目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2
全臨床試験一覧表 2
2.7.6.1 国際共同第3相試験（61186372NSC3001試験，評価資料：5.3.5.1.1） 7
2.7.6.2 国際共同第1相試験（61186372EDI1001試験，評価資料：5.3.5.2.1） 39
2.7.6.3 国際共同第1相試験（61186372EDI1001試験，評価資料：5.3.5.2.2） 67
2.7.6.4 国際共同第1相試験（61186372EDI1001試験，評価資料：5.3.5.2.3） 95

2.7.6　個々の試験のまとめ

全臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬投与方法投与経路	被験者数（日本人）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
有効性安全性薬物動態 第3相	61186372 NSC3001 カットオフ：2023年5月3日	5.3.5.1.1	主要目的 ・カルボプラチン及びペメトレキセド（CP）併用療法とアミバンタマブとCP（ACP）の併用療法の有効性を無増悪生存期間（PFS）で比較する。 副次目的 ・ACP併用療法から得られる臨床上のベネフィットをCP併用療法と比較して更に評価する。 ・ACP併用療法の安全性をCP併用療法と比較して評価する。 ・薬物動態及び免疫原性と，選択した評価項目（有効性，安全性及び／又は患者報告アウトカムを含むがこれらに限定しない）との関連性を評価する。 ・ACP併用療法の健康関連の生活の質及び疾患関連症状をCP併用療法と比較して評価する。	ランダム化， 非盲検， 実薬対照， 国際共同， 多施設共同， 並行群間比較試験	治験治療薬：アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド 1サイクル：21日間 ACP群： アミバンタマブは1400 mg（体重80 kg未満）又は1750 mg（体重80 kg以上）を，Cycle 2 Day 1までは週1回（初回投与はCycle 1 Day 1及び2で分割投与），Cycle 3以降は，1750 mg（体重80 kg未満）又は2100 mg（体重80 kg以上）を各サイクルのDay 1に点滴静注 カルボプラチン及びペメトレキセドはCP群と同じ用法・用量で投与 CP群： カルボプラチンは濃度－時間曲線下面積5 mg/mL/分（AUC 5）を，Cycle 4まで，各サイクルのDay 1に点滴静注 ペメトレキセドは500 mg/m^2（ビタミン補充を伴う）を，Cycle 4まではカルボプラチンと併用し，その後は単剤維持療法として，各サイクルのDay 1に点滴静注	有効性評価対象： 最大の解析対象集団（ランダム化例）308例（34例） ACP群：153例（19例） CP群：155例（15例） 安全性評価対象： 安全性解析対象集団（治験治療薬投与例）306例（34例） ACP群：151例（19例） CP群：155例（15例）	上皮成長因子受容体（EGFR）Exon 20挿入変異を有する未治療の局所進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）	放射線画像により確認された固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）v 1.1に基づく盲検化独立中央評価（BICR）判定による疾患進行，許容できない毒性の発現，投与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全身抗癌剤治療の開始，又は治験治療薬投与の不遵守のいずれかに該当するまで	実施中 中間報告書

(1)

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬投与方法投与経路	被験者数（日本人）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
安全性有効性薬物動態 第1相	61186372 EDI1001 カットオフ： 2020年6月8日， 2020年10月8日	5.3.5.2.1-1， 5.3.5.2.1-2	**アミバンタマブ単独コホート** Part 1 の主要目的 ・NSCLC 患者にアミバンタマブを単独投与したときの用量制限毒性を評価し，第 2 相試験推奨用量（RP2D）を決定する。決定できる場合，最大耐量を決定する。 Part 2 の主要目的 ・EGFR 遺伝子及び／又は間葉上皮転換因子（MET）遺伝子変異が確認され，標準治療終了後に進行が認められた NSCLC 患者にアミバンタマブ RP2D を単独投与したときの安全性，忍容性及び抗腫瘍効果（奏効率，臨床的有用率，奏効期間）を評価する。 副次目的 ・NSCLC 患者にアミバンタマブ RP2D を単独投与したときの臨床的ベネフィット（PFS，治療成功期間及び全生存期間）を評価する。 ・NSCLC 患者にアミバンタマブを反復単独投与したときのアミバンタマブの血清中薬物動態パラメータ及び抗アミバンタマブ抗体を評価する。	first-in-human， 非盲検， 国際共同， 多施設共同試験 Part 1（用量漸増パート）及び Part 2（用量拡大パート）	**アミバンタマブ単独コホート** Part 1 アミバンタマブ 140，350，700，1050，1400 及び 1750 mg Part 2 アミバンタマブ RP2D［1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）］ 1 サイクル：28 日間 アミバンタマブを Cycle 1 は週 1 回（Cycle 1 Day 1*，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（Day 1 及び 15），点滴静注（*700 mg 以上では，初回投与を Cycle 1 Day 1 及び 2 で分割投与）	**アミバンタマブ単独コホート** 安全性評価対象： 単独投与集団 362 例 RP2D 集団 258 例 Exon 20/RP2D/chemo+ 集団 114 例 Part 1 集団 77 例 有効性評価対象： 奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+ 集団 81 例 奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo− 集団 24 例 奏効評価 Exon 20/non-RP2D 集団 42 例	転移性又は手術不能 NSCLC	臨床的評価又は画像診断により確認された RECIST v 1.1 に基づく疾患進行，許容できない毒性の発現，投与継続できない病状変化，妊娠，併存疾患が投与継続に支障をきたす，同意撤回，治験実施計画書で許容されていない全身抗癌剤治療の開始，又はアミバンタマブの投与や治験手順の不遵守のいずれかに該当するまで	実施中 中間報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬投与方法投与経路	被験者数（日本人）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
安全性 有効性 薬物動態 第1相	61186372EDI1001 カットオフ：2021年3月30日	5.3.5.2.2	61186372EDI1001 試験 2020年6月8日カットオフと同じ	61186372EDI1001 試験 2020年6月8日カットオフと同じ	61186372EDI1001 試験 2020年6月8日カットオフと同じ	安全性評価対象： 単独投与集団 489例（37例） RP2D集団 380例（23例） Cohort D/RP2D/chemo+集団 144例（13例） Part 1集団 80例（18例） 有効性評価対象： 有効性評価集団 115例（13例）	61186372EDI1001 試験 2020年6月8日カットオフと同じ	61186372EDI1001 試験 2020年6月8日カットオフと同じ	実施中 中間報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬投与方法投与経路	被験者数（日本人）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
安全性 有効性 薬物動態 第1相	61186372EDI1001 カットオフ：2022年11月15日	5.3.5.2.3	**アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート** Part 1 の主要目的 ・NSCLC 患者にアミバンタマブと lazertinib を併用投与したときの第 2 相試験推奨用量（RP2CD）を決定する。 Part 2 Cohort E の主要目的 ・アミバンタマブと lazertinib を RP2CD で併用投与したときの安全性，忍容性及び抗腫瘍活性を評価する。 ・標準治療終了後に進行が認められた EGFR 若しくは MET 変異陽性又は活性化 EGFR 変異は認められないがタンパク質を発現している NSCLC 患者にアミバンタマブと lazertinib を RP2CD で併用投与したときの抗腫瘍活性を評価する。 Part 2 Cohort E の副次目的 ・アミバンタマブと lazertinib を併用投与したときの臨床的ベネフィットを評価する。 ・NSCLC 患者にアミバンタマブと lazertinib を反復併用投与したときの薬物動態及び免疫原性を評価する。	61186372EDI1001 試験 2020 年 6 月 8 日カットオフと同じ	**アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート** Part 1 ・アミバンタマブ 700 mg（体重 80 kg 未満）又は 1050 mg（体重 80 kg 以上）及び lazertinib 240 mg の併用 ・アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）及び lazertinib 240 mg の併用 Part 2 RP2CD［アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）及び lazertinib 240 mg の併用］ 治験治療薬：アミバンタマブ及び lazertinib 1 サイクル：28 日間 アミバンタマブは Cycle 1 は週 1 回（Cycle 1 Day 1*，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（Day 1 及び 15）点滴静注（*初回投与は Cycle 1 Day 1 及び 2 で分割投与） lazertinib は連日経口投与	**アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート**（日本人 0 例） 安全性評価対象： 全投与集団：108 例 RP2CD：97 例 Part 1：63 例 Part 2 Cohort E：45 例 有効性評価対象： Part 1：63 例 未治療（RP2CD）：20 例 Part 2 Cohort E：45 例	61186372EDI1001 試験 2020 年 6 月 8 日カットオフと同じ	臨床的評価又は画像診断により確認された RECIST v1.1 に基づく疾患進行，許容できない毒性の発現，投与継続できない病状変化，妊娠，併存疾患が投与継続に支障をきたす，同意撤回，治験実施計画書で許容されていない全身抗癌剤治療の開始，又は治験治療薬の投与や治験手順の不遵守のいずれかに該当するまで	実施中 中間報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬投与方法投与経路	被験者数（日本人）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
			ACP 併用コホート（Part 1 のみ） 主要目的 ・アミバンタマブを標準治療である CP の化学療法と併用投与したときの第 2 相試験推奨用量（RP2ChD）を決定する。 副次目的 ・NSCLC 患者にアミバンタマブと標準治療の CP を反復併用投与したときの薬物動態及び免疫原性を評価する。		**ACP 併用コホート** Part 1 治験治療薬：アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド 1 サイクル：21 日間 アミバンタマブは 1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）を，Cycle 2 Day 1 までは週 1 回（初回投与は Cycle 1 Day 1 及び 2 で分割投与），Cycle 3 以降は，1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）を各サイクルの Day 1 に点滴静注 カルボプラチンは AUC 5 を，Cycle 4 まで，各サイクルの Day 1 に点滴静注 ペメトレキセドは 500 mg/m^2（ビタミン補充を伴う）を，各サイクルの Day 1 に点滴静注 上記を RP2ChD とした。	**ACP 併用コホート** 安全性評価対象： 全投与集団（RP2ChD）：20 例（4 例） 有効性評価対象： 全投与集団：20 例（4 例） EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の患者集団：5 例（2 例）			

2.7.6.1　国際共同第 3 相試験（61186372NSC3001 試験，評価資料：5.3.5.1.1）

2.7.6.1.1　概要

2.7.6.1.1.1　計画

(1) 治験の標題

上皮成長因子受容体（EGFR）Exon 20 挿入変異を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象としてアミバンタマブとカルボプラチン及びペメトレキセド（ACP）の併用療法とカルボプラチン及びペメトレキセド（CP）の併用療法を比較するランダム化，非盲検，第 3 相試験

(2) 治験実施医療機関

中国（23 施設），日本（15 施設），スペイン（12 施設），アメリカ（9 施設），ブラジル（7 施設），トルコ（7 施設），インド（6 施設），イタリア（6 施設），韓国（6 施設），フランス（4 施設），マレーシア（4 施設），オーストラリア（3 施設），カナダ（3 施設），イスラエル（3 施設），ポーランド（3 施設），ポルトガル（3 施設），ロシア（3 施設），台湾（3 施設），ベルギー（2 施設），ドイツ（2 施設），メキシコ（2 施設），タイ（2 施設），イギリス（2 施設），ハンガリー（1 施設）の計 24 カ国／地域，131 施設

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2020 年 12 月 2 日（最初の被験者のスクリーニング開始日）～2023 年 5 月 3 日（カットオフ日：主要評価項目の最終解析）

(5) 開発の相

第 3 相

(6) 目的

主要目的：

ACP 併用療法と CP 併用療法の有効性を無増悪生存期間（PFS）で比較する。

副次目的：

- ACP 併用療法から得られる臨床上のベネフィットを CP 併用療法と比較して更に評価する。
- ACP 併用療法の安全性を CP 併用療法と比較して評価する。
- 薬物動態及び免疫原性と，選択した評価項目（有効性，安全性及び／又は患者報告アウトカムを含むがこれらに限定しない）との関連性を評価する。
- ACP 併用療法の健康関連の生活の質及び疾患関連症状を CP 併用療法と比較して評価する。

(7) 治験方法

本試験は，ランダム化，非盲検，国際共同，多施設共同，第 3 相試験で，現在実施中である。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る。スクリーニング（ランダム化前 28 日以内に実施）後に，Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）（0 又は 1），脳転移の既往（有又は無）及び過去の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）の使用（有又は無）を層別因子とし，適格な被験者をアミバンタマブとカルボプラチン及びペメトレキセドの併用群（ACP 群）又はカルボプラチン及びペメトレキセドの併用群（CP 群）のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けた。投与期は Cycle 1 Day 1 から開始し，21 日間サイクルで投与終了時来院（治験治療薬投与中止の約 30 日後）までとした。割り付けられた治験治療薬の投与を何らかの理由で中止した被験者は，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。

本試験では，安全性及び忍容性データを定期的に審査する独立データモニタリング委員会を設置した。

(8) 被験者数

計画時：約 300 例

解析時：

対象集団	定義	使用した解析	被験者数
最大の解析対象集団（FAS）	ランダム化された全被験者（実際に投与された治験治療薬にかかわらず，ランダム化された投与群に従って分類）	有効性	ACP 群：153 例 CP 群：155 例
安全性解析対象集団	ランダム化後，治験治療薬を 1 回以上投与された被験者	安全性	ACP 群：151 例 CP 群：155 例
薬物動態解析対象集団	ランダム化後，アミバンタマブを 1 回以上投与され，評価可能なベースライン後の薬物濃度測定値が 1 回以上得られた被験者	薬物動態	ACP 群：151 例 クロスオーバー期移行：56 例

(9) 診断及び主な組入れ基準

本試験の対象は，（1）EGFR Exon 20 挿入変異を 1 次変異で有し，局所進行又は転移性非扁平上皮 NSCLC を有することが組織学的又は細胞学的に確認され，（2）固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）v 1.1 に基づく測定可能病変を有し，（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患者とした。なお，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（治験実施計画書に規定した場合を除く*），NSCLC の併発が同時期に確認されている患者又は未治療の脳転移を有する患者は対象から除外した。

* 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，ランダム化 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，ランダム化 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 EGFR-TKI（ゲフィチニブ，エルロチニブ，アファチニブ，ダコミ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）ランダム化 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，EGFR Exon 20 挿入変異を標的とする EGFR-TKI の治験薬（TAK-788，poziotinib 等）の前治療は許容されない。

(10)治験治療薬，用量，投与方法

本試験の治験治療薬は，アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドとした。投与群別に以下の治験治療薬を点滴静注した。1 サイクルを 21 日間とした。

ACP 群：

- アミバンタマブ 1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）を，Cycle 2 Day 1 までは週 1 回（初回投与は Cycle 1 Day 1 及び Day 2 で分割投与），Cycle 3 以降は，1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）を各サイクルの Day 1 に投与する。
- ペメトレキセド 500 mg/m^2（ビタミン補充を伴う）を，Cycle 4 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 Day 1 に投与する。
- カルボプラチン濃度－時間曲線下面積 5 mg/mL/分（AUC 5）を，Cycle 4 まで，各サイクルの Day 1 に投与する。

CP 群：

- ペメトレキセド 500 mg/m^2（ビタミン補充を伴う）を，Cycle 4 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 Day 1 に投与する。
- カルボプラチン AUC 5 を，Cycle 4 まで，各サイクルの Day 1 に投与する。

(11)投与期間

治験治療薬の投与は，放射線画像により確認された RECIST v 1.1 に基づく盲検化独立中央評価（BICR）判定による疾患進行，許容できない毒性の発現，投与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全身抗癌剤治療の開始，又は治験治療薬投与の不遵守のいずれかに該当するまで継続した。

(12)評価基準

以下の評価を実施した。

<u>有効性</u>

腫瘍縮小効果（RECIST v 1.1 に基づく BICR 及び治験担当医師の評価），症状進行，患者報告アウトカム［EuroQol five dimensional descriptive system（5 level version），European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 及び Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function（short-form）］並びに生存調査

<u>安全性</u>

身体所見，臨床検査，バイタルサイン，心電図，有害事象モニタリング及び併用薬の使用

<u>薬物動態</u>

血清中アミバンタマブ濃度

免疫原性

抗アミバンタマブ抗体

バイオマーカー

腫瘍の分子生物学，アミバンタマブで観察された有効性及びアミバンタマブに対する獲得抵抗性の機序を理解するための癌に関連するバイオマーカーの評価。バイオマーカー解析の結果は別途作成する報告書に示す。

(13)統計手法

統計学的仮説は，EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者において，標準治療である CP 併用療法にアミバンタマブ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）に相当するハザード比（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，本試験で必要な総被験者数を約 300 例（各群 150 例）と設定した。

有効性の主要評価項目（RECIST v 1.1 に基づく BICR 判定による PFS）の解析には，FAS（2.7.6.1.1.1(8) 被験者数参照）を用いた。ECOG PS（0 又は 1）及び脳転移の既往（有又は無）で層別化したログランク検定を，Breslow の手法を用いて行った。なお，過去の EGFR-TKI の使用（有又は無）を層別因子と規定していたが，本試験において EGFR-TKI の使用歴を有する被験者は合計 4 例とごく少数であったため，層別因子とせずに検定することとした。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 の HR 及びその 95%信頼区間（CI）を算出した。副次評価項目は，奏効率（ORR），奏効期間（DOR），全生存期間（OS），後治療に至るまでの期間（TTST），最初の後治療を受けた後の PFS（PFS2），症状進行までの期間（TTSP）とした。

主要評価項目及び重要な副次評価項目（ORR 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。

PFS の最終解析時点（85 例の死亡が推定される時点）で，OS の中間解析を実施することとした。OS の最終解析は，OS データが更に収集された時点（最初の被験者のランダム化から約 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。

安全性評価項目（有害事象，臨床検査値等）は，治験治療薬の投与を 1 回以上受けた全被験者を対象に要約した。薬物動態，免疫原性，患者報告アウトカム及びバイオマーカーのデータは，治験治療薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン後に当該評価項目の評価可能な測定値が 1 回以上得られた被験者を対象に要約した。

2.7.6.1.1.2　結果

本試験では，CP 群の被験者が疾患進行後にクロスオーバー期（アミバンタマブ単剤療法）に移行する選択肢が与えられたが，クロスオーバー期の結果（薬物動態の結果除く）については，本概要では記載しない。

(1) 被験者の背景及び内訳

1) 被験者の内訳

カットオフ時点（2023 年 5 月 3 日）で，治験治療薬を 1 回以上投与された被験者（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）のうち，ACP 群の 46.4%（70 例）及び CP 群の 15.5%（24 例）の被験者が投与を継続していた。全ての治験治療薬を投与中止した最も多い理由は疾患進行［ACP 群 33.1%（50 例），CP 群 69.0%（107 例）］で，その割合は ACP 群と比較し CP 群で高かった。投与中止理由が有害事象の被験者はいずれの投与群も少数であった［各群 14 例（ACP 群 9.3%，CP 群 9.0%）］。

カットオフ時点で，FAS（ACP 群 153 例，CP 群 155 例）では，治験実施計画書からの重要な逸脱が 9 例（2.9%）［ACP 群 5 例（3.3%），CP 群 4 例（2.6%）］に 10 件報告された。その内訳は，適格基準を満たさないが 2 件，誤った治療又は用量の投与が 2 件，併用禁止薬の投与が 1 件，その他が 5 件であった。これらの逸脱による試験結果の解釈への影響や，被験者の安全性への影響は低いと考えられた。

2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は両群で大きな違いはなかった。ランダム化された全被験者 308 例では，年齢の中央値（範囲）は 62.0（27～92）歳で，65 歳以上の割合は 38.6%（119 例）であった。性別の割合は，女性が 57.8%（178 例），男性が 42.2%（130/例）であった。人種別では，アジア人が最も多く，次いで白人であった［アジア人 61.4%（186/303 例），白人 36.0%（109/303 例）］。ベースライン時の ECOG PS 別の割合は，0 の被験者が 35.4%（109 例），1 の被験者が 64.6%（199 例）であった。ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者は 84.4%（260 例），喫煙歴なしの被験者は 58.1%（179 例）であった。

肺癌のベースライン特性は両群で違いはなかった。初回診断時の NSCLC の組織型が腺癌と診断された被験者の割合は 98.7%（304 例），スクリーニング時の病期が Stage IV の割合は 98.7%（304 例）であった。スクリーニング時の主な転移部位（重複集計）は，肺［76.6%（233/304 例）］，リンパ節［71.1%（216/304 例）］及び骨［49.7%（151/304 例）］であった。脳転移の既往ありの被験者の割合は 23.1%（71 例）であった。転移性 NSCLC の初回診断からランダム化までの期間の中央値（範囲）は 1.54（0.2～40.0）カ月であった。

