

市販直後調査

2024年11月～2025年5月^{※1}
ラスクルーズの販売開始後6カ月間^{※2}
2025年5月～2025年11月^{※3}

※1 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
※2 EGFR 遺伝子変異（エクソン20挿入変異を除く）陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（Laz併用）
※3 EGFR 遺伝子変異（エクソン20挿入変異を除く）陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（CP併用）

2025 年 5 月改訂(第 4 版)

日本標準商品分類番号

874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 抗ヒトEGFR及び抗ヒトMET
ヒト二重特異性モノクローナル抗体

薬価基準収載

ライブリバント[®]点滴静注350mg

RYBREVANT[®] Intravenous Infusion アミバンタマブ（遺伝子組換え）注射液

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品[※]

※注意—医師等の処方箋により使用すること

剤 形	水性注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
規 格 ・ 含 量	1バイアル(7mL)中アミバンタマブ（遺伝子組換え）350mg含有
一 般 名	和名：アミバンタマブ（遺伝子組換え）(JAN) 洋名：Amivantamab (Genetical Recombination) (JAN) amivantamab (INN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日	製造販売承認年月日：2024年9月24日
薬 価 基 準 収 載 年 月 日	薬価基準収載年月日：2024年11月20日
販 売 開 始 年 月 日	販売開始年月日：2024年11月20日
製 造 販 売（輸 入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元（輸入）：ヤンセンファーマ株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター 当社製品について：0120-183-275 担当MRへの連絡・資料請求：0120-118-512 （土・日・祝日及び会社休日を除く） 医療関係者向けサイト： https://www.janssenpro.jp

本IFは2025年5月改訂(第3版)の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

最新の「使用上の注意」の改訂のお知らせは2次元コードよりご覧ください。



医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	4

II. 名称に関する項目

1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名(命名法)又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	18

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	88
2. 薬理作用	88

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	103
2. 薬物速度論的パラメータ	113
3. 母集団(ポピュレーション)解析	114
4. 吸収	115
5. 分布	115
6. 代謝	116
7. 排泄	116

8. トランスポーターに関する情報	116
9. 透析等による除去率	116
10. 特定の背景を有する患者	116
11. その他	116

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	117
2. 禁忌内容とその理由	117
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	117
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	117
5. 重要な基本的注意とその理由	117
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	118
7. 相互作用	119
8. 副作用	120
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	129
10. 過量投与	129
11. 適用上の注意	129
12. その他の注意	129

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	130
2. 毒性試験	131

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	134
2. 有効期間	134
3. 包装状態での貯法	134
4. 取扱い上の注意	134
5. 患者向け資材	134
6. 同一成分・同効薬	134
7. 国際誕生年月日	134
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	134
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	134
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	135
11. 再審査期間	135
12. 投薬期間制限に関する情報	135
13. 各種コード	135
14. 保険給付上の注意	135

XI. 文献

1. 引用文献	136
2. その他の参考文献	137

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	138
2. 海外における臨床支援情報	142

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	144
2. その他の関連資料	144

略語表

略語	略語内容
ACP	amivantamab + carboplatin + pemetrexed (アミバンタマブ、カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity (抗体依存性細胞傷害)
AKT	protein kinase B (プロテインキナーゼB)
ALT	alanine aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
Ami	Amivantamab (アミバンタマブ)
Ami + Laz	Amivantamab + Lazertinib (アミバンタマブ + ラゼルチニブ)
AST	aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
AUC	area under the serum concentration-time curve (血清中濃度-時間曲線下面積)
BICR	blinded independent central review (盲検下独立中央評価)
CHO	chinese hamster ovary (チャイニーズハムスター卵巣)
CI	confidence interval (信頼区間)
CL	clearance (クリアランス)、total body clearance (全身クリアランス)
C _{EOI}	serum concentration at end-of-infusion (血清中EOI濃度)
C _{max}	maximum serum concentration (最高血清中濃度)
C _{trough}	trough concentration (トラフ値)
COVID-19	coronavirus disease 2019 (新型コロナウイルス感染症)
CP	carboplatin + pemetrexed (カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)
CR	complete response (完全奏効)
CV%	coefficient of variation (変動係数)
DLT	dose-limiting toxicity (用量制限毒性)
DOR	duration of response (奏効期間)
ECD	extracellular domains (細胞外領域)
ECG	electrocardiogram (心電図)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOGのパフォーマンスステータス)
EGF	epidermal growth factor (上皮成長因子)
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)
EOI	end of infusion (点滴終了時)
ERK	extracellular signal-regulated kinase (細胞外シグナル制御キナーゼ)
Fab	fragment antigen-binding (抗原結合フラグメント)
FAS	full analysis set (最大の解析対象集団)
Fc	fragment crystallizable (結晶可能フラグメント)
Fc γ R	Fc γ receptor (Fc γ 受容体)
FDA	Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
GLP	Good Laboratory Practice (医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準)
HGF	hepatocyte growth factor (肝細胞増殖因子)
HR	hazard ratio (ハザード比)
IC ₅₀	50% inhibitory concentration (50%阻害濃度)
Ig	immunoglobulin (免疫グロブリン)
K _D	dissociation constant (解離定数)
Laz	Lazertinib (ラゼルチニブ)
mAb	monoclonal antibody (モノクローナル抗体)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (医薬品規制用語集)
MET	mesenchymal-epithelial transition (間葉上皮移行因子、別名: 肝細胞増殖因子受容体)
MSD	Meso Scale Discovery (メソスケールディスカバリー)

略語表

略語	略語内容
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (有害事象共通用語規準)
NE	not estimable (推定不能)
NK	natural killer (ナチュラルキラー)
NOAEL	no-observed-adverse-effect level (無毒性量)
NSCLC	non-small-cell lung cancer (非小細胞肺癌)
ORR	overall response rate、objective response rate (奏効率)
OS	overall survival (全生存期間)
Osi	Osimertinib (オシメルチニブ)
pAKT	phosphorylated AKT (リン酸化AKT)
PBMC	peripheral blood mononuclear cell (末梢血単核細胞)
PD	progressive disease (疾患進行)
PDX	patient-derived xenograft (患者腫瘍組織移植モデル)
pEGFR	phosphorylated EGFR (リン酸化EGFR)
pERK	phosphorylated ERK (リン酸化ERK)
PFS	progression-free survival (無増悪生存期間)
PFS2	progression-free survival 2 (最初の後治療を受けた後のPFS)
pMET	phosphorylated MET (リン酸化MET)
PR	partial response (部分奏効)
PT	preferred term (基本語)
QTcF	corrected QT interval according to Fridericia method (Fridericia法による補正QT間隔)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン)
RP2CD	recommended phase 2 combination dose (lazertinib併用投与時の第Ⅱ相試験推奨用量)
RP2ChD	recommended phase 2 chemotherapy combination dose (化学療法併用時の第Ⅱ相試験推奨用量)
RP2D	recommended phase 2 dose (第Ⅱ相試験推奨用量)
SD	stable disease (安定)
TGI	tumour grown inhibition (腫瘍増殖阻害)
T _{max}	time to maximum concentration (最高血中濃度到達時間)
TTSP	time to symptomatic progression (疾患進行までの期間)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ライブリバント®点滴静注350mg[一般名:アミバンタマブ(遺伝子組換え)](以下、本剤)は、ヒトEGFR及びMETに対する抗原結合部位を有するヒト型IgG1二重特異性モノクローナル抗体であり、2021年5月に米国にて世界で初めて承認され、2024年10月現在、欧州を含む約60カ国で承認されている。

本剤は、リガンド結合によるEGFR及び/又はMETの活性化を阻害し、シグナル伝達機能を阻害することで、癌の増殖及び進行を抑制する。さらに、本剤は細胞表面にEGFR及び/又はMETが高発現した腫瘍に結合することで、免疫エフェクター細胞を介したADCCを誘導し、EGFR及び/又はMETが活性化している腫瘍を標的として腫瘍増殖抑制作用を発揮する。

近年では、NSCLCの生物学的特性に関する研究が進展し、増殖促進に関連するシグナル伝達経路の恒常的活性化を引き起こす可能性がある遺伝子のドライバー変異が複数同定されている。*EGFR* 遺伝子変異は、これらの中で最も一般的な遺伝子変異であるが、その中で*EGFR* 遺伝子エクソン20挿入変異陽性のNSCLCに対しては有用な治療が確立しておらず、新たな治療選択肢が望まれてきた。

本剤の臨床開発として、切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象とした61186372EDI1001試験(以下、EDI1001試験)及び*EGFR* 遺伝子エクソン20挿入変異陽性の化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象としてACP併用療法とCP併用療法の有効性を比較した国際共同第Ⅲ相試験である61186372NSC3001試験(以下、NSC3001試験)が実施された。本剤は、これらの試験において検討されたACP併用療法の有効性及び安全性の結果より、製造販売承認申請を行い、「*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」の効能又は効果で2024年9月に承認された。

また、切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象としたEDI1001試験、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象とした73841937NSC1001(以下、NSC1001試験)及び化学療法歴のない*EGFR* 遺伝子変異(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象として本剤及びラズクルーズ®併用療法とオシメルチニブの有効性を比較検討した国際共同第Ⅲ相試験73841937NSC3003試験(以下、NSC3003試験)が実施された。これらの試験において検討された本剤及びラズクルーズ®併用療法の有効性及び安全性の結果より、2025年3月に「*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」の効能又は効果、用法及び用量の一部変更が承認された。

さらに、オシメルチニブ単独投与による治療後に増悪した*EGFR* 遺伝子変異(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者におけるACP併用療法とCP併用療法の有効性を比較した国際共同第Ⅲ相試験61186372NSC3002試験(以下、NSC3002試験)が実施された。この試験において検討されたACP併用療法の有効性及び安全性の結果より、用法及び用量の一部変更承認申請を行い、2025年5月に承認された。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は、EGFR及びMETに対する抗原結合部位を有するヒト型IgG1二重特異性モノクローナル抗体である。
- ・EGFR及びMETの活性化を阻害することで、シグナル伝達機能を阻害し、ADCC活性等を介して、腫瘍増殖抑制作用を示す。
(「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

- 2) 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3003試験)[日本人を含む海外データ]において、化学療法歴のないEGFR 遺伝子変異(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象として、1次治療としてのオシメルチニブ(Osi)(二重盲検)に対する本剤及びラズクルーズ®併用療法(Ami+Laz)(非盲検)を比較する無作為化非盲検試験において、BICR判定による無増悪生存期間(PFS)のOsi群に対するAmi+Laz群の優越性が検証された[vs Osi群、層別HR*:0.70(95%CI:0.58-0.85)、層別ログランク検定*、 $p=0.0002$][主要評価項目(検証的解析結果)]。

* 変異型(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)、人種(アジア人又は非アジア人)及び脳転移の既往(あり又はなし)で層別化
(「V.5.(4)1有効性検証試験」の項参照)

- 3) 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3002試験)[日本人を含む海外データ]において、オシメルチニブ単独投与による治療後に増悪したEGFR 遺伝子変異(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象として、化学療法(CP)に対する本剤と化学療法の併用療法(ACP)を比較する無作為化非盲検試験において、BICR判定によるPFSが有意に延長された[vs CP群、層別HR*:0.48(95%CI:0.36-0.64)、層別ログランク検定*、 $p<0.0001$ (名目上のp値)][主要評価項目]。

* オシメルチニブの治療ライン(1次治療又は2次治療)、脳転移の既往(あり又はなし)及び人種(アジア人又は非アジア人)で層別化
(「V.5.(4)1有効性検証試験」の項参照)

- 4) 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3001試験)[日本人を含む海外データ]において、化学療法歴のない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NSCLC患者を対象として、CPに対するACPを比較する無作為化非盲検試験において、BICR判定によるPFSのCP群に対するACP群の優越性が検証された[vs CP群、層別HR*:0.395(95%CI:0.296-0.528)、層別ログランク検定*、 $p<0.0001$][主要評価項目(検証的解析結果)]。

* ECOG PS(0又は1)及び脳転移の既往(あり又はなし)で層別化

(「V.5.(4)1有効性検証試験」の項参照)

- 5) 重大な副作用としてInfusion reaction、間質性肺疾患、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症、主な副作用として爪囲炎、血小板減少症、低アルブミン血症、食欲減退、口内炎、下痢、便秘、悪心、発疹、湿疹様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒症、末梢性浮腫、無力症、疲労、ALT増加、AST増加などが報告されている。詳細は電子添文の「11.副作用」及び「17.臨床成績」の安全性の結果を参照すること。

(「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」及び「VIII.8.(2)その他の副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6.RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材： ・適正使用ガイド(ライブリバント®による治療(ライブリバント®・カルボプラチン・ペメトレキセドナトリウムの併用療法)、ライブリバント®とラズクルーズ®の併用療法)(「XⅢ.2.その他の関連資料」の項参照) 患者向け資材： ・ライブリバント®の治療を受けられる方へ、ライブリバント®とラズクルーズ®の併用療法を受けられる方へ、ライブリバント®・カルボプラチン・ペメトレキセドナトリウムの併用療法を受けられる方へ(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) (「XⅢ.2.その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について (令和6年11月19日付 保医発1119第11号) (「X.14.保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・Infusion reaction ・間質性肺疾患 ・重度の皮膚障害 ・静脈血栓塞栓症(ラゼルチニブ併用時)	・静脈血栓塞栓症(ラゼルチニブ併用時を除く) ・動脈血栓塞栓症(ラゼルチニブ併用時) ・体液貯留 ・重度の下痢 ・胚・胎児毒性	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象の評価、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動 ・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に対する市販直後調査 ・EGFR 遺伝子変異(エクソン20 挿入変異を除く)陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者(ラゼルチニブ併用)に対する市販直後調査 ・EGFR 遺伝子変異(エクソン20 挿入変異を除く)陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者(カルボプラチン・ペメトレキセドナトリウム併用)に対する市販直後調査 ・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を対象とした製造販売後データベース調査(静脈血栓塞栓症) ・EGFR 遺伝子変異(エクソン20 挿入変異を除く)陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者(カルボプラチン・ペメトレキセドナトリウム併用)を対象とした製造販売後データベース調査(静脈血栓塞栓症)
有効性に関する調査・試験の計画の概要 ・なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・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に対する市販直後調査による情報提供 ・EGFR 遺伝子変異(エクソン20挿入変異を除く)陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者(ラゼルチニブ併用)に対する市販直後調査による情報提供 ・EGFR 遺伝子変異(エクソン20挿入変異を除く)陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者(カルボプラチン・ペメトレキセドナトリウム併用)に対する市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成及び配布(ライブリバントによる治療、ライブリバントとラズクルーズの併用療法) ・患者向け資材(ライブリバントの治療を受けられる方へ、ライブリバントとラズクルーズの併用療法を受けられる方へ、ライブリバント・カルボプラチン・ペメトレキセドナトリウムの併用療法を受けられる方へ(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))の作成及び配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291473>

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ライブリバント®点滴静注350mg

(2) 洋名

RYBREVANT® Intravenous Infusion

(3) 名称の由来

抗体をイメージする「Y」、呼吸を意味する「BREATH」、本剤の有効成分である「amivantamab」を由来とし、そこにRを加えることで力強さや堅実さを感じさせる響きをもたせ、ライブリバント®(RYBREVANT®)とした。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アミバンタマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Amivantamab (Genetical Recombination) (JAN)

amivantamab (INN)

(3) ステム

モノクローナル抗体:-mab

3. 構造式又は示性式

455個のアミノ酸残基からなる抗EGFR-H鎖1本、449個のアミノ酸残基からなる抗MET-H鎖1本、214個のアミノ酸残基からなる抗EGFR-L鎖1本及び214個のアミノ酸残基からなる抗MET-L鎖1本で構成される糖タンパク質

4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{6472}H_{10014}N_{1730}O_{2023}S_{46}$ (タンパク質部分、4本鎖)

分子量: 約148,000

5. 化学名(命名法)又は本質

本質:

アミバンタマブは、ヒトEGFR及びMETに対する遺伝子組換えヒトIgG1二重特異性モノクローナル抗体であり、抗EGFR-H鎖の413番目、及び、抗MET-H鎖の411番目のアミノ酸残基は、それぞれLeu及びArgに置換されている。アミバンタマブは、フコシル化糖鎖含量の低い抗体を産生するチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アミバンタマブは、455個のアミノ酸残基からなる抗EGFR-H鎖(γ 1鎖)1本、449個のアミノ酸残基からなる抗MET-H鎖(γ 1鎖)1本、214個のアミノ酸残基からなる抗EGFR-L鎖(κ 鎖)1本及び214個のアミノ酸残基からなる抗MET-L鎖(κ 鎖)1本で構成される糖タンパク質である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

JNJ 61186372(治験成分記号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH:5.3～6.1

2. 有効成分の各種条件下における安定性

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:ドットブロット法、ペプチドマップ法

定量法:紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH:5.3～6.1

浸透圧比:約1(生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ライブリバント点滴静注350mg	
有効成分	(1バイアル7mL中) アミノインタマブ(遺伝子組換え)350mg	
添加剤	精製白糖	595mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	8.6mg
	L-メチオニン	7.0mg
	ポリソルベート80	4.2mg
	L-ヒスチジン	2.3mg
	エデト酸ナトリウム水和物	0.14mg

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2～8℃	36カ月	ガラスバイアル、ゴム栓	規格内
光安定性試験	120万lx・hr以上、総近紫外放射エネルギー 200W・hrs/m ² 、25℃		ガラスバイアル、ゴム栓、 遮光(紙箱)	規格内

測定項目：性状、pH、純度、電荷不均一性、不溶性微粒子、生物活性、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

＜調製法＞

「Ⅷ.11.適用上の注意」の項参照

＜希釈後の安定性＞

希釈後の安定性は、物理化学的適合性試験*、微生物負荷試験を行った。

物理化学的適合性試験*は室温及び室内散光下で本剤を1.2～15mg/mLの濃度で5%ブドウ糖注射液又は0.9%生理食塩液で希釈した場合、28時間安定であった。

微生物負荷試験では5%ブドウ糖注射液で本剤を希釈した場合、保証される使用時間は室温で12時間であった。また、0.9%生理食塩液で本剤を希釈した場合、保証される使用時間は室温で16時間であった。

*ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン又はポリオレフィン混合物製の輸液バッグ及び低蛋白結合性のポリエーテルスルホン製、ナイロン製又はポリスルホン製のインラインフィルター(孔径0.2μm又は0.22μm)を備えたポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン又はポリエチレン製の投与セットを用いた。

以上より、5%ブドウ糖注射液又は0.9%生理食塩液で希釈した本剤は、室温及び室内散光下で10時間以内に投与を完了することを規定した。

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

7mL[1バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質

バイアル	ホウケイ酸ガラス
ゴム栓	ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

○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

○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

(解説)

＜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＞

本剤の効能又は効果は、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験のNSC3001試験及び国際共同第Ⅰ相試験のEDI1001試験Part 1、ACP併用コホートにおいて検討された。NSC3001試験は、化学療法歴のない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NSCLC患者を対象に、ACP併用療法とCP併用療法の有効性を比較する、非盲検、無作為化、第Ⅲ相、国際共同試験であった。NSC3001試験の結果、CP群と比較してACP群では、PFS(主要評価項目)において有意な差が認められ、CP群に対するACP群の優越性が検証された[HR:0.395(95%CI:0.296-0.528)、 $p<0.0001$ 、ECOG PS(0又は1)及び脳転移の既往(あり又はなし)で層別化したログランク検定]。

＜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＞

本剤の効能又は効果は、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験のNSC3003試験、国際共同第Ⅰ相試験のEDI1001試験Part 1、Ami+Laz併用コホート及び、国際共同第Ⅰb相試験、日本人パートのAmi+Laz併用コホート、国際共同拡大パートのAmi+Laz併用コホートにおいて検討された。さらに、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験のNSC3002試験及び国際共同第Ⅰ相試験のEDI1001試験Part 1、ACP併用コホートにおいても検討された。

NSC3003試験は、化学療法歴のないEGFR 遺伝子変異(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象に、一次治療としての本剤とラズクルーズ® (Ami+Laz)の併用療法(非盲検)とオシメルチニブ(二重盲検)を比較する、非盲検、無作為化、第Ⅲ相、国際共同試験であった。NSC3003試験の結果、Osi群と比較してAmi+Laz群では、PFS(主要評価項目)において有意な差が認められ、Osi群に対するAmi+Laz群の優越性が検証された。[HR:0.70(95%CI:0.58-0.85)、 $p=0.0002$ 、変異型(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)、人種(アジア人又は非アジア人)及び脳転移の既往(あり又はなし)で層別化したログランク検定]。

NSC3002試験は、オシメルチニブ単独投与による治療後に増悪したEGFR 遺伝子変異(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象として、化学療法(CP)に対して本剤と化学療法の併用療法(ACP)の有効性を比較する、無作為化非盲検試験であった。NSC3002試験の結果、CP群に比較してACP群ではPFS(主要評価項目)が有意に延長された[HR:0.48(95%CI:0.36-0.64)、 $p<0.0001$ (名目上のp値)、オシメルチニブの治療ライン(1次治療又は2次治療)、脳転移の既往(あり又はなし)、人種(アジア人又は非アジア人)で層別化したログランク検定]。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

＜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＞

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器^(注)を用いること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

5.3 本剤の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

V. 治療に関する項目

＜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＞

5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、EGFR 遺伝子変異（エクソン20挿入変異を除く）が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器^注を用いること。

5.5 EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療後に増悪した患者に対してカルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムと併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3参照]

5.6 本剤の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

注）承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

（解説）

5.1、5.4 本剤の作用機序及びNSC3003試験の結果に基づき、本剤により期待される効果を得るためには、十分な経験をもつ病理医又は検査施設における検査により、EGFR 遺伝子変異陽性を確認する必要があると考え設定した。

5.2 EGFR エクソン20挿入変異を有する未治療の切除不能な進行・再発のNSCLC患者（NSC3001試験）を対象としていることから、本剤の対象患者を明確にするために設定した。

5.3、5.6 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は、現時点ではデータが得られていないため設定した。

5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴について、臨床成績の項の内容を熟知した上で、本剤の適応患者の選択が適切になされるように設定した。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

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はA法、EGFR 遺伝子変異（エクソン20挿入変異を除く）陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌にはA法又はB法を使用する。A法：カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムとの併用において、3週間を1サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量
80kg 未満	1サイクル目	1日目	350mg
		2日目	1,050mg
		8日目、15日目	1,400mg
	2サイクル目	1日目	1,400mg
	3サイクル目以降	1日目	1,750mg
80kg 以上	1サイクル目	1日目	350mg
		2日目	1,400mg
		8日目、15日目	1,750mg
	2サイクル目	1日目	1,750mg
	3サイクル目以降	1日目	2,100mg

V. 治療に関する項目

B法:ラゼルチニブメシル酸塩との併用において、4週間を1サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量
80kg未満	1サイクル目	1日目	350mg
		2日目	700mg
		8日目、15日目、22日目	1,050mg
	2サイクル目以降	1日目、15日目	1,050mg
80kg以上	1サイクル目	1日目	350mg
		2日目	1,050mg
		8日目、15日目、22日目	1,400mg
	2サイクル目以降	1日目、15日目	1,400mg

投与速度、調整法については「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項、「VIII. 11. 適用上の注意」の項を参照すること。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤をCPと併用するときの推奨用法及び用量は、EDI1001試験の本剤単独コホート並びにACP併用コホート、NSC3001試験及びNSC3002試験において検討された。また、本剤をラズクルーズ®と併用するときの推奨用法及び用量は、EDI1001試験の本剤単独コホート並びにAmi+Laz併用コホート、NSC1001試験のAmi+Laz併用コホート及びNSC3003試験において検討された。

〈EDI1001試験:本剤単独コホート〉

- ・ 循環血中の遊離可溶性EGFRは本剤350mg以上の用量で、遊離可溶性METは本剤140mg以上の用量でおおむね検出限界以下となった。また、抗腫瘍活性が本剤700mg以上の用量で認められた。
- ・ 700、1,050及び1,400mgの用量で薬物動態の用量比例性が示された。また、1,750mgまで投与され、おおむね良好な忍容性を示し、DLTは報告されず、最大耐量が決定されなかった。
- ・ 同一用量において体重80kg以上の患者における本剤の曝露量は体重80kg未満の患者に比べて約30～40%低いことが示唆され、体重80kg未満で1,050mgを投与された患者と体重80kg以上で1,400mgを投与された患者で、本剤の曝露量は同程度であることが判明した。
- ・ 発現割合20%以上の有害事象を用いた曝露-反応解析において、検討した用量範囲（140～1,400mg）で明らかな曝露量依存性は認められず、有害事象の経時的な悪化も認められなかった。
- ・ 薬物動態に人種差は認められなかった。

以上のことから、本剤単剤療法のRP2Dは、体重80kg未満（ベースライン時）の患者では1,050mg、体重80kg以上（ベースライン時）の患者では1,400mgとし、週1回投与を4週間、その後は2週間ごとの投与とした。Infusion reactionのリスクをより適切に管理するため、1サイクル目の初回投与を2日間に分けて行い、初回投与は1日目に350mg、2日目に700mg（体重80kg未満）又は1,050mg（体重80kg以上）を投与することとした。

〈EDI1001試験:ACP併用コホート〉

- ・ CPは1サイクルを21日間とし、各サイクルの1日目に、カルボプラチンAUC 5mg・min/mL及びペメトレキセドナトリウム500mg/m²を併用投与し、最大4サイクルまで継続した。5サイクル目以降は維持療法としてペメトレキセドナトリウムを単独投与した。CPと併用投与するときの本剤の投与サイクルは、CPの投与サイクルに合わせて1サイクルを21日間とした。CPを併用したときの本剤の第Ⅱ相試験推奨用量（RP2ChD）は2サイクル目の1日目及び定常状態のトラフ濃度が本剤の単独投与推奨用量（RP2D投与時）と同等となるように、また初回投与時のinfusion reaction軽減のため、以下の用量を選択した。

V. 治療に関する項目

- ✓ 体重80kg未満の場合:1サイクル目の1日目に350mg、2日目に1,050mg、8日目、15日目、2サイクル目の1日目に1,400mg、3サイクル目以降は1日目に1,750mgを投与
- ✓ 体重80kg以上の場合:1サイクル目の1日目に350mg、2日目に1,400mg、8日目、15日目、2サイクル目の1日目に1,750mg、3サイクル目以降は1日目に2,100mgを投与

本剤RP2ChDを用いたACP併用療法の忍容性が確認され、21日間サイクルのRP2ChDと28日間サイクルのRP2Dで本剤の曝露量は同程度であることが示された。

〈EDI1001試験:Ami+Laz併用コホート〉

- ・ Part 1:本剤及びラズクルーズ®の各単独投与の第2相試験推奨用量(RP2D)は、それぞれのFirst-in-human用量漸増試験で確立されており、NSCLC患者では本剤 700mg及びラズクルーズ® 240mgから臨床活性が得られた。毒性プロファイルが重複する可能性及び予測される薬物相互作用がないことから、Part 1用量漸増パートの本剤の開始用量は単独投与のRP2Dよりも一段階低い用量の700/1,050mg(体重80kg未満/体重80kg以上)とし、ラズクルーズ®の開始用量はRP2D (240mg)に設定した。
- ・ Part 2:Part 1の結果から、Part 2用量拡大パート(コホートE)で評価するRP2CDを、本剤は1,050/1,400mgとし、ラズクルーズ®は240mgとした。

以上の結果から、*EGFR* エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異を有する患者を対象としたAmi+Laz併用療法のRP2CDは、体重80kg未満(ベースライン時)の患者では1,050mg、体重80kg以上の患者(ベースライン時)では1,400mgとし、週1回投与を4週間、その後は2週間ごとの投与とした。Infusion reactionのリスクをより適切に管理するため、1サイクル目の初回投与を2日間に分けて行い、初回投与は1日目に350mg、2日目に700mg(体重80kg未満)又は1,050mg(体重80kg以上)を投与することとした。2サイクル目以降は体重80kg未満(ベースライン時)の患者では1,050mg、体重80kg以上の患者(ベースライン時)では1,400mg投与することとした。

〈NSC1001試験:Ami+Laz併用コホート〉

- ・ 日本人パート
 - ✓ DLTはいずれの用量でも認められなかった。
 - ✓ RP2CDを用いたAmi+Laz併用療法において、進行性NSCLC患者に対するRP2CDの安全性及び忍容性が確認された。
- ・ 国際共同拡大パート
 - ✓ RP2CDを用いたAmi+Laz併用療法において、オシメルチニブによる前治療後に進行が認められた*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する有効性及び安全性が確認された。

以上の結果から、本剤RP2CDをラズクルーズ®と併用投与するときの日本人患者に対する安全性及び忍容性が確認された。

〈NSC3001試験〉

- ・ 本剤RP2ChDを用いたACP併用療法において、化学療法歴のない*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NSCLCに対する有効性及び安全性が確認された。
- ・ CPの併用、日本人と非日本人等のパラメータは本剤の薬物動態に影響を与えなかった。

以上の結果から、本剤RP2ChDを、CPと併用投与するときの推奨用法及び用量とすること、日本人患者に対しても、海外と同じ本剤RP2ChDを用いることは妥当と判断した。

V. 治療に関する項目

〈NSC3002試験〉

- ・ 本剤RP2ChDを用いたACP併用療法において、全体集団においても日本人集団においても、オシメルチニブ投与中又は投与後に増悪した*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCに対する有効性及び忍容性が確認された。

以上の結果から、第三世代*EGFR*-TKI投与後のNSCLC患者に対してもACP併用療法が有用であると確認された。

〈NSC3003試験〉

- ・ 本剤RP2CDを用いたAmi+Laz併用療法において、化学療法歴のない*EGFR* 遺伝子変異(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCに対する有効性及び安全性が確認された。
- ・ ラズクルーズ®の併用、日本人と非日本人などのパラメータは本剤の薬物動態に影響を与えなかった。
- ・ 本剤又はラズクルーズ®の曝露量とPFSとの間に明らかな曝露-反応関係は認められなかった。

以上の結果から、本剤RP2CDをラズクルーズ®と併用投与するときの推奨用法及び用量とすること、日本人患者に対しても、海外と同じ本剤RP2CDを用いることは妥当と判断した。また、当該患者に対する新たな標準治療となり得ることが示された。

(「V.5.(3)用量反応探索試験」、「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるため、本剤投与前に、1サイクル目の第1日目及び第2日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じてH₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。1サイクル目の第8日目以降は、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤、H₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。[11.1.1参照]

7.2 調製後の希釈液を以下の速度で投与すること。

本剤の投与量及び投与速度(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムとの併用の場合)

サイクル	投与日	投与量 (/250mL)	投与速度	
			投与開始時	投与開始 2時間後 ^{注)}
体重80kg未満				
1サイクル目	1日目	350mg	50mL/時	75mL/時
	2日目	1,050mg	33mL/時	50mL/時
	8日目	1,400mg	65mL/時	
	15日目	1,400mg	85mL/時	
2サイクル目	1日目	1,400mg	125mL/時	
3サイクル目以降	1日目	1,750mg	125mL/時	
体重80kg以上				
1サイクル目	1日目	350mg	50mL/時	75mL/時
	2日目	1,400mg	25mL/時	50mL/時
	8日目	1,750mg	65mL/時	
	15日目	1,750mg	85mL/時	
2サイクル目	1日目	1,750mg	125mL/時	
3サイクル目以降	1日目	2,100mg	125mL/時	

注) Infusion reactionが認められない場合は、投与開始2時間後に投与速度を上げることができる。

本剤の投与量及び投与速度(ラゼルチニブとの併用の場合)

サイクル	投与日	投与量 (/250mL)	投与速度	
			投与開始時	投与開始 2時間後 ^{注)}
体重80kg未満				
1サイクル目	1日目	350mg	50mL/時	75mL/時
	2日目	700mg	50mL/時	75mL/時
	8日目	1,050mg	85mL/時	
	15日目、22日目	1,050mg	125mL/時	
2サイクル目以降	1日目、15日目	1,050mg	125mL/時	
体重80kg以上				
1サイクル目	1日目	350mg	50mL/時	75mL/時
	2日目	1,050mg	35mL/時	50mL/時
	8日目	1,400mg	65mL/時	
	15日目	1,400mg	85mL/時	
	22日目	1,400mg	125mL/時	
2サイクル目以降	1日目、15日目	1,400mg	125mL/時	

注) Infusion reactionが認められない場合は、投与開始2時間後に投与速度を上げることができる。

7.3 ラゼルチニブとの併用投与による静脈血栓塞栓症の発症を抑制するため、当該併用投与開始後4ヵ月間は、アピキサバン1回2.5mgを1日2回経口投与すること。[1.4、8.3、9.1.2、11.1.4参照]

V. 治療に関する項目

7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の表を参考に本剤を減量、中断、休薬又は中止すること。

副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量

副作用発現時の投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
1,050mg	700mg	350mg	中止
1,400mg	1,050mg	700mg	
1,750mg	1,400mg	1,050mg	
2,100mg	1,750mg	1,400mg	

副作用発現時の本剤の処置

Infusion reaction

重症度※	処置
Grade 1及び2	・投与を中断する。 ・症状が回復した場合、発現時の50%の投与速度で再開する。 ・再開後の30分間にinfusion reactionの症状が認められない場合、中断時の投与速度まで上げることができる。その後の2時間以内にinfusion reactionの症状が認められない場合、同日に予定されていた最高速度まで上げることができる。 ・Grade 2のinfusion reactionによる投与中断・再開後にGrade 2のinfusion reactionが再発した場合、同日における投与は中止を検討する。
Grade 3	・同日における投与を中止する。 ・次回以降の投与可否は患者の状態に応じて判断し、投与速度はGrade 2の場合を参考に患者の状態に応じて判断する。 ・Grade 3のinfusion reactionが再発した場合、投与を中止する。
Grade 4	投与を中止する。

間質性肺疾患

診断	処置
疑い	休薬する。
確定	投与を中止する。

静脈血栓塞栓症(ラゼルチニブとの併用時)

状況	処置
臨床的に不安定な事象が発現した場合(例:呼吸不全、心機能障害)	発現した事象が臨床的に安定するまで休薬する。
抗凝固剤による治療中に、静脈血栓塞栓症が再発した場合	投与を中止する。

皮膚障害又は爪障害

重症度※	処置
Grade 1	2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。
Grade 2	・ラゼルチニブとの併用時は、減量を検討する。 ・2週間後に改善が認められない場合、減量を検討する。
Grade 3	・Grade 2以下に回復するまで休薬し、減量して投与を再開する。 ・ラゼルチニブとの併用時は休薬し、週1回の観察を行う。2週間以内にGrade 2以下に回復した場合は減量を検討した上で投与を再開し、2週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は投与を中止する。
Grade 4	投与を中止する。
重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害	

V. 治療に関する項目

その他の副作用	
重症度※	処置
Grade 2	・休薬を検討する。1週間より後に改善した場合、減量して投与を再開することを検討する。 ・ラゼルチニブとの併用時は、休薬又は減量を検討する。28日以内に改善した場合は同じ用量又は減量して投与を再開することを検討し、28日より後に改善した場合は減量して投与を再開することを検討する。
Grade 3	・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・1週間以内に回復した場合、同じ用量で投与を再開する。 ・1週間より後に回復した場合、減量して投与を再開する。 ・4週間以内に回復しない場合、投与の中止を検討する。
Grade 4	原則として投与を中止する。

※GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

7.5 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のない *EGFR* 遺伝子変異(エクソン20挿入変異を除く)陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対するA法の有効性及び安全性は確立していない。

7.6 本剤、ラゼルチニブ、カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムの併用投与は行わないこと。

(解説)

- 7.1 本剤投与によりinfusion reactionが認められるため、適切な管理のもとinfusion reactionのリスクを軽減させる目的で、臨床試験に基づき設定した。
- 7.2 本剤投与によりinfusion reactionが認められるため、本剤の投与時の投与速度及び希釈量を臨床試験に基づき設定した。
- 7.3 ラゼルチニブとの併用投与による静脈血栓塞栓症が認められるため、臨床試験等を参考に設定した。
- 7.4 本剤投与により副作用が認められるため、本剤の減量及び用量調節を、臨床試験で用いられた手順を基に設定した。
- 7.5 EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のない*EGFR* 遺伝子変異(エクソン20挿入変異を除く)陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対するA法の有効性及び安全性は確立していないため設定した。
- 7.6 本剤、ラゼルチニブ、カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムの併用投与は安全性の懸念があることから設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

■ 評価資料

試験番号	相	主な試験目的	試験デザイン	対象症例数(日本人)	投与方法・投与期間
61186372 EDI1001 ^{2,4,6,20)} (国際共同) ①ACP併用 コホート ②本剤単独 コホート ③Ami+Laz 併用コホート	I	Part 1 (用量 漸 増 パー ト): 単 独 / 併用投与時 の本剤の用 量設定 Part 2 (用量 拡 大 パー ト): RP2Dで の 単 独 / 併 用投与時の 薬物動態、 薬力学、有 効性、安全 性	非盲検、国際 共同、第 I 相 試験	切 除 不 能 な 進 行 ・ 再 発 の NSCLC患者 ①20 (4) 例 ②489 (37) 例 うち、RP2D投与 は380 (23) 例 ③108 (0) 例 うち、RP2CD投 与は97 (0) 例	① 21日間を1サイクル、CP ^{※1} との併用で、2サイクル目 の1日目まで本剤1,400mg (体重80kg以上は 1,750mg) QWで静脈内投与。3サイクル目以降 は、各サイクルの1日目に本剤1,750mg (体重80kg 以上は2,100mg) 静脈内投与。 ② 28日間を1サイクル、本剤を1サイクル目はQWで 静脈内投与。2サイクル目以降は、Q2Wで静脈内 投与。 Part 1: 本剤140、350、700、1,050、1,400及び 1,750mg Part 2: 本剤RP2D [1,050mg (体重80kg以上は 1,400mg)] ③ 28日間を1サイクル、本剤を1サイクル目はQWで 静脈内投与。2サイクル目以降は、Q2Wで静脈内 投与。 ・本剤700mg (体重80kg以上は1,050mg) 及びラズ クルーズ [®] 240mgの併用 ・本剤1,050mg (体重80kg以上は1,400mg) 及びラ ズクルーズ [®] 240mgの併用 Part 2: RP2CD [本剤1,050mg (体重80kg以上は 1,400mg) 及びラズクルーズ [®] 240mgの併用] ・本剤: C1は週1回 (D1/D2 [*] 、D8、D15及びD22)、 C2以降は2週に1回 (D1及びD15) 点滴静注 [*初回投与はD1: 350 mg (体重を問わず)、 D2: 700/1,050 mg (体重80kg以上は1,050mg) で 分割投与] ・ラズクルーズ [®] : 1日1回経口投与
73841937 NSC1001 ²¹⁾ (国際共同)	I/Ib	<u>Phase1b</u> <u>拡大パート</u> ① Ph1: Laz 単 独 投 与 ② Ph1b: Ami+Laz 併用 ③ Phase1b拡 大コホート A		<i>EGFR</i> 遺伝子変 異陽性の切除不 能な進行・再発 のNSCLC患者 ① Ph 1: (12)例 ② Ph 1b: (6)例 ③ Ph 1b拡大コホ ートA: 162 例 (27例)	① 21日サイクル、ラズクルーズ [®] : 160、240及び 320mgを1日1回経口投与 ② 28日サイクル、ラズクルーズ [®] : 240mgを1日1回経 口投与 本剤: 1,050mg又は1,400mgをC1は週1回 (D1/D2 [*] 、D8、D15及びD22)、C2以降は2週に 1回 (D1及びD15)、点滴静注 [*初回投与はD1: 350mg、D2: 700mg又は1,050mg で分割投与] ③ 28日サイクル、ラズクルーズ [®] : 240mgを1日1回経口 投与 本剤: 1,050mg (体重80kg以上は1,400mg) をC1 は週1回 (D1/D2 [*] 、D8、D15及びD22)、C2以降は 2週に1回 (D1及びD15)、点滴静注 [*初回投与はD1: 350mg (体重を問わず)、D2: 700mg (体重80kg以上は1,050mg) で分割投与]
73841937 NSC3003 ^{22,23,27)} (国際共同)	III	Ami+Laz 併用療法の 有効性及び 安全性	無作為化、実 薬対照、国際 共同、第 III 相 試験	未治療の <i>EGFR</i> 遺 伝子変異陽性の切 除不能な進行・再 発のNSCLC患者 1,074 (78) 例	28日間を1サイクル <u>Ami+Laz併用投与群(非盲検)</u> ・本剤: 1,050mg (体重80kg以上は1,400mg) をC1は週 1回 (D1/D2 [*] 、D8、D15及びD22)、C2以降は2週に 1回 (D1及びD15)、点滴静注 [*初回投与はD1: 350mg (体重を問わず)、D2: 700mg (体重80kg以上は1,050mg) で分割投与] ・ラズクルーズ [®] : 240mgを1日1回経口投与 <u>Osi群(二重盲検)</u> オシメルチニブ80mg及びラゼルチニブプラセボを1日1 回経口投与 <u>Laz群(二重盲検)</u> ラズクルーズ [®] 240mg及びオシメルチニブプラセボを 1日1回経口投与

V. 治療に関する項目

試験番号	相	主な試験目的	試験デザイン	対象 症例数(日本人)	投与方法・投与期間
61186372 NSC3002 ^{28,29)} (国際共同)	Ⅲ	ACP併用療法の有効性	無作為化、非盲検、実薬対照、国際共同、第Ⅲ相試験	オシメルチニブ単独投与による治療後に増悪したEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者 394 (33)例	21日間を1サイクル ACP群:CP ^{※2} との併用で、2サイクル1日目まで本剤1,400mg(体重80kg以上は1,750mg)QWで静脈内投与〔初回投与はD1:350mg(体重を問わず)、D2:700mg(体重80kg以上は1,050mg)で分割投与〕 3サイクル目以降は、各サイクルの1日目に本剤1,750mg(体重80kg以上は2,100mg)静脈内投与。 CP群:CP併用療法 ^{※2} (承認審査に用いた2群のみ記載)
61186372 NSC3001 ^{3,4)} (国際共同)	Ⅲ	ACP併用療法の有効性及び安全性	無作為化、非盲検、実薬対照、国際共同、並行群間比較第Ⅲ相試験	化学療法歴のない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NSCLC患者 308 (34)例	21日間を1サイクル ACP群:CP ^{※2} との併用で、2サイクル1日目まで本剤1,400mg(体重80kg以上は1,750mg)QWで静脈内投与〔初回投与はD1:350mg(体重を問わず)、D2:700mg(体重80kg以上は1,050mg)で分割投与〕 3サイクル目以降は、各サイクルの1日目に本剤1,750mg(体重80kg以上は2,100mg)静脈内投与。 CP群:CP併用療法 ^{※2}

QW:1週間に1回、Q2W:2週間に1回

※1:ペメトレキセドナトリウム及びカルボプラチンを各国のガイドライン等に従って投与

※2:4サイクル目までは各サイクルの1日目にペメトレキセドナトリウム500mg/m²及びカルボプラチンAUC 5mg・min/mLを投与、
5サイクル目以降は、各サイクルの1日目にペメトレキセドナトリウム500mg/m²投与

(2)臨床薬理試験

a) 忍容性試験

「V.5.(3)用量反応探索試験」の項を参照すること。

V. 治療に関する項目

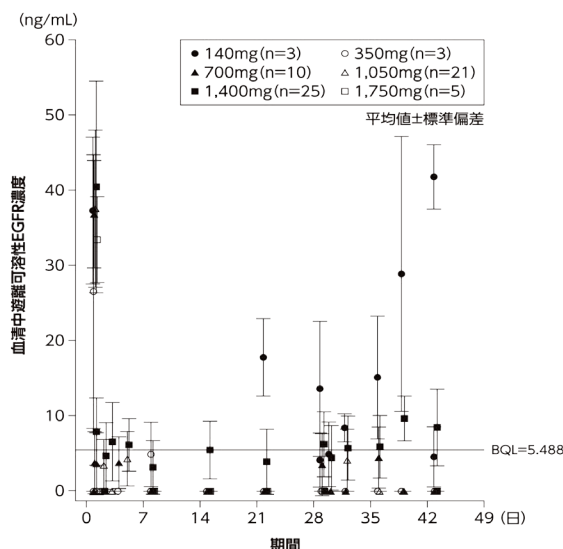
b) 薬力学的試験

本剤が遊離可溶性EGFR及び遊離可溶性METに与える影響(日本人及び外国人データ)⁴⁾

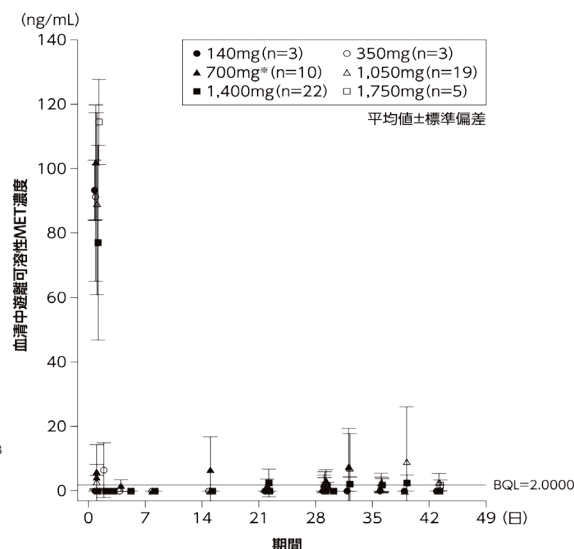
EDI1001試験のPart 1では切除不能な進行・再発のNSCLC患者における探索的薬力学的評価として、本剤が遊離可溶性EGFR及び遊離可溶性METに与える影響を評価した。全用量コホートにおける遊離可溶性EGFR及び遊離可溶性METの平均血清中濃度推移をそれぞれ下図(左)及び下図(右)に示す。

■薬力学解析対象集団における結果

遊離可溶性EGFRの平均血清中濃度推移



遊離可溶性METの平均血清中濃度推移



試験方法: 本剤140、350、700、1,050、1,400、1,750mgを週1回、4週間(1サイクル目)、その後は2週間ごとに点滴静注し、1サイクル目の1日目/2日目では1,050、1,400、1,750mgを分割投与し、本剤が遊離可溶性EGFR及び遊離可溶性METに与える影響を評価した。薬力学解析対象集団は、本剤を1回以上投与され、PDが1回以上測定された患者で構成され、Part 1における67例が遊離可溶性EGFR解析集団に、62例が遊離可溶性MET解析集団にそれぞれ含まれた。

※: 1例の患者で1サイクル目の1日目投与前濃度が853.6867ng/mLとなりプロットから除外された。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量については、「V.1 効能又は効果」の項、「V.3 (1) 用法及び用量の解説」の項参照

c) QT/QTc評価試験⁵⁾

化学療法歴のない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NSCLC患者を対象としたNSC3001試験で本剤とCPを併用投与したときのECGの測定値の変化について、ACP群でデータが得られた128例において、ベースラインからのQTcF値の変化量が60msec超となった3例を除く患者では、3サイクル目の1日目投与後までの平均変化量は小さく、臨床的に意味のある変化は認められなかった。また、切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象としたEDI1001試験で本剤を単独投与したときの用量別のQTcF値を測定したところ、C_{max}時点(2サイクル目の1日目、EOI)におけるQTcF値が得られた58例のうち、QTcF値が480msec超500msec以下又は500msec超の患者は認められなかった。ベースラインからのQTcF値の変化量が30msec超60msec以下となる割合について、本剤の用量との相関は認められなかった。本剤単独投与時及びCP併用投与時に臨床的に意味のあるQTcF値の異常値が認められていないこと、本剤がQTcFに影響を及ぼす生物学的機序が想定されないことから、本剤は臨床的に意味のあるQT延長を引き起こさないと考えられた。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

a) 国際共同第 I 相試験 (EDII001試験: Part 1、Part 2) (日本人を含む海外データ)^{2, 4, 20)}

本剤単独コホート (単独投与集団及びRP2D集団) の安全性及びACP併用コホートの安全性及び有効性 (EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異を有する未治療のNSCLC患者)、Ami+Laz併用コホートの安全性及び有効性 (エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異を有するNSCLC患者) について述べる。

目的	Part 1 (用量漸増パート): NSCLC患者に本剤を単独投与する際の第 II 相試験推奨用量 (RP2D)、本剤とラズクルーズ®を併用する際の第 II 相試験推奨用量 (RP2CD)、並びに本剤とCPを併用する際の第 II 相試験推奨用量 (RP2ChD) を決定する Part 2 (用量拡大パート): RP2D及びRP2CDを投与した際の安全性及び薬物動態を評価し、遺伝子変異別の腫瘍縮小効果を検討する
試験デザイン	第 I 相、国際共同、first-in-human、非盲検、用量漸増試験 (10カ国、53施設) 本剤単独コホート 1,750mg 1,400mg 1,050mg 700mg 350mg 140mg RP2D コホートA: EGFR依存性耐性 コホートB: EGFR非依存性耐性 コホートC: 第3世代EGFR-TKI耐性 コホートD: EGFR遺伝子エクソン20挿入変異 コホートMET-1: EGFR-TKI治療後MET増幅 コホートMET-2: MET遺伝子エクソン14スキッピング変異 コホートWT EGFR/ALK: 腺癌 コホートWT EGFR/ALK: 扁平上皮癌 本剤+lazertinib併用コホート: EGFR遺伝子エクソン19欠失変異又はL858R活性化変異 (n=108) 本剤 1,050/1,400mg+lazertinib 240mg (n=52) Part 1 用量漸増パート 本剤 700/1,050mg+lazertinib 240mg (n=11) Part 1 用量漸増パート RP2CD コホートE (n=45) 第3世代EGFR-TKI Part 2 用量拡大パート 本剤+カルボプラチン+ペメトレキセドナトリウム (ACP) 併用コホート: EGFR遺伝子変異 (n=20) 本剤 (3週間に1回投与)+カルボプラチン+ペメトレキセドナトリウム (n=20)* RP2ChD 治療総括報告書に含まれる試験対象集団 ※: ACP併用コホート (n=20) に、EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異を有する未治療患者5例が含まれる。
対象	切除不能な進行・再発のNSCLC患者 本剤単独投与を受けたNSCLC患者 489例 (日本人37例) ACP併用投与を受けたNSCLC患者 20例 (日本人4例) エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異を有するNSCLC患者 Ami+Laz併用投与を受けたNSCLC患者 108例 <u>単独コホート</u> 安全性評価対象 単独投与集団: Part 1又は2にて本剤を単独投与された患者集団 489例 (日本人37例) (Part 1: 80例、Part 2: 409例) RP2D集団: Part 1又は2にて本剤RP2Dを単独投与された患者集団 380例 (日本人23例) <u>ACP併用コホート (Part 1のみ)</u> 安全性評価対象 RP2ChD集団: 20例 (日本人4例) 有効性評価対象 RP2ChD集団: 20例 (日本人4例) 中、EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異を有する未治療の患者集団: 5例 (日本人2例) <u>Ami+Laz併用コホート</u> 安全性評価対象 RP2CD集団: Part 1及び2 コホートEにて本剤RP2CDをラズクルーズ®と併用投与した患者集団 97例 (日本人0例、Part 1の未治療患者20例を含む)

V. 治療に関する項目

	有効性評価対象 RP2CD集団:Part 1にて2019年10月1日以降にRP2CDを投与した未治療のEGFR 遺伝子変異を有する転移性又は手術不能 NSCLC患者20例																																																		
主な登録基準	各コホート共通 (1) 年齢18歳以上(日本人では20歳以上) (2) 組織学的又は細胞学的に確認された切除不能な進行・再発のNSCLC患者 (3) 測定可能病変(Part 1) 又はRECIST v1.1に基づく測定可能病変(Part 2)を有する (4) ECOG PSが0又は1 (5) 前治療中又は治療後に疾患進行が確認された又は他の治療法がない ACP併用コホート (1) 標準治療のカルボプラチンとペメトレキセドナトリウムの併用投与に適格であり、本剤による追加の治験治療を受ける意思がある (2) 過去3カ月以内に免疫療法による全身抗癌剤治療を受けていない、又は過去6カ月以内に肺への局所放射線療法を受けていない (3) EGFR 遺伝子変異陽性又はEGFR 遺伝子野生型であるNSCLC患者 Ami+Laz併用コホート Part 1 (1) 全身抗がん免疫療法(抗PD-1薬、抗PD-L1薬及び抗CTLA-4薬等)による前治療を受けていない (2) EGFR エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異を有し、以下のいずれかの条件を満たす場合 - 転移性疾患に対して未治療であり、一次治療で第3世代TKIを使用できない - 第1世代(エルロチニブもしくはゲフィチニブ) 又は第2世代(アファチニブ) TKIでの一次治療後に進行した、コホートMET-1への組入れに不適格な者 - 一次治療又は二次治療で第3世代TKI(オシメルチニブなど)を投与され、コホートC又はMET-1のいずれの組入れにも不適格な者 Part 2 (1) 転移性疾患に対して、第1、第2又は第3世代EGFR-TKI以外の前治療を受けていないただし、コホートEでは転移性疾患に対するプラチナ製剤を含む化学療法レジメンによる前治療は2サイクルまでとし、かつEGFR-TKIの初回投与前であればよい (2) EGFR エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異を有し、第3世代TKI(オシメルチニブなど)による一次又は二次治療後に疾患進行した者																																																		
主な除外基準	(1) 初回投与前の2週間又は4半減期(いずれか長い方)に、化学療法、標的癌療法、免疫療法、又は治験中の抗癌剤による治療を受けている (2) 未治療の脳転移がある (3) スクリーニング前3年以内に本剤対象疾患を除く悪性腫瘍の既往がある 等																																																		
試験方法	投与方法 単独コホート Part 1:本剤140、350、700、1,050、1,400及び1,750mg Part 2:RP2D[1,050mg/1,400mg(体重別用量: <80kg/≥80kg)]※1 28日間を1サイクルとして、1サイクル目は週1回(1サイクル目の1、8、15及び22日目)、2サイクル目以降は2週に1回(1及び15日目)、点滴静注した。Infusion reactionや随伴症状のリスクを最小限にするため、初回投与が700mg以上の場合は1サイクル目の1日目及び2日目で分割投与した。 ※1:Part 2の初期は体重によらず1,050mgの本剤が投与された。Part 1及びPart 2で得られたデータを総合的に評価した結果、体重80kg以上の患者には体重に基づいて用量を調節したRP2Dを選択した。 ACP併用コホート 本剤の投与スケジュールは化学療法レジメンと同じ21日間サイクルとした。 <table><tr><th>体重</th><th>1サイクル目 1日目、2日目</th><th>1サイクル目 8日目、15日目</th><th>2サイクル目 1日目</th><th>3サイクル目以降 1日目</th></tr><tr><td>80kg未満</td><td>1日目 350mg 2日目 1,050mg</td><td>8日目 1,400mg 15日目 1,400mg</td><td>1日目 1,400mg</td><td>1日目 1,750mg</td></tr><tr><td>80kg以上</td><td>1日目 350mg 2日目 1,400mg</td><td>8日目 1,750mg 15日目 1,750mg</td><td>1日目 1,750mg</td><td>1日目 2,100mg</td></tr></table> <table><tr><th></th><th colspan="4">1サイクル目</th><th>2サイクル目</th><th>3サイクル目以降</th></tr><tr><th></th><th>1日目</th><th>2日目</th><th>8日目</th><th>15日目</th><th>1日目</th><th>1日目</th></tr><tr><td>ペメトレキセドナトリウム</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td>カルボプラチン</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X※2</td></tr><tr><td>本剤</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr></table> ※2:カルボプラチンは4サイクルで中止	体重	1サイクル目 1日目、2日目	1サイクル目 8日目、15日目	2サイクル目 1日目	3サイクル目以降 1日目	80kg未満	1日目 350mg 2日目 1,050mg	8日目 1,400mg 15日目 1,400mg	1日目 1,400mg	1日目 1,750mg	80kg以上	1日目 350mg 2日目 1,400mg	8日目 1,750mg 15日目 1,750mg	1日目 1,750mg	1日目 2,100mg		1サイクル目				2サイクル目	3サイクル目以降		1日目	2日目	8日目	15日目	1日目	1日目	ペメトレキセドナトリウム	X				X	X	カルボプラチン	X				X	X※2	本剤	X	X	X	X	X	X
体重	1サイクル目 1日目、2日目	1サイクル目 8日目、15日目	2サイクル目 1日目	3サイクル目以降 1日目																																															
80kg未満	1日目 350mg 2日目 1,050mg	8日目 1,400mg 15日目 1,400mg	1日目 1,400mg	1日目 1,750mg																																															
80kg以上	1日目 350mg 2日目 1,400mg	8日目 1,750mg 15日目 1,750mg	1日目 1,750mg	1日目 2,100mg																																															
	1サイクル目				2サイクル目	3サイクル目以降																																													
	1日目	2日目	8日目	15日目	1日目	1日目																																													
ペメトレキセドナトリウム	X				X	X																																													
カルボプラチン	X				X	X※2																																													
本剤	X	X	X	X	X	X																																													

