，これは静脈血栓塞栓症発現時の抗凝固薬の使用から予想される結果であった（Rascob 2018）。また，「出血事象」の大部分は Grade 1 又は 2 であり，重篤及び治験治療薬の投与中止に至った「出血事象」も少なかったことから，「静脈血栓塞栓症」に対する予防的抗凝固薬使用による安全性は良好であり，全体的な安全性プロファイルに影響はないと考えられた。「発疹」の発現割合は，両製剤で同程度であった。「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は両製剤ともに低かった。Grade 3 以上の「肺臓炎／間質性肺疾患」は PALOMA-3 の AmiSC/Laz 群 8 例及び AmiIV/Laz 群 3 例で認められ，そのうちそれぞれ 1 例及び 3 例は死亡した。

CP 併用でアミバンタマブ SC（Q3W）投与した PALOMA-2 Cohort 2 及び 3b，並びに CP 及びラゼルチニブ併用でアミバンタマブ SC（Q3W）投与した PALOMA-2 Cohort 3 の安全性プロファイルは，「ARR」が改善したことを除き，過去のアミバンタマブ IV 試験と同様であった。「ARR」の発現割合はアミバンタマブ IV と比較してアミバンタマブ SC で顕著に低く，「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合はいずれの製剤でも低かった。その他の有害事象の発現割合及び重症度は，両製剤で同程度であった。

日本人集団の安全性プロファイルは，ラゼルチニブ併用（Q2W），CP 併用（Q3W）ともに全体集団とおおむね同様で，被験者数は限られているものの，特筆すべき安全性上の懸念は認められなかった。PALOMA-3 の日本人集団で，ざ瘡様皮膚炎の発現割合が AmiIV/Laz 群 43.3%

（13/30 例）と比較して AmiSC/Laz 群 73.1%（19/26 例）と高かったが，PALOMA-3 の日本人集団は被験者数が限られていたことから結果に不均衡が生じたことが考えられる。また，過去の IV 製剤試験でも日本人集団の発現割合は高かった（MARIPOSA Ami/Laz 群：58.6%，73841937NSC1001 試験 Phase1b Expansion Cohort A：63.0%，「ライブリバント点滴静注 350 mg」令和 6 年 4 月 8 日承認申請 CTD 2.7.4 及び 5.3.5.4.2 項参照）ことから，SC 製剤で特別発現割合が高くなるとは考えていない。ざ瘡様皮膚炎の大部分は Grade 1 又は 2 で，死亡及び重篤な有害事象は認められず，Grade 3 以上及び投与中断に至った有害事象はいずれも回復又は Grade 1 又は 2 まで改善した。したがって，ざ瘡様皮膚炎は支持療法及び適切な用量調節により管理可能であり，安全性上の問題となる可能性は低いと考える。また，PALOMA-3 の AmiSC/Laz 群で肺臓炎及び間質性肺炎の各 1 例，PALOMA-2 の Cohort 2 で肺臓炎 1 例の死亡例が認められたが，「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り，これら 3 例の「肺臓炎／間質性肺疾患」により，日本人患者における「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。

以上より，アミバンタマブ SC 製剤とアミバンタマブ IV 製剤の第 3 相試験では，試験のデザイン，症例数，観察期間等が異なるため，結果の解釈には注意が必要であるが，得られた安全性プロファイルの考察から，「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対するラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC（Q2W）投与，並びに「*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」及び「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対する CP 併用でのアミバンタマブ SC（Q3W）投与の安全性は，アミバンタマブ IV 製剤と同様に良好で，管理可能であると考えた。

参考文献

Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2018;378(7):615-624.

Rybrevant 350 mg concentrate for solution for infusion SmPC. Janssen-Cilag International NV. Lastupdated: 11/09/2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_en.pdf. Accessed 13 September 2024.

RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) injection USPI. Janssen Biotech, Inc. Revised: August/2024. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761210s005lbl.pdf. Accessed 13 September 2024.

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 項参照）

肺癌は世界的に最も罹患数・死亡数が多い癌腫の一つで，全癌死亡の約 20%を占める重篤な疾患である。NSCLC が肺癌患者の約 85%を占め，日本では NSCLC 患者の約 30%は診断時点で病期分類 Stage IV で手術の適応がない。EGFR 遺伝子変異は NSCLC 患者で最も高頻度に認められるドライバー変異であり，腺癌の NSCLC 患者のうち欧米では約 37%，日本では約 45%に認められている。EGFR 遺伝子変異の約 90%は EGFR Exon 19 欠失及び Exon 21 L858R 変異であり，その他の EGFR 遺伝子変異では EGFR Exon 20 挿入変異が高頻度（EGFR 変異全体の 5.8%）である。

2.5.6.1.2 現行の治療

（2.5.1.2 項参照）

EGFR 遺伝子変異を有する NSCLC に対する治療は，変異型別に EGFR Exon 20 挿入変異陽性と EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者では異なる。

EGFR Exon 20 挿入変異陽性の NSCLC 患者に対する治療

EGFR Exon 20 挿入変異陽性の NSCLC 患者に対しては，EGFR-TKI が有効ではないことから，これまで十分なベネフィットが得られる治療法がなく，プラチナ製剤を含む化学療法が一次治療として用いられていた。この患者集団に対するアミバンタマブ IV 製剤とカルボプラチン及びペメトレキセドを併用した ACP 療法の有用性が認められ，NCCN ガイドライン（2024 年）で EGFR Exon 20 挿入変異陽性の NSCLC 患者に対する一次療法として推奨されている。この ACP 療法は日本でも有用性が認められ，承認された。

EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失及び Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者に対する治療

EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失及び Exon 21 L858R 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が，アミバンタマブ IV 製剤とラゼルチニブの併用療法が，未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する一次治療として，良好なリスク・ベネフィットバランスを示したことから新たな治療選択肢となる可能性が示されている。