3) 曝露状況

安全性解析対象集団（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）では，ACP 群の投与期間の中央値（範囲）は 9.72（0.1～26.9）カ月［アミバンタマブ 9.26（0.0～26.9）カ月，カルボプラチン 2.14（0.0～3.8）カ月，ペメトレキセド 8.34（0.0～24.9）カ月］であった。CP 群の投与期間の中央値（範囲）は 6.74（0.0～25.3）カ月［カルボプラチン 2.14（0.0～3.9）カ月，ペメトレキセド 6.74（0.0～25.3）カ月］であった。

投与サイクル数の中央値は ACP 群で 14 サイクルであり，14 サイクル以上の被験者の割合は 53.0%（80 例）で，最長サイクルは 39 サイクル（1 例）であった。CP 群では，投与サイクル数の中央値は 10 サイクルであり，10 サイクル以上の割合は 54.2%（84 例），最長サイクルは 37 サイクル（1 例）であった。

相対用量強度［予定投与量（事前に計画された投与中断含む）に対する実際の投与量の比として算出］の平均値 ± 標準偏差（SD）は，ACP 群では，アミバンタマブが 100%，カルボプラチンが 99.87 ± 1.589%，ペメトレキセドが 99.59 ± 4.147%であった。CP 群では，カルボプラチン及びペメトレキセドともに 100%であった。

(2) 有効性

主要評価項目（PFS）の解析は，BICR 判定による PFS イベントが最終解析の要件を満たす 216 例観察された後（2023 年 5 月 3 日カットオフ）に実施した。同時点の主な副次評価項目の結果も併せて示した。

未治療の EGFR Exon 20 挿入変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者において，標準治療である化学療法（CP）にアミバンタマブを追加することによる治療転帰は，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。

- 主要評価項目である BICR 判定による PFS の主要解析で，ACP 群では CP 群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長が示されたことから（HR：0.395，p<0.0001），本試験は主要評価項目を達成した。治験担当医師判定による PFS でも CP 群と比較して ACP 群で同程度の延長が認められた（HR：0.383，p<0.0001）。さらに，事前に規定したほとんどの部分集団で CP 群と比較して ACP 群で PFS の延長が認められた。
- PFS の延長は，ORR の統計学的に有意な改善によっても裏付けられた（オッズ比：2.971，p<0.0001）。また，完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が確定した奏効例の 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，ACP 群は CP 群の約 2 倍であった。さらに，ACP 群では CP 群と比較して標的病変のベースラインからの腫瘍縮小が認められた。
- 観察期間の中央値は 14.92 カ月で，CP 群の 65 例がアミバンタマブ単剤療法にクロスオーバーしたにもかかわらず，ACP 群は CP 群と比較して OS が延長する傾向が認められた［HR：0.675（95% CI：0.418，1.090），p=0.1056］。
- ACP 群で，TTST，PFS2 及び TTSP の改善が認められた。
- 患者報告アウトカムの解析から，ACP 群は CP 群と比較して，健康関連の生活の質を損なうことなく臨床的ベネフィットが改善したことが示された。

主要評価項目及び主な副次評価項目の有効性の結果の要約を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1 PFS の最終解析時の有効性評価項目の要約

（カットオフ日：2023 年 5 月 3 日）

	CP 群（n=155）	ACP 群（n=153）
主要評価項目		
PFS[a]		
イベント数（%）	132（85.2%）	84（54.9%）
中央値（95% CI），単位：月	6.70（5.59，7.33）	11.37（9.79，13.70）
HR（95% CI），p 値	0.395（0.296，0.528），p<0.0001	
12 カ月無増悪生存率（95% CI）	0.13（0.08，0.19）	0.48（0.39，0.56）
18 カ月無増悪生存率（95% CI）	0.03（0.01，0.09）	0.31（0.22，0.40）
主な副次評価項目		
ORR[a]		
ORR（95% CI），単位：%	47.4（39.2，55.6）	73.0（65.2，79.9）
CR が認められた被験者数（%）	1（0.7%）	6（3.9%）
PR が認められた被験者数（%）	71（46.7%）	105（69.1%）
オッズ比（95% CI），p 値	2.971（1.844，4.787），p<0.0001	
DOR[a]		
中央値（95% CI），単位：月	5.55（4.44，6.93）	10.09（8.48，13.90）
OS		
イベント数（%）	42（27.1%）	28（18.3%）
中央値（95% CI），単位：月	24.38（22.08，NE）	NE（NE，NE）
HR（95% CI），p 値	0.675（0.418，1.090），p=0.1056	
18 カ月生存率（95% CI）	0.68（0.58，0.76）	0.74（0.64，0.82）
24 カ月生存率（95% CI）	0.54（0.37，0.68）	0.72（0.61，0.81）
TTST[b]		
後治療を受けた被験者数（%）	109（70.3%）	58（37.9%）
中央値（95% CI），単位：月	9.89（8.57，11.07）	17.71（13.67，NE）
HR（95% CI）	0.348（0.250，0.486）	
18 カ月無イベント率	0.14（0.07，0.23）	0.49（0.39，0.59）
PFS2[c]		
イベント数（%）	61（39.4%）	33（21.6%）
中央値（95% CI），単位：月	17.25（13.96，21.52）	NE（22.77，NE）
HR（95% CI）	0.493（0.320，0.759）	
18 カ月無増悪生存率（95% CI）	0.46（0.35，0.57）	0.67（0.55，0.76）
24 カ月無増悪生存率（95% CI）	0.35（0.23，0.48）	0.57（0.39，0.72）
TTSP[d]		
イベント数（%）	64（41.3%）	45（29.4%）
中央値（95% CI），単位：月	20.07（13.11，NE）	NE（18.63，NE）
HR（95% CI）	0.669（0.456，0.982）	

[a] BICR による評価。

[b] ランダム化日から，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と定義した。

[c] ランダム化日から，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と定義した。

[d] ランダム化日から，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／若しくは臨床的介入を必要とする，新たな症状の発現若しくは症状悪化）又は死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。

(3) 安全性

全般的に，ACP 併用療法の安全性プロファイルは，個々の薬剤で既知の安全性プロファイルと一致した。カルボプラチン及びペメトレキセドに関連する毒性の発現割合は両群で同程度であり，ACP 群の非重篤な好中球減少症の一過性の増加を除いて，CP 併用療法にアミバンタマブを追加することによる明らかな増加は認められなかった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合は ACP 群と CP 群で同程度であり，明らかな病因のパターンは特定されなかった。

両群とも有害事象は投与中断又は減量により管理可能であり，有害事象による全治験治療薬の中止割合は低かった。

- 安全性解析対象集団（ACP 群 151 例，CP 群 155 例）のうち，両群のほとんどの被験者に，有害事象が発現した（ACP 群 100%，CP 群 98.1%）。発現割合が高かった有害事象は，個々の薬剤で既知の安全性プロファイルとおおむね一致した。
- Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，ACP 群 75.5%（114 例）及び CP 群 53.5%（83 例）であった。両群で多く発現した Grade 3 以上の有害事象は，既知の化学療法関連の血液学的有害事象であった。CP 群と比較して ACP 群で Grade 3 以上の有害事象の発現割合が高かった主な原因は，アミバンタマブで既知の安全性プロファイルと一致する有害事象が認められたためであった。
- 重篤な有害事象の発現割合は ACP 群 37.1%（56 例）及び CP 群 31.0%（48 例）で，両群で同程度であった。最も発現割合が高かった重篤な有害事象は肺炎［ACP 群 4.0%（6 例），CP 群 2.6%（4 例）］であった。
- いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，ACP 群 48.3%（73 例），CP 群 22.6%（35 例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は ACP 群 68.9%（104 例）及び CP 群 36.1%（56 例）であった。CP 群と比較して ACP 群で治験治療薬の減量／投与中断に至った有害事象の発現割合が高かった主な原因は，アミバンタマブで既知の EGFR 阻害関連の有害事象（発疹，ざ瘡様皮膚炎及び爪囲炎）が認められたためであった。化学療法関連の血液学的有害事象による減量／投与中断は，両群で同程度であった。
- いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ACP 群 23.8%（36 例），CP 群 10.3%（16 例）で，最も発現割合が高かった事象は好中球減少症［ACP 群 2.0%（3 例），CP 群 1.3%（2 例）］，次いで肺臓炎［ACP 群のみ 2.6%（4 例），治験実施計画書に基づき発現時には中止］，貧血［ACP 群 2.0%（3 例），CP 群 0.6%（1 例）］，血小板減少症［ACP 群 0.7%（1 例），CP 群 1.9%（3 例）］であった。全ての治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は両群で同程度であった［ACP 群 9.3%，CP 群 9.0%（各群 14 例）］。
- 最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象の発現割合は，ACP 群 4.6%（7 例），CP 群 2.6%（4 例）であった。いずれの群も 2 例以上に発現した事象はなく，死亡した被験者はいずれも併存疾患を有しており，死因の明らかな傾向は認められなかった。ACP 群で報告された 7 例の死亡に至った有害事象のうち，治験担当医師からアミバンタマブと関連性ありと判定されたのは 1 例（心臓への腫瘍浸潤を伴う心室細動による心肺停止）のみであった。
- 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連する有害事象の発現割合は，CP 群（16.1%，25 例）と比較して ACP 群（29.1%，44 例）で高かった。試験期間中の COVID-19 の発現割合には地域差があり，ほとんどの COVID-19 関連事象が東アジアで報告された。両群間の COVID-19 の発現割合の不均衡は，これらの地域差に加えて，COVID-19

流行期に各投与群で治験治療薬を投与された被験者数が異なることに起因する可能性がある。

- 注目すべき有害事象として，これまでのアミバンタマブの安全性プロファイルに基づき，「発疹（grouped term）」，「infusion-related reaction（IRR）」，「肺臓炎／間質性肺疾患（grouped term）」を特定した。
  - 「発疹」は，ACP 群 89.4%（135 例），CP 群 18.1%（28 例）に認められた。
  - ACP 群の「IRR」の発現割合（41.7%。63 例）は，first-in-human 試験（61186372EDI1001 試験）のアミバンタマブ単剤投与集団で認められた発現割合より低かった。CP 群では 1.3%（2 例）に認められた。
  - 「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は ACP 群 2.6%（4 例）で，CP 群では発現がなく，ペメトレキセドとの相乗毒性は認められなかった。
- Grade 3 及び Grade 4 の好中球数減少の発現割合は，ACP 群（それぞれ 26.0%及び 10.0%）が CP 群（17.5%及び 5.2%）と比較してわずかに高かったことが，有害事象の好中球減少症の発現割合も CP 群と比較して ACP 群で高かったことに反映した。好中球数の平均値の経時的な推移では，両群で Cycle 1 Day 8 に一過性の減少が認められたが，CP 群と比較して ACP 群で顕著であった。臨床的な影響は少なく，有害事象として報告された好中球減少症のほとんどは非重篤であり，投与中止に至ることはまれであった。なお，発熱性好中球減少症の発現割合は両群で同程度であった［ACP 群 2.6%（4 例），CP 群 1.9%（3 例）］。
- 血液生化学検査値のベースラインからの変化量の平均値では臨床的に意味のある変動は認められず，治験治療薬の各薬剤で認められる異常と一致していた。

(4) 薬物動態

薬物動態解析の目的は，ACP 群でカルボプラチン・ペメトレキセドと併用投与したとき，及び CP 群からクロスオーバー後に単剤投与したときのアミバンタマブの薬物動態を明らかにすることであった。いずれの場合もアミバンタマブを 21 日間サイクルで Cycle 2 Day 1 までは週 1 回 1400/1750 mg，Cycle 3 以降は各サイクルの Day 1 に 1750/2100 mg で点滴静注後に測定した。ACP 群として CP と併用投与したときと CP 群からクロスオーバーして単剤投与したときのアミバンタマブの平均血清中濃度は，全ての時点で同程度であった。

2.7.6.1.1.3 結論

本試験は，EGFR Exon 20 挿入変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者の 1 次治療として，アミバンタマブと標準治療である CP（ACP）併用療法の有効性を CP 併用療法と比較して評価した。

- 主要評価項目である BICR 判定による PFS の主要解析で，ACP 群は CP 群と比較して，統計学的に有意で臨床的に意味のある PFS の延長が示されたことから（HR：0.395，$p<0.0001$），本試験は，主要評価項目を達成した。治験担当医師判定による PFS でも CP 群と比較して ACP 群で同程度の延長が認められた。事前に規定した臨床的に重要な部分集団（年齢，性別，人種，体重，脳転移の既往，ECOG PS，喫煙歴別）解析では，ほとんどの

部分集団で，ACP 群の PFS は CP 群と比較して延長が認められた。これらの結果から，主要解析結果の頑健性が確認された。

- PFS の延長は，ACP 群における ORR の統計学的に有意な改善（オッズ比：2.971，p<0.0001）及び確定した奏効例の DOR の中央値の延長（ACP 群 10.09 カ月，CP 群 5.55 カ月）によって裏付けられた。また，ACP 群では CP 群と比較して標的病変のベースラインからの腫瘍縮小が認められ，標準治療の 2 剤併用化学療法にアミバンタマブを追加することでより深い奏効が示された。
- CP 群ではアミバンタマブ単剤療法へのクロスオーバーが行われたにもかかわらず，ACP 群は CP 群と比較して OS が延長する傾向が認められた［HR：0.675（95% CI：0.418，1.090），p=0.1056］。
- TTST，PFS2 及び TTSP のいずれも ACP 群で改善が認められ，標準治療の 2 剤併用化学療法にアミバンタマブを追加することで持続的な臨床的ベネフィットが示された。
- アミバンタマブの安全性プロファイルは明らかになり，忍容性が確認された。また，EGFR 及び間葉上皮転換因子（MET）に対する標的活性と一致していた。ACP 併用療法の安全性プロファイルは，個々の薬剤の安全性プロファイルと一致しており，毒性は管理可能であった。新たな安全性シグナルは認められなかった。

以上より，EGFR Exon 20 挿入変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした ACP 併用療法のリスク・ベネフィットは良好であると考える。

2.7.6.1.1.4　全ての有害事象及び治験治療薬と関連性がある有害事象

2023 年 5 月 3 日（カットオフ）時点で認められた全ての有害事象及び治験治療薬と関連性がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.1-2 及び表 2.7.6.1-3 に示す。

表 2.7.6.1-2 全ての有害事象（NSC3001 試験，安全性解析対象集団）

	CP	ACP
Analysis set: Safety	155	151
Subjects with 1 or more AEs	152 (98.1%)	151 (100.0%)
System organ class Preferred term		
皮膚および皮下組織障害	53 (34.2%)	137 (90.7%)
発疹	12 (7.7%)	81 (53.6%)
ざ瘡様皮膚炎	5 (3.2%)	47 (31.1%)
皮膚乾燥	6 (3.9%)	16 (10.6%)
脱毛症	8 (5.2%)	13 (8.6%)
そう痒症	12 (7.7%)	10 (6.6%)
皮膚潰瘍	1 (0.6%)	10 (6.6%)
皮膚炎	3 (1.9%)	6 (4.0%)
皮膚亀裂	1 (0.6%)	6 (4.0%)
ざ瘡	0	5 (3.3%)
爪の障害	3 (1.9%)	4 (2.6%)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.3%)	4 (2.6%)
陥入爪	0	3 (2.0%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.6%)	3 (2.0%)

	CP	ACP
陰茎潰瘍形成	0	3 (2.0%)
脂漏性皮膚炎	0	3 (2.0%)
皮膚色素過剰	2 (1.3%)	3 (2.0%)
褥瘡性潰瘍	0	2 (1.3%)
爪床の炎症	0	2 (1.3%)
丘疹性皮疹	1 (0.6%)	2 (1.3%)
そう痒性皮疹	0	2 (1.3%)
皮膚病変	1 (0.6%)	2 (1.3%)
乾皮症	0	2 (1.3%)
全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (0.7%)
湿疹	2 (1.3%)	1 (0.7%)
紅斑	8 (5.2%)	1 (0.7%)
男性型多毛症	0	1 (0.7%)
多汗症	2 (1.3%)	1 (0.7%)
網状皮斑	0	1 (0.7%)
爪ジストロフィー	0	1 (0.7%)
寝汗	1 (0.6%)	1 (0.7%)
爪破損	1 (0.6%)	1 (0.7%)
爪甲剥離症	0	1 (0.7%)
光線過敏性反応	0	1 (0.7%)
色素沈着障害	2 (1.3%)	1 (0.7%)
乾癬	0	1 (0.7%)
紫斑	0	1 (0.7%)
斑状皮疹	0	1 (0.7%)
脂漏	0	1 (0.7%)
皮膚分泌物	0	1 (0.7%)
皮膚びらん	0	1 (0.7%)
皮膚出血	0	1 (0.7%)
皮膚局面	0	1 (0.7%)
過角化	1 (0.6%)	0
皮膚疼痛	1 (0.6%)	0
皮膚変色	1 (0.6%)	0
うっ滞性皮膚炎	1 (0.6%)	0
蕁麻疹	3 (1.9%)	0
胃腸障害	112 (72.3%)	128 (84.8%)
便秘	47 (30.3%)	60 (39.7%)
悪心	65 (41.9%)	55 (36.4%)
口内炎	9 (5.8%)	38 (25.2%)
嘔吐	29 (18.7%)	32 (21.2%)
下痢	20 (12.9%)	31 (20.5%)
痔核	2 (1.3%)	18 (11.9%)
口腔内潰瘍形成	4 (2.6%)	12 (7.9%)
腹痛	4 (2.6%)	11 (7.3%)
歯肉出血	2 (1.3%)	8 (5.3%)
腹部膨満	10 (6.5%)	7 (4.6%)
裂肛	1 (0.6%)	7 (4.6%)
口内乾燥	2 (1.3%)	5 (3.3%)
上腹部痛	8 (5.2%)	4 (2.6%)
口唇炎	0	4 (2.6%)
消化不良	6 (3.9%)	4 (2.6%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6%)	4 (2.6%)
口角口唇炎	0	3 (2.0%)
嚥下障害	1 (0.6%)	3 (2.0%)
肛門の炎症	0	2 (1.3%)
おくび	0	2 (1.3%)
嚥下痛	0	2 (1.3%)
肛門周囲痛	0	2 (1.3%)
直腸出血	1 (0.6%)	2 (1.3%)
歯痛	1 (0.6%)	2 (1.3%)

	CP	ACP
腹部不快感	2 (1.3%)	1 (0.7%)
下腹部痛	0	1 (0.7%)
肛門湿疹	0	1 (0.7%)
肛門そう痒症	0	1 (0.7%)
肛門直腸不快感	0	1 (0.7%)
アフタ性潰瘍	1 (0.6%)	1 (0.7%)
腹水	1 (0.6%)	1 (0.7%)
齲歯	1 (0.6%)	1 (0.7%)
十二指腸炎	0	1 (0.7%)
小腸炎	0	1 (0.7%)
腸炎	0	1 (0.7%)
鼓腸	0	1 (0.7%)
胃潰瘍	0	1 (0.7%)
胃炎	2 (1.3%)	1 (0.7%)
びらん性胃炎	0	1 (0.7%)
消化器痛	0	1 (0.7%)
歯肉腫脹	0	1 (0.7%)
痔出血	1 (0.6%)	1 (0.7%)
血栓性痔核	0	1 (0.7%)
大腸ポリープ	0	1 (0.7%)
口唇潰瘍	0	1 (0.7%)
弛緩歯	0	1 (0.7%)
下部消化管出血	0	1 (0.7%)
口腔粘膜紅斑	0	1 (0.7%)
口腔内痛	1 (0.6%)	1 (0.7%)
溢流性下痢	0	1 (0.7%)
直腸炎	0	1 (0.7%)
吐き戻し	0	1 (0.7%)
レッチング	0	1 (0.7%)
唾液腺腫瘤	0	1 (0.7%)
胃腸出血	2 (1.3%)	0
麻痺性イレウス	1 (0.6%)	0
食道痙攣	1 (0.6%)	0
感染症および寄生虫症	65 (41.9%)	120 (79.5%)
爪囲炎	0	85 (56.3%)
ＣＯＶＩＤ－１９	21 (13.5%)	36 (23.8%)
肺炎	10 (6.5%)	17 (11.3%)
結膜炎	7 (4.5%)	9 (6.0%)
上気道感染	6 (3.9%)	9 (6.0%)
帯状疱疹	4 (2.6%)	7 (4.6%)
膿疱性皮疹	0	6 (4.0%)
尿路感染	8 (5.2%)	6 (4.0%)
蜂巣炎	3 (1.9%)	5 (3.3%)
毛包炎	1 (0.6%)	5 (3.3%)
ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	1 (0.6%)	5 (3.3%)
口腔カンジダ症	2 (1.3%)	4 (2.6%)
中耳炎	0	4 (2.6%)
皮膚感染	0	4 (2.6%)
足部白癬	0	4 (2.6%)
感染	1 (0.6%)	3 (2.0%)
外耳炎	0	3 (2.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	2 (1.3%)
カンジダ感染	0	2 (1.3%)
ヘルペスウイルス感染	0	2 (1.3%)
麦粒腫	1 (0.6%)	2 (1.3%)
上咽頭炎	3 (1.9%)	2 (1.3%)
耳下腺炎	0	2 (1.3%)
歯周炎	2 (1.3%)	2 (1.3%)
細菌性肺炎	0	2 (1.3%)