V. 治療に関する項目

	Ami+Laz併用コホート Part 1: 本剤700mg/1,050mg (体重別用量: < 80kg/ ≥ 80kg)、RP2D[ラズクルーズ®240mg] Part 2: RP2CD[本剤1,050mg/1,400mg (体重別用量: < 80kg/ ≥ 80kg)、ラズクルーズ®240mg] Ami+Laz併用コホートで検討予定であった暫定的な用量 <table><tr><th>投与量レベル※3</th><th>本剤 (4XQW/Q2W) (体重別用量: < 80kg/ ≥ 80kg)</th><th>ラズクルーズ® (mg/day)</th></tr><tr><td>-1※4</td><td>700/1,050</td><td>160</td></tr><tr><td>1 (開始用量)</td><td>700/1,050</td><td>240</td></tr><tr><td>2</td><td>1,050/1,400</td><td>240</td></tr></table> ※3: 試験期間中、追加用量及び/又は中間用量が追加される可能性がある。安全性、PK又はPDをより理解するために、MTD以下の任意の用量レベルでコホートを追加することができる。 ※4: 投与量レベル-1は用量減量コホート又はMTDより減量が必要な患者への投与量 投与期間 RECIST v1.1に基づく疾患進行、許容できない毒性の発現、試験継続できない病状変化、妊娠、併存疾患が試験継続に支障をきたす、同意撤回、許容されていない全身抗癌剤治療の開始、又は手順の不遵守まで投与を継続した。	投与量レベル※3	本剤 (4XQW/Q2W) (体重別用量: < 80kg/ ≥ 80kg)	ラズクルーズ® (mg/day)	-1※4	700/1,050	160	1 (開始用量)	700/1,050	240	2	1,050/1,400	240
投与量レベル※3	本剤 (4XQW/Q2W) (体重別用量: < 80kg/ ≥ 80kg)	ラズクルーズ® (mg/day)											
-1※4	700/1,050	160											
1 (開始用量)	700/1,050	240											
2	1,050/1,400	240											
評価項目	安全性 (単独コホート及びACP併用コホート): 有害事象、臨床検査 (血液学的検査及び血液生化学検査)、ECG、バイタルサイン及び身体所見、DLT 有効性 (ACP併用コホート: <i>EGFR</i> 遺伝子エクソン20挿入変異を有する未治療の患者集団): ORR、DOR (Ami+Laz併用コホート): ORR、DOR、PFS、OS												
解析方法	ACP併用コホート データは記述統計量を用いて要約した。連続型の変数は、観察数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値及び範囲を用いて、離散型の変数は、観察数及びその割合を用いて、time-to-event型の変数はKaplan-Meier推定値を用いて要約した。有効性評価項目は、RECIST v1.1に基づくORRとし、95%CIも算出した。 Ami+Laz併用コホート RECIST v1.1に基づき完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) が確定した患者の割合と定義した。ORR及びその両側95%信頼区間 (CI) を算出した。 有害事象はMedDRA v23.0を用いてコード化した。有害事象の重症度、並びにDLT及び臨床検査値で示される毒性は、NCI-CTCAE v4.03を用いて評価した。												

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量については、「V.1 効能又は効果」の項、「V.3 (1) 用法及び用量の解説」の項参照

【患者背景】

単独コホート (Part 1及びPart 2, 489例)

年齢中央値 (範囲) は63.0 (32~87) 歳、女性が308例 (63.0%)、アジア人が299例 (61.1%) であった。初回診断時にStage IVの患者は384例 (78.7%)、脳転移は122例 (24.9%) に認められた。転移性の初回診断から本剤投与までの期間の中央値 (範囲) は22.062 (0.69~172.68) カ月、前治療レジメン数の中央値 (範囲) は2.0 (0~14) レジメンであった。

ACP併用コホート (Part 1, 20例)

年齢中央値は62歳、65歳以上の患者の割合は35.0%であった。男性と女性は各10例であった。転移性NSCLCの初回診断から治験薬投与までの期間の中央値 (範囲) は20.2 (0.72~70.80) カ月、前治療レジメン数の中央値 (範囲) は1 (0~7) レジメンであった。

Ami+Laz併用コホート (Part 1, 20例)

年齢中央値 (範囲) は62.5 (39~73) 歳、65歳以上の割合は30.0% (6例)、性別では女性が55.0% (11例) であり、全員アジア人であった。体重の中央値 (範囲) は61.65 (50.7~90.8) kgで、80kg未満の割合は90.0% (18例) であった。ECOG PS別では、0が35.0% (7例)、1が65.0% (13例) で、喫煙歴なしの割合は55.0% (11例) であった。*EGFR* 遺伝子変異型の割合は、エクソン19欠失変異が55.0% (11例)、エクソン21 L858R変異が45.0% (9例) であった。初回診断時のNSCLCの組織型は全員が腺癌で、ステージ診断はほとんど (85.0%、17例) でIVであった。転移部位 (重複集計) 別の割合は、リンパ節が85.0% (17例)、骨が45.0% (9例)、脳が40.0%

V. 治療に関する項目

(8例)で、転移性NSCLCの診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値(範囲)は1.528(0.95～2.50)カ月であった。

【安全性の結果】

単独コホート

本剤の単独コホートにおける有害事象の概要は以下のとおりであった。

本剤の単独コホートにおける有害事象の概要

	RP2D 集団		単独投与集団
	全体集団	日本人集団	
例数	380	23	489
有害事象	378 (99.5%)	23 (100.0%)	487 (99.6%)
Grade 3 以上の有害事象	155 (40.8%)	7 (30.4%)	199 (40.7%)
死亡に至った有害事象※	20 (5.3%)	0	23 (4.7%)
重篤な有害事象	111 (29.2%)	1 (4.3%)	141 (28.8%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	26 (6.8%)	2 (8.7%)	39 (8.0%)

※:死亡に至った有害事象は致死転帰に基づく。

RP2D集団

全体集団(380例)

主な有害事象: Infusion reaction (67.4%、256例)、爪囲炎 (43.2%、164例)、発疹 (35.8%、136例) であった。

Grade 3 以上の有害事象: 最も多く認められたGrade 3以上の有害事象は、肺炎 (4.2%、16例)、次いで、呼吸困難 (3.9%、15例)、肺塞栓症 (3.7%、14例) であった。

死亡に至った有害事象: 肺炎 (5例)、呼吸不全 (4例)、呼吸困難 (2例)、アデノウイルス感染、異型肺炎、肺敗血症、敗血症、急性呼吸不全、誤嚥、慢性呼吸不全、誤嚥性肺炎、心肺機能窮迫及び突然死 (各1例) であり、いずれも本剤と関連性はなかった。

重篤な有害事象: 最も多く認められた重篤な有害事象は、肺炎 (5.0%、19例)、次いで、呼吸困難 (3.2%、12例)、肺塞栓症 (2.4%、9例) であった。

投与中止に至った有害事象: 最も多く認められた投与中止に至った有害事象は、肺炎 (1.6%、6例)、次いで、infusion reaction (1.1%、4例)、爪囲炎、敗血症、呼吸困難、胸水及び肺臓炎 (各0.5%、2例) であった。

日本人集団(23例)

主な有害事象: 爪囲炎 (73.9%、17例)、ざ瘡様皮膚炎 (69.6%、16例)、infusion reaction (52.2%、12例) であった。

Grade 3 以上の有害事象: 最も多く認められたGrade 3以上の有害事象は、下痢、低アルブミン血症、低カリウム血症及び爪囲炎 (各8.7%、2例) であった。

死亡に至った有害事象: 死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象: 無気肺 (4.3%、1例) が認められた。

投与中止に至った有害事象: 低アルブミン血症及びざ瘡様皮膚炎 (各4.3%、1例) が認められた。

V. 治療に関する項目

ACP併用コホート

ACP併用コホートにおける有害事象の概要は以下のとおりであった。

本剤の ACP 併用コホートにおける有害事象の概要

	ACP 併用コホート	
	全体集団	日本人集団
例数	20	4
有害事象	20 (100.0%)	4/4
Grade 3 以上の有害事象	15 (75.0%)	3/4
死亡に至った有害事象*	1 (5.0%)	0
重篤な有害事象	10 (50.0%)	1/4
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	9 (45.0%)	1/4

※:死亡に至った有害事象は致死性的転帰に基づく。

全体集団 (20例)

主な有害事象 (発現割合20%以上):悪心 (80.0%、16例)、infusion reaction (65.0%、13例)、ざ瘡様皮膚炎 (60.0%、12例)、疲労 (55.0%、11例)、末梢性浮腫及び便秘 (各50.0%、10例)、血小板減少症及び好中球減少症 (各45.0%、9例)、爪囲炎及び下痢 (各35.0%、7例)、口内炎、発疹、及び食欲減退 (各30.0%、6例)、貧血、呼吸困難、低アルブミン血症、低カリウム血症、四肢痛、及び頭痛 (各25.0%、5例)、並びに皮膚乾燥及び蜂巣炎 (各20.0%、4例)であった。

Grade 3以上の有害事象 (発現割合5%以上):最も多く認められたGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症 (35.0%、7例)、次いで、貧血及び血小板減少症 (各15.0%、3例)であった。

死亡に至った有害事象:肺炎1例が認められた。治験薬との関連性は認められなかった。

重篤な有害事象:最も多く認められた重篤な有害事象は、肺炎 (10.0%、2例)であった。

投与中止に至った有害事象:最も多く認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎及び貧血 (各10.0%、2例)であった。

日本人集団 (4例)

主な有害事象:便秘、悪心、口内炎、爪囲炎、ざ瘡様皮膚炎、白血球減少症及び好中球減少症 (各3例)であった。

Grade 3以上の有害事象:好中球減少症 (2例)、悪心、白血球減少症、血小板減少症及び低アルブミン血症 (各1例)であった。

死亡に至った有害事象:死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象:悪心が1例に認められた。

投与中止に至った有害事象:いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象としてγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びALT増加が1例に認められた。

Ami+Laz併用コホート

RP2CD集団 97例の全例に有害事象が認められた。

治験薬と関連性のあるGrade 3以上の有害事象:発現割合は30.9%であり、これらの有害事象に明らかな傾向は認められなかった。

V. 治療に関する項目

【有効性の結果】

ACP併用コホート(5例)

有効性評価対象は、Part 1でACP併用投与を受けた*EGFR* 遺伝子エクソン20挿入変異を有する未治療の患者集団とした。

- ・ **ORR**: 全体集団; 測定可能病変を有する5例で、RECIST v1.1に基づく治験担当医師判定による確定ORRは3例であり、最良総合効果はPRが3例、SDが2例であった。
日本人集団; 測定可能病変を有する日本人2例のRECIST v1.1に基づく治験担当医師判定による最良総合効果はPR(確定後)が1例、SDが1例であった。
- ・ **DOR**: 全体集団; 測定可能病変を有する5例のうち、治験担当医師判定によるCR又はPRが確定した奏効例は3例であった。この3例のDOR中央値は18.14(95%CI:6.64-NE)カ月であった。5例の観察期間の中央値(範囲)は23.556(5.85~28.09)カ月であった。
日本人集団; 測定可能病変を有する日本人2例のうち、治験担当医師判定による奏効例はPRが確定した1例で、DORは6.64カ月であった。

Ami+Laz併用コホート(20例)

Part 1 で、2019年10月1日以降に化学療法歴のない*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者20例(有効性解析対象)にRP2CDが投与された。

- ・ **ORR**: RECIST v1.1に基づく治験担当医師判定によるORRは100.0% (20例)であり、最良総合効果は全患者がPRであった。
- ・ **DOR**: 治験担当医師判定によるDORの中央値は、未到達(95%CI:20.30カ月-NE)であった。
- ・ **PFS**: 治験担当医師判定によるPFSの中央値は、未到達(95%CI:21.91カ月-NE)であった。
18カ月及び24カ月無増悪生存率は80%及び65%であった。
カットオフ時点までに治験担当医師判定による疾患進行又は死亡が認められた患者の割合は、45.0% (9例)であった。
- ・ **OS**: 中央値は未到達(95%CI:NE-NE)であった。18カ月及び24カ月生存率は90%及び85%であった。

V. 治療に関する項目

b) 国際共同第 I b 相試験 (NSC1001試験) (日本人を含む海外データ)²¹⁾

本剤及びラズクルーズ®を併用時のラズクルーズ®の忍容性、及び、*EGFR* 遺伝子エクソン20挿入変異を有する未治療のNSCLC患者にRP2CDで本剤及びラズクルーズ®を併用したときの安全性、忍容性及び抗腫瘍活性について述べる。

※現在も継続中の試験である

目的	日本人 I b 相: 進行性NSCLC患者に本剤及びラズクルーズ®を併用投与したときのラズクルーズ®の忍容性を確認し、第 II 相試験併用投与推奨容量(RP2CD)を決定する。 <u>国際共同拡大パート</u> Ami+Laz併用拡大コホートA: <i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象に、RP2CDでのラズクルーズ®と本剤を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価するとともに抗腫瘍活性を検討する。
試験デザイン	第 I b 相、非盲検、国際共同試験 (9カ国、50施設)
対象	日本人パート(Ami+Laz併用投与コホート): 進行性NSCLC患者 6例* 国際共同拡大パート(Ami+Laz併用拡大コホートA): <i>EGFR</i> 遺伝子変異を有する進行又は転移性NSCLC患者 162例* *いずれかの治験薬(本剤及びラズクルーズ®)の投与を1回以上受けた患者
主な登録基準	<u>Ami+Laz併用投与コホート</u> (共通) (1) 年齢18歳以上(日本人では20歳以上) (2) 十分な臓器及び骨髓機能を有する (3) ECOG PSが0又は1 (日本人パート) (1) 組織学的又は細胞学的に確認された <i>EGFR</i> 遺伝子変異を有する転移性又は切除不能のNSCLC患者 (2) 標準治療による初回治療後に疾患の進行が確認され、かつ利用可能な標的療法の選択肢を有さない ※現時点で利用可能な他の全ての治療選択肢を拒否した患者は組入れが可能である。 (国際共同拡大パート) (1) 治験開始～2020年12月20日 組織学的又は細胞学的に <i>EGFR</i> 遺伝子変異(<i>EGFR</i> エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)が確認され、転移性NSCLCに対するオシメルチニブ及びプラチナ製剤併用療法による治療後に進行が認められた、転移性又は切除不能のNSCLC患者 (2) 基準変更後: 2020年12月21日以降 一次治療又は二次治療としてオシメルチニブ投与後、本治験登録前最後の治療ラインとしてプラチナ製剤併用療法レジメンによる治療後に進行が認められた <i>EGFR</i> 遺伝子変異(<i>EGFR</i> エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)を有する進行又は転移性のNSCLC患者 ※オシメルチニブより前の投与であれば、第一又は第二世代 <i>EGFR</i> -TKIの使用歴は許容する。
試験方法	<u>投与方法</u> <u>Ami+Laz併用投与コホート</u> (日本人パート) 28日間を1サイクルとした ・ラズクルーズ® 240mgを1日1回経口投与 ・本剤1,050mg 最初の28日間には7日ごと(初回投与は1サイクル目の1日目及び2日目に分割投与)、以降は2週ごとに点滴静注した。 本コホートはスクリーニング期及び投与期から構成され、DLT評価期間は初回サイクルの終了時までとした。 (国際共同拡大パート) 28日間を1サイクルとした ・ラズクルーズ® 240mgを1日1回経口投与 ・本剤1,050mg(体重80kg未満)又は1400mg(体重80kg以上) 1サイクル目は7日ごと(初回投与は1サイクル目の1日目及び2日目に分割投与)、以降のサイクルでは2週ごとに点滴静注した。 日本人患者の参加はSETによる日本人患者でのRP2CDの安全性及び忍容性の確認後に開始することとした。本コホートAは、スクリーニング期、投与期、及び投与後の追跡調査期間から構成された。
評価項目	<u>安全性</u> 有害事象、臨床検査、ECOG PS、眼科検査、胸部X線、心エコー図又はマルチゲートスキャン検査、心電図、バイタルサイン及び身体所見、PK、免疫原性 <u>有効性</u> (Ami+Laz併用投与コホート: 国際共同拡大パート) ORR等

V. 治療に関する項目

解析方法	<u>Ami+Laz併用投与コホート</u> (国際共同拡大パート) ORRはRECIST v 1.1に基づく治験担当医師の評価により、有効性解析対象集団のうち、CR又はPRを達成した患者の割合と定義した。最後の患者の治験薬初回投与から約12週間後又は治験終了時のいずれか早い時点で解析した。 PK データは記述統計量を要約した。PKパラメータを算出し、記述統計量をコホートごとに算出した。 有害事象 MedDRA v25.0を用いてコード化した。有害事象の重症度は、治験実施計画書改訂4まではNCI CTCAE v 4.03を、治験実施計画書改訂5以降はNCI CTCAE v5.0を用いて評価した。
------	--

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量については、「V.1 効能又は効果」の項、「V.3 (1) 用法及び用量の解説」の項参照

【患者背景】

Ami+Laz併用投与コホート

日本人パート(6例)

本剤1,050mg+ラズクルーズ®240mgを 3例、本剤1,400mg+ラズクルーズ®240mgを 3例に投与した。
年齢の中央値(範囲)は66(35～83)歳で、65歳以上は3例(50.0%)であった。性別は男女ともに各3例(50.0%)であった。初回診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値(範囲)は55.2(28～90)カ月であり、前治療レジメン数の中央値(範囲)は3(2～4)レジメンであった。

国際共同拡大パート(162例)

年齢の中央値(範囲)は61.5(31～83)歳であり、65歳以上は65例(40.1%)であった。男性は57例(35.2%)、女性は105例(64.8%)であった。転移性NSCLCの診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値(範囲)は35.2(3～163)カ月であった。転移性NSCLCに対する前治療レジメン数の中央値(範囲)は、3(1～14)レジメンであった。ベースライン時にEGFRの一次変異であるエクソン19欠失変異が112例(69.1%)、エクソン21 L858R変異が50例(30.9%)に認められ、エクソン20 T790M耐性変異は46例(28.4%)に認められた。

【安全性の結果】

Ami+Laz併用コホートにおける有害事象の概要は以下のとおりであった。

Ami+Laz 併用コホートにおける有害事象の概要

	Ami+Laz 併用コホート	
	日本人パート	国際共同拡大パート
例数	6	162
有害事象	6(100.0%)	162(100.0%)
Grade 3以上の有害事象	5(83.3%)	120(74.1%)
死亡に至った有害事象※	0(0.0%)	27(16.7%)
重篤な有害事象	4(66.7%)	88(54.3%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	4(66.7%)	37(22.8%)

※:死亡に至った有害事象は致死転帰に基づく。

V. 治療に関する項目

Ami+Laz併用投与コホート

日本人パート(6例)

主な有害事象: ざ瘡様皮膚炎、低アルブミン血症、infusion reaction (83.3%、各5例)、口内炎 (66.7%、4例) であった。

Grade 3以上の有害事象:

重篤な有害事象: ざ瘡様皮膚炎/てんかん発作、末梢塞栓症、憩室炎/胸水、脳梗塞 (各1例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象: 胸水貯留、肺炎、口内炎、末梢塞栓症 (各1例) であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

国際共同拡大パート(162例)

主な有害事象: Infusion reaction (110例、67.9%) であり、次いで、爪囲炎 (84例、51.9%)、低アルブミン血症 (76例、46.9%)、発疹 (73例、45.1%)、口内炎 (64例、39.5%)、ざ瘡様皮膚炎 (56例、34.6%) であった。

Grade 3以上の有害事象: 最も多く認められた治験薬と関連性があるGrade 3以上の有害事象は、infusion reaction (15例、9.3%)、低アルブミン血症 (10例、6.2%)、ざ瘡様皮膚炎及び爪囲炎 (各8例、4.9%) であった。

死亡に至った有害事象: 2例以上に認められた死亡に至った有害事象は、呼吸困難 (8例、4.9%)、肺炎及び全身健康状態悪化 (各3例、1.9%) 並びに癌疼痛 (2例、1.2%) であった。いずれの死亡に至った有害事象も治験薬との関連性はないと判断された。死亡に至った有害事象は、主に感染症関連又は呼吸障害によるものであった。

重篤な有害事象: 3例以上に認められた治験薬と関連性がある重篤な有害事象は、肺臓炎及びinfusion reaction (各6例、3.7%) 並びに食欲減退 (3例、1.9%) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象: 最も多く認められた有害事象は、infusion reaction (7例、4.3%) であった。

【有効性の結果】

国際共同拡大パート(162例)

有効性評価対象は、国際共同拡大パートでAmi+Laz併用投与を受けたEGFR 遺伝子変異を有する進行又は転移性NSCLC患者集団とした。データカットオフ時点で、162例のうち20例 (12.3%) が治験薬の投与を継続しており、このうち本剤とラズクルーズ®の併用投与を継続していた患者は17例、ラズクルーズ®のみ投与を継続していた患者は3例であった。

- ・ ORR: RECIST v1.1に基づく治験担当医師判定による最良総合効果はCRが1例、PRが45例、SDが79例であった。医師判定による確定ORR (95%CI) は28.4% (21.6%、36.0%) であった。また、BICR判定によるORR (95%CI) は34.6% (27.3%、42.4%) であった。

尚、本試験は現在も継続中である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

a) 国際共同第Ⅲ相試験[NSC3003試験: データカットオフ日: 2023年8月11日 (主要評価項目の最終解析)、2024年12月4日 (OS最終解析)] (日本人を含む海外データ)^{22,23,27)}

目的	化学療法歴のないEGFR 遺伝子変異(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する本剤及びラズクルーズ®併用投与の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	無作為化、非盲検(Ami+Laz群)、盲検(対照群: Osi群、Laz群)、国際共同(27カ国/地域)、多施設共同(219施設)、第Ⅲ相試験
対象	EGFR 遺伝子変異陽性NSCLC患者1,074例(日本人78例を含む) ・最大の解析対象集団(FAS): 1,074例(日本人78例)[Ami+Laz群: 429例(29例)、Osi群: 429例(32例)、Laz群: 216例(17例)] ・安全性解析対象集団: 1,062例(日本人77例)[Ami+Laz群: 421例(29例)、Osi群: 428例(32例)、Laz群: 213例(16例)]
診断及び主な組み入れ基準	(1) 18歳以上 (2) 組織検査又は細胞検査で確定された、未治療で外科的切除又は化学放射線療法などの根治的治療の適応とならない新たに診断された切除不能な進行・再発のNSCLC患者 (3) 治験実施医療機関の標準治療に従って、CLIA認証臨床検査室(米国内の治験実施医療機関)又は認定された国・地域の臨床検査室(米国外の治験実施医療機関)において、FDAが承認した又は他のバリデーション済みの検査により検出された、EGFR エクソン19欠失変異又はEGFR エクソン21 L858R変異が認められる腫瘍を有する (4) 放射線照射歴がなく、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST v1.1)に基づく測定可能病変を1つ以上有する (5) 十分な臓器機能及び骨髄機能を有する (6) ECOG PSが0又は1
主な除外基準	(1) 局所進行Stage III又は転移性Stage IVの疾患に対する全身治療歴を有する(Stage I又はIIの病変に対するアジュバント療法又はネオアジュバント療法は、局所進行性又は転移性の病変が発生する12カ月以上前の投与であれば認められる) (2) 症候性脳転移を有する (3) EGFR-TKIの治療歴を有する
試験方法	本試験は、スクリーニング期、投与期及び追跡調査期から構成された。 スクリーニング後、適格な患者1,074例を2:2:1 (Ami+Laz群、Osi群、Laz群)の比で無作為に割り付けた[層別因子: EGFR 遺伝子変異(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)、人種(アジア人又は非アジア人)及び脳転移の既往(あり又はなし)]。 投与期は1サイクルの1日目に開始し、治験薬投与中止約30日後に行われる投与終了時来院まで28日サイクルで継続した。 追跡調査期 割り付けられた治験薬の投与を何らかの理由で中止した患者は、追跡調査期で生存状況及び症状の進行を調査した。 データカットオフ日: 2023年8月11日 (主要評価項目の最終解析)、2024年12月4日 (OS最終解析) 重要な適格基準 ・切除不能な進行・再発のNSCLC ・未治療 ・EGFR遺伝子変異(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異) 陽性 層別化 ・EGFR遺伝子変異(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異) ・人種(アジア人又は非アジア人) ・脳転移の既往(あり又はなし) 無作為化 (1,074例、 2:2:1) 本剤+ ラズクルーズ®群 (429例) オシメルチニブ群 (429例) ラズクルーズ®群 (216例) ※ラズクルーズ®単独投与は承認外の用法及び用量である。ラズクルーズ®の承認された用法及び用量は「アミバンタマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはラゼルチニブとして240mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

V. 治療に関する項目

	投与方法 本試験の治験薬は、本剤、ラズクルーズ®(プラセボ含む)及びオシメルチニブ(プラセボ含む)とした。投与群別に以下の治験薬を投与した。1サイクルを28日間とした。 Ami+Laz群(非盲検併用療法) ・ 本 剤:1,050mg(体重80kg未満)又は1,400mg(体重80kg以上)を、2サイクル1日目までは週1回(初回投与は1サイクル1日目及び2日目で分割投与)、2サイクル目以降は2週に1回(各サイクルの1日目、15日目)点滴静注投与する。ただし、初回投与は1日目に350mg(体重を問わない)、2日目に700mg(体重80kg未満)又は1,050mg(体重80kg以上)を分割投与する。 ・ ラズクルーズ®:240mgを1日1回経口投与 Osi群(二重盲検オシメルチニブ単独投与) ・ オシメルチニブ:80mgを1日1回経口投与 ・ ラズクルーズ®に対応するプラセボ:1日1回経口投与 Laz群(二重盲検ラズクルーズ®単独投与) ・ ラズクルーズ®:240mgを1日1回経口投与 ・ オシメルチニブに対応するプラセボ:1日1回経口投与 投与スケジュール 本剤/ラズクルーズ®の併用投与(体重80kg未満の場合)  ※1 体重80kg以上の場合:1サイクル(2日目)は1,050mg、1サイクルの8日目以降は1,400mg ※2 ()内の数字は本剤の投与量及び投与速度から算出した、infusion reaction等による中断がなかった場合のおおよその投与時間を示す。 治験薬の投与は、放射線画像により確認されたRECIST v1.1に基づくBICR判定による疾患進行、安全性・忍容性による理由で治験薬投与中止が最良と判断される、妊娠、同意撤回、治験実施計画書で許容されていない抗癌剤治療の開始、又は治験薬投与の不遵守のいずれかに該当するまで継続することとした。
主要評価項目	BICR判定によるPFS(検証的解析項目)
重要な副次評価項目	OS
副次評価項目	ORR、DOR、PFS2、TTSP、頭蓋内PFS 等
安全性評価項目	有害事象、臨床検査値等
解析方法	有効性解析対象集団: FAS(無作為化された全患者、実際に投与された治験薬にかかわらず、無作為化され割り付けられた投与群に従って分類)とした。 統計学的仮説: 統計学的仮説は、EGFR 遺伝子変異陽性NSCLC患者において、本剤及びラズクルーズ®併用療法が、オシメルチニブと比較して疾患進行又は死亡のいずれかのリスクを低下させることであった。PFSの比較はログランク検定(両側有意水準0.05)を用い、本剤及びラズクルーズ®併用投与により、オシメルチニブと比較して疾患進行又は死亡のいずれかのリスクが27%低下するという仮定[PFS(中央値)19カ月から26カ月に延長]に相当するHR 0.73を約90%の検出力で検出するために必要なPFSイベント数を450例と算出した。その時点で、Ami+Laz群とOsi群で約270件のOSイベントが予想され、OSの中間解析が実施される予定であった。OSの最終解析は、最初の参加者が登録されてから約60カ月後に実施される予定であり、その時点でAmi+Laz群とOsi群で約390件の死亡が予測された。 年間脱落率を5%と想定し、本試験で必要な総患者数を約1,000例と設定し、2:2:1(Ami+Laz群、Osi群、Laz群)に割り付けた。主要評価項目及び重要な副次評価項目(OS)の仮説検定における全体の第一種の過誤率を5%に制御するため、階層的な固定順序法を用いた。主要評価項目であるPFSの検定結果で統計学的有意差が認められた場合は、重要な副次評価項目であるOSについて、全体の両側有意水準を0.05として検定することとした。OSの多重性の調整はLan-DeMetsアルファ消費法に基づくO'Brien-Fleming境界を用い、中間解析は両側有意水準0.0050とし、OSの最終解析は両側有意水準0.0484で評価した。本試験における階層的な固定順序法では、OS以下の検定項目は設定されていなかった。

V. 治療に関する項目

	各評価項目の解析手法： ・ BICR判定によるPFS：<i>EGFR</i> 遺伝子の変異型(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)、人種(アジア人又は非アジア人)及び脳転移の既往(あり又はなし)を層別因子とした層別ログランク検定を用いて、Ami+Laz群の治療効果をOsi群と比較した。また、ログランク検定と同じ層別因子を用いた層別Coxモデルにより、PFSに関するHRを95%CIとともに算出した。Ami+Laz群とLaz群の治療効果の比較も、同様の解析手法を用いた。投与群別にKaplan-Meierプロットを示し、Kaplan-Meier法で推定した中央値及び95%CI、並びに6か月ごとの無増悪生存率を要約した。 ・ OS:PFSの主解析と同時期に中間解析を実施し、Ami+Laz群とOsi群の合計で約390件のOSイベントが観察された時点で最終解析を実施した。また、主要評価項目と同様の解析方法とした。 ・ ORR：<i>EGFR</i> 遺伝子の変異型(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)、人種(アジア人又は非アジア人)及び脳転移の既往(あり又はなし)を層別因子とした層別ロジスティック回帰モデルを用いて、オッズ比とその95%CIを示した。標的病変の径和のベースラインからの最大変化率はwaterfall plotを用いて示した。頭蓋内ORRは、ORRの解析方法の層別因子から脳転移の既往(あり又はなし)を除いた同様の方法で解析した。 ・ DOR:奏効例についてKaplan-Meier法で推定し中央値及び95%CIを示した。頭蓋内DORも同様の方法で解析した。 ・ PFS2:主要評価項目と同様の解析方法とした。 ・ TTSP:主要評価項目と同様の解析方法とした。 ・ 頭蓋内PFS:PFSの解析方法の層別因子から脳転移の既往(あり又はなし)を除いた同様の方法で解析した。 ・ サブグループ解析:サブグループ解析として、日本人集団の有効性(主要評価項目、重要な副次評価項目及び副次評価項目)とPFSの部分集団別(年齢、性別、人種、体重、<i>EGFR</i> 遺伝子の変異型、ECOG PS、喫煙歴の有無、脳転移の既往の有無)の解析を事前に計画した。なお、日本人集団では、非層別解析を実施した。 安全性評価項目(有害事象、臨床検査値等)： 無作為化され、いずれかの治験薬を少なくとも1回投与された患者を安全性の解析対象とした。
--	---

注)ラズクルーズ®単独投与は承認外の用法及び用量である。本資料では、承認の範囲内の症例群のみに絞って結果を紹介している。

※本邦で承認されたラズクルーズ®の用法及び用量は「アミバンタマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはラゼリチニブとして240mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

V. 治療に関する項目

【患者背景】

■人口統計学的特性 (FAS)

	全体集団		日本人集団: サブグループ解析	
	Ami+Laz 群 (n=429)	Osi 群 (n=429)	Ami+Laz 群 (n=29)	Osi 群 (n=32)
年齢、歳				
平均値 (SD)	62.7 (10.63)	61.9 (11.52)	66.9 (10.98)	67.5 (10.68)
中央値 (範囲)	64.0 (25-88)	63.0 (28-88)	71.0 (36-83)	70.0 (33-88)
18-64	235 (54.8%)	237 (55.2%)	10 (34.5%)	9 (28.1%)
65-74	143 (33.3%)	139 (32.4%)	13 (44.8%)	17 (53.1%)
≥75	51 (11.9%)	53 (12.4%)	6 (20.7%)	6 (18.8%)
性別				
女性	275 (64.1%)	251 (58.5%)	12 (41.4%)	14 (43.8%)
男性	154 (35.9%)	178 (41.5%)	17 (58.6%)	18 (56.3%)
人種 ^{※1}				
アジア人	250 (58.3%)	251 (58.5%)	29 (100.0%)	32 (100.0%)
白人	164 (38.2%)	165 (38.5%)	—	—
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	7 (1.6%)	7 (1.6%)	—	—
黒人又はアフリカンアメリカン	4 (0.9%)	3 (0.7%)	—	—
ハワイ先住民又は他の太平洋諸島民	1 (0.2%)	1 (0.2%)	—	—
Multiple	1 (0.2%)	1 (0.2%)	—	—
不明	2 (0.5%)	1 (0.2%)	—	—
体重、kg				
平均値 (SD)	64.4 (13.43)	63.8 (13.44)	60.2 (9.80)	58.1 (11.22)
中央値 (範囲)	62.5 (32-118)	62.4 (35-109)	60.6 (40-82)	57.7 (42-97)
<80 kg	376 (87.6%)	368 (85.8%)	28 (96.6%)	31 (96.9%)
≥80 kg	53 (12.4%)	61 (14.2%)	1 (3.4%)	1 (3.1%)
身長、cm				
平均値 (SD)	161.3 (8.73)	162.1 (8.98)	161.1 (8.92)	161.5 (9.32)
中央値 (範囲)	160.0 (140-189)	162.0 (141-192)	163.2 (140-179)	163.3 (141-178)
BMI、kg/m ²				
平均値 (SD)	24.65 (4.265)	24.15 (4.047)	23.14 (2.953)	22.17 (2.815)
中央値 (範囲)	24.09 (14.2-39.6)	23.66 (15.6-42.9)	23.29 (18.0-29.7)	21.66 (17.4-31.0)
ベースライン時の ECOG スコア				
0	141 (32.9%)	149 (34.7%)	20 (69.0%)	15 (46.9%)
1	288 (67.1%)	280 (65.3%)	9 (31.0%)	17 (53.1%)
喫煙歴				
あり	130 (30.3%)	134 (31.2%)	16 (55.2%)	16 (50.0%)
現喫煙者	13 (3.0%)	13 (3.0%)	1 (3.4%)	1 (3.1%)
過去喫煙者	117 (27.3%)	121 (28.2%)	15 (51.7%)	15 (46.9%)
なし	299 (69.7%)	295 (68.8%)	13 (44.8%)	16 (50.0%)

※1: eCRF に記録された治験責任医師の報告データに基づく。

注: 各パラメータの n は欠測のない値を示す。

V. 治療に関する項目

■ベースライン時の疾患特性 (FAS)

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	Ami+Laz 群 (n=429)	Osi 群 (n=429)	Ami+Laz 群 (n=29)	Osi 群 (n=32)
脳転移の既往 ^{※1}				
あり	178 (41.5%)	172 (40.1%)	13 (44.8%)	13 (40.6%)
なし	251 (58.5%)	257 (59.9%)	16 (55.2%)	19 (59.4%)
変異型 ^{※1}				
エクソン 19 欠失変異	258 (60.1%)	257 (59.9%)	15 (51.7%)	17 (53.1%)
エクソン 21 L858R 変異	172 (40.1%)	172 (40.1%)	14 (48.3%)	15 (46.9%)
初回診断時の NSCLC 組織型				
腺癌	417 (97.2%)	415 (96.7%)	28 (96.6%)	32 (100.0%)
大細胞癌	3 (0.7%)	0	0	0
扁平上皮癌	6 (1.4%)	5 (1.2%)	0	0
その他	2 (0.5%)	9 (2.1%)	1 (3.4%)	0
報告なし	1 (0.2%)	0	—	—
初回診断時の組織学的悪性度				
低分化型	61 (14.2%)	61 (14.2%)	2 (6.9%)	3 (9.4%)
中分化型	90 (21.0%)	108 (25.2%)	6 (20.7%)	9 (28.1%)
高分化型	46 (10.7%)	50 (11.7%)	0	2 (6.3%)
その他	14 (3.3%)	11 (2.6%)	1 (3.4%)	0
報告なし	218 (50.8%)	199 (46.4%)	20 (69.0%)	18 (56.3%)
初回診断時のステージ				
IA	10 (2.3%)	9 (2.1%)	0	0
IB	12 (2.8%)	8 (1.9%)	0	1 (3.1%)
IIA	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	1 (3.1%)
IIB	5 (1.2%)	3 (0.7%)	0	0
IIIA	3 (0.7%)	6 (1.4%)	0	0
IIIB	14 (3.3%)	10 (2.3%)	0	0
IIIC	4 (0.9%)	5 (1.2%)	0	1 (3.1%)
IVA	146 (34.0%)	150 (35.0%)	16 (55.2%)	14 (43.8%)
IVB	233 (54.3%)	236 (55.0%)	13 (44.8%)	15 (46.9%)
スクリーニング時の転移部位 ^{※2}				
	(n=421)	(n=424)	(n=29)	(n=31)
骨	206 (48.9%)	180 (42.5%)	13 (44.8%)	14 (45.2%)
肝臓	64 (15.2%)	72 (17.0%)	3 (10.3%)	4 (12.9%)
脳	178 (42.3%)	172 (40.6%)	13 (44.8%)	13 (41.9%)
リンパ節	282 (67.0%)	289 (68.2%)	17 (58.6%)	20 (64.5%)
副腎	41 (9.7%)	45 (10.6%)	1 (3.4%)	2 (6.5%)
肺	257 (61.0%)	280 (66.0%)	13 (44.8%)	16 (51.6%)
その他	14 (3.3%)	16 (3.8%)	5 (17.2%)	3 (9.7%)
スクリーニング時の組織学的悪性度				
低分化型	59 (13.8%)	66 (15.4%)	2 (6.9%)	3 (9.4%)
中分化型	86 (20.0%)	111 (25.9%)	6 (20.7%)	9 (28.1%)
高分化型	46 (10.7%)	49 (11.4%)	0	2 (6.3%)
その他	18 (4.2%)	11 (2.6%)	1 (3.4%)	0
報告なし	220 (51.3%)	192 (44.8%)	20 (69.0%)	18 (56.3%)
スクリーニング時のステージ				
IIIA	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0	0
IIIB	11 (2.6%)	5 (1.2%)	0	0
IIIC	3 (0.7%)	3 (0.7%)	0	1 (3.1%)
IVA	131 (30.5%)	119 (27.7%)	14 (48.3%)	13 (40.6%)
IVB	283 (66.0%)	299 (69.7%)	15 (51.7%)	18 (56.3%)
初回肺癌診断からの期間、カ月 ^{※3}				
平均値 (SD)	4.785 (14.8980)	4.614 (15.2386)	1.542 (0.4827)	8.131 (26.7823)
中央値 (範囲)	1.511 (0.16–207.87)	1.413 (0.26–162.79)	1.544 (0.53–2.73)	1.577 (0.82–135.20)
転移性診断からの期間、カ月 ^{※3}				
	(n=421)	(n=424)	(n=29)	(n=31)
平均値 (SD)	1.669 (1.8189)	1.491 (1.1084)	1.442 (0.4536)	1.438 (0.6269)
中央値 (範囲)	1.314 (0.16–24.08)	1.248 (0.13–11.66)	1.446 (0.43–2.73)	1.380 (0.36–3.38)

※1: eCRF に記録された治験責任医師の報告データに基づく。

※2: 患者は複数のカテゴリーにカウントされることがある。

※3: 無作為化日に基づく。

V. 治療に関する項目

■前治療(全体集団、FAS)

	全体集団	
	Ami+Laz 群 (n=429)	Osi 群 (n=429)
肺癌に対する前治療歴のある患者の総数	112 (26.1%)	104 (24.2%)
全身療法歴	8 (1.9%)	10 (2.3%)
放射線治療	73 (17.0%)	65 (15.2%)
癌関連手術	53 (12.4%)	49 (11.4%)
過去に行った全身療法の回数		
0	421 (98.1%)	419 (97.7%)
1	8 (1.9%)	10 (2.3%)

【有効性の結果】

■BICR判定によるPFS[主要評価項目:全体集団、検証的解析結果][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

全体集団におけるPFSの中央値は、Ami+Laz群23.72(95%CI:19.12-27.66)カ月、Osi群16.59(95%CI:14.78-18.46)カ月であった。主要評価項目のPFSにおいてAmi+Laz群は、Osi群と比較して優越性が検証された[層別HR^{*1,2}:0.70(95%CI:0.58-0.85)、層別ログランク検定^{*1}、p=0.0002、検証的解析結果]。疾患進行又は死亡のリスクは、Osi群と比較してAmi+Laz群で30%低下した。

カットオフ時点までにBICR判定による疾患進行又は死亡が認められた患者の割合は、Ami+Laz群44.8%(192例)、Osi群58.7%(252例)であった。18カ月及び24カ月無増悪生存率はそれぞれAmi+Laz群60%及び48%、Osi群48%及び34%であった。

日本人集団におけるPFSの中央値は、Ami+Laz群で未到達(95%CI:20.99-NE)、Osi群18.50(95%CI:15.77-NE)カ月であった[非層別HR:0.55(95%CI:0.24-1.25)]。

カットオフ時点までにBICR判定による疾患進行又は死亡が認められた日本人集団の割合は、Ami+Laz群31.0%(9例)、Osi群50.0%(16例)であった。BICR判定による日本人集団の18カ月及び24カ月無増悪生存率はそれぞれAmi+Laz群76%及び64%、Osi群57%及び40%であった。

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	Ami+Laz 群 (n=429)	Osi 群 (n=429)	Ami+Laz 群 (n=29)	Osi 群 (n=32)
イベント数	192 (44.8%)	252 (58.7%)	9 (31.0%)	16 (50.0%)
打ち切り数	237 (55.2%)	177 (41.3%)	20 (69.0%)	16 (50.0%)
イベントまでの期間 (カ月)				
25 パーセンタイル (95%CI)	11.07 (9.36-12.91)	9.23 (7.49-10.94)	18.20 (3.52-NE)	11.06 (5.62-16.59)
中央値 (95%CI)	23.72 (19.12-27.66)	16.59 (14.78-18.46)	未到達 (20.99-NE)	18.50 (15.77-NE)
75 パーセンタイル (95%CI)	NE (NE-NE)	NE (27.50-NE)	NE (NE-NE)	NE (22.14-NE)
範囲	(0.0+-32.3+)	(0.0+-32.0+)	(1.4-27.6+)	(3.7-30.3+)
6 カ月無増悪生存率 (95%CI)	0.87 (0.83-0.90)	0.85 (0.81-0.88)	0.86 (0.67-0.95)	0.88 (0.70-0.95)
12 カ月無増悪生存率 (95%CI)	0.73 (0.69-0.77)	0.65 (0.60-0.69)	0.76 (0.56-0.88)	0.75 (0.56-0.87)
18 カ月無増悪生存率 (95%CI)	0.60 (0.55-0.64)	0.48 (0.43-0.53)	0.76 (0.56-0.88)	0.57 (0.37-0.72)
24 カ月無増悪生存率 (95%CI)	0.48 (0.42-0.54)	0.34 (0.28-0.39)	0.64 (0.39-0.81)	0.40 (0.19-0.60)
30 カ月無増悪生存率 (95%CI)	0.41 (0.32-0.50)	0.30 (0.24-0.36)	NE (NE-NE)	0.40 (0.19-0.60)
p 値 ^{*1}	0.0002 (検証的解析結果)		0.1496 (名目上の p 値)	
ハザード比 (95%CI) ^{*1,2}	0.70 (0.58-0.85)		0.55 (0.24-1.25)	

データカットオフ日:2023 年 8 月 11 日

観察期間中央値(範囲):全体集団:Ami+Laz 群 22.21(0.0-32.3)カ月、Osi 群:21.98(0.3+-32.7)カ月、

日本人集団:Ami+Laz 群 21.06(1.4+-29.3)カ月、Osi 群 21.03(13.9+-30.3)カ月

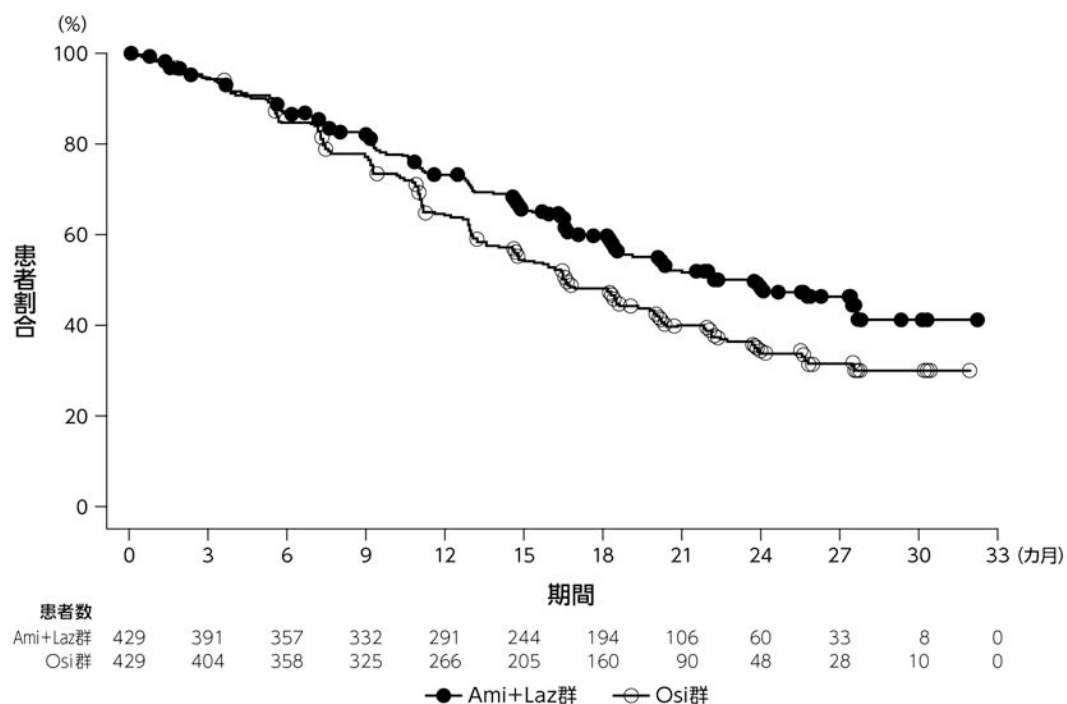
※1:p 値は、全体集団では変異型(エクソン 19 欠失変異又はエクソン 21 L858R 変異)、人種(アジア人又は非アジア人)及び脳転移の既往(あり又はなし)に層別化されたログランク検定に基づく。日本人集団では非層別ログランク検定に基づく。

※2:ハザード比は、全体集団では層別化された比例ハザードモデルに、日本人集団では非層別比例ハザードモデルに基づく。ハザード比が 1 未満の場合、Ami+Laz 群の方が優位であることを示す。

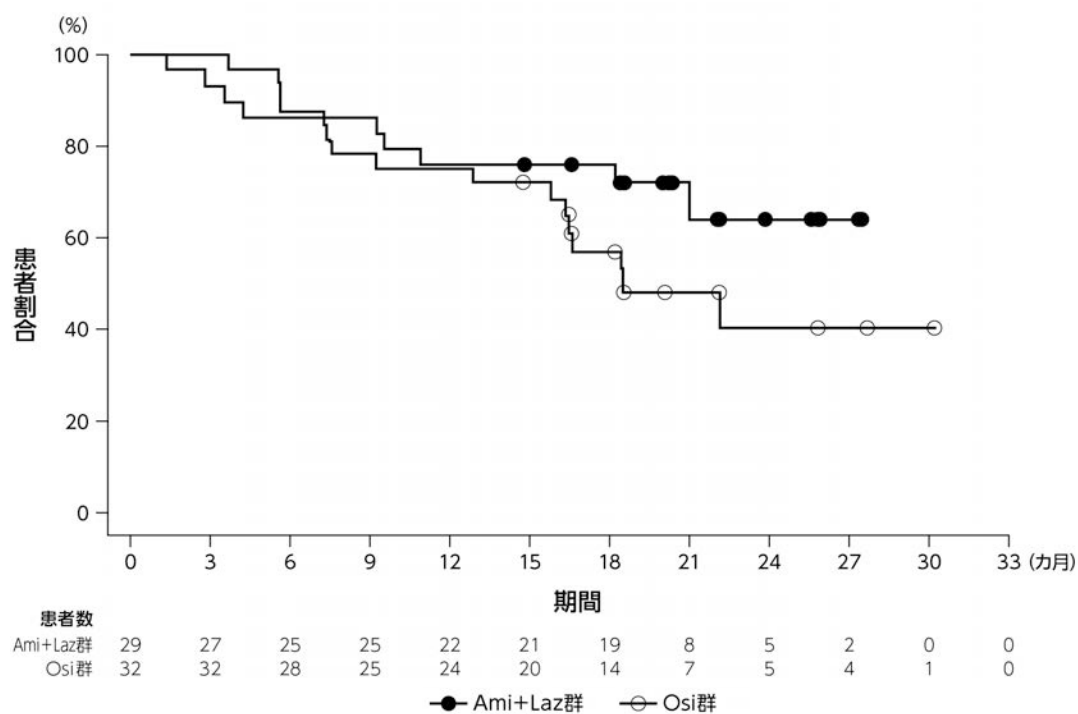
注:+=打ち切り

V. 治療に関する項目

■BICR判定によるPFS【主要評価項目：全体集団、検証的解析結果】(FAS)



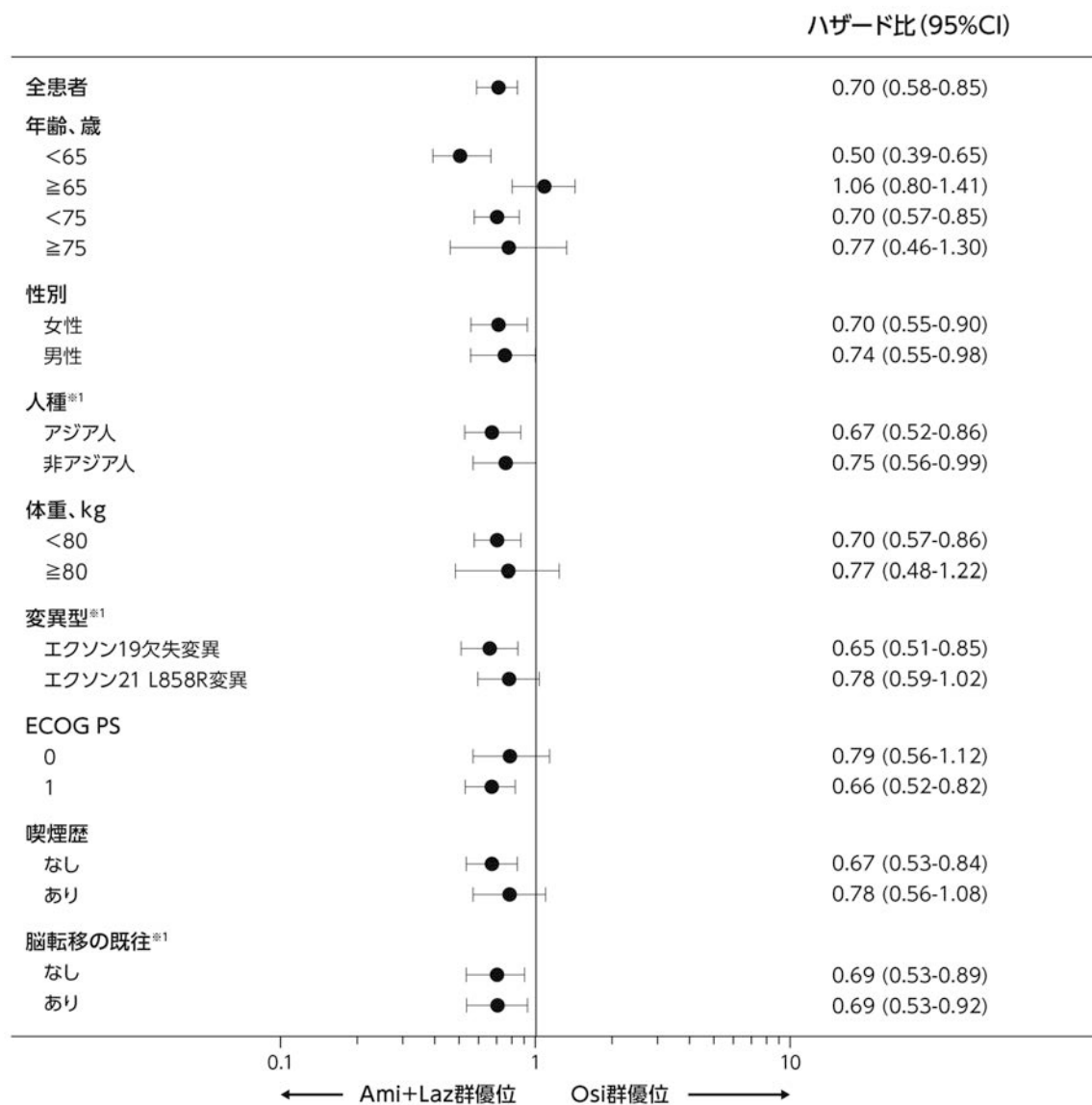
■BICR判定によるPFS[日本人集団(主要評価項目のサブグループ解析)](FAS)



V. 治療に関する項目

■BICR判定によるPFS[主要評価項目のサブグループ解析:全体集団](FAS)

事前に規定した年齢、性別、人種、体重、EGFR遺伝子の変異型、ECOG PS、喫煙歴の有無、脳転移の既往の有無別に、BICR判定によるPFSのサブグループ解析結果は下図のとおりであった。



※1 eCRFに記録された治験責任医師の報告データに基づく。

注: サブグループ解析におけるハザード比は、非層別比例ハザードモデルに基づく。

V. 治療に関する項目

■OS[重要な副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)〈中間解析〉

全体集団において、カットオフ時点までに死亡が認められた患者の割合は、Ami+Laz群22.6% (97例)、Osi群27.3% (117例)であった。OSの中央値はAmi+Laz群、Osi群いずれも未到達(95%CI:NE-NE)であった[層別HR^{※1, 2}:0.80(95%CI:0.61-1.05)、層別ログランク検定^{※1}、p=0.1099]。18カ月及び24カ月生存率はそれぞれAmi+Laz群82%及び74%、Osi群79%及び69%であった。

日本人集団において、カットオフ時点までに死亡が認められた割合は、Ami+Laz群13.8% (4例)、Osi群18.8% (6例)であった。OSの中央値は、Ami+Laz群で未到達(95%CI:NE-NE)、Osi群で未到達(95%CI:24.64-NE)であった[非層別HR:0.75(95%CI:0.21-2.67)]。

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	Ami+Laz 群 (n=429)	Osi 群 (n=429)	Ami+Laz 群 (n=29)	Osi 群 (n=32)
イベント数	97 (22.6%)	117 (27.3%)	4 (13.8%)	6 (18.8%)
打ち切り数	332 (77.4%)	312 (72.7%)	25 (86.2%)	26 (81.3%)
イベントまでの期間(カ月)				
25 パーセンタイル (95%CI)	23.62 (21.03-NE)	20.30 (18.00-23.59)	NE (15.61-NE)	24.64 (17.84-NE)
中央値 (95%CI)	未到達 (NE-NE)	未到達 (NE-NE)	未到達 (NE-NE)	未到達 (24.64-NE)
75 パーセンタイル (95%CI)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)
範囲	(0.0+-32.3+)	(0.3-32.7+)	(1.4-29.3+)	(13.9-30.3+)
6 カ月生存率 (95%CI)	0.93 (0.90-0.95)	0.96 (0.93-0.97)	0.97 (0.78-1.00)	1.00 (1.00-1.00)
12 カ月生存率 (95%CI)	0.90 (0.86-0.92)	0.88 (0.85-0.91)	0.97 (0.78-1.00)	1.00 (1.00-1.00)
18 カ月生存率 (95%CI)	0.82 (0.78-0.85)	0.79 (0.75-0.83)	0.90 (0.71-0.96)	0.90 (0.72-0.97)
24 カ月生存率 (95%CI)	0.74 (0.69-0.78)	0.69 (0.64-0.74)	0.81 (0.54-0.93)	0.81 (0.52-0.93)
30 カ月生存率 (95%CI)	0.68 (0.60-0.76)	0.62 (0.52-0.70)	NE (NE-NE)	0.61 (0.28-0.82)
p 値 ^{※1}	0.1099		0.6582 (名目上の p 値)	
ハザード比 (95%CI) ^{※1, 2}	0.80 (0.61-1.05)		0.75 (0.21-2.67)	