オシメルチニブ投与中又は投与後に進行した EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する二次治療として，アミバンタマブ IV 製剤を用いた ACP 療法の有用性が認められ，NCCN ガイドライン（2024 年）で推奨されている。

未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者及びオシメルチニブ投与中又は投与後に進行した EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対するアミバンタマブ IV 製剤のラゼルチニブとの併用及び CP との併用は，日本で承認申請中である。

以上のように，アミバンタマブ IV 製剤を用いた複数の投与レジメン（ラゼルチニブとの併用又は CP との併用）が，EGFR Exon 20 挿入変異陽性及び EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失及び Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者に対する新たな治療選択肢となっている。一方で，IV 製剤は投与時間及び観察時間が長く，侵襲的な点滴静注が繰り返し必要となる。さらに，アミバンタマブ IV 製剤の主な副作用である IRR のリスクを軽減するため，初回投与は分割及び注入速度の調節が必要となり，患者並びに医療従事者の投与に要する時間的・人的資源の負担が課題となっている。

2.5.6.2 ベネフィット

（2.5.3 項，2.5.4 項，2.5.5 項参照）

PALOMA-3 では，主要評価項目である血清中アミバンタマブの Cycle 2 Day 1 の C_{trough} 及び Cycle 2 の $AUC_{D1\text{-}D15}$ において，ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ IV 製剤（Q2W）に対するアミバンタマブ SC 製剤（Q2W）の非劣性が示された。また，日本人被験者と非日本人被験者の PK に明確な差は認められなかった。有効性の主な副次評価項目である医師判定による ORR においても，ラゼルチニブ併用でアミバンタマブ IV 製剤に対するアミバンタマブ SC 製剤の非劣性が示された。医師判定による最良総合効果では，「安定」であった被験者の割合は両群ともに高く，IV 製剤と同様に SC 製剤でも臨床的ベネフィットが示された。また，PFS，OS 及び DOR では，IV 製剤よりも SC 製剤で延長傾向が認められ，DOR が 6 カ月以上であった奏効例の割合は，SC 製剤の方が高かった。事前に規定した年齢，性別，人種，体重，ECOG PS，喫煙歴の有無，EGFR 遺伝子の変異型，脳転移の既往の有無，直近の前治療薬別の部分集団解析でも ORR は一貫していた。日本人集団の ORR は全体集団との一貫性が示され，PFS，DOR，TTR 及び OS についても全体集団と同様の傾向を示した。安全性では，「IRR」の発現割合は IV 製剤よりも SC 製剤で大幅に減少した。その他，投与開始後 4 カ月間の予防的抗凝固療法の推奨により「静脈血栓塞栓症」の発現割合は両製剤ともに高くなかったが，IV 製剤に比べ SC 製剤でより低かった。日本人集団の「IRR」及び「静脈血栓塞栓症」の発現割合も，全体集団と同様に IV 製剤と比べ SC 製剤で低かった。アミバンタマブ SC 製剤の有用性については，PRO の結果から IV 製剤と比べ SC 製剤を受けた被験者の治療満足度は高く，SC 製剤による癌治療に肯定的であった。さらに，アミバンタマブの投与時間の中央値は，IV 製剤の 4 時間（初回投与）又は 2 時間以上に対して，SC 製剤では 5 分以内と大幅に短縮した。加えて，SC 製剤では IV 製剤で必要な初回投与の分割が不要となり，医療従事者の活動時間，被験者の座位時間及び治療室滞在時間は短縮した。

さらに PALOMA-2（Cohort 1 及び 6 並びに Cohort 2）の結果から，ラゼルチニブ併用又は CP 併用のアミバンタマブ SC 製剤の Q2W 及び Q3W 投与の有効性は，IV 製剤を用いた同じ対象集団かつ同じ治療レジメンで優越性が検証された第 3 相試験の結果といずれも同様であった。PALOMA-2（Cohort 1 及び 6 並びに Cohort 2 及び 3b）の安全性は「IRR/ARR」のリスクが低下したことを除いては，IV 製剤を用いた第 3 相試験と変わらなかった。ラゼルチニブ併用のアミバンタマブ SC 製剤の Q2W 投与では予防的抗凝固療法が推奨されていたことにもよるが，IV 製剤を用いた試験に比べて「静脈血栓塞栓症」の発現割合は低く，IV 製剤より良好な安全性プロファイルを示した。PALOMA-2（Cohort 1 及び 6）のアミバンタマブ SC 製剤の Q2W 投与時の曝露

量は PALOMA-3 の AmiSC/Laz 群の値と同程度であり，治療ラインによる明確な PK の差異は認められなかった。PALOMA-2（Cohort 2，3 及び 3b）のアミバンタマブ SC 製剤の Q3W 投与時の曝露量はアミバンタマブ IV の Q3W 投与時の曝露量を下回らないことが確認された。日本人集団（PALOMA-2 Cohort 2）の例数は少ないものの有効性はおおむね全体集団と同様であった。また，アミバンタマブ SC を Q2W 又は Q3W 投与した時の PK に日本人被験者と非日本人被験者で差異は認められなかった。これらに基づき，日本人患者でも全体集団同様にアミバンタマブ IV 製剤と同程度の有効性を維持できると考えられた。

上記のベネフィットに加えて，SC 製剤では，静脈アクセス不良患者への反復静脈投与，中心静脈アクセスデバイスの埋込み処置は不要となり，より低侵襲な治療選択肢を提供できる。

2.5.6.3 リスク

（2.5.5 項参照）

PALOMA-3，PALOMA-2 及び PALOMA で，アミバンタマブ SC 製剤に関する新たな安全性シグナルは特定されなかった。安全性プロファイルは，併用するラゼルチニブ，カルボプラチン及びペメトレキセド，並びにアミバンタマブ IV 製剤での既知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。