	CP	ACP
膿疱	0	2 (1.3%)
気道感染	2 (1.3%)	2 (1.3%)
唾液腺炎	0	2 (1.3%)
副鼻腔炎	1 (0.6%)	2 (1.3%)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	2 (1.3%)	1 (0.7%)
非定型マイコバクテリア感染	0	1 (0.7%)
菌血症	0	1 (0.7%)
体部白癬	0	1 (0.7%)
細菌性結膜炎	0	1 (0.7%)
膀胱炎	0	1 (0.7%)
クレブシエラ膀胱炎	0	1 (0.7%)
医療機器関連感染	0	1 (0.7%)
憩室炎	0	1 (0.7%)
真菌感染	1 (0.6%)	1 (0.7%)
せつ	0	1 (0.7%)
陰部ヘルペス	1 (0.6%)	1 (0.7%)
歯肉炎	0	1 (0.7%)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (0.7%)
インフルエンザ	1 (0.6%)	1 (0.7%)
爪感染	1 (0.6%)	1 (0.7%)
口腔ヘルペス	1 (0.6%)	1 (0.7%)
ウイルス性肺炎	0	1 (0.7%)
術後創感染	1 (0.6%)	1 (0.7%)
膿皮症	0	1 (0.7%)
腎膿瘍	0	1 (0.7%)
ＲＳウイルス感染	0	1 (0.7%)
鼻炎	2 (1.3%)	1 (0.7%)
敗血症	2 (1.3%)	1 (0.7%)
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (0.7%)
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.7%)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.7%)
白癬感染	0	1 (0.7%)
扁桃炎	0	1 (0.7%)
腟感染	0	1 (0.7%)
水痘	0	1 (0.7%)
ウイルス感染	0	1 (0.7%)
外陰部炎	0	1 (0.7%)
虫垂炎	1 (0.6%)	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.6%)	0
精巣上体炎	1 (0.6%)	0
丹毒	1 (0.6%)	0
眼感染	1 (0.6%)	0
熱性感染症	1 (0.6%)	0
胃腸炎	2 (1.3%)	0
鼻前庭炎	1 (0.6%)	0
口腔感染	1 (0.6%)	0
咽頭扁桃炎	1 (0.6%)	0
胸膜感染	1 (0.6%)	0
代謝および栄養障害	81 (52.3%)	115 (76.2%)
低アルブミン血症	15 (9.7%)	62 (41.1%)
食欲減退	43 (27.7%)	54 (35.8%)
低カリウム血症	13 (8.4%)	32 (21.2%)
低マグネシウム血症	15 (9.7%)	22 (14.6%)
低カルシウム血症	3 (1.9%)	19 (12.6%)
低ナトリウム血症	12 (7.7%)	19 (12.6%)
低リン血症	2 (1.3%)	10 (6.6%)
低蛋白血症	3 (1.9%)	10 (6.6%)
高血糖	11 (7.1%)	8 (5.3%)
高カリウム血症	0	8 (5.3%)

	CP	ACP
高アミラーゼ血症	0	2 (1.3%)
高マグネシウム血症	2 (1.3%)	2 (1.3%)
高ナトリウム血症	0	2 (1.3%)
高トリグリセリド血症	0	2 (1.3%)
低クロール血症	1 (0.6%)	2 (1.3%)
過小食	1 (0.6%)	2 (1.3%)
脱水	1 (0.6%)	1 (0.7%)
糖尿病	1 (0.6%)	1 (0.7%)
電解質失調	0	1 (0.7%)
高カルシウム血症	2 (1.3%)	1 (0.7%)
高コレステロール血症	3 (1.9%)	1 (0.7%)
高脂血症	0	1 (0.7%)
高リン血症	1 (0.6%)	1 (0.7%)
高尿酸血症	4 (2.6%)	1 (0.7%)
低血糖	0	1 (0.7%)
鉄欠乏	0	1 (0.7%)
ビタミンD欠乏	0	1 (0.7%)
アシドーシス	1 (0.6%)	0
栄養障害	1 (0.6%)	0
２型糖尿病	1 (0.6%)	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.6%)	0
血液およびリンパ系障害	111 (71.6%)	111 (73.5%)
好中球減少症	70 (45.2%)	89 (58.9%)
貧血	85 (54.8%)	76 (50.3%)
白血球減少症	50 (32.3%)	57 (37.7%)
血小板減少症	46 (29.7%)	55 (36.4%)
リンパ球減少症	11 (7.1%)	7 (4.6%)
白血球増加症	5 (3.2%)	5 (3.3%)
発熱性好中球減少症	3 (1.9%)	4 (2.6%)
リンパ球増加症	0	2 (1.3%)
好酸球増加症	1 (0.6%)	1 (0.7%)
リンパ節炎	0	1 (0.7%)
好中球増加症	1 (0.6%)	1 (0.7%)
汎血球減少症	0	1 (0.7%)
血小板増加症	0	1 (0.7%)
赤血球減少症	1 (0.6%)	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.6%)	0
リンパ節痛	1 (0.6%)	0
リンパ節症	1 (0.6%)	0
骨髄抑制	1 (0.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	96 (61.9%)	107 (70.9%)
末梢性浮腫	16 (10.3%)	45 (29.8%)
無力症	29 (18.7%)	30 (19.9%)
発熱	9 (5.8%)	24 (15.9%)
疲労	32 (20.6%)	23 (15.2%)
倦怠感	12 (7.7%)	16 (10.6%)
粘膜の炎症	4 (2.6%)	15 (9.9%)
浮腫	2 (1.3%)	10 (6.6%)
疼痛	3 (1.9%)	7 (4.6%)
胸痛	2 (1.3%)	6 (4.0%)
顔面浮腫	7 (4.5%)	6 (4.0%)
末梢腫脹	0	5 (3.3%)
非心臓性胸痛	4 (2.6%)	3 (2.0%)
悪寒	0	2 (1.3%)
歩行障害	0	2 (1.3%)
限局性浮腫	3 (1.9%)	2 (1.3%)
胸部不快感	3 (1.9%)	1 (0.7%)
死亡	1 (0.6%)	1 (0.7%)

	CP	ACP
医療機器関連血栓症	0	1 (0.7%)
滲出液	0	1 (0.7%)
冷感	0	1 (0.7%)
熱感	0	1 (0.7%)
全身性浮腫	0	1 (0.7%)
肉芽腫	0	1 (0.7%)
高体温症	0	1 (0.7%)
インフルエンザ様疾患	2 (1.3%)	1 (0.7%)
腫脹	0	1 (0.7%)
顔面腫脹	0	1 (0.7%)
潰瘍	0	1 (0.7%)
乾燥症	0	1 (0.7%)
投与部位漏出	1 (0.6%)	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.6%)	0
運動耐性低下	1 (0.6%)	0
異常感	2 (1.3%)	0
全身健康状態悪化	1 (0.6%)	0
炎症	1 (0.6%)	0
ワクチン接種部位疼痛	1 (0.6%)	0
ワクチン接種部位腫脹	1 (0.6%)	0
臨床検査	93 (60.0%)	97 (64.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	56 (36.1%)	50 (33.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	51 (32.9%)	47 (31.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	26 (16.8%)	21 (13.9%)
体重減少	13 (8.4%)	21 (13.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (7.7%)	19 (12.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (5.2%)	13 (8.6%)
血中クレアチニン増加	15 (9.7%)	11 (7.3%)
体重増加	6 (3.9%)	7 (4.6%)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	5 (3.2%)	5 (3.3%)
アミラーゼ増加	0	3 (2.0%)
心電図ＱＴ延長	0	3 (2.0%)
リンパ球数減少	3 (1.9%)	3 (2.0%)
抱合ビリルビン増加	0	2 (1.3%)
血中ブドウ糖増加	0	2 (1.3%)
血中尿素増加	3 (1.9%)	2 (1.3%)
リパーゼ増加	0	2 (1.3%)
血小板数減少	0	2 (1.3%)
総蛋白減少	1 (0.6%)	2 (1.3%)
白血球数減少	0	2 (1.3%)
血中アルカリホスファターゼ	0	1 (0.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0	1 (0.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.3%)	1 (0.7%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.7%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.6%)	1 (0.7%)
心電図ＳＴ部分下降	0	1 (0.7%)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.7%)
好中球数減少	1 (0.6%)	1 (0.7%)
腎スキャン異常	0	1 (0.7%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.6%)	1 (0.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.6%)	0
血中ビリルビン増加	2 (1.3%)	0
血中コレステロール増加	1 (0.6%)	0
血中クレアチン増加	1 (0.6%)	0
血中尿酸増加	1 (0.6%)	0
体温上昇	1 (0.6%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ減少	1 (0.6%)	0

	CP	ACP
グルタチオン還元酵素活性上昇	1 (0.6%)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.6%)	0
好中球数増加	2 (1.3%)	0
血清フェリチン増加	1 (0.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	15 (9.7%)	70 (46.4%)
注入に伴う反応	2 (1.3%)	63 (41.7%)
転倒	2 (1.3%)	4 (2.6%)
皮膚損傷	1 (0.6%)	2 (1.3%)
熱傷	0	2 (1.3%)
化学物質性膀胱炎	0	1 (0.7%)
圧迫骨折	0	1 (0.7%)
挫傷	2 (1.3%)	1 (0.7%)
腰椎骨折	0	1 (0.7%)
会陰損傷	0	1 (0.7%)
胸椎骨折	0	1 (0.7%)
創傷	0	1 (0.7%)
足関節部骨折	1 (0.6%)	0
顔面損傷	1 (0.6%)	0
大腿骨骨折	1 (0.6%)	0
腓骨骨折	1 (0.6%)	0
頭部損傷	1 (0.6%)	0
瘢痕ヘルニア	1 (0.6%)	0
四肢圧挫損傷	1 (0.6%)	0
肋骨骨折	2 (1.3%)	0
ストレス骨折	1 (0.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	78 (50.3%)	63 (41.7%)
咳嗽	24 (15.5%)	21 (13.9%)
呼吸困難	23 (14.8%)	16 (10.6%)
肺塞栓症	7 (4.5%)	12 (7.9%)
湿性咳嗽	3 (1.9%)	9 (6.0%)
鼻出血	2 (1.3%)	7 (4.6%)
しゃっくり	5 (3.2%)	6 (4.0%)
胸水	8 (5.2%)	5 (3.3%)
鼻漏	5 (3.2%)	5 (3.3%)
喀血	6 (3.9%)	4 (2.6%)
肺臓炎	0	4 (2.6%)
発声障害	3 (1.9%)	3 (2.0%)
低酸素症	3 (1.9%)	2 (1.3%)
胸膜痛	3 (1.9%)	2 (1.3%)
カタル	0	1 (0.7%)
慢性好酸球性副鼻腔炎	0	1 (0.7%)
鼻痂皮	0	1 (0.7%)
鼻の炎症	0	1 (0.7%)
鼻粘膜びらん	0	1 (0.7%)
鼻閉塞	0	1 (0.7%)
閉塞性気道障害	0	1 (0.7%)
口腔咽頭痛	4 (2.6%)	1 (0.7%)
気縦隔症	0	1 (0.7%)
気胸	1 (0.6%)	1 (0.7%)
肺出血	0	1 (0.7%)
呼吸窮迫	1 (0.6%)	1 (0.7%)
呼吸不全	0	1 (0.7%)
気道うっ血	0	1 (0.7%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.6%)	1 (0.7%)
喘鳴	1 (0.6%)	1 (0.7%)
気管支痙攣	1 (0.6%)	0
労作性呼吸困難	2 (1.3%)	0
血胸	1 (0.6%)	0

	CP	ACP
喉頭の炎症	1 (0.6%)	0
鼻閉	2 (1.3%)	0
胸膜炎	1 (0.6%)	0
肺高血圧症	1 (0.6%)	0
肺痛	1 (0.6%)	0
頻呼吸	1 (0.6%)	0
咽喉刺激感	1 (0.6%)	0
鼻咽腔閉鎖機能不全	1 (0.6%)	0
神経系障害	48 (31.0%)	49 (32.5%)
浮動性めまい	15 (9.7%)	15 (9.9%)
味覚不全	10 (6.5%)	9 (6.0%)
頭痛	14 (9.0%)	9 (6.0%)
末梢性ニューロパチー	5 (3.2%)	4 (2.6%)
錯感覚	1 (0.6%)	4 (2.6%)
嗜眠	2 (1.3%)	3 (2.0%)
神経痛	0	3 (2.0%)
失神	1 (0.6%)	3 (2.0%)
味覚消失	0	2 (1.3%)
傾眠	1 (0.6%)	2 (1.3%)
健忘	1 (0.6%)	1 (0.7%)
無嗅覚	0	1 (0.7%)
脳血管発作	1 (0.6%)	1 (0.7%)
認知障害	0	1 (0.7%)
異常感覚	0	1 (0.7%)
脳症	0	1 (0.7%)
感覚鈍麻	3 (1.9%)	1 (0.7%)
嗅覚減退	0	1 (0.7%)
記憶障害	0	1 (0.7%)
ミオクロニーてんかん	0	1 (0.7%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.6%)	1 (0.7%)
失神寸前の状態	0	1 (0.7%)
痙攣発作	0	1 (0.7%)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.7%)
振戦	1 (0.6%)	1 (0.7%)
中枢神経系に起因する回転性めまい	0	1 (0.7%)
運動失調	1 (0.6%)	0
脳浮腫	1 (0.6%)	0
脳虚血	1 (0.6%)	0
意識レベルの低下	1 (0.6%)	0
構語障害	1 (0.6%)	0
水頭症	1 (0.6%)	0
知覚過敏	1 (0.6%)	0
ラクナ梗塞	1 (0.6%)	0
意識消失	1 (0.6%)	0
神経毒性	1 (0.6%)	0
嗅覚錯誤	1 (0.6%)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.6%)	0
多発ニューロパチー	1 (0.6%)	0
坐骨神経痛	1 (0.6%)	0
椎骨脳底動脈不全	1 (0.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害	50 (32.3%)	46 (30.5%)
背部痛	16 (10.3%)	17 (11.3%)
関節痛	14 (9.0%)	10 (6.6%)
筋肉痛	5 (3.2%)	8 (5.3%)
四肢痛	6 (3.9%)	4 (2.6%)
骨痛	2 (1.3%)	3 (2.0%)
関節腫脹	1 (0.6%)	3 (2.0%)
筋力低下	3 (1.9%)	3 (2.0%)

	CP	ACP
筋骨格系胸痛	1 (0.6%)	3 (2.0%)
筋骨格痛	6 (3.9%)	2 (1.3%)
骨粗鬆症	0	2 (1.3%)
関節炎	3 (1.9%)	1 (0.7%)
骨嚢腫	0	1 (0.7%)
側腹部痛	4 (2.6%)	1 (0.7%)
凧径部痛	2 (1.3%)	1 (0.7%)
椎間板突出	0	1 (0.7%)
四肢腫瘤	0	1 (0.7%)
筋痙縮	1 (0.6%)	1 (0.7%)
筋攣縮	0	1 (0.7%)
筋骨格硬直	0	1 (0.7%)
ミオパチー	0	1 (0.7%)
頚部痛	3 (1.9%)	1 (0.7%)
仙骨痛	1 (0.6%)	1 (0.7%)
変形性脊椎症	0	1 (0.7%)
脊椎痛	1 (0.6%)	1 (0.7%)
胸壁腫瘤	1 (0.6%)	0
顎痛	1 (0.6%)	0
病的骨折	1 (0.6%)	0
脊柱管狭窄症	1 (0.6%)	0
眼障害	28 (18.1%)	28 (18.5%)
ドライアイ	5 (3.2%)	7 (4.6%)
眼球乾燥症	2 (1.3%)	4 (2.6%)
眼瞼炎	2 (1.3%)	3 (2.0%)
白内障	1 (0.6%)	3 (2.0%)
結膜出血	0	3 (2.0%)
流涙増加	8 (5.2%)	3 (2.0%)
眼刺激	1 (0.6%)	2 (1.3%)
眼瞼浮腫	1 (0.6%)	2 (1.3%)
霧視	2 (1.3%)	2 (1.3%)
シャルル・ボネ症候群	0	1 (0.7%)
結膜充血	0	1 (0.7%)
結膜刺激	0	1 (0.7%)
後天性涙道狭窄	0	1 (0.7%)
眼脂	0	1 (0.7%)
眼痛	0	1 (0.7%)
眼そう痒症	0	1 (0.7%)
眼窩周囲浮腫	1 (0.6%)	1 (0.7%)
瞼裂斑	0	1 (0.7%)
眼瞼腫脹	0	1 (0.7%)
閉塞隅角緑内障	1 (0.6%)	0
失明	1 (0.6%)	0
アレルギー性結膜炎	2 (1.3%)	0
複視	1 (0.6%)	0
眼出血	1 (0.6%)	0
眼球浮腫	1 (0.6%)	0
緑内障	1 (0.6%)	0
角膜炎	1 (0.6%)	0
黄斑変性	1 (0.6%)	0
眼部不快感	1 (0.6%)	0
網膜静脈閉塞	1 (0.6%)	0
視力低下	1 (0.6%)	0
視力障害	3 (1.9%)	0
血管障害	24 (15.5%)	28 (18.5%)
深部静脈血栓症	3 (1.9%)	10 (6.6%)
低血圧	3 (1.9%)	7 (4.6%)
四肢静脈血栓症	1 (0.6%)	2 (1.3%)

	CP	ACP
動脈硬化症	0	1 (0.7%)
ベーチェット症候群	0	1 (0.7%)
塞栓症	1 (0.6%)	1 (0.7%)
潮紅	1 (0.6%)	1 (0.7%)
血腫	0	1 (0.7%)
充血	0	1 (0.7%)
高血圧	10 (6.5%)	1 (0.7%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.7%)
末梢冷感	0	1 (0.7%)
静脈炎	0	1 (0.7%)
血栓症	0	1 (0.7%)
血管収縮	0	1 (0.7%)
動脈血栓症	1 (0.6%)	0
糖尿病性血管障害	1 (0.6%)	0
ほてり	1 (0.6%)	0
高血圧クリーゼ	1 (0.6%)	0
内出血	1 (0.6%)	0
上大静脈症候群	1 (0.6%)	0
血栓性静脈炎	1 (0.6%)	0
血管炎	1 (0.6%)	0
肝胆道系障害	13 (8.4%)	21 (13.9%)
高ビリルビン血症	6 (3.9%)	15 (9.9%)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6%)	2 (1.3%)
胆道閉塞	0	1 (0.7%)
胆嚢炎	1 (0.6%)	1 (0.7%)
急性胆嚢炎	0	1 (0.7%)
慢性胆嚢炎	0	1 (0.7%)
胆石症	0	1 (0.7%)
胆汁うっ滞	0	1 (0.7%)
肝炎	0	1 (0.7%)
肝損傷	0	1 (0.7%)
肝細胞融解	1 (0.6%)	0
肝機能異常	1 (0.6%)	0
脂肪肝	1 (0.6%)	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.6%)	0
肝障害	1 (0.6%)	0
精神障害	26 (16.8%)	20 (13.2%)
不眠症	20 (12.9%)	16 (10.6%)
不安	5 (3.2%)	4 (2.6%)
うつ病	2 (1.3%)	4 (2.6%)
易刺激性	0	1 (0.7%)
激越	1 (0.6%)	0
精神緩慢	2 (1.3%)	0
錯乱状態	1 (0.6%)	0
譫妄	1 (0.6%)	0
緊張	1 (0.6%)	0
心臓障害	9 (5.8%)	19 (12.6%)
動悸	1 (0.6%)	5 (3.3%)
洞性頻脈	2 (1.3%)	5 (3.3%)
頻脈	0	3 (2.0%)
不整脈	0	2 (1.3%)
上室性期外収縮	0	2 (1.3%)
心房細動	1 (0.6%)	1 (0.7%)
心房頻脈	0	1 (0.7%)
心アミロイドーシス	0	1 (0.7%)
心肺停止	0	1 (0.7%)
慢性左室不全	0	1 (0.7%)