データカットオフ日:2023 年 8 月 11 日

観察期間中央値(範囲):全体集団:Ami+Laz 群 22.21 (0.0-32.3) カ月、Osi 群:21.98 (0.3+-32.7) カ月、

日本人集団:Ami+Laz 群 21.06 (1.4+-29.3) カ月、Osi 群 21.03 (13.9+-30.3) カ月

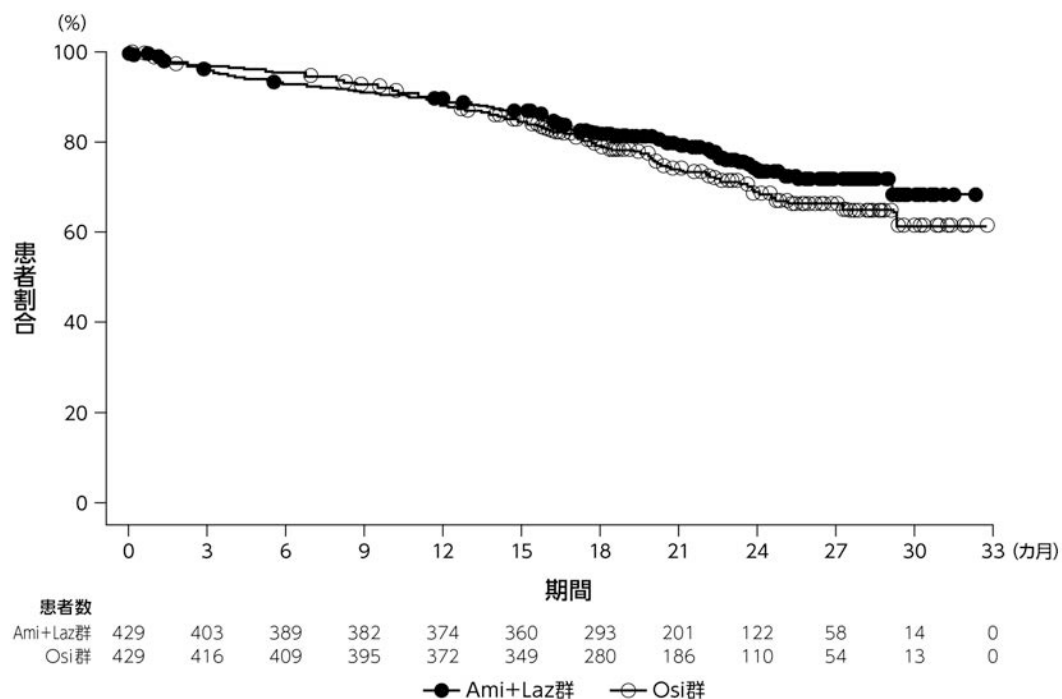
※1 p 値は、全体集団では変異型(エクソン 19 欠失変異又はエクソン 21 L858R 変異)、人種(アジア人又は非アジア人)及び脳転移の既往(あり又はなし)に層別化されたログランク検定に基づく(両側有意水準 0.0050)。日本人集団では非層別ログランク検定に基づく。

※2 ハザード比は、全体集団では層別化された比例ハザードモデルに、日本人集団では非層別比例ハザードモデルに基づく。ハザード比が 1 未満の場合、Ami+Laz 群の方が優位であることを示す。

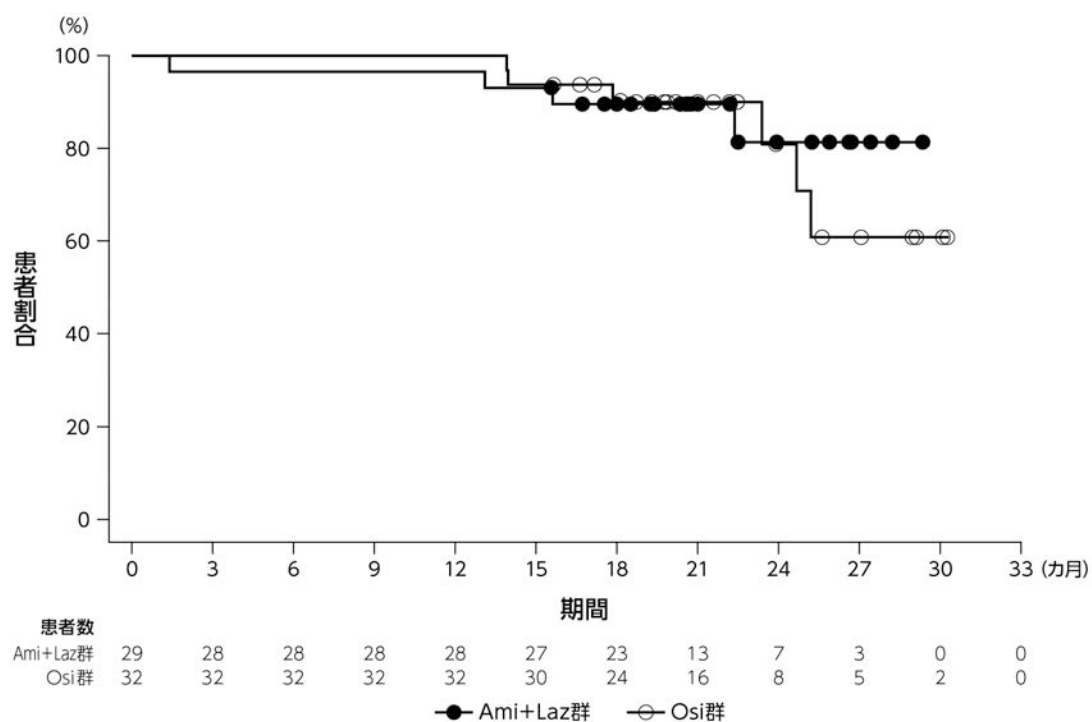
注: +=打ち切り

V. 治療に関する項目

■OS[重要な副次評価項目:全体集団](FAS)〈中間解析〉



■OS[日本人集団(重要な副次評価項目のサブグループ解析)](FAS)〈中間解析〉



V. 治療に関する項目

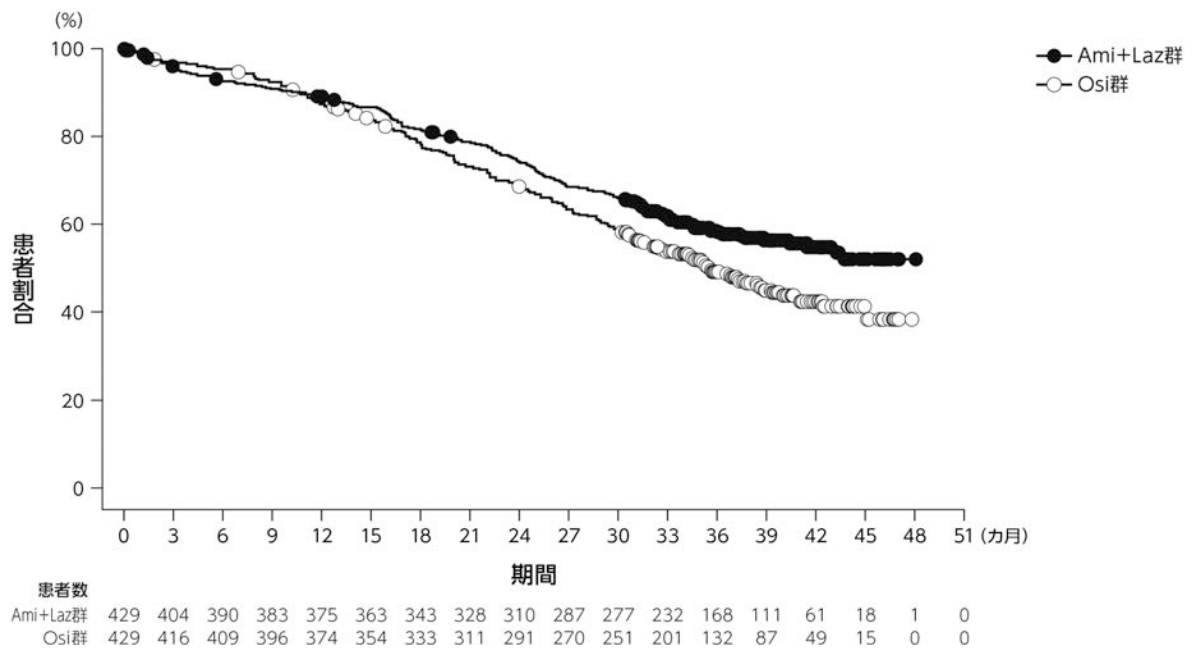
■OS[重要な副次評価項目:全体集団](FAS)〈最終解析〉²⁷⁾

OSの最終解析において、Ami+Laz群はOsi群と比較して有意なOSの延長を示した[層別HR^{※1,2}:0.75 (95%CI:0.61-0.92)、層別ログランク検定^{※1}、p=0.0048]。カットオフ時点までに死亡が認められた割合は、Ami+Laz群40.3% (173例)、Osi群50.6% (217例)であった。

※1:p値は、全体集団では変異型(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)、人種(アジア人又は非アジア人)及び脳転移の既往(あり又はなし)に層別化されたログランク検定に基づく(両側有意水準0.0484)。

※2:ハザード比は、全体集団では層別化された比例ハザードモデルに基づく。ハザード比が1未満の場合、Ami+Laz群の方が優位であることを示す。

■OS[重要な副次評価項目:全体集団](FAS)〈最終解析〉



*データカットオフ日:2024年12月4日、追跡期間中央値:37.8カ月

V. 治療に関する項目

■BICR判定によるORR[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

全体集団において、測定可能病変を有する患者 (Ami+Laz群421例、Osi群414例) のRECIST v1.1に基づくBICR判定による最良総合効果(層別解析)は以下のとおりであった。

BICR判定によるORR(CR又はPRと評価された患者(奏効例)の割合)は、Ami+Laz群86.2%(363例)、Osi群84.5%(350例)であった[オッズ比^{※1, 2}:1.15(95%CI:0.78-1.70)、層別ロジスティック回帰分析^{※1}]。また、BICR判定による確定ORR(連続した評価で4週間以上CR又はPRが持続)はAmi+Laz群79.8%(336例)、Osi群75.8%(314例)であった。

日本人集団において、BICR判定によるORRはAmi+Laz群86.2%(25例)、Osi群84.4%(27例)であった[オッズ比^{※1, 2}:1.16(95%CI:0.28-4.80)]。また、BICR判定による確定ORRはAmi+Laz群79.3%(23例)、Osi群78.1%(25例)であった。

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	Ami+Laz 群 (n=429)	Osi 群 (n=429)	Ami+Laz 群 (n=29)	Osi 群 (n=32)
ベースライン時に測定可能 病変を有する患者	421	414	29	32
奏効率(CR+PR) (95%CI)	363 (86.2%) (82.6%-89.4%)	350 (84.5%) (80.7%-87.9%)	25 (86.2%) (68.3%-96.1%)	27 (84.4%) (67.2%-94.7%)
p 値※1	0.4714 (名目上の p 値)		0.8404 (名目上の p 値)	
オッズ比 (95%CI) ※1, 2	1.15 (0.78-1.70)		1.16 (0.28-4.80)	
確定奏効率				
CR	29 (6.9%)	15 (3.6%)	2 (6.9%)	1 (3.1%)
PR	334 (79.3%)	335 (80.9%)	23 (79.3%)	26 (81.3%)
SD	30 (7.1%)	42 (10.1%)	3 (10.3%)	5 (15.6%)
PD	7 (1.7%)	11 (2.7%)	0	0
NE	21 (5.0%)	11 (2.7%)	1 (3.4%)	0

データカットオフ日:2023 年 8 月 11 日

※1: p 値及びオッズ比は、全体集団では変異型(エクソン 19 欠失変異又はエクソン 21 L858R 変異)、人種(アジア人又は非アジア人)及び脳転移の既往(あり又はなし)に層別化されたロジスティック回帰モデルに基づく。日本人集団では非層別ロジスティック回帰モデルに基づく。

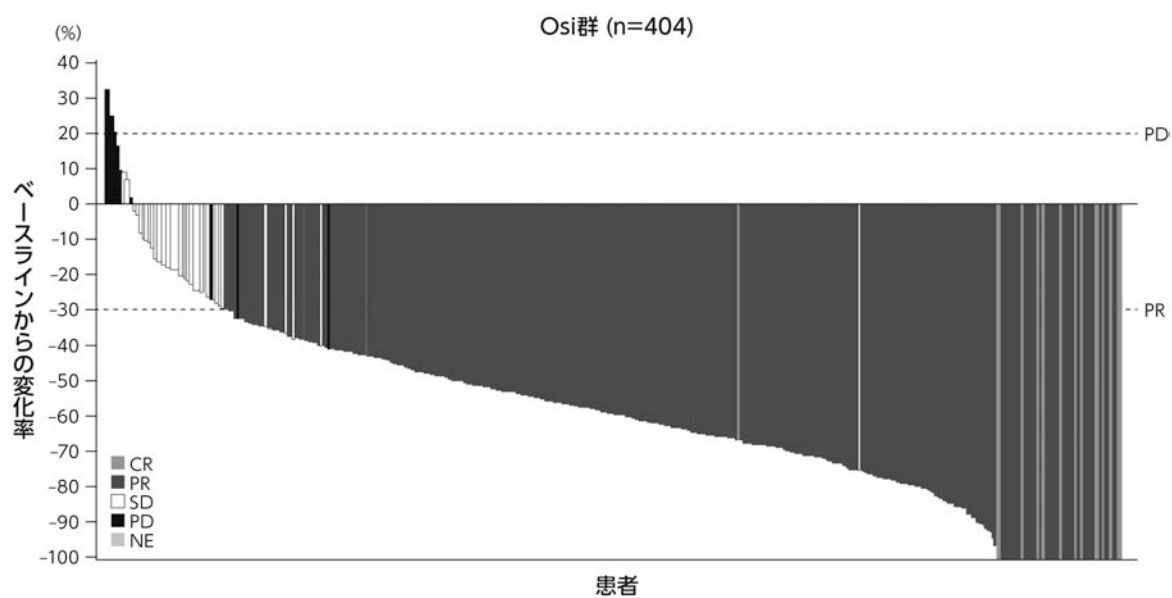
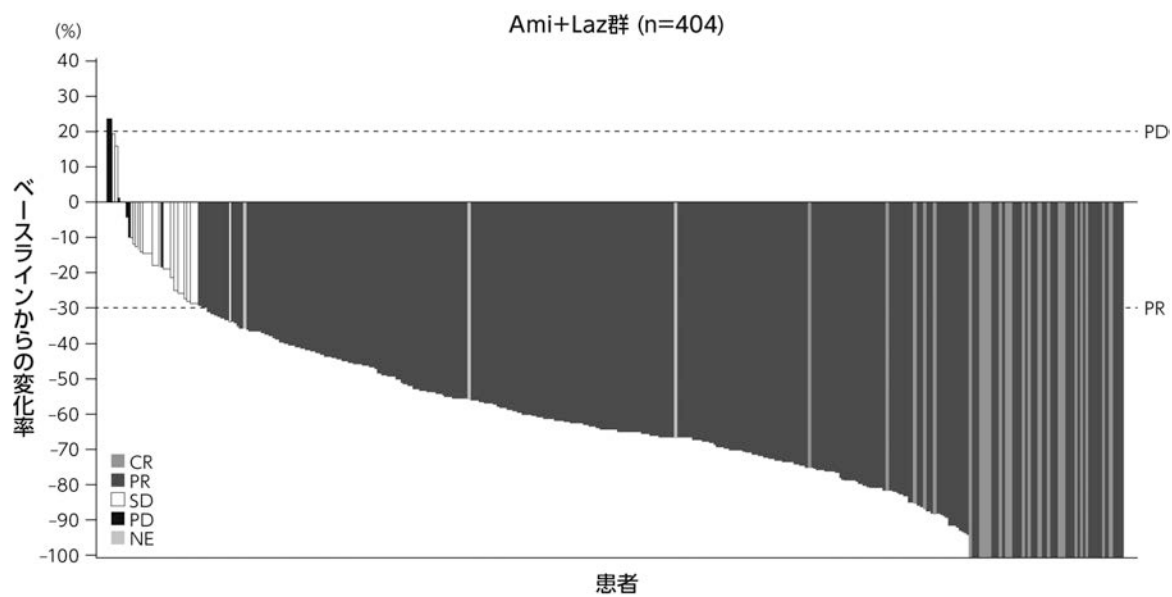
※2: オッズ比が 1 を超える場合、Ami+Laz 群の方が優位であることを示す。

注:割合(%)はベースライン時に測定可能病変を有する患者数に基づいて算出した。

注:CRとPRは追跡確認の必要なし

V. 治療に関する項目

測定可能病変を有する患者のBICR判定による標的病変の径和のベースラインからの最大変化率は下図のとおりであった。



V. 治療に関する項目

■BICR判定によるDOR[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

測定可能病変を有する患者(Ami+Laz群421例、Osi群414例、日本人集団:Ami+Laz群29例、Osi群32例)のRECISTv1.1に基づくBICR判定によるCR又はPRが確定した奏効例は以下のとおりであった。全体集団において、BICR判定によるCR又はPRが確定した奏効例はAmi+Laz群336例、Osi群314例であり、このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた患者の割合は、Ami+Laz群 37.8% (127例)、Osi群 51.9% (163例)であった。BICR判定によるDORの中央値は、Ami+Laz群25.76 (95%CI: 20.14-NE) カ月、Osi群16.76 (95%CI: 14.75-18.53) カ月であった。6カ月、12カ月及び18カ月の奏効持続率はそれぞれ、Ami+Laz群86.3%、67.9%及び34.2%、Osi群85.0%、57.6%及び27.4%であった。

日本人集団において、BICR判定によるCR又はPRが確定した奏効例はAmi+Laz群23例、Osi群25例であり、このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた日本人集団の割合は、Ami+Laz群21.7% (5例)、Osi群44.0% (11例)であった。BICR判定による日本人集団のDORの中央値は、Ami+Laz群で未到達 (95%CI: 19.15-NE)、Osi群18.43 (95%CI: 14.59-NE) カ月であった。

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	Ami+Laz 群 (n=429)	Osi 群 (n=429)	Ami+Laz 群 (n=29)	Osi 群 (n=32)
ベースライン時に測定可能病変を有する患者	421	414	29	32
奏効例数 (CR+PR)	336	314	23	25
イベント数	127 (37.8%)	163 (51.9%)	5 (21.7%)	11 (44.0%)
打ち切り数	209 (62.2%)	151 (48.1%)	18 (78.3%)	14 (56.0%)
イベントまでの期間 (カ月) ^{※1}				
25 パーセンタイル (95%CI)	12.68 (11.04-13.73)	9.26 (9.13-10.25)	19.15 (7.39-NE)	14.59 (3.71-16.82)
中央値 (95%CI)	25.76 (20.14-NE)	16.76 (14.75-18.53)	未到達 (19.15-NE)	18.43 (14.59-NE)
75 パーセンタイル (95%CI)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)	NE (18.43-NE)
範囲	(1.4-28.5+)	(1.9+-28.7+)	(3.9+-25.5+)	(3.7-28.6+)
6 カ月無イベント生存率	290 (86.3%)	267 (85.0%)	21 (91.3%)	21 (84.0%)
12 カ月無イベント生存率	228 (67.9%)	181 (57.6%)	17 (73.9%)	17 (68.0%)
18 カ月無イベント生存率	115 (34.2%)	86 (27.4%)	12 (52.2%)	8 (32.0%)
24 カ月無イベント生存率	34 (10.1%)	21 (6.7%)	2 (8.7%)	3 (12.0%)

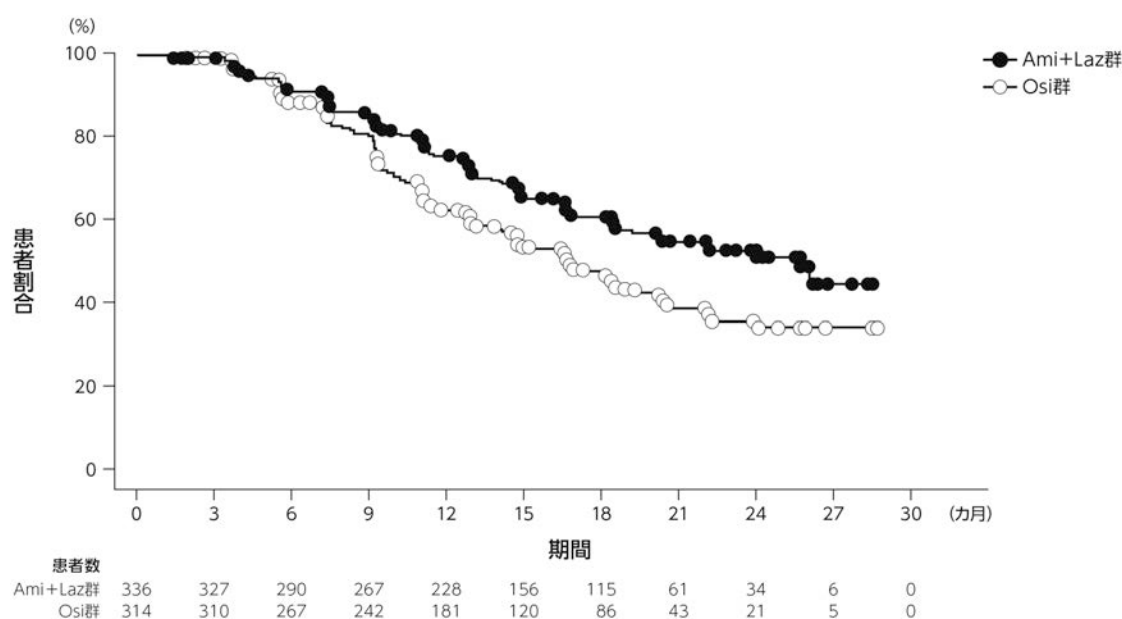
データカットオフ日:2023 年 8 月 11 日

※1:四分位数及び95%信頼区間はKaplan-Meier法で推定された。

注:割合はConfirmed CR又はConfirmed PRを達成した患者数に基づく。

注:+=打ち切り

■DOR[副次評価項目:全体集団](FAS)



V. 治療に関する項目

■PFS2[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

全体集団において、最初の後治療を受けた後、カットオフ時点までに治験担当医師判定による2回目の疾患進行が認められた又は死亡した患者の割合は、Ami+Laz群23.5%(101例)、Osi群30.3%(130例)であった。PFS2の中央値は、Ami+Laz群30.42(95%CI:30.42-NE)カ月、Osi群で未到達(95%CI:29.31-NE)であった[層別HR^{※1,2}:0.75(95%CI:0.58-0.98)]。

日本人集団において、最初の後治療を受けた後、カットオフ時点までに治験担当医師判定による2回目の疾患進行が認められた又は死亡した日本人集団の割合は、Ami+Laz群17.2%(5例)、Osi群25.0%(8例)であった。日本人集団のPFS2の中央値は、Ami+Laz群で未到達(95%CI:NE-NE)、Osi群で未到達(95%CI:20.50-NE)であった[非層別HR:0.67(95%CI:0.22-2.05)]。

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	Ami+Laz 群 (n=429)	Osi 群 (n=429)	Ami+Laz 群 (n=29)	Osi 群 (n=32)
イベント数	101 (23.5%)	130 (30.3%)	5 (17.2%)	8 (25.0%)
打ち切り数	328 (76.5%)	299 (69.7%)	24 (82.8%)	24 (75.0%)
イベントまでの期間(カ月)				
25 パーセンタイル (95%CI)	22.60 (18.00-29.14)	18.40 (15.93-20.50)	NE (12.48-NE)	20.50 (10.68-NE)
中央値 (95%CI)	30.42 (30.42-NE)	未到達 (29.31-NE)	未到達 (NE-NE)	未到達 (20.50-NE)
75 パーセンタイル (95%CI)	NE (30.42-NE)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)
範囲	(0.0+-32.3+)	(0.0+-32.0+)	(1.4-27.6+)	(6.5-30.3+)
6 カ月無イベント率 (95%CI)	0.93 (0.90-0.95)	0.95 (0.93-0.97)	0.97 (0.78-1.00)	1.00 (1.00-1.00)
12 カ月無イベント率 (95%CI)	0.88 (0.85-0.91)	0.87 (0.83-0.90)	0.97 (0.78-1.00)	0.91 (0.74-0.97)
18 カ月無イベント率 (95%CI)	0.79 (0.75-0.83)	0.76 (0.71-0.80)	0.82 (0.61-0.92)	0.78 (0.59-0.89)
24 カ月無イベント率 (95%CI)	0.72 (0.67-0.77)	0.64 (0.58-0.69)	0.82 (0.61-0.92)	0.71 (0.47-0.85)
30 カ月無イベント率 (95%CI)	0.66 (0.55-0.75)	0.56 (0.46-0.66)	NE (NE-NE)	0.71 (0.47-0.85)
p 値 ^{※1}	0.0314 (名目上の p 値)		0.4804 (名目上の p 値)	
ハザード比 (95%CI) ^{※1,2}	0.75 (0.58-0.98)		0.67 (0.22-2.05)	

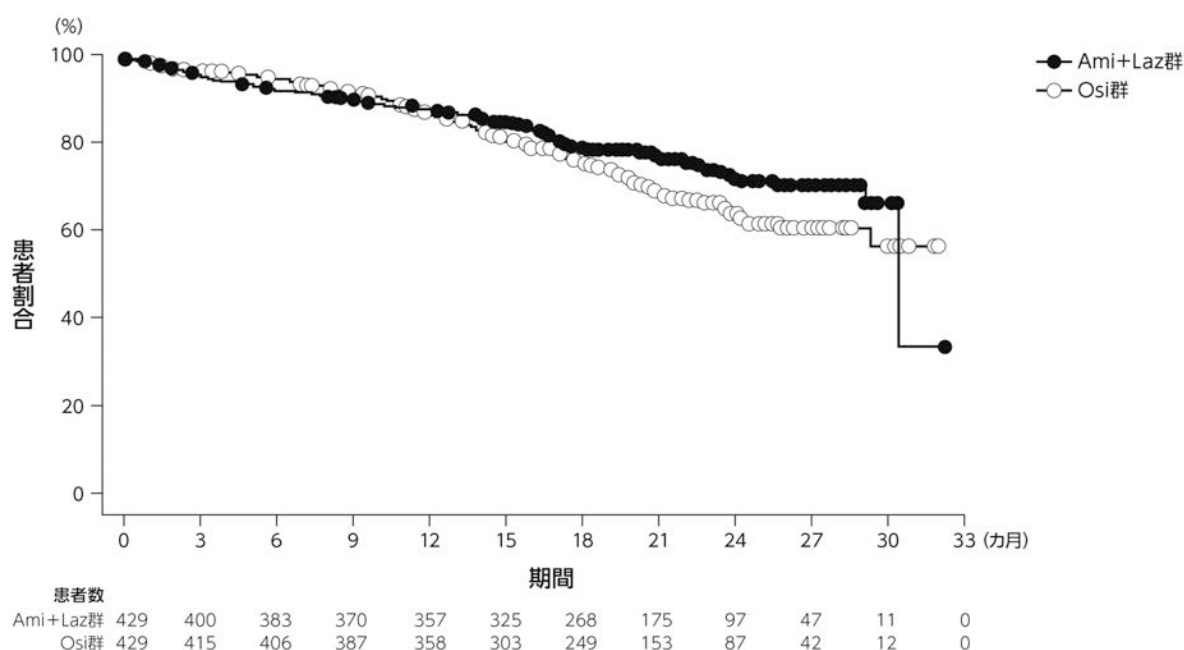
データカットオフ日:2023 年 8 月 11 日

※1: p 値は、全体集団では変異型(エクソン 19 欠失変異又はエクソン 21 L858R 変異)、人種(アジア人又は非アジア人)及び脳転移の既往(あり又はなし)に層別化されたログランク検定に基づく。日本人集団では非層別ログランク検定に基づく。

※2: ハザード比は、全体集団では層別化された比例ハザードモデルに、日本人集団では非層別比例ハザードモデルに基づく。ハザード比が 1 未満の場合、Ami+Laz 群の方が優位であることを示す。

注:+=打ち切り

■PFS2[副次評価項目:全体集団](FAS)



V. 治療に関する項目

■TTSP[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

全体集団において、カットオフ時点までに治験担当医師判定による症状進行^{※1}又は死亡が認められた患者の割合は、Ami+Laz群29.1% (125例) [症状進行16.1% (69例)、症状進行なしの死亡13.1% (56例)]、Osi群38.9% (167例) [症状進行27.5% (118例)、症状進行なしの死亡11.4% (49例)]であった。TTSPの中央値は、Ami+Laz群で未到達(95%CI:NE-NE)、Osi群29.31 (95%CI:25.33-NE)カ月であった[層別HR^{※2, 3}:0.72 (95%CI:0.57-0.91)]。

日本人集団において、カットオフ時点までに治験担当医師判定による症状進行又は死亡が認められた日本人集団の割合は、Ami+Laz群31.0% (9例)、Osi群28.1% (9例)であった。日本人集団のTTSPの中央値は、Ami+Laz群で未到達(95%CI:21.22-NE)、Osi群で未到達(95%CI:24.64-NE)であった[非層別HR:1.14 (95%CI:0.45-2.88)]。

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	Ami+Laz 群 (n=429)	Osi 群 (n=429)	Ami+Laz 群 (n=29)	Osi 群 (n=32)
イベント数	125 (29.1%)	167 (38.9%)	9 (31.0%)	9 (28.1%)
症状進行	69 (16.1%)	118 (27.5%)	—	—
症状進行なしの死亡	56 (13.1%)	49 (11.4%)	—	—
打ち切り数	304 (70.9%)	262 (61.1%)	20 (69.0%)	23 (71.9%)
イベントまでの期間 (カ月)				
25 パーセンタイル (95%CI)	17.58 (14.23-22.34)	14.06 (11.60-15.90)	21.22 (7.06-NE)	16.59 (12.91-NE)
中央値 (95%CI)	未到達 (NE-NE)	29.31 (25.33-NE)	未到達 (21.22-NE)	未到達 (24.64-NE)
75 パーセンタイル (95%CI)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)
範囲	(0.0+-32.3+)	(0.2-32.7+)	(0.5-29.3+)	(9.2-30.3+)
6 カ月無イベント率 (95%CI)	0.88 (0.85-0.91)	0.90 (0.87-0.93)	0.93 (0.75-0.98)	1.00 (1.00-1.00)
12 カ月無イベント率 (95%CI)	0.82 (0.77-0.85)	0.79 (0.74-0.82)	0.83 (0.63-0.92)	0.94 (0.77-0.98)
18 カ月無イベント率 (95%CI)	0.74 (0.70-0.78)	0.67 (0.63-0.72)	0.76 (0.55-0.88)	0.74 (0.55-0.86)
24 カ月無イベント率 (95%CI)	0.67 (0.62-0.72)	0.59 (0.53-0.64)	0.60 (0.35-0.79)	0.74 (0.55-0.86)
30 カ月無イベント率 (95%CI)	0.64 (0.56-0.71)	0.49 (0.40-0.58)	NE (NE-NE)	0.64 (0.36-0.82)
p 値 ^{※2}	0.0049 (名目上の p 値)		0.7755 (名目上の p 値)	
ハザード比 (95%CI) ^{※2, 3}	0.72 (0.57-0.91)		1.14 (0.45-2.88)	

データカットオフ日:2023 年 8 月 11 日

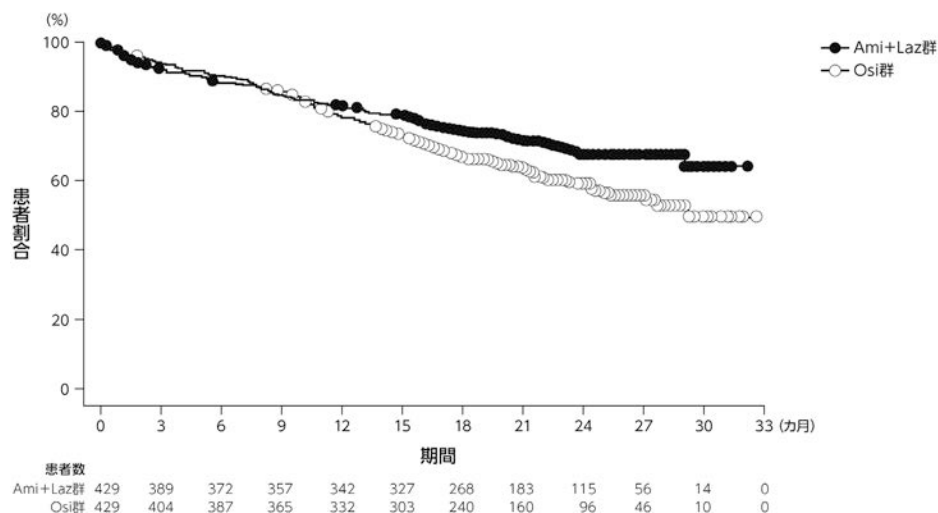
※1: 症状進行: 治験担当医師が肺癌に関連すると判断し症状管理のための抗癌剤治療の変更及び/もしくは臨床的介入を必要とする、新たな症状の発現もしくは症状悪化

※2: p 値は、全体集団では変異型(エクソン 19 欠失変異又はエクソン 21 L858R 変異)、人種(アジア人又は非アジア人)及び脳転移の既往(あり又はなし)に層別化されたログランク検定に基づく。日本人集団では非層別ログランク検定に基づく。

※3: ハザード比は、全体集団では層別化された比例ハザードモデルに、日本人集団では非層別比例ハザードモデルに基づく。ハザード比が 1 未満の場合、Ami+Laz 群の方が優位であることを示す。

注:+=打ち切り

■TTSP[副次評価項目:全体集団](FAS)



V. 治療に関する項目

■BICR判定による頭蓋内PFS[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

全体集団において、カットオフ時点までにBICR判定による頭蓋内疾患進行又は死亡が認められた患者の割合は、Ami+Laz群42.1%(75例)、Osi群43.6%(75例)であった。BICR判定による頭蓋内PFSの中央値は、Ami+Laz群で未到達(95%CI:18.43-NE)、Osi群21.09(95%CI:18.40-NE)カ月であった[層別HR^{*1,2}:0.96(95%CI:0.70-1.33)]。

日本人集団において、カットオフ時点までにBICR判定による頭蓋内疾患進行又は死亡が認められた割合は、Ami+Laz群23.1%(3例)、Osi群46.2%(6例)であった。BICR判定による日本人集団の頭蓋内PFSの中央値は、Ami+Laz群で未到達(95%CI:10.87-NE)、Osi群24.64(95%CI:7.29-NE)カ月であった[非層別HR:0.48(95%CI:0.12-1.95)]。

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	Ami+Laz 群 (n=429)	Osi 群 (n=429)	Ami+Laz 群 (n=29)	Osi 群 (n=32)
脳転移歴のある患者数	178	172	13	13
イベント数	75 (42.1%)	75 (43.6%)	3 (23.1%)	6 (46.2%)
打ち切り数	103 (57.9%)	97 (56.4%)	10 (76.9%)	7 (53.8%)
イベントまでの期間(カ月)				
25 パーセンタイル (95%CI)	9.46 (8.44-13.08)	12.75 (9.30-14.09)	NE (1.38-NE)	12.88 (5.42-NE)
中央値 (95%CI)	未到達 (18.43-NE)	21.09 (18.40-NE)	未到達 (10.87-NE)	24.64 (7.29-NE)
75 パーセンタイル (95%CI)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)	24.64 (NE-NE)
範囲	(0.0+-30.3+)	(0.0+-30.3+)	(1.4-25.7+)	(5.4-24.6)
6 カ月無増悪生存率 (95%CI)	0.87 (0.81-0.91)	0.88 (0.82-0.92)	0.85 (0.51-0.96)	0.85 (0.51-0.96)
12 カ月無増悪生存率 (95%CI)	0.71 (0.64-0.77)	0.75 (0.68-0.81)	0.76 (0.43-0.92)	0.77 (0.44-0.92)
18 カ月無増悪生存率 (95%CI)	0.59 (0.51-0.66)	0.58 (0.50-0.66)	0.76 (0.43-0.92)	0.62 (0.31-0.82)
24 カ月無増悪生存率 (95%CI)	0.51 (0.42-0.59)	0.46 (0.36-0.55)	0.76 (0.43-0.92)	0.62 (0.31-0.82)
30 カ月無増悪生存率 (95%CI)	0.51 (0.42-0.59)	0.43 (0.32-0.53)	—	—
p 値 ^{*1}	0.8168 (名目上の p 値)		0.2959 (名目上の p 値)	
ハザード比 (95%CI) ^{*1,2}	0.96 (0.70-1.33)		0.48 (0.12-1.95)	

データカットオフ日:2023年8月11日

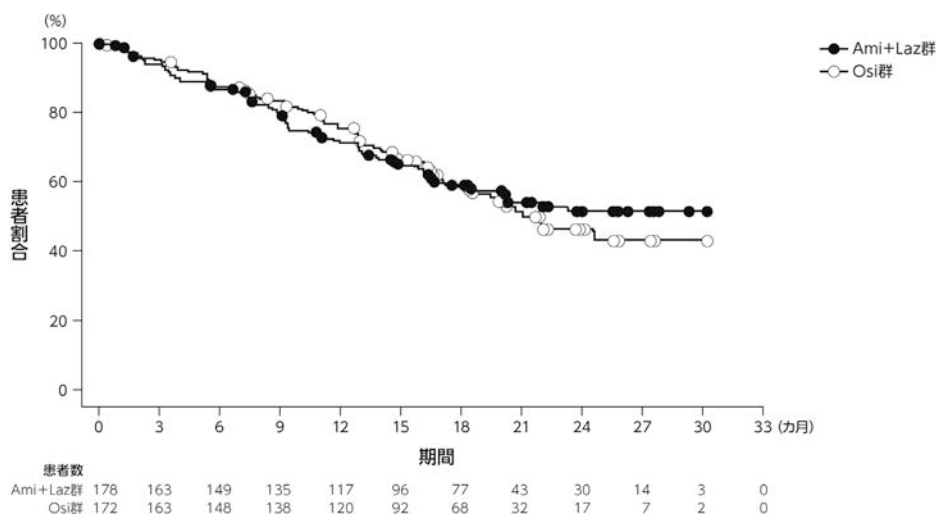
※1: p 値は、全体集団では変異型(エクソン 19 欠失変異又はエクソン 21 L858R 変異)、人種(アジア人又は非アジア人)で層別化されたログランク検定に基づく。日本人集団では非層別ログランク検定に基づく。

※2: ハザード比は、全体集団では層別化された比例ハザードモデルに、日本人集団では非層別比例ハザードモデルに基づく。ハザード比が1未満の場合、Ami+Laz 群の方が優位であることを示す。

注:脳転移の既往は eCRF に記録された治験責任医師が報告したデータによるもの。

注:+=打ち切り

■頭蓋内PFS[副次評価項目:全体集団](FAS)



V. 治療に関する項目

【安全性の結果】(PFS解析時点)

■有害事象発現状況

有害事象と治験薬(本剤、ラズクルーズ[®]、オシメルチニブ)との因果関係は、関連なし(Not Related)又は関連あり(Related)の2段階で治験担当医師が評価した。全体集団及び日本人集団における有害事象の概要は表のとおりであった。

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	Ami+Laz 群 (n=421)	Osi 群 (n=428)	Ami+Laz 群 (n=29)	Osi 群 (n=32)
有害事象発現割合	421 (100.0%)	425 (99.3%)	29 (100.0%)	32 (100.0%)
副作用発現割合 ^{※1}	414 (98.3%)	378 (88.3%)	29 (100.0%)	32 (100.0%)
Grade 3以上の有害事象	316 (75.1%)	183 (42.8%)	22 (75.9%)	12 (37.5%)
重篤な有害事象	205 (48.7%)	143 (33.4%)	13 (44.8%)	8 (25.0%)
いずれかの薬剤の投与中止に至った有害事象	147 (34.9%)	58 (13.6%)	6 (20.7%)	4 (12.5%)
本剤の投与中止	145 (34.4%)	—	6 (20.7%)	—
本剤の副作用による中止 ^{※1}	100 (23.8%)	—	5 (17.2%)	—
ラズクルーズ [®] の投与中止	85 (20.2%)	—	4 (13.8%)	—
ラズクルーズ [®] の副作用による中止 ^{※1}	38 (9.0%)	—	3 (10.3%)	—
オシメルチニブの投与中止	—	58 (13.6%)	—	4 (12.5%)
オシメルチニブの副作用による中止 ^{※1}	—	14 (3.3%)	—	2 (6.3%)
死亡に至った有害事象 ^{※2}	34 (8.1%)	31 (7.2%)	1 (3.4%)	0

データカットオフ日:2023年8月11日

※1:治験担当医師の評価に基づく。

※2:死亡に至った有害事象は致死転帰に基づく。

全体集団

主な有害事象:Ami+Laz群で最も多く認められた有害事象は、爪囲炎[Ami+Laz群68.4%(288例)、Osi群28.3%(121例)、以下同順]、次いで、infusion reaction[62.9%(265例)、0%(0例)]、発疹[61.8%(260例)、30.6%(131例)]であった。

(副作用の詳細は「VIII.8.副作用 副作用発現頻度一覧表」の項参照)

Grade 3以上の有害事象:Ami+Laz群で最も多く認められたGrade 3以上の有害事象は、発疹[Ami+Laz群15.4%(65例)、Osi群0.7%(3例)、以下同順]、次いで爪囲炎[10.9%(46例)、0.5%(2例)]、肺塞栓症[8.3%(35例)、2.3%(10例)]であった。Ami+Laz群で最も多く認められたいずれかの治験薬と関連性があるGrade 3以上の有害事象は、発疹[15.4%(65例)、0.7%(3例)]、次いで爪囲炎[10.5%(44例)、0.5%(2例)]、湿疹様皮膚炎[8.1%(34例)、0%(0例)]であった。

死亡に至った有害事象:2例以上に認められた死亡に至った有害事象は、Ami+Laz群で肺炎[1.2%(5例)]、呼吸不全及び突然死[各1.0%(4例)]、死亡及び心筋梗塞[各0.7%(3例)]、敗血症性ショック及び肺塞栓症[各0.5%(2例)]、Osi群で肺炎[各1.0%(4例)]、COVID-19及び呼吸困難[各0.7%(3例)]、呼吸不全、肺塞栓症、間質性肺疾患及び死亡[各0.5%(2例)]であった。Ami+Laz群で認められたいずれかの治験薬と関連性がある死亡に至った有害事象の発現割合は1.0%(4例)であった。認められた事象は心筋梗塞(2例)、冠動脈疾患、突然死及び肺臓炎(各1例)であり、全て本剤及びラズクルーズ[®]と「関連あり」と判断された。Osi群で認められたオシメルチニブと関連性がある死亡に至った有害事象の発現割合は0.5%(2例)であり、認められた事象は間質性肺疾患(2例)であった。

V. 治療に関する項目

重篤な有害事象: Ami+Laz群で2%以上に発現した重篤な有害事象は、肺塞栓症[Ami+Laz群6.2% (26例)、Osi群2.3% (10例)、以下同順]、肺炎[4.0% (17例)、4.9% (21例)]、深部静脈血栓症[2.9% (12例)、0.5% (2例)]、COVID-19[2.4% (10例)、2.3% (10例)]、胸水[2.1% (9例)、4.0% (17例)]、infusion reaction[2.1% (9例)、0% (0例)]であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象: Ami+Laz群でいずれかの治験薬の投与中止に至った主な有害事象は、infusion reaction4.5% (19例)、爪囲炎3.3% (14例)、発疹2.6% (11例)であった。本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合はAmi+Laz群34.4% (145例)であった。本剤の投与中止に至った主な有害事象は、infusion reaction4.5% (19例)、爪囲炎3.3% (14例)、発疹2.4% (10例)であった。ラズクルーズ®の投与中止に至った有害事象の発現割合はAmi+Laz群20.2% (85例)であった。ラズクルーズ®の投与中止に至った主な有害事象は肺炎1.9% (8例)、肺臓炎1.7% (7例)、肺塞栓症1.4% (6例)であった。

オンメルチニブの投与中止に至った主な有害事象は、肺臓炎1.6% (7例)、間質性肺疾患0.9% (4例)、呼吸困難、肺炎、COVID-19、各0.7% (各3例)であった。

日本人集団

主な有害事象: Ami+Laz群で最も多く認められた有害事象は、爪囲炎[Ami+Laz群89.7% (26例)、Osi群56.3% (18例)、以下同順]、次いで低アルブミン血症[69.0% (20例)、0%]、ざ瘡様皮膚炎[58.6% (17例)、31.3% (10例)]であった。

(副作用の詳細は「Ⅷ.8.副作用 副作用発現頻度一覧表」の項参照)

Grade 3以上の有害事象: Ami+Laz群で最も多く認められたGrade 3以上の有害事象は、ざ瘡様皮膚炎及び低アルブミン血症[Ami+Laz群各17.2% (5例)、Osi群0% (0例)、以下同順]、次いで肺塞栓症及び深部静脈血栓症[各13.8% (4例)、0% (0例)]であった。

死亡に至った有害事象: Ami+Laz群では3.4% (1例)に死亡に至った有害事象として脳梗塞が認められた。脳梗塞は治験薬と「関連なし」と判断された。Osi群では死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象: Ami+Laz群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、肺塞栓症[Ami+Laz群10.3% (3例)、Osi群0% (0例)、以下同順]、COVID-19[6.9% (2例)、0% (0例)]、深部静脈血栓症[6.9% (2例)、0% (0例)]であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象: Ami+Laz群で2例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺塞栓症及び深部静脈血栓症[Ami+Laz群各6.9% (2例)、Osi群各0% (0例)]であった。

本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合はAmi+Laz群20.7% (6例)であった。2例以上に発現した本剤の投与中止に至った有害事象は、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の各6.9% (2例)であった。

ラズクルーズ®の投与中止に至った有害事象の発現割合はAmi+Laz群13.8% (4例)であった。2例以上に発現したラズクルーズ®の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

V. 治療に関する項目

b) 国際共同第Ⅲ相試験 (NSC3002試験: データカットオフ日: 2023年7月10日、主要評価項目の最終解析) (日本人を含む海外データ)^{28,29)}

※現在も継続中の試験である

目的	オシメルチニブ単独投与による治療後に増悪したEGFR 遺伝子変異 (エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する、本剤、カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム (ACP) 併用療法の有効性及び安全性をカルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム (CP) 併用療法と、また、ラズクルーズ®及びACP (LACP/ACP-L) 併用療法の有効性及び安全性をCP併用療法とそれぞれ比較して評価する
試験デザイン	無作為化、非盲検、国際共同 (29カ国/地域)、多施設共同 (235施設)、第Ⅲ相試験
対象	オシメルチニブ単独投与による治療後に増悪したEGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者657例 (日本人50例を含む) ・最大の解析対象集団 (FAS) : 657例 (日本人50例) [ACP群: 131例 (9例)、CP群: 263例 (24例) LACP/ACP-L群: 263例 (17例)] ・安全性解析対象集団: 636例 (日本人49例) [ACP群: 130例 (9例)、CP群: 243例 (23例)、LACP/ACP-L群: 263例 (17例)]
診断及び主な組み入れ基準	(1) EGFR 遺伝子変異 (エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異) 陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者 (2) RECIST v.1.1に基づく測定可能病変がある (3) ECOG PSが0又は1 (4) 十分な臓器及び骨髄機能を有する (5) 直近の治療ラインでオシメルチニブ単独投与による治療後に増悪が認められたNSCLC患者 ・オシメルチニブは、切除不能な進行・再発のNSCLCに対する1次治療として、又は第1世代もしくは第2世代EGFR-TKI単独投与後の2次治療として投与されている必要がある。 ・何らかの種類のネオアジュバント療法及び/又はアジュバント療法を受けていた患者は、その治療の最終投与後12カ月以降に切除不能な進行・再発癌に進行し、切除不能な進行・再発癌に対するオシメルチニブの投与中又は投与後に疾患進行した場合は適格とした。
主な除外基準	(1) 切除不能な進行・再発のNSCLCに対する全身抗癌治療を受けた患者 (2) 試験対象と同じ非扁平上皮NSCLCに対する全身抗癌治療を受けた患者
試験方法	本試験は、スクリーニング期、投与期及び追跡調査期から構成された。 スクリーニング後、適格な患者657例を1:2:2 (ACP群: CP群: LACP/ACP-L群) の比で無作為に割り付けた [層別因子: オシメルチニブの治療ライン (1次治療又は2次治療)、脳転移の既往 (あり又はなし) 及び人種 (アジア人又は非アジア人)]。 投与期は1サイクルの1日目に開始し、試験薬最終投与の約30日後まで21日サイクルで継続した。 追跡調査期 割り付けられた試験薬の投与を何らかの理由で中止した患者は、追跡調査期にその後の抗癌治療、疾患状態、生存状況及び症状の進行を追跡調査した。 データカットオフ日: 2023年7月10日 (試験継続中) 重要な適格基準 ・切除不能な進行・再発のNSCLC ・EGFR遺伝子変異 (エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異) 陽性 ・オシメルチニブ単独投与による治療後に増悪した患者 層別化 ・オシメルチニブの治療ライン (1次治療又は2次治療) ・脳転移の既往 (あり又はなし) ・人種 (アジア人又は非アジア人) ACP群 1～4サイクル 本剤+カルボプラチン+ペメトレキセドナトリウム群 (131例) 5サイクル以降 本剤+ペメトレキセドナトリウム CP群 1～4サイクル カルボプラチン+ペメトレキセドナトリウム群 (263例) 5サイクル以降 ペメトレキセドナトリウム ACP-L群 1～4サイクル 本剤+カルボプラチン+ペメトレキセドナトリウム群 (263例)* 5サイクル以降 本剤+ラズクルーズ®+ペメトレキセドナトリウム 無作為化 (657例、1:2:2) ※試験開始～2022年11月6日までは本剤+ラズクルーズ®+カルボプラチン+ペメトレキセドナトリウム (LACP) を投与 ※ラズクルーズ®とACP (LACP/ACP-L) 併用療法は承認外の用法及び用量である。 本試験ではACP群及びCP群の結果に基づいて、ACP療法に係わる一変申請を実施した。したがって、本IFではACP群及びCP群の結果について紹介する。

V. 治療に関する項目

	投与方法 投与群別に以下の治験薬を点滴静注した。1サイクルを21日間とした。 ACP群： ・本剤1,400mg(体重80kg未満)又は1,750mg(体重80kg以上)を、2サイクル1日目までは週1回(初回投与は1サイクル1日目及び2日目で分割投与)、3サイクル以降は、1,750mg(体重80kg未満)又は2,100mg(体重80kg以上)を各サイクルの1日目に投与する。 ・ペメトレキセドナトリウム500mg/m²(ビタミン補充を伴う)を、4サイクルまではカルボプラチンと併用投与し、その後は疾患進行まで維持療法として、各サイクルの1日目に投与する。 ・カルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量を、4サイクルまで各サイクルの1日目に投与する。 CP群： ・ペメトレキセドナトリウム500mg/m²(ビタミン補充を伴う)を、4サイクルまではカルボプラチンと併用投与し、その後は疾患進行まで単剤維持療法として、各サイクルの1日目に投与する。 ・カルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量を、4サイクルまで各サイクルの1日目に投与する。 投与スケジュール(体重80kg未満の場合※¹) ※¹: 体重80kg以上の場合: 1サイクル(2日目)は1,400mg、1サイクル(8日目・15日目)及び2サイクルは1,750mg、3サイクル以降は2,100mg ※²: 投与スケジュールの図における括弧内の数字は、本剤の投与量及び投与速度から算出した、infusion reaction等による中断が無かった場合のおおよその投与時間を示す。 治験薬の投与は、放射線画像により確認されたRECIST v1.1に基づくBICR判定による疾患進行、Grade 4の発疹、重度の水疱性又は剥脱性皮膚疾患の発現、安全性上又は忍容性上の理由、妊娠、同意撤回、治験薬投与又は手順の不遵守のいずれかに該当するまで継続することとした。
主要評価項目	BICR判定によるPFS
副次評価項目	ORR、OS、DOR、頭蓋内PFS、頭蓋内ORR、頭蓋内DOR、頭蓋内疾患進行までの期間、TTST、PFS2、TTSP
安全性評価項目	有害事象、臨床検査値等
解析方法	有効性解析対象集団： FAS(無作為に割り付けられた全患者、実際に投与された治験薬にかかわらず、割り付けられた投与群に従って分類)とした。 統計学的仮説： 統計学的仮説は、オシメルチニブ投与中又は投与後に進行したEGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象に、BICR判定によるPFSに関してACPがCPに対する優越性を示すことであった。患者約600例をACP群:CP群:LACP/ACP-L群に1:2:2に無作為に割付け、登録期間を約16カ月、追跡期間を3カ月とした。CPのPFS中央値を5.5カ月、LACP/ACP-L及びACPのPFS中央値を8.5カ月と仮定した。主要評価項目であるPFSをACPとCPとの比較で有意水準0.03、LACP/ACP-LとCPとの比較で有意水準0.02を初めに割り当て、両側有意水準5%の全体のファミリーワイズの第1種過誤率を制御して計算した。ログランク検定を用いて進行又は死亡のいずれかのリスク低下の35%を検出するための検出力として、3群全体で合計350件のPFSイベントを集積することにより、CPに対するLACP/ACP-Lの約93%の検出力、CPに対するACPの83%の検出力が得られるとした(CPに対するLACP/ACP-LのHR=0.65、CPに対するACPのHR=0.65)。

V. 治療に関する項目

患者数は年間脱落率5%を考慮し算出した。

なお、本試験の主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づくBICRによるPFSの主要解析について試験開始後に以下の変更が行われた。

- ①試験開始時点では、ACP群はLACP/ACP-Lにおける各薬剤の寄与を評価することを目的に設定していたことから、CP群とLACP/ACP-L群との比較が主要目的で、CP群とACP群との比較は副次目的であった。しかし、国際共同第 I 相試験 (EDI1001試験) においてACPの有効性が示唆されたことを踏まえ、CP群とACP群との比較も主要目的の一つとし、主要評価項目BICRによるPFSについて、いずれか一方の比較で統計学的に有意な延長が認められた場合に、本剤の有効性が示されたと判断することとした。当該変更に伴い、各比較における検出力を担保することを目的として目標症例数を500例から600例に変更した。
- ②試験開始時点では、FASに加えてバイオマーカー部分集団 (血液検体を用いたNGSにより、EGFR又はMET非依存性のオシメルチニブ耐性機序 (PIK3CA、RAS、RAF等の遺伝子異常、融合遺伝子、細胞周期の変化等) を有することが確認された患者を除外した集団) を対象とした主要解析実施の可能性を考慮し、FAS及びバイオマーカー部分集団にそれぞれ有意水準両側0.04及び0.01を割り当てた。しかし、EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象とした国際共同第 I / I b相試験 (NSC1001試験) において、当該バイオマーカーの有無別でAmi+Lazの有効性に明確な差異は認められなかったことから、バイオマーカー部分集団を対象とした主要解析は実施しないこととし、FASを対象とした主要解析に有意水準両側0.05を割り当てることとした。
- ③上記①及び②の変更に伴い、副次評価項目の奏効率及びOSも含めた複数の評価項目並びに複数の群間比較を設定することに伴う多重性の調整について、Maurer and Bretzのグラフィカルアプローチにより、試験全体の第一種の過誤確率 (FWER) が両側0.05に制御されるよう調整した (図)。

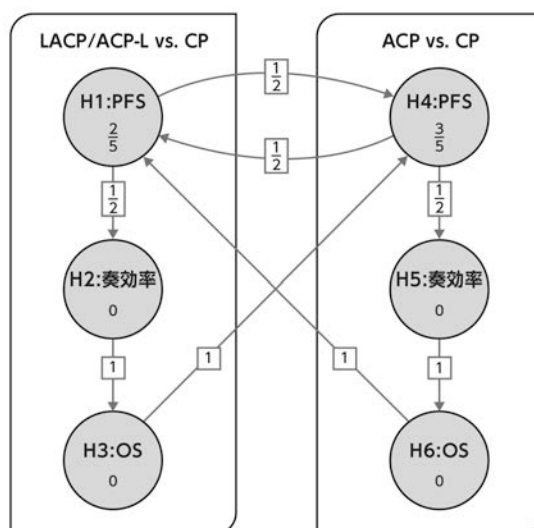


図 複数の評価項目及び群間比較に関する検定手順及び有意水準(両側)の割当て

各評価項目の解析方法：

- ・ BICR判定によるPFS: オシメルチニブの治療ライン (1次治療又は2次治療)、脳転移の既往 (あり又はなし) 及び人種 (アジア人又は非アジア人) を層別因子とした層別ログランク検定を用いて解析した。治療効果のHR及び95%CIは、ログランク検定と同じ層別因子を用いた層別Cox回帰モデルに基づき推定した。PFS中央値、6カ月、12カ月時点等における無増悪生存率及びそれらの95%CIはKaplan-Meier法を用いて推定した。解析時点で疾患進行又は死亡していない患者はRECISTv1.1に基づく最終評価日で打ち切りとした。PFSの中間解析は計画しなかった。
- ・ ORR: オシメルチニブの治療ライン (1次治療又は2次治療)、脳転移の既往 (あり又はなし) 及び人種 (アジア人又は非アジア人) を層別因子とした層別ロジスティック回帰モデルを用いて解析し、オッズ比及びその95%CI並びにp値を示した。標的病変の径和のベースラインからの最大変化率はwaterfall plotを用いて示した。
- ・ DOR: Kaplan-Meier法で推定し中央値及び95%CIを示した。
- ・ OS: 主要評価項目と同様の解析方法とした。なお、OSは約170例の死亡 (3群で予定した全死亡例の約43%) が予想されたPFSの主解析時 (中間解析1回目)、約300例の死亡 (3群で予定した全死亡例の約75%) が予想される最初の患者の無作為化から約32カ月後 (中間解析2回目)、400例の死亡 (3群合計) が予想される最初の患者の無作為化から約48カ月後 (最終解析) の計3回の解析が予定された。
- ・ 頭蓋内PFS: 主要評価項目と同様の解析方法とした。
- ・ 頭蓋内ORR: ベースライン時にBICR判定による頭蓋内病変を有する患者を対象に、ORRと同様の解析方