PALOMA-3 及び PALOMA-2 で発現割合が高かった有害事象は，EGFR 関連の有害事象（爪囲炎，発疹，ざ瘡様皮膚炎及び口内炎）及び MET 関連の有害事象（低アルブミン血症及び末梢性浮腫）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，治験治療薬の投与中止に至った事象はまれであった。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。日本人集団の安全性プロファイルも全体集団と同様で，日本人の安全性に特筆すべき懸念はなかった。

注目すべき有害事象として「IRR/ARR」*，「静脈血栓塞栓症」（ラゼルチニブとの併用の場合），「発疹」及び「肺臓炎／間質性肺疾患」を評価した。

「IRR/ARR」

「IRR/ARR」の発現割合は，PALOMA-3 の群間比較，PALOMA-2 の各コホートと IV 製剤を用いた試験との比較においても，アミバンタマブ IV 製剤と比べアミバンタマブ SC 製剤で低かった。「IRR/ARR」の大半は Cycle 1 に発現し，重症度は多くが Grade 1 又は 2 で，非重篤であり，治験治療薬の投与中止に至ることはなかった。日本人集団の「IRR/ARR」の発現割合は，アミバンタマブ IV 製剤と比べてアミバンタマブ SC 製剤で低く，全体集団と同様であった。

「静脈血栓塞栓症」

ラゼルチニブの併用投与に伴う「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，PALOMA-3 の群間比較，PALOMA-2 Cohort 1 及び 6 と IV 製剤を用いた試験との比較において，アミバンタマブ IV 製剤と比べアミバンタマブ SC 製剤で低かった。PALOMA-3 では，約 80%の被験者が予防的抗凝固療法を受けており，「静脈血栓塞栓症」の発現割合及び重症度は，抗凝固薬の使用により低下した。抗凝固薬を使用した被験者で「出血事象」の発現は増加したが，その重症度は大部分が Grade 1 又は 2，非重篤であり，治験治療薬の投与中止に至った「出血事象」はまれであった。「静脈血

* PALOMA-3では「IRR」として収集，PALOMA-2では「ARR」として収集した。

栓塞栓症」に対する予防的抗凝固薬の使用による安全性は良好であり，全体的な安全性プロファイルに影響はないと考えられた。

PALOMA-3 の日本人集団のラゼルチニブの併用投与に伴う「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，全体集団と同様にアミバンタマブ IV 製剤と比べアミバンタマブ SC 製剤で低かった。日本人集団の予防的抗凝固薬の使用割合は 30%以下で，「静脈血栓塞栓症」を発現した被験者のほとんどで抗凝固薬の使用はなかった。

アミバンタマブ及びラゼルチニブ併用投与による「静脈血栓塞栓症」について，IV 製剤と同様に，添付文書の警告及び重要な基本的注意事項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。さらに，添付文書の用法及び用量に関連する注意の項に抗凝固薬の予防投与の推奨について記載する予定である。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，「静脈血栓塞栓症」は管理可能と考える。

「発疹」

「発疹」の発現割合は，PALOMA-3 の群間比較，PALOMA-2 の各コホートと IV 製剤を用いた試験との比較において，アミバンタマブ SC 製剤と IV 製剤は同程度であった。PALOMA-3 の日本人集団の「発疹」のうち，ざ瘡様皮膚炎の発現割合がアミバンタマブ IV 製剤と比較して SC 製剤で高い傾向が認められた。日本人集団で発現したざ瘡様皮膚炎のほとんどが Grade 1 又は 2 で，非重篤であり，治験治療薬の投与中止に至った事象の発現割合は低かった。Grade 3 以上及び投与中断に至った事象も IV 製剤より SC 製剤で高い傾向であったが，治験治療薬投与期間の違いによる影響の可能性も考えられた。また，いずれの事象も回復又は改善していることから，ざ瘡様皮膚炎を含む「発疹」は，適切な用量調節や支持療法により管理可能と考える。

「肺臓炎／間質性肺疾患」

「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は PALOMA-3 の群間比較，PALOMA-2 の各コホートと IV 製剤を用いた試験との比較において，アミバンタマブ SC 製剤と IV 製剤とも低かった。
SC 製剤 1 例及び IV 製剤 3 例は肺臓炎（PT）で死亡した。日本人集団の「肺臓炎／間質性肺疾患」は，SC 製剤 3 例（Grade 1，4 及び 5）及び IV 製剤 1 例（Grade 1）に発現した。SC 製剤の 1 例は肺臓炎（PT）で死亡した。この他にカットオフ後に PALOMA-3 の SC 製剤で 1 例の死亡（間質性肺疾患）が認められた。PALOMA-2 の Cohort 2（Q3W レジメン）でも，カットオフ後に 1 例の死亡（肺臓炎）が認められた。

「肺臓炎／間質性肺疾患」（間質性肺疾患等）については，IV 製剤と同様に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。

以上により，アミバンタマブ SC 製剤について，IV 製剤で特定されている重要なリスク以外の特有のリスクは認められなかったことから，IV 製剤と同様に適切に注意喚起することで十分に管理可能と考える。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

アミバンタマブ SC 投与と IV 投与のベネフィット・リスクプロファイルを明らかにするために，PALOMA-3 のデータから構造化アプローチを用いて，ベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす重要な評価項目の選択及び解析を行った。

本解析に含めた有効性（ベネフィット）評価項目は，主な副次評価項目の ORR，PFS 及び探索的評価項目の OS とした。安全性（リスク）評価項目は，2.5.5.2.1.3 項に記載の有害事象（注目すべき有害事象の「発疹」，「IRR」*，「間質性肺疾患／肺臓炎」及び「静脈血栓塞栓症」）とした。なお，安全性評価では，OS 及び PFS に含まれる治験治療薬投与後の Grade 5 の事象は除外した。