	CP	ACP
右室機能不全	0	1 (0.7%)
洞性徐脈	0	1 (0.7%)
上室性頻脈	0	1 (0.7%)
心室性期外収縮	0	1 (0.7%)
急性心筋梗塞	1 (0.6%)	0
第一度房室ブロック	1 (0.6%)	0
心不全	1 (0.6%)	0
期外収縮	1 (0.6%)	0
心嚢液貯留	1 (0.6%)	0
腎および尿路障害	10 (6.5%)	19 (12.6%)
血尿	1 (0.6%)	5 (3.3%)
腎機能障害	2 (1.3%)	4 (2.6%)
排尿困難	4 (2.6%)	2 (1.3%)
腎結石症	0	2 (1.3%)
蛋白尿	0	2 (1.3%)
腎不全	0	2 (1.3%)
尿失禁	1 (0.6%)	2 (1.3%)
急性腎障害	0	1 (0.7%)
慢性腎臓病	1 (0.6%)	1 (0.7%)
緊張性膀胱	0	1 (0.7%)
排尿異常	0	1 (0.7%)
尿意切迫	0	1 (0.7%)
中毒性腎症	0	1 (0.7%)
尿管結石症	0	1 (0.7%)
尿閉	0	1 (0.7%)
頻尿	1 (0.6%)	0
多尿	1 (0.6%)	0
腹圧性尿失禁	1 (0.6%)	0
生殖系および乳房障害	8 (5.2%)	18 (11.9%)
良性前立腺肥大症	0	4 (2.6%)
性器潰瘍形成	0	3 (2.0%)
亀頭包皮炎	0	2 (1.3%)
子宮内膜肥厚	0	1 (0.7%)
血精液症	0	1 (0.7%)
卵巣腫瘤	0	1 (0.7%)
会陰潰瘍	0	1 (0.7%)
前立腺石灰化	0	1 (0.7%)
前立腺症	0	1 (0.7%)
陰嚢皮膚炎	0	1 (0.7%)
腟分泌物	0	1 (0.7%)
腟潰瘍	0	1 (0.7%)
外陰腟不快感	0	1 (0.7%)
外陰腟痛	0	1 (0.7%)
乳房浮腫	1 (0.6%)	0
勃起不全	1 (0.6%)	0
重度月経出血	1 (0.6%)	0
骨盤不快感	1 (0.6%)	0
骨盤痛	3 (1.9%)	0
腟出血	1 (0.6%)	0
外陰腟そう痒症	1 (0.6%)	0
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 (5.8%)	8 (5.3%)
化膿性肉芽腫	0	2 (1.3%)
癌疼痛	4 (2.6%)	1 (0.7%)
悪性黒色腫	0	1 (0.7%)
肝転移	0	1 (0.7%)
前立腺癌	0	1 (0.7%)

	CP	ACP
脂漏性角化症	0	1 (0.7%)
腫瘍疼痛	1 (0.6%)	1 (0.7%)
肛門性器疣贅	1 (0.6%)	0
血管腫	1 (0.6%)	0
脂肪腫	1 (0.6%)	0
悪性胸水	1 (0.6%)	0
耳および迷路障害	9 (5.8%)	6 (4.0%)
聴力低下	1 (0.6%)	3 (2.0%)
耳痛	2 (1.3%)	2 (1.3%)
耳鳴	2 (1.3%)	2 (1.3%)
耳漏	0	1 (0.7%)
難聴	2 (1.3%)	0
耳管機能障害	1 (0.6%)	0
中耳滲出液	1 (0.6%)	0
回転性めまい	3 (1.9%)	0
免疫系障害	3 (1.9%)	3 (2.0%)
造影剤反応	0	2 (1.3%)
造影剤アレルギー	1 (0.6%)	1 (0.7%)
食物アレルギー	1 (0.6%)	0
過敏症	1 (0.6%)	0
多系統炎症性症候群	1 (0.6%)	0
内分泌障害	1 (0.6%)	2 (1.3%)
甲状腺腫瘤	0	2 (1.3%)
クッシング様症状	1 (0.6%)	0
社会環境	0	1 (0.7%)
ＱＯＬ障害	0	1 (0.7%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6%)	0
低ホスファターゼ症	1 (0.6%)	0

Key: AE = adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0.

[tsfae02.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr_csr1/re_csr1/tsfae02.sas] 16JUN2023, 17:55

表 2.7.6.1-3 治験治療薬と関連性がある有害事象（NSC3001 試験，安全性解析対象集団）

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
Analysis set: Safety	155			151			
Subjects with 1 or more related AEs	146 (94.2%)	139 (89.7%)	146 (94.2%)	151 (100.0%)	150 (99.3%)	140 (92.7%)	144 (95.4%)
System organ class Preferred term							
皮膚および皮下組織障害	40 (25.8%)	21 (13.5%)	40 (25.8%)	137 (90.7%)	135 (89.4%)	44 (29.1%)	52 (34.4%)
発疹	10 (6.5%)	3 (1.9%)	10 (6.5%)	81 (53.6%)	80 (53.0%)	24 (15.9%)	25 (16.6%)
ざ瘡様皮膚炎	4 (2.6%)	3 (1.9%)	4 (2.6%)	47 (31.1%)	47 (31.1%)	5 (3.3%)	10 (6.6%)
皮膚乾燥	4 (2.6%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)	15 (9.9%)	14 (9.3%)	5 (3.3%)	7 (4.6%)
脱毛症	7 (4.5%)	6 (3.9%)	7 (4.5%)	10 (6.6%)	3 (2.0%)	4 (2.6%)	8 (5.3%)
そう痒症	9 (5.8%)	3 (1.9%)	9 (5.8%)	10 (6.6%)	10 (6.6%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)
皮膚潰瘍	0	0	0	7 (4.6%)	7 (4.6%)	0	2 (1.3%)
皮膚亀裂	0	0	0	6 (4.0%)	6 (4.0%)	0	1 (0.7%)
ざ瘡	0	0	0	5 (3.3%)	5 (3.3%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	4 (2.6%)	4 (2.6%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)
爪の障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)	0	0
皮膚色素過剰	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)	0	3 (2.0%)
皮膚炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
爪床の炎症	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
陰茎潰瘍形成	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
丘疹性皮疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
そう痒性皮疹	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)
皮膚病変	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
紅斑	3 (1.9%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
男性型多毛症	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
多汗症	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
陥入爪	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
網状皮斑	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
爪ジストロフィー	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
爪破損	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
爪甲剥離症	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
乾癬	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
斑状皮疹	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
脂漏	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
皮膚分泌物	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
皮膚びらん	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
皮膚出血	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
乾皮症	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
湿疹	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0	0	0
色素沈着障害	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	0
皮膚変色	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
胃腸障害	97 (62.6%)	89 (57.4%)	92 (59.4%)	107 (70.9%)	87 (57.6%)	89 (58.9%)	93 (61.6%)
悪心	63 (40.6%)	58 (37.4%)	60 (38.7%)	50 (33.1%)	30 (19.9%)	44 (29.1%)	45 (29.8%)
便秘	30 (19.4%)	22 (14.2%)	27 (17.4%)	38 (25.2%)	25 (16.6%)	30 (19.9%)	36 (23.8%)
口内炎	7 (4.5%)	6 (3.9%)	7 (4.5%)	36 (23.8%)	29 (19.2%)	21 (13.9%)	25 (16.6%)
嘔吐	23 (14.8%)	18 (11.6%)	22 (14.2%)	27 (17.9%)	21 (13.9%)	23 (15.2%)	26 (17.2%)
下痢	12 (7.7%)	11 (7.1%)	11 (7.1%)	23 (15.2%)	20 (13.2%)	16 (10.6%)	19 (12.6%)
口腔内潰瘍形成	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	10 (6.6%)	10 (6.6%)	7 (4.6%)	7 (4.6%)
腹痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	7 (4.6%)	6 (4.0%)	3 (2.0%)	6 (4.0%)
痔核	0	0	0	6 (4.0%)	4 (2.6%)	1 (0.7%)	4 (2.6%)
歯肉出血	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	5 (3.3%)	5 (3.3%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)
腹部膨満	8 (5.2%)	8 (5.2%)	8 (5.2%)	4 (2.6%)	4 (2.6%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)
裂肛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (2.6%)	4 (2.6%)	0	1 (0.7%)
口唇炎	0	0	0	4 (2.6%)	4 (2.6%)	0	1 (0.7%)
口内乾燥	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)	4 (2.6%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)
上腹部痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)
口角口唇炎	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)
消化不良	4 (2.6%)	4 (2.6%)	4 (2.6%)	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	1 (0.7%)
アフタ性潰瘍	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
十二指腸炎	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
嚥下障害	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
腸炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
おくび	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
弛緩歯	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)
嚥下痛	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
口腔粘膜紅斑	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
溢流性下痢	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
直腸炎	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
直腸出血	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
歯痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
腹部不快感	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
胃炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
胃腸出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
口腔内痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	106 (68.4%)	98 (63.2%)	105 (67.7%)	106 (70.2%)	59 (39.1%)	100 (66.2%)	103 (68.2%)
好中球減少症	68 (43.9%)	67 (43.2%)	68 (43.9%)	85 (56.3%)	36 (23.8%)	82 (54.3%)	84 (55.6%)
貧血	81 (52.3%)	70 (45.2%)	79 (51.0%)	72 (47.7%)	38 (25.2%)	64 (42.4%)	71 (47.0%)
白血球減少症	47 (30.3%)	44 (28.4%)	47 (30.3%)	55 (36.4%)	24 (15.9%)	50 (33.1%)	55 (36.4%)
血小板減少症	41 (26.5%)	39 (25.2%)	40 (25.8%)	52 (34.4%)	20 (13.2%)	49 (32.5%)	49 (32.5%)
リンパ球減少症	10 (6.5%)	5 (3.2%)	10 (6.5%)	5 (3.3%)	4 (2.6%)	5 (3.3%)	5 (3.3%)
発熱性好中球減少症	3 (1.9%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	4 (2.6%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	4 (2.6%)
白血球増加症	0	0	0	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	2 (1.3%)
リンパ球増加症	0	0	0	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
好酸球増加症	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
汎血球減少症	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
赤血球減少症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
骨髄抑制	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	15 (9.7%)	8 (5.2%)	15 (9.7%)	102 (67.5%)	96 (63.6%)	27 (17.9%)	43 (28.5%)
爪囲炎	0	0	0	84 (55.6%)	84 (55.6%)	9 (6.0%)	16 (10.6%)
肺炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	8 (5.3%)	4 (2.6%)	2 (1.3%)	7 (4.6%)
結膜炎	3 (1.9%)	2 (1.3%)	3 (1.9%)	6 (4.0%)	4 (2.6%)	0	2 (1.3%)
膿疱性皮疹	0	0	0	6 (4.0%)	6 (4.0%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
毛包炎	0	0	0	5 (3.3%)	5 (3.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)
蜂巣炎	3 (1.9%)	0	3 (1.9%)	4 (2.6%)	3 (2.0%)	0	1 (0.7%)
皮膚感染	0	0	0	4 (2.6%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
帯状疱疹	0	0	0	3 (2.0%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)
口腔カンジダ症	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)
カンジダ感染	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
中耳炎	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)
非定型マイコバクテリア感染	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)
体部白癬	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
せつ	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
歯肉炎	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
爪感染	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)
外耳炎	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
耳下腺炎	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
術後創感染	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
膿疱	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
鼻炎	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
敗血症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
皮下組織膿瘍	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
白癬感染	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
上気道感染	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)
水痘	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
ウイルス感染	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
感染性小腸結腸炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
丹毒	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
真菌感染	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
鼻前庭炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
尿路感染	3 (1.9%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	60 (38.7%)	42 (27.1%)	59 (38.1%)	101 (66.9%)	87 (57.6%)	65 (43.0%)	80 (53.0%)
低アルブミン血症	10 (6.5%)	5 (3.2%)	10 (6.5%)	53 (35.1%)	50 (33.1%)	23 (15.2%)	35 (23.2%)
食欲減退	33 (21.3%)	23 (14.8%)	32 (20.6%)	45 (29.8%)	30 (19.9%)	36 (23.8%)	44 (29.1%)
低カリウム血症	5 (3.2%)	1 (0.6%)	5 (3.2%)	19 (12.6%)	15 (9.9%)	13 (8.6%)	15 (9.9%)
低マグネシウム血症	12 (7.7%)	7 (4.5%)	12 (7.7%)	16 (10.6%)	14 (9.3%)	6 (4.0%)	13 (8.6%)
低カルシウム血症	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	12 (7.9%)	10 (6.6%)	5 (3.3%)	9 (6.0%)
低蛋白血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	9 (6.0%)	9 (6.0%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
低ナトリウム血症	10 (6.5%)	9 (5.8%)	10 (6.5%)	8 (5.3%)	7 (4.6%)	8 (5.3%)	6 (4.0%)
低リン血症	0	0	0	5 (3.3%)	4 (2.6%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)
高血糖	5 (3.2%)	3 (1.9%)	5 (3.2%)	4 (2.6%)	4 (2.6%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)
高アミラーゼ血症	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
高カリウム血症	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)
高マグネシウム血症	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)
糖尿病	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
高カルシウム血症	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
高脂血症	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
高ナトリウム血症	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
低クロール血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
低血糖	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
鉄欠乏	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
アシドーシス	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
脱水	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
高コレステロール血症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
高尿酸血症	3 (1.9%)	2 (1.3%)	3 (1.9%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	70 (45.2%)	53 (34.2%)	68 (43.9%)	89 (58.9%)	75 (49.7%)	52 (34.4%)	74 (49.0%)
末梢性浮腫	9 (5.8%)	2 (1.3%)	9 (5.8%)	39 (25.8%)	34 (22.5%)	3 (2.0%)	26 (17.2%)
無力症	22 (14.2%)	16 (10.3%)	22 (14.2%)	27 (17.9%)	22 (14.6%)	20 (13.2%)	25 (16.6%)
疲労	26 (16.8%)	22 (14.2%)	24 (15.5%)	19 (12.6%)	13 (8.6%)	15 (9.9%)	18 (11.9%)
倦怠感	12 (7.7%)	11 (7.1%)	12 (7.7%)	15 (9.9%)	11 (7.3%)	13 (8.6%)	14 (9.3%)
粘膜の炎症	4 (2.6%)	4 (2.6%)	4 (2.6%)	15 (9.9%)	12 (7.9%)	10 (6.6%)	11 (7.3%)
発熱	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	11 (7.3%)	11 (7.3%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)
浮腫	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	8 (5.3%)	8 (5.3%)	0	5 (3.3%)
顔面浮腫	7 (4.5%)	1 (0.6%)	7 (4.5%)	5 (3.3%)	5 (3.3%)	0	4 (2.6%)
末梢腫脹	0	0	0	3 (2.0%)	2 (1.3%)	0	3 (2.0%)
疼痛	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
胸部不快感	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
胸痛	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
熱感	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
全身性浮腫	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
肉芽腫	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
限局性浮腫	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
顔面腫脹	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
死亡	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
臨床検査	74 (47.7%)	53 (34.2%)	73 (47.1%)	77 (51.0%)	61 (40.4%)	57 (37.7%)	70 (46.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	50 (32.3%)	34 (21.9%)	49 (31.6%)	41 (27.2%)	38 (25.2%)	25 (16.6%)	36 (23.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	47 (30.3%)	29 (18.7%)	47 (30.3%)	39 (25.8%)	36 (23.8%)	22 (14.6%)	34 (22.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	19 (12.3%)	10 (6.5%)	19 (12.3%)	19 (12.6%)	14 (9.3%)	15 (9.9%)	19 (12.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (4.5%)	5 (3.2%)	7 (4.5%)	15 (9.9%)	13 (8.6%)	11 (7.3%)	13 (8.6%)
体重減少	11 (7.1%)	9 (5.8%)	11 (7.1%)	15 (9.9%)	11 (7.3%)	11 (7.3%)	15 (9.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (4.5%)	4 (2.6%)	7 (4.5%)	9 (6.0%)	9 (6.0%)	6 (4.0%)	9 (6.0%)
血中クレアチニン増加	11 (7.1%)	5 (3.2%)	11 (7.1%)	8 (5.3%)	5 (3.3%)	2 (1.3%)	8 (5.3%)
アミラーゼ増加	0	0	0	3 (2.0%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)
リンパ球数減少	3 (1.9%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	3 (2.0%)	0	3 (2.0%)	3 (2.0%)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)
心電図ＱＴ延長	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
リパーゼ増加	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
血小板数減少	0	0	0	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)
体重増加	3 (1.9%)	0	3 (1.9%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
白血球数減少	0	0	0	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)	2 (1.3%)
抱合ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
血中アルカリホスファターゼ	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
血中尿素増加	3 (1.9%)	2 (1.3%)	3 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
好中球数減少	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)
総蛋白減少	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	0
血中尿酸増加	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
体温上昇	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	0
グルタチオン還元酵素活性上昇	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
ヘモグロビン減少	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	64 (42.4%)	63 (41.7%)	4 (2.6%)	3 (2.0%)
注入に伴う反応	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	63 (41.7%)	62 (41.1%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)
化学物質性膀胱炎	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
創傷	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
転倒	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (4.5%)	5 (3.2%)	7 (4.5%)	27 (17.9%)	18 (11.9%)	12 (7.9%)	20 (13.2%)
肺塞栓症	0	0	0	7 (4.6%)	7 (4.6%)	2 (1.3%)	5 (3.3%)
鼻出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	6 (4.0%)	4 (2.6%)	3 (2.0%)	6 (4.0%)
呼吸困難	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	5 (3.3%)	3 (2.0%)	1 (0.7%)	4 (2.6%)
しゃっくり	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	5 (3.3%)	0	5 (3.3%)	4 (2.6%)
肺臓炎	0	0	0	4 (2.6%)	4 (2.6%)	0	2 (1.3%)
咳嗽	3 (1.9%)	2 (1.3%)	3 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
発声障害	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
喀血	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
鼻痂皮	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
鼻の炎症	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
鼻粘膜びらん	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
肺出血	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
鼻漏	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)
眼障害	14 (9.0%)	4 (2.6%)	14 (9.0%)	21 (13.9%)	18 (11.9%)	5 (3.3%)	12 (7.9%)
ドライアイ	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	5 (3.3%)	5 (3.3%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
眼球乾燥症	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (2.6%)	4 (2.6%)	1 (0.7%)	3 (2.0%)
流涙増加	5 (3.2%)	1 (0.6%)	5 (3.2%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)
眼瞼炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0
眼刺激	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
眼瞼浮腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
白内障	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
結膜出血	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
結膜充血	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
結膜刺激	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)
後天性涙道狭窄	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
眼痛	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
眼そう痒症	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
眼窩周囲浮腫	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)
眼瞼腫脹	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
霧視	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
視力障害	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	0	0	0
神経系障害	23 (14.8%)	13 (8.4%)	21 (13.5%)	21 (13.9%)	15 (9.9%)	15 (9.9%)	20 (13.2%)
味覚不全	8 (5.2%)	5 (3.2%)	7 (4.5%)	8 (5.3%)	5 (3.3%)	7 (4.6%)	8 (5.3%)
浮動性めまい	7 (4.5%)	5 (3.2%)	7 (4.5%)	5 (3.3%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)	5 (3.3%)
末梢性ニューロパチー	3 (1.9%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	4 (2.6%)	3 (2.0%)	4 (2.6%)	3 (2.0%)
頭痛	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
嗜眠	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
神経痛	0	0	0	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
錯感覚	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)
味覚消失	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
異常感覚	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
嗅覚減退	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
傾眠	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)
健忘	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	9 (5.8%)	8 (5.2%)	9 (5.8%)	13 (8.6%)	11 (7.3%)	10 (6.6%)	12 (7.9%)
高ビリルビン血症	5 (3.2%)	5 (3.2%)	5 (3.2%)	10 (6.6%)	9 (6.0%)	8 (5.3%)	10 (6.6%)
肝炎	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
肝損傷	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
肝細胞融解	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
肝機能異常	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
肝障害	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
血管障害	4 (2.6%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)	13 (8.6%)	11 (7.3%)	7 (4.6%)	7 (4.6%)
深部静脈血栓症	0	0	0	6 (4.0%)	6 (4.0%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
ベーチェット症候群	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
塞栓症	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
潮紅	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
血腫	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
低血圧	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
静脈炎	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
血管収縮	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
ほてり	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
高血圧	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
血管炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	11 (7.1%)	6 (3.9%)	11 (7.1%)	12 (7.9%)	12 (7.9%)	1 (0.7%)	6 (4.0%)
筋肉痛	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	5 (3.3%)	5 (3.3%)	1 (0.7%)	4 (2.6%)
関節腫脹	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
関節痛	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
背部痛	3 (1.9%)	1 (0.6%)	3 (1.9%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
骨痛	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
筋痙縮	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
筋力低下	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
四肢痛	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
関節炎	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
鼡径部痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
頚部痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
顎痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
心臓障害	3 (1.9%)	3 (1.9%)	3 (1.9%)	9 (6.0%)	9 (6.0%)	4 (2.6%)	6 (4.0%)
洞性頻脈	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (2.0%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)
上室性期外収縮	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)
不整脈	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
心房細動	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
心房頻脈	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
心肺停止	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
慢性左室不全	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
動悸	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
洞性徐脈	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
上室性頻脈	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
心室性期外収縮	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
第一度房室ブロック	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	9 (6.0%)	8 (5.3%)	5 (3.3%)	6 (4.0%)
性器潰瘍形成	0	0	0	3 (2.0%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)
亀頭包皮炎	0	0	0	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
良性前立腺肥大症	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)
会陰潰瘍	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
前立腺石灰化	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
腟潰瘍	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
重度月経出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	5 (3.2%)	2 (1.3%)	5 (3.2%)	7 (4.6%)	4 (2.6%)	4 (2.6%)	7 (4.6%)
腎機能障害	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	4 (2.6%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)
蛋白尿	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)
急性腎障害	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
慢性腎臓病	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)
血尿	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
中毒性腎症	0	0	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.7%)
腎不全	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
排尿困難	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	0	0	0
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）	0	0	0	5 (3.3%)	4 (2.6%)	2 (1.3%)	3 (2.0%)
化膿性肉芽腫	0	0	0	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0	1 (0.7%)
肝転移	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
脂漏性角化症	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
腫瘍疼痛	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
耳および迷路障害	3 (1.9%)	2 (1.3%)	1 (0.6%)	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0
耳鳴	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.3%)	0	2 (1.3%)	0
聴力低下	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
難聴	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	0
回転性めまい	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
社会環境	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
ＱＯＬ障害	0	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
低ホスファターゼ症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	0
精神障害	4 (2.6%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)	0	0	0	0
精神緩慢	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	0
不眠症	3 (1.9%)	2 (1.3%)	3 (1.9%)	0	0	0	0

Key: AE = adverse event
Note: An AE is assessed by the investigator as related to study treatment. Subjects are counted only once for any given event within each study treatment relationship, regardless of the number of times they actually experienced the event. Subjects may be counted in multiple study treatment relationships for any event. Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0.