V. 治療に関する項目

	法とした(非層別解析)。 ・ 頭蓋内DOR:BICR判定による頭蓋内奏効例を対象にDORと同様の解析方法とした。 ・ 頭蓋内疾患進行までの期間:主要評価項目と同様の解析方法とした。 ・ TTST:主要評価項目と同様の解析方法とした。 ・ PFS2:主要評価項目と同様の解析方法とした。 ・ TTSP:主要評価項目と同様の解析方法とした。 ・ サブグループ解析:サブグループ解析として、日本人集団の有効性(主要評価項目及び副次評価項目)とPFSの部分集団別(年齢、性別、人種、体重、脳転移の既往、オシメルチニブの治療ライン、ECOG PS、喫煙歴、EGFR 遺伝子の変異型)の解析を事前に計画した。なお、日本人集団では非層別解析を実施した。 安全性評価項目(有害事象、臨床検査値等): 治験薬を1回以上投与された全ての患者を安全性の解析対象とした。
--	--

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量については、「V.1 効能又は効果」の項、「V.3 (1) 用法及び用量の解説」の項参照

V. 治療に関する項目

【患者背景】

■人口統計学的特性 (FAS)

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	ACP群 (n=131)	CP群 (n=263)	ACP群 (n=9)	CP群 (n=24)
年齢、歳				
中央値(範囲)	62 (36-84)	62 (31-85)	57(46-75)	62.5(33-75)
<65	79 (60.3%)	166 (63.1%)	5	15 (62.5%)
≥65	52 (39.7%)	97 (36.9%)	4	9 (37.5%)
性別				
女性	81 (61.8%)	157 (59.7%)	4	15 (62.5%)
男性	50 (38.2%)	106 (40.3%)	5	9 (37.5%)
人種				
アジア人	63 (48.1%)	127 (48.3%)	9	24 (100.0%)
白人	60 (45.8%)	123 (46.8%)	0	0
その他	8 (6.1%)	13 (4.9%)	0	0
体重、kg				
中央値	63 (38.5-111.9)	63 (37.2-118.0)	60.6 (47.1-72.7)	55.95(41.2-86.2)
<80 kg	113 (86.3%)	226 (85.9%)	9	22 (91.7%)
≥80 kg	18 (13.7%)	37 (14.1%)	0	2 (8.3%)
ベースライン時のECOGスコア				
0	55 (42.0%)	101 (38.4%)	8	10 (41.7%)
1	76 (58.0%)	162 (61.6%)	1	14 (58.3%)
喫煙歴				
あり	41 (31.3%)	95 (36.1%)	4	8 (33.3%)
なし	90 (68.7%)	168 (63.9%)	5	16 (66.7%)

注:各パラメータのnは欠測のない値を示す。

■ベースライン時の疾患特性 (FAS)

本試験では、治験実施計画書の選択基準に従い全例が全身治療歴かつオシメルチニブの投与歴を有していた。1次治療としてオシメルチニブの投与を受けた患者の割合はACP群74.0%、CP群68.8%であった。

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	ACP群 (n=131)	CP群 (n=263)	ACP群 (n=9)	CP群 (n=24)
脳転移の既往				
あり	58 (44.3%)	120 (45.6%)	2	10 (41.7%)
なし	73 (55.7%)	143 (54.4%)	7	14 (58.3%)
変異型				
エクソン19欠失変異	89 (67.9%)	183 (69.8%)	7	18 (75.0%)
エクソン21 L858R変異	42 (32.1%)	79 (30.2%)	2	6 (25.0%)
初回診断時のNSCLC組織型				
腺癌	130 (99.2%)	260 (98.9%)	9	24 (100.0%)
その他	1 (0.8%)	3 (1.1%)	0	0
転移性診断からの期間、カ月				
中央値	22.998 (0.23-115.29)	20.961 (0.10-99.12)	26.382 (0.23-54.08)	20.945 (6.05-64.82)
オシメルチニブによる治療				
1次治療	97 (74.0%)	181 (68.8%)	8	23 (95.8%)
2次治療	34 (26.0%)	82 (31.2%)	1	1 (4.2%)

V. 治療に関する項目

MARIPOSA-2試験は試験実施中に試験計画の変更が行われたことから、審査の過程においてCPに対するACPの優越性を検証する検証試験とはみなされなかった。そのため、p値は「名目上のp値」として記述する。

【有効性の結果】

■BICR判定によるPFS[主要評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

全体集団におけるPFSの中央値は、ACP群6.28(95%CI:5.55-8.41)カ月、CP群4.17(95%CI:4.04-4.44)カ月であった。主要評価項目のPFSにおいてACP群のPFSはCP群と比較して有意な延長が認められた[層別HR^{※1,2}:0.48(95%CI:0.36-0.64)、層別ログランク検定^{※1}、 $p<0.0001$ (名目上のp値)]。疾患進行又は死亡のリスクはCP群と比較してACP群で52%低下した。カットオフ時点までにBICR判定による疾患進行又は死亡が認められた患者の割合は、ACP群56.5%(74例)、CP群65.0%(171例)であった。6カ月、12カ月無増悪生存率はそれぞれ、ACP群で51%、22%、CP群で30%、13%であった。

日本人集団におけるPFSの中央値は、ACP群8.34(95%CI:0.53-NE)カ月、CP群4.27(95%CI:2.89-8.31)カ月であった[非層別HR:0.88(95%CI:0.34-2.28)]。カットオフ時点までにBICR判定による疾患進行又は死亡が認められた患者は、ACP群9例中6例、CP群24例中16例(66.7%)であった。6カ月、12カ月無増悪生存率はそれぞれ、ACP群で56%、21%、CP群で37%、24%であった。

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	ACP群 (n=131)	CP群 (n=263)	ACP群 (n=9)	CP群 (n=24)
イベント数	74 (56.5%)	171 (65.0%)	6	16 (66.7%)
打ち切り数	57 (43.5%)	92 (35.0%)	3	8 (33.3%)
イベントまでの期間 (カ月)				
25パーセンタイル (95%CI)	4.37 (4.17-5.39)	2.50 (1.51-2.83)	1.51 (0.53-8.34)	2.89 (1.41-4.17)
中央値 (95%CI)	6.28 (5.55-8.41)	4.17 (4.04-4.44)	8.34 (0.53-NE)	4.27 (2.89-8.31)
75パーセンタイル (95%CI)	11.76 (9.72-NE)	6.93 (5.78-8.31)	11.76 (2.40-NE)	8.31 (4.27-NE)
範囲	(0.0+-14.9)	(0.0+-14.0+)	(0.5-13.9+)	(0.0+-13.9+)
6カ月無増悪生存率 (95%CI)	0.51 (0.41-0.60)	0.30 (0.23-0.36)	0.56 (0.20-0.80)	0.37 (0.18-0.56)
12カ月無増悪生存率 (95%CI)	0.22 (0.12-0.34)	0.13 (0.08-0.20)	0.21 (0.01-0.57)	0.24 (0.08-0.45)
p値 ^{※1}	<0.0001 (名目上のp値)		0.7874 (名目上のp値)	
ハザード比 (95%CI) ^{※1,2}	0.48 (0.36-0.64)		0.88 (0.34-2.28)	

データカットオフ日:2023年7月10日

観察期間中央値(範囲):全体集団:ACP群8.97(0.5+-15.5)カ月、CP群:8.34(0.0-16.7+)カ月

日本人集団:ACP群12.19(0.5+-14.6)カ月、CP群12.06(3.1+-16.0)カ月

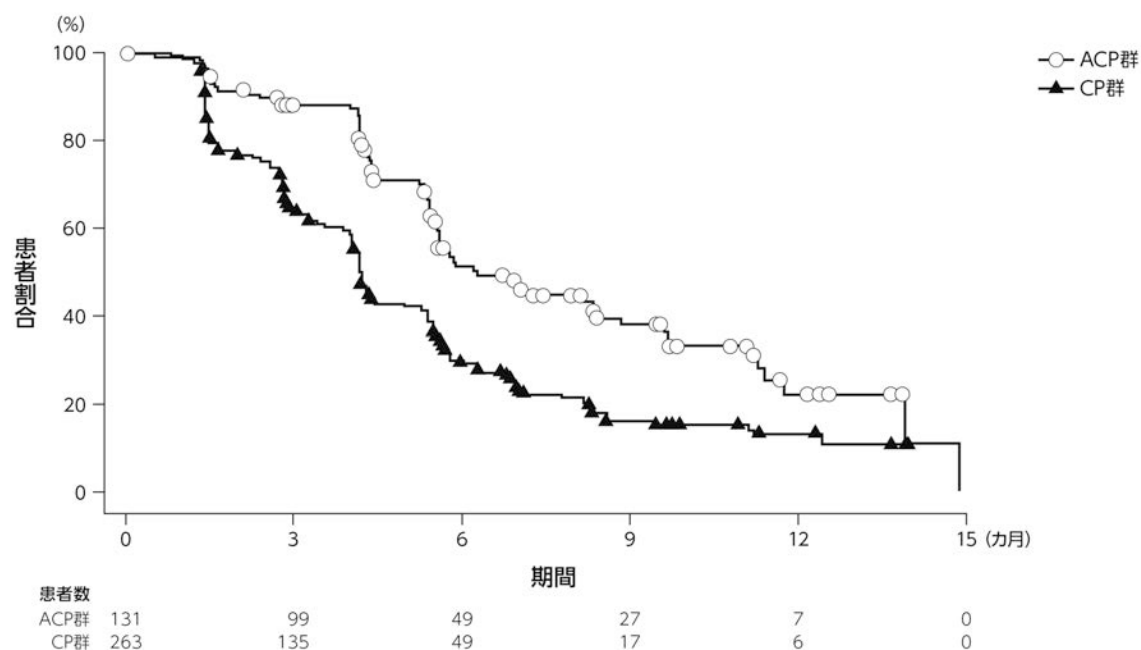
※1 p値は、全体集団ではオシメルチニブの治療ライン(1次治療又は2次治療)、脳転移の既往(あり又はなし)及び人種(アジア人又は非アジア人)に層別化されたログランク検定に基づく。日本人集団では非層別ログランク検定に基づく。

※2 ハザード比は、全体集団では層別化された比例ハザードモデルに、日本人集団では非層別化された比例ハザードモデルに基づく。ハザード比が1未満の場合、ACP群の方が優位であることを示す。

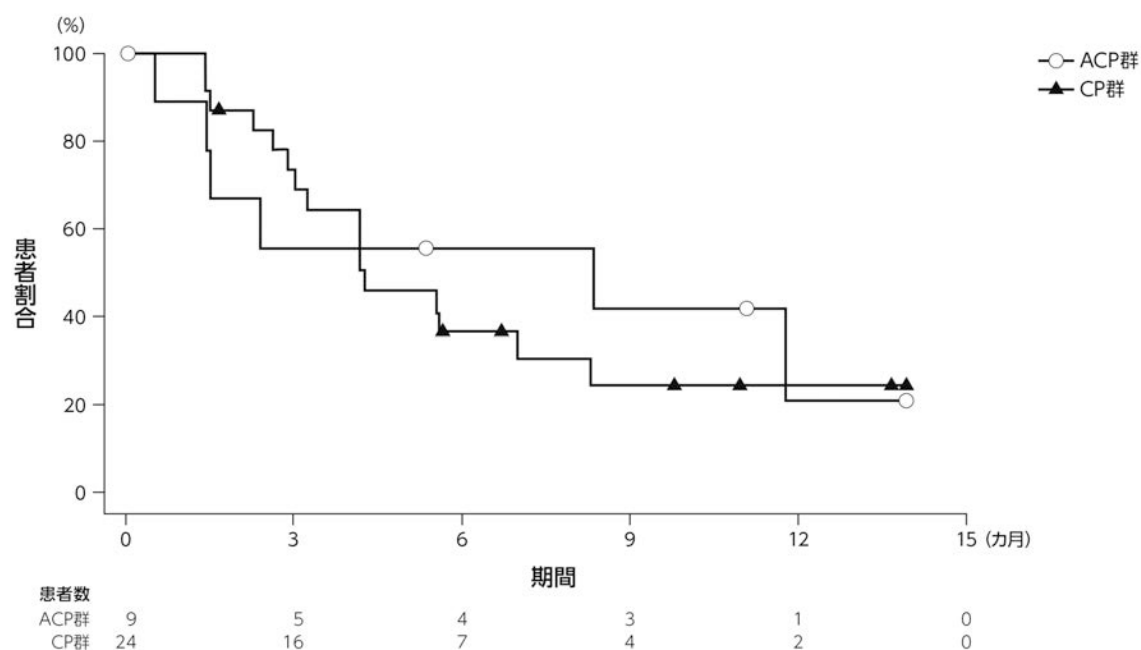
注:+=打ち切り

V. 治療に関する項目

■BICR判定によるPFS【主要評価項目：全体集団】(FAS)



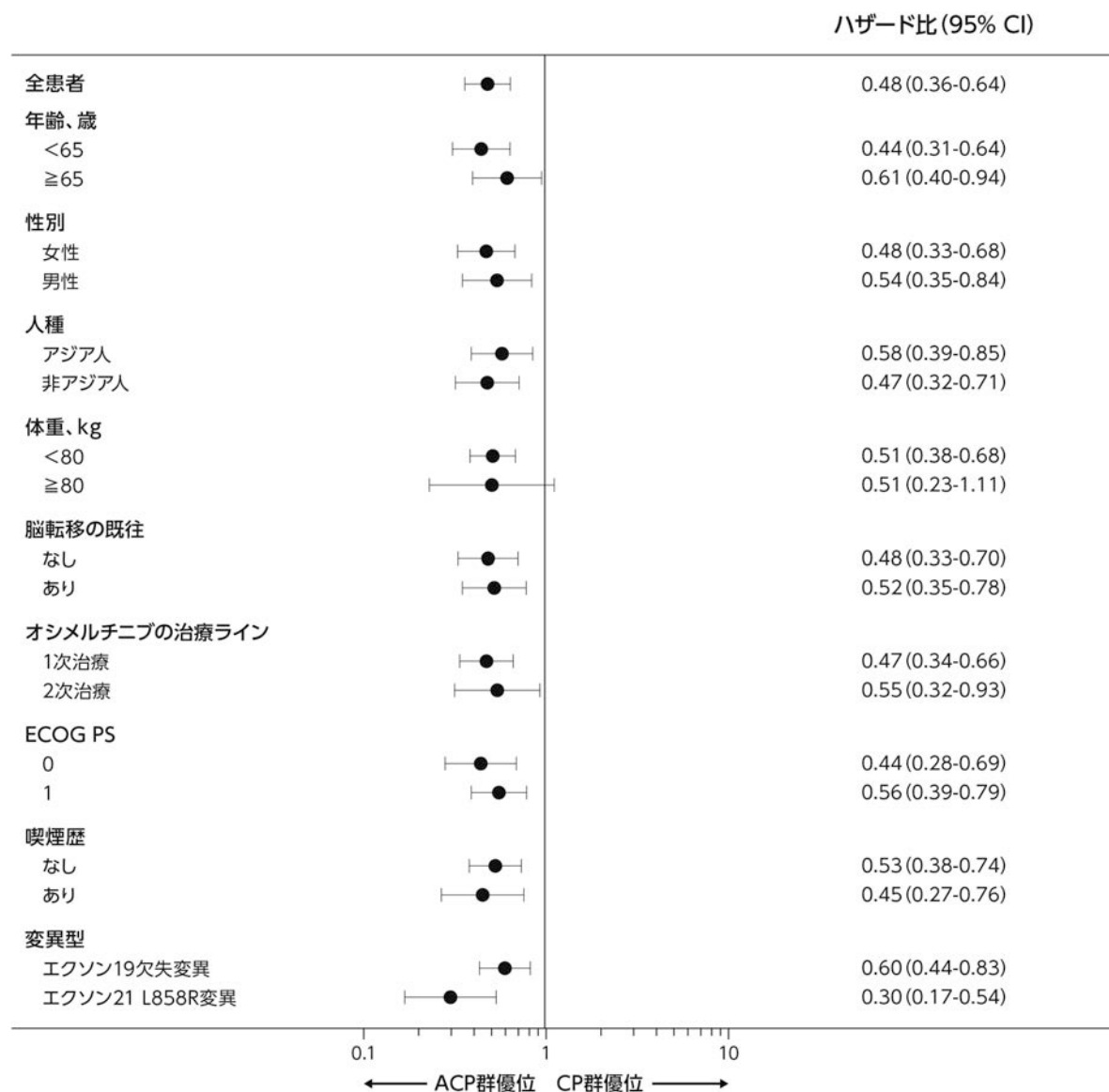
■BICR判定によるPFS[日本人集団(サブグループ解析)](FAS)



V. 治療に関する項目

■BICR判定によるPFS[主要評価項目のサブグループ解析:全体集団](FAS)

事前に規定した年齢、性別、人種、体重、脳転移の既往、オシメルチニブの治療ライン、ECOG PS、喫煙歴、EGFR 遺伝子の変異型別のBICR判定によるPFSのサブグループ解析結果は下図のとおりであった。



注: サブグループ解析におけるハザード比は、非層別比例ハザードモデルに基づく。

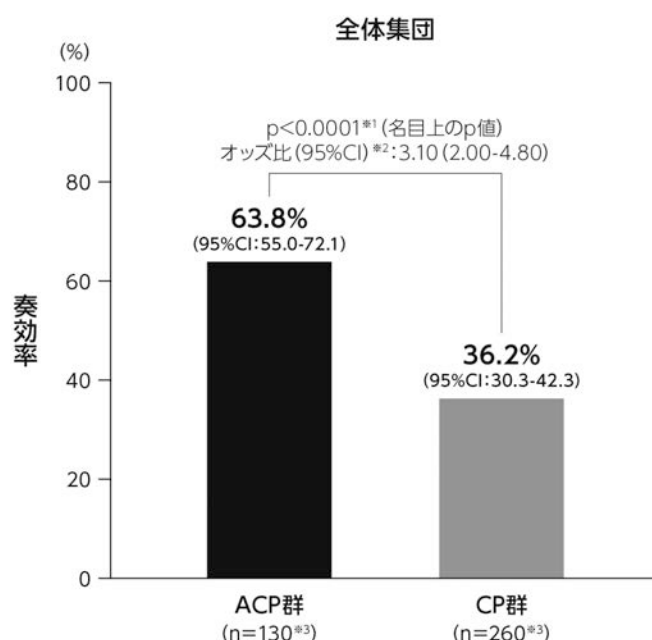
V. 治療に関する項目

■BICR判定によるORR[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

全体集団において、測定可能病変を有する患者(全体集団:ACP群130例、CP群260例、日本人集団:ACP群9例、CP群24例)のRECIST v1.1に基づくBICR判定による最良総合効果及びORR(層別解析)は以下のとおりであった。

BICR判定によるORRはACP群63.8%(83例)、CP群36.2%(94例)で、ACP群ではCP群と比較して統計学的に有意な抗腫瘍効果が認められた[オッズ比^{※1, 2}:3.10(95%CI:2.00-4.80)、層別ロジスティック回帰分析^{※1}、 $p<0.0001$ (名目上のp値)]。また、BICR判定による確定ORR(連続した評価で4週間以上CR又はPRが持続)はACP群53.1%(69例)、CP群28.8%(75例)であった[オッズ比^{※1, 2}:2.78(95%CI:1.80-4.30)]。日本人集団において、BICR判定によるORRはACP群9例中5例、CP群24例中9例(37.5%)であった[オッズ比^{※1, 2}:2.08(95%CI:0.44-9.84)]。また、BICR判定による確定ORRはACP群9例中5例、CP群24例中7例(29.2%)であった。

■ORR[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)



	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	ACP群 (n=130 ^{※3})	CP群 (n=260 ^{※3})	ACP群 (n=9 ^{※3})	CP群 (n=24 ^{※3})
奏効率 (CR+PR)	83 (63.8%)	94 (36.2%)	5	9 (37.5%)
CR	2 (1.5%)	1 (0.4%)	0	0
PR	81 (62.3%)	93 (35.8%)	5	9 (37.5%)
SD	30 (23.1%)	82 (31.5%)	0	10 (41.7%)
PD	10 (7.7%)	52 (20.0%)	3	3 (12.5%)
NE	7 (5.4%)	32 (12.3%)	1	2 (8.3%)

データカットオフ日:2023年7月10日

※1 p値及びオッズ比は、全体集団ではオシメルチニブの治療ライン(1次治療又は2次治療)、脳転移の既往(あり又はなし)及び人種(アジア人又は非アジア人)に層別化されたロジスティクス回帰分析に基づく。日本人集団では非層別ロジスティック回帰分析に基づく。

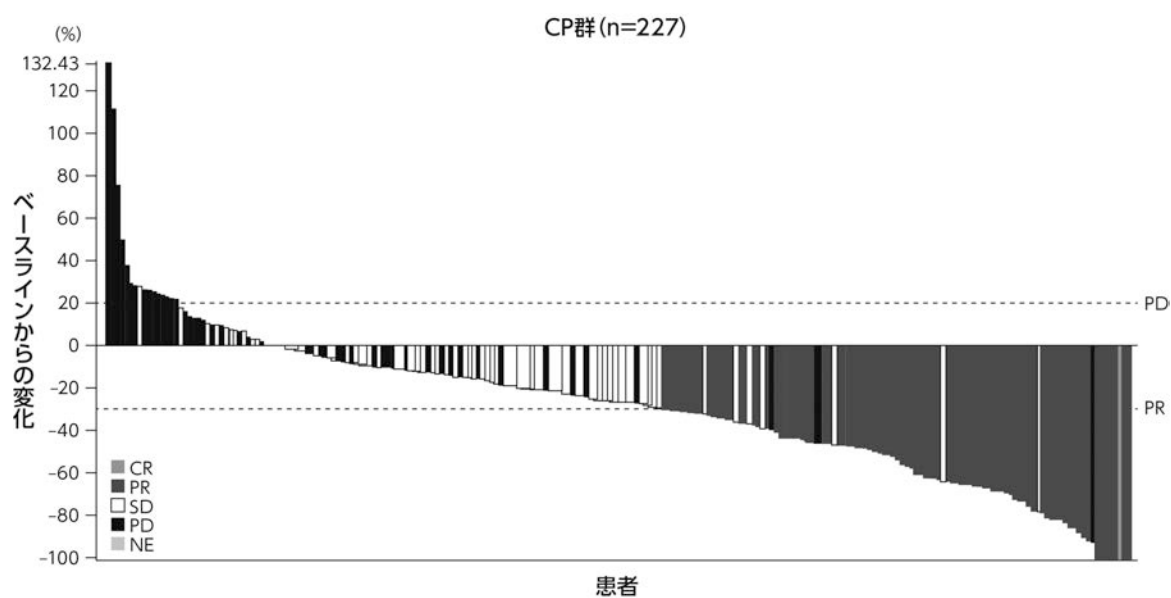
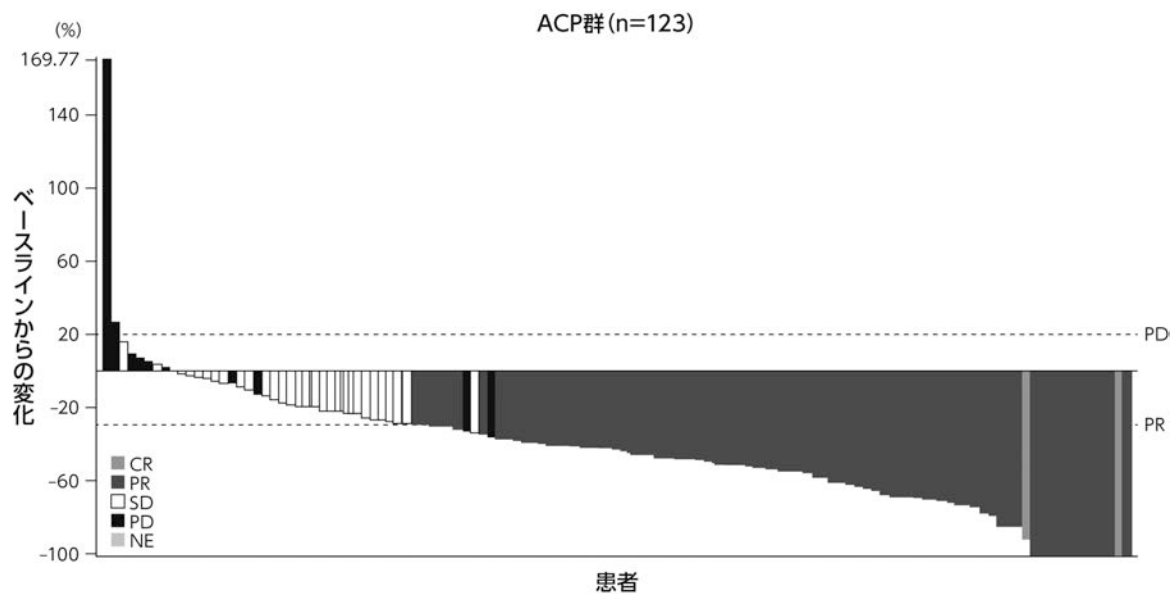
※2 オッズ比が1を超える場合ACP群の方が優位であることを示す。

※3 ベースライン時の測定可能な病変を有する患者数

注:CRとPRは追跡確認の必要なし。奏効率の割合は、ベースライン時に測定可能な病変を有する患者数に基づく。

V. 治療に関する項目

測定可能病変を有する患者のBICR判定による標的病変の径和のベースラインからの最大変化率は下図のとおりであった。



V. 治療に関する項目

■BICR判定によるDOR[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

測定可能病変を有する患者(全体集団:ACP群130例、CP群260例、日本人集団:ACP群9例、CP群24例)のRECIST v1.1に基づくBICR判定によるCR又はPRが確定した奏効例は以下のとおりであった。

全体集団において、BICR判定によるCR又はPRが確定した奏効例はACP群69例、CP群75例であり、このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた患者の割合は、ACP群42.0%(29例)、CP群45.3%(34例)であった。BICR判定によるDORの中央値^{※1}は、ACP群6.90(95%CI:5.52-NE)カ月、CP群5.55(95%CI:4.17-9.56)カ月であった。確定した奏効例のBICR判定によるDORが6カ月以上であった患者の割合は、ACP群31.9%(22例)、CP群20.0%(15例)であり、カットオフ時点で奏効が持続していた患者の割合は、ACP群58.0%(40例)、CP群54.7%(41例)であった。

日本人集団において、BICR判定によるCR又はPRが確定した奏効例はACP群9例中5例、CP群24例中7例であり、このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた患者は、ACP群5例中2例、CP群7例中2例であった。BICR判定によるDORの中央値^{※1}は、ACP群で未到達(95%CI:6.47-NE)、CP群で未到達(95%CI:2.60-NE)であった。確定した奏効例のBICR判定によるDORが6カ月以上であった患者は、ACP群5例中4例、CP群7例中2例であり、カットオフ時点で奏効が持続していた患者は、ACP群5例中3例、CP群7例中5例であった。

データカットオフ日:2023年7月10日

※1: 95%信頼区間はKaplan-Meier法で推定された。

注:割合は、CR又はPRを達成した患者数に基づく。

V. 治療に関する項目

■OS[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)<中間解析1回目>

全体集団において、カットオフ時点までに死亡が認められた患者の割合は、ACP群20.6% (27例)、CP群24.7% (65例)であった。OSの1回目の中間解析では、OSの中央値はACP群14.19(95%CI:13.90-NE)カ月、CP群で15.18(95%CI:13.01-NE)カ月であった[層別HR^{※1, 2}:0.77(95%CI:0.49-1.21)、層別ログランク検定^{※1}、 $p=0.2531$ (名目上のp値)]。

日本人集団において、カットオフ時点までに死亡した患者は、ACP群9例中3例、CP群24例中7例(29.2%)であった。OSの中央値はACP群で未到達(95%CI:0.53-NE)、CP群15.47(95%CI:15.47-NE)カ月であった[非層別HR:1.48(95%CI:0.37-5.95)]。

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	ACP群 (n=131)	CP群 (n=263)	ACP群 (n=9)	CP群 (n=24)
イベント数	27 (20.6%)	65 (24.7%)	3	7 (29.2%)
打ち切り数	104 (79.4%)	198 (75.3%)	6	17 (70.8%)
イベントまでの期間 (カ月)				
25パーセンタイル (95%CI)	11.30 (8.41-14.19)	8.87 (7.06-10.32)	11.76 (0.53-NE)	7.29 (3.12-NE)
中央値 (95%CI)	14.19 (13.90-NE)	15.18 (13.01-NE)	未到達 (0.53-NE)	15.47 (15.47-NE)
75パーセンタイル (95%CI)	14.88 (14.19-NE)	16.66 (15.21-NE)	NE (11.76-NE)	NE (15.47-NE)
範囲	(0.5-15.5+)	(0.0+-16.7)	(0.5-14.6+)	(3.1-16.0+)
6カ月生存率 (95%CI)	0.90 (0.83-0.94)	0.87 (0.81-0.90)	0.78 (0.36-0.94)	0.88 (0.66-0.96)
12カ月生存率 (95%CI)	0.69 (0.55-0.79)	0.65 (0.56-0.72)	0.58 (0.16-0.85)	0.75 (0.52-0.88)
p値 ^{※1}	0.2531 (名目上のp値)		0.5753 (名目上のp値)	
ハザード比 (95%CI) ^{※1,2}	0.77 (0.49-1.21)		1.48 (0.37-5.95)	

データカットオフ日:2023年7月10日

観察期間中央値(範囲):全体集団:ACP群8.97(0.5+-15.5)カ月、CP群8.34(0.0-16.7+)カ月

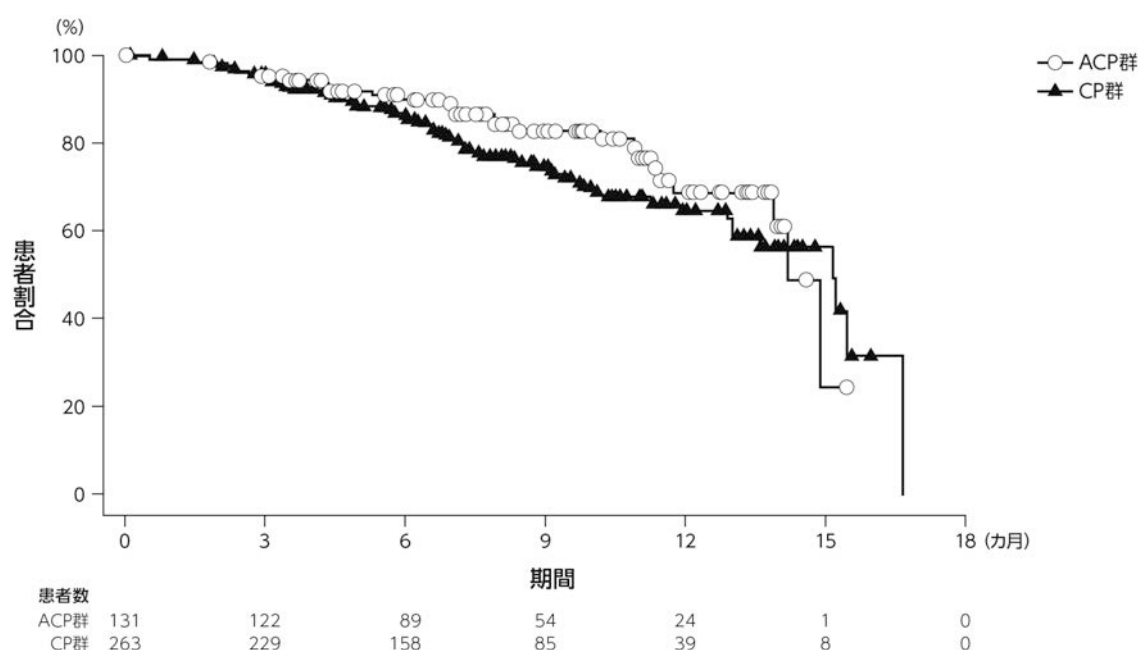
日本人集団:ACP群12.19(0.5+-14.6)カ月、CP群12.06(3.1+-16.0)カ月

※1 p値は、全体集団ではオシメルチニブの治療ライン(1次治療又は2次治療)、脳転移の既往(あり又はなし)及び人種(アジア人又は非アジア人)に層別化されたログランク検定に基づく。日本人集団では非層別ログランク検定に基づく。

※2 ハザード比は、全体集団では層別化された比例ハザードモデルに、日本人集団では非層別化された比例ハザードモデルに基づく。ハザード比が1未満の場合、ACP群の方が優位であることを示す。

注:+=打ち切り

■OS[副次評価項目:全体集団](FAS)<中間解析1回目>



V. 治療に関する項目

■BICR判定による頭蓋内PFS[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

全体集団において、カットオフ時点までにBICR判定による頭蓋内疾患進行又は死亡が認められた患者の割合は、ACP群31.3%(41例)、CP群38.8%(102例)であり、頭蓋内疾患進行が認められた患者の割合はACP群13.7%(18例)、CP群22.1%(58例)であった。BICR判定による頭蓋内PFSの中央値は、ACP群12.45(95%CI:10.84-NE)カ月、CP群8.31(95%CI:7.29-11.27)カ月であった[層別HR^{※1,2}:0.55(95%CI:0.38-0.79)]。日本人集団において、カットオフ時点までにBICR判定による頭蓋内疾患進行又は死亡が認められた患者は、ACP群9例中4例、CP群24例中9例(37.5%)であった。BICR判定による頭蓋内PFSの中央値は、ACP群11.76(95%CI:0.53-NE)カ月、CP群15.47(95%CI:5.75-NE)カ月であった[非層別HR:1.32(95%CI:0.40-4.43)]。

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	ACP群 (n=131)	CP群 (n=263)	ACP群 (n=9)	CP群 (n=24)
イベント数	41 (31.3%)	102 (38.8%)	4	9 (37.5%)
打ち切り数	90 (68.7%)	161 (61.2%)	5	15 (62.5%)
イベントまでの期間(カ月)				
25パーセンタイル (95%CI)	7.03 (5.59-10.18)	4.34 (3.25-5.59)	2.66 (0.53-11.76)	5.75 (1.51-NE)
中央値 (95%CI)	12.45 (10.84-NE)	8.31 (7.29-11.27)	11.76 (0.53-NE)	15.47 (5.75-NE)
75パーセンタイル (95%CI)	13.90 (13.63-NE)	15.47 (11.93-NE)	NE (11.76-NE)	15.47 (NE-NE)
範囲	(0.0+-14.9)	(0.0+-15.5)	(0.5-13.9+)	(0.0+-15.5)
6カ月無増悪生存率 (95%CI)	0.78 (0.69-0.85)	0.66 (0.59-0.72)	0.65 (0.25-0.87)	0.70 (0.45-0.86)
9カ月無増悪生存率 (95%CI)	0.66 (0.55-0.75)	0.48 (0.39-0.56)	0.65 (0.25-0.87)	0.55 (0.28-0.75)
12カ月無増悪生存率 (95%CI)	0.50 (0.35-0.64)	0.34 (0.23-0.45)	0.32 (0.02-0.74)	0.55 (0.28-0.75)
p値 ^{※1}	0.0011 (名目上のp値)		0.6471 (名目上のp値)	
ハザード比 (95%CI) ^{※1,2}	0.55 (0.38-0.79)		1.32 (0.40-4.43)	

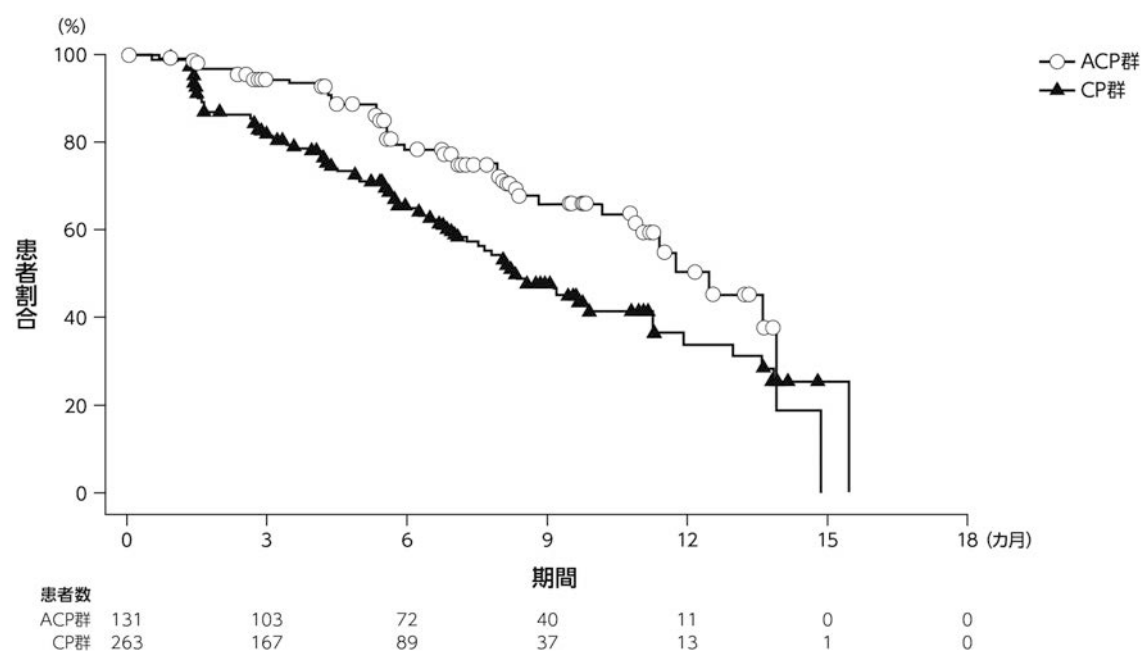
データカットオフ日:2023年7月10日

※1 p値は、全体集団ではオシメルチニブの治療ライン(1次治療又は2次治療)、脳転移の既往(あり又はなし)及び人種(アジア人又は非アジア人)に層別化されたログランク検定に基づく。日本人集団では非層別ログランク検定に基づく。

※2 ハザード比は、全体集団では層別化された比例ハザードモデルに、日本人集団では非層別比例ハザードモデルに基づく。ハザード比が1未満の場合、ACP群の方が優位であることを示す。

注:+=打ち切り

■頭蓋内PFS[副次評価項目:全体集団](FAS)



V. 治療に関する項目

■BICR判定による頭蓋内ORR[副次評価項目:全体集団](FAS)

全体集団において、ベースライン時に頭蓋内病変を有する患者(ACP群30例、CP群61例)のBICR判定による頭蓋内ORR^{※1}は、ACP群26.7%(8例)、CP群14.8%(9例)であった[オッズ比^{※2}:2.10(95%CI:0.72-6.16)]。

日本人集団は解析していない。

■BICR判定による頭蓋内DOR[副次評価項目:全体集団](FAS)

全体集団において、ベースライン時に頭蓋内病変を有する患者(ACP群30例、CP群61例)のBICR判定による頭蓋内奏効例^{※1}はACP群8例、CP群9例であり、このうちカットオフ時点までに頭蓋内疾患進行又は死亡が認められた患者は、ACP群1例、CP群3例であった。BICR判定による頭蓋内DORの中央値^{※3}は、ACP群で未到達(95%CI:1.41-NE)、CP群3.48(95%CI:1.38-NE)カ月であった。頭蓋内DORが6カ月以上であった患者は、ACP群2例、CP群1例であった。

日本人集団は解析していない。

■BICR判定による頭蓋内疾患進行までの期間[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

全体集団において、カットオフ時点までにBICR判定による頭蓋内疾患進行が認められた患者の割合は、ACP群13.7%(18例)、CP群22.1%(58例)であった。BICR判定による頭蓋内疾患進行までの期間の中央値は、ACP群で未到達(95%CI:12.45-NE)、CP群13.83(95%CI:11.30-NE)カ月であった[層別HR^{※4}:0.42(95%CI:0.25-0.72)]。

日本人集団において、カットオフ時点までにBICR判定による頭蓋内疾患進行が認められた患者は、ACP群9例中1例、CP群24例中5例(20.8%)であった。BICR判定による頭蓋内疾患進行までの期間の中央値は、ACP群で未到達(95%CI:1.54-NE)、CP群で未到達(95%CI:5.75-NE)であった[非層別HR:0.53(95%CI:0.06-4.55)]。

■TTST[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

全体集団において、カットオフ時点までにFAS(ACP群131例、CP群263例)で後治療を受けた又は死亡した患者の割合は、ACP群35.1%(46例)、CP群52.5%(138例)であった。TTSTの中央値はACP群12.06(95%CI:11.04-14.88)カ月、CP群6.60(95%CI:6.24-8.11)カ月であった。ACP群のTTSTはCP群と比較して延長した[層別HR^{※4}:0.42(95%CI:0.30-0.59)]。12カ月時点ではACP群の51%及びCP群の26%が後治療を開始していなかった。なお、疾患進行が認められた患者(ACP群55例、CP群173例)のうち、疾患進行後も28日を超えて治験薬の投与を継続した患者の割合は、ACP群34.5%(19例)、CP群16.2%(28例)であった。

日本人集団において、カットオフ時点までにFASの日本人集団(ACP群9例、CP群24例)で後治療を受けた又は死亡した患者は、ACP群9例中6例、CP群24例中19例(79.2%)であった。TTSTの中央値はACP群8.74(95%CI:0.53-NE)カ月、CP群5.95(95%CI:3.02-6.37)カ月であった[非層別HR:0.70(95%CI:0.27-1.77)]。

データカットオフ日:2023年7月10日

※1:BICRでは脳病変を標的病変として選択できないため、この解析では頭蓋内CRのみを考慮した。

※2:オッズ比が1を超える場合ACP群の方が優位であることを示す。

※3:95%信頼区間はKaplan-Meier法で推定された。

※4:ハザード比は全体集団ではオシメルチニブの治療ライン(1次治療又は2次治療)、脳転移の既往(あり又はなし)及び人種(アジア人又は非アジア人)に層別化された比例ハザードモデル、日本人集団では非層別比例ハザードモデルに基づく。ハザード比が1未満の場合、ACP群の方が優位であることを示す。

注:CRは追跡確認の必要なし。

V. 治療に関する項目

■PFS2[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

全体集団において、最初の後治療を受けた後、カットオフ時点までに治験担当医師判定による2回目の疾患進行又は死亡が認められた患者の割合は、ACP群25.2% (33例)、CP群30.4% (80例)であった。PFS2の中央値は、ACP群13.90 (95%CI: 11.40-NE) カ月、CP群11.27 (95%CI: 9.07-13.83) カ月であった。ACP群の2回目の疾患進行又は死亡のリスクはCP群と比較し40%低下した[層別HR^{※1}: 0.60 (95%CI: 0.40-0.92)]。

日本人集団において、最初の後治療を受けた後、カットオフ時点までに治験担当医師判定による2回目の疾患進行が認められた又は死亡した患者は、ACP群9例中6例、CP群24例中12例 (50.0%) であった。PFS2の中央値は、ACP群10.64 (95%CI: 0.53-NE) カ月、CP群7.85 (95%CI: 6.34-NE) カ月であった[非層別HR: 1.22 (95%CI: 0.45-3.30)]。

■TTSP[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

全体集団において、カットオフ時点までに治験担当医師判定による症状進行又は死亡が認められた患者の割合は、ACP群31.3% (41例)、CP群37.3% (98例) であった。TTSPの中央値は、ACP群14.88 (95%CI: 11.30-NE) カ月、CP群13.01 (95%CI: 9.20-NE) カ月であった[層別HR^{※1}: 0.74 (95%CI: 0.51-1.07)]。

日本人集団において、カットオフ時点までに治験担当医師判定による症状進行又は死亡が認められた患者は、ACP群9例中5例、CP群24例中11例 (45.8%) であった。TTSPの中央値は、ACP群11.76 (95%CI: 0.53-NE) カ月、CP群で未到達 (95%CI: 3.12-NE) であった[非層別HR: 1.26 (95%CI: 0.44-3.61)]。

データカットオフ日: 2023年7月10日

※1: ハザード比は全体集団ではオシメルチニブの治療ライン (1次治療又は2次治療)、脳転移の既往 (あり又はなし) 及び人種 (アジア人又は非アジア人) に層別化された比例ハザードモデル、日本人集団では非層別比例ハザードモデルに基づく。ハザード比が1未満の場合、ACP群の方が優位であることを示す。

V. 治療に関する項目

【安全性の結果】

■有害事象発現状況

有害事象と治験薬(本剤、カルボプラチン、ペメトレキセドナトリウム)との関連性は、関連なし(Not Related)又は関連あり(Related)の2段階で治験担当医師が評価した。全体集団及び日本人集団における有害事象の概要は表のとおりであった。

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	ACP群 (n=130)	CP群 (n=243)	ACP群 (n=9)	CP群 (n=23)
有害事象発現割合	130 (100.0%)	227 (93.4%)	9 (100.0%)	22 (95.7%)
副作用発現割合 ^{※1}	129 (99.2%)	210 (86.4%)	9 (100.0%)	22 (95.7%)
Grade3以上の有害事象	94 (72.3%)	117 (48.1%)	8 (88.9%)	17 (73.9%)
重篤な有害事象	42 (32.3%)	49 (20.2%)	4 (44.4%)	4 (17.4%)
いずれかの薬剤の投与中止に至った有害事象	24 (18.5%)	9 (3.7%)	5 (55.6%)	1 (4.3%)
アミバンタマブの投与中止	20 (15.4%)	—	4 (44.4%)	—
カルボプラチンの投与中止	9 (6.9%)	4 (1.6%)	2 (22.2%)	0
ペメトレキセドナトリウムの投与中止	14 (10.8%)	8 (3.3%)	4 (44.4%)	1 (4.3%)
死亡に至った有害事象 ^{※2}	3 (2.3%)	3 (1.2%)	2 (22.2%)	0

データカットオフ日:2023年7月10日

※1:治験担当医師の評価に基づく。

※2:死亡に至った有害事象は致死転帰に基づく。

全体集団

主な有害事象: ACP群で最も多く認められた有害事象は、infusion reaction[ACP群58.5% (76例)、CP群0.4% (1例)、以下同順]、次いで、好中球減少症[56.9% (74例)、41.6% (101例)]、悪心[44.6% (58例)、37.0% (90例)]であった。

(副作用の詳細は「VIII.8.副作用 副作用発現頻度一覧表」の項参照)

Grade 3以上の有害事象: 発現割合は、ACP群72.3% (94例)、CP群48.1% (117例)であった。ACP群で最も多く認められたGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症[ACP群45.4% (59例)、CP群21.4% (52例)、以下同順]、次いで白血球減少症[20.0% (26例)、9.5% (23例)]、血小板減少症[14.6% (19例)、9.1% (22例)]であった。いずれかの治験薬と関連性があるGrade 3以上の有害事象の発現割合はACP群66.9% (87例)、CP群35.4% (86例)に認められ、ACP群で最も多く認められた事象は、好中球減少症[43.1% (56例)、21.0% (51例)]、次いで白血球減少症[20.0% (26例)、9.1% (22例)]、血小板減少症[14.6% (19例)、8.2% (20例)]であった。

死亡に至った有害事象: 発現割合はACP群2.3% (3例)、CP群1.2% (3例)であり、ACP群で呼吸困難、敗血症及び心室細動(各1例)、CP群で呼吸困難、呼吸不全及び肺炎(各1例)が認められた。いずれかの治験薬と関連性がある死亡に至った有害事象の発現割合はACP群1.5% (2例)、CP群0.4% (1例)で、ACP群で敗血症及び心室細動(各1例)、CP群で呼吸不全1例が認められた。ACP群で認められた2例はいずれも日本人患者であった。ACP群で認められた敗血症は本剤と「関連なし」、CPと「関連あり」で、心室細動は本剤とペメトレキセドナトリウムと「関連あり」、カルボプラチンとは「関連なし」であった。CP群で認められた呼吸不全はカルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムに「関連あり」と判断された。

重篤な有害事象: 発現割合はACP群32.3% (42例)、CP群20.2% (49例)であった。ACP群で2%以上に発現した重篤な有害事象は、血小板減少症[ACP群3.1% (4例)、CP群2.1% (5例)、以下同順]、呼吸困難[3.1% (4例)、0.8% (2例)]、肺塞栓症[2.3% (3例)、1.2% (3例)]、敗血症[2.3% (3例)、0.4% (1例)]であった。

V. 治療に関する項目

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象:発現割合はACP群18.5% (24例)、CP群3.7% (9例)であった。ACP群ではinfusion reaction 5.4% (7例)、発疹1.5% (2例)であった。

ACP群でいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合は15.4% (20例)であり、主な事象はinfusion reaction 5.4% (7例)、発疹1.5% (2例)であった。カルボプラチンの投与中止に至った有害事象の発現割合は6.9% (9例)であり、主な事象はinfusion reaction 1.5% (2例)であった。ペメトレキセドナトリウムの投与中止に至った主な有害事象の発現割合は10.8% (14例)であり、主な事象はinfusion reaction 1.5% (2例)であった。

日本人集団

主な有害事象:ACP群で最も多く認められた有害事象は、白血球減少症[ACP群77.8% (7例)、CP群47.8% (11例)、以下同順]、次いで、好中球減少症[66.7% (6例)、52.2% (12例)]、infusion reaction [66.7% (6例)、0% (0例)]であった。

(副作用の詳細は「VIII.8.副作用 副作用発現頻度一覧表」の項参照)

Grade 3以上の有害事象:発現割合は、ACP群88.9% (8例)、CP群73.9% (17例)であった。ACP群で最も多く認められたGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症[ACP群66.7% (6例)、CP群47.8% (11例)、以下同順]、次いで白血球減少症[66.7% (6例)、26.1% (6例)]であった。

死亡に至った有害事象:ACP群のみに22.2% (2例)認められ、敗血症及び心室細動が各1例であった。

重篤な有害事象:発現割合はACP群44.4% (4例)、CP群17.4% (4例)であり、ACP群で認められた重篤な有害事象は、血小板減少症、infusion reaction、感染性胸水、敗血症、皮膚感染症、悪心、心室細動、発疹が各1件であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象:発現割合はACP群55.6% (5例)、CP群4.3% (1例)であった。ACP群では心室細動、嘔吐、末梢性浮腫、敗血症、infusion reaction各1例であった。

ACP群でいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合は44.4% (4例)で、心室細動、嘔吐、敗血症、infusion reaction各1例であった。カルボプラチンの投与中止に至った有害事象の発現割合は22.2% (2例)であり、嘔吐、敗血症各1例であった。ペメトレキセドナトリウムの投与中止に至った有害事象の発現割合は44.4% (4例)で、心室細動、嘔吐、末梢性浮腫、敗血症各1例であった。

V. 治療に関する項目

c) 国際共同第Ⅲ相試験(NSC3001試験:データカットオフ日:2023年5月3日、主要評価項目の最終解析)
(日本人を含む海外データ)^{3, 6)}

目的	<i>EGFR</i> 遺伝子エクソン20挿入変異^{注)}陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象として化学療法(カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム)に本剤を併用した際の有効性及び安全性を評価する。 注) 各国又は地域の認定検査機関における検査で<i>EGFR</i> 遺伝子エクソン20挿入変異陽性であることが確認された患者が対象とされた。組み入れ後に実施された中央検査の結果が得られた患者において検出された変異は、<i>EGFR</i> 遺伝子エクソン20のC-helix又はLoopfollowing C-helix領域(D761～C775)に1つ以上のアミノ酸が挿入した変異であった。
試験デザイン	無作為化、非盲検、国際共同(計24カ国/地域)、多施設共同(131施設)、第Ⅲ相試験
対象	化学療法歴のない<i>EGFR</i> 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NSCLC患者308例(日本人34例を含む) - 最大の解析対象集団(FAS):308例(日本人34例)[ACP群:153例(19例)、CP群:155例(15例)] - 安全性解析対象集団:306例(日本人34例)[ACP群:151例(19例)、CP群:155例(15例)]
診断及び主な組み入れ基準	(1) <i>EGFR</i> 遺伝子エクソン20挿入変異を1次変異で有し、切除不能な進行・再発の非扁平上皮NSCLCを有することが組織学的又は細胞学的に確認された (2) RECIST v1.1に基づく測定可能病変を有する (3) ECOG PSが0又は1 (4) 十分な臓器機能及び骨髄機能を有する * 局所進行又は転移性疾患に対する全身治療歴がある患者は除外されるが、以下の場合は許容される。 - プラチナ製剤を含む2剤併用アジュバント又はネオアジュバント化学療法は、本試験の同意取得12カ月以上前までに完了した場合 - 肺に対する局所放射線療法は、無作為化6カ月以上前までに完了、肺以外の部位に対する症状緩和を目的とした放射線療法は、無作為化7日以上前までに完了した場合 - 局所進行又は転移性疾患治療のための非標準的1次治療としての承認済<i>EGFR</i>-TKI(ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、ダコチニブ又はオシメルチニブ)の単剤療法は、1) 投与期間が8週間以内、2) 腫瘍量の増加により、奏効しなかったことが(放射線学的に)確認され、3) 関連する毒性がベースラインまで回復、4) 無作為化2週間以上前又は4半減期以上前(いずれか長い方)までに投与中止した場合。ただし、<i>EGFR</i> 遺伝子エクソン20挿入変異を標的とする<i>EGFR</i>-TKIの治験薬(TAK-788、poziotinib等)の前治療は許容されない。
試験方法	本試験は、スクリーニング期、投与期及び追跡調査期から構成された。 スクリーニング(無作為化前28日以内に実施)後に、適格な患者をACP群又はCP群のいずれかに1:1の比で無作為に割り付けた[層別因子:脳転移の既往(あり又はなし)、ECOG PS(0又は1)]。 投与期は1サイクル1日目から開始し、治験薬投与中止の30日後に行われる投与終了時来院までとした。 追跡調査期 割り付けられた治験薬の投与を何らかの理由で中止した患者は、追跡調査期で、後治療、疾患状態、生存及び症状の進行を追跡調査した。追跡調査期は投与終了時来院後から開始し、治験終了、死亡、追跡不能又は同意撤回のいずれか早い時点までとした。 データカットオフ日:2023年5月3日(主要評価項目の最終解析) 主な組み入れ基準 ・化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC ・<i>EGFR</i>遺伝子エクソン20挿入変異を有する 層別化 ・ECOG PS(0又は1) ・脳転移の既往(あり又はなし) ・<i>EGFR</i>-TKIの治療歴^{*1} 無作為化(308例、1:1) 本剤+カルボプラチン+ ペメトレキセドナトリウム(ACP)群 (153例) カルボプラチン+ ペメトレキセドナトリウム(CP)群 (155例) 本剤単剤療法を用いた 2次治療へのクロスオーバー^{*2}

※1: *EGFR*-TKI治療歴を有する患者が4例のみであったため、層別化解析から除外した

※2: BICRにより疾患進行が確認された後、クロスオーバーが許容された。2次治療における本剤単剤療法の投与方法は主要試験と同じである

V. 治療に関する項目

	投与方法 本試験の治験薬は、本剤、カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムとした。投与群別に以下の治験薬を点滴静注した。1サイクルを21日間とした。 ACP群： ・本剤1,400mg(体重80kg未満)又は1,750mg(体重80kg以上)を、2サイクル1日目までは週1回(初回投与は1サイクル1日目及び2日目で分割投与)、3サイクル以降は、1,750mg(体重80kg未満)又は2,100mg(体重80kg以上)を各サイクルの1日目に投与する。 ・ペメトレキセドナトリウム500mg/m²(ビタミン補充を伴う)を、4サイクルまではカルボプラチンと併用投与し、その後は疾患進行まで維持療法として、各サイクルの1日目に投与する。 ・カルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量を、4サイクルまで各サイクルの1日目に投与する。 CP群： ・ペメトレキセドナトリウム500mg/m²(ビタミン補充を伴う)を、4サイクルまではカルボプラチンと併用投与し、その後は疾患進行まで単剤維持療法として、各サイクルの1日目に投与する。 ・カルボプラチンAUC 5mg・min/mL相当量を、4サイクルまで各サイクルの1日目に投与する。 投与スケジュール(体重80kg未満の場合※¹) ※1: 体重80kg以上の場合:1サイクル(2日目)は1,400mg、1サイクル(8日目・15日目)及び2サイクルは1,750mg、3サイクル以降は2,100mg ※2: 投与スケジュールの図における括弧内の数字は、本剤の投与量及び投与速度から算出した、infusion reaction等による中断が無かった場合のおおよその投与時間を示す。 治験薬の投与は、放射線画像により確認されたRECIST v1.1に基づくBICR判定による疾患進行、許容できない毒性の発現、投与を継続できない病状変化、妊娠、同意撤回、治験実施計画書で許容されていない抗癌剤治療の開始、又は治験薬投与の不遵守のいずれかに該当するまで継続することとした。
主要評価項目	BICR判定によるPFS(検証的解析項目)
重要な副次評価項目	ORR、OS
副次評価項目	DOR、TTST、PFS2、TTSP 等
安全性評価項目	有害事象、臨床検査値等
解析方法	有効性解析対象集団： FAS(無作為化された全患者、実際に投与された治験薬にかかわらず無作為化された投与群に従って分類)とした。 統計学的仮説： 統計学的仮説は、EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異陽性の化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者において、標準治療であるCP併用療法に本剤を追加した併用療法が、CP併用療法と比較してPFSを延長(疾患進行又は死亡のリスクを低下)させることであった。PFSの比較はログランク検定(両側有意水準0.05)を用い、PFSの中央値が少なくとも3カ月改善(CP群で5カ月、ACP群で8カ月)に相当するHR 0.625を約90%の検出力で検出するために必要なPFSイベント数を200例と算出した。年間脱落率を5%と想定し、本試験で必要な総患者数を約300例(各群150例)と設定した。主要評価項目及び重要な副次評価項目(ORR