ベネフィットとリスクの評価では，同等の尺度でベネフィットとリスクを評価するため，ベネフィットとリスクを分けて，AmiSC/Laz 群と AmiIV/Laz 群の事象の被験者 100 例あたりの発現割合の差，並びに Kaplan-Meier 法で推定した被験者 100 例あたりの 3，6 及び 9 カ月時点の発生割合の差で評価した（表 2.5.6-付録-1 及び表 2.5.6-付録-2）。各群での発現割合の差からは，イベント・中止・死亡のタイミングを考慮しない試験成績全体の評価が可能であり，Kaplan-Meier 法で推定した発生割合の差からは，イベント・中止・死亡のタイミングを考慮した評価が可能で，経時的な変化も示すことができる。群間の差では 9 カ月後にリスクを有する被験者が減少したため，ベネフィット・リスクの評価では 9 カ月までの Kaplan-Meier 法で推定した発生割合に注目した。

負の値は SC 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。

また，被験者満足度について修正 TASQ の質問 7 及び 12 で同様の評価を行った。その他，医療従事者の活動時間，アミバンタマブの投与時間，被験者の座位時間及び治療室滞在時間の時間動作分析を含む医療資源利用状況の結果を PRO の結果と共に総合的に解釈することで，治療に対する患者満足度のベネフィットとリスクの評価が可能となる。

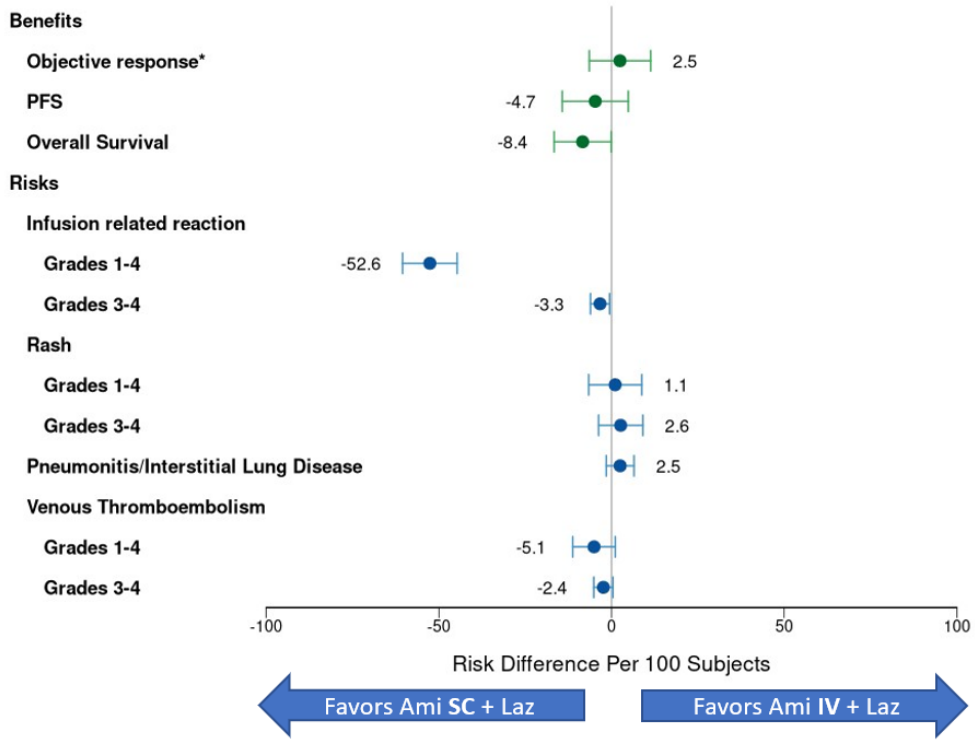
9 カ月時点の Kaplan-Meier 法で推定した各群の事象の割合の差（図 2.5.6-1）では，ORR に意味のある差は認められなかった。AmiSC/Laz 群では AmiIV/Laz 群と比較して，奏効期間の中央値が 4.1 カ月，無増悪期間の中央値が 1.8 カ月長かった（表 2.5.6-付録-5）。AmiSC/Laz 群の PFS 及び OS のベネフィットが 3 カ月時点の早期から認められた（図 2.5.6-2）。

AmiSC/Laz 群では Grade1～4 の「IRR」の発現例数が 53 例（このうち Grade 3 が 3 例）少なく，「静脈血栓塞栓症」のイベント数は 5～9 件（このうち Grade 3 又は 4 が 2～3 件）減少した（図 2.5.6-1，図 2.5.6-2 及び表 2.5.6-付録-2）。「発疹」及び「間質性肺疾患／肺臓炎」の発現割合に AmiIV/Laz 群との差はなかった。全事象の最悪グレードは Grade 2 又は 3 であった（表