[tsfae11.rtf] [jnj-61186372/nsc3001/dbr_csr1/re_csr1/tsfae11.sas] 22JUN2023, 11:55

2.7.6.2 国際共同第 1 相試験（61186372EDI1001 試験，評価資料：5.3.5.2.1）

2.7.6.2.1 概要［データカットオフ日：2020 年 6 月 8 日（安全性及び有効性），2020 年 3 月 31 日（薬物動態，免疫原性及び薬力学），2020 年 10 月 8 日（有効性）］

2.7.6.2.1.1 計画

(1) 治験の標題

進行性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象としてヒト二重特異性抗 EGFR 及び cMet 抗体の JNJ-61186372 を投与する第 1 相，First-in-Human，非盲検，用量漸増試験

本試験では，JNJ-61186372（アミバンタマブ，以下，本薬）と第 3 世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）である lazertinib との併用療法又はカルボプラチン及びペメトレキセドとの併用療法についても検討している。本概要では，併用投与コホートの記載は省略した。

(2) 治験実施医療機関

単独投与コホートは下記の国で実施した。

オーストラリア（3 施設），カナダ（1 施設），中国（1 施設），フランス（5 施設），日本（8 施設），韓国（8 施設），スペイン（7 施設），台湾（4 施設），米国（13 施設），英国（3 施設）の計 10 カ国，53 施設

このうち，Part 1 は，韓国（2 施設），日本（4 施設），米国（7 施設）で実施した。

(3) 公表文献（引用文献）

Keunchil P, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. J Clin Oncol. 2021 Oct 20;39(30):3391-402.

(4) 治験実施期間

2016 年 5 月 27 日（最初の被験者の同意取得日）～2020 年 10 月 8 日（データカットオフ日）

(5) 開発の相

第 1 相

(6) 目的

Part 1 の主要目的

- NSCLC 患者に本薬を単独投与したときの用量制限毒性（DLT）を評価し，第 2 相試験推奨用量（RP2D）を決定する。決定できる場合，最大耐量（MTD）を決定する。

Part 2 の主要目的

- EGFR 遺伝子及び／又は間葉上皮転換因子遺伝子（MET 遺伝子）変異が確認され，標準治療終了後に進行が認められた NSCLC 患者に本薬 RP2D を単独投与したときの安全性，忍容性及び抗腫瘍効果（奏効率，臨床的有用率及び奏効期間）を評価する。

副次目的

- NSCLC 患者に本薬 RP2D を単独投与したときの臨床的ベネフィット（無増悪生存期間，治療成功期間及び全生存期間）を評価する。

・ NSCLC 患者に本薬を単独で反復投与したときの本薬の血清中薬物動態（PK）パラメータ及び抗アミバンタマブ抗体を評価する。

(7) 試験方法

本試験は，18 歳以上（日本では 20 歳以上）の進行性又は転移性 NSCLC 患者を対象とした，first-in-human，非盲検，国際共同，第 1 相試験であり，現在実施中である。本試験は，Part 1（用量漸増パート）及び Part 2（用量拡大パート）から構成されている。本薬単独投与としては世界 10 カ国で実施されている。

Part 1 は，安全性，PK，薬力学及び抗腫瘍効果データに基づき，進行性 NSCLC 患者における本薬単独投与の RP2D を決定するようデザインされた。Part 1 では分子学的適格性基準を設定しなかった。Part 1 では，3+3 デザインに従い，被験者 3～6 例に対し逐次的に本薬（140，350，700，1050，1400 及び 1750 mg）を投与した。DLT 評価期間（Cycle 1）に 3 例中 2 例以上（又は 6 例中 2 例以上）の被験者に DLT が認められた用量の 1 段階低い用量を MTD とした。用量漸増は MTD 又は最大投与量（MTD が決定されない場合）に達した時点で中止することとした。Part 1 の本薬単独投与として，最初に韓国で 140 mg から開始し，米国では 1050 mg から開始した。日本では 700 mg から開始した。

Part 2 は，RP2D での本薬単独投与の安全性及び PK の特性をさらに明らかにし，分子学的に定義された腫瘍を有する部分集団での臨床活性を探索するためにデザインされた。Part 2 では，EGFR 又は MET 遺伝子変異を有し，治療歴がある測定可能病変を有する進行性 NSCLC 患者を，「（9）診断及び主な組入れ基準」に示すコホートに登録，又はカットオフ時点で登録中である。Part 2 では，スクリーニング期間中に提出された腫瘍組織又は血液試料の次世代シーケンス解析又は過去の治験実施医療機関での検査結果に基づき，被験者を各コホートに割り付けた。Part 2 の全被験者は投与前の腫瘍生検を必須とし，投与後は臨床的に実施可能である場合に任意で採取した。

Part 1 及び 2 のいずれも，スクリーニング期［任意のスクリーニング前期間及び被験者の適格性を判定する必須のスクリーニング期間（本薬初回投与前 28 日間）］，本薬投与期［本薬初回投与日（Cycle 1 Day 1）から最終投与後 30 日又は新規抗癌剤治療開始のいずれか早い時点まで］，及び後観察期（本薬投与期の終了から，試験終了，死亡，追跡不能又は同意撤回のなかで最も早い時点まで生存状況及び新規抗癌剤治療を追跡調査）から構成された。放射線画像に基づく疾患進行又は同意撤回以外の理由で投与を中止した被験者は，放射線画像に基づく疾患進行が確認される又は新規抗癌剤治療開始のいずれか早い時点まで，予定された疾患評価を継続することとした。

本試験中に得られた安全性データは，安全性評価チーム（SET）が定期的に評価した。また，SET は，Part 1 及び 2 で集積された PK，薬力学，安全性及び有効性データに基づいて，Part 1 での用量漸増，投与スケジュール及び用法用量の変更，Part 2 で検討するための RP2D，並びに Part 2 のコホートの登録継続又は終了等を提言することとした。

日本ではベイズ流ロジスティック回帰モデルを利用して，SET が日本人被験者の安全性を確認後に用量を漸増した。各用量コホートの日本人被験者は 3 例以上とした。日本人被験者 3 例以上に RP2D を投与したときの安全性を SET が確認後に，日本人被験者の Part 2 への登録を開始した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時［治験実施計画書改訂 9/JPN-7（2020 年 5 月 22 日発行）］

- Part 1：3 例以上／コホート
- Part 2：最大約 460 例（Cohort A：約 40 例，Cohort B：約 20 例，Cohort C，D，MET-1 及び MET-2：最大 100 例／コホート）
  必要に応じて，Cohort C，D，MET-1 及び MET-2：最大約 150 例／コホート

解析時（データカットオフ時）

Part 1 及び 2 全体で，計 362 例（Part 1：77 例，Part 2：285 例）が本薬を単独投与された。主な解析対象集団は，プラチナ製剤を含む化学療法歴があり（プラチナ製剤を含む化学療法治療終了後 12 カ月以内に転移が認められ），Part 1 又は 2 にて本薬 RP2D を単独投与された EGFR Exon 20 挿入変異を有する被験者集団（以下，Exon 20/RP2D/chemo+集団）である。

安全性解析対象集団：本薬を 1 回以上単独投与された被験者集団

- 単独投与集団（Part 1 又は 2 にて本薬を単独投与された被験者集団）362 例
- RP2D 集団（Part 1 又は 2 にて本薬 RP2D を単独投与された被験者集団）258 例
- Exon 20/RP2D/chemo+集団（主な安全性解析対象集団）114 例
- non-RP2D 集団（Part 1 又は 2 にて RP2D 以外の本薬を単独投与された被験者集団）104 例
- Exon 20/non-RP2D 集団（Part 1 又は 2 にて RP2D 以外の本薬を単独投与された EGFR Exon 20 挿入変異を有する被験者集団）45 例
- Part 1 集団（Part 1 の被験者集団）77 例（140 mg：3 例，350 mg：3 例，700 mg：14 例，1050 mg：25 例，1400 mg：26 例，1750 mg：6 例）

有効性解析対象集団：Part 1 又は 2 にて 2020 年 2 月 5 日以前に本薬を単独投与され，かつ，ベースライン後に 2 回以上疾患評価された，若しくはベースライン後の 2 回の疾患評価前に本薬投与を中止した，疾患進行又は死亡した被験者集団（奏効評価集団）

- 奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+集団（主な有効性解析対象集団）81 例
- 奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo−集団（転移の診断後 12 カ月以内にプラチナ製剤を含む化学療法歴がなく，Part 1 又は 2 にて本薬 RP2D を単独投与された EGFR Exon 20 挿入変異を有する奏効評価集団）24 例
- 奏効評価 Exon 20/non-RP2D 集団 42 例

PK 解析対象集団：本薬を 1 回以上単独投与され，評価可能な血清中アミバンタマブ濃度が得られた被験者集団

- Part 1 及び 2：322 例
- Part 1：76 例

免疫原性解析対象集団：本薬を 1 回以上単独投与され，本薬投与後に免疫原性解析用検体が得られた被験者集団

- Part 1 及び 2：286 例

(9) 診断及び主な組入れ基準

いずれのコホートも，18 歳以上（日本人では 20 歳以上）の組織学的又は細胞学的に確認された転移性又は切除不能 NSCLC 患者で，評価可能病変（Part 1）又は固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST）v1.1 に基づく測定可能病変（Part 2）を有し，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のない，Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）スコアが 0 又は 1 の患者を対象とした。Part 1 への登録には分子学的適格性基準を設定しなかったが，Part 2 では以下の特定の分子学的適格性基準を満たす被験者を登録した。コホートごとの主な選択基準［治験実施計画書改訂 9/JPN-7（2020 年 5 月 22 日発行）］を以下に示す。

Part 1：上記基準を満たす患者

Part 2 Cohort A：EGFR 阻害剤による治療歴があり，EGFR 依存性の腫瘍増殖が認められる患者［前治療がプラチナ製剤を含む化学療法のみの EGFR 阻害剤に対する de novo 耐性変異（Exon 20 挿入変異など）を有する被験者は除く］

Part 2 Cohort B：EGFR 阻害剤による治療歴があり，EGFR 非依存性の腫瘍増殖が認められる患者［前治療がプラチナ製剤を含む化学療法のみの EGFR 阻害剤に対する de novo 耐性変異（Exon 20 挿入変異など）を有する被験者は除く］

Part 2 Cohort C：第 3 世代 EGFR-TKI（オシメルチニブなど）治療抵抗性 EGFR 変異（C797S など）を有する患者

Part 2 Cohort D：EGFR Exon 20 挿入変異を有し，EGFR Exon 20 挿入変異に活性を有する EGFR-TKI（poziotinib など）による治療歴のない患者，かつ，プラチナ製剤を含む化学療法後に疾患進行した又は当該化学療法不耐の患者

Part 2 Cohort MET-1：1 次 EGFR 変異を有し，EGFR-TKI による治療後に疾患進行し，その後に MET 増幅又は変異が判明した患者，かつ，プラチナ製剤を含む化学療法後に疾患進行した又は当該化学療法不耐の患者

Part 2 Cohort MET-2：1 次 MET Exon 14 スキッピング変異を有する患者

(10)本薬投与

本薬は，28 日間を 1 サイクルとして，Cycle 1 は週 1 回（Cycle 1 Day 1，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（Day 1 及び 15），点滴静注した。Infusion related reaction（IRR）や随伴症状のリスクを最小限にするため，初回投与が 700 mg 以上の場合は Cycle 1 Day 1 及び 2 で分割投与した。Cycle 1 Day 1 及び 2 ではコルチコステロイドによる前処置を必須とし，用量調節及び安全性管理のためのガイドラインを規定した。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。

各コホートの用量を以下に示す。

- Part 1：本薬 140，350，700，1050，1400 及び 1750 mg
  PK の個体間変動を説明する主な共変量が体重であると特定され，RP2D が決定した。
- Part 2 Cohort A～D，MET-1 及び MET-2：RP2D［1050 mg / 1400 mg（体重別用量：<80 kg / ≥80 kg）］

(11)評価項目

安全性は，有害事象，臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査），心電図，バイタルサイン及び身体所見で評価した。

DLT は，Part 1 の本薬の初回投与開始から Day 28（4 回目投与から 6 日後）までを評価期間とした。

- 未回復の毒性による 28 日間を超える投与の延期
- Grade 3 以上の非血液毒性[1]
- 肝酵素の上昇[2]：
  - アラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限（ULN）の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 2 倍以上（直接ビリルビンが 35%超）
  - アラニンアミノトランスフェラーゼが ULN の 3 倍以上かつ国際標準化比が 1.5 倍を超える
- 血液毒性[3]：
  - 7 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症
  - 発熱性好中球減少症
  - Grade 4 の血小板減少症，Grade 3 の出血を伴う血小板減少症，又は血小板輸血を要する
- 2 回以上の減量[4]

有効性は下記項目を解析した。抗腫瘍効果は，RECIST v1.1 に基づいて，治験担当医師が 6（±1）週ごとに判定した（医師判定）。また，Blinded Independent Central Review（BICR）でも評価した。

- 奏効率（ORR）：complete response（CR）又は partial response（PR）が確定した被験者（奏効例）の割合
- 臨床的有用率：CR 若しくは PR が確定又は 11 週間以上の stable disease が認められた被験者の割合
- 奏効期間（DOR）：CR 又は PR が確定した被験者を対象に，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
- 無増悪生存期間：本薬初回投与日から，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
- 治療成功期間：本薬初回投与日から投与中止日（中止理由不問）までの期間
- 全生存期間：本薬初回投与日から死亡日（死因不問）までの期間

---

[1] 対症療法に反応を示すGrade 3の悪心，嘔吐及び下痢，ベースラインにGrade 1又は2の疲労を認めた被験者におけるGrade 3の疲労，並びに治験責任医師等が臨床的に重要でないと考える一過性のGrade 3の臨床検査値異常は除いた。ただし，標準的な治療により5日以内にGrade 3未満に回復した発疹，及びIRRに起因し持続時間が24時間未満の重症度がGrade 3を超える症状はDLTとはみなさないこととした。

[2] いずれもアルカリホスファターゼの上昇が認められない場合。被験者がジルベール病で主に非抱合型の場合，ビリルビン上昇は例外とした。

[3] DLT評価期間中における一次予防としての成長因子及び顆粒球コロニー刺激因子等の造血因子製剤の使用は日本でのみ不可とした。血小板輸血を要する場合の基準は日本のみ適用した。

[4] 当該基準は日本のみに適用し，SETはDLTに該当するか評価した。

本薬の PK，免疫原性，薬力学（可溶性の EGFR 及び MET）及びバイオマーカー（循環血液中の腫瘍 DNA）評価のため，血液を採取した。

新型コロナウイルス感染症の流行により，得られなかったデータが存在したが，本試験の全体的なデータに大きな影響は認められなかった。

(12)統計手法

Part 1，並びに Part 1 及び 2 全体でデータを解析した。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。主な有効性評価項目は，RECIST v1.1 に基づく ORR とし，95%信頼区間（CI）も算出した。

有害事象は医薬品規制用語集 version 23.0 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，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 を用いて評価した。

2.7.6.2.1.2　結果の要約

(1) 被験者の背景及び内訳

1) Part 1

データカットオフ時点で Part 1 にて 77 例（140 mg：3 例，350 mg：3 例，700 mg：14 例，1050 mg：25 例，1400 mg：26 例，1750 mg：6 例）に本薬が単独投与された（Part 1 の安全性解析対象集団）。そのうち，24 例（31.2%）が試験を継続し，11 例（14.3%）が本薬投与を継続していた。Part 1 の安全性解析対象集団のデータカットオフ時点の観察期間の中央値（範囲）は 7.589（0.07～33.61）カ月であった。年齢の中央値（範囲）は 63.0（32～86）歳で，65 歳以上は 32 例（41.6%）であった。男性に比べ女性の被験者が多かった（女性：63.6%，49 例）。転移性 NSCLC の初回診断から本薬投与までの期間の中央値（範囲）は 32.033（1.18～172.68）カ月であり，前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3.0（0～10）レジメンであった。

2) Part 1 及び 2 全体

データカットオフ時点で Exon 20/RP2D/chemo+集団 114 例（主な安全性解析対象集団）の 93 例（81.6%）が試験を継続し，65 例（57.0%）は本薬投与を継続していた。データカットオフ時点の観察期間の中央値（範囲）は 5.076（0.23～29.27）カ月であり，投与サイクル数の中央値（範囲）は 5.0（1～27）サイクルであった。Exon 20/RP2D/chemo+集団 114 例での年齢の中央値（範囲）は 62.0（36～84）歳で，65 歳以上は 47 例（41.2%）であった。男性に比べ女性の被験者が多く（女性：61.4%，70 例），初回診断時に Stage IV の被験者は 90 例（78.9%）であった。転移性の初回診断から本薬投与までの期間の中央値（範囲）は 15.491（0.69～116.40）カ月であり，前治療レジメン数の中央値（範囲）は 2（1～7）レジメンであった。

Exon 20/RP2D/chemo+集団 114 例（安全性解析対象集団）の被験者の内訳，人口統計学的特性及び疾患特性は，奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+集団 81 例と同様であった。奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+集団 81 例での年齢の中央値（範囲）は 62.0（42～84）歳であり，女性が 48 例（59.3%），アジア人が 40 例（49.4%）であった。初回診断時に Stage IV の被験者は 61 例（75.3%）であり，脳転移は 18 例（22.2%）に認められた。

(2) 安全性

1) Part 1

韓国では 140，350，700，1050，1400 及び 1750 mg の 5 用量，米国では 1050，1400 及び 1750 mg の 3 用量，日本では 700，1050，1400 及び 1750 mg の 4 用量で，それぞれ DLT を評価した。

Part 1 で本薬を単独投与した 77 例では，評価した最大用量 1750 mg までの安全性プロファイルは許容可能であった。77 例中 1 例に DLT（1050 mg コホート，Grade 3 の筋肉痛）が認められたが，MTD は特定されなかった。Part 1 で認められた有害事象の重症度はほとんどが Grade 1 又は 2 であった。減量に至った有害事象は 12 例（15.6%），投与中止に至った有害事象は 7 例（9.1%），本薬と関連性がある Grade 3 以上の有害事象は 9 例（11.7%）に認められたが，いずれの発現割合も低かった。Grade 4 の有害事象は，脳浮腫及び高血糖の 2 例に認められ，いずれも本薬との関連性はなかった。死亡に至った有害事象は 2 例（2.6%）に認められ，いずれも本薬との関連性はなかった。

安全性，PK 及び薬力学の解析に基づき，ベースライン時の体重が 80 kg 未満の場合は 1050 mg，ベースライン時の体重が 80 kg 以上の場合は 1400 mg を RP2D と設定し，28 日間を 1 サイクルとして，最初の 4 週間は毎週投与し，それ以降は 2 週間ごとに本薬を投与することとした。

2) Part 1 及び 2 全体

データカットオフ時点までの本試験結果から，本薬を単独投与したときの安全性プロファイルは許容可能であり，多くは EGFR 及び MET を阻害することによるものと同様であった。単独投与集団 362 例，RP2D 集団 258 例及び主な安全性解析対象集団である Exon 20/RP2D/chemo+集団 114 例の有害事象の概要を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 有害事象の概要（単独投与集団）