V. 治療に関する項目

及びOS)の仮説検定における全体の第一種の過誤率を5%に制御するため、階層的な固定順序法を用いた。主要評価項目であるPFSの検定結果で統計学的有意差が認められた場合は、ORR、OSの順で、全体の両側有意水準を0.05として逐次的に検定することとした。本試験における階層的な固定順序法では、OS以下の検定項目は設定されていなかった。

各評価項目の解析手法：

- BICR判定によるPFS: ECOG PS (0又は1)及び脳転移の既往(あり又はなし)を層別因子として、層別ログランク検定(Breslowの手法)に基づき、ACP群の治療効果をCP群と比較した。治療効果のHR及び95%CIは、ログランク検定と同じ層別因子を用いた層別Cox回帰モデルに基づき推定した。PFS中央値、6カ月、12カ月、18カ月、24カ月時点における無増悪生存率及びそれらの95%CIはKaplan-Meier法を用いて推定した。解析時点で疾患進行又は死亡していない患者は、RECIST v1.1に基づく最終評価日で打ち切りとした。
- ORR: ECOG PS (0又は1)及び脳転移の既往(あり又はなし)による層別ロジスティック回帰モデルを用いて、オッズ比及び95%CIを示した。また、CR又はPRが確定後のORRも同様に算出した。標的病変の径和のベースラインからの最大変化率はwaterfall plotを用いて示した。
- OS: 主要評価項目と同様の解析方法とした。OSの中間解析は、PFSの最終解析時点(85例の死亡が推定される時点)で実施することとした。OSの最終解析は、OSデータがさらに収集された時点(最初の患者の無作為化から約48カ月後の全体で約210例の死亡が予想される時点)で実施予定である。OSの中間解析は非層別解析の結果を示した。
- DOR: Kaplan-Meier法で推定し、中央値及び95%CIを示した。
- TTST: 主要評価項目と同様の解析方法とした。
- PFS2: 主要評価項目と同様の解析方法とした。
- TTSP: 主要評価項目と同様の解析方法とした。
- サブグループ解析: サブグループ解析として、日本人集団の有効性(主要評価項目、重要な副次評価項目及び副次評価項目)とPFSの部分集団別(年齢・性別・人種・体重・脳転移の既往・ECOG PS・喫煙歴)の解析を事前に計画した。なお、日本人集団では、非層別解析を実施した。

安全性評価項目(有害事象、臨床検査値等)：

治験薬の投与を1回以上受けた全患者を対象に要約した。

V. 治療に関する項目

【患者背景】

■人口統計学的特性 (FAS)

	全体集団		日本人集団	
	ACP群 (n=153)	CP群 (n=155)	ACP群 (n=19)	CP群 (n=15)
年齢、歳				
n	153	155	19	15
平均値(標準偏差)	59.3(11.92)	60.0(12.01)	62.1(12.56)	63.7(8.92)
中央値	61.0	62.0	65.0	65.0
範囲	(27-86)	(30-92)	(37-82)	(50-80)
18-25	0	0	0	0
26-50	34(22.2%)	32(20.6%)	3(15.8%)	2(13.3%)
51-64	63(41.2%)	60(38.7%)	6(31.6%)	5(33.3%)
65-74	44(28.8%)	48(31.0%)	8(42.1%)	6(40.0%)
≥75	12(7.8%)	15(9.7%)	2(10.5%)	2(13.3%)
性別				
n	153	155	19	15
女性	85(55.6%)	93(60.0%)	11(57.9%)	7(46.7%)
男性	68(44.4%)	62(40.0%)	8(42.1%)	8(53.3%)
人種※1				
n	151	152	19	15
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1(0.7%)	2(1.3%)	—	—
アジア人	97(64.2%)	89(58.6%)	19(100.0%)	15(100.0%)
黒人又はアフリカンアメリカン	2(1.3%)	0	—	—
白人	49(32.5%)	60(39.5%)	—	—
Multiple※2	1(0.7%)	0	—	—
不明	1(0.7%)	1(0.7%)	—	—
民族				
n	153	155	19	15
ヒスパニック又はラテン系	13(8.5%)	9(5.8%)	—	—
非ヒスパニック又は非ラテン系	137(89.5%)	145(93.5%)	19(100.0%)	15(100.0%)
報告なし	2(1.3%)	0	—	—
不明	1(0.7%)	1(0.6%)	—	—
体重、kg				
n	153	155	19	15
平均値(標準偏差)	63.8(14.64)	67.7(14.02)	58.4(11.95)	62.7(13.90)
中央値	61.8	66.5	56.4	62.5
範囲	(39-127)	(37-112)	(45-88)	(38-89)
<80kg	132(86.3%)	128(82.6%)	18(94.7%)	13(86.7%)
≥80kg	21(13.7%)	27(17.4%)	1(5.3%)	2(13.3%)
身長、cm				
n	153	155	19	15
平均値(標準偏差)	163.7(9.44)	164.4(8.76)	162.7(8.40)	164.3(9.74)
中央値	163.0	164.0	163.3	165.7
範囲	(146-191)	(145-185)	(146-177)	(150-181)
BMI、kg/m ²				
n	153	155	19	15
平均値(標準偏差)	23.6(4.14)	25.0(4.61)	21.9(2.73)	23.1(4.34)
中央値	23.4	24.2	21.7	22.1
範囲	(16-39)	(16-43)	(18-29)	(16-32)
ECOG PS				
n	153	155	19	15
0	54(35.3%)	55(35.5%)	9(47.4%)	7(46.7%)
1	99(64.7%)	100(64.5%)	10(52.6%)	8(53.3%)
喫煙歴				
n	153	155	19	15
なし	88(57.5%)	91(58.7%)	10(52.6%)	4(26.7%)
あり	65(42.5%)	64(41.3%)	9(47.4%)	11(73.3%)

※1:地域によっては「人種」の報告は不要とした。

※2:1例の患者が黒人又はアフリカンアメリカン及び白人の複数を回答した。

各パラメータのnは、欠測のない値を示す。

V. 治療に関する項目

■ベースライン時の疾患特性(FAS)(全体集団)

	ACP群 (n=153)	CP群 (n=155)
脳転移の既往		
n	153	155
なし	118(77.1%)	119(76.8%)
あり	35(22.9%)	36(23.2%)
EGFR-TKIの治療歴※1		
n	153	155
なし	152(99.3%)	152(98.1%)
あり	1(0.7%)	3(1.9%)
初回診断時のNSCLC組織型		
n	153	155
腺癌	151(98.7%)	153(98.7%)
大細胞癌	0	1(0.6%)
扁平上皮癌	0	0
その他	2(1.3%)	1(0.6%)
初回診断時の組織学的悪性度※2		
n	146	142
低分化型	24(16.4%)	17(12.0%)
中分化型	27(18.5%)	27(19.0%)
高分化型	11(7.5%)	8(5.6%)
その他	84(57.5%)	90(63.4%)
初回診断時のステージ		
n	153	149
I A	2(1.3%)	4(2.7%)
I B	4(2.6%)	6(4.0%)
II A	0	1(0.7%)
II B	1(0.7%)	5(3.4%)
III A	5(3.3%)	5(3.4%)
III B	7(4.6%)	5(3.4%)
III C	1(0.7%)	2(1.3%)
IV A	62(40.5%)	54(36.2%)
IV B	71(46.4%)	67(45.0%)

	ACP群 (n=153)	CP群 (n=155)
スクリーニング時の転移部位※3		
n	151	153
骨	71(47.0%)	80(52.3%)
肝臓	18(11.9%)	31(20.3%)
脳	35(23.2%)	36(23.5%)
リンパ節	102(67.5%)	114(74.5%)
副腎	10(6.6%)	19(12.4%)
肺	113(74.8%)	120(78.4%)
その他	71(47.0%)	64(41.8%)
スクリーニング時の組織学的悪性度※2		
n	145	143
低分化型	27(18.6%)	16(11.2%)
中分化型	26(17.9%)	28(19.6%)
高分化型	11(7.6%)	11(7.7%)
その他	81(55.9%)	88(61.5%)
スクリーニング時のステージ		
n	153	155
IIIB	3(2.0%)	0
IIIC	1(0.7%)	0
IVA	67(43.8%)	70(45.2%)
IVB	82(53.6%)	85(54.8%)
初回肺癌診断からの期間、カ月		
n	153	155
平均値(標準偏差)	5.89(14.525)	8.49(18.092)
中央値	1.77	1.84
範囲	(0.5-80.8)	(0.6-95.9)
転移性診断からの期間、カ月		
n	151	154
平均値(標準偏差)	2.23(3.799)	2.29(3.088)
中央値	1.51	1.61
範囲	(0.2-40.0)	(0.3-30.7)

※1:除外基準により一定の基準を満たした場合、TKI治療の前治療が許容された。

※2:その他には組織学的悪性度不明を含む。

※3:複数の転移部位を有する患者を含む。

V. 治療に関する項目

■「オンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDx システム」及び「Guardant360® CDxがん遺伝子パネル」において検出されたEGFR 遺伝子エクソン20挿入変異の種類

本試験において組み入れられた患者の遺伝子バリエーションは表のとおりだった。

変異の種類	例数	
	オンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDx システム	Guardant360® CDx がん遺伝子パネル
A763_Y764insFQEA	2	3
A767_V769dup	47	50
S768_V769delinsIL	1	—
S768_V769insVGT	1	—
S768_D770dup	22	31
V769_D770insCV	1	1
V769_D770insGG	—	1
D770delinsANPP	1	1
D770delinsGP	1	1
D770delinsGY	1	1
D770dup	—	1
D770_N771insG	4	10
D770_N771insGF	1	1
D770_N771insGN	1	1
D770_N771insNPG	1	—
D770_P772dup	1	1
D770_V774dup	—	1
N771delinsGF	2	1
N771delinsGY	3	2
N771_P772insH	1	3
N771_P772insPHH	1	—
N771_H773dup	13	18
P772delinsRHNR	—	1
P772_H773dup	4	5
P772_H773insQ	1	1
H773delinsPNPY	2	—
H773delinsYNPY	2	2
H773dup	8	6
H773_V774insAH	1	2
H773_V774insGHPH	—	1
H773_V774insTH	—	2
H773_V774insY	1	1
H773_V774dup	3	2
V774_C775insHV	1	4

—:該当なし

V. 治療に関する項目

■前治療(全体集団、安全性解析対象集団)

	ACP群 (n=151)	CP群 (n=155)
肺癌に対する前治療歴のある患者の総数	151 (100.0%)	155 (100.0%)
全身療法歴	8 (5.3%)	14 (9.0%)
放射線治療	47 (31.1%)	59 (38.1%)
癌関連手術※1	151 (100.0%)	155 (100.0%)
全身療法歴		
術後補助化学療法/術前補助化学療法		
術後補助化学療法	7 (4.5%)	12 (7.9%)
術前補助化学療法	1 (0.6%)	0
緩和療法		
緩和療法※2,3	1 (0.6%)	3 (2.0%)

※1:癌関連手術には、診断のための腫瘍生検が含まれる。

※2:緩和療法は、eCRFでは治癒的/緩和的/その他として記録されている。

※3:1例の患者が補助化学療法と緩和療法の両方を受療した。

各投与群の患者数を分母として算出した割合を示す。

V. 治療に関する項目

【有効性の結果】

■BICR判定によるPFS[主要評価項目:全体集団、検証的解析結果][日本人集団(サブグループ解析)] (FAS)

全体集団におけるPFSの中央値は、ACP群11.37(95%CI:9.79-13.70)カ月、CP群6.70(95%CI:5.59-7.33)カ月であった。主要評価項目のPFSにおいてCP群に対するACP群の優越性が検証された[層別HR:0.395(95%CI:0.296-0.528)、層別ログランク検定^{※1}、 $p<0.0001$ 、検証的解析結果]。疾患進行又は死亡のリスクは、CP群と比較してACP群で約60%低下した。

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

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

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	ACP群 (n=153)	CP群 (n=155)	ACP群 (n=19)	CP群 (n=15)
イベント数	84(54.9%)	132(85.2%)	10(52.6%)	15(100.0%)
打ち切り数	69(45.1%)	23(14.8%)	9(47.4%)	0
イベントまでの期間 ^{※2} (カ月)				
25パーセンタイル(95%CI)	6.70(5.39-7.72)	4.21(3.48-4.40)	7.95(1.45-11.47)	3.98(1.51-4.37)
中央値(95%CI)	11.37(9.79-13.70)	6.70(5.59-7.33)	15.47(7.95-NE)	5.59(3.02-7.00)
75パーセンタイル(95%CI)	NE(16.62-NE)	9.95(8.87-11.01)	20.60(15.47-NE)	9.76(5.59-NE)
範囲	(0.0+-23.6+)	(0.0+-23.6+)	(1.4-20.6)	(1.5-15.4)
6カ月無増悪生存率(95%CI)	0.77(0.69-0.83)	0.51(0.43-0.59)	0.79(0.53-0.92)	0.33(0.12-0.56)
12カ月無増悪生存率(95%CI)	0.48(0.39-0.56)	0.13(0.08-0.19)	0.53(0.27-0.73)	0.07(0.00-0.26)
18カ月無増悪生存率(95%CI)	0.31(0.22-0.40)	0.03(0.01-0.09)	0.40(0.13-0.66)	0(NE-NE)
24カ月無増悪生存率(95%CI)	—	—	0(NE-NE)	0(NE-NE)
p値 ^{※2}	<0.0001(検証的解析結果)		<0.001(名目上のp値)	
HR(95%CI) ^{※3}	0.395(0.296-0.528)		0.218(0.090-0.529)	

データカットオフ日:2023年5月3日

観察期間中央値(範囲):全体集団;ACP群14.59(0.3-27.0)カ月、CP群15.47(0.4+-26.9)カ月、
日本人集団;ACP群15.57(4.6+-23.6)カ月、CP群20.07(8.1-25.5+)カ月

※1:p値は、全体集団ではECOG PS(0又は1)及び脳転移の既往(あり又はなし)に層別化されたログランク検定に基づく。日本人集団では非層別ログランク検定に基づく。

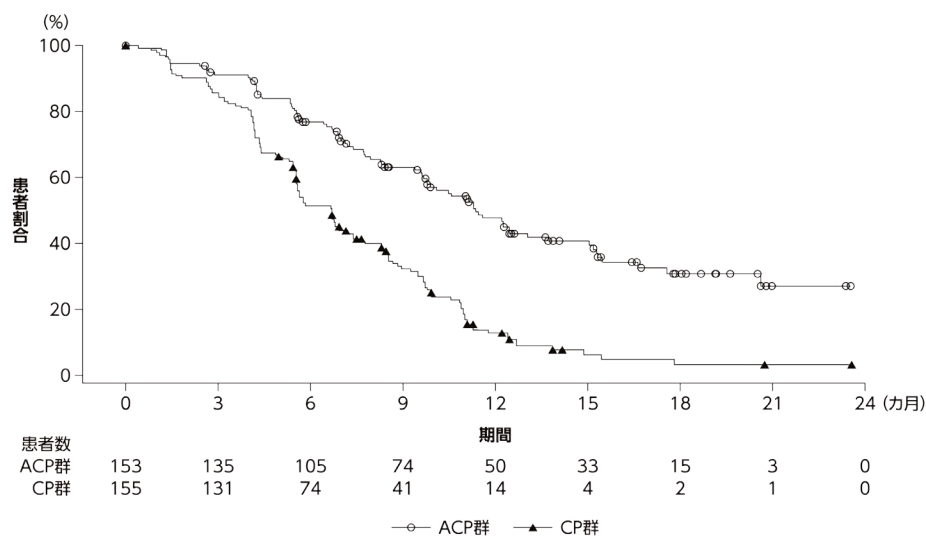
※2:PFS:無作為化日から、客観的な疾患進行日又は死亡日(死因不問)のいずれか早い時点までの期間

※3:HRは全体集団ではECOG PS(0又は1)及び脳転移の既往(あり又はなし)に層別化されたCox回帰モデルに基づく。日本人集団では非層別Cox回帰モデルに基づく。HRが1未満の場合、ACP群が優位となる。

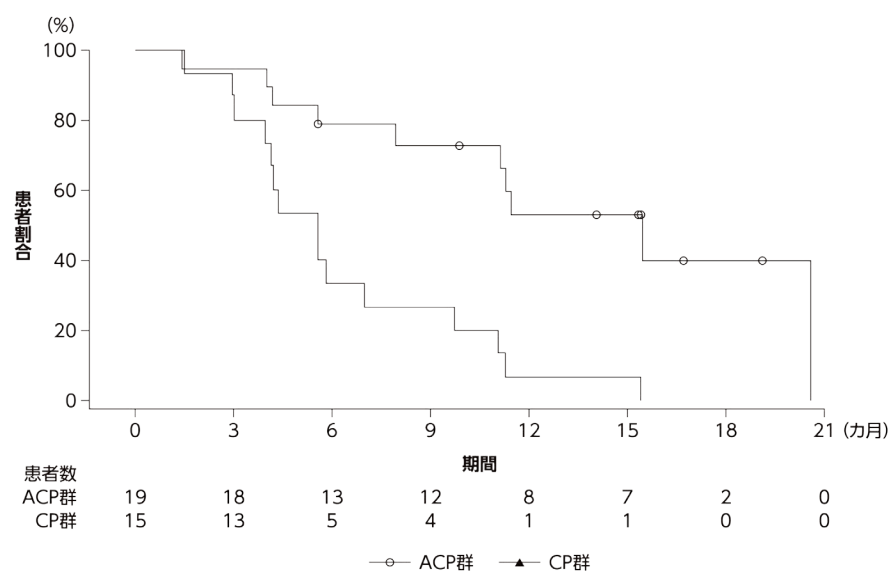
注:+=打ち切り

V. 治療に関する項目

■BICR判定によるPFS[主要評価項目:全体集団、検証的解析結果](FAS)



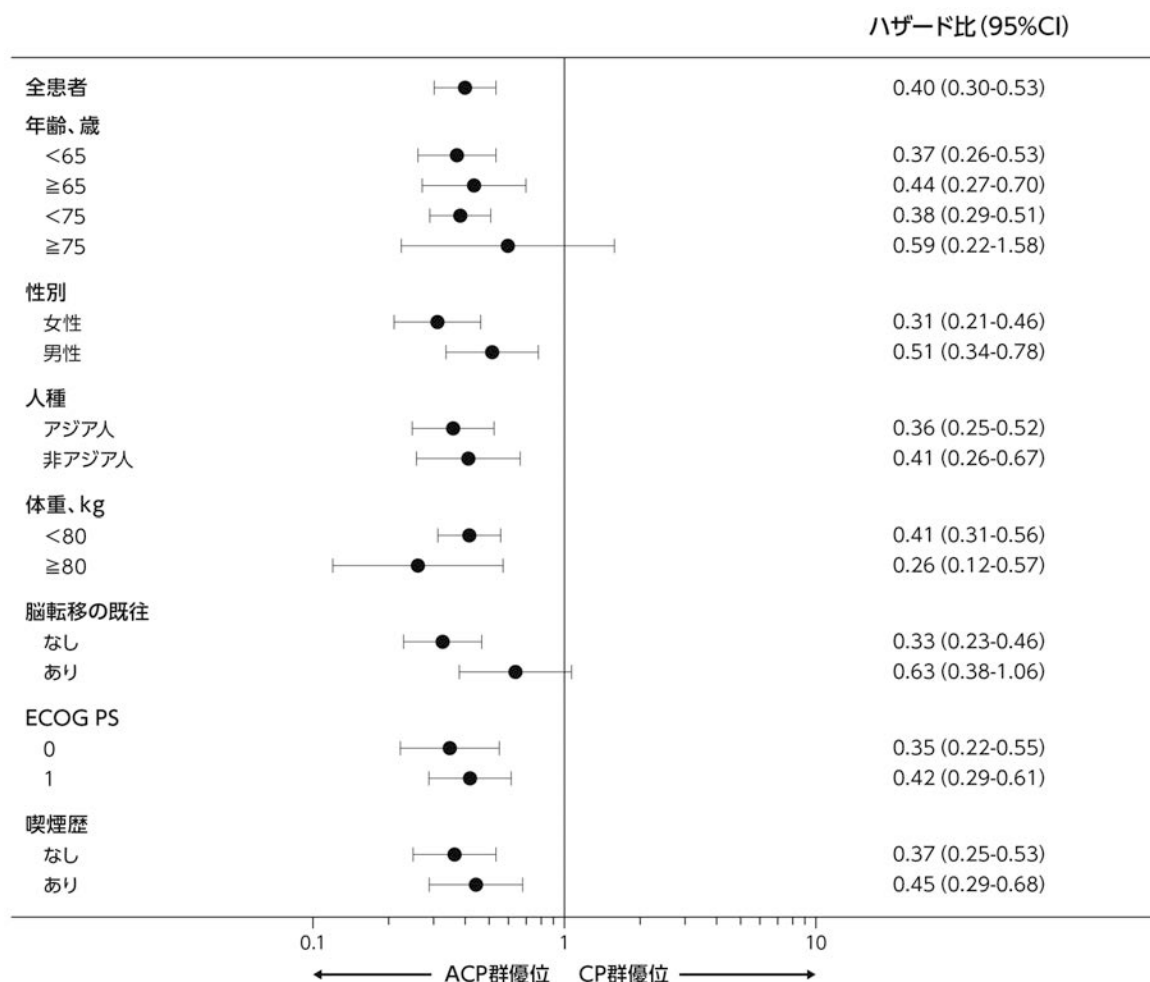
■BICR判定によるPFS[日本人集団(主要評価項目のサブグループ解析)](FAS)



V. 治療に関する項目

■BICR判定によるPFS[主要評価項目のサブグループ解析:全体集団](FAS)

事前に規定した年齢、性別、人種、体重、脳転移の既往、ECOG PS、喫煙歴別の、BICR判定によるPFSのサブグループ解析結果は下図のとおりであった。



V. 治療に関する項目

■ORR[重要な副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

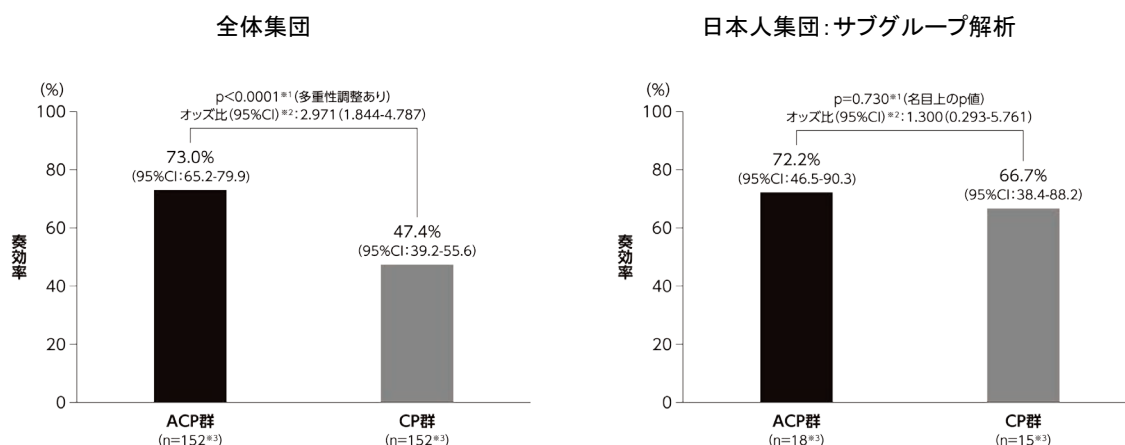
ORR:CR又はPRと評価された患者(奏効例)の割合

全体集団において、測定可能病変を有する患者(ACP群152例、CP群152例)のRECIST v1.1に基づくBICR判定による最良総合効果(層別解析)は以下のとおりであった。

BICR判定によるORRはACP群73.0%(111例)、CP群47.4%(72例)で、ACP群はCP群と比較して統計学的に有意な抗腫瘍作用が認められた[オッズ比:2.971(95%CI:1.844-4.787)、層別ロジスティック回帰分析^{※1}、 $p<0.0001$ (多重性調整あり)]。また、BICR判定による確定ORR(連続した評価で4週間以上CR又はPRが持続)はACP群67.1%(102例)、CP群36.2%(55例)であった。

日本人集団において、BICR判定によるORRはACP群72.2%(13例)、CP群66.7%(10例)であった[オッズ比:1.300(95%CI:0.293-5.761)]。また、BICR判定による確定ORRはACP群66.7%(12例)、CP群40.0%(6例)であった。

ORR[重要な副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)



	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	ACP群 (n=152 ^{※3})	CP群 (n=152 ^{※3})	ACP群 (n=18 ^{※3})	CP群 (n=15 ^{※3})
ORR(CR+PR)	111 (73.0%)	72 (47.4%)	13 (72.2%)	10 (66.7%)
CR	6 (3.9%)	1 (0.7%)	0	0
PR	105 (69.1%)	71 (46.7%)	13 (72.2%)	10 (66.7%)
SD	29 (19.1%)	62 (40.8%)	4 (22.2%)	4 (26.7%)
PD	4 (2.6%)	16 (10.5%)	1 (5.6%)	1 (6.7%)
NE	8 (5.3%)	2 (1.3%)	0	0

データカットオフ日:2023年5月3日

※1:p値は、全体集団ではECOG PS(0又は1)及び脳転移の既往(あり又はなし)に層別化されたロジスティック回帰モデルに基づく。日本人集団では非層別ロジスティック回帰モデルに基づく。

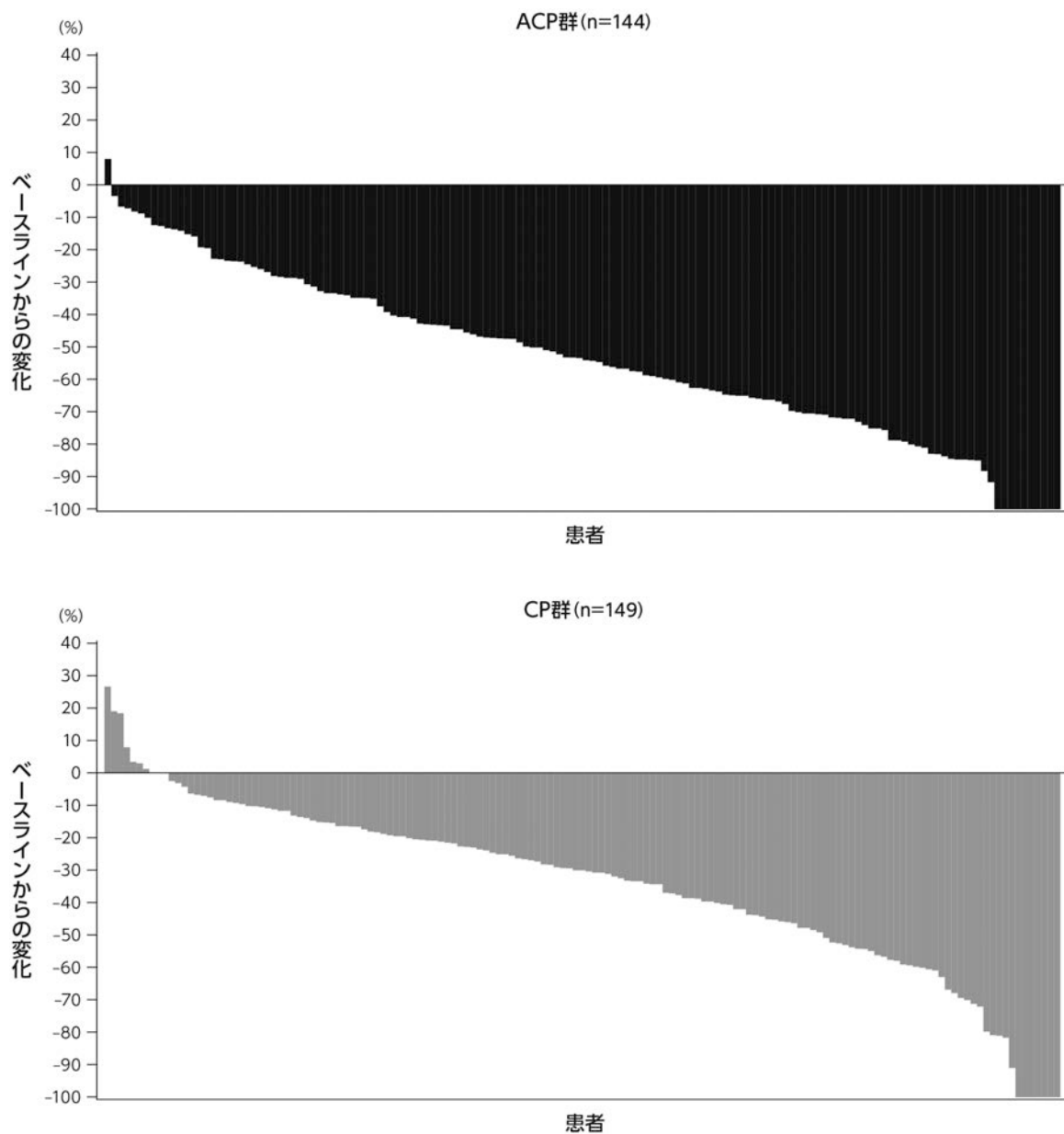
※2:オッズ比が1以上の場合はACP群が優位となる。

※3:ベースライン時に測定可能な病変を有する患者数

注:奏効例の割合は、ベースライン時に測定可能な病変を有する患者数に基づく。

V. 治療に関する項目

測定可能病変を有する患者のBICR判定による標的病変の径和のベースラインからの投与群別の最大変化率は下図のとおりであった。



V. 治療に関する項目

■OS[重要な副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)〈中間解析〉

全体集団において、カットオフ時点までに死亡が認められた患者の割合は、ACP群で18.3% (28例)、CP群で27.1% (42例)であった。OSの中央値はACP群で未到達 (95%CI:NE-NE)、CP群で24.38 (95%CI:22.08-NE)カ月であった。18カ月及び24カ月生存率はそれぞれ、ACP群74%及び72%、CP群68%及び54%であった。

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

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	ACP群 (n=153)	CP群 (n=155)	ACP群 (n=19)	CP群 (n=15)
イベント数	28 (18.3%)	42 (27.1%)	3 (15.8%)	5 (33.3%)
打ち切り数	125 (81.7%)	113 (72.9%)	16 (84.2%)	10 (66.7%)
イベントまでの期間 ^{※1} (カ月)				
25パーセンタイル (95%CI)	16.85 (13.96-NE)	13.67 (11.10-18.37)	18.63 (4.63-NE)	22.08 (8.18-NE)
中央値 (95%CI)	未到達 (NE-NE)	24.38 (22.08-NE)	未到達 (18.63-NE)	25.49 (13.67-NE)
75パーセンタイル (95%CI)	NE (NE-NE)	25.49 (24.38-NE)	NE (NE-NE)	25.49 (22.08-NE)
範囲	(0.3+-27.0+)	(0.4-26.9+)	(4.6-23.6+)	(8.1+-25.5)
6カ月生存率 (95%CI)	0.94 (0.89-0.97)	0.97 (0.92-0.99)	0.95 (0.68-0.99)	1.00 (1.00-1.00)
12カ月生存率 (95%CI)	0.86 (0.79-0.91)	0.82 (0.74-0.87)	0.95 (0.68-0.99)	0.93 (0.59-0.99)
18カ月生存率 (95%CI)	0.74 (0.64-0.82)	0.68 (0.58-0.76)	0.87 (0.56-0.97)	0.77 (0.45-0.92)
24カ月生存率 (95%CI)	0.72 (0.61-0.81)	0.54 (0.37-0.68)	NE (NE-NE)	0.52 (0.09-0.83)
30カ月生存率 (95%CI)	—	—	NE (NE-NE)	0 (NE-NE)
p値 ^{※2}	0.1056 (多重性調整あり)		0.756 (名目上のp値)	
HR (95%CI) ^{※3}	0.675 (0.418-1.090)		0.785 (0.170-3.622)	

データカットオフ日:2023年5月3日

観察期間中央値(範囲):全体集団;ACP群14.59 (0.3-27.0)カ月、CP群15.47 (0.4+-26.9)カ月、
日本人集団;ACP群15.57 (4.6+-23.6)カ月、CP群20.07 (8.1-25.5+)カ月
CP群の41.9% (65例)がクロスオーバー期に移行した。

※1:OS:無作為化日から死亡日(死因不問)までの期間

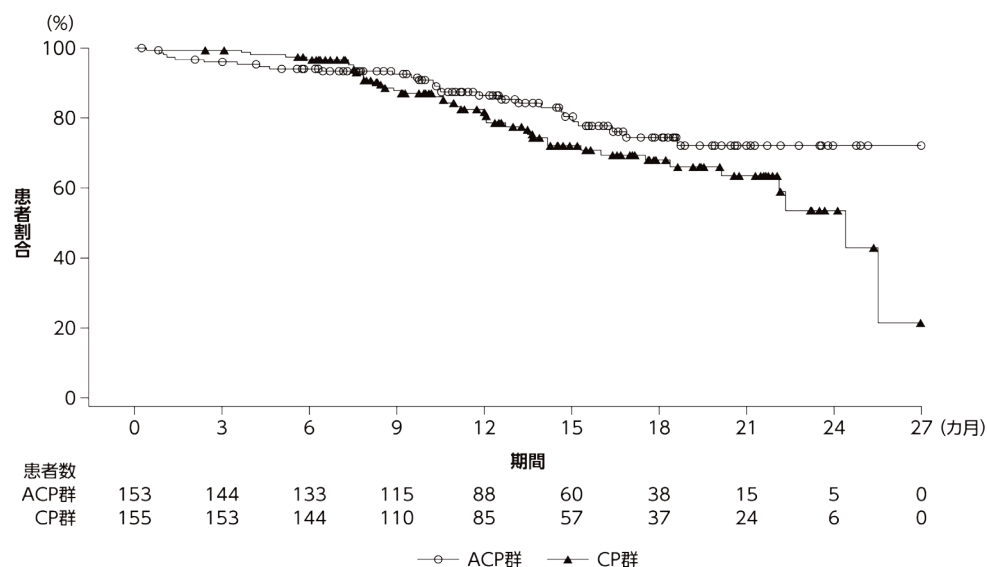
※2:p値は非層別ログランク検定に基づく。

※3:HRは非層別Cox回帰モデルに基づく。HRが1未満の場合、ACP群が優位となる。

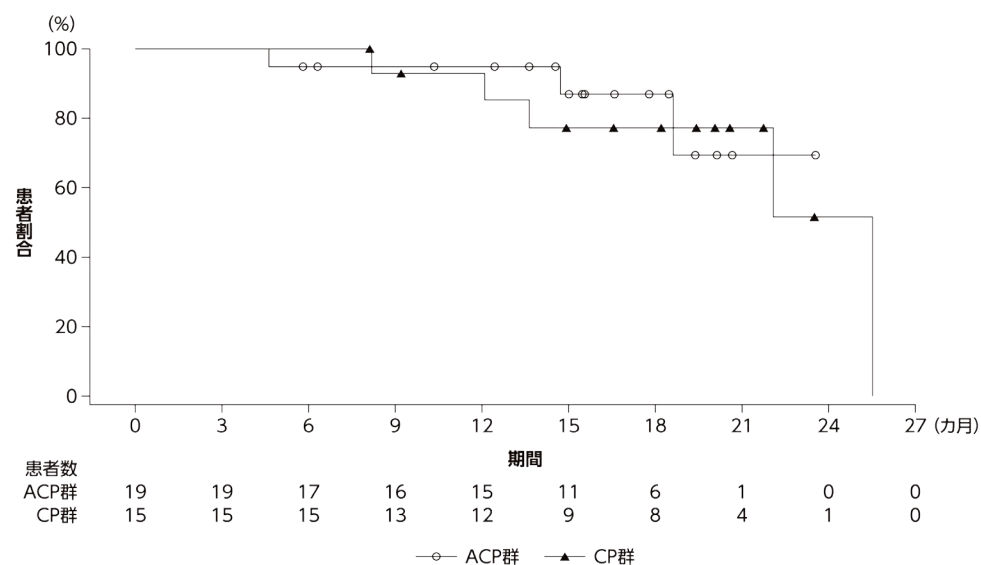
注:+=打ち切り

V. 治療に関する項目

■OS[重要な副次評価項目:全体集団](FAS)〈中間解析〉



■OS[日本人集団(重要な副次評価項目のサブグループ解析)](FAS)〈中間解析〉



V. 治療に関する項目

■DOR[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

測定可能病変を有する患者(全体集団:ACP群152例、CP群152例、日本人集団:ACP群18例、CP群15例)のBICR判定によるCR又はPRが確定した奏効例のDOR(Kaplan-Meier法により推定)は表1のとおりであった。全体集団において、BICR判定によるCR又はPRが確定した奏効例はACP群102例、CP群55例であり、このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた患者の割合は、ACP群51.0%(52例)、CP群81.8%(45例)であった。BICR判定によるDORの中央値は、ACP群10.09(95%CI:8.48-13.90)カ月、CP群5.55(95%CI:4.44-6.93)カ月であった。

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

測定可能病変を有する患者におけるBICR判定による最良総合効果(層別解析)で、CR又はPRを認めた患者数に基づくDORは表2のとおりであった。

表1 測定可能病変を有する患者のうち、BICR判定によるCR又はPRが確定した奏効例に基づくDOR

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	ACP群 (n=153)	CP群 (n=155)	ACP群 (n=19)	CP群 (n=15)
ベースライン時に測定可能な病変を有する患者数	152	152	18	15
奏効例数	102	55	12	6
イベント数	52(51.0%)	45(81.8%)	8(66.7%)	6
打ち切り数	50(49.0%)	10(18.2%)	4(33.3%)	0
イベントまでの期間*(カ月)				
25パーセンタイル(95%CI)	6.54(5.39-8.21)	4.17(2.86-4.44)	4.76(2.60-9.76)	4.21(4.14-5.52)
中央値(95%CI)	10.09(8.48-13.90)	5.55(4.44-6.93)	9.76(2.83-NE)	4.98(4.14-NE)
75パーセンタイル(95%CI)	NE(15.21-NE)	8.94(6.93-11.47)	19.22(6.54-NE)	5.68(4.21-NE)
範囲	(1.4+-22.3+)	(1.3+-22.4+)	(2.6-19.2)	(4.1-14.0)
6カ月無イベント生存率(95%CI)	0.77(0.67-0.85)	0.44(0.30-0.56)	0.64(0.30-0.85)	0.17(0.01-0.52)
12カ月無イベント生存率(95%CI)	0.45(0.34-0.55)	0.11(0.03-0.23)	0.37(0.11-0.63)	0.17(0.01-0.52)
18カ月無イベント生存率(95%CI)	0.35(0.24-0.47)	0.05(0.01-0.19)	0.37(0.11-0.63)	0(NE-NE)
24カ月無イベント生存率(95%CI)	—	—	0(NE-NE)	0(NE-NE)

表2 測定可能病変を有する患者におけるBICR判定による最良総合効果(層別解析)で、CR又はPRを認めた患者数に基づくDOR⁽⁶⁾

	全体集団	
	ACP群 (n=153)	CP群 (n=155)
ベースライン時に測定可能な病変を有する患者数	152	152
奏効例数	111	72
イベントまでの期間*(カ月)		
中央値(95%CI)	9.7(8.2-13.5)	4.4(4.1-5.6)

データカットオフ日:2023年5月3日、+:打ち切り

※DOR:CR又はPRと評価された患者(奏効例)を対象に、最初の奏効(CR又はPR)が得られた日から、疾患進行日又は死亡日(死因不問)のいずれか早い時点までの期間

V. 治療に関する項目

■TTST[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

全体集団において、後治療を受けた又は死亡した患者の割合はACP群37.9%(58例)、CP群70.3%(109例)であった。Kaplan-Meier法により推定したTTSTの中央値はACP群17.71(95%CI:13.67-NE)カ月、CP群9.89(95%CI:8.57-11.07)カ月であった[層別HR^{※1}:0.348(95%CI:0.250-0.486)]。

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

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

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	ACP 群 (n=153)	CP 群 (n=155)	ACP 群 (n=19)	CP 群 (n=15)
イベント数	58 (37.9%)	109 (70.3%)	8 (42.1%)	14 (93.3%)
打ち切り数	95 (62.1%)	46 (29.7%)	11 (57.9%)	1 (6.7%)
イベントまでの期間 ^{※2} (カ月)				
25 パーセンタイル (95%CI)	10.18 (8.18-12.65)	6.34 (5.36-7.39)	13.54 (3.06-16.46)	5.39 (3.81-6.28)
中央値 (95%CI)	17.71 (13.67-NE)	9.89 (8.57-11.07)	16.46 (7.72-NE)	6.67 (4.67-12.52)
75 パーセンタイル (95%CI)	NE (23.26-NE)	13.47 (12.02-15.44)	22.87 (16.46-NE)	13.01 (6.67-NE)
範囲	(0.3+-27.0+)	(0.4-25.4+)	(3.1-22.9)	(3.8-19.2)
6 カ月無イベント率 (95%CI)	0.90 (0.84-0.94)	0.79 (0.72-0.85)	0.95 (0.68-0.99)	0.73 (0.44-0.89)
12 カ月無イベント率 (95%CI)	0.68 (0.59-0.76)	0.36 (0.27-0.44)	0.77 (0.50-0.91)	0.40 (0.16-0.63)
18 カ月無イベント率 (95%CI)	0.49 (0.39-0.59)	0.14 (0.07-0.23)	0.47 (0.17-0.72)	0.20 (0.05-0.42)
24 カ月無イベント率 (95%CI)	0.37 (0.21-0.53)	0.05 (0.01-0.13)	0 (NE-NE)	0 (NE-NE)
名目上の p 値 ^{※3}	<0.0001		0.002	
ハザード比 (95%CI) ^{※1}	0.348 (0.250-0.486)		0.258 (0.103-0.645)	

データカットオフ日:2023 年 5 月 3 日

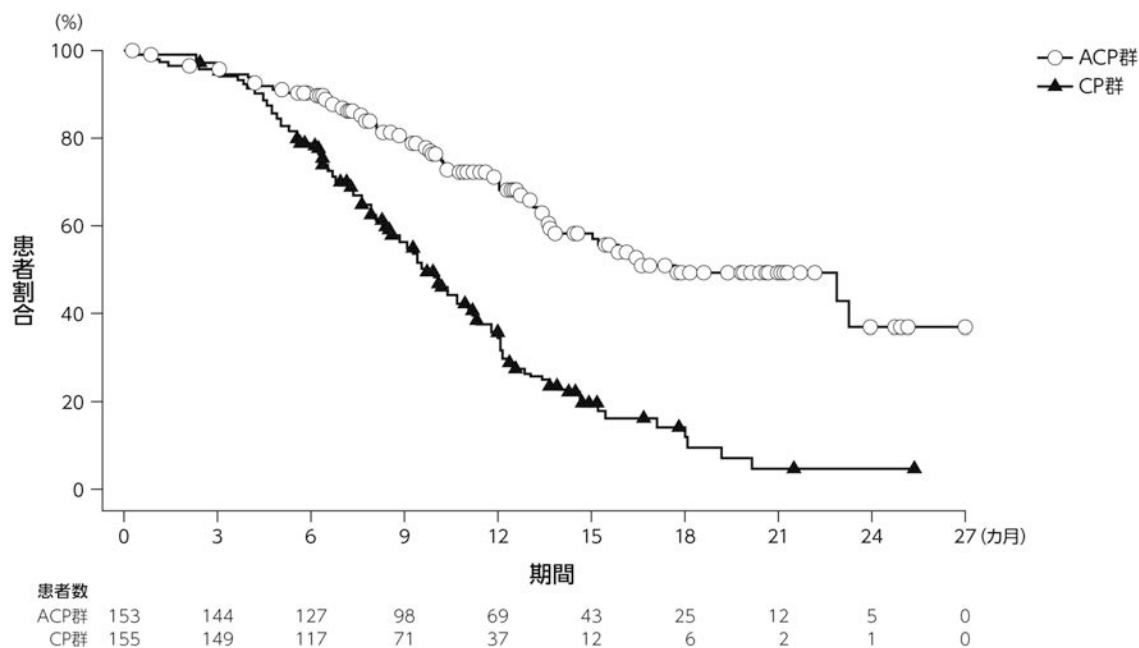
※1: ハザード比は全体集団では ECOG PS (0 又は 1) 及び脳転移の既往(あり又はなし)に層別化された Cox 回帰モデルに基づく。日本人集団では非層別 Cox 回帰モデルに基づく。ハザード比が 1 未満の場合、ACP 群が優位となる。

※2: TTST: 無作為化日から、後治療である抗癌剤治療開始日又は死亡日のいずれか早い時点までの期間

※3: p 値は、全体集団では ECOG PS (0 又は 1) 及び脳転移の既往(あり又はなし)に層別化されたログランク検定に基づく。日本人集団では非層別ログランク検定に基づく。

注:+ = 打ち切り

■TTST[副次評価項目:全体集団](FAS)



V. 治療に関する項目

■PFS2[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

全体集団において、最初の後治療を受けた後、カットオフ時点までに治験担当医師判定による2回目の疾患進行が認められた又は死亡した患者の割合は、ACP群21.6%(33例)、CP群39.4%(61例)であった。Kaplan-Meier法により推定したPFS2の中央値は、ACP群で未到達(95%CI:22.77-NE)、CP群で17.25(95%CI:13.96-21.52)カ月であった[層別HR^{※1}:0.493(95%CI:0.320-0.759)]。

日本人集団(ACP群19例、CP群15例)において、最初の後治療を受けた後、カットオフ時点までに治験担当医師判定による2回目の疾患進行が認められた又は死亡した患者の割合は、ACP群26.3%(5例)、CP群60.0%(9例)であった。Kaplan-Meier法により推定した日本人集団のPFS2の中央値は、ACP群18.63(95%CI:14.62-NE)カ月、CP群13.86(95%CI:8.18-NE)カ月であった。

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	ACP 群 (n=153))	CP 群 (n=155)	ACP 群 (n=19)	CP 群 (n=15)
イベント数	33 (21.6%)	61 (39.4%)	5 (26.3%)	9 (60.0%)
打ち切り数	120 (78.4%)	94 (60.6%)	14 (73.7%)	6 (40.0%)
イベントまでの期間 ^{※2} (カ月)				
25 パーセンタイル (95%CI)	14.98 (13.67-18.63)	10.68 (8.87-12.06)	17.81 (4.11-18.63)	12.09 (7.43-13.86)
中央値 (95%CI)	未到達 (22.77-NE)	17.25 (13.96-21.52)	18.63 (14.62-NE)	13.86 (8.18-NE)
75 パーセンタイル (95%CI)	NE (NE-NE)	24.38 (21.52-NE)	NE (17.81-NE)	NE (13.86-NE)
範囲	(0.0+-24.9+)	(0.0+-26.9+)	(4.1-23.6+)	(7.4-23.5+)
6 カ月無イベント率 (95%CI)	0.94 (0.89-0.97)	0.95 (0.91-0.98)	0.95 (0.68-0.99)	1.00 (1.00-1.00)
12 カ月無イベント率 (95%CI)	0.86 (0.79-0.91)	0.69 (0.60-0.77)	0.95 (0.68-0.99)	0.79 (0.49-0.93)
18 カ月無イベント率 (95%CI)	0.67 (0.55-0.76)	0.46 (0.35-0.57)	0.60 (0.18-0.86)	0.38 (0.13-0.63)
24 カ月無イベント率 (95%CI)	0.57 (0.39-0.72)	0.35 (0.23-0.48)	—	—
名目上の p 値 ^{※3}	0.0010		0.136	
ハザード比 (95%CI) ^{※1}	0.493 (0.320-0.759)		0.441 (0.146-1.337)	

データカットオフ日:2023 年 5 月 3 日

※1: ハザード比は全体集団では ECOG PS(0 又は 1)及び脳転移の既往(あり又はなし)に層別化された Cox 回帰モデルに基づく。日本人集団では非層別 Cox 回帰モデルに基づく。ハザード比が 1 未満の場合、ACP 群が優位となる。

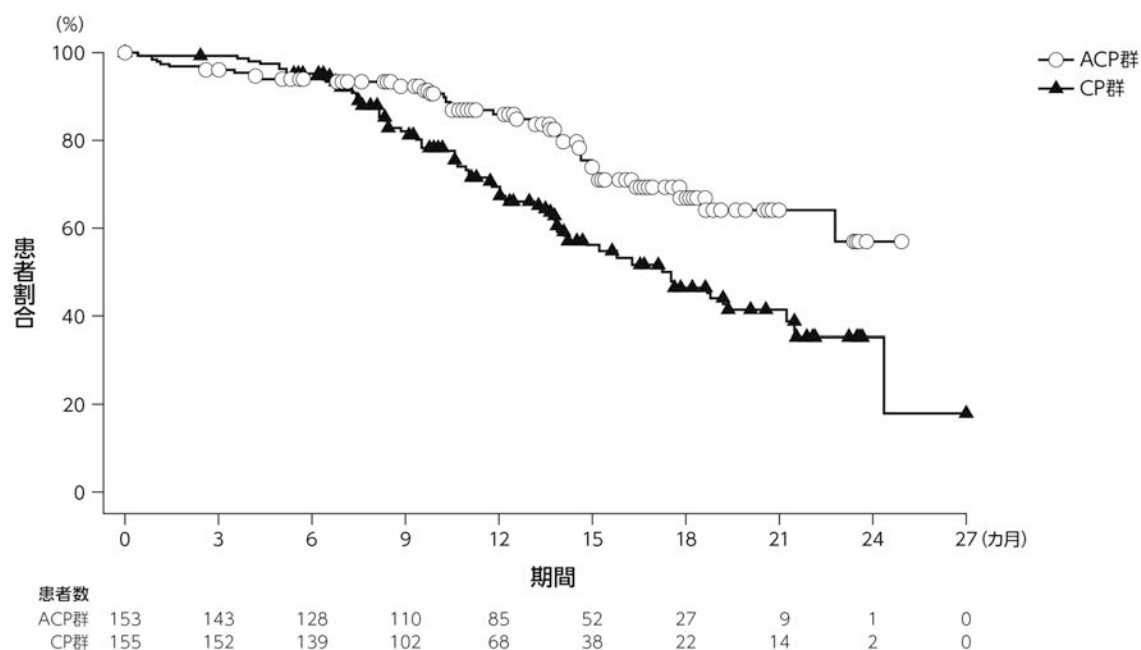
※2: PFS2:無作為化日から、後治療である抗癌剤治療開始後、PFS の評価に用いた疾患進行後に発生した、治験担当医師判定に基づく 2 回目の客観的な疾患進行日又は死亡日のいずれか早い時点までの期間。

※3: p 値は、全体集団では ECOG PS(0 又は 1)及び脳転移の既往(あり又はなし)に層別化されたログランク検定に基づく。日本人集団では非層別ログランク検定に基づく。

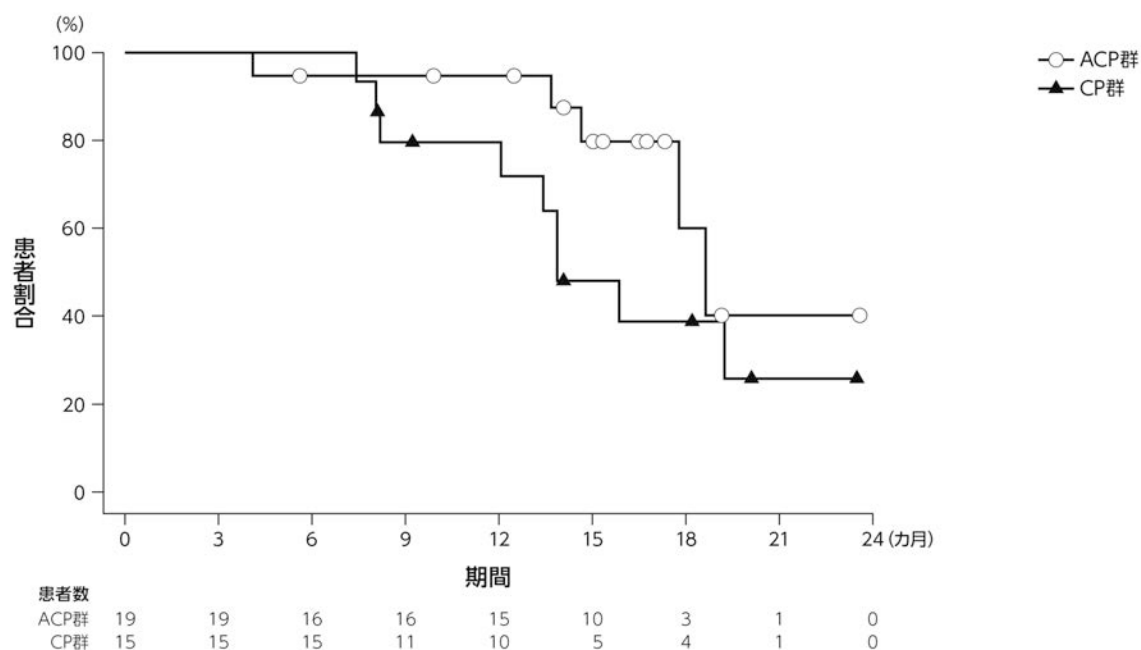
注:+ = 打ち切り

V. 治療に関する項目

■PFS2[副次評価項目:全体集団](FAS)



■PFS2[日本人集団(副次評価項目のサブグループ解析)](FAS)



V. 治療に関する項目

■TTSP[副次評価項目:全体集団][日本人集団(サブグループ解析)](FAS)

全体集団において、カットオフ時点までに治験担当医師判定による症状進行又は死亡が認められた患者の割合は、ACP群29.4% (45例)、CP群41.3% (64例)であった。

Kaplan-Meier法により推定したTTSPの中央値は、ACP群で未到達(95%CI:18.63-NE)、CP群で20.07(95%CI:13.11-NE)カ月であった[層別HR^{※1}:0.669(95%CI:0.456-0.982)]。

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

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

	全体集団		日本人集団:サブグループ解析	
	ACP 群 (n=153)	CP 群 (n=155)	ACP 群 (n=19)	CP 群 (n=15)
イベント数	45 (29.4%)	64 (41.3%)	6 (31.6%)	5 (33.3%)
打ち切り数	108 (70.6%)	91 (58.7%)	13 (68.4%)	10 (66.7%)
イベントまでの期間 ^{※2} (カ月)				
25 パーセンタイル (95%CI)	13.60 (9.49-15.18)	7.82 (6.51-9.40)	15.18 (3.19-NE)	19.58 (3.78-22.08)
中央値 (95%CI)	未到達 (18.63-NE)	20.07 (13.11-NE)	18.63 (14.92-NE)	22.08 (9.43-NE)
75 パーセンタイル (95%CI)	NE (NE-NE)	NE (24.38-NE)	22.83 (18.63-NE)	NE (22.08-NE)
範囲	(0.0-27.0+)	(0.0-25.4+)	(3.2-22.8)	(3.8-23.5+)
6 カ月無イベント率 (95%CI)	0.89 (0.83-0.93)	0.82 (0.75-0.88)	0.95 (0.68-0.99)	0.93 (0.61-0.99)
12 カ月無イベント率 (95%CI)	0.77 (0.69-0.83)	0.60 (0.51-0.68)	0.95 (0.68-0.99)	0.79 (0.47-0.93)
18 カ月無イベント率 (95%CI)	0.62 (0.52-0.71)	0.55 (0.45-0.63)	0.71 (0.39-0.88)	0.79 (0.47-0.93)
24 カ月無イベント率 (95%CI)	0.53 (0.37-0.67)	0.44 (0.30-0.57)	—	—
名目上の p 値 ^{※3}	0.0387		0.577	
ハザード比 (95%CI) ^{※1}	0.669 (0.456-0.982)		1.421 (0.411-4.911)	

データカットオフ日:2023 年 5 月 3 日

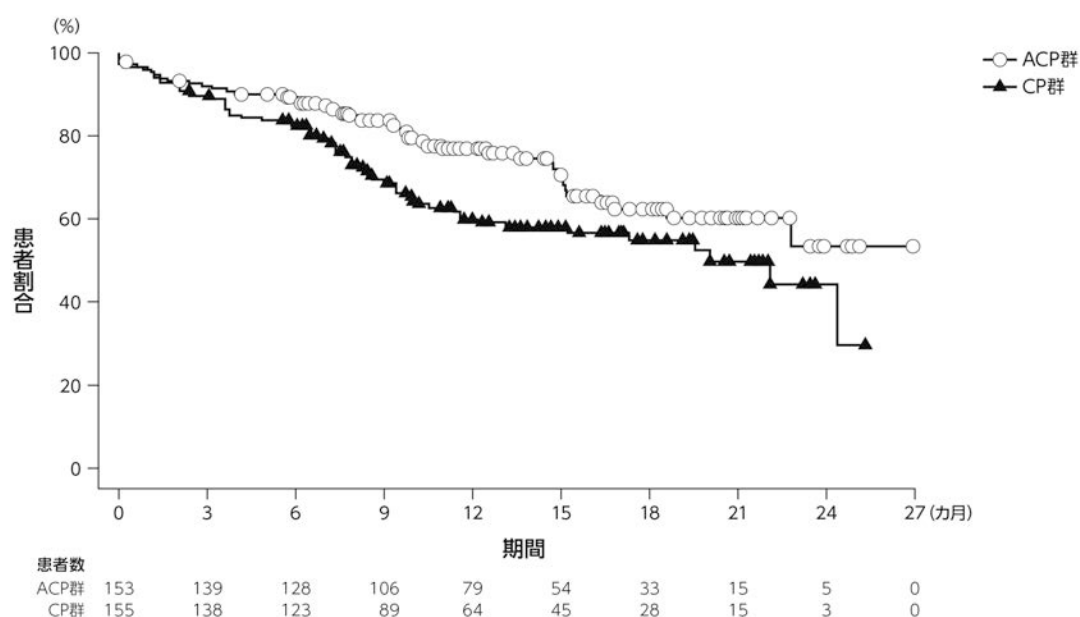
※1: ハザード比は全体集団では ECOG PS(0 又は 1)及び脳転移の既往(あり又はなし)に層別化された Cox 回帰モデルに基づく。日本人集団では非層別 Cox 回帰モデルに基づく。ハザード比が 1 未満の場合、ACP 群が優位となる。