* PALOMA-3では，SC製剤及びIV製剤とも「IRR」として収集した。

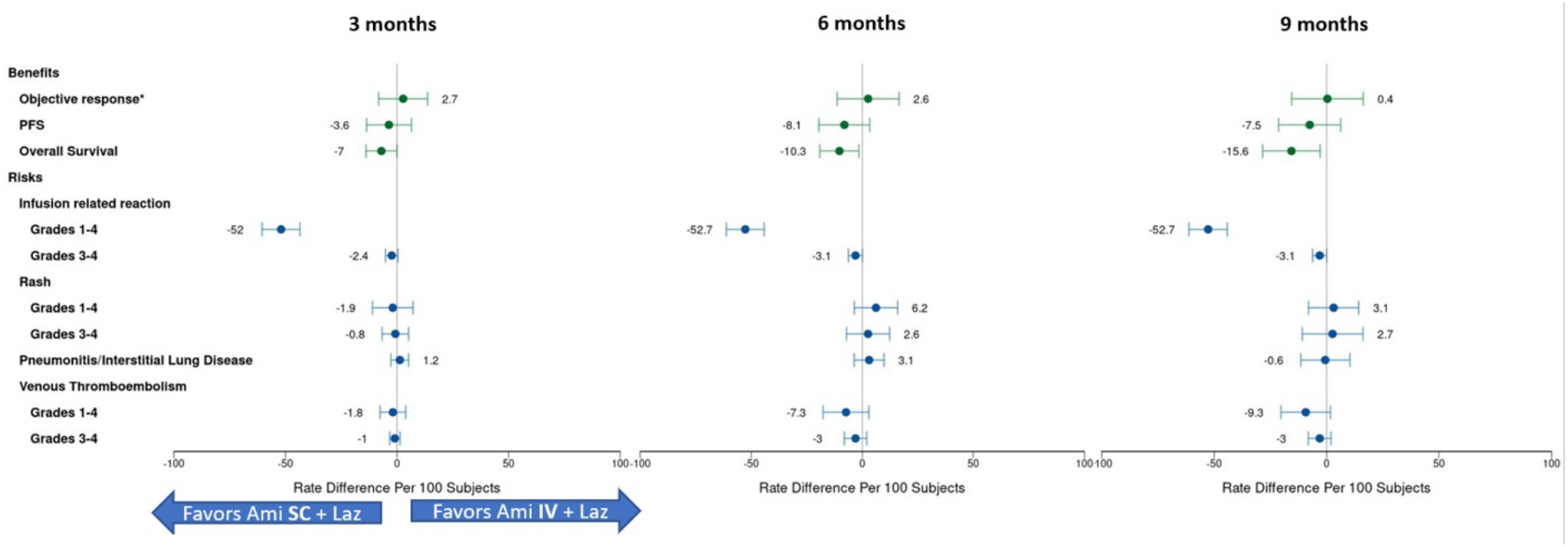
2.5.6-付録-3）。Grade 4 以上の「IRR」は，両群とも認められなかった（2.5.5.2.1.3）。「間質性肺疾患／肺臓炎」では Grade 4 が AmiSC/Laz 群で 4 例に，Grade 5 が AmiSC/Laz 群で 1 例，AmiIV/Laz 群で 3 例に認められた。Grade 4 の「発疹」は両群各 1 例に認められた（2.5.5.2.1）。これらの注目すべき有害事象は投与中断，減量及び支持療法によりおおむね管理可能であった（全て「間質性肺疾患／肺臓炎」）。

被験者満足度について，Cycle 1 Day 1 と Cycle 3 Day 1 の投与群間のリスクの差は，AmiSC/Laz 群の投与時間について，「まったく悩まされなかった」及び「少し悩まされた」と回答した割合が AmiIV/Laz 群と比べて 18～23 例多かった。また，SC 製剤を「絶対に勧める」「たぶん勧める」とした回答者は 15～19 例多く（図 2.5.6-3），Cycle 1 Day 1 及び Cycle 3 Day ともに AmiSC/Laz 群で良好な結果であった。時間動作分析では全ての項目（医療従事者の活動時間，アミバンタマブの投与時間，被験者の座位時間及び治療室滞在時間）で AmiIV/Laz 群と比較して AmiSC/Laz 群で 2～6 時間減少した（表 2.5.6-付録-5）。医療従事者の活動時間（調剤，投与，投与後のモニタリング）の中央値は AmiIV/Laz 群（7.6 時間）と比べて AmiSC/Laz 群（5.6 時間）では 2 時間短縮した。投与時間，座位時間及び治療室滞在時間も同様に（Cycle 1 Day 1 で-4.9, -6.1 及び-2.3 時間，Cycle 3 Day 1 で-2.2, -2.8 及び-2.4 時間）短縮した。なお，AmiIV/Laz 群の Cycle 1 Day 1 は IRR の予防措置のため注入速度を減速し投与することから，Cycle 3 Day 1 とは投与に要する時間が異なる。



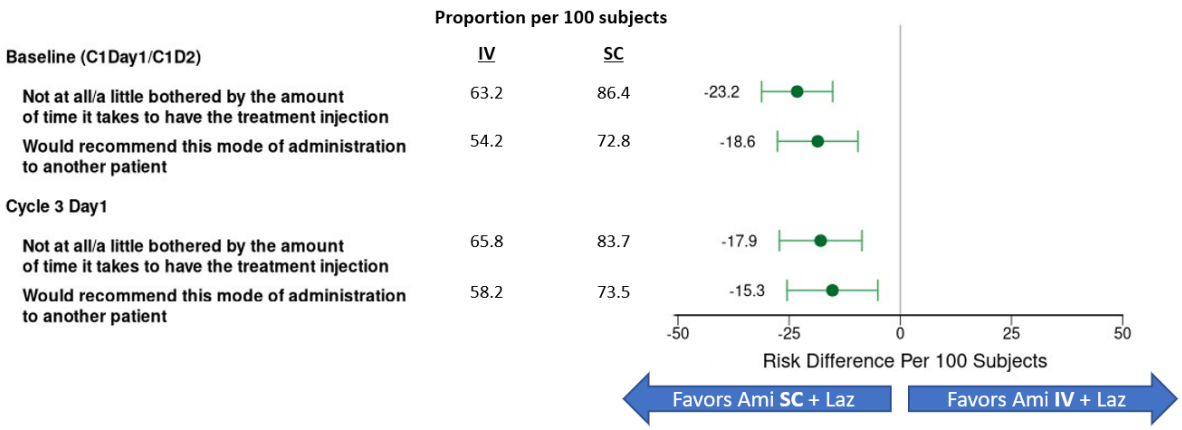
*As defined, larger objective response is better. In the plot above, objective response is reversed to enable the presentation of the endpoint on the same plot.
Note: Negative values indicate more benefits and fewer harmful events occurring with amivantamab SC.
Sources:表 2.5.6-付録-1 and 表 2.5.6-付録-2.