	RP2D		All Treated
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	(RP2D + Non-RP2D)
Analysis set: All Treated in Monotherapy (JNJ-61186372)	114	258	362
Subjects with 1 or more:			
AEs	113 (99.1%)	257 (99.6%)	361 (99.7%)
Related AEs [a]	112 (98.2%)	247 (95.7%)	348 (96.1%)
AEs leading to death [b]	8 (7.0%)	13 (5.0%)	16 (4.4%)
Related AEs leading to death [a,b]	0	0	0
Serious AEs	34 (29.8%)	79 (30.6%)	102 (28.2%)
Related serious AEs [a]	10 (8.8%)	13 (5.0%)	20 (5.5%)
AEs leading to discontinuation of study agent	11 (9.6%)	17 (6.6%)	29 (8.0%)
AEs leading to dose reduction	15 (13.2%)	26 (10.1%)	43 (11.9%)
AEs leading to infusion modification [c]	70 (61.4%)	158 (61.2%)	215 (59.4%)
AEs leading to dose interruption [d]	40 (35.1%)	88 (34.1%)	108 (29.8%)
Grade ≥3 AEs	40 (35.1%)	101 (39.1%)	139 (38.4%)
Related grade ≥3 AEs [a]	18 (15.8%)	36 (14.0%)	53 (14.6%)
AEs of clinical importance			
Infusion-related reaction	75 (65.8%)	167 (64.7%)	233 (64.4%)
Grade 3 or 4 AEs	3 (2.6%)	6 (2.3%)	9 (2.5%)
Rash (grouped term)	98 (86.0%)	202 (78.3%)	277 (76.5%)
Grade 3 or 4 AEs	4 (3.5%)	7 (2.7%)	11 (3.0%)
Peripheral edema (grouped term)	22 (19.3%)	52 (20.2%)	70 (19.3%)
Grade 3 or 4 AEs	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
Interstitial lung disease (grouped term)	5 (4.4%)	7 (2.7%)	10 (2.8%)
Grade 3 or 4 AEs	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)

RP2D (recommended phase 2 dose): 1050 mg if baseline weight <80 kg and 1400 mg if baseline weight >= 80 kg.
Prior Chemotherapy: subjects whose disease progressed on or after platinum-based chemotherapy.
[a] An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.
[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
[c] AEs leading to infusion modification of study agent are based on infusion interrupted, infusion rate decreased, and infusion aborted due to adverse event on the infusion eCRF page.
[d] Excludes infusion-related reactions.
Derived from: [TSFAE01.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS\RE_CSR_E20INS\PROD\TSFAE01.SAS] 28AUG2020, 11:01;
[TSFAE03A.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS\RE_CSR_E20INS\PROD\TSFAE03A.SAS] 30JUL2020, 10:17;
[TSFAE03CPART1OF2.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS\RE_CSR_E20INS\PROD\TSFAE03C.SAS] 14AUG2020, 12:01;
[TSFAE03CPART2OF2.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS\RE_CSR_E20INS\PROD\TSFAE03C.SAS] 14AUG2020, 12:01;
[TSFAE08A1.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS\RE_CSR_E20INS\PROD\TSFAE08A1.SAS] 28AUG2020, 11:04

Exon 20/RP2D/chemo+集団 114 例について

- 発現割合が最も高かった有害事象は，注入に伴う反応（75 例，65.8%）であり，その他の発現割合が 20%以上の有害事象は，ざ瘡様皮膚炎（52 例，45.6%），爪囲炎（51 例，44.7%），発疹（42 例，36.8%），低アルブミン血症（31 例，27.2%），便秘（27 例，23.7%）及び口内炎（24 例，21.1%）であり，EGFR 及び MET 経路を阻害する他の薬剤と同様の傾向であった。
- Grade 3 以上の有害事象のほとんどは 1 例又は 2 例で報告された。Grade 3 以上の有害事象のうち，発現割合が 5%を超える有害事象は低カリウム血症のみであった（6 例，5.3%）。
- Grade 4 の有害事象は 2 例に認められ，低カリウム血症（本薬との関連性は関連なし；非重篤）及び好中球減少症（本薬との関連性は可能性小；非重篤）であった。
- 重篤な有害事象は 34 例（29.8%）に，本薬と関連性のある重篤な有害事象は 10 例（8.8%）に認められた。
- 死亡に至った有害事象は 8 例（7.0%）に認められたが，いずれも本薬との関連性はなかった。このうち 4 例の死因は疾患進行であった。死亡に至った有害事象は，概して感染症関連又は呼吸器障害であった。

- 注目すべき有害事象（カテゴリー別）は，「発疹」が 98 例（86.0%），IRR が 75 例（65.8%），「末梢性浮腫」が 22 例（19.3%）及び「間質性肺疾患」が 5 例（4.4%）に認められた。Grade 3 以上の注目すべき有害事象（カテゴリー別）はそれぞれ 4 例（3.5%），3 例（2.6%），0 例及び 0 例に認められた。
- 本薬単独投与により血清アルブミン値の予測された低下が最初の 2 サイクルにわたって認められたが，それ以降の血清アルブミン値は安定した。臨床検査値異常での Grade 3 の低アルブミン血症は 5 例（4.5%）に認められた。
- Grade 3 の肝酵素上昇（アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又は総ビリルビン）が認められた被験者は 2%未満であった。薬物性肝障害を発現する可能性のある基準に合致した被験者はいなかった。
- 心電図測定で Fridericia 法による補正 QT 間隔が 500 msec を超える延長が認められた被験者はいなかった。

単独投与集団 362 例及び RP2D 集団 258 例における有害事象全般及び安全性プロファイルは，Exon 20/RP2D/chemo+集団と同様であった。

単独投与集団の 362 例中 1 例に新型コロナウイルス感染症と関連性のある有害事象が認められた（非重篤）。

(3) 有効性

有効性の結果は，奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+集団 81 例（プラチナ製剤を含む化学療法歴があり，プラチナ製剤を含む化学療法治療終了後 12 カ月以内に転移が認められ，Part 1 又は 2 にて本薬 RP2D を単独投与された EGFR Exon 20 挿入変異を有する奏効評価集団）を主な有効性解析対象集団として要約する。また，奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo−集団 24 例（転移の診断後 12 カ月以内にプラチナ製剤を含む化学療法歴がなく，Part 1 又は 2 にて本薬 RP2D を単独投与された EGFR Exon 20 挿入変異を有する奏効評価集団）及び奏効評価 Exon 20/non-RP2D 集団 42 例（Part 1 又は 2 にて RP2D 以外の本薬を単独投与された EGFR Exon 20 挿入変異を有する奏効評価集団）を副次有効性解析対象集団として要約する。

データカットオフ日：2020 年 6 月 8 日

奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+集団 81 例の ORR（確定 CR + PR）（95% CI）は，医師判定で 35.8（25.4, 47.2）%，BICR で 39.5（28.8, 51.0）%であった。Exon 20/RP2D/chemo+集団での ORR（医師判定）の 95%CI の下限は，2020 年 7 月 29 日付けの統計解析計画書で規定した閾値 12%を上回り，有効性が示されたと判断した。

奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+集団 81 例の観察期間の中央値（範囲）は 6.505（1.08～29.27）カ月であった。DOR の中央値は，医師判定で 6.83 カ月（データカットオフ時点で奏効例 29 例中 18 例が奏効を継続），BICR で 8.21 カ月（データカットオフ時点で奏効例 32 例中 21 例が奏効を継続）であった。医師判定の奏効例 29 例では，DOR が 6 カ月以上の被験者は 8 例（27.6%，うち 4 例は継続中），6 カ月未満の被験者は 21 例（うち 14 例は継続中）であった。BICR に基づく奏効例 32 例では，DOR が 6 カ月以上の被験者は 9 例（28.1%，うち 5 例は継続中），6 カ月未満の被験者は 23 例（うち 16 例は継続中）であった。

主な有効性解析対象集団である奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+集団について，医師判定及び BICR に基づく主な有効性の結果を表 2.7.6.2-2 に要約する。

表 2.7.6.2-2 有効性の結果（データカットオフ日：2020 年 6 月 8 日）
（奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+集団，医師判定及び BICR）

	Exon 20 Ins (RP2D) + Prior Chemotherapy	
	Investigator	BICR
Analysis set: Efficacy evaluable at RP2D with Exon 20 insertion in monotherapy (JNJ-61186372)	81	
ORR (Confirmed CR + Confirmed PR), n (%) (95% CI)	29 (35.8%) (25.4%, 47.2 %)	32 (39.5%) (28.8%, 51.0%)
Median[a] duration of response (months), 95% CI	6.83 (4.96, NE)	8.21 (5.13, NE)
CBR[b], n (%) (95% CI)	59 (72.8%) (61.8%, 82.1%)	60 (74.1%) (63.1%, 83.2%)
Median[a] PFS (months), 95% CI	8.25 (5.49, 12.65)	8.25 (5.49, 10.84)
Median[a] OS (months), 95% CI	22.77 (13.96, NE)	NA

CI = confidence interval; PFS = progression-free survival; NA = not analyzed; NE = not estimable; ORR = overall response rate; OS = overall survival
[a]: based on Kaplan-Meier estimate
[b]: Clinical benefit rate (CBR) defined as the percentage of subjects achieving confirmed complete or partial response, or durable stable disease (duration of at least 11 weeks).
Derived from: [TEFRSP01-E20.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS\RE_CSR_E20INS\PROD\TEFRSP01-E20.SAS] 18SEP2020, 14:38; [TEFRSP02-E20.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS\RE_CSR_E20INS\PROD\TEFRSP02-E20.SAS] 18SEP2020, 16:40; [TEFDOR01-E20.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS\RE_CSR_E20INS\PROD\TEFDOR01-E20.SAS] 18SEP2020, 14:36; [TEFDOR02-E20.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS\RE_CSR_E20INS\PROD\TEFDOR02-E20.SAS] 18SEP2020, 16:40; [TEFPFS01-E20.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS\RE_CSR_E20INS\PROD\TEFPFS01-E20.SAS] 18SEP2020, 14:37; [TEFPFS02-E20.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS\RE_CSR_E20INS\PROD\TEFPFS02-E20.SAS] 18SEP2020, 16:41; [TEFOS01-E20.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS\RE_CSR_E20INS\PROD\TEFOS01-E20.SAS] 18SEP2020, 14:37

RP2D 集団の抗腫瘍効果（医師判定による ORR）は，EGFR Exon 20 挿入変異のサブタイプ・年齢・人種・性・喫煙歴・免疫療法歴・ベースラインの ECOG PS による部分集団においても同様の効果が得られた。

副次有効性解析対象集団における医師判定による ORR（95%CI）は，奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo−集団 24 例で 37.5（18.8, 59.4）%，奏効評価 Exon 20/non-RP2D 集団 42 例で 36.6（22.1, 53.1）%であった。両方の有効性解析対象集団の DOR（医師判定）の中央値は，データカットオフ時点でほとんどの被験者の奏効が持続していたため推定できなかった。

データカットオフ日：2020 年 10 月 8 日

奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+集団 81 例の ORR（確定 CR + PR）（95% CI）は，医師判定で 35.8（25.4, 47.2）%，BICR で 39.5（28.8, 51.0）%であった。

奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+集団 81 例の観察期間の中央値（範囲）は 9.7（1.08～29.27）カ月であった。DOR の中央値は，医師判定で 11.20 カ月（データカットオフ時点で奏効例 29 例中 12 例が奏効を継続），BICR で 11.14 カ月（データカットオフ時点で奏効例 32 例中 18 例が奏効を継続）であった。医師判定の奏効例 29 例では，DOR が 6 カ月以上の被験者は 19 例（65.5%，うち 10 例は継続中），6 カ月未満の被験者は 10 例（うち 2 例は継続中）であった。BICR に基づく奏効例 32 例では，DOR が 6 カ月以上の被験者は 20 例（62.5%，うち 13 例は継続中），6 カ月未満の被験者は 12 例（うち 5 例は継続中）であった。

主な有効性解析対象集団である奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+集団について，医師判定及び BICR に基づく主な有効性の結果を表 2.7.6.2-3 に要約する。

表 2.7.6.2-3 有効性の結果（データカットオフ日：2020 年 10 月 8 日）
（奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+集団，医師判定及び BICR）

	Exon 20 Ins (RP2D) + Prior Chemotherapy	
	Investigator	BICR
Analysis set: Efficacy evaluable at RP2D with Exon 20 insertion in monotherapy (JNJ-61186372)	81	
ORR (Confirmed CR + Confirmed PR), n (%) (95% CI)	29 (35.8%) (25.4%, 47.2 %)	32 (39.5%) (28.8%, 51.0%)
Median[a] duration of response (months), 95% CI	11.20 (6.34, 13.14)	11.14 (6.90, NE)
CBR[b], n (%) (95% CI)	59 (72.8%) (61.8%, 82.1%)	60 (74.1%) (63.1%, 83.2%)
Median[a] PFS (months), 95% CI	8.25 (5.49, 10.61)	8.28 (6.51, 10.87)
Median[a] OS (months), 95% CI	22.77(14.59, NE)	NA

CI = confidence interval; PFS = progression-free survival; NA = not analyzed; NE = not estimable; ORR = overall response rate; OS = overall survival
a: based on Kaplan-Meier estimate
b: Clinical benefit rate (CBR) defined as the percentage of subjects achieving confirmed complete or partial response, or durable stable disease (duration of at least 11 weeks).
Derived from: [TEFRSP01-E20PC.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_120D_E20INS\RE_120D_E20INS\PROD\TEFRSP01-E20PC.SAS] 12NOV2020; [TEFRSP02-E20PC.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_120D_E20INS\RE_120D_E20INS\PROD\TEFRSP02-E20PC.SAS] 12NOV2020; [TEFDOR01-E20PC.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_120D_E20INS\RE_120D_E20INS\PROD\TEFDOR01-E20PC.SAS] 12NOV2020; [TEFDOR02-E20PC.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_120D_E20INS\RE_120D_E20INS\PROD\TEFDOR02-E20PC.SAS] 12NOV2020; [TEFPFS01-E20PC.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_120D_E20INS\RE_120D_E20INS\PROD\TEFPFS01-E20PC.SAS] 12NOV2020; [TEFPFS02-E20PC.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_120D_E20INS\RE_120D_E20INS\PROD\TEFPFS02-E20PC.SAS] 12NOV2020; [TEFOS01A-E20PC.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_120D_E20INS\RE_120D_E20INS\PROD\TEFOS01A-E20PC.SAS] 12NOV2020

RP2D 集団の抗腫瘍効果（医師判定による ORR）は，年齢・人種・性・喫煙歴・免疫療法歴・ベースラインの ECOG PS による部分集団においても同様の効果が得られた。

2020 年 6 月 8 日のデータカットオフ時点の有効性データから，承認済の分子標的治療又は標準治療が存在しない患者集団，すなわちプラチナ製剤を含む化学療法中又は化学療法後に進行した Exon 20 挿入変異を有する NSCLC 患者において，本薬 RP2D の臨床的に意味のある持続的な抗腫瘍効果が示された。また，2020 年 10 月 8 日データカットオフ時点の有効性データからも，これらの患者に対する本薬 RP2D の頑健で持続的な抗腫瘍効果が示された。

(4) 薬物動態，免疫原性及び薬力学

本薬の血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）は 350～1750 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。Cycle 1 Day 1 に対する Cycle 2 Day 1 の AUC 比に基づく平均累積率は約 3 であった。

本薬 1050 及び 1400 mg を点滴静注したときの曝露量［最高血清中濃度（C_{max}），トラフ濃度（C_{trough}），週 1 回投与時の投与間隔（168 時間）における血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}168h}$）及び 2 週間隔投与時の投与間隔（336 時間）における血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{τ}）］は，ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者と比べ 80 kg 以上の被験者が約 30～40%低かった。体重 80 kg 未満の被験者に 1050 mg を投与したとき及び体重 80 kg 以上の被験者に 1400 mg を投与したときの曝露量は同程度であった。

本薬 700 mg 以上の用量で，投与期間を通して循環血中の遊離可溶性 EGFR 及び遊離可溶性 MET が枯渇することが示唆された。

免疫原性解析対象集団 286 例中 3 例（1.0%）に抗アミバンタマブ抗体陽性が認められた。

2.7.6.2.1.3　結論

NSCLC 治療において，本薬は新規作用機序を有する。特に，EGFR Exon 20 挿入変異を有する NSCLC に対する治療薬として適した作用機序を有すると考えられる。本試験で，プラチナ製剤を含む化学療法後の進行性又は転移性 NSCLC 患者において，本薬の臨床的に意味のあるベネフィットが得られた（観察期間：最長 29 カ月）。また，EGFR Exon 20 挿入変異のサブタイプ・年齢・人種・性・喫煙歴・免疫療法歴・ECOG PS 別の部分集団においても，同様のベネフィットが認められた。

本薬を当該被験者に投与したときの本薬の全般的な安全性プロファイルは，既存の EGFR 阻害薬及び MET 阻害薬と同様に，皮膚炎，爪囲炎，発疹，及び低アルブミン血症などが認められ，これらの有害事象は概して Grade 1 又は 2 であった。また，本薬と関連性のある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は低かった。EGFR 及び MET 関連事象は臨床腫瘍内科医で認知されていることから，治療ガイドラインに従い適切に管理することにより，本薬投与を継続できると考えられた。

以上より，プラチナ製剤を含む化学療法後の治療を必要とする，EGFR Exon 20 挿入変異を有する予後不良な局所進行性又は転移性 NSCLC 成人患者に対する本薬単独投与のベネフィット・リスクは良好であった。

2.7.6.2.1.4　全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象

2020 年 6 月 8 日のデータカットオフ時点の単独投与集団にて認められた全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.2-4 及び表 2.7.6.2-5 に示す。

表 2.7.6.2-4 全ての有害事象（EDI1001 試験，単独投与集団）

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
Analysis set: All treated in monotherapy (JNJ-61186372)	114	258	362
Subjects with 1 or more AEs	113 (99.1%)	257 (99.6%)	361 (99.7%)
System organ class Preferred term			
皮膚および皮下組織障害	101 (88.6%)	213 (82.6%)	293 (80.9%)
ざ瘡様皮膚炎	52 (45.6%)	97 (37.6%)	130 (35.9%)
発疹	42 (36.8%)	93 (36.0%)	130 (35.9%)
そう痒症	19 (16.7%)	49 (19.0%)	67 (18.5%)
皮膚乾燥	18 (15.8%)	33 (12.8%)	44 (12.2%)
斑状丘疹状皮疹	13 (11.4%)	24 (9.3%)	29 (8.0%)
皮膚亀裂	11 (9.6%)	15 (5.8%)	19 (5.2%)
ざ瘡	9 (7.9%)	9 (3.5%)	10 (2.8%)
爪の障害	1 (0.9%)	7 (2.7%)	8 (2.2%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (1.8%)	7 (2.7%)	11 (3.0%)
皮膚病変	5 (4.4%)	6 (2.3%)	7 (1.9%)
脱毛症	0	4 (1.6%)	6 (1.7%)
紅斑	3 (2.6%)	4 (1.6%)	8 (2.2%)
多毛症	3 (2.6%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
男性型多毛症	1 (0.9%)	3 (1.2%)	6 (1.7%)
爪甲剥離症	1 (0.9%)	3 (1.2%)	3 (0.8%)
皮膚疼痛	2 (1.8%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
紅斑性皮疹	0	3 (1.2%)	5 (1.4%)
丘疹性皮疹	2 (1.8%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
痂皮	2 (1.8%)	3 (1.2%)	4 (1.1%)
接触皮膚炎	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
湿疹	1 (0.9%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
過角化	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
爪上皮亀裂	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
爪破損	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
皮膚潰瘍	0	2 (0.8%)	3 (0.8%)
蕁麻疹	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
乾皮症	1 (0.9%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
光線角化症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.4%)	3 (0.8%)
皮膚炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
多形紅斑	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚肉芽腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
多汗症	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
嵌入爪	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
間擦疹	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
爪線状隆起	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
寝汗	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
類天疱瘡	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
光線過敏性反応	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
斑状皮疹	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
そう痒性皮疹	0	1 (0.4%)	3 (0.8%)
小水疱性皮疹	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚びらん	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
皮膚剥脱	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚色素過剰	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
中毒性表皮壊死融解症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
水疱	0	0	1 (0.3%)
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.3%)
斑状出血	0	0	1 (0.3%)
斑	0	0	2 (0.6%)
爪ジストロフィー	0	0	1 (0.3%)
皮膚灼熱感	0	0	2 (0.6%)
胃腸障害	83 (72.8%)	175 (67.8%)	242 (66.9%)
便秘	27 (23.7%)	58 (22.5%)	78 (21.5%)
悪心	22 (19.3%)	55 (21.3%)	74 (20.4%)
口内炎	24 (21.1%)	50 (19.4%)	65 (18.0%)
嘔吐	12 (10.5%)	29 (11.2%)	39 (10.8%)
下痢	14 (12.3%)	27 (10.5%)	38 (10.5%)
歯肉出血	4 (3.5%)	17 (6.6%)	18 (5.0%)
消化不良	7 (6.1%)	16 (6.2%)	19 (5.2%)
上腹部痛	3 (2.6%)	11 (4.3%)	17 (4.7%)
腹痛	6 (5.3%)	10 (3.9%)	16 (4.4%)
胃食道逆流性疾患	5 (4.4%)	9 (3.5%)	10 (2.8%)
口内乾燥	5 (4.4%)	8 (3.1%)	9 (2.5%)
痔核	5 (4.4%)	7 (2.7%)	11 (3.0%)
歯周病	2 (1.8%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)
腹部膨満	2 (1.8%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
口腔内出血	2 (1.8%)	3 (1.2%)	3 (0.8%)
口腔内痛	3 (2.6%)	3 (1.2%)	9 (2.5%)
下腹部痛	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
肛門出血	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
アフタ性潰瘍	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
嚥下障害	2 (1.8%)	2 (0.8%)	6 (1.7%)