※2: TTSP:無作為化日から、症状進行日(治験担当医師が肺癌に関連すると判断し、症状管理のための抗癌剤治療の変更及び/もしくは臨床的介入を必要とする、新たな症状の発現もしくは症状悪化)又は死亡日のいずれか早い時点までの期間

※3: p 値は、全体集団では ECOG PS(0 又は 1)及び脳転移の既往(あり又はなし)に層別化されたログランク検定に基づく。日本人集団では非層別ログランク検定に基づく。

注:+=打ち切り

■TTSP[副次評価項目:全体集団](FAS)



V. 治療に関する項目

【安全性の結果】

■有害事象発現状況

全体集団及び日本人集団における有害事象の概要は表のとおりであった。

	全体集団		日本人集団	
	ACP群 (n=151)	CP群 (n=155)	ACP群 (n=19)	CP群 (n=15)
有害事象発現割合	151 (100.0%)	152 (98.1%)	19 (100.0%)	15 (100.0%)
副作用発現割合 ^{※1}	151 (100.0%)	146 (94.2%)	19 (100.0%)	15 (100.0%)
Grade 3以上の有害事象	114 (75.5%)	83 (53.5%)	17 (89.5%)	8 (53.3%)
重篤な有害事象	56 (37.1%)	48 (31.0%)	9 (47.4%)	2 (13.3%)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象	36 (23.8%)	16 (10.3%)	6 (31.6%)	0
死亡に至った有害事象 ^{※2}	7 (4.6%)	4 (2.6%)	0	0

データカットオフ日: 2023年5月3日

※1: 治験担当医師の評価に基づく。

※2: 死亡に至った有害事象は致死転帰に基づく。

全体集団

主な有害事象: ACP群で最も多く認められた有害事象(PT)は、好中球減少症[ACP群58.9% (89例)、CP群45.2% (70例)、以下同順]、次いで、爪囲炎[56.3% (85例)、0% (0例)]、発疹[53.6% (81例)、7.7% (12例)]であった。

(副作用の詳細は「VIII.8.副作用 副作用発現頻度一覧表」の項参照)

Grade 3以上の有害事象: ACP群で最も多く認められたGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症[ACP群33.1% (50例)、CP群22.6% (35例)、以下同順]、次いで、白血球減少症[11.3% (17例)、3.2% (5例)]及び発疹[11.3% (17例)、0% (0例)]であった。

死亡に至った有害事象: ACP群で敗血症、死亡、肺炎、COVID-19、COVID-19肺炎、心肺停止及び脳血管発作(各1例)、CP群で敗血症、死亡、急性心筋梗塞及び呼吸困難(各1例)であった。このうち、ACP群では3件の事象がいずれかの治験薬と関連性があり、心肺停止が本剤、敗血症及びCOVID-19肺炎がカルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムと関連性があった。CP群では、2件の事象がいずれかの治験薬と関連性があり、死亡はカルボプラチン及びペメトレキセドナトリウム、敗血症はペメトレキセドナトリウムと関連性があった。

重篤な有害事象: ACP群で最も多く認められた重篤な有害事象は、肺炎[ACP群4.0% (6例)、CP群2.6% (4例)、以下同順]、次いで、肺塞栓症[2.6% (4例)、2.6% (4例)]及び肺臓炎[2.6% (4例)、0% (0例)]であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象: ACP群で最も多く認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎[ACP群2.6% (4例)、CP群0% (0例)、以下同順]、次いで、好中球減少症[2.0% (3例)、1.3% (2例)]、貧血[2.0% (3例)、0.6% (1例)]、infusion reaction及び食欲減退[各2.0% (3例)、各0% (0例)]であった。

V. 治療に関する項目

日本人集団

主な有害事象: ACP群で最も多く認められた有害事象(PT)は、好中球減少症[ACP群73.7% (14例)、CP群40.0% (6例)、以下同順]及び爪囲炎[73.7% (14例)、0% (0例)]、次いで、白血球減少症及び食欲減退[各68.4% (13例)、各40.0% (6例)]であった。

Grade 3以上の有害事象: ACP群で最も多く認められたGrade 3以上の有害事象は、好中球減少症[ACP群52.6% (10例)、CP群26.7% (4例)、以下同順]、次いで、白血球減少症[31.6% (6例)、0% (0例)]、血小板減少症及びALT増加[各15.8% (3例)、各6.7% (1例)]、貧血、低カリウム血症及びび瘡様皮膚炎[各15.8% (3例)、各0% (0例)]であった。

死亡に至った有害事象: 死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象: ACP群で認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症、好中球減少症、血小板減少症、infusion reaction、腰椎骨折、ALT増加、C-反応性蛋白増加、食欲減退、低カリウム血症、び瘡様皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、十二指腸炎及び肺臓炎(各5.3%、1例)であった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象: ACP群で認められた投与中止に至った有害事象は、ALT増加、AST増加、C-反応性蛋白増加、び瘡様皮膚炎、皮膚潰瘍、infusion reaction及び肺臓炎(各5.3%、1例)であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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を対象とした製造販売後データベース調査(静脈血栓塞栓症)

目的	<i>EGFR</i> 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を対象に、本剤処方患者(カルボプラチンとペメトレキセドナトリウム併用)と、カルボプラチンとペメトレキセドナトリウム併用処方患者での静脈血栓塞栓症発現リスクを比較することで、本剤と静脈血栓塞栓症発現の因果関係を検討する。
実施計画	検討中
安全性検討事項	静脈血栓塞栓症

EGFR 遺伝子変異(エクソン20挿入変異を除く)陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者(カルボプラチン・ペメトレキセドナトリウム併用時)を対象とした製造販売後データベース調査(静脈血栓塞栓症)

目的	<i>EGFR</i> 遺伝子変異(エクソン20挿入変異を除く)陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者(カルボプラチン・ペメトレキセドナトリウム併用時)を対象に、本剤処方患者(カルボプラチンとペメトレキセドナトリウム併用)と、カルボプラチンとペメトレキセドナトリウム併用処方患者での静脈血栓塞栓症発現リスクを比較することで、本剤と静脈血栓塞栓症発現の因果関係を検討する。
実施計画	検討中
安全性検討事項	静脈血栓塞栓症

V. 治療に関する項目

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I.5.(1) 承認条件」の項を参照すること。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{7, 8, 9, 10)}

本剤は、ヒトEGFR及びMETに対する抗原結合部位を有するヒト型IgG1二重特異性モノクローナル抗体である。野生型、活性型及び耐性遺伝子変異を有するEGFR、及び/又は野生型、変異型及び過剰発現したMETのECDに結合することが可能である。

本剤は、EGFR又はMETシグナル伝達が活性化されたNSCLC細胞において、リガンド結合阻害作用、ADCCを介して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

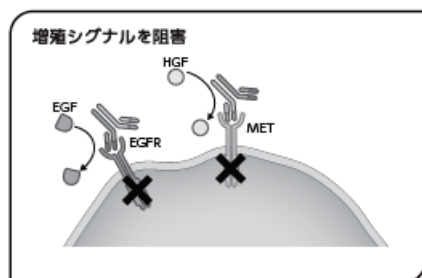
アミバンタマブの抗腫瘍作用機序を図に示す。

- ① アミバンタマブは、EGFRとそのリガンドであるEGFの結合、及びMETとそのリガンドであるHGFの結合を阻害して、EGFR及びMETシグナル伝達を阻害する(図A)。
- ② 免疫細胞上に存在するFc γ R及び腫瘍細胞表面のEGFR及びMETに結合し、Fc γ Rを介してADCCを惹起し、腫瘍細胞を傷害する(図B)。

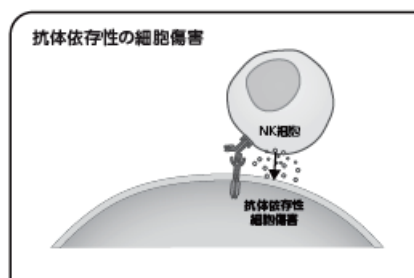
<参考>

免疫細胞との相互作用を介したトロゴサイトーシスにより受容体の分解を促す(図C)。

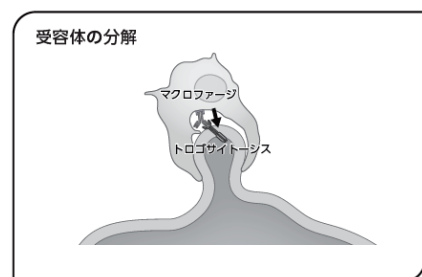
A) リガンド誘導性EGFR及びMETシグナルの伝達阻害作用



B) 抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性



C) <参考情報> EGFR及びMETの分解作用



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトEGFR及びMETに対するアミバンタマブの結合能 (*in vitro*)¹¹⁾

アミバンタマブは、ヒトEGFR ECD及びMET ECDと、それぞれ K_D 値1.4nmol/L及び0.04nmol/Lの親和性で結合した(表)。また、アミバンタマブは、ヒトEGFR ECDとヒトEGFとの結合、及びヒトMET ECDとヒトHGFとの結合を阻害した(図)。

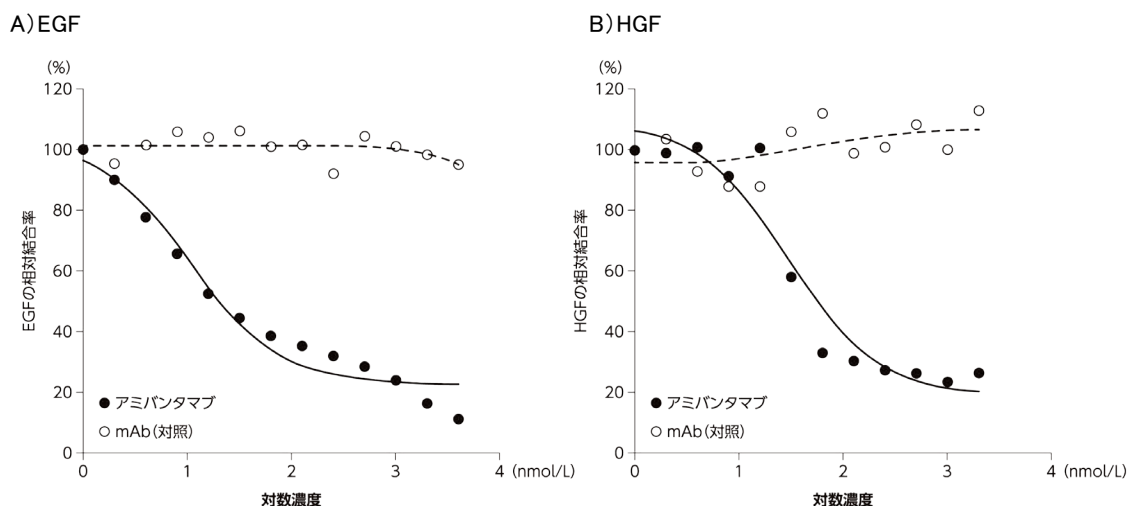
ヒトEGFR ECD及びMET ECDに対する結合親和性 (*in vitro*)

アミバンタマブ	K_D nmol/L (平均±標準偏差)	
	EGFR ECD結合※1	MET ECD結合※2
	1.43±0.17	0.040±0.011

※1: 独立した2試験の計4回反復実験の結果、n=4、※2: 独立した2試験の7回反復実験の結果、n=7

試験方法: EGFR ECD又はMET ECDと抗体Fc領域との融合タンパク質に対するアミバンタマブの結合親和性を、ProteOn™装置による表面プラズモン共鳴法により測定した。

アミバンタマブによるEGF及びHGFの結合阻害 (*in vitro*)



試験方法: A) マイクロウェルに EGFR ECD-Fc を固相化し、50nmol/L のルテニウム標識ヒト EGF をアミバンタマブ又は対照 mAb (抗 MET mAb) とともにインキュベートした。Meso Scale Discovery (MSD®) 法により結合した EGF を測定した。
B) マイクロウェルに MET ECD-Fc を抗-His mAb によって固相化し、10nmol/L のビオチン化ヒト HGF をアミバンタマブ又は対照 mAb (抗 ST2mAb) とともにインキュベートし、MSD 法により結合した HGF を測定した。

2) リガンド誘導性シグナル伝達の阻害

① アミバンタマブによるEGFR及びMET活性の阻害 (*in vitro*)¹¹⁾

アミバンタマブの *in vitro* 試験に用いたヒト肺癌細胞株を表に示す。

アミバンタマブの薬理活性評価に用いたヒト肺癌細胞株の由来及び遺伝子変異

細胞株	肺癌細胞株の由来	EGFR 変異	MET 変異
H292	粘表皮 NSCLC	WT	WT
SKMES-1	扁平上皮 NSCLC	WT	WT
HCC827	腺癌 NSCLC	del(E746, A750)-AMP	WT
H1975	腺癌 NSCLC	L858R, T790M	WT
H3255	腺癌 NSCLC	L858R-AMP	WT
H1650	気管支肺胞 NSCLC	del(E746, A750)	WT
HCC4006	腺癌 NSCLC	del(L747, S752)	WT
HCC2935	腺癌 NSCLC	del(E746, A750)	WT
H820	腺癌 NSCLC	del(E746, A750), T790M	WT-AMP
H1993	腺癌 NSCLC	WT	WT-AMP

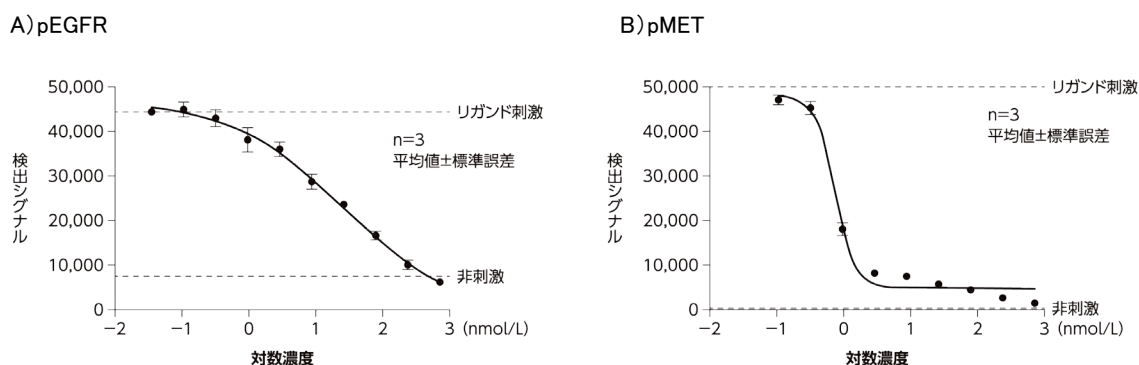
L858R及び欠失(del)変異はEGFR活性化変異である。AMP:増幅、WT:野生型

VI. 薬効薬理に関する項目

②EGF及びHGFを介するEGFR及びMET活性化シグナル伝達のアミバンタマブによる阻害 (*in vitro*)¹¹⁾

EGFによるEGFRのリン酸化 (pEGFR) 及びHGFによるMETのリン酸化 (pMET) の誘導に対するアミバンタマブの阻害作用を、ヒト肺癌細胞株を用いて検討した。その結果、pEGFRのIC₅₀値は1.5～85nmol/L、pMETのIC₅₀値は0.49～13nmol/Lであり、アミバンタマブは、いずれの細胞株でも、リガンド刺激下でのEGFR又はMETのリン酸化を濃度依存的に阻害した (図及び表)。

ヒトH292肺癌細胞株においてEGF及びHGFが誘導する
EGFR及びMETのリン酸化に対するアミバンタマブの阻害作用 (*in vitro*)



破線は非刺激又はリガンド刺激したときの対照を示す。

試験方法: H292細胞を血清非存在下で一晩培養した後、アミバンタマブ存在下でリガンド (EGF50ng/mL又はHGF100ng/mL) によって刺激し、各受容体のリン酸化を測定した。A) リン酸化EGFR (pTyr1173) 及びB) リン酸化MET (pTyr1349) をMSD法によって測定した。

ヒト肺癌細胞株パネルにおけるEGFR及びMETのリン酸化に対するアミバンタマブのIC₅₀値 (*in vitro*)

細胞株	pEGFR IC ₅₀ (nmol/L)	pMET IC ₅₀ (nmol/L)
H292	29	0.74
H1975	1.5	0.64
HCC827	28, 84	1.4, 1.6, 2.1
H820	2.9	3.8
H1993	4.2	13
HCC4006	13	1.7
H3255	85	1.2
H1650	NF	0.86
SKMES-1	NF	0.49
HCC2935	NF	0.97

NFは、Prismで使われるアルゴリズムでは明確な値が得られない又は適合度が不十分な場合 (95%CIの範囲が4倍超) を示す。表中で複数の値が示されている細胞株は反復試験の各データを表す。

試験方法: MSD法により、リン酸化EGFR (pTyr1173) 及びリン酸化MET (pTyr1349) を定量し、IC₅₀値は、GraphPad Prismソフトウェアを用いて算出した。

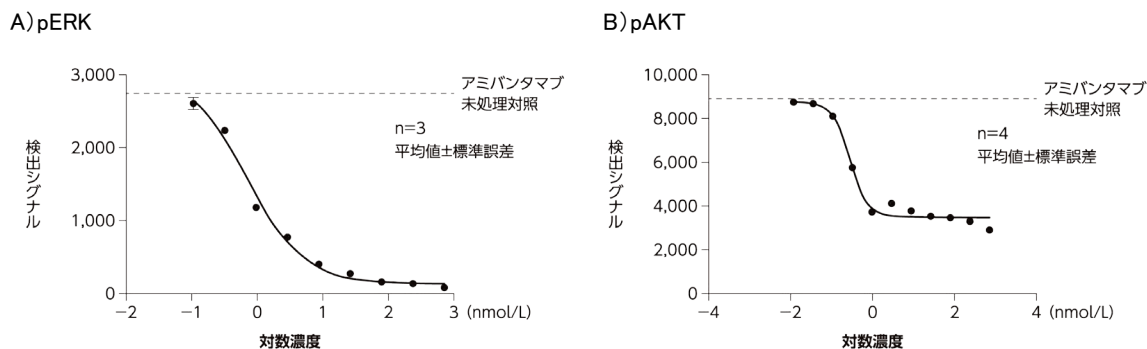
アミバンタマブのMET結合FabはEGFR結合Fabよりも標的に対する結合親和性が高く、多くの細胞でMETのリン酸化阻害の方が強い。一方、EGFRと比較してMETを高発現しているH1993 (EGFR:MET ratio 0.6) では、METを介して腫瘍細胞表面にアミバンタマブが結合することで細胞表面のアミバンタマブの局所的濃度が上昇し、EGFR結合Fabの結合が促進された (クロスアーム結合作用)¹²⁾ ため、EGFRのリン酸化阻害が増強されたと考えられる。

VI. 薬効薬理に関する項目

③ERK及びAKTの下流リン酸化シグナルの阻害 (*in vitro*)¹¹⁾

アミバンタマブによるEGFR及びMETのリン酸化の二重阻害が、下流シグナル伝達系へ及ぼす影響を調べるために、増殖及び生存に重要なシグナル伝達経路の構成因子であるERK及びプロテインキナーゼB (AKT)のリン酸化を検討した。その結果、アミバンタマブのpERKに対するIC₅₀値は0.53~76nmol/L、pAKTに対するIC₅₀値は0.27~22nmol/Lであった(図及び表)。

ヒトH292肺癌細胞株におけるERKリン酸化及び
AKTリン酸化に対するアミバンタマブの阻害作用 (*in vitro*)



破線はアミバンタマブ未処理対照を示す。

試験方法: H292細胞を10%の血清及び7.5ng/mLのHGF存在下で培養し、A) pERK (pThr202/Tyr204; pThr185/Tyr187) 及びB) pAKT (pS473)をMSD法により測定した。

ヒト肺癌細胞株パネルにおけるpERK及びpAKTに対するアミバンタマブのIC₅₀値 (*in vitro*)

細胞株	pERK IC ₅₀ (nmol/L)	pAKT IC ₅₀ (nmol/L)
H292	0.64	0.27
SKMES-1	0.54	ND
H1975	1.4, 1.7, 1.8	0.68, 0.87, 0.90
HCC2935	1.5	0.65
H3255	0.74	0.8
H820	76	22
H1650	0.53	0.41
HCC827	0.67, 0.90, 1.2	0.41, 0.58, 0.60
HCC4006	2.5	1.3
H1993	NF	NF

NF: Prismで使われるアルゴリズムでは明確な値が得られなかった場合、又は適合度が不十分な場合(95%CIの範囲が4倍超)を示す。ND: 決定せず

表中で複数の値が示されている細胞株は反復試験の各データを表す。

試験方法: pERK (pThr202/Tyr204; pThr185/Tyr187) 及びpAKT (pS473)を、MSD法により定量した。IC₅₀値は、GraphPad Prismソフトウェアを用いて算出した。

VI. 薬効薬理に関する項目

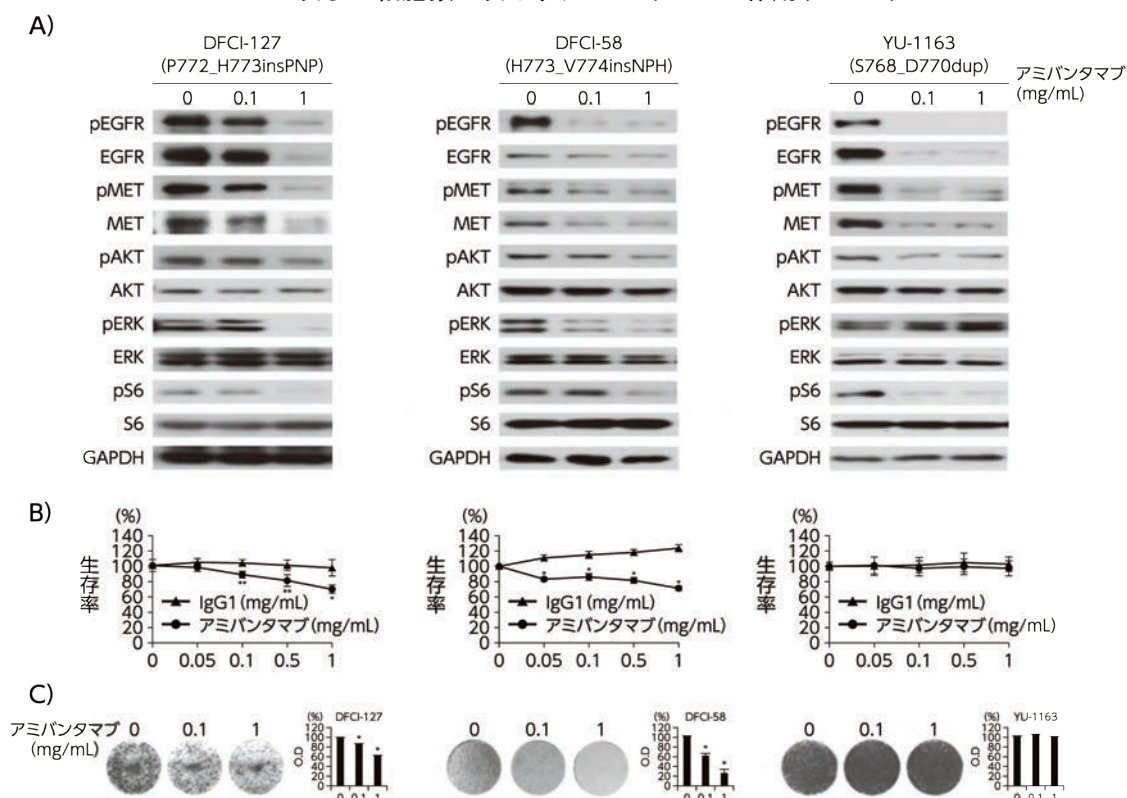
④EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異NSCLCに対するアミバンタマブの作用 (*in vitro*)¹¹⁾

EGFRの細胞内ドメインの変異であるEGFR 遺伝子エクソン20挿入変異NSCLCに対するアミバンタマブの作用を*in vitro* で検討した。

EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異NSCLC細胞株におけるEGFR及びMETの発現及びシグナル伝達経路の活性化に及ぼすアミバンタマブの作用 (*in vitro*)¹¹⁾

EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異[P772_H773insPNP (DFCI-127)、H773_V774insNPH (DFCI-58) 及びS768_D770dup (YU-1163)]を有する患者から採取した肺癌細胞を用いて、アミバンタマブの抗腫瘍活性及び機序が検討された。DFCI-127及びDFCI-58細胞では、アミバンタマブ処理により総EGFR及びMETの発現量が減少し、pEGFR、pMET、pAKT、pERK及びpS6が減少した(図A、DFCI-127及びDFCI-58)。また、アミバンタマブはIgG1対照と比較して腫瘍細胞の生存率低下が認められた(図B、DFCI-127及びDFCI-58、 $p < 0.001$, Student's *t* test)。なお、YU-1163ではアミバンタマブ処理によりEGFR、MET、pEGFR、pMET、pAKT及びpS6は減少したが、pERKの増加が認められ、アミバンタマブの72時間処理による腫瘍細胞の生存率低下は認められなかった(図A・B、YU-1163)。

EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異を有するNSCLC細胞のタンパク質リン酸化及び生細胞数に及ぼすアミバンタマブの作用 (*in vitro*)



B) 平均(%) ± 標準偏差 (n=3)、* $p < 0.0001$ 、** $p < 0.001$ 、Student *t* test

C) 平均(%) ± 標準偏差 (n=3)、* $p < 0.0001$ 、Student's *t* test、vs アミバンタマブ未添加

試験方法: A) EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異を有する患者から採取した肺癌細胞を、0～100 μ g/mLの濃度のアミバンタマブで72時間処理した。ウェスタンブロットによりアミバンタマブ処理後の腫瘍溶解液中のEGFR、MET、AKT、ERK及びpS6発現を測定した。
B) 患者から採取した肺癌細胞を0～100 μ g/mLの濃度のアミバンタマブで72時間処理し、生存率をCellTiter-Glo®システムで測定した。
C) 患者から採取した肺癌細胞のコロニー形成と細胞増殖に対するアミバンタマブの作用。コロニー形成測定の代表的画像及びアミバンタマブ0mg/mLと0.1及び1mg/mLの各細胞の値を比較した吸光度の定量的測定結果を示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

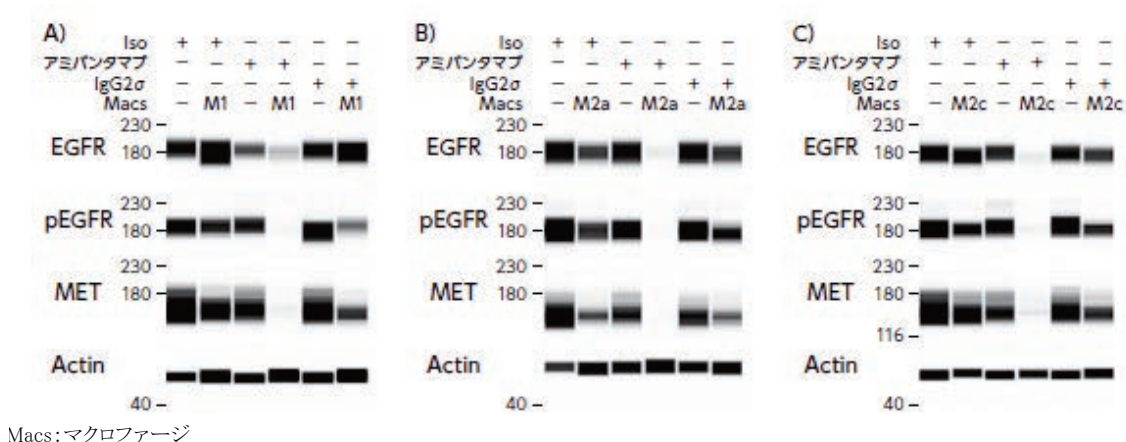
3) EGFR及びMETの分解を介したシグナル伝達の阻害(参考情報)

① アミバンタマブのFc領域と単球/マクロファージとの相互作用を介したトロゴサイトーシスによるEGFR及びMETの抑制作用(*in vitro*)¹¹⁾

単球をM1、M2a及びM2cマクロファージに分化させ、アミバンタマブによるEGFR及びMETの抑制作用を検討した結果は以下のとおりであった(図)。

アイソタイプコントロール抗体又はEGFR/MET IgG2 sigmaの処理では、3種類のマクロファージのいずれも存在下又は非存在下ともに作用を示さないことから、Fc領域がこの抑制作用に重要であることが確認された。

アミバンタマブのFc領域を介したEGFR及びMETシグナル伝達阻害作用におけるマクロファージの役割(*in vitro*)



Macs: マクロファージ

試験方法: H1975とA)M1マクロファージ(M1)、B)M2aマクロファージ(M2a)又はC)M2cマクロファージ(M2c)の存在下又は非存在下で10 μ g/mLのアイソタイプコントロール抗体(Iso)、アミバンタマブ又はEGFR/MET IgG2 sigma (IgG2 σ) で48時間処理した。癌細胞の溶解物をキャピラリー電気泳動し、EGFR、pEGFR、MET及びActin(内部標準)のウエスタンブロットを行った。pEGFRは抗Y1173抗体で検出した。2回実施し、そのうちの1試験の結果を示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 免疫エフェクター細胞の活性

① アミバンタマブのFc依存性の作用 (*in vitro*)¹¹⁾

ヒトPBMC中のNK細胞を用い、アミバンタマブ存在下で腫瘍細胞株に対するADCC活性を*in vitro* で検討した。遺伝子組換えを行っていないCHO細胞で作製した通常のコス量のコス量のEGFR-MET二重特異性抗体とアミバンタマブを比較した結果は、以下のとおりであった(表及び図)。

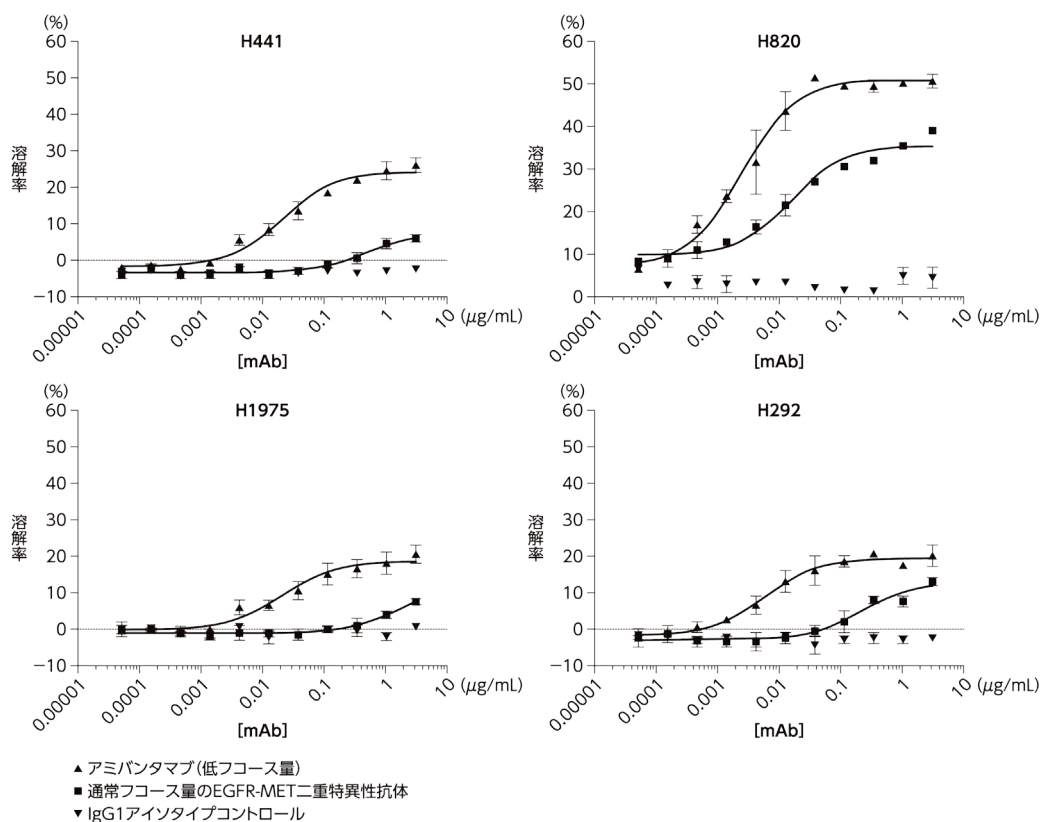
ヒト肺癌細胞株におけるADCC活性プロファイル(*in vitro*)

ヒト肺癌細胞株／ADCC活性プロファイル		アミバンタマブ (低コス量)	EGFR-MET 二重特異性抗体 (通常コス量)
H1975 EGFR:L858R; T790M MET:WT KRAS:WT	EC ₅₀ (nmol/L)	0.06	0.80
	最大溶解率 (%)	24	18
H292 EGFR:WT MET:WT KRAS:WT	EC ₅₀ (nmol/L)	0.03	NA
	最大溶解率 (%)	19	NA
H820 EGFR:del (E746 A750) T790M MET:AMP KRAS:WT	EC ₅₀ (nmol/L)	0.02	0.32
	最大溶解率 (%)	51	37
H441 EGFR:WT MET:WT KRAS:G12V	EC ₅₀ (nmol/L)	0.12	NA
	最大溶解率 (%)	22	NA

2 回の測定の平均を示す。

NA:該当しない(R2 値 90%未満のデータは除外)、AMP:増幅、EC₅₀:50%有効濃度、WT:野生型

アミバンタマブと通常コス量の二重特異性抗体又は抗EGFR mAbのADCC活性の比較 (*in vitro*)



各シンボル及びerror barは、それぞれ平均値及び測定値の範囲(n=2)を示す。

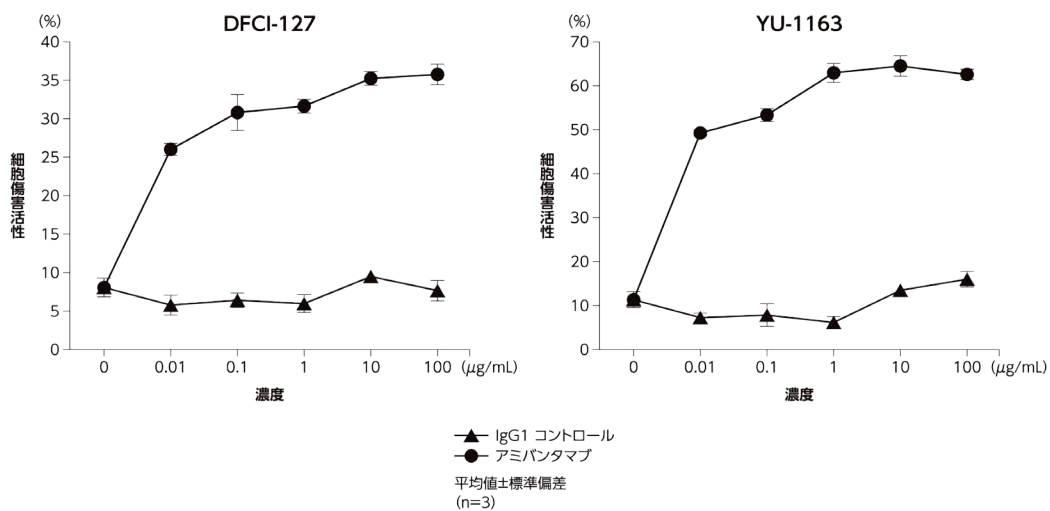
試験方法: 腫瘍細胞を色素標識し、ヒトPBMC及び希釈抗体とともに2時間インキュベートした。インキュベート後に腫瘍細胞から放出された色素を定量し、細胞溶解率を求め、ADCC活性を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

②EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異NSCLCに対するFc依存性細胞傷害活性 (*in vitro*)¹¹⁾

EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異を有するNSCLCに対するアミバンタマブのADCC活性について、DFCI-127及びYU-1163を用いて検討した結果、以下のとおりであった。

EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異NSCLC細胞株に対するアミバンタマブのADCC活性 (*in vitro*)



試験方法: 各濃度の対照IgG1抗体及びアミバンタマブの存在下で、PBMKとDFCI-127又はYU-1163を4時間共培養 (E:T比=50:1) し、ADCC活性を測定した。

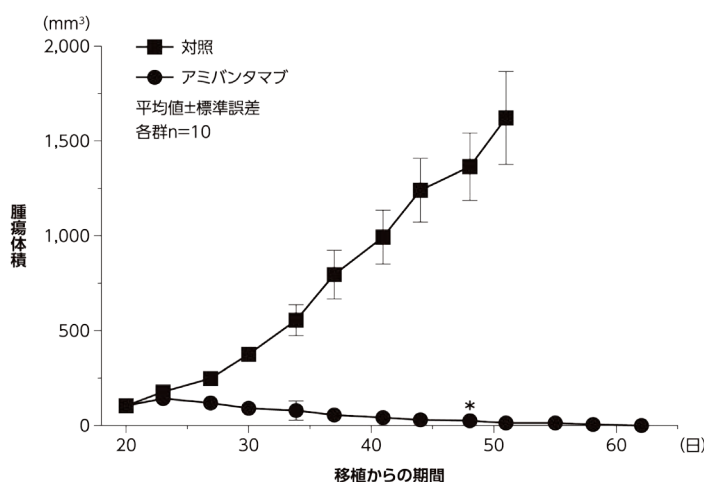
VI. 薬効薬理に関する項目

5) 腫瘍増殖抑制作用

① *EGFR* 遺伝子エクソン20挿入変異NSCLC移植モデルに対するアミバンタマブの作用(マウス)¹¹⁾

EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異を有するNSCLCに対するアミバンタマブの腫瘍増殖抑制作用を、異種移植モデルを用いて検討した。M766_A767insASV変異を有する患者由来の腫瘍片(LXFE2478)を異種移植(PDX)したモデル(LXFE2478 PDX)において、アミバンタマブはアイソタイプコントロール抗体と比較して有意な腫瘍増殖の抑制が認められた(TGI=98%, $p < 0.0001$ 、処置及び時間を固定作用、動物を変量作用及び時間を連続変数とした線形混合モデル)。一方で、LU0387 (P772_H773insDNP変異)又はLU3075 (H773_V774insNPH変異)PDXモデルでは、アミバンタマブによる腫瘍増殖の抑制は認められなかった。

生着したLXFE2478 PDX腫瘍の増殖に対するアミバンタマブの作用(マウス)



* $p \leq 0.05$: vs 対照群、処置及び時間を固定作用、動物を変量作用及び時間を連続変数とした線形混合モデル
投与期間21～42日を図中の線で示す。

対照: JNJ 55983993低フコースアイソタイプコントロール抗体

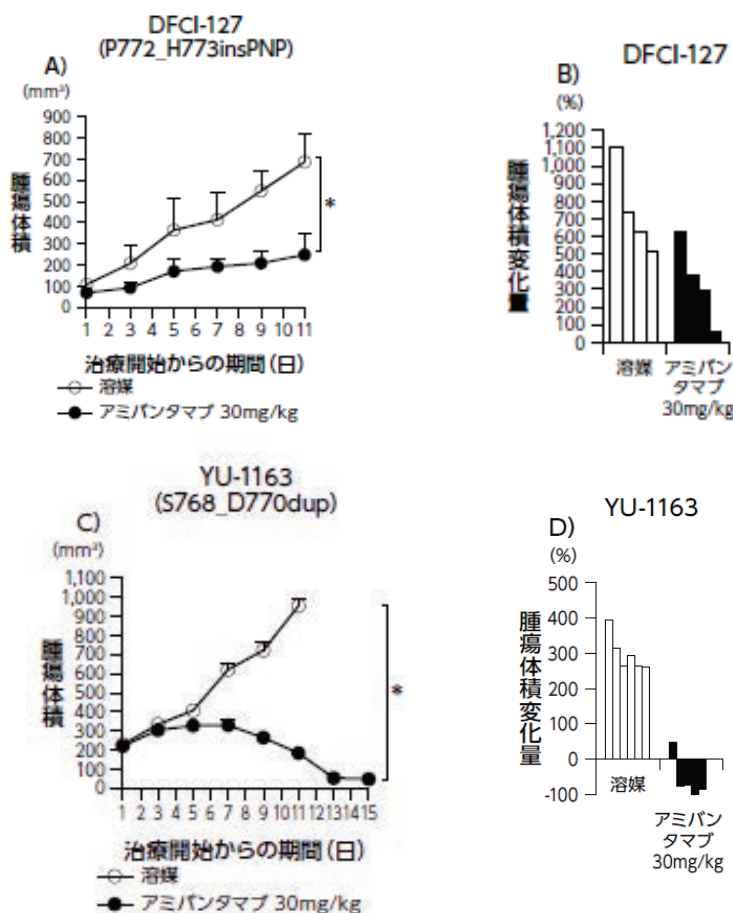
試験方法: 腫瘍を0日目に移植し、アミバンタマブ及び対照抗体を10mg/kgの用量で21、24、28、31、35、38及び42日に投与した。腫瘍体積を平均値(mm³) ± SEMとして示す(各群10例)。48日までの期間における対照群との有意差を、処置及び時間を固定作用、動物を変量作用及び時間を連続変数として線形混合モデルで解析した。

VI. 薬効薬理に関する項目

②EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異NSCLC由来腫瘍異種移植モデルに対するアミバンタマブの作用 (マウス)¹¹⁾

EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異であるP772_H773insPNP及びS768_D770dup変異を有する患者由来の腫瘍細胞を移植したマウスモデル(それぞれ、DFCI-127及びYU-1163)、並びにD770_N771insG変異を有する患者由来組織片を移植したマウスPDXモデル(YHIM-1029 PDX)において、アミバンタマブの作用が検討された。DFCI-127及びYU-1163マウスモデルにおいて、アミバンタマブは溶媒対照と比較して有意な腫瘍体積の減少を示した[図A、C ($p < 0.0001$ 、Dunnettの多重比較検定)、図E ($p < 0.0001$ 、Dunnettの多重比較検定)]。

EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異異種移植モデルにおける
アミバンタマブの腫瘍増殖抑制作用(マウス)

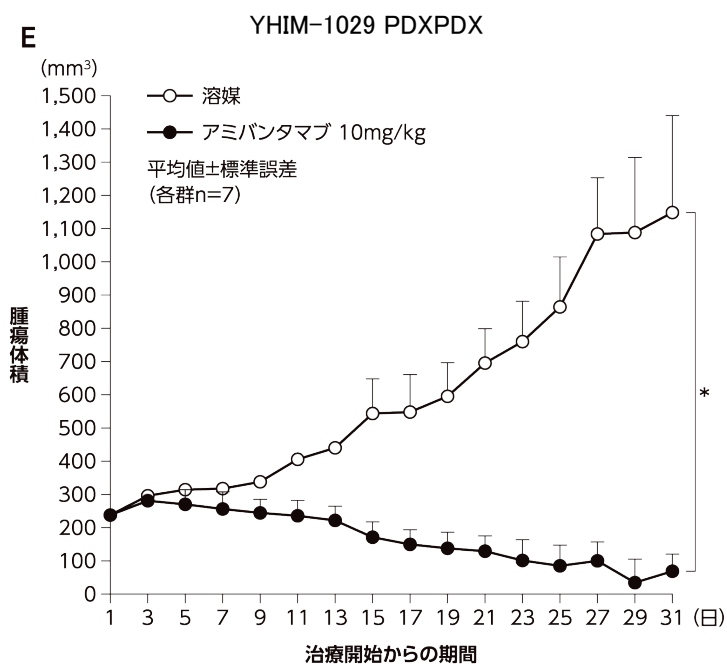


平均腫瘍体積(mm³) ± SEM (各群5例)、* $p < 0.0001$ (Dunnettの多重比較検定)、溶媒対照との比較

試験方法: A) 及びB) DFCI-127移植NOGマウス、並びにC) 及びD) YU-1163移植BALB/cヌードマウスの腫瘍増殖。マウスに溶媒又はアミバンタマブを30mg/kgの用量で週2回、腹腔内投与した(各群5例)。

VI. 薬効薬理に関する項目

EGFR 遺伝子エクソン20挿入変異異種移植モデルにおける アミバンタマブの腫瘍増殖抑制作用(マウス)



* $p < 0.0001$ (Dunnettの多重比較検定)

試験方法: 患者由来腫瘍YHIM-1029をBALB/cヌードマウスに移植し、溶媒、アミバンタマブ (10mg/kg) を週2回腹腔内投与した。平均腫瘍体積を測定した。

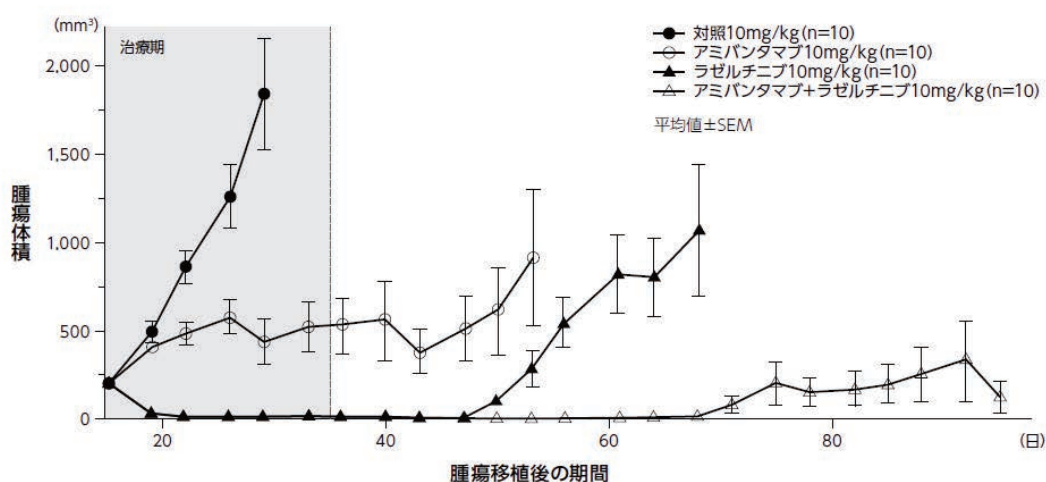
VI. 薬効薬理に関する項目

6) アミバンタマブとラゼルチニブ併用による腫瘍増殖抑制作用

① H1975異種移植腫瘍モデルにおけるアミバンタマブとラゼルチニブ併用による腫瘍増殖抑制作用 (マウス)²⁴⁾

アミバンタマブとラゼルチニブ併用時の作用について、H1975異種移植腫瘍モデルマウスを用いて単独投与時と比較検討した。アミバンタマブ10mg/kg単独投与群では、対照群と比較して29日目には有意な腫瘍増殖の抑制が認められた(TGI=86%、 $p=0.0003$ 、線形混合効果解析及びDunnett検定)。同様に、ラゼルチニブ10mg/kg単独投与群においても、対照群と比較して29日目には有意な腫瘍増殖の抑制が認められた(TGI=112%、 $p<0.0001$ 、線形混合効果解析及びDunnett検定)。アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与群(両薬物とも10mg/kg)は、アミバンタマブ単独投与群と比較して有意な腫瘍増殖の抑制が認められ($p<0.0001$ 、線形混合効果解析及びDunnett検定)、ラゼルチニブ単独投与群との比較は有意ではなかった($p=0.1606$ 、線形混合効果解析及びDunnett検定)。しかし、腫瘍移植後95日目において、ラゼルチニブ単独投与群では10例中1例のマウスに完全な腫瘍退縮(CR)が認められたのに対し、アミバンタマブとラゼルチニブを併用したマウスでは10例中7例でCRが認められた。

H1975異種移植腫瘍モデルにおける
アミバンタマブとラゼルチニブ併用による腫瘍増殖抑制作用(マウス)



腫瘍細胞は0日目に移植し、マウスは15-35日目まで治療した(灰色の網掛け部分)。

29 日目における腫瘍増殖抑制作用の p 値

	対照	ラゼルチニブ	アミバンタマブ
ラゼルチニブ	<0.0001	-	-
アミバンタマブ	0.0003	-	-
アミバンタマブ+ラゼルチニブ	<0.0001	0.1606	<0.0001

試験方法: スードマウスの皮下にヒトNSCLC細胞株H1975を移植し、アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与群(両薬物とも10mg/kg)、ラゼルチニブ10mg/kg単独投与群、アミバンタマブ10mg/kg単独投与群の抗腫瘍活性を測定した(各群10例)。腫瘍細胞は0日目に移植し、マウスは15-35日目まで治療した。抗腫瘍活性は線形混合効果解析及びDunnett検定で解析した。連続3回の測定で腫瘍体積が13.5mm²未満の場合に、完全な腫瘍退縮(CR)と定義した。

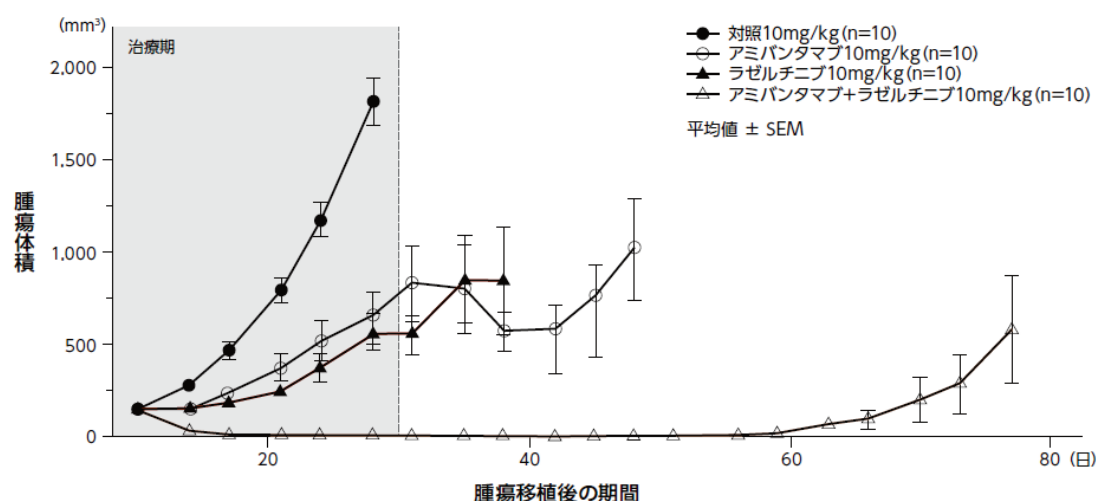
VI. 薬効薬理に関する項目

②EGFR-TKI耐性異種移植腫瘍モデルにおけるアミバンタマブとラゼルチニブ併用による腫瘍増殖抑制作用(マウス)²⁴⁾

H1975-HGFを過剰発現させてMETシグナル伝達経路(H1975/HGF)を活性化したモデルマウス(EGFR-TKI耐性異種移植腫瘍モデル)を用いて、アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与時の作用について単独投与時と比較検討した。アミバンタマブ10mg/kg単独投与群及びラゼルチニブ10mg/kg単独投与群を対照群と比較すると、28日目の%TGIがそれぞれ70%及び75%であった(それぞれ $p=0.0059$ 及び $p=0.0030$ 、線形混合効果解析及びDunnett検定)。

ラゼルチニブの活性について、EGFR-TKI耐性異種移植腫瘍モデル及びH1975異種移植腫瘍モデルと比較すると、METシグナル伝達の活性化によってTGIは低下し、%TGIはそれぞれ75%及び112%であった。一方、アミバンタマブの活性は両モデルで同程度であり、%TGIはそれぞれ70%及び86%であった。アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与群を対照群と比較すると、28日目の%TGIが109%を示し($p<0.0001$ 、線形混合効果解析及びDunnett検定)、各単独投与群と比較しても有意な腫瘍増殖の抑制が認められた($p<0.0001$ 、線形混合効果解析及びDunnett検定)。腫瘍移植後77日目において、ラゼルチニブ単独投与群で10例中2例、アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与群で10例中3例に完全な腫瘍退縮(CR)が認められた。

EGFR-TKI耐性異種移植腫瘍モデルにおける
アミバンタマブとラゼルチニブ併用による腫瘍増殖抑制作用(マウス)



腫瘍細胞は0日目に移植し、マウスは10-30日目まで治療した(灰色の網掛け部分)。

28日目における腫瘍増殖抑制作用のp値

	対照	ラゼルチニブ	アミバンタマブ
ラゼルチニブ	0.0030	-	-
アミバンタマブ	0.0059	-	-
アミバンタマブ+ラゼルチニブ	<0.0001	<0.0001	<0.0001

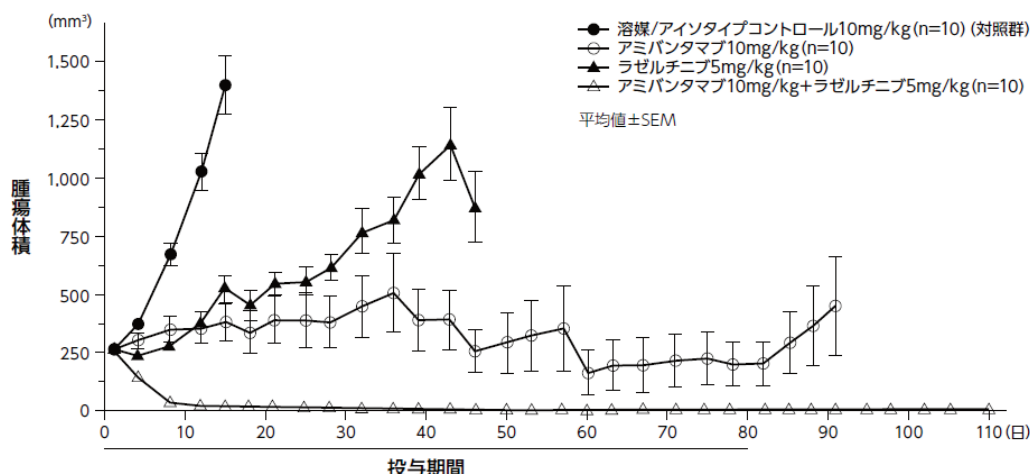
試験方法：ヌードマウスの皮下にH1975-HGF(H1975ヒトNSCLC細胞にHGFを強制発現させたEGFR-TKI耐性NSCLC細胞)を移植し、アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与群(両薬物とも10mg/kg)、ラゼルチニブ10mg/kg単独投与群、アミバンタマブ10mg/kg単独投与群の抗腫瘍活性を測定した(各群10例)。腫瘍細胞は0日目に移植し、マウスは10-30日目まで治療した。抗腫瘍活性は線形混合効果解析及びDunnett検定で解析した。完全な腫瘍退縮(CR)は連続3回の測定で腫瘍体積が13.5mm²未満とした。

VI. 薬効薬理に関する項目

③EGFR-TKI耐性異種移植腫瘍モデルにおけるアミバンタマブとラゼルチニブ長期継続併用投与の腫瘍増殖抑制作用(マウス)²⁴⁾

METシグナル伝達経路(H1975/HGF)を活性化したモデルマウス(EGFR-TKI耐性異種移植腫瘍モデル)に対し、11週間の長期継続併用投与における腫瘍増殖抑制作用及び持続時間について、アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与と単独投与と比較検討した。全ての薬物投与群は対照群と比較し15日目までに有意な腫瘍増殖の抑制が認められた(それぞれ $p < 0.0001$ 、線形混合効果解析及びBenjamini-Hochberg法)。アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与群は15日目に121%の%TGIを示し、各単独投与群と比較して有意な腫瘍増殖抑制作用及び持続時間の延長が認められた(それぞれ $p < 0.0001$ 、線形混合効果解析及びBenjamini-Hochberg法)。完全な腫瘍退縮(CR)が認められたのはアミバンタマブ単独投与群4例、併用投与群10例であった。

EGFR-TKI耐性異種移植腫瘍モデルにおける
アミバンタマブとラゼルチニブ長期継続併用投与による腫瘍増殖抑制作用(マウス)