図 2.5.6-1 有効性及び安全性の各評価項目における被験者 100 例あたりの事象の発現割合の差及び 95% CI（PALOMA-3 試験）



*As defined, larger objective response is better. In the plot above, objective response is reversed to enable the presentation of the endpoint on the same plot.
Note: Negative values indicate more benefits and fewer harmful events occurring with amivantamab SC.
Sources: 表 2.5.6-付録-1 and 表 2.5.6-付録-2.

図 2.5.6-2 有効性及び安全性の各評価項目における被験者 100 例あたりの Kaplan-Meier 法で推定した 3，6 及び 9 カ月時点の発生割合の差及び 95% CI（PALOMA-3）



C1D1: Cycle 1 Day 1; C1D2: Cycle 1 Day 2; C3D1: Cycle 3 Day 1; SC: subcutaneous; IV: intravenous
Baseline is C1D1. For amivantamab IV subjects who received split dose, Cycle 1 Day 2 will be the baseline if the questionnaires were completed on that visit.
Note: The risk difference estimates were reversed to enable the presentation of more benefits occurring with amivantamab SC to the left.
Sources: 表 2.5.6-付録-4.

図 2.5.6-3 修正 TSQA の質問 7 及び 12 における被験者 100 例あたりの発生割合の差及び 95% CI（PALOMA-3）

2.5.6.5 結論

PALOMA-3 で，アミバンタマブの曝露量（C_{trough} 及び AUC）及び有効性（ORR）において，ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC 製剤のアミバンタマブ IV 製剤に対する非劣性が検証された。医師判定による最良総合効果では，「安定」の割合が多いことからも臨床的ベネフィットが示された。また，PFS，OS 及び DOR では，IV 製剤よりも SC 製剤で延長傾向が認められ，DOR が 6 カ月以上であった奏効例の割合は，SC 製剤の方が多かった。

本申請の適応となる患者を対象とした PALOMA-2 で，未治療の EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者に対する，ラゼルチニブ併用のアミバンタマブ SC 製剤の Q2W 投与では，ORR は主要評価（50%超）を達成し，また，IV 製剤で良好なリスク・ベネフィットバランスを示した MARIPOSA の結果と同様であった。PALOMA-3 で，日本人集団の有効性は全体集団と同様であり，PK パラメータも全体集団と類似していたことから，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。

未治療の EGFR Exon 20 挿入変異陽性の NSCLC 患者に対する，CP 併用でのアミバンタマブ SC 製剤の Q3W 投与の有効性は，IV 製剤で良好なリスク・ベネフィットバランスを示した PAPILLON と同様であった。また，CP 併用での SC 製剤 Q3W 投与の曝露量が IV 製剤の曝露量に対して非劣性であることが示された。実際に，PALOMA-2 の SC 製剤 Q3W 投与時の曝露量は，PAPILLON 及び第 3 世代 EGFR-TKI の投与歴を有する EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の NSCLC 患者に対する MARIPOSA-2 で IV 製剤を Q3W 投与したときの曝露量を下回らなかったことからも，PAPILLON 及び MARIPOSA-2 の臨床成績と同様の有効性が期待できると考えた。日本人集団の有効性は全体集団と同様であり，PK も日本人被験者と非日本人被験者で違いがなかったことから，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。

ラゼルチニブ併用及び CP 併用でのアミバンタマブ SC 製剤の Q2W 及び Q3W 投与は，臨床的ベネフィットが示され，安全性プロファイルは IV 製剤で既知の EGFR 及び MET に対する標的活性と一致しており，毒性は管理可能で，忍容性は良好であった。「IRR/ARR」の発現割合はアミバンタマブ IV 製剤と比較して低く，「静脈血栓塞栓症」の発現割合も低かった。日本人集団での安全性プロファイルは全体集団とおおむね同様であり，日本人特有の安全性シグナルは認められなかった。

以上より，アミバンタマブ SC 製剤は「*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」及び「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」患者に対する良好なベネフィット・リスクを有すると考えられる。

さらに，侵襲性が低く，迅速に投与できる SC 製剤は，アミバンタマブ投与時間の大幅な削減に加えて初回の分割投与が不要となり，投与による患者及び医療従事者の時間の節約を可能とすることから，患者及び医療従事者ともにベネフィットが得られると期待される。

2.5.6.6 付録

表 2.5.6-付録-1 Proportion, Kaplan-Meier Event Rates of Efficacy Endpoints and the Risk/Rate Difference With 95% CI Between Treatment Group; Full Analysis Set Population (Study 61186372NSC3004)

		Rate or Risk		
Efficacy Endpoint	Analysis Period/Rate	Subcutaneous	Intravenous	Difference (95% CI) (Subcutaneous-Intravenous)[a]
Analysis set: FAS		206	212	
Progression-free survival	Proportion	0.500	0.547	-4.7 (-14.3, 4.8)
	K-M 3 months	0.336	0.373	-3.6 (-13.7, 6.4)
	K-M 6 months	0.496	0.576	-8.1 (-19.5, 3.4)
	K-M 9 months	0.603	0.678	-7.5 (-21.3, 6.3)
Overall survival	Proportion	0.209	0.292	-8.4 (-16.6, -0.1)
	K-M 3 months	0.093	0.163	-7.0 (-13.9, -0.1)
	K-M 6 months	0.151	0.253	-10.3 (-19.1, -1.5)
	K-M 9 months	0.229	0.385	-15.6 (-28.4, -2.8)
Objective Response	Proportion	0.301	0.325	2.5 (-6.4, 11.3)
	K-M 3 months	0.315	0.342	2.7 (-8.3, 13.7)
	K-M 6 months	0.413	0.439	2.6 (-11.3, 16.6)
	K-M 9 months	0.461	0.465	0.4 (-15.5, 16.3)

Key: CI = confidence Interval.
[a]Difference=100 * difference between event risks/rates. The objective response risk rifference and CI were reversed to align with the other study result interpretation (negative values indicate more benefits in subcutaneous and positive more benefit in the intravenous group).
Note: Proportions are calculated as the number of subjects with the event divided by the number of subjects at baseline. Event rates at 3, 6 and 9 months are calculated using K-M method.
Note: Incidence rate difference and 95% CI calculation was based on the Wald´s method