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
心窩部不快感	1 (0.9%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
口腔内潰瘍形成	2 (1.8%)	2 (0.8%)	6 (1.7%)
口腔障害	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
歯痛	0	2 (0.8%)	3 (0.8%)
腹部不快感	0	1 (0.4%)	3 (0.8%)
腹部腫瘤	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肛門湿疹	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
裂肛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
腹水	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口唇のひび割れ	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口唇炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	3 (0.8%)
大腸炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
潰瘍性大腸炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
齲歯	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胃炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯肉痛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
舌炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
舌痛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
血便排泄	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
痔出血	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
イレウス	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口唇痛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口唇潰瘍	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腸間膜動脈血栓症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肛門周囲痛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
直腸出血	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
舌苔	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯の障害	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腹壁静脈瘤	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
痔瘻	0	0	1 (0.3%)
肛門の炎症	0	0	1 (0.3%)
慢性胃炎	0	0	1 (0.3%)
鼓腸	0	0	3 (0.8%)
胃潰瘍	0	0	1 (0.3%)
口唇びらん	0	0	1 (0.3%)
顎下腺腫大	0	0	1 (0.3%)
舌障害	0	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	77 (67.5%)	173 (67.1%)	243 (67.1%)
注入に伴う反応	75 (65.8%)	167 (64.7%)	233 (64.4%)
皮膚擦過傷	2 (1.8%)	7 (2.7%)	8 (2.2%)
皮膚裂傷	2 (1.8%)	3 (1.2%)	4 (1.1%)
足関節部骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脳神経損傷	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
転倒	0	1 (0.4%)	3 (0.8%)
四肢損傷	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
口唇損傷	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
骨盤骨折	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
処置後炎症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
処置による疼痛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
放射線肺臓炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
陰嚢損傷	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚損傷	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胸椎骨折	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
挫傷	0	0	1 (0.3%)
足骨折	0	0	1 (0.3%)
靭帯捻挫	0	0	1 (0.3%)
放射線関連痛	0	0	1 (0.3%)

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
放射線線維症	0	0	1 (0.3%)
放射線性食道炎	0	0	1 (0.3%)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.3%)
歯牙破折	0	0	1 (0.3%)
創合併症	0	0	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	71 (62.3%)	151 (58.5%)	208 (57.5%)
爪囲炎	51 (44.7%)	104 (40.3%)	142 (39.2%)
肺炎	6 (5.3%)	16 (6.2%)	23 (6.4%)
上気道感染	4 (3.5%)	15 (5.8%)	23 (6.4%)
結膜炎	2 (1.8%)	6 (2.3%)	6 (1.7%)
毛包炎	0	6 (2.3%)	7 (1.9%)
口腔カンジダ症	5 (4.4%)	6 (2.3%)	6 (1.7%)
蜂巣炎	4 (3.5%)	5 (1.9%)	6 (1.7%)
歯肉炎	2 (1.8%)	4 (1.6%)	4 (1.1%)
気道感染	2 (1.8%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)
尿路感染	2 (1.8%)	4 (1.6%)	8 (2.2%)
気管支炎	0	3 (1.2%)	3 (0.8%)
上咽頭炎	0	3 (1.2%)	6 (1.7%)
口腔ヘルペス	3 (2.6%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
皮膚感染	2 (1.8%)	3 (1.2%)	3 (0.8%)
咽頭炎	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
足部白癬	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
外陰腟真菌感染	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
アデノウイルス感染	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
体部白癬	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
カンジダ感染	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
細菌性結膜炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
膀胱炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
医療機器関連感染	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
熱性感染症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚真菌感染	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
膿痂疹	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
インフルエンザ	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腎感染	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
喉頭炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
リンパ節感染	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
爪床感染	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
耳下腺炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯周炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肺敗血症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
膿疱	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
膿疱性皮疹	0	1 (0.4%)	8 (2.2%)
敗血症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
副鼻腔炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
軟部組織感染	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
細菌重複感染	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
白癬感染	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
真菌性舌感染	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
扁桃炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
外陰部炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
細菌感染	0	0	1 (0.3%)

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
帯状疱疹	0	0	4 (1.1%)
カポジ水痘様発疹	0	0	1 (0.3%)
鼓膜炎	0	0	1 (0.3%)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.3%)
歯感染	0	0	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	61 (53.5%)	148 (57.4%)	193 (53.3%)
呼吸困難	22 (19.3%)	52 (20.2%)	67 (18.5%)
咳嗽	16 (14.0%)	40 (15.5%)	52 (14.4%)
湿性咳嗽	10 (8.8%)	17 (6.6%)	23 (6.4%)
胸水	6 (5.3%)	16 (6.2%)	20 (5.5%)
鼻出血	9 (7.9%)	14 (5.4%)	23 (6.4%)
肺塞栓症	6 (5.3%)	13 (5.0%)	15 (4.1%)
喀血	4 (3.5%)	8 (3.1%)	15 (4.1%)
低酸素症	2 (1.8%)	7 (2.7%)	8 (2.2%)
口腔咽頭痛	2 (1.8%)	7 (2.7%)	11 (3.0%)
喘鳴	4 (3.5%)	7 (2.7%)	9 (2.5%)
発声障害	1 (0.9%)	6 (2.3%)	12 (3.3%)
労作性呼吸困難	4 (3.5%)	6 (2.3%)	6 (1.7%)
肺臓炎	4 (3.5%)	6 (2.3%)	9 (2.5%)
鼻乾燥	2 (1.8%)	5 (1.9%)	5 (1.4%)
気胸	0	5 (1.9%)	7 (1.9%)
しゃっくり	3 (2.6%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)
鼻閉	2 (1.8%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
鼻漏	0	4 (1.6%)	4 (1.1%)
慢性閉塞性肺疾患	0	3 (1.2%)	3 (0.8%)
呼吸不全	1 (0.9%)	3 (1.2%)	4 (1.1%)
上気道咳症候群	1 (0.9%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
鼻部不快感	2 (1.8%)	2 (0.8%)	5 (1.4%)
誤嚥性肺炎	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
気道うっ血	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
アレルギー性鼻炎	2 (1.8%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
副鼻腔うっ血	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
失声症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
気管支反応性亢進	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
気管支痙攣	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
間質性肺疾患	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
喉頭の炎症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
鼻の炎症	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
鼻浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
鼻潰瘍	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
咽頭の炎症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胸膜痛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肺水腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ラ音	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
くしゃみ	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
変色痰	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
咽喉刺激感	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
声帯機能障害	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口腔咽頭不快感	0	0	1 (0.3%)
咽頭腫脹	0	0	1 (0.3%)
肺梗塞	0	0	1 (0.3%)
呼吸性アシドーシス	0	0	1 (0.3%)
上気道うっ血	0	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	66 (57.9%)	135 (52.3%)	186 (51.4%)
末梢性浮腫	21 (18.4%)	50 (19.4%)	68 (18.8%)
疲労	21 (18.4%)	47 (18.2%)	70 (19.3%)

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
発熱	15 (13.2%)	26 (10.1%)	30 (8.3%)
無力症	13 (11.4%)	15 (5.8%)	19 (5.2%)
非心臓性胸痛	5 (4.4%)	9 (3.5%)	11 (3.0%)
悪寒	3 (2.6%)	8 (3.1%)	9 (2.5%)
倦怠感	3 (2.6%)	6 (2.3%)	7 (1.9%)
末梢腫脹	5 (4.4%)	6 (2.3%)	9 (2.5%)
胸部不快感	2 (1.8%)	5 (1.9%)	9 (2.5%)
疼痛	0	5 (1.9%)	8 (2.2%)
顔面浮腫	1 (0.9%)	4 (1.6%)	7 (1.9%)
インフルエンザ様疾患	0	3 (1.2%)	6 (1.7%)
顔面腫脹	2 (1.8%)	3 (1.2%)	3 (0.8%)
早期満腹	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
顔面痛	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
全身性浮腫	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
炎症	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
限局性浮腫	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
粘膜の炎症	1 (0.9%)	2 (0.8%)	4 (1.1%)
カテーテル留置部位損傷	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胸痛	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
溢出	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歩行障害	0	1 (0.4%)	3 (0.8%)
注入部位血管外漏出	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
医療機器不快感	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
医療機器による疼痛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
粘膜出血	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
分泌物分泌	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
突然死	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
圧痛	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
離脱症候群	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
異常感	0	0	1 (0.3%)
小結節	0	0	1 (0.3%)
異物感	0	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	53 (46.5%)	117 (45.3%)	165 (45.6%)
低アルブミン血症	31 (27.2%)	63 (24.4%)	94 (26.0%)
食欲減退	16 (14.0%)	39 (15.1%)	54 (14.9%)
低カリウム血症	12 (10.5%)	21 (8.1%)	28 (7.7%)
低カルシウム血症	4 (3.5%)	18 (7.0%)	31 (8.6%)
低マグネシウム血症	10 (8.8%)	18 (7.0%)	29 (8.0%)
低リン酸血症	6 (5.3%)	16 (6.2%)	21 (5.8%)
高血糖	4 (3.5%)	14 (5.4%)	19 (5.2%)
低ナトリウム血症	5 (4.4%)	14 (5.4%)	22 (6.1%)
低蛋白血症	5 (4.4%)	8 (3.1%)	11 (3.0%)
高カリウム血症	1 (0.9%)	7 (2.7%)	11 (3.0%)
脱水	1 (0.9%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
糖尿病	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
高アミラーゼ血症	1 (0.9%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
低血糖	0	2 (0.8%)	5 (1.4%)
鉄欠乏	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
電解質失調	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
食物嫌悪	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
高コレステロール血症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
高ナトリウム血症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
高尿酸血症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
低クロール血症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
過小食	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
低尿酸血症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
栄養障害	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	49 (43.0%)	106 (41.1%)	145 (40.1%)
筋肉痛	14 (12.3%)	28 (10.9%)	39 (10.8%)
背部痛	12 (10.5%)	26 (10.1%)	37 (10.2%)
関節痛	9 (7.9%)	19 (7.4%)	27 (7.5%)
四肢痛	5 (4.4%)	17 (6.6%)	24 (6.6%)
筋骨格痛	9 (7.9%)	13 (5.0%)	15 (4.1%)
筋骨格系胸痛	6 (5.3%)	9 (3.5%)	12 (3.3%)
筋力低下	4 (3.5%)	7 (2.7%)	12 (3.3%)
頚部痛	2 (1.8%)	7 (2.7%)	8 (2.2%)
側腹部痛	0	5 (1.9%)	7 (1.9%)
筋痙縮	3 (2.6%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
骨痛	1 (0.9%)	2 (0.8%)	7 (1.9%)
鼠径部痛	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
顎痛	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
病的骨折	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
脊椎痛	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
尾骨痛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
筋拘縮	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
筋肉疲労	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
筋骨格不快感	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
骨粗鬆症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
軟部組織腫瘤	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
骨腫脹	0	0	1 (0.3%)
筋骨格硬直	0	0	1 (0.3%)
脊椎炎	0	0	1 (0.3%)
神経系障害	32 (28.1%)	85 (32.9%)	119 (32.9%)
浮動性めまい	9 (7.9%)	28 (10.9%)	41 (11.3%)
頭痛	8 (7.0%)	28 (10.9%)	41 (11.3%)
錯感覚	8 (7.0%)	13 (5.0%)	16 (4.4%)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.8%)	9 (3.5%)	10 (2.8%)
感覚鈍麻	1 (0.9%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)
傾眠	2 (1.8%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
失神	2 (1.8%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)
味覚不全	1 (0.9%)	3 (1.2%)	3 (0.8%)
片頭痛	2 (1.8%)	3 (1.2%)	3 (0.8%)
下肢静止不能症候群	2 (1.8%)	3 (1.2%)	3 (0.8%)
振戦	0	3 (1.2%)	3 (0.8%)
失語症	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
顔面麻痺	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
記憶障害	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
末梢性ニューロパチー	0	2 (0.8%)	4 (1.1%)
坐骨神経痛	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
健忘	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
運動失調	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脳浮腫	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
中枢神経系出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脳アミロイド血管障害	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頚髄神経根障害	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頚腕症候群	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
労作性めまい	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脳症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頭部不快感	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
企図振戦	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
前兆を伴う片頭痛	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
不随意性筋収縮	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
神経痛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
失神寸前の状態	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脊髄圧迫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
アカシジア	0	0	1 (0.3%)
認知障害	0	0	1 (0.3%)
協調運動異常	0	0	1 (0.3%)
意識レベルの低下	0	0	1 (0.3%)
体位性めまい	0	0	1 (0.3%)
構語障害	0	0	2 (0.6%)
痙攣発作	0	0	3 (0.8%)
緊張性頭痛	0	0	1 (0.3%)
声帯麻痺	0	0	1 (0.3%)
臨床検査	38 (33.3%)	82 (31.8%)	113 (31.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (14.9%)	30 (11.6%)	44 (12.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (8.8%)	28 (10.9%)	38 (10.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (8.8%)	21 (8.1%)	31 (8.6%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (5.3%)	17 (6.6%)	23 (6.4%)
体重減少	7 (6.1%)	16 (6.2%)	20 (5.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (4.4%)	8 (3.1%)	8 (2.2%)
血中アルブミン減少	4 (3.5%)	5 (1.9%)	5 (1.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.9%)	4 (1.6%)	4 (1.1%)
体重増加	0	4 (1.6%)	6 (1.7%)
血中クレアチニン増加	1 (0.9%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
呼吸音異常	1 (0.9%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
リパーゼ増加	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
単球数増加	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
総蛋白減少	1 (0.9%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
血中カルシウム増加	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
国際標準比増加	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
好中球数増加	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
トロポニン増加	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
尿量減少	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害	20 (17.5%)	44 (17.1%)	62 (17.1%)
貧血	10 (8.8%)	22 (8.5%)	30 (8.3%)
好中球減少症	7 (6.1%)	13 (5.0%)	19 (5.2%)
リンパ球減少症	3 (2.6%)	8 (3.1%)	13 (3.6%)
白血球減少症	2 (1.8%)	7 (2.7%)	12 (3.3%)
血小板減少症	2 (1.8%)	7 (2.7%)	8 (2.2%)
著明な白血球増多	2 (1.8%)	3 (1.2%)	3 (0.8%)
白血球増加症	1 (0.9%)	2 (0.8%)	4 (1.1%)
好中球増加症	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
好酸球増加症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
小赤血球症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
播種性血管内凝固	0	0	1 (0.3%)
リンパ節症	0	0	1 (0.3%)
血小板増加症	0	0	1 (0.3%)
精神障害	14 (12.3%)	43 (16.7%)	59 (16.3%)
不眠症	6 (5.3%)	22 (8.5%)	32 (8.8%)
不安	5 (4.4%)	13 (5.0%)	20 (5.5%)
うつ病	1 (0.9%)	5 (1.9%)	6 (1.7%)
精神状態変化	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
錯乱状態	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
譫妄	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
抑うつ症状	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
易刺激性	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
リビドー減退	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
精神障害	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.3%)
血管障害	17 (14.9%)	41 (15.9%)	56 (15.5%)
低血圧	5 (4.4%)	13 (5.0%)	18 (5.0%)
潮紅	5 (4.4%)	8 (3.1%)	8 (2.2%)
深部静脈血栓症	2 (1.8%)	7 (2.7%)	10 (2.8%)
塞栓症	2 (1.8%)	5 (1.9%)	7 (1.9%)
高血圧	1 (0.9%)	4 (1.6%)	8 (2.2%)
ほてり	0	3 (1.2%)	3 (0.8%)
出血	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
低潅流	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頚静脈血栓症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
起立性低血圧	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
血栓症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
静脈瘤	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.3%)
眼障害	15 (13.2%)	32 (12.4%)	40 (11.0%)
ドライアイ	4 (3.5%)	9 (3.5%)	12 (3.3%)
霧視	1 (0.9%)	6 (2.3%)	6 (1.7%)
眼そう痒症	2 (1.8%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
結膜充血	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
睫毛の成長	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
角膜炎	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
眼充血	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
視力低下	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
視力障害	1 (0.9%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
眼瞼炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
角膜刺激	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
複視	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼の障害	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼球浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼痛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼瞼浮腫	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼瞼下垂	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
非感染性結膜炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼窩周囲浮腫	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼窩周囲腫脹	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
瞼裂斑	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
長睫毛症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ぶどう膜炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
硝子体剥離	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼の炎症	0	0	1 (0.3%)
睫毛剛毛化	0	0	1 (0.3%)
眼瞼障害	0	0	1 (0.3%)
流涙増加	0	0	3 (0.8%)
黄斑変性	0	0	1 (0.3%)
点状角膜炎	0	0	1 (0.3%)
心臓障害	8 (7.0%)	23 (8.9%)	36 (9.9%)
洞性頻脈	2 (1.8%)	6 (2.3%)	10 (2.8%)

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
頻脈	2 (1.8%)	5 (1.9%)	7 (1.9%)
心房細動	1 (0.9%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
動悸	1 (0.9%)	2 (0.8%)	6 (1.7%)
心嚢液貯留	0	2 (0.8%)	4 (1.1%)
急性冠動脈症候群	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
狭心症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心房粗動	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
徐脈	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心肺機能窮迫	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
洞性徐脈	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心室性不整脈	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心室性頻脈	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心停止	0	0	1 (0.3%)
上室性頻脈	0	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	13 (11.4%)	22 (8.5%)	27 (7.5%)
血尿	3 (2.6%)	6 (2.3%)	6 (1.7%)
頻尿	4 (3.5%)	6 (2.3%)	7 (1.9%)
排尿困難	3 (2.6%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
腎結石症	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
尿失禁	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
膀胱刺激症状	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
水腎症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
骨盤部尿管閉塞	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
蛋白尿	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腎機能障害	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腎静脈血栓症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
尿管結石症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
尿閉	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
尿路痛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
急性腎障害	0	0	1 (0.3%)
尿意切迫	0	0	1 (0.3%)
尿異常	0	0	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	9 (7.9%)	14 (5.4%)	19 (5.2%)
良性前立腺肥大症	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
骨盤痛	1 (0.9%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
外陰腟そう痒症	2 (1.8%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
無排卵性出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
乳房腫脹	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
乳房潰瘍形成	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
機能不全性子宮出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
性器びらん	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血精液症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
会陰発疹	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
精巣痛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腟出血	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
外陰部障害	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
外陰腟乾燥	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
月経障害	0	0	1 (0.3%)
骨盤不快感	0	0	1 (0.3%)
外陰腟の炎症	0	0	1 (0.3%)
耳および迷路障害	5 (4.4%)	12 (4.7%)	13 (3.6%)
耳鳴	4 (3.5%)	5 (1.9%)	5 (1.4%)
聴力低下	3 (2.6%)	3 (1.2%)	3 (0.8%)
回転性めまい	0	3 (1.2%)	3 (0.8%)
中耳滲出液	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
耳石症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
耳漏	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.3%)
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）	4 (3.5%)	9 (3.5%)	13 (3.6%)
腫瘍疼痛	2 (1.8%)	3 (1.2%)	4 (1.1%)
基底細胞癌	1 (0.9%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
乳癌	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
癌疼痛	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
メラノサイト性母斑	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
中枢神経系転移	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
化膿性肉芽腫	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚の新生物	0	0	1 (0.3%)
肝胆道系障害	0	6 (2.3%)	10 (2.8%)
高ビリルビン血症	0	3 (1.2%)	3 (0.8%)
胆石症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胆汁うっ滞	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
脂肪肝	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肝機能異常	0	0	1 (0.3%)
肝臓痛	0	0	1 (0.3%)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (0.3%)
免疫系障害	3 (2.6%)	6 (2.3%)	8 (2.2%)
アミロイドーシス	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
造影剤アレルギー	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
造影剤反応	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
薬物過敏症	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
過敏症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
季節性アレルギー	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
内分泌障害	3 (2.6%)	3 (1.2%)	3 (0.8%)
副腎機能不全	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
甲状腺機能亢進症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
製品の問題	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
医療機器リーク	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)

RP2D (recommended phase 2 dose): 1050 mg if baseline weight <80 kg and 1400 mg if baseline weight >= 80 kg.
Prior Chemotherapy: subjects whose disease progressed on or after platinum-based chemotherapy.
Key: AE = adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 23.0.