全体の投与期間は、X軸の下で示す。
8匹以上が研究対象として残っていた場合をグラフに示した。

EGFR-TKI 耐性異種移植腫瘍モデルにおける腫瘍増殖抑制作用と p 値

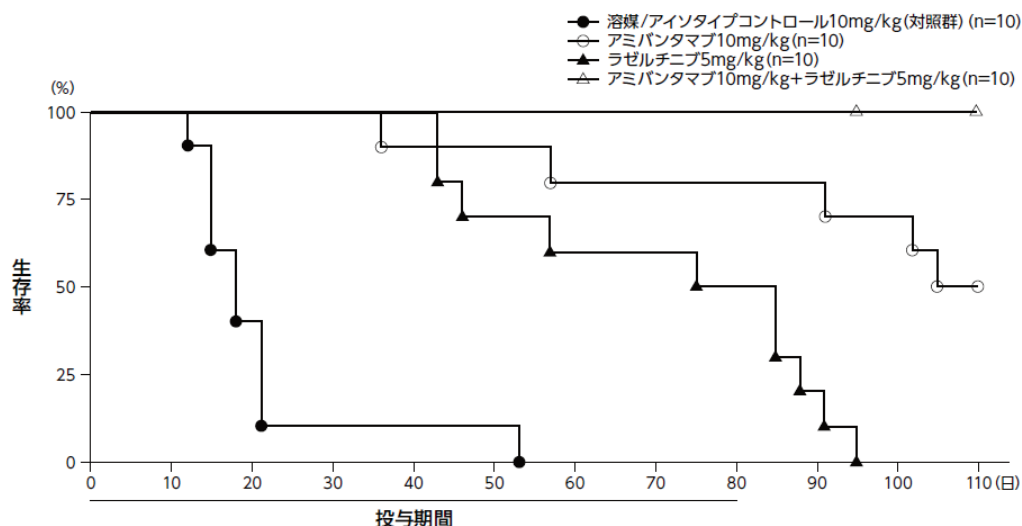
	%TGI	TGI の p 値	PR(例数)	CR(例数)
溶媒/アイソタイプコントロール 10mg/kg (対照群)	—	—	0	0
アミバンタマブ(10mg/kg)	89	<0.0001	1	4
ラゼルチニブ(5mg/kg)	76	<0.0001	0	0
アミバンタマブ(10mg/kg)+ラゼルチニブ(5mg/kg)	121	<0.0001	0	10

試験方法: ノードマウスの皮下にH1975-HGF(H1975ヒトNSCLC細胞にHGFを強制発現させたEGFR-TKI耐性NSCLC細胞)を移植し、溶媒/アイソタイプコントロール10mg/kg(対照群)、アミバンタマブ10mg/kgを週2回、11週間、腹腔内投与、及び/又はラゼルチニブ5mg/kgを78日間毎日経口投与したときの抗腫瘍活性を測定した(各群10例)。抗腫瘍活性は線形混合効果解析及びBenjamini-Hochberg法で解析し、%TGI及びp値は15日目に算出した。PR及びCRをそれぞれ「連続3回の測定で1日目の腫瘍体積より50%以下に低下」及び「連続3回の測定で腫瘍体積が13.5mm²未満」と定義した。

VI. 薬効薬理に関する項目

全ての薬物投与群は対照群と比較して生存期間の延長が認められ(vs アミバンタマブ、アミバンタマブ + ラゼルチニブ: $p < 0.0001$ 、vs ラゼルチニブ: $p = 0.0002$ 、ログランク検定及びBenjamini-Hochberg法)、アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与群はいずれの単独投与群より有意な生存期間の延長が認められた(vs ラゼルチニブ: $p < 0.0001$ 、vs アミバンタマブ: $p = 0.0285$ 、ログランク検定及びBenjamini-Hochberg法)。

EGFR-TKI耐性異種移植腫瘍モデルにおけるアミバンタマブとラゼルチニブ併用時の生存率(マウス)



全体の投与期間は、X軸の下で示す。

アミバンタマブ及びラゼルチニブ併用時の生存率のp値

	対照群	ラゼルチニブ	アミバンタマブ
アミバンタマブ(10mg/kg)	< 0.0001	0.0007	–
ラゼルチニブ(5mg/kg)	0.0002	–	0.0007
アミバンタマブ(10mg/kg) + ラゼルチニブ(5mg/kg)	< 0.0001	< 0.0001	0.0285

試験方法: ノードマウスの皮下にH1975-HGF (H1975ヒトNSCLC細胞にHGFを強制発現させたEGFR-TKI耐性NSCLC細胞)を移植し、溶媒/アイソタイプコントロール10mg/kg(対照群)、アミバンタマブ10mg/kgを週2回、11週間、腹腔内投与及び/又はラゼルチニブ5mg/kgを78日間毎日経口投与したときの生存率を測定した(各群10例)。生存率のp値は110日までの生存率に基づいてログランク検定及びBenjamini-Hochberg法を用いて算出した。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

〈参考情報〉

EDI1001試験

本剤単独コホート(Part 1)において、循環血中の遊離可溶性EGFRは本剤350mg以上の用量で、遊離可溶性METは本剤140mg以上の用量でおおむね検出限界以下となった。また、抗腫瘍活性が本剤700mg以上の用量で認められた⁴⁾。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量については、「V.1 効能又は効果」の項、「V.3 (1) 用法及び用量の解説」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

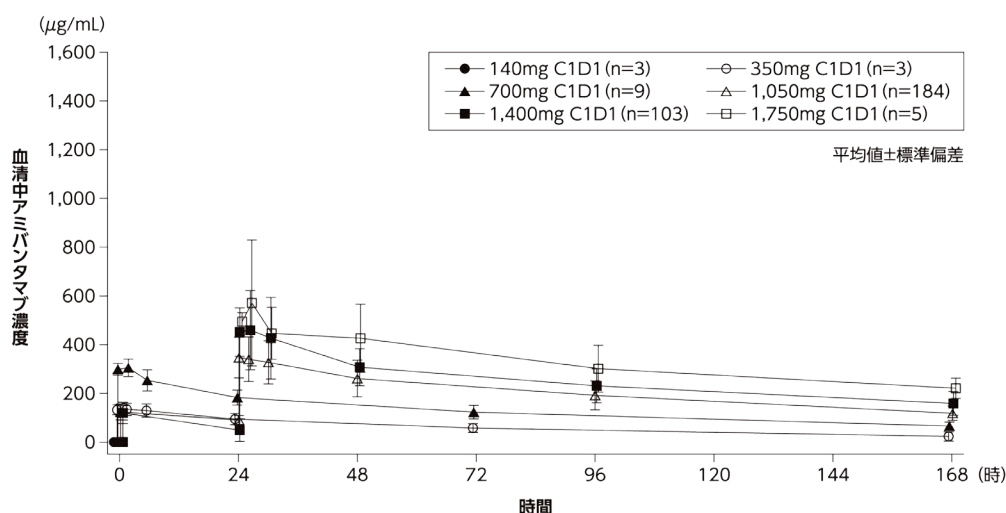
(2) 臨床試験で確認された血中濃度(外国人及び日本人データ)

■ 単回・反復投与: EDI1001試験

a) 切除不能な進行・再発のNSCLC患者322例に、本剤140、350、700、1,050、1,400及び1,750mgを1サイクル目(1,050、1,400及び1,750mgの初回投与は2分割投与)及び2サイクル目の1日目に単回静脈内投与したときの血清中アミバンタマブ濃度推移は、以下のとおりであった⁴⁾。

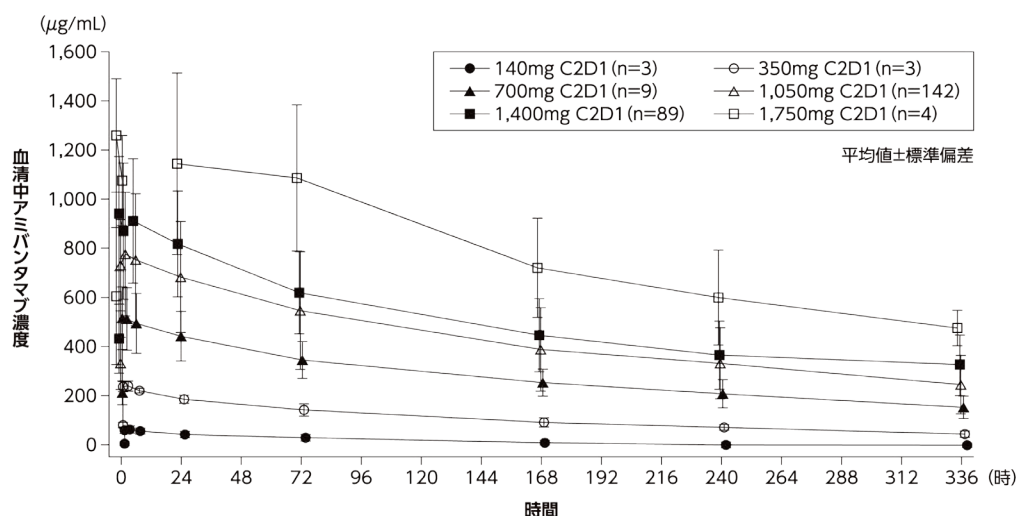
[EDI1001試験Part 1、Part 2併合(2020年3月31日カットオフ時のデータ) Part 1: 76例(140mg群3例、350mg群3例、700mg群14例、1,050mg群25例、1,400mg群26例、1,750mg群5例)、Part 2: 246例(1,050mg群166例、1,400mg群80例; 患者の体重に基づき用量を調節したRP2Dを選択)]

血清中アミバンタマブ濃度推移
(EDI1001試験、本剤単独投与、Part 1及びPart 2併合、1サイクル目の1日目)



Cの後ろの数字はサイクル数、Dの後ろの数字は経過日数を示す。

血清中アミバンタマブ濃度推移
(EDI1001試験、本剤単独投与、Part 1及びPart 2併合、2サイクル目の1日目)



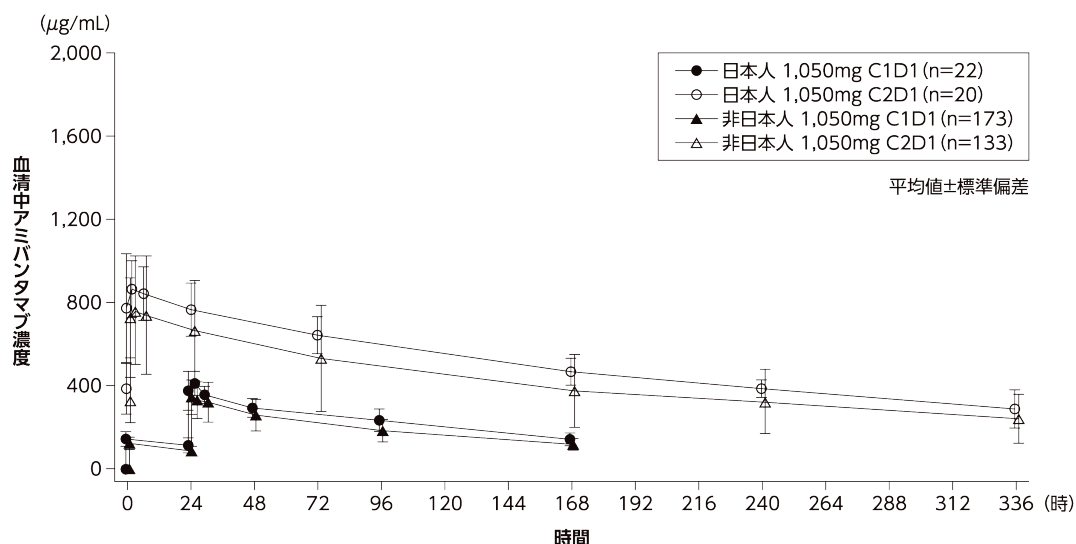
Cの後ろの数字はサイクル数、Dの後ろの数字は経過日数を示す。

注) 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量については、「V.1 効能又は効果」の項、「V.3 (1) 用法及び用量の解説」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

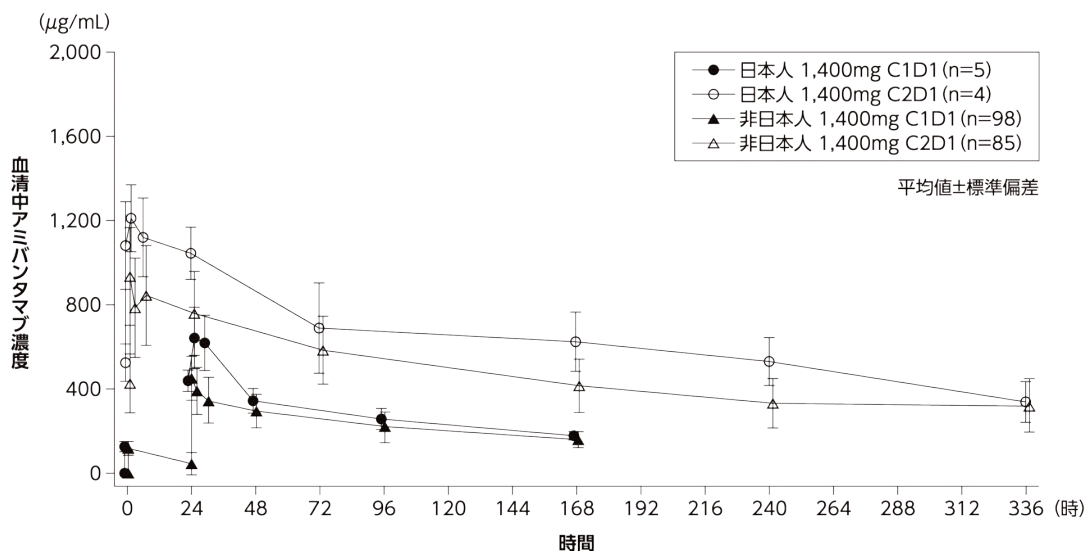
b) 切除不能な進行・再発のNSCLC患者に、本剤1,050mg (Part 1:25例、Part 2:166例) 及び1,400mg (Part 1:26例、Part 2:80例) を反復静脈内投与した場合の、日本人患者と非日本人患者の血清中アミバンタマブ濃度推移を比較した結果は、以下のとおりであった⁴⁾。

日本人及び非日本人患者に本剤1,050mgを静脈内投与したときの血清中アミバンタマブ濃度推移
(EDI1001試験、本剤単独投与、Part 1及びPart 2併合)



C1D1の初回投与では1,050mgを分割投与した。
Cの後ろの数字はサイクル数、Dの後ろの数字は経過日数を示す。

日本人及び非日本人患者に本剤1,400mgを静脈内投与したときの血清中アミバンタマブ濃度推移
(EDI1001試験、本剤単独投与、Part 1及びPart 2併合)



C1D1の初回投与では1,400mgを分割投与した。
Cの後ろの数字はサイクル数、Dの後ろの数字は経過日数を示す。

VII. 薬物動態に関する項目

日本人及び非日本人患者に本剤を単独投与したときの薬物動態パラメータ
(EDI1001試験、本剤単独投与、Part 1及びPart 2併合、2サイクル目の1日目)

	700mg 日本人	700mg 非日本人	1,050mg 日本人	1,050mg 非日本人	1,400mg 日本人	1,400mg 非日本人	1,750mg 日本人	1,750mg 非日本人
例数	4	5	4 ^{※2}	25 ^{※3}	4 ^{※4}	17 ^{※5}	3 ^{※6}	3 ^{※6}
C_{trough} , $\mu\text{g/mL}$	224 (57.3)	201 (46.7)	386 (122)	329 (108)	530 (88.2)	429 (139)	740 (57.6)	604 (276)
C_{max} , $\mu\text{g/mL}$	508 (109)	543 (142)	891 (107)	798 (276)	1,213 (158)	873 (249)	1,721 (258)	1,482 (172)
t_{max} , h	2.38 (2.33 – 2.50)	6.10 (3.97 – 8.90)	4.16 (2.07 – 8.15)	4.03 (2.03 – 8.33)	4.23 (2.27 – 4.33)	3.85 (2.08 – 26.57)	4.18 (2.45 – 8.13)	7.73 (6.28 – 25.38)
AUC_{0-168h} , $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	60,712 (13,112)	58,377 (14,320)	106,884 (14,388)	89,575 (36,651)	135,800 (16,898)	98,691 (26,607)	185,221 (7,350)	177,395 (38,592)
AUC_{τ} , $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	96,807 (21,749)	89,191 (24,994)	171,372 (20,297)	143,772 (64,149)	222,679 (39,564)	153,875 (41,928)	302,731 (9,780)	296,411 (69,557)
累積率 $AUC_{0-168h} (C2D1/C1D1)$	2.45 (0.69)	2.55 (0.53)	2.79 (0.52)	2.91 (0.67)	2.93 (0.33)	2.84 (0.73)	3.95 (0.83)	2.78 – 3.42
C_{trough} , dose normalized, $\mu\text{g/mL/mg}$	0.321 (0.0819)	0.288 (0.0667)	0.367 (0.116)	0.314 (0.103)	0.378 (0.0630)	0.307 (0.0994)	0.423 (0.0329)	0.345 (0.158)
C_{max} , dose normalized, $\mu\text{g/mL/mg}$	0.726 (0.156)	0.776 (0.203)	0.849 (0.102)	0.760 (0.263)	0.867 (0.113)	0.624 (0.178)	0.984 (0.148)	0.847 (0.0984)
AUC_{0-168h} , dose normalized, $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL/mg}$	86.7 (18.7)	83.4 (20.5)	102 (13.7)	85.3 (34.9)	97.0 (12.1)	70.5 (19.0)	106 (4.20)	101 (22.1)
AUC_{τ} , dose normalized, $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL/mg}$	138 (31.1)	127 (35.7)	163 (19.3)	137 (61.1)	159 (28.3)	110 (29.9)	173 (5.59)	169 (39.7)

平均値 (標準偏差)、 t_{max} は中央値 (範囲)^{※1}

標準用量1mg

※1: n < 3の場合は個々の結果を表示

※2: C_{trough} と C_{trough} , dose normalizedはn=20

※3: C_{trough} と C_{trough} , dose normalizedはn=133、 AUC_{0-168h} と AUC_{0-168h} , dose normalizedはn=24、 AUC_{τ} と AUC_{τ} , dose normalizedはn=23及び累積率
 $AUC_{0-168h} (C2D1/C1D1)$ はn=20

※4: AUC_{0-168h} 、 AUC_{0-168h} , dose normalized、 AUC_{τ} 、 AUC_{τ} , dose normalized及び累積率 $AUC_{0-168h} (C2D1/C1D1)$ はn=3

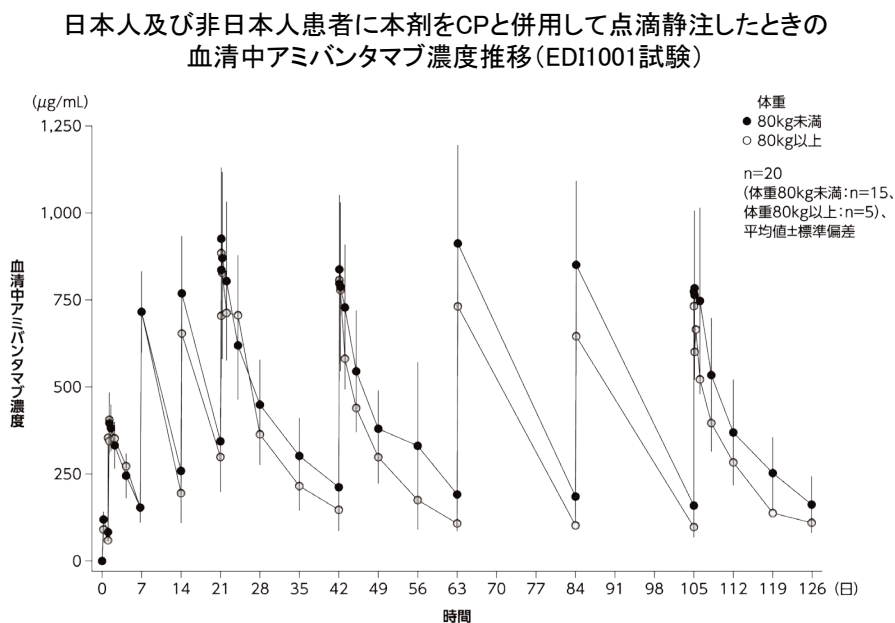
※5: C_{trough} と C_{trough} , dose normalizedはn=85、 AUC_{τ} と AUC_{τ} , dose normalizedはn=16及び累積率 $AUC_{0-168h} (C2D1/C1D1)$ はn=14

※6: C_{trough} と C_{trough} , dose normalizedはn=4

Cの後ろの数字はサイクル数、Dの後ろの数字は経過日数を示す。

VII. 薬物動態に関する項目

c) 国際共同第 I 相試験 (EDI1001 試験) で、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 [薬物動態解析対象 20 例 (体重 80kg 未満: 15 例、体重 80kg 以上: 5 例)、日本人 4 例を含む] に、本剤を CP と併用して点滴静注 (反復投与) したときの血清中アミバンタマブ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁾。



薬物動態パラメータ

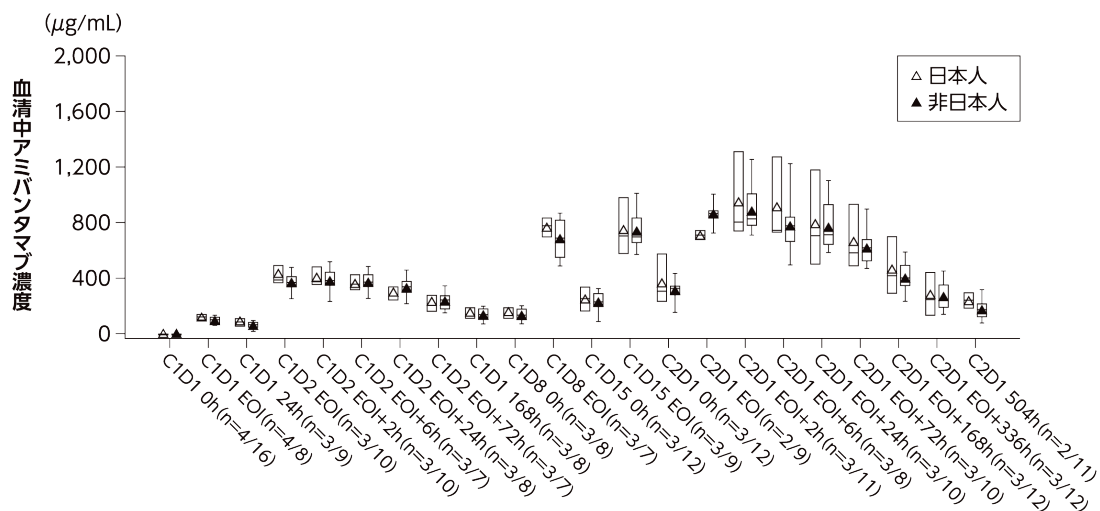
体重	測定時期	$C_{\max}$ (μ g/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC (μ g·h/mL)
80kg 未満	第1サイクル	416 ± 75.6 [n=10]	—	39,731 ± 7,759 [n=9]
	第2サイクル	939 ± 198 [n=11]	4.03 (2.17 - 26.0) [n=11]	219,835 ± 59,301 [n=10]
	第3サイクル	876 ± 245 [n=10]	3.34 (2.17 - 25.4) [n=10]	179,639 ± 51,605 [n=9]
	第6サイクル	912 ± 275 [n=10]	5.83 (2.27 - 26.6) [n=10]	179,553 ± 59,878 [n=9]
80kg 以上	第1サイクル	359、447 [n=2]	—	35,498、36,370 [n=2]
	第2サイクル	865 ± 58.7 [n=3]	2.27 (2.03 - 4.25) [n=3]	192,714、214,543 [n=2]
	第3サイクル	824 ± 32.3 [n=3]	4.20 (2.42 - 7.63) [n=3]	148,069 ± 35,237 [n=3]
	第6サイクル	642 ± 192 [n=3]	2.28 (2.08 - 4.17) [n=3]	127,464 ± 21,151 [n=3]

平均値 ± 標準偏差 (2 例の場合は個別値)、—: 算出せず、 $t_{\max}$: 中央値 (範囲)、AUC: 第1サイクルは AUC_{0-168h}、第2サイクル以降は AUC_{tau}

VII. 薬物動態に関する項目

また、本剤をCPと併用投与したときの日本人と非日本人の血清中アミバンタマブ濃度を比較した結果は以下のとおりであった。

日本人及び非日本人患者に本剤をCPと併用投与したときの
血清中アミバンタマブ濃度推移 (EDI1001試験)



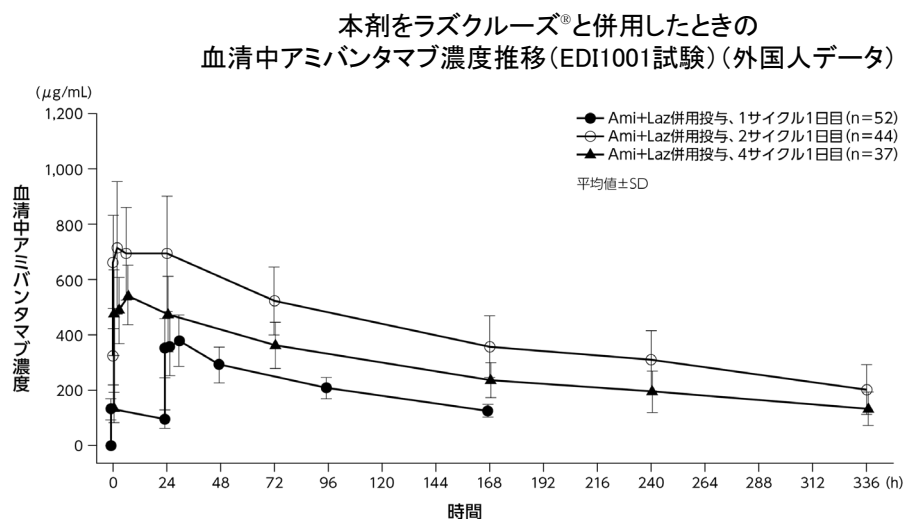
ボックスの下端と上端は四分位範囲 (25パーセンタイルと75パーセンタイル) を、ボックス内の線は中央値を示す。マーカー (△/▲) は平均値を示す。ヒゲは値の全範囲を示す。n値の順序はボックスプロットの順序に対応する。Cの後ろの数字はサイクル数、Dの後ろの数字は経過日数を示す。

対象: 切除不能な進行・再発のNSCLC患者20例 (日本人4例を含む)

方法: CPとの併用において、1サイクルの期間を3週間とし、体重80kg未満の場合は本剤を1サイクル目の1日目に350mg、2日目に1,050mg、8日目、15日目、2サイクル目の1日目に1,400mg、3サイクル目以降は1日目に1,750mgを点滴静注、体重80kg以上の場合は1サイクル目の1日目に350mg、2日目に1,400mg、8日目、15日目、2サイクル目の1日目に1,750mg、3サイクル目以降は1日目に2,100mgを点滴静注した。

VII. 薬物動態に関する項目

d) *EGFR* 遺伝子変異(エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異)陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者[Part1:63例、Part2:45例]に、本剤をラズクルーズ®と併用して点滴静注(反復投与)したときの血清中アミバンタマブ濃度(Part 1)推移及び薬物動態パラメータ(Part 1+Part 2)は以下のとおりであった²⁰⁾。(外国人データ)



薬物動態パラメータ(Part1+Part2)

測定時期	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
第1サイクル	444±95.3 [n=16]	—	37,365±7,631 [n=16]
第2サイクル	859±297 [n=14]	4.31 (2.37-25.42) [n=14]	137,967±36,267 [n=13]
第4サイクル	642±168 [n=10]	4.31 (2.32-26.00) [n=10]	91,073±25,912 [n=9]

平均値±標準偏差、—:算出せず、 $t_{\max}$:中央値(範囲)、AUC:第1サイクルはAUC_{0-168h}、第2サイクル以降はAUC_{tau}

対象: *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者108例

方法: ラズクルーズ®240mgを1日1回投与、本剤を1サイクルの期間を4週間とし、体重80kg未満の場合は1サイクルの1日目に350mg、2日目に700mg、8日目、15日目、22日目に1,050mg、2サイクル目以降は2週間間隔で1,050mgを、体重80kg以上の場合は1サイクルの1日目に350mg、2日目に1,050mg、8日目、15日目、22日目に1,400mg、2サイクル目以降は2週間間隔で1,400mgを点滴静注した。

VII. 薬物動態に関する項目

■反復投与(NSC1001試験)(日本人データ)²¹⁾

国際共同第 I b 相試験 (NSC1001 試験) の Part 1 では、日本人の進行 NSCLC 患者 [薬物動態解析対象 6 例 (本剤 1,050mg + Laz 240mg 3 例、本剤 1,400mg + Laz 240mg 3 例)] に、本剤をラズクルーズ® と併用して点滴静注したときの血清中アミバンタマブ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

アミバンタマブの血清中平均 C_{EOI} 及び C_{trough} は、1 サイクルの週 1 回投与において上昇が認められ、以降のサイクルでは次第に減少して 4 サイクル目 (3 サイクルの終了時) までに定常状態に達した。本剤及びラズクルーズ® 併用投与を受けた 6 例に抗アミバンタマブ抗体の発現は認められなかった。

薬物動態パラメータ (NSC1001 試験)

測定時期	本剤 1,050mg + Laz 240mg		本剤 1,400mg + Laz 240mg	
	C_{trough} (μ g/mL) 平均値 ± 標準偏差	C_{EOI} (μ g/mL) 平均値 ± 標準偏差	C_{trough} (μ g/mL) 平均値 ± 標準偏差	C_{EOI} (μ g/mL) 平均値 ± 標準偏差
第 1 サイクル	68.9 ± 29.8 (n=3)	341 ± 40.5 (n=3)	118 ± 14.8 (n=3)	538 ± 58.9 (n=3)
第 2 サイクル	356 ± 95.0 (n=3)	850 ± 198 (n=3)	— (n=0)	— (n=0)
第 3 サイクル	307 (n=1)	826 (n=1)	82.4 (n=1)	— (n=1)
第 4 サイクル	284 (n=1)	1,260 (n=1)	220 ± 116 (n=3)	821 (n=1)
第 6 サイクル	251 (n=1)	828 (n=1)	261-272 (n=2)	853-1,029 (n=2)

1 サイクルは 1 日目と 2 日目に投与、2 サイクル目以降は 1 日目のみ投与

対象: 日本人の進行性 NSCLC 患者

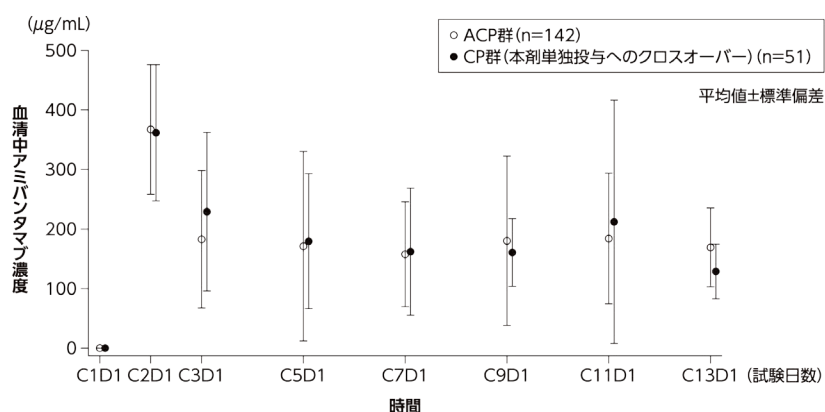
方法: ラズクルーズ® 240mg を 1 日 1 回投与、本剤を 1 サイクルの期間を 4 週間とし、体重 80kg 未満の場合は 1 サイクルの 1 日目に 350mg、2 日目に 700mg、8 日目、15 日目、22 日目に 1,050mg、2 サイクル目以降は 2 週間間隔で 1,050mg を、体重 80kg 以上の場合は 1 サイクルの 1 日目に 350mg、2 日目に 1,050mg、8 日目、15 日目、22 日目に 1,400mg、2 サイクル目以降は 2 週間間隔で 1,400mg を点滴静注した。

VII. 薬物動態に関する項目

■反復投与(NSC3001試験)¹³⁾

化学療法歴のない*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NSCLC患者に対して、本剤とCPとの併用(142例)及びビクロスオーバーの本剤単独投与(51例)のいずれも、1サイクルの期間を3週間とし、体重80kg未満の場合は本剤を1サイクル目の1日目に350mg、2日目に1,050mg、8日目、15日目、2サイクル目の1日目に1,400mg、3サイクル目以降は1日目に1,750mgを点滴静注、体重80kg以上の場合は1サイクル目の1日目に350mg、2日目に1,400mg、8日目、15日目、2サイクル目の1日目に1,750mg、3サイクル目以降は1日目に2,100mgを点滴静注した。アミバンタマブの平均血清中濃度は、以下のとおりであった。

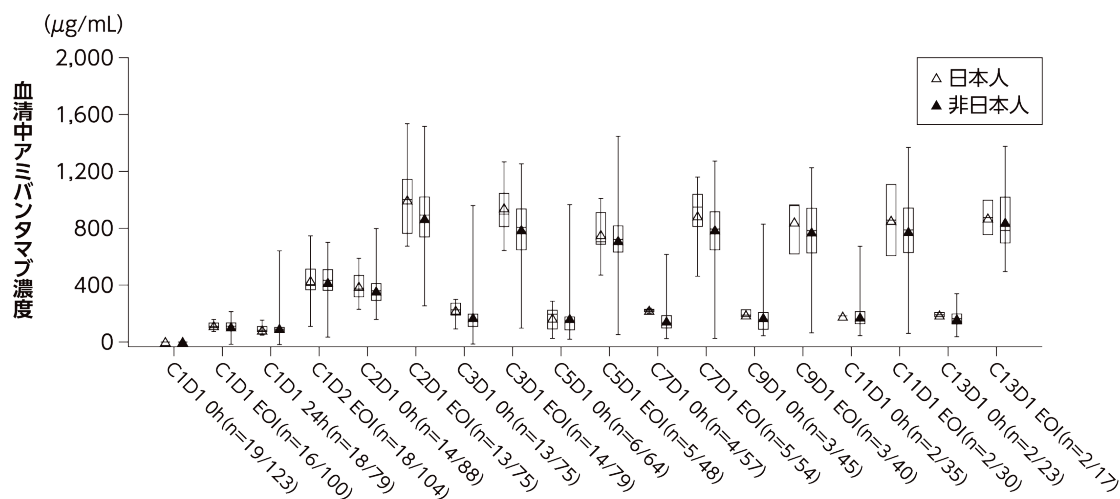
本剤とCP併用又は単独投与したときの血清中アミバンタマブ濃度(NSC3001試験)



Cの後ろの数字はサイクル数、Dの後ろの数字は経過日数を示す。

また、日本人と非日本人を比較したとき、血清中アミバンタマブ濃度は以下のとおりであった。

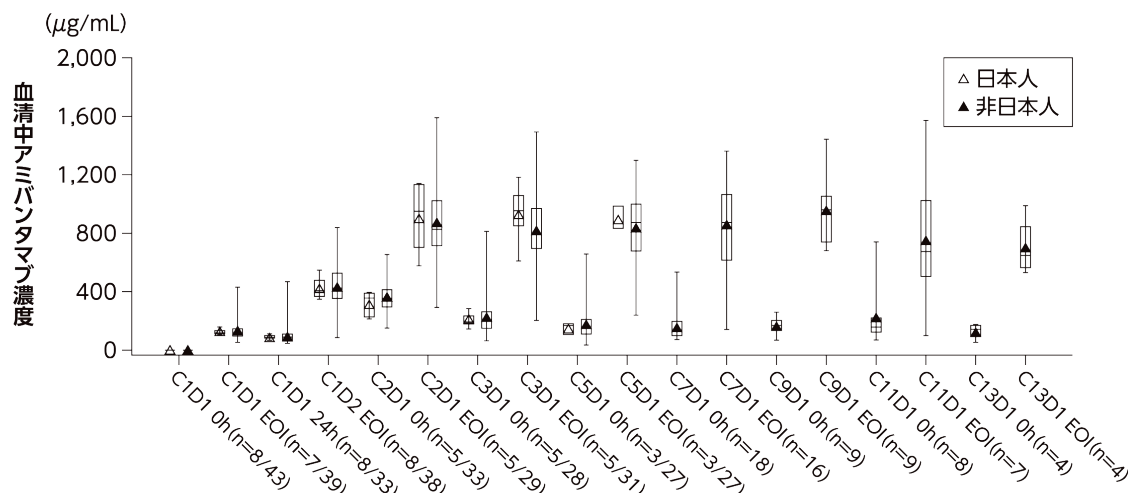
日本人及び非日本人患者に本剤をCPと併用投与したときの
血清中アミバンタマブ濃度推移(NSC3001試験)



ボックスの下端と上端は四分位範囲(25パーセンタイルと75パーセンタイル)を、ボックス内の線は中央値を示す。マーカー(△/▲)は平均値を示す。ヒゲは値の全範囲を示す。n値の順序はボックスプロットの順序に対応する。Cの後ろの数字はサイクル数、Dの後ろの数字は経過日数を示す。

VII. 薬物動態に関する項目

日本人及び非日本人患者に本剤を単独投与したときの
血清中アミバンタマブ濃度推移 (NSC3001試験)

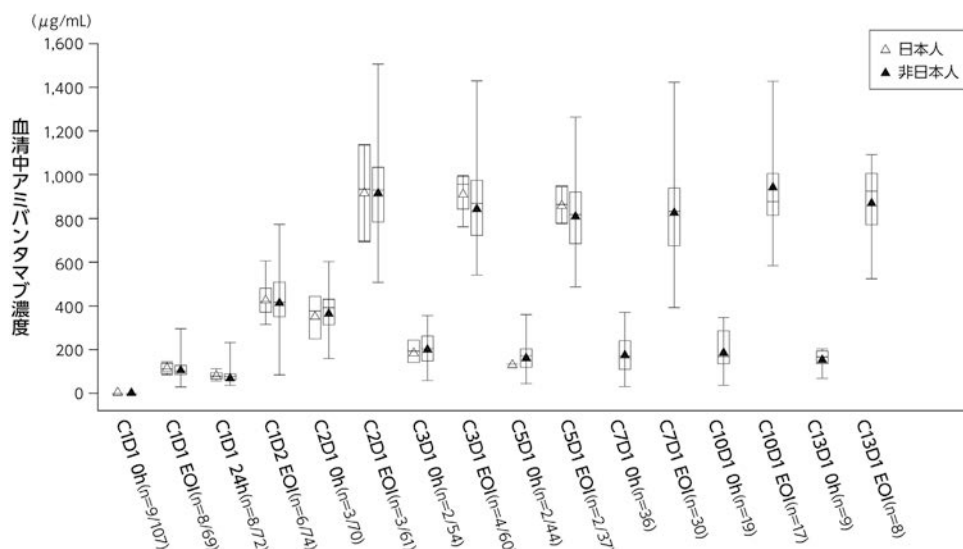


ボックスの下端と上端は四分位範囲 (25パーセンタイルと75パーセンタイル) を、ボックス内の線は中央値を示す。マーカー (△/▲) は平均値を示す。ヒゲは値の全範囲を示す。n値の順序はボックスプロットの順序に対応する。Cの後ろの数字はサイクル数、Dの後ろの数字は経過日数を示す。

■反復投与 (NSC3002試験)³⁰⁾

オシメルチニブ単独投与による治療後に増悪した *EGFR* 遺伝子変異 (エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R変異) 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (薬物動態解析対象130例、日本人9例を含む) に対し、本剤をCPと併用投与した。1サイクルの期間を3週間とし、体重80kg未満の場合は本剤を1サイクル目の1日目に350mg、2日目に1,050mg、8日目、15日目、2サイクル目の1日目に1,400mg、3サイクル目以降は1日目に1,750mgを点滴静注、体重80kg以上の場合は1サイクル目の1日目に350mg、2日目に1,400mg、8日目、15日目、2サイクル目の1日目に1,750mg、3サイクル目以降は1日目に2,100mgを点滴静注した時、日本人と非日本人の血清中アミバンタマブ濃度は以下のとおりであった。

日本人及び非日本人患者に本剤をCPと併用投与したときの
血清中アミバンタマブ濃度推移 (NSC3002試験)



ボックスの下端と上端は四分位範囲 (25パーセンタイルと75パーセンタイル) を、ボックス内の線は中央値を示す。マーカー (△/▲) は平均値を示す。ヒゲは値の全範囲を示す。n値の順序はボックスプロットの順序に対応する。

Cの後ろの数字はサイクル数、Dの後ろの数字は経過日数を示す。

VII. 薬物動態に関する項目

■反復投与(NSC3003試験)²⁵⁾

化学療法歴のないEGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者375例に、本剤及びラズクルーズ®を併用投与したときの血清中アミバンタマブ濃度推移は以下のとおりであった。1サイクルの期間を4週間とし、本剤1,050mg(体重80kg未満)又は1,400mg(体重80kg以上)を1サイクル目は週1回(初回投与は分割投与)、2サイクル目以降は2週間に1回点滴静注した。また、ラズクルーズ®240mgは1日1回経口投与した。

ラズクルーズ®を併用投与したときのアミバンタマブの血清中濃度は、EDI1001試験やNSC1001試験と同様に1サイクル目から2サイクル目にかけて上昇が認められ、2サイクル目以降は緩やかに減少した。

薬物動態パラメータ(NSC3003 試験)

測定時期	本剤 1,050/1,400mg+ラズクルーズ®240mg	
	C _{trough} (μg/mL) 平均値±標準偏差	C _{EOI} (μg/mL) 平均値±標準偏差
C1D1	—	130±46.0 (n=297)
C1D2	101±41.6 (n=335)	367±122 (n=294)
C2D1	317±102 (n=285)	745±231 (n=212)
C3D1	182±79.5 (n=249)	595±164 (n=209)
C5D1	156±73.7 (n=181)	560±172 (n=148)
C7D1	166±80.8 (n=137)	574±182 (n=125)
C9D1	182±98.1 (n=118)	555±162 (n=101)
C11D1	168±66.0 (n=92)	550±162 (n=82)
C13D1	149±59.5 (n=82)	545±148 (n=71)

1 サイクル目は1日目と2日目に分割投与、2 サイクル目以降は1日目のみ投与
C の後ろの数字はサイクル数、D の後ろの数字は経過日数を示す。

※カットオフ日:2023 年 4 月 11 日

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

- ・本剤とカルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムの間には薬物動態学的相互作用はみられなかった⁴⁾。
- ・本剤とラズクルーズ®併用3試験(NSC1001、EDI1001 及びNSC3003試験)のNSCLC患者1,327例(本剤単独投与:413例、本剤及びラズクルーズ®併用投与:914例)から得られた血清中アミバンタマブ濃度データに基づいて解析を実施した。本剤(最初の4週間は1,050mg[体重80kg未満]又は1,400mg[体重80kg以上]を1週間に1回静脈内投与、その後は2週間に1回静脈内投与)は、ラズクルーズ®240mg を1日1回投与したときの曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった²⁶⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

静脈内投与後のアミバンタマブの薬物動態は、線形及び非線形の消失を伴う2コンパートメントモデルにより記述された¹⁴⁾。

(2)吸収速度定数

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

- 母集団薬物動態解析対象集団 (NSC3001試験及びEDI1001試験、ACP併用及び単独投与)のうち、NSC3001試験の患者 (206例) の個々のパラメータ推定値より算出した母集団薬物動態モデルによるCLは0.266L/日 (30.4%) であった¹⁴⁾。
- 母集団薬物動態解析対象集団 (NSC3001試験、EDI1001試験及びNSC3003試験)のうち、各試験で得られたNSCLC患者1,327例 (本剤単独投与:413例、ラズクルーズ®及び本剤併用投与:914例) から得られた血清中アミバンタマブ濃度データ (27,053ポイント) に基づいて解析した²⁶⁾。
 - 母集団薬物動態モデルによるCLは0.00981L/hと推定された。
 - NSC3003試験の患者の個々のパラメータ推定値より算出した母集団薬物動態モデルによるCLは0.262L/日であった。

(5) 分布容積

- EDI1001試験 (単独投与) の母集団薬物動態解析モデルによる総分布容積の推定値の平均値 (標準偏差) は5.13 (1.78)Lであった^{14, 15)}。
- 母集団薬物動態解析対象集団 (NSC3001試験及びEDI1001試験、ACP併用及び単独投与)のうち、NSC3001試験の患者 (206例) の個々のパラメータ推定値より算出した総分布容積 ($V_1 + V_2$) は5.12L (27.8%) であった¹⁴⁾。
- 母集団薬物動態解析対象集団 (NSC3001試験、EDI1001試験及びNSC3003試験)のうち、各試験で得られたNSCLC患者1,327例 (本剤単独投与:413例、ラズクルーズ®及び本剤併用投与:914例) から得られた血清中アミバンタマブ濃度データ (27,053ポイント) に基づいて解析した²⁶⁾。
 - NSC3003試験の患者の個々のパラメータ推定値より算出した母集団薬物動態モデルによる総分布容積 ($V_1 + V_2$) は5.04Lであった²⁶⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

線形消失過程及びミカエリス・メンテン型の非線形消失過程を有する2-コンパートメントモデルで血清中アミバンタマブ濃度が記述された¹⁴⁾。

(2) パラメータ変動要因

EDI1001試験で本剤の単独投与を受けた413例、ACP併用投与を受けた20例、NSC3001試験でACP群に組み入れられた151例及びクロスオーバー後に本剤の単独投与を受けた55例、計639例のEGFR 遺伝子変異を有するNSCLC患者から得られた16,321測定時点の血清中アミバンタマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を行った¹⁴⁾。

解析対象集団のうち、NSC3001試験の患者 (206例) の個々のパラメータ推定値より算出した総分布容積 ($V_1 + V_2$)、CL及び終末相半減期の幾何平均値 (CV%) は、それぞれ5.12L (27.8%)、0.266L/日 (30.4%) 及び13.7日 (31.9%) であった¹⁴⁾。

人種及び化学療法との併用 (CPとの併用あり又はなし) を含むその他の共変量を評価したが、有意な影響は認められなかった¹⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

最終母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値を表に示す。

パラメータ	推定値	標準誤差	相対標準誤差 (%)	IIV/Residual (CV%)※	Shrinkage (%)
CL (L/h)	0.00956	0.000246	2.58	—	—
V ₁ (L)	2.51	0.0361	1.44	—	—
V ₂ (L)	2.25	0.0752	3.34	—	—
Q (L/h)	0.125	0.0147	11.7	—	—
V _{max} (mg/h)	0.596	0.0635	10.7	—	—
K _m (μg/mL)	3.71	1.61	43.3	—	—
Weight on CL (unitless)	0.531	0.0577	10.9	—	—
Weight on V ₁ and V ₂ (unitless)	0.468	0.0467	9.98	—	—
Sex Male on CL (unitless)	0.236	0.0328	13.9	—	—
Sex Male on V ₁ (unitless)	0.150	0.0261	17.4	—	—
Age on CL (unitless)	−0.241	0.0555	23.0	—	—
Albumin on CL (unitless)	−0.489	0.115	23.5	—	—
IIV CL	0.0718	0.0073	10.2	27.3	7.4
IIV V ₁	0.0463	0.00772	16.7	21.8	11.4
IIV V ₂	0.258	0.0477	18.5	54.3	20.8
Residual	0.0542	0.00235	4.33	23.6	4.5

※: $100 \times \sqrt{\exp(\text{var}) - 1}$ として計算された、IIVと残差誤差の相対的なパーセンテージでの推定値。varはNONMEMによって返される対数正規分布の無作為効果と残差誤差の分散推定値を表す。

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

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

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

K_m: ミカエリス・メンテン定数

IIV: 個体間変動

母集団薬物動態解析対象集団 (NSC3001試験、EDI1001試験及びNSC3003試験) による解析結果も同様であった²⁶⁾。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

アミバンタマブは分子量約148,000DaのヒトIgG mAbであることから組織移行性は低く、主に血漿及び細胞外液に分布すると考えられる¹⁴⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アミバンタマブはヒトIgG1 κ mAbであるため、ヒトでは内因性IgGと同様に生体内の非特異的な異化経路を介して小ペプチドやアミノ酸に分解され、反応性代謝物は生成しないと考えられる¹⁶⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

アミバンタマブはヒトIgG1 κ mAbであり、内因性IgGと同様に生体内の非特異的な異化経路を介して小ペプチド、さらにはアミノ酸レベルへと分解されるものと考えられた¹⁶⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

a) 免疫原性

EDI1001試験、NSC1001試験、NSC3001試験、NSC3002試験、NSC3003試験のうち免疫原性評価が可能であった1,862例において、抗アミバンタマブ抗体発現が陽性であった患者は全体の0.2% (1,862例中4例) であった¹⁷⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.2参照]
- 1.3 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴の有無を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[9.1.1参照]
- 1.4 ラゼルチニブとの併用投与により、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、静脈血栓塞栓症の既往歴の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等の静脈血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。[7.3、8.3、9.1.2、11.1.4参照]

（解説）

- 1.1 適正使用の観点より、抗悪性腫瘍剤使用時における一般的な注意喚起である。
- 1.2 本剤投与により間質性肺疾患による死亡が報告されていることから、検査等の実施及び入院等による管理が必要であると判断した。
- 1.3 本剤投与により間質性肺疾患が報告されており、本剤投与の可否を判断するために、投与開始前の検査及び問診が重要と考えた。
- 1.4 本剤投与により静脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至った症例が報告されていることから、投与及び発現時の注意事項として設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。必要に応じて、動脈血酸素分圧（PaO₂）、動脈血酸素飽和度（SpO₂）、肺泡動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、9.1.1、

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.2参照]

8.2 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。
[11.1.3参照]

8.3 ラゼルチニブとの併用により静脈血栓塞栓症の発現頻度が増加する傾向が認められているので、初期症状（下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等）の確認及び定期的な凝固能検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.4、7.3、9.1.2、11.1.4参照]

（解説）

8.1 本剤において間質性肺疾患等が報告されていることから、早期発見のため注意喚起した。

8.2 本剤投与により重度の皮膚障害が認められるため、注意喚起した。

8.3 本剤とラズクルーズ®との併用において静脈血栓塞栓症が報告されていることから注意喚起した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が悪化又は再発するおそれがある。[1.2、1.3、8.1、11.1.2 参照]

9.1.2 静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者

静脈血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。[1.4、7.3、8.3、11.1.4 参照]

（解説）

9.1.1 本剤において間質性肺疾患等が報告されていることから注意喚起した。

9.1.2 本剤とラズクルーズ®との併用において静脈血栓塞栓症が報告されていることから注意喚起した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 3 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

（解説）

本剤の作用機序及び類薬の動物試験結果より、本剤を妊娠可能な女性に投与すると胚・胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性が示されたことから、女性の避妊期間は、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて（令和5年2月16日付 薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号）」に基づき、消失半減期の5倍とし、約3カ月とした。男性の避妊期間については、抗体医薬品が精液移行を介して胚・胎児に影響を及ぼす可能性が極めて低いことが報告されていること、及び米国並びに欧州添付文書で設定されていないことより不要とした。

（「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。類薬のEGFR又はMET阻害剤を投与した動物試験では、胚・胎児発生の障害、胚致死及び流産の発現率の上昇が認められた。¹⁸⁾ [9.4参照]

(解説)

本剤の作用機序及び類薬の動物試験結果から、本剤を妊婦に投与すると胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性が示されたことから注意喚起した。 (「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。

(解説)

本剤の乳汁への分泌又は乳汁産生への影響は明らかではない。乳幼児へ及ぼす影響を評価する試験は実施されていない。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

18歳未満の小児等に対する臨床試験は実施しておらず、安全性及び有効性のデータは得られていない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

ラゼルチニブとの併用投与については、投与の可否を慎重に判断すること。本剤とラゼルチニブを併用した臨床試験において、65歳未満の患者と比較して65歳以上の患者で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められている。

(解説)

本剤とラズクルーズ®との併用における65歳以上の患者の有害事象発現状況から注意喚起した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction (57.4%)

悪寒、悪心、呼吸困難、潮紅、胸部不快感、嘔吐等のinfusion reactionがあらわれることがある。多くの場合は、初回投与時に認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。[7.1参照]

11.1.2 間質性肺疾患

肺臓炎(1.6%)、間質性肺疾患(0.9%)があらわれることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.3 重度の皮膚障害^{注1)}

発疹(15.8%)、ざ瘡様皮膚炎(6.6%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.4 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症(4.6、7.8%)^{注2)}、深部静脈血栓症(4.0、5.5%)^{注2)}等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[1.4、7.3、8.3、9.1.2参照]

11.1.5 動脈血栓塞栓症

本剤とラゼルチニブとの併用において、心筋梗塞(0.5%)^{注3)}等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。

注1) NCI-CTCAEのGrade 3以上の副作用頻度

注2) 本剤を化学療法と併用投与した臨床試験(NSC3001試験、NSC3002試験)における発現頻度、本剤をラゼルチニブと併用投与した臨床試験(NSC3003試験)における発現頻度の順に記載した。

注3) 本剤をラゼルチニブと併用投与した臨床試験(NSC3003試験)における発現頻度

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	爪囲炎(56.0%)	結膜炎		
血液及びリンパ系障害	血小板減少症	好中球減少症、白血球減少症		
代謝及び栄養障害	低アルブミン血症(33.2%)、食欲減退	低カルシウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症		
神経系障害		浮動性めまい		
眼障害		ドライアイ、眼瞼炎、角膜炎、霧視、結膜充血、眼そう痒症、睫毛の成長	眼充血、視力障害、上強膜炎、非感染性結膜炎、視力低下	眼の障害、ぶどう膜炎、角膜刺激
心臓障害			洞性頻脈、動悸、頻脈	
胃腸障害	口内炎(36.5%)、下痢、便秘、悪心	嘔吐、腹痛、痔核		
皮膚及び皮下組織障害	発疹(66.8%)、ざ瘡様皮膚炎(29.2%)、皮膚乾燥、そう痒症	爪毒性、湿疹	乾皮症、皮膚剥脱	
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛		
一般・全身障害及び投与部位の状態	末梢性浮腫(25.6%)、無力症、疲労	全身性浮腫、末梢腫脹、発熱		
臨床検査	ALT増加(23.6%)、AST増加	血中ALP増加		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用発現頻度一覧表

国際共同第III相試験	Ami+Laz併用療法 (NSC3003試験)	ACP併用療法 (NSC3002試験)	ACP併用療法 (NSC3001試験)
安全性評価対象例数	421	130	151
副作用*発現症例数（発現割合）	413(98.1%)	128 (98.5%)	150 (99.3%)

※本剤と関連があると評価された有害事象

	Ami+Laz群 NSC3003	ACP群 NSC3002	ACP群 NSC3001	合計
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
皮膚および皮下組織障害	375 (89.1%)	100 (76.9%)	137 (90.7%)	612 (87.2%)
発疹	302 (71.7%)	69 (53.1%)	98 (64.9%)	469 (66.8%)
ざ瘡様皮膚炎	125 (29.7%)	28 (21.5%)	52 (34.4%)	205 (29.2%)
皮膚乾燥	93 (22.1%)	15 (11.5%)	20 (13.2%)	128 (18.2%)
そう痒症	83 (19.7%)	17 (13.1%)	10 (6.6%)	110 (15.7%)
爪毒性	28 (6.7%)	8 (6.2%)	8 (5.3%)	44 (6.3%)
皮膚潰瘍	16 (3.8%)	1 (0.8%)	7 (4.6%)	24 (3.4%)
脱毛症	9 (2.1%)	1 (0.8%)	3 (2.0%)	13 (1.9%)
多毛症	11 (2.6%)	0	0	11 (1.6%)
皮膚色素過剰	6 (1.4%)	1 (0.8%)	3 (2.0%)	10 (1.4%)
湿疹	6 (1.4%)	2 (1.5%)	0	8 (1.1%)
男性型多毛症	7 (1.7%)	0	1 (0.7%)	8 (1.1%)
間擦疹	5 (1.2%)	1 (0.8%)	0	6 (0.9%)
脂漏性皮膚炎	3 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (1.3%)	6 (0.9%)
毛髪成長異常	4 (1.0%)	0	0	4 (0.6%)
皮膚出血	2 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	4 (0.6%)
皮膚毒性	1 (0.2%)	3 (2.3%)	0	4 (0.6%)
乾皮症	3 (0.7%)	0	1 (0.7%)	4 (0.6%)
皮膚びらん	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)	3 (0.4%)
光線角化症	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
薬疹	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
寝汗	1 (0.2%)	1 (0.8%)	0	2 (0.3%)
皮膚疼痛	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
陰茎潰瘍形成	0	0	2 (1.3%)	2 (0.3%)
痂皮	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
皮膚剥脱	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
蕁麻疹	1 (0.2%)	1 (0.8%)	0	2 (0.3%)
血管浮腫	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
水疱	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
蝶形皮疹	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
おむつ皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
斑状出血	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
好酸球性膿疱性毛包炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
表皮融解	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚肉芽腫	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)