[tefbr01all.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_br/tefbr01.sas] 27MAR2024, 04:33

表 2.5.6-付録-2 Proportion and Kaplan-Meier Event Rates of Key Safety Endpoints and the Risk/Rate Difference With 95% CI Between Treatment Groups; Safety Analysis Set Population (Study 61186372NSC3004)

		Rate or Risk		
Safety Endpoint	Analysis Period/Rate	Subcutaneous	Intravenous	Difference (95% CI) (Subcutaneous-Intravenous)[a]
Analysis set: SAF		206	210	
Infusion Related Reactions (CTCAE grades 1-4)	Proportion	0.131	0.657	-52.6 (-60.5, -44.7)
	K-M 3 months	0.133	0.653	-52.0 (-60.5, -43.5)
	K-M 6 months	0.133	0.660	-52.7 (-61.2, -44.1)
	K-M 9 months	0.133	0.660	-52.7 (-61.2, -44.1)
Infusion Related Reactions (CTCAE grades 3-4)	Proportion	0.005	0.038	-3.3 (-6.1, -0.6)
	K-M 3 months	0.005	0.029	-2.4 (-5.2, 0.4)
	K-M 6 months	0.005	0.035	-3.1 (-6.2, 0.1)
	K-M 9 months	0.005	0.035	-3.1 (-6.2, 0.1)
Serious Infusion Related Reactions	Proportion	0.000	0.010	-1.0 (-2.3, 0.4)
	K-M 3 months	0.000	0.010	-1.0 (NE, NE)
	K-M 6 months	0.000	0.010	-1.0 (NE, NE)
	K-M 9 months	0.000	0.010	-1.0 (NE, NE)
Rash (CTCAE grades 1-4)	Proportion	0.806	0.795	1.1 (-6.6, 8.7)
	K-M 3 months	0.785	0.804	-1.9 (-11.0, 7.2)
	K-M 6 months	0.917	0.855	6.2 (-3.6, 15.9)
	K-M 9 months	0.945	0.913	3.1 (-8.0, 14.3)
Rash (CTCAE grades 3-4)	Proportion	0.141	0.114	2.6 (-3.8, 9.1)
	K-M 3 months	0.070	0.078	-0.8 (-6.7, 5.2)
	K-M 6 months	0.175	0.149	2.6 (-7.1, 12.3)
	K-M 9 months	0.214	0.188	2.7 (-10.8, 16.1)
Serious Rash	Proportion	0.000	0.014	-1.4 (-3.0, 0.2)
	K-M 3 months	0.000	0.006	-0.6 (NE, NE)
	K-M 6 months	0.000	0.022	-2.2 (NE, NE)
	K-M 9 months	0.000	0.022	-2.2 (NE, NE)
Pneumonitis/Interstitial Lung Disease	Proportion	0.058	0.033	2.5 (-1.5, 6.5)
	K-M 3 months	0.036	0.024	1.2 (-2.7, 5.2)
	K-M 6 months	0.078	0.047	3.1 (-3.6, 9.8)
	K-M 9 months	0.078	0.084	-0.6 (-11.5, 10.3)

Safety Endpoint	Analysis Period/Rate	Rate or Risk		
		Subcutaneous	Intravenous	Difference (95% CI) (Subcutaneous-Intravenous)[a]
Venous Thromboembolism (CTCAE grades 1-4)	Proportion	0.092	0.143	-5.1 (-11.2, 1.1)
	K-M 3 months	0.063	0.081	-1.8 (-7.6, 3.9)
	K-M 6 months	0.130	0.204	-7.3 (-17.6, 3.0)
	K-M 9 months	0.130	0.223	-9.3 (-20.3, 1.8)
Venous Thromboembolism (CTCAE grades 3-4)	Proportion	0.010	0.033	-2.4 (-5.1, 0.4)
	K-M 3 months	0.005	0.015	-1.0 (-3.3, 1.3)
	K-M 6 months	0.017	0.047	-3.0 (-8.1, 2.0)
	K-M 9 months	0.017	0.047	-3.0 (-8.1, 2.0)
Serious Venous Thromboembolism	Proportion	0.019	0.033	-1.4 (-4.5, 1.7)
	K-M 3 months	0.010	0.015	-0.5 (-3.1, 2.0)
	K-M 6 months	0.032	0.050	-1.8 (-7.7, 4.2)
	K-M 9 months	0.032	0.050	-1.8 (-7.7, 4.2)

Key: CI = confidence interval, NE = not evaluable
[a]Difference=100 * difference between event risks/rates.
Note: Proportions are calculated as the number of subjects with the event divided by the number of subjects at baseline. Event rates at 3, 6 and 9 months are calculated using K-M method.
Note: Incidence rate difference and 95% CI calculation was based on the Wald´s method

[tsfbr01all.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_br/tsfbr01.sas] 27MAR2024, 04:33

表 2.5.6-付録-3 Summary of Worst Toxicity Grade for Selected Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Set Population (Study 61186372NSC3004)

	Worst CTCAE Toxicity Grade											
	Subcutaneous				Intravenous				Total			
Adverse Event	N	Median	Mean	%G3/4	N	Median	Mean	%G3/4	N	Median	Mean	%G3/4
Infusion Related Reactions (CTCAE grades 1-4)	27	2.00	1.63	3.7	138	2.00	1.80	5.8	165	2.00	1.77	5.5
Infusion Related Reactions (CTCAE grades 3-4)	1	3.00	3.00	100.0	8	3.00	3.00	100.0	9	3.00	3.00	100.0
Serious Infusion Related Reactions	0	NA	NA	NA	2	3.00	3.00	100.0	2	3.00	3.00	100.0
Rash (CTCAE grades 1-4)	166	2.00	1.85	17.5	167	2.00	1.71	14.4	333	2.00	1.78	15.9
Rash (CTCAE grades 3-4)	29	3.00	3.03	100.0	24	3.00	3.04	100.0	53	3.00	3.04	100.0
Serious Rash	0	NA	NA	NA	3	3.00	3.00	100.0	3	3.00	3.00	100.0
Pneumonitis/Interstitial Lung Disease	12	3.00	2.83	66.7	7	2.00	2.29	42.9	19	3.00	2.63	57.9
Venous Thromboembolism (CTCAE grades 1-4)	19	2.00	2.05	10.5	30	2.00	2.03	23.3	49	2.00	2.04	18.4
Venous Thromboembolism (CTCAE grades 3-4)	2	3.00	3.00	100.0	7	3.00	3.14	100.0	9	3.00	3.11	100.0
Serious Venous Thromboembolism	4	2.00	2.25	25.0	7	3.00	2.71	57.1	11	2.00	2.55	45.5

NA = not applicable

[tsfbr02all.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_br/tsfbr02.sas] 27MAR2024, 04:33

表 2.5.6-付録-4 Proportion of Select PRO Endpoints and Risk Difference With 95% CI Between Treatment Groups at C1D1 (Baseline) and C3D1; Full Analysis Set Population (Study 61186372NSC3004)

Endpoint	Analysis	Subcutaneous	Intravenous	Difference (95% CI) (Subcutaneous-Intravenous)[a]
Analysis set: C1D1 (Baseline)		206	212	
Bothered by time on current treatment				
Very/quite/moderately	Baseline (C1D1)	0.073	0.288	21.5 (14.4, 28.5)
A little/Not at all	Baseline (C1D1)	0.864	0.632	-23.2 (-31.2, -15.2)
Recommend mode of administration to others				
Probably/Definitely yes	Baseline (C1D1)	0.728	0.542	-18.6 (-27.6, -9.5)
Definitely/Probably not/Don't know	Baseline (C1D1)	0.209	0.377	16.9 (8.3, 25.4)
Analysis set: C3D1		166	158	
Bothered by time on current treatment				
Very/quite/moderately	Cycle 3 (C3D1)	0.066	0.171	10.5 (3.5, 17.4)
A little/Not at all	Cycle 3 (C3D1)	0.837	0.658	-17.9 (-27.2, -8.6)
Recommend mode of administration to others				
Probably/Definitely yes	Cycle 3 (C3D1)	0.735	0.582	-15.3 (-25.5, -5.1)
Definitely/Probably not/Don't know	Cycle 3 (C3D1)	0.169	0.247	7.8 (-1.0, 16.6)

Key: CI = confidence interval, C1D1=Cycle 1 Day 1, C1D2= Cycle 1 Day 2, C3D1=Cycle 3 Day 1

[a]Difference=100 * difference between event risks/rates. Risk Difference and CI were reversed to align with the other study result interpretation (negative values indicate more benefits in subcutaneous and positive more benefit in the intravenous group).

Baseline is C1D1. For Amivantamab IV subjects who received split dose, C1D2 will be the baseline if the questionnaires were completed on that visit.

Note: Analysis set is based on C1D1 or C3D1 expected modified TASQ assessment forms. Forms are expected from all subjects who are on study treatment by certain month cut-off.

[tprobr01.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_br/tprobr01.sas] 27MAR2024, 04:33

表 2.5.6-付録-5 Median Time to Events of Key Efficacy Outcomes and Between Treatment Differences for Subcutaneous vs. Intravenous; Full Analysis Set Population (Study 61186372NSC3004)

Outcome	N	Subcutaneous Median (95% CI)	N	Intravenous Median (95% CI)	Treatment Difference[a] (Subcutaneous-Intravenous)
Analysis set: FAS	206		212		
Median duration of response (months)	62	11.17 (6.08, NE)	69	7.06 (5.32, NE)	4.11
Median time to progression (PFS,months)	206	6.11 (4.30, 8.11)	212	4.30 (4.14, 5.72)	1.81
Median time to death (OS,months)	206	12.85 (12.85, NE)	212	NE (10.18, NE)	
Cycle 1 Day 1 (hours)					
Median active HCP time	202	5.58 (5.15, 5.97)	203	7.58 (7.25, 8.00)	-2.01
Median duration of Amivantamab treatment administration	206	0.08 (0.08, 0.08)	207	4.95 (4.67, 5.20)	-4.87
Median patient time in chair	198	0.38 (0.17, 1.00)	198	6.50 (6.00, 6.92)	-6.13
Median patient time in treatment room	201	4.67 (4.00, 5.00)	201	7.00 (6.75, 7.50)	-2.33
Cycle 3 Day 1 (hours)					
Median active HCP time	163	2.27 (1.88, 2.70)	147	4.35 (4.13, 4.73)	-2.08
Median duration of Amivantamab treatment administration	162	0.08 (0.08, 0.08)	147	2.25 (2.22, 2.32)	-2.17
Median patient time in chair	163	0.58 (0.18, 1.00)	147	3.37 (3.08, 3.58)	-2.78
Median patient time in treatment room	162	1.50 (1.33, 1.83)	148	3.88 (3.73, 4.08)	-2.38

Key: CI = confidence interval, NE = not evaluable, HCP=Health Care Provider
[a]Treatment difference in the median time to event for each efficacy outcome. With the exception of median duration of response, time to progression (PFS) and time to death (OS), for all endpoints a negative difference favors subcutaneous administration.
Note: N is the number of subjects with a non-missing value for the specified endpoint. Confidence intervals presented are based on complementary log-log transformation with normal approximation for duration of response, time to progression (PFS) and time to death (OS).

[tefbr02all.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_br/tefbr02.sas] 27MAR2024, 04:33

参考文献

該当なし

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：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：該当なし
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：該当なし