	Ami+Laz群 NSC3003	ACP群 NSC3002	ACP群 NSC3001	合計
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
毛質異常	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
多汗症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
苔癬様角化症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
網状皮斑	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
神経皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
爪痛	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
丘疹	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
類天疱瘡	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
点状出血	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
光線過敏性反応	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
色素沈着障害	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
乾癬	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
紫斑	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
脂漏	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
皮膚分泌物	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
皮膚変色	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚刺激	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚軟化	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚腫瘍	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
皮膚局面	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
うつ滞性皮膚炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
黄色腫	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症	284 (67.5%)	59 (45.4%)	93 (61.6%)	436 (62.1%)
爪囲炎	262 (62.2%)	47 (36.2%)	84 (55.6%)	393 (56.0%)
結膜炎	28 (6.7%)	6 (4.6%)	4 (2.6%)	38 (5.4%)
蜂巣炎	8 (1.9%)	1 (0.8%)	3 (2.0%)	12 (1.7%)
肺炎	1 (0.2%)	3 (2.3%)	4 (2.6%)	8 (1.1%)
皮膚感染	2 (0.5%)	3 (2.3%)	2 (1.3%)	7 (1.0%)
帯状疱疹	4 (1.0%)	0	2 (1.3%)	6 (0.9%)
歯肉炎	4 (1.0%)	0	1 (0.7%)	5 (0.7%)
爪真菌症	3 (0.7%)	2 (1.5%)	0	5 (0.7%)
カンジダ感染	1 (0.2%)	1 (0.8%)	2 (1.3%)	4 (0.6%)
口腔カンジダ症	2 (0.5%)	0	2 (1.3%)	4 (0.6%)
感染性皮膚炎	3 (0.7%)	0	0	3 (0.4%)
丹毒	3 (0.7%)	0	0	3 (0.4%)
口腔ヘルペス	1 (0.2%)	2 (1.5%)	0	3 (0.4%)
外耳炎	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)	3 (0.4%)
鼻炎	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)	3 (0.4%)
軟部組織感染	2 (0.5%)	1 (0.8%)	0	3 (0.4%)
ブドウ球菌感染	2 (0.5%)	1 (0.8%)	0	3 (0.4%)
ブドウ球菌皮膚感染	3 (0.7%)	0	0	3 (0.4%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	Ami+Laz群 NSC3003	ACP群 NSC3002	ACP群 NSC3001	合計
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
皮下組織膿瘍	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)	3 (0.4%)
頭部白癬	3 (0.7%)	0	0	3 (0.4%)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.2%)	1 (0.8%)	0	2 (0.3%)
皮膚真菌感染	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.2%)	1 (0.8%)	0	2 (0.3%)
感染	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
限局性感染	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
粘膜感染	0	2 (1.5%)	0	2 (0.3%)
中耳炎	0	0	2 (1.3%)	2 (0.3%)
敗血症	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
足部白癬	1 (0.2%)	1 (0.8%)	0	2 (0.3%)
尿路感染	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
ダニ皮膚炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
アクロモバクター感染	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
細菌感染	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
体部白癬	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
膀胱炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
耳感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
眼感染	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
熱性感染症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
真菌性足感染	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
せつ	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
ヘルペス眼感染	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
感染性皮膚膿腫	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
クレブシエラ感染	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
乳様突起炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
食道カンジダ症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
口腔膿疱	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
急性中耳炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
慢性中耳炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
耳下腺炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
術後創感染	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
セラチア感染	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
シェワネラ・アルガエ性菌血症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
ウイルス重複感染	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
股部白癬	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
白癬感染	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
歯膿瘍	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
腔感染	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
水痘	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
ウイルス性角膜潰瘍	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
外陰腔真菌感染	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
創傷感染	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
胃腸障害	252 (59.9%)	75 (57.7%)	88 (58.3%)	415 (59.1%)
口内炎	166 (39.4%)	39 (30.0%)	51 (33.8%)	256 (36.5%)

	Ami+Laz群 NSC3003	ACP群 NSC3002	ACP群 NSC3001	合計
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
下痢	81 (19.2%)	11 (8.5%)	20 (13.2%)	112 (16.0%)
悪心	49 (11.6%)	26 (20.0%)	30 (19.9%)	105 (15.0%)
便秘	54 (12.8%)	13 (10.0%)	25 (16.6%)	92 (13.1%)
嘔吐	22 (5.2%)	13 (10.0%)	21 (13.9%)	56 (8.0%)
歯肉出血	14 (3.3%)	4 (3.1%)	5 (3.3%)	23 (3.3%)
腹痛	13 (3.1%)	2 (1.5%)	7 (4.6%)	22 (3.1%)
消化不良	12 (2.9%)	3 (2.3%)	0	15 (2.1%)
口内乾燥	6 (1.4%)	4 (3.1%)	4 (2.6%)	14 (2.0%)
裂肛	6 (1.4%)	1 (0.8%)	4 (2.6%)	11 (1.6%)
痔核	5 (1.2%)	0	4 (2.6%)	9 (1.3%)
腹部膨満	2 (0.5%)	2 (1.5%)	4 (2.6%)	8 (1.1%)
胃食道逆流性疾患	5 (1.2%)	0	0	5 (0.7%)
胃炎	4 (1.0%)	0	0	4 (0.6%)
口唇乾燥	4 (1.0%)	0	0	4 (0.6%)
食道炎	4 (1.0%)	0	0	4 (0.6%)
肛門周囲痛	4 (1.0%)	0	0	4 (0.6%)
肛門の炎症	2 (0.5%)	1 (0.8%)	0	3 (0.4%)
嚥下障害	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)	3 (0.4%)
直腸炎	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)	3 (0.4%)
肛門発疹	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
口唇のひび割れ	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
口腔内出血	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
口腔内痛	1 (0.2%)	1 (0.8%)	0	2 (0.3%)
吐き戻し	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
舌潰瘍	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
腹部硬直	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
肛門出血	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
肛門潰瘍	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
大腸炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
歯嚢胞	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
十二指腸潰瘍	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
十二指腸炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
腸炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
糞塊	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
鼓腸	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
胃障害	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
胃潰瘍	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
びらん性胃炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
胃腸の炎症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
胃腸毒性	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
歯肉変色	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
歯肉痛	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
歯肉腫脹	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
痔出血	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
口唇紅斑	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
口唇腫脹	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
嚥下痛	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
溢流性下痢	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
歯周病	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	Ami+Laz群 NSC3003	ACP群 NSC3002	ACP群 NSC3001	合計
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
直腸出血	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
直腸潰瘍	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
舌出血	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
変色歯	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
歯痛	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
上部消化管出血	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
傷害、中毒および 処置合併症	269 (63.9%)	78 (60.0%)	63 (41.7%)	410 (58.4%)
Infusion reaction	265 (62.9%)	76 (58.5%)	62 (41.1%)	403 (57.4%)
創傷	2 (0.5%)	1 (0.8%)	0	3 (0.4%)
リコール現象	1 (0.2%)	1 (0.8%)	0	2 (0.3%)
足関節部骨折	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
耳介血腫	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
化学物質性膀胱炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
結膜瘢痕	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
角膜擦過傷	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
転倒	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
四肢損傷	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
口唇損傷	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
皮膚裂傷	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
皮膚創傷	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
皮下血腫	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
血管確保部位 血栓	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
創合併症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
創部分泌	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
一般・全身障害お よび投与部位の状 態	216 (51.3%)	67 (51.5%)	74 (49.0%)	357 (50.9%)
末梢性浮腫	118 (28.0%)	26 (20.0%)	36 (23.8%)	180 (25.6%)
無力症	52 (12.4%)	22 (16.9%)	22 (14.6%)	96 (13.7%)
疲労	52 (12.4%)	20 (15.4%)	13 (8.6%)	85 (12.1%)
全身性浮腫	19 (4.5%)	3 (2.3%)	9 (6.0%)	31 (4.4%)
倦怠感	13 (3.1%)	4 (3.1%)	11 (7.3%)	28 (4.0%)
末梢腫脹	20 (4.8%)	1 (0.8%)	3 (2.0%)	24 (3.4%)
発熱	8 (1.9%)	2 (1.5%)	11 (7.3%)	21 (3.0%)
胸部不快感	3 (0.7%)	3 (2.3%)	1 (0.7%)	7 (1.0%)
非心臓性胸痛	3 (0.7%)	1 (0.8%)	0	4 (0.6%)
悪寒	0	3 (2.3%)	0	3 (0.4%)
肉芽腫	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)	3 (0.4%)
疼痛	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)	3 (0.4%)
胸痛	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	2 (0.3%)
熱感	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)	2 (0.3%)
炎症	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
粘膜乾燥	1 (0.2%)	1 (0.8%)	0	2 (0.3%)
投与部位漏出	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
カテーテル 留置部位発疹	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
離開	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
顔面痛	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)

	Ami+Laz群 NSC3003	ACP群 NSC3002	ACP群 NSC3001	合計
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
冷感	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
全身健康状態 悪化	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
高体温症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
治癒不良	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
注入部位血管 外漏出	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
粘膜潰瘍	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
非圧痕浮腫	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
突然死	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
温度変化 不耐症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
口渇	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
潰瘍	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
代謝および 栄養障害	223 (53.0%)	41 (31.5%)	87 (57.6%)	351 (50.0%)
低アルブミン 血症	162 (38.5%)	21 (16.2%)	50 (33.1%)	233 (33.2%)
食欲減退	70 (16.6%)	21 (16.2%)	30 (19.9%)	121 (17.2%)
低カルシウム血 症	54 (12.8%)	4 (3.1%)	10 (6.6%)	68 (9.7%)
低カリウム血症	25 (5.9%)	7 (5.4%)	15 (9.9%)	47 (6.7%)
低ナトリウム血 症	21 (5.0%)	5 (3.8%)	7 (4.6%)	33 (4.7%)
低マグネシウム 血症	10 (2.4%)	6 (4.6%)	14 (9.3%)	30 (4.3%)
低蛋白血症	17 (4.0%)	2 (1.5%)	9 (6.0%)	28 (4.0%)
高血糖	10 (2.4%)	3 (2.3%)	4 (2.6%)	17 (2.4%)
高アミラーゼ 血症	10 (2.4%)	1 (0.8%)	2 (1.3%)	13 (1.9%)
低リン血症	4 (1.0%)	1 (0.8%)	4 (2.6%)	9 (1.3%)
高カリウム血症	3 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (1.3%)	6 (0.9%)
高マグネシウム 血症	0	1 (0.8%)	2 (1.3%)	3 (0.4%)
高トリグリセリド 血症	2 (0.5%)	1 (0.8%)	0	3 (0.4%)
低クロール 血症	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)	3 (0.4%)
高クロール 血症	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
高コレステロー ル血症	1 (0.2%)	1 (0.8%)	0	2 (0.3%)
高尿酸血症	1 (0.2%)	1 (0.8%)	0	2 (0.3%)
低血糖	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	2 (0.3%)
過小食	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
細胞死	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
糖尿病	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
電解質失調	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
体液貯留	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
高アルブミン 血症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
高カルシウム血 症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
高脂血症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
高ナトリウム血 症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
代謝障害	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	Ami+Laz群 NSC3003	ACP群 NSC3002	ACP群 NSC3001	合計
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
臨床検査	176 (41.8%)	30 (23.1%)	61 (40.4%)	267 (38.0%)
アラニンアミノ トランスフェラー ゼ増加	113 (26.8%)	15 (11.5%)	38 (25.2%)	166 (23.6%)
アスパラギン酸 アミノトランスフ ェラーゼ増加	86 (20.4%)	14 (10.8%)	36 (23.8%)	136 (19.4%)
γ-グルタミル トランスフェラー ゼ増加	42 (10.0%)	6 (4.6%)	14 (9.3%)	62 (8.8%)
血中アルカリホ スファターゼ増 加	33 (7.8%)	4 (3.1%)	13 (8.6%)	50 (7.1%)
血中乳酸脱水 素酵素増加	30 (7.1%)	2 (1.5%)	9 (6.0%)	41 (5.8%)
体重減少	14 (3.3%)	2 (1.5%)	11 (7.3%)	27 (3.8%)
血中クレアチニ ン増加	16 (3.8%)	2 (1.5%)	5 (3.3%)	23 (3.3%)
駆出率減少	13 (3.1%)	0	0	13 (1.9%)
心電図QT 延長	10 (2.4%)	0	2 (1.3%)	12 (1.7%)
リパーゼ増加	9 (2.1%)	0	2 (1.3%)	11 (1.6%)
血中尿素増加	7 (1.7%)	0	1 (0.7%)	8 (1.1%)
血中クレアチン ホスホキナーゼ 増加	6 (1.4%)	0	1 (0.7%)	7 (1.0%)
αヒドロキシ酪 酸脱水素酵素 増加	6 (1.4%)	0	0	6 (0.9%)
アミラーゼ増加	2 (0.5%)	0	3 (2.0%)	5 (0.7%)
フィブリンDダイ マー増加	4 (1.0%)	1 (0.8%)	0	5 (0.7%)
グルタチオン還 元酵素活性上昇	5 (1.2%)	0	0	5 (0.7%)
血中ブドウ糖 増加	1 (0.2%)	0	2 (1.3%)	3 (0.4%)
ECOGパフォー ーマンスステー タス悪化	3 (0.7%)	0	0	3 (0.4%)
総蛋白減少	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)	3 (0.4%)
体重増加	1 (0.2%)	0	2 (1.3%)	3 (0.4%)
血中クレアチン ホスホキナーゼ MB増加	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
血中尿酸減少	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
糸球体濾過率 減少	1 (0.2%)	1 (0.8%)	0	2 (0.3%)
尿中白血球エ ステラーゼ陽 性	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
活性化部分トロ ンボプラスチン 時間延長	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
抱合ビリルビン 増加	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
血中アルカリホ スファターゼ	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)

	Ami+Laz群 NSC3003	ACP群 NSC3002	ACP群 NSC3001	合計
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
血中重碳酸塩 減少	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
血中ビリルビン 増加	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
血中コリンエス テラーゼ減少	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
血中クレアチン 増加	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
血中甲状腺刺 激ホルモン増 加	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
脳性ナトリウム 利尿ペプチド 増加	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
心電図異常 Q波	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
心電図Q波	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
心電図異常T 波	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
心電図T波振 幅減少	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
心電図異常	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
心電図高電位	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
尿中ブドウ糖 陽性	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
グルタチオンS -トランスフェ ラーゼ増加	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
肝酵素上昇	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
炎症マーカー 上昇	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
リンパ球百分 率減少	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
単球数増加	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
好中球数増加	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
膝窩動脈脈拍 減少	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
総蛋白増加	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
プロトンピン 時間延長	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
尿中赤血球 陽性	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
トランスアミナ ーゼ上昇	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
トロポニンI増加	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
尿潜血陽性	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
尿中ケトン体陽 性	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
尿中白血球陽 性	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
血液および リンパ系障害	101 (24.0%)	32 (24.6%)	59 (39.1%)	192 (27.4%)
貧血	52 (12.4%)	10 (7.7%)	38 (25.2%)	100 (14.2%)
血小板減少症	52 (12.4%)	16 (12.3%)	20 (13.2%)	88 (12.5%)
好中球減少症	11 (2.6%)	17 (13.1%)	36 (23.8%)	64 (9.1%)
白血球減少症	16 (3.8%)	10 (7.7%)	24 (15.9%)	50 (7.1%)
リンパ球減少 症	13 (3.1%)	4 (3.1%)	4 (2.6%)	21 (3.0%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	Ami+Laz群 NSC3003	ACP群 NSC3002	ACP群 NSC3001	合計
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
白血球増加症	4 (1.0%)	0	1 (0.7%)	5 (0.7%)
発熱性好中球減少症	0	0	2 (1.3%)	2 (0.3%)
骨髓機能不全	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
好酸球増加症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
リンパ球増加症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
好中球増加症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
神経系障害	129 (30.6%)	14 (10.8%)	15 (9.9%)	158 (22.5%)
錯感覚	33 (7.8%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	36 (5.1%)
末梢性ニューロパチー	28 (6.7%)	0	3 (2.0%)	31 (4.4%)
浮動性めまい	16 (3.8%)	3 (2.3%)	3 (2.0%)	22 (3.1%)
感覚鈍麻	19 (4.5%)	3 (2.3%)	0	22 (3.1%)
頭痛	16 (3.8%)	3 (2.3%)	2 (1.3%)	21 (3.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	15 (3.6%)	4 (3.1%)	0	19 (2.7%)
味覚不全	6 (1.4%)	2 (1.5%)	5 (3.3%)	13 (1.9%)
嗜眠	4 (1.0%)	0	2 (1.3%)	6 (0.9%)
多発ニューロパチー	5 (1.2%)	0	0	5 (0.7%)
神経毒性	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
末梢性運動ニューロパチー	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
味覚消失	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
失語症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
平衡障害	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
灼熱感	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
脳梗塞	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
脳血栓症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
異常感覚	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
水頭症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
第4脳神経麻痺	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
記憶障害	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
神経痛	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
ヘルペス後神経痛	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
味覚障害	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
振戦	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	112 (26.6%)	9 (6.9%)	12 (7.9%)	133 (18.9%)
筋肉痛	38 (9.0%)	3 (2.3%)	5 (3.3%)	46 (6.6%)
筋痙攣	40 (9.5%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	43 (6.1%)
四肢痛	32 (7.6%)	3 (2.3%)	1 (0.7%)	36 (5.1%)
筋力低下	9 (2.1%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	11 (1.6%)
関節痛	7 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	9 (1.3%)
関節腫脹	4 (1.0%)	1 (0.8%)	2 (1.3%)	7 (1.0%)
筋骨格痛	5 (1.2%)	0	0	5 (0.7%)
骨痛	3 (0.7%)	0	1 (0.7%)	4 (0.6%)
背部痛	1 (0.2%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	3 (0.4%)

	Ami+Laz群 NSC3003	ACP群 NSC3002	ACP群 NSC3001	合計
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
四肢不快感	3 (0.7%)	0	0	3 (0.4%)
筋肉疲労	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
関節炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
滑液包炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
筋膜炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
顎骨嚢胞	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
筋萎縮	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
筋攣縮	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
筋骨格硬直	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
頸部痛	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
脊椎痛	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
眼障害	84 (20.0%)	16 (12.3%)	17 (11.3%)	117 (16.7%)
ドライアイ	29 (6.9%)	7 (5.4%)	5 (3.3%)	41 (5.8%)
眼瞼炎	11 (2.6%)	2 (1.5%)	2 (1.3%)	15 (2.1%)
流涙増加	6 (1.4%)	5 (3.8%)	2 (1.3%)	13 (1.9%)
角膜炎	9 (2.1%)	0	0	9 (1.3%)
霧視	7 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	9 (1.3%)
眼そう痒症	6 (1.4%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	8 (1.1%)
睫毛の成長	7 (1.7%)	1 (0.8%)	0	8 (1.1%)
眼球乾燥症	4 (1.0%)	0	4 (2.6%)	8 (1.1%)
結膜充血	6 (1.4%)	0	1 (0.7%)	7 (1.0%)
眼脂	3 (0.7%)	2 (1.5%)	0	5 (0.7%)
眼充血	5 (1.2%)	0	0	5 (0.7%)
白内障	3 (0.7%)	0	1 (0.7%)	4 (0.6%)
結膜出血	3 (0.7%)	0	1 (0.7%)	4 (0.6%)
眼刺激	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)	3 (0.4%)
アレルギー性結膜炎	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
渦巻き角膜	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
眼の炎症	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
眼痛	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	2 (0.3%)
睫毛乱生	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
視力障害	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
後天性眼瞼贅皮	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
毛様体障害	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
結膜潰瘍	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
角膜びらん	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
角膜混濁	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
後天性涙道狭窄	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
複視	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
網膜上膜	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
上強膜炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
眼球突出症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
眼出血	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
睫毛変化	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
睫毛剛毛化	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
眼瞼皮膚乾燥	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
眼瞼そう痒症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
巨大乳頭結膜炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
緑内障	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
虹彩出血	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
前房狭隅角	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	Ami+Laz群 NSC3003	ACP群 NSC3002	ACP群 NSC3001	合計
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
非感染性結膜炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
羞明	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
瞼裂斑	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
網膜色素上皮症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
眼瞼腫脹	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
視力低下	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
視野欠損	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
血管障害	90 (21.4%)	9 (6.9%)	16 (10.6%)	115 (16.4%)
静脈血栓塞栓症	68 (16.2%)	5 (3.8%)	12 (7.9%)	85 (12.1%)
低血圧	12 (2.9%)	3 (2.3%)	1 (0.7%)	16 (2.3%)
高血圧	5 (1.2%)	1 (0.8%)	0	6 (0.9%)
血栓性静脈炎	3 (0.7%)	0	0	3 (0.4%)
充血	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
リンパ管滞	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
末梢静脈疾患	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
血管炎	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
動脈硬化症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
潮紅	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
血腫	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
ほてり	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
静脈炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
表在性静脈血栓症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	70 (16.6%)	18 (13.8%)	13 (8.6%)	101 (14.4%)
鼻出血	22 (5.2%)	5 (3.8%)	4 (2.6%)	31 (4.4%)
呼吸困難	8 (1.9%)	4 (3.1%)	3 (2.0%)	15 (2.1%)
肺臓炎	6 (1.4%)	1 (0.8%)	4 (2.6%)	11 (1.6%)
咳嗽	7 (1.7%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	9 (1.3%)
鼻の炎症	7 (1.7%)	0	1 (0.7%)	8 (1.1%)
鼻乾燥	6 (1.4%)	1 (0.8%)	0	7 (1.0%)
間質性肺疾患	5 (1.2%)	1 (0.8%)	0	6 (0.9%)
胸水	5 (1.2%)	1 (0.8%)	0	6 (0.9%)
鼻痂皮	3 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (0.7%)	5 (0.7%)
口腔咽頭痛	4 (1.0%)	1 (0.8%)	0	5 (0.7%)
発声障害	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)	3 (0.4%)
労作性呼吸困難	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
咯血	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	2 (0.3%)
低酸素症	1 (0.2%)	1 (0.8%)	0	2 (0.3%)
鼻閉	1 (0.2%)	1 (0.8%)	0	2 (0.3%)
喘息	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
咽喉乾燥	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
しゃっくり	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
胸水症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
過敏性肺臓炎	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
鼻粘膜障害	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
鼻粘膜びらん	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
鼻閉塞	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
咽頭紅斑	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)

	Ami+Laz群 NSC3003	ACP群 NSC3002	ACP群 NSC3001	合計
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
気胸	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
湿性咳嗽	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
肺動脈血栓症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
肺出血	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
肺腫瘍	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
鼻漏	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
声帯ポリープ	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
肝胆道系障害	37 (8.8%)	2 (1.5%)	11 (7.3%)	50 (7.1%)
高ビリルビン血症	24 (5.7%)	1 (0.8%)	9 (6.0%)	34 (4.8%)
肝機能異常	3 (0.7%)	1 (0.8%)	0	4 (0.6%)
肝炎	3 (0.7%)	0	1 (0.7%)	4 (0.6%)
胆汁うっ滞	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
肝細胞融解	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
肝毒性	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
高トランスアミンアーゼ血症	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	2 (0.3%)
心臓障害	21 (5.0%)	5 (3.8%)	9 (6.0%)	35 (5.0%)
洞性頻脈	2 (0.5%)	1 (0.8%)	3 (2.0%)	6 (0.9%)
上室性期外収縮	1 (0.2%)	2 (1.5%)	2 (1.3%)	5 (0.7%)
不整脈	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)	3 (0.4%)
心不全	3 (0.7%)	0	0	3 (0.4%)
心室性期外収縮	2 (0.5%)	0	1 (0.7%)	3 (0.4%)
心房細動	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	2 (0.3%)
心房頻脈	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	2 (0.3%)
左室機能不全	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
心筋梗塞	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
動悸	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	2 (0.3%)
洞性徐脈	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	2 (0.3%)
頻脈	1 (0.2%)	1 (0.8%)	0	2 (0.3%)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
徐脈	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
心肺停止	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
心血管障害	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
慢性左室不全	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
冠動脈疾患	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
拡張機能障害	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
心臓内血栓	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
心嚢液貯留	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
洞性不整脈	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
上室性頻脈	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
心室細動	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
生殖系および乳房障害	14 (3.3%)	2 (1.5%)	8 (5.3%)	24 (3.4%)
性器潰瘍形成	0	1 (0.8%)	3 (2.0%)	4 (0.6%)
良性前立腺肥大症	0	0	2 (1.3%)	2 (0.3%)
生殖器の炎症	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
会陰潰瘍	1 (0.2%)	0	1 (0.7%)	2 (0.3%)
亀頭包皮炎	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
乳房分泌	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
乳房腫脹	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
生殖器病変	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
性器発疹	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
血精液症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	Ami+Laz群 NSC3003	ACP群 NSC3002	ACP群 NSC3001	合計
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
不規則月経	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
骨盤痛	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
会陰痛	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
会陰腫脹	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
前立腺石灰化	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
膣出血	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
膣潰瘍	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
女性外陰部潰瘍	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
外陰腔の炎症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
外陰腔そう痒症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
腎および尿路障害	16 (3.8%)	1 (0.8%)	4 (2.6%)	21 (3.0%)
排尿困難	7 (1.7%)	0	0	7 (1.0%)
血尿	4 (1.0%)	0	1 (0.7%)	5 (0.7%)
蛋白尿	3 (0.7%)	0	2 (1.3%)	5 (0.7%)
腎機能障害	2 (0.5%)	0	3 (2.0%)	5 (0.7%)
糖尿	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
頻尿	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
腎不全	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
腎損傷	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
腎塩類喪失症候群	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (2.1%)	1 (0.8%)	4 (2.6%)	14 (2.0%)
化膿性肉芽腫	5 (1.2%)	1 (0.8%)	2 (1.3%)	8 (1.1%)
眼の良性新生物	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)

	Ami+Laz群 NSC3003	ACP群 NSC3002	ACP群 NSC3001	合計
	例 (%)	例 (%)	例 (%)	例 (%)
真珠腫	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
肝転移	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
乳頭腫	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
結膜乳頭腫	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
脂漏性角化症	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
耳および迷路障害	9 (2.1%)	0	0	9 (1.3%)
耳鳴	4 (1.0%)	0	0	4 (0.6%)
難聴	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
耳痛	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
聴覚過敏	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
鼓膜穿孔	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
前庭障害	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
精神障害	8 (1.9%)	1 (0.8%)	0	9 (1.3%)
不眠症	7 (1.7%)	1 (0.8%)	0	8 (1.1%)
不安	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (0.5%)	0	0	2 (0.3%)
火炎状母斑	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
心室中隔欠損症	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
免疫系障害	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
過敏症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
製品の問題	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
医療機器閉塞	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
社会環境	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)
QOL障害	0	0	1 (0.7%)	1 (0.1%)

MedDRA Version 25.0

注：副作用：治験担当医師が本剤との因果関係を関連あり(Related)と評価した事象。

データカットオフ日：NSC3003試験：2023年8月11日、NSC3002試験：2023年7月10日、NSC3001試験：2023年5月3日

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤が無色～微黄色であることを確認する。変色又は微粒子が認められた場合は使用しないこと。

14.1.2 輸液バッグは、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン又はポリオレフィン混合物製を用いること。

14.1.3 希釈液には250mLの5%ブドウ糖注射液又は0.9%生理食塩液を用いる。輸液バッグに加える本剤と同量の希釈液(本剤1バイアルにつき7mL)を抜き取り廃棄する。

14.1.4 各バイアルから本剤7mLを抜き取り、輸液バッグに混和する。

14.1.5 添加後は穏やかに混和し、振盪しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 輸液ポンプ及び投与セットを用いて、点滴静注により調製後の本剤を投与する。また、投与セットは、滅菌されたピロジェンフリー(エンドトキシンフリー)の低蛋白結合性のポリエーテルスルホン製、ナイロン製又はポリスルホン製のインラインフィルター(孔径0.2 μ m又は0.22 μ m)を備えたポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン又はポリエチレン製を用いること。

14.2.2 投与前に投与セットを希釈液(5%ブドウ糖溶液又は0.9%生理食塩液)で満たすこと。

14.2.3 投与前に調製後の本剤を目視検査する。変色又は微粒子が認められた場合は使用しないこと。

14.2.4 調製後の本剤は、室内光下にて室温のもと、溶液の調製開始後10時間以内に投与を完了すること。

14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.6 本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

(解説)

本剤の調製方法及び調製・投与時に注意すべき点について、臨床試験で用いられた手順を基に設定している。本文の記載に従い適切に本剤の調製及び投与を行うこと。

14.2.1-14.2.4 「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照

14.2.5 他剤との配合変化試験は行っていない(「IV. 8. 他剤との配合変化」の項参照)

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15.その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

(解説)

「VII.11.その他」の項参照

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた1カ月（非GLP）、6週間及び3カ月間反復投与毒性試験（GLP）において、100mg/kg/週までの用量でアミバンタマブを4回、1カ月間反復静脈内投与したとき、並びに120mg/kg/週までの用量でアミバンタマブを5回及び13回、6週間及び3カ月間反復静脈内投与したときに心血管系、呼吸系及び中枢神経系に関連した所見は認められなかった¹⁹⁾。

（「IX.2.(2)反復投与毒性試験」の項参照）

試験項目	投与群	動物種/系統 (雌雄、例数/群)	投与量mg/kg/週 (投与経路)	結果
1)中枢神経系に及ぼす影響				
・一般状態※ ¹ ・身体検査(体温等)※ ²	1カ月	カニクイザル (雄、3)	0、3、30、100 (静脈内投与、4回)	全群の全評価時点で異常を認めず。
	6週間	カニクイザル (雌雄、各3) (休薬群:雌雄、各2)	0、20、60、120 (静脈内投与、5回)	
	3カ月	カニクイザル (雌雄、各4)	0、60、120 (静脈内投与、13回)	
2)心血管系に及ぼす影響				
・ECG※ ³ (I、II、III、aVR、aVL、aVF、V2) ・血圧、心拍数※ ³ (自動体外式カフ測定)	1カ月	カニクイザル (雄、3)	0、3、30、100 (静脈内投与、4回)	全群の全評価時点で異常を認めず。
	6週間	カニクイザル (雌雄、各3) (休薬群:雌雄、各2)	0、20、60、120 (静脈内投与、5回)	
	3カ月	カニクイザル (雌雄、各4)	0、60、120 (静脈内投与、13回)	
3)呼吸系に及ぼす影響				
・一般状態※ ¹ ・呼吸数※ ³ (手集計)	1カ月	カニクイザル (雄、3)	0、3、30、100 (静脈内投与、4回)	全群の全評価時点で異常を認めず。
	6週間	カニクイザル (雌雄、各3) (休薬群:雌雄、各2)	0、20、60、120 (静脈内投与、5回)	
	3カ月	カニクイザル (雌雄、各4)	0、60、120 (静脈内投与、13回)	

※1:投与7日前から1日1回観察。

※2:1カ月群:投与前、週1回、6週間群:投与前、1、5及び11週目、3カ月群:投与前、6及び13週にそれぞれ実施。

※3:1カ月群:投与前、1及び22日目、6週間群:投与前、1、5及び11週目（ECGは投与前、5及び11週目）、3カ月群:投与前、6及び13週にそれぞれ実施。

1カ月群及び6週間群:アミバンタマブの投与液を10mmol/Lヒスチジン、8.5% (w/v) 精製白糖及び0.04% (w/v) ポリソルベート80で、pH5.7に調製した。対照群には生理食塩液を投与した。

3カ月群:アミバンタマブの投与液を、10mmol/Lヒスチジン、8.5% (w/v) 精製白糖、1mg/mL L-メチオニン、0.06% (w/v) ポリソルベート80及び20 µg/mLエチレンジアミン四酢酸を添加してpH5.7に調製した。対照群には5%ブドウ糖を投与した。3カ月群においてのみ、V2測定を実施した。

全群:ECGは拘束、無麻酔下で計測した。w/v:weight/volume

IX. 非臨床試験に関する項目

カニクイザルを用いた6週間及び3カ月間反復投与毒性試験 (GLP) のNOAELは最高用量の120mg/kg/週であり、この用量における血清中曝露量は、本剤の用法及び用量を日本人患者に静脈内投与したときの最も高い曝露量 (2サイクル目の1日目にアミバンタマブを投与後の曝露量) よりも高かった (表)。

動物種	NOAEL (mg/kg/週)	C _{max} (μ g/mL)	AUC (μ g $\cdot$ day/mL)	安全域	
				C _{max}	AUC
ヒト (日本人) への曝露 ^{※1} 化学療法併用コホート 2サイクル目の1日目	–	956	4,685	–	–
サルへの曝露 ^{※2}					
6週間試験	120	5,040	20,503	5.3	4.4
3カ月間試験	120	5,232	21,936	5.5	4.7

※1: 第 I 相試験 (EDI1001試験) で2サイクル目の1日目におけるヒト (日本人) 曝露量を示す。

AUC_{0-168h} (112,439 μ g $\cdot$ h/mL) は24時間あたり (μ g $\cdot$ day/mL) に換算した。

※2: 投与終了時のサル曝露量: 6週間試験の29日目のC_{max}及びAUC_{Day 29-36} (T-2014-011)、並びに3カ月間試験の85日目のC_{max}及びAUC_{Day 85-92} (最終投与日を報告書に記載されている84日目ではなく85日目と定義) (TOX14008)

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

アミバンタマブの単回投与毒性試験は実施せず、反復静脈内投与毒性試験の初回投与後の結果を用いて評価した。

〈参考〉 (カニクイザル)

アミバンタマブを週1回静脈内投与したカニクイザルの反復静脈内投与毒性試験では、最高用量の120mg/kg/週まで急性毒性を示す一般状態所見は認められなかった¹⁸⁾。

(「IX.2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

(2) 反復投与毒性試験

アミバンタマブの反復投与毒性は、カニクイザルを用いた1カ月間反復静脈内投与忍容性試験、6週間反復静脈内投与毒性試験及び3カ月間反復静脈内投与毒性試験によって評価した。一般毒性評価に加えて、安全性薬理試験の評価項目を組み込んで、心血管系 (ECG、血圧及び心拍数)、呼吸系 (呼吸数及び一般状態) 及び中枢神経系 (体温及び一般状態) に及ぼす影響を評価した¹⁸⁾。

動物種 (雌雄、例数/群)	投与期間/投与経路	投与量 (mg/kg/週)	NOAEL (mg/kg/週)
カニクイザル (雄、3)	1カ月/静脈内投与	0、3、30、100	100
カニクイザル (雌雄、各3) (休薬群: 雌雄、各2)	6週/静脈内投与	0、20、60、120	120
カニクイザル (雌雄、各4)	3カ月/静脈内投与	0、60、120	120

IX. 非臨床試験に関する項目

・1カ月間投与試験の結果

アミバンタマブを3、30及び100mg/kgの用量で雄カニクイザルに週1回、計4回静脈内投与したときの忍容性は良好であった。本試験では、100mg/kg/週群で病理組織学的変化を伴わない肝酵素の軽度増加及び数例に軽微な顔面の皮膚病変がみられたのみであった。これらの結果に基づき、NOAELは100mg/kg/週と判断された。この用量におけるAUC_{Day15-22}は11,989 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、15日目投与時のC_{max}は3,084 $\mu\text{g/mL}$ であった¹⁸⁾。

・6週間投与試験の結果

アミバンタマブを20、60又は120mg/kgの用量で雌雄カニクイザルに週1回、計5回静脈内投与したときの忍容性は良好であった。一過性で軽度な変化として、120mg/kg/週群で好中球数及び白血球数の増加、並びに好酸球数及びリンパ球数の減少、20mg/kg/週以上の群でアルブミンの減少、60mg/kg/週以上の群でグロブリンの増加、アルブミン:グロブリン比及びカルシウムの減少が認められた。20mg/kg/週以上の群の雄で副腎重量の減少がみられたが、病理組織学的変化は認められなかった。6週間の休薬期間終了時まで、雌で毒性学的に意義のないアルブミン減少がみられたことを除き、全ての変化に回復性が認められた。これらの結果に基づき、NOAELは120mg/kg/週と判断された。この用量におけるAUC_{Day29-36}は20,503 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、29日目投与時のC_{max}は5,040 $\mu\text{g/mL}$ であった¹⁸⁾。

・3カ月間投与試験の結果

アミバンタマブを60及び120mg/kgの用量で雌雄カニクイザルに週1回、3カ月間静脈内投与(計13回投与)したときの忍容性は良好であった。軽微から軽度の血液生化学的変化、並びに腎臓(損傷の修復)及び肝臓(アミバンタマブ由来免疫複合体のCLに関連)の病理組織学的所見に基づき、NOAELは120mg/kg/週と判断された。この用量におけるAUC_{Day85-92}は21,936 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、85日目投与時のC_{max}は5,232 $\mu\text{g/mL}$ であった¹⁸⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

アミバンタマブの生殖発生毒性試験は実施していない。生殖発生に及ぼす影響は証拠の重み付け(weight of evidence:WoE)に基づいて評価した。

〈参考〉

- ・アミバンタマブの受胎能に及ぼす影響は、反復投与毒性試験の結果に基づいて評価した。アミバンタマブを120mg/kgまでの用量で週1回、カニクイザルに最長3カ月間反復静脈内投与したところ、生殖器官に対する有害な影響は認められなかった¹⁸⁾。

(「IX.2.(2) 反復投与毒性試験」の項参照)

- ・アミバンタマブの胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に及ぼす影響は、公表論文及び類薬情報に基づいて評価した。EGFR及びMET経路の阻害により、胎盤、肺、皮膚、心臓及び神経系などの発生及び発達が損なわれ、胚・胎児発生、出生後の発達及び生存に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。

IX. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験

カニクイザルにアミバンタマブを最高120mg/kg/週までの用量で最長3カ月間(計13回)静脈内投与した反復投与毒性試験及び125mg/kg(投与容量2.5mL/kg)を2週間(計2回)皮下投与した局所刺激性試験において、投与部位の変化は認められなかった¹⁸⁾。

(7) その他の特殊毒性

a) 免疫毒性評価(カニクイザル)

カニクイザルにアミバンタマブを最高120mg/kg/週までの用量で最長3カ月間(計13回)静脈内投与した反復投与毒性試験において免疫毒性は認められなかった¹⁸⁾。

(「IX.2.(2)反復投与毒性試験」の項参照)

b) 組織交差反応性試験(*in vitro*)

カニクイザル及びヒトの組織パネルを用いて*in vitro*組織交差反応性試験を実施し、アミバンタマブがオフターゲット組織と交差反応する可能性を評価した。アミバンタマブによる膜染色は、EGFR及びMETの予想される発現と一致し、複数組織の上皮及び神経周囲鞘細胞、並びにヒト胎盤脱落膜細胞に認められた¹⁸⁾。

c) サイトカイン放出試験(*in vitro*)

プロテインAコーティングしたポリスチレンビーズにアミバンタマブを固相化(約148.3 μ g/mL)し、16例のドナーから採取した希釈ヒト全血と48時間インキュベートして、サイトカイン放出[IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-17、IL-18、IFN- γ 、TNF- α (単量体及び三量体)]を刺激する可能性について評価した。アミバンタマブの反応性は、陰性対照(リン酸緩衝生理食塩液及び自己血漿)と同様であった¹⁸⁾。

d) 血液適合性試験(*in vitro*)

アミバンタマブ(0.025~25mg/mL)又は対照を希釈ヒト血清と37℃で40分間インキュベートし、アミバンタマブの血清適合性を評価した。アミバンタマブによる血清の沈殿は認められず、アミバンタマブは検討した濃度範囲でヒト血清と適合した¹⁸⁾。

e) 溶血性試験(*in vitro*)

アミバンタマブ(0.025~25mg/mL)又は対照を希釈ヒト血液と37℃で40分間インキュベートし、アミバンタマブの溶血性を評価した。陽性対照は溶解赤血球から放出されたヘモグロビン、陰性対照はアミバンタマブを含まない希釈した血液を用いた。アミバンタマブによる毒性学的に意義のあるヒト血液の溶血は認められず、アミバンタマブは検討した濃度範囲でヒト血液と適合した¹⁸⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品※

※注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分:アミバンタマブ(遺伝子組換え) 劇薬

2. 有効期間

有効期間:36カ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 凍結させないこと。

(解説)

20.1「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

- ・くすりのしおり:あり
- ・患者向医薬品ガイド:あり
- ・その他の患者向け資材

薬剤説明冊子:「ライブリバント®の治療を受けられる方へ」、「ライブリバント®とラズクルーズ®の併用療法を受けられる方へ」、「ライブリバント®・カルボプラチン・ペメトレキセドナトリウムの併用療法を受けられる方へ(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)」

(「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2021年5月21日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ライブリバント® 点滴静注350mg	2024年9月24日	30600AMX00257000	2024年11月20日	2024年11月20日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

- ・効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認年月:

2025年3月27日[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(Laz併用)]

- ・用法及び用量の一部変更承認年月:

2025年5月19日[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(CP併用)]

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

- ① *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:2024年9月24日～2032年9月23日(8年間)
- ② *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(Laz併用):2025年3月27日～2032年9月23日(①の残余期間)
- ③ *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(CP併用):2025年5月19日～2032年9月23日(①の残余期間)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード	GS1コード (販売包装単位)
ライブリバント® 点滴静注350mg	4291473A1024	4291473A1024	1993110010101	629931101	 (01)14987672585581

14. 保険給付上の注意

- ①本製剤を「*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」に用いる場合、本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*EGFR* 遺伝子エクソン20 挿入変異が確認された患者に投与すること。」とされているので、*EGFR* 遺伝子エクソン20 挿入変異陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず当該検査の実施年月日を記載すること。
- ②本製剤を「*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」に用いる場合、本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*EGFR* 遺伝子変異(エクソン20 挿入変異を除く)が確認された患者に投与すること。」とされているので、*EGFR* 遺伝子変異(エクソン20 挿入変異を除く)陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず当該検査の実施年月日を記載すること。

XI. 文 献

1. 引用文献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
1)	社内資料:ライブリバント:品質概要(2024年9月24日承認)	—	(J901536)
2)	社内資料:アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(61186372EDI1001試験、承認時評価資料、2024年9月24日承認)	—	(J901525)
3)	社内資料:アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(61186372NSC3001試験、承認時評価資料、2024年9月24日承認)	—	(J901526)
4)	社内資料:アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(61186372EDI1001試験:薬物動態解析、2024年9月24日承認、CTD2.7.2.2.1.2)	—	(J901528)
5)	社内資料:アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(QTc評価、2024年9月24日承認、CTD2.7.2.2.3)	—	(J901530)
6)	Zhou, C., et al. N Engl J Med. 2023; 389: 2039-2051.[利益相反:本研究はJanssen Research & Developmentの支援のもと実施された。著者にJanssen Research & Developmentの社員が含まれる。]	37870976	(J114141)
7)	社内資料:アミバンタマブの作用機序(2024年9月24日承認、CTD2.4.2.2.2)	—	(J901537)
8)	Moores, S.L., et al. Cancer Res. 2016; 76: 3942-3953. [利益相反:著者にヤンセンファーマ株式会社の社員が含まれる。]	27216193	(J113888)
9)	Vyse, S. & Huang, P.H. Expert Rev Anticancer Ther. 2022; 22: 3-16.	34913823	(J114144)
10)	Vijayaraghavan S., et al. Mol Cancer Ther. 2020; 19: 2044-2056. [利益相反:本研究はJanssen Research & Developmentの支援のもと実施された。著者にヤンセンファーマ株式会社の社員が含まれる。]	32747419	(J113889)
11)	社内資料:アミバンタマブの効力を裏付ける試験に関する非臨床試験成績(2024年9月24日承認、CTD2.6.2.2)	—	(J901531)
12)	Zheng S, et al. MAbs. 2016; 8: 551-561.	26761634	(J114142)
13)	社内資料:アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(61186372NSC3001試験:薬物動態解析、2024年9月24日承認、CTD2.7.2.2.1.1)	—	(J901527)
14)	社内資料:アミバンタマブの母集団薬物動態解析(NSC3001試験及びEDI1001試験:ACP併用及び単独投与、2024年9月24日承認、CTD2.7.2.3.1.1)	—	(J901532)
15)	社内資料:アミバンタマブの母集団薬物動態解析(EDI1001試験:単独投与、2024年9月24日承認、CTD2.7.2.3.1.3)	—	(J901533)
16)	Mascelli, M. A., et al. J Clin Pharmacol. 2007;47:553-565.	17379759	(J108213)
17)	社内資料:アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(免疫原性評価、承認時評価資料、2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.7)	—	(J901625)
18)	社内資料:アミバンタマブの毒性試験(2024年9月24日承認、CTD2.6.6)	—	(J901535)
19)	社内資料:アミバンタマブの安全性薬理試験(2024年9月24日承認、CTD2.6.2.4)	—	(J901534)
20)	社内資料:アミバンタマブ/ラゼルチニブ併用療法の非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(61186372EDI1001試験、薬物動態解析、2025年3月27日承認、2.7.2.2.1.3(1)2)	—	(J901627)
21)	社内資料:アミバンタマブ/ラゼルチニブ併用療法の非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC1001試験、薬物動態解析、2025年3月27日承認、2.7.2.2.1.3(2)2))	—	(J901628)
22)	社内資料:アミバンタマブ/ラゼルチニブ併用療法の非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験、承認時評価資料、2025年3月27日承認)	—	(J901626)
23)	Cho, B.C., et al. N Engl J Med. 2024;391:1486-1498. [利益相反:本研究はJanssen Research& Developmentの支援のもと実施された。著者にヤンセンファーマ株式会社の社員が含まれる。]	38924756	(J114262)
24)	社内資料:アミバンタマブとラゼルチニブの効力を裏付ける試験に関する非臨床試験成績(2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.2.6)	—	(J901629)
25)	社内資料:アミバンタマブ/ラゼルチニブ併用療法の非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験、薬物動態解析、2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.1.3(3)2))	—	(J901630)
26)	社内資料:アミバンタマブの母集団薬物動態解析(2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.4.2)	—	(J901631)
27)	社内資料:アミバンタマブ/ラゼルチニブ併用療法の非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(73841937NSC3003試験、審査の過程で照会事項に対する回答として提出され了承された資料)	—	(J901665)
28)	社内資料:アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(61186372NSC3002試験)(承認時評価資料、2025年5月19日承認、CTD2.7.6.1)	—	(J901666)
29)	Passaro, A., et al. Ann Oncol. 2024;35:77-90. [利益相反:本研究はJanssen Research & Developmentの支援のもと実施された。著者にJanssen Research & Developmentの社員が含まれる。]	37879444	(J114287)
30)	社内資料:アミバンタマブの非小細胞肺癌患者に対する臨床成績(61186372NSC3002試験、薬物動態解析、2025年5月19日承認、CTD2.7.2)	—	(J901667)

XI . 文 献

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、*EGFR* 遺伝子エクソン20挿入変異を有するプラチナ製剤を含む化学療法実施中又は実施後に進行が認められた切除不能な進行・再発のNSCLCに対する単剤療法として2021年5月に米国で、2021年12月に欧州で承認を取得し、約40の国と地域で承認されている。また、*EGFR* 遺伝子エクソン20挿入変異を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌に対する一次治療としてのカルボプラチン及びペメトレキセドとの併用療法として2024年3月に米国で、2024年6月に欧州で承認を取得している(2025年2月時点)。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

○*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

○*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

5. 効能又は効果に関連する注意

＜*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＞

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*EGFR* 遺伝子エクソン20挿入変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いること。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

5.3 本剤の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

＜*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＞

5.4 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*EGFR* 遺伝子変異(エクソン20挿入変異を除く)が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器^{注)}を用いること。

5.5 *EGFR*チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に増悪した患者に対してカルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムと併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3参照]

5.6 本剤の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

注) 承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

6. 用法及び用量

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はA法、*EGFR* 遺伝子変異(エクソン20挿入変異を除く)陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌にはA法又はB法を使用する。

A法: カルボプラチン及びペメトレキセドナトリウムとの併用において、3週間を1サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ(遺伝子組換え)として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量
80kg 未満	1サイクル目	1日目	350mg
		2日目	1,050mg
		8日目、15日目	1,400mg

XII. 参考資料

80kg 以上	2サイクル目	1日目	1,400mg
	3サイクル目以降	1日目	1,750mg
	1サイクル目	1日目	350mg
		2日目	1,400mg
		8日目、15日目	1,750mg
	2サイクル目	1日目	1,750mg
	3サイクル目以降	1日目	2,100mg

B法：ラゼルチニブメシル酸塩との併用において、4週間を1サイクルとし、通常、成人にはアミバンタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

体重	サイクル	投与日	用量
80kg未満	1サイクル目	1日目	350mg
		2日目	700mg
		8日目、15日目、22日目	1,050mg
	2サイクル目以降	1日目、15日目	1,050mg
80kg以上	1サイクル目	1日目	350mg
		2日目	1,050mg
		8日目、15日目、22日目	1,400mg
	2サイクル目以降	1日目、15日目	1,400mg

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

7.1 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるため、本剤投与前に、1サイクル目の第1日目及び第2日目は、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じてH₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。1サイクル目の第8日目以降は、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与し、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤、H₂受容体拮抗剤や制吐剤を投与すること。[11.1.1参照]

XII. 参考資料

海外での承認状況（2025年5月時点）

国名	米国																										
販売名	RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) injection																										
会社名	Janssen Biotech, Inc.																										
剤形・含量	注射液:350 mg/7 mL (50 mg/mL) 単回投与バイアルに入った無色〜微黄色の溶液																										
承認年月	2021年5月（初回承認）																										
効能又は効果	REVREANTはEGF受容体及びMET受容体に対する二重特異性抗体であり、以下を適応とする。 - ラゼルチニブとの併用で、FDA承認済みの検査で上皮成長因子受容体(EGFR)エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R置換変異が確認された局所進行又は転移性非小細胞肺癌(NSCLC)の成人患者の一次治療。 - EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の投与中又は投与後に進行が認められ、FDA 承認済みの検査でEGFR エクソン19欠失変異又はエクソン21 L858R置換変異が確認された局所進行又は転移性NSCLCの成人患者に対するカルボプラチン及びペメトレキセドとの併用療法。 - カルボプラチン及びペメトレキセドとの併用で、FDA承認済みの検査でEGFR エクソン20挿入変異が確認された局所進行又は転移性NSCLCの成人患者の一次治療。 - プラチナ製剤ベースの化学療法による治療中又は治療後に疾患進行が認められ、FDAが承認済みの検査で検出されたEGFR エクソン20挿入変異を有する局所進行又は転移性NSCLCの成人患者に対する単剤療法。																										
用法及び用量	- RYBREVANTの推奨用量はベースライン時の体重に基づき、希釈して点滴静注する。 - 推奨される前投薬を行う。 - 注入に伴う反応のリスクを軽減するため、1週目及び2週目に末梢ラインから投与する。 - RYBREVANTをラゼルチニブと併用投与する場合、投与開始から4カ月間は静脈血栓塞栓症(VTE)を予防するために抗凝固薬の予防投与を行う。 - 希釈した本剤を静脈内投与する。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>ベースライン時の体重</th><th>投与スケジュール</th><th>推奨用量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">RYBREVANT とカルボプラチン及びペメトレキセドの併用</td></tr> <tr> <td rowspan="2">80 kg 未満</td><td>Weeks 1-4</td><td>1,400 mg</td></tr> <tr> <td>Week 7 以降</td><td>1,750 mg</td></tr> <tr> <td rowspan="2">80 kg 以上</td><td>Weeks 1-4</td><td>1,750 mg</td></tr> <tr> <td>Week 7以降</td><td>2,100 mg</td></tr> <tr> <td colspan="3">RYBREVANT とラゼルチニブとの併用又はREBREVANT単剤投与</td></tr> <tr> <td>80 kg 未満</td><td>Weeks 1-5 Week 7 以降</td><td>1,050 mg</td></tr> <tr> <td>80 kg 以上</td><td>Weeks 1-5 Week 7以降</td><td>1,400 mg</td></tr> </tbody> </table>		ベースライン時の体重	投与スケジュール	推奨用量	RYBREVANT とカルボプラチン及びペメトレキセドの併用			80 kg 未満	Weeks 1-4	1,400 mg	Week 7 以降	1,750 mg	80 kg 以上	Weeks 1-4	1,750 mg	Week 7以降	2,100 mg	RYBREVANT とラゼルチニブとの併用又はREBREVANT単剤投与			80 kg 未満	Weeks 1-5 Week 7 以降	1,050 mg	80 kg 以上	Weeks 1-5 Week 7以降	1,400 mg
ベースライン時の体重	投与スケジュール	推奨用量																									
RYBREVANT とカルボプラチン及びペメトレキセドの併用																											
80 kg 未満	Weeks 1-4	1,400 mg																									
	Week 7 以降	1,750 mg																									
80 kg 以上	Weeks 1-4	1,750 mg																									
	Week 7以降	2,100 mg																									
RYBREVANT とラゼルチニブとの併用又はREBREVANT単剤投与																											
80 kg 未満	Weeks 1-5 Week 7 以降	1,050 mg																									
80 kg 以上	Weeks 1-5 Week 7以降	1,400 mg																									

（米国添付文書2025年2月改訂）

XII. 参考資料

国名	欧州			
販売名	Rybrevant 350 mg concentrate for solution for infusion			
会社名	Janssen-Cilag International NV			
剤形・含量	点滴用濃縮液7 mLバイアル中、アミバンタマブ350 mg含有(アミバンタマブ50 mg/mL)			
承認年月	2021年12月(初回承認)			
効能又は効果	- Rybrevantは、活性化上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害薬を含む前治療が無効であったEGFRエクソン19欠失又変異はエクソン21 L858R置換変異が確認された進行非小細胞肺癌(NSCLC)の成人患者に対するカルボプラチン及びペメトレキセドとの併用療法を適応とする。 - Rybrevantは、EGFRエクソン20挿入変異を有する進行NSCLCの成人患者に対するカルボプラチン及びペメトレキセドとの併用療法を適応とする。 - Rybrevantは、プラチナ製剤を用いた治療が奏効しなかったEGFRエクソン20挿入変異を有する進行NSCLCの成人患者に対する単独療法を適応とする。			
用法及び用量 (抜粋)	- 本剤によるIRRのリスクを軽減するため、前投薬を行うこと(以下の「用量調節」及び「推奨される併用薬」を参照)。 - Rybrevantとカルボプラチン及びペメトレキセドを併用する場合の推奨用量を示す。			
	3週間隔投与の推奨用量			
	ベースライン時の体重 ^a	本剤の用量	スケジュール	バイアル数
	80 kg未満	1400 mg	1～4週目は週1回(計4回) ・Week 1 - Day 1 及び Day 2に分割投与 ・Weeks 2～4 - Day 1に投与	4
		1750 mg	7週目以降3週間隔	5
	80 kg以上	1750 mg	1～4週目は週1回(計4回) ・Week 1 - Day 1 及び Day 2に分割投与 ・Weeks 2～4 - Day 1に投与Weekly (total of 4 doses) from Weeks 1 to 4	5
		2100 mg	7週目以降3週間隔	6
	^a その後の体重変化に伴う用量調整は不要			
	Rybrevant単独投与する場合の推奨用量を示す。			
	2週間隔投与の推奨用量			
	ベースライン時の体重 ^a	本剤の用量	スケジュール	バイアル数
	80 kg未満	1050 mg	1～4週目は週1回(計4回) ・Week 1 - Day 1 及び Day 2に分割投与 ・Weeks 2～4 - Day 1に投与	3
			5週目以降2週間隔	
	80 kg以上	1400 mg	1～4週目は週1回(計4回) ・Week 1 - Day 1 及び Day 2に分割投与 ・Weeks 2～4 - Day 1に投与	4
			5週目以降2週間隔	
	^a その後の体重変化に伴う用量調整は不要			

(EU添付文書:2025年3月改訂)

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書の記載とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。類薬のEGFR又はMET阻害剤を投与した動物試験では、胚・胎児発生の障害、胚致死及び流産の発現率の上昇が認められた。¹⁸⁾ [9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

米国添付文書の記載

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on the mechanism of action and findings in animal models, RYBREVANT can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of RYBREVANT in pregnant women or animal data to assess the risk of RYBREVANT in pregnancy. Disruption or depletion of EGFR in animal models resulted in impairment of embryo-fetal development including effects on placental, lung, cardiac, skin, and neural development. The absence of EGFR or MET signaling has resulted in embryo lethality, malformations, and post-natal death in animals (*see Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

No animal studies have been conducted to evaluate the effects of amivantamab-vmjw on reproduction and fetal development; however, based on its mechanism of action, RYBREVANT can cause fetal harm or developmental anomalies. In mice, EGFR is critically important in reproductive and developmental processes including blastocyst implantation, placental development, and embryo-fetal/postnatal survival and development. Reduction or elimination of embryo-fetal or maternal EGFR signaling can prevent implantation, can cause embryo-fetal loss during various stages of gestation (through effects on placental development) and can cause developmental anomalies and early death in surviving fetuses. Adverse developmental outcomes were observed in multiple organs in embryos/neonates of mice with disrupted EGFR signaling. Similarly, knock out of MET or its ligand HGF was embryonic lethal due to severe defects in placental development, and fetuses displayed defects in muscle development in multiple organs. Human IgG1 is known to cross the placenta; therefore, amivantamab-vmjw has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of amivantamab-vmjw in human milk, the effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions from RYBREVANT in breast-fed children, advise women not to breastfeed during treatment with RYBREVANT and for 3 months after the last dose.

XII. 参考資料

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

RYBREVANT can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating RYBREVANT.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 3 months after the last dose of RYBREVANT.

(2025年5月時点)

オーストラリアの分類: Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy (2022年12月)

D	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.
Safety statement	IgG1 is known to cross the placenta. Therefore, amivantamab has the potential to be transmitted from a pregnant patient to the developing fetus. Administration of other EGFR or MET inhibitor molecules to pregnant animals has resulted in an increased incidence of impairment of embryo-fetal development, embryolethality and abortion.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国添付文書の記載

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of RYBREVANT have not been established in pediatric patients.

(2025年5月時点)

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動に関連する資料:

- ・医療従事者向け資料:適正使用ガイド(ライブリバント®による治療(ライブリバント®・カルボプラチン・ペメトレキセドナトリウムの併用療法)、ライブリバント®とラズクルーズ®の併用療法)
- ・患者向け資料:薬剤説明冊子「ライブリバント®の治療を受けられる方へ」、「ライブリバント®とラズクルーズ®の併用療法を受けられる方へ」、「ライブリバント®・カルボプラチン・ペメトレキセドナトリウムの併用療法を受けられる方へ(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)」

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

ヤンセンファーマ株式会社 医薬品情報サイト:<https://www.janssenpro.jp>