[TSFAE02A.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS\RE_CSR_E20INS\PROD\TSFAE02A.SAS] 30JUL2020, 13:21

表 2.7.6.2-5 本薬と関連性がある有害事象（EDI1001 試験，単独投与集団）

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
Analysis set: All treated in monotherapy (JNJ-61186372)	114	258	362
Subjects with 1 or more related AEs	112 (98.2%)	247 (95.7%)	348 (96.1%)
System organ class Preferred term			
皮膚および皮下組織障害	99 (86.8%)	202 (78.3%)	277 (76.5%)
ざ瘡様皮膚炎	52 (45.6%)	97 (37.6%)	130 (35.9%)
発疹	38 (33.3%)	83 (32.2%)	117 (32.3%)
そう痒症	19 (16.7%)	42 (16.3%)	57 (15.7%)
皮膚乾燥	17 (14.9%)	30 (11.6%)	40 (11.0%)
斑状丘疹状皮疹	13 (11.4%)	23 (8.9%)	28 (7.7%)
皮膚亀裂	8 (7.0%)	12 (4.7%)	16 (4.4%)
ざ瘡	8 (7.0%)	8 (3.1%)	9 (2.5%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (1.8%)	7 (2.7%)	10 (2.8%)
爪の障害	1 (0.9%)	6 (2.3%)	7 (1.9%)
皮膚病変	5 (4.4%)	6 (2.3%)	7 (1.9%)
脱毛症	0	4 (1.6%)	6 (1.7%)
紅斑	3 (2.6%)	4 (1.6%)	6 (1.7%)
多毛症	3 (2.6%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
男性型多毛症	1 (0.9%)	3 (1.2%)	6 (1.7%)
皮膚疼痛	2 (1.8%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
丘疹性皮疹	2 (1.8%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
痂皮	2 (1.8%)	3 (1.2%)	4 (1.1%)
過角化	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
爪上皮亀裂	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
爪破損	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
爪甲剥離症	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
紅斑性皮疹	0	2 (0.8%)	3 (0.8%)
乾皮症	1 (0.9%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
湿疹	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
多形紅斑	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
多汗症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
間擦疹	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
爪線状隆起	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
寝汗	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
類天疱瘡	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
光線過敏性反応	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
斑状皮疹	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
そう痒性皮疹	0	1 (0.4%)	3 (0.8%)
小水疱性皮疹	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚びらん	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚剥脱	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
中毒性表皮壊死融解症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
蕁麻疹	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
水疱	0	0	1 (0.3%)
斑	0	0	2 (0.6%)
爪ジストロフィー	0	0	1 (0.3%)
皮膚灼熱感	0	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	75 (65.8%)	167 (64.7%)	234 (64.6%)
注入に伴う反応	75 (65.8%)	167 (64.7%)	233 (64.4%)
皮膚擦過傷	2 (1.8%)	3 (1.2%)	3 (0.8%)
皮膚裂傷	2 (1.8%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
皮膚損傷	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胃腸障害	55 (48.2%)	115 (44.6%)	153 (42.3%)
口内炎	21 (18.4%)	44 (17.1%)	58 (16.0%)
悪心	13 (11.4%)	35 (13.6%)	43 (11.9%)
下痢	10 (8.8%)	17 (6.6%)	25 (6.9%)
便秘	7 (6.1%)	12 (4.7%)	15 (4.1%)
嘔吐	4 (3.5%)	11 (4.3%)	15 (4.1%)
歯肉出血	1 (0.9%)	9 (3.5%)	9 (2.5%)
口内乾燥	4 (3.5%)	5 (1.9%)	5 (1.4%)
消化不良	1 (0.9%)	4 (1.6%)	5 (1.4%)
口腔内痛	3 (2.6%)	3 (1.2%)	7 (1.9%)
腹痛	1 (0.9%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
肛門出血	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
アフタ性潰瘍	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
胃食道逆流性疾患	0	2 (0.8%)	3 (0.8%)
口腔内潰瘍形成	2 (1.8%)	2 (0.8%)	6 (1.7%)
上腹部痛	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
口唇のひび割れ	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口唇炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	3 (0.8%)
嚥下障害	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
胃炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯肉痛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
舌炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
舌痛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
口唇痛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口唇潰瘍	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口腔障害	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯周病	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
腹部不快感	0	0	2 (0.6%)
腹部膨満	0	0	2 (0.6%)
痔瘻	0	0	1 (0.3%)
肛門の炎症	0	0	1 (0.3%)
鼓腸	0	0	2 (0.6%)
痔核	0	0	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	56 (49.1%)	114 (44.2%)	159 (43.9%)
爪囲炎	48 (42.1%)	99 (38.4%)	136 (37.6%)
毛包炎	0	5 (1.9%)	5 (1.4%)
蜂巣炎	2 (1.8%)	3 (1.2%)	3 (0.8%)
結膜炎	1 (0.9%)	3 (1.2%)	3 (0.8%)
歯肉炎	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
口腔カンジダ症	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
細菌性結膜炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
膿痂疹	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口腔ヘルペス	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肺炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
膿疱	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
膿疱性皮疹	0	1 (0.4%)	7 (1.9%)
皮膚感染	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
細菌重複感染	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
外陰部炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
カポジ水痘様発疹	0	0	1 (0.3%)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (33.3%)	75 (29.1%)	108 (29.8%)

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
疲労	14 (12.3%)	29 (11.2%)	46 (12.7%)
末梢性浮腫	11 (9.6%)	26 (10.1%)	34 (9.4%)
無力症	8 (7.0%)	10 (3.9%)	12 (3.3%)
倦怠感	2 (1.8%)	5 (1.9%)	6 (1.7%)
末梢腫脹	4 (3.5%)	4 (1.6%)	7 (1.9%)
発熱	3 (2.6%)	3 (1.2%)	3 (0.8%)
悪寒	0	2 (0.8%)	3 (0.8%)
顔面痛	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
炎症	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
粘膜の炎症	1 (0.9%)	2 (0.8%)	4 (1.1%)
非心臓性胸痛	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
顔面腫脹	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
胸部不快感	1 (0.9%)	1 (0.4%)	2 (0.6%)
早期満腹	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
顔面浮腫	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
歩行障害	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
全身性浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
限局性浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
疼痛	0	1 (0.4%)	3 (0.8%)
代謝および栄養障害	26 (22.8%)	62 (24.0%)	91 (25.1%)
低アルブミン血症	17 (14.9%)	36 (14.0%)	51 (14.1%)
食欲減退	5 (4.4%)	17 (6.6%)	26 (7.2%)
低カルシウム血症	2 (1.8%)	10 (3.9%)	16 (4.4%)
低マグネシウム血症	6 (5.3%)	10 (3.9%)	16 (4.4%)
低リン酸血症	3 (2.6%)	8 (3.1%)	11 (3.0%)
低蛋白血症	4 (3.5%)	5 (1.9%)	7 (1.9%)
低カリウム血症	1 (0.9%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
低ナトリウム血症	1 (0.9%)	3 (1.2%)	6 (1.7%)
高アミラーゼ血症	1 (0.9%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
高血糖	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
電解質失調	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
食物嫌悪	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脱水	0	0	1 (0.3%)
臨床検査	24 (21.1%)	47 (18.2%)	68 (18.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (12.3%)	25 (9.7%)	36 (9.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (8.8%)	19 (7.4%)	28 (7.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (4.4%)	12 (4.7%)	16 (4.4%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.6%)	8 (3.1%)	12 (3.3%)
血中アルブミン減少	4 (3.5%)	5 (1.9%)	5 (1.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.8%)	3 (1.2%)	3 (0.8%)
リパーゼ増加	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
総蛋白減少	1 (0.9%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
体重減少	1 (0.9%)	2 (0.8%)	4 (1.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
呼吸音異常	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
単球数増加	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
体重増加	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	20 (17.5%)	39 (15.1%)	47 (13.0%)
筋肉痛	13 (11.4%)	24 (9.3%)	31 (8.6%)
四肢痛	3 (2.6%)	7 (2.7%)	7 (1.9%)

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
関節痛	2 (1.8%)	6 (2.3%)	7 (1.9%)
背部痛	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
筋痙縮	1 (0.9%)	2 (0.8%)	3 (0.8%)
筋力低下	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
筋肉疲労	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
筋骨格硬直	0	0	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (14.9%)	37 (14.3%)	52 (14.4%)
呼吸困難	6 (5.3%)	9 (3.5%)	12 (3.3%)
咳嗽	2 (1.8%)	6 (2.3%)	6 (1.7%)
鼻出血	2 (1.8%)	6 (2.3%)	9 (2.5%)
肺臓炎	4 (3.5%)	5 (1.9%)	7 (1.9%)
鼻乾燥	2 (1.8%)	4 (1.6%)	4 (1.1%)
低酸素症	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
鼻部不快感	2 (1.8%)	2 (0.8%)	4 (1.1%)
口腔咽頭痛	0	2 (0.8%)	3 (0.8%)
肺塞栓症	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
失声症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
間質性肺疾患	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
鼻の炎症	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
鼻浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
鼻潰瘍	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
咽頭の炎症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
鼻漏	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
くしゃみ	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
気管支痙攣	0	0	1 (0.3%)
発声障害	0	0	1 (0.3%)
しゃっくり	0	0	1 (0.3%)
鼻閉	0	0	1 (0.3%)
咽頭腫脹	0	0	1 (0.3%)
胸水	0	0	1 (0.3%)
上気道うっ血	0	0	1 (0.3%)
神経系障害	12 (10.5%)	31 (12.0%)	41 (11.3%)
頭痛	4 (3.5%)	11 (4.3%)	15 (4.1%)
浮動性めまい	3 (2.6%)	7 (2.7%)	9 (2.5%)
錯感覚	4 (3.5%)	6 (2.3%)	7 (1.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	4 (1.6%)	5 (1.4%)
味覚不全	1 (0.9%)	3 (1.2%)	3 (0.8%)
感覚鈍麻	0	2 (0.8%)	3 (0.8%)
片頭痛	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
アカシジア	0	0	1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害	11 (9.6%)	23 (8.9%)	34 (9.4%)
貧血	3 (2.6%)	8 (3.1%)	12 (3.3%)
好中球減少症	4 (3.5%)	8 (3.1%)	12 (3.3%)
白血球減少症	2 (1.8%)	5 (1.9%)	7 (1.9%)
血小板減少症	1 (0.9%)	3 (1.2%)	4 (1.1%)
好酸球増加症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
リンパ球減少症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	5 (1.4%)
白血球増加症	0	0	1 (0.3%)
血小板増加症	0	0	1 (0.3%)
眼障害	7 (6.1%)	16 (6.2%)	20 (5.5%)
ドライアイ	2 (1.8%)	6 (2.3%)	7 (1.9%)
眼そう痒症	2 (1.8%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
睫毛の成長	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
霧視	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
結膜充血	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼の障害	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼球浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼瞼浮腫	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
角膜炎	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
非感染性結膜炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼充血	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼窩周囲浮腫	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
長睫毛症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
視力低下	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
睫毛剛毛化	0	0	1 (0.3%)
流涙増加	0	0	2 (0.6%)
点状角膜炎	0	0	1 (0.3%)
血管障害	3 (2.6%)	11 (4.3%)	13 (3.6%)
低血圧	1 (0.9%)	3 (1.2%)	4 (1.1%)
深部静脈血栓症	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
塞栓症	0	2 (0.8%)	2 (0.6%)
潮紅	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
出血	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
高血圧	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
心臓障害	1 (0.9%)	4 (1.6%)	8 (2.2%)
洞性頻脈	1 (0.9%)	3 (1.2%)	4 (1.1%)
心房細動	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心房粗動	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頻脈	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
動悸	0	0	1 (0.3%)
心嚢液貯留	0	0	2 (0.6%)
腎および尿路障害	1 (0.9%)	3 (1.2%)	5 (1.4%)
膀胱刺激症状	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血尿	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頻尿	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
急性腎障害	0	0	1 (0.3%)
尿意切迫	0	0	1 (0.3%)
尿異常	0	0	1 (0.3%)
耳および迷路障害	1 (0.9%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
聴力低下	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
回転性めまい	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
内分泌障害	2 (1.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
副腎機能不全	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
甲状腺機能亢進症	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	2 (1.8%)	2 (0.8%)	4 (1.1%)
乳房潰瘍形成	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
会陰発疹	1 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
月経障害	0	0	1 (0.3%)
腟出血	0	0	1 (0.3%)
外陰腟の炎症	0	0	1 (0.3%)
肝胆道系障害	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
高ビリルビン血症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (0.3%)

	RP2D		
	Exon 20 Ins Prior Chemotherapy	Total	Total
免疫系障害	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
過敏症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
精神障害	0	1 (0.4%)	4 (1.1%)
リビドー減退	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
不安	0	0	2 (0.6%)
不眠症	0	0	1 (0.3%)
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.3%)

RP2D (recommended phase 2 dose): 1050 mg if baseline weight <80 kg and 1400 mg if baseline weight >= 80 kg.
Prior Chemotherapy: subjects whose disease progressed on or after platinum-based chemotherapy.
Key: AE = adverse event
Note: An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possible, probable, or very likely related to study agent. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 23.0.

[TSFAE06A.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS\RE_CSR_E20INS\PROD\TSFAE06A.SAS] 30JUL2020, 10:18

2.7.6.3 国際共同第 1 相試験（61186372EDI1001 試験，評価資料：5.3.5.2.2）

2.7.6.3.1 概要［データカットオフ日：2021 年 3 月 30 日（安全性及び有効性），2021 年 2 月 26 日（薬物動態，免疫原性及び薬力学）］

2.7.6.3.1.1 計画

(1) 治験の標題

進行性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象としてヒト二重特異性抗 EGFR 及び cMet 抗体の JNJ-61186372 を投与する第 1 相，First-in-Human，非盲検，用量漸増試験

本試験では，JNJ-61186372（アミバンタマブ，以下，本薬）と第 3 世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）である lazertinib との併用療法又はカルボプラチン及びペメトレキセドとの併用療法についても検討している。本概要では，併用投与コホートの記載は省略した。

(2) 治験実施医療機関

単独投与コホートは下記の国で実施した。

オーストラリア（3 施設），カナダ（1 施設），中国（1 施設），フランス（5 施設），日本（8 施設），韓国（8 施設），スペイン（7 施設），台湾（4 施設），米国（13 施設），英国（3 施設）の計 10 カ国，53 施設

このうち，Part 1 は，韓国（2 施設），日本（4 施設），米国（7 施設）で実施した。

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2016 年 5 月 27 日（最初の被験者の同意取得日）～2021 年 3 月 30 日（データカットオフ日）

(5) 開発の相

第 1 相

(6) 目的

Part 1 の主要目的

- NSCLC 患者に本薬を単独投与したときの用量制限毒性（DLT）を評価し，第 2 相試験推奨用量（RP2D）を決定する。決定できる場合，最大耐量（MTD）を決定する。

Part 2 の主要目的

- EGFR 遺伝子及び／又は間葉上皮転換因子遺伝子（MET 遺伝子）変異が確認され，標準治療終了後に進行が認められた NSCLC 患者に本薬 RP2D を単独投与したときの安全性，忍容性及び抗腫瘍効果（奏効率，臨床的有用率及び奏効期間）を評価する。

副次目的

- NSCLC 患者に本薬 RP2D を単独投与したときの臨床的ベネフィット（無増悪生存期間，治療成功期間及び全生存期間）を評価する。
- NSCLC 患者に本薬を単独で反復投与したときの本薬の血清中薬物動態（PK）パラメータ及び抗アミバンタマブ抗体を評価する。

(7) 試験方法

本試験は，18 歳以上（日本では 20 歳以上）の進行性又は転移性 NSCLC 患者を対象とした，first-in-human，非盲検，国際共同，第 1 相試験であり，現在実施中である。本試験は，Part 1（用量漸増パート）及び Part 2（用量拡大パート）から構成されている。本薬単独投与としては世界 10 カ国で実施されている。

Part 1 は，安全性，PK，薬力学及び抗腫瘍効果データに基づき，進行性 NSCLC 患者における本薬単独投与の RP2D を決定するようデザインされた。Part 1 では分子学的適格性基準を設定しなかった。Part 1 では，3+3 デザインに従い，被験者 3～6 例に対し逐次的に本薬（140，350，700，1050，1400 及び 1750 mg）を投与した。DLT 評価期間（Cycle 1）に 3 例中 2 例以上（又は 6 例中 2 例以上）の被験者に DLT が認められた用量の 1 段階低い用量を MTD とした。用量漸増は MTD 又は最大投与量（MTD が決定されない場合）に達した時点で中止することとした。Part 1 の本薬単独投与として，最初に韓国で 140 mg から開始し，米国では 1050 mg から開始した。日本では 700 mg から開始した。

Part 2 は，RP2D での本薬単独投与の安全性及び PK の特性をさらに明らかにし，分子学的に定義された腫瘍を有する部分集団での臨床活性を探索するためにデザインされた。Part 2 では，EGFR 又は MET 遺伝子変異を有し，治療歴がある測定可能病変を有する進行性 NSCLC 患者を，「（9）診断及び主な組入れ基準」に示すコホートに登録，又は現在登録中である。Part 2 では，スクリーニング期間中に提出された腫瘍組織又は血液試料の次世代シーケンス解析又は過去の治験実施医療機関での検査結果に基づき，被験者を各コホートに割り付けた。Part 2 の全被験者は投与前の腫瘍生検を必須とし，投与後は臨床的に実施可能である場合に任意で採取した。

Part 1 及び 2 のいずれも，スクリーニング期［任意のスクリーニング前期間及び被験者の適格性を判定する必須のスクリーニング期間（本薬初回投与前 28 日間）］，本薬投与期［本薬初回投与日（Cycle 1 Day 1）から最終投与後 30 日又は新規抗癌剤治療開始のいずれか早い時点まで］，及び後観察期（本薬投与期の終了から，試験終了，死亡，追跡不能又は同意撤回のなかで最も早い時点まで生存状況及び新規抗癌剤治療を追跡調査）から構成された。放射線画像に基づく疾患進行又は同意撤回以外の理由で投与を中止した被験者は，放射線画像に基づく疾患進行が確認される又は新規抗癌剤治療開始のいずれか早い時点まで，予定された疾患評価を継続することとした。

本試験中に得られた安全性データは，安全性評価チーム（SET）が定期的に評価した。また，SET は，Part 1 及び 2 で集積された PK，薬力学，安全性及び有効性データに基づいて，Part 1 での用量漸増，投与スケジュール及び用法用量の変更，Part 2 で検討するための RP2D，並びに Part 2 のコホートの登録継続又は終了等を提言することとした。

日本ではベイズ流ロジスティック回帰モデルを利用して，SET が日本人被験者の安全性を確認後に用量を漸増した。各用量コホートの日本人被験者は 3 例以上とした。日本人被験者 3 例以上に RP2D を投与したときの安全性を SET が確認後に，日本人被験者の Part 2 への登録を開始した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時［治験実施計画書改訂 9/JPN-7（2020 年 5 月 22 日発行）］

・ Part 1：3 例以上／コホート

・ Part 2：最大約 460 例（Cohort A：約 40 例，Cohort B：約 20 例，Cohort C，D，MET-1 及び MET-2：最大 100 例／コホート）
必要に応じて，Cohort C，D，MET-1 及び MET-2：最大約 150 例／コホート

解析時（データカットオフ時）

Part 1 及び 2 全体で 489 例（Part 1：80 例，Part 2：409 例）が本薬を単独投与された。

単独投与集団：Part 1 又は 2 にて本薬を単独投与された被験者集団 489 例

RP2D 集団：Part 1 又は 2 にて本薬 RP2D を単独投与された被験者集団 380 例

Cohort D/RP2D/chemo+集団：Cohort D のうち，プラチナ製剤を含む化学療法の前治療歴を有し，かつ本薬 RP2D を単独投与された被験者集団 144 例

有効性評価集団：Cohort D/RP2D/chemo+集団のうち国際共同コホートに含まれる 115 例。国際共同コホートとは別に個別のデータセットとして解析する中国での登録被験者 29 例は有効性評価集団に含めなかった。

なお，最終被験者の治験薬初回投与のおおむね 24 週後，又は試験終了のいずれか早い時点で，上記解析対象集団にて解析する。

PK 解析対象集団：本薬を 1 回以上単独投与され，評価可能な血清中アミバンタマブ濃度が得られた被験者集団 326 例

免疫原性解析対象集団：本薬を 1 回以上単独投与され，本薬投与後に免疫原性解析用検体が得られた被験者集団 372 例

(9) 診断及び主な組入れ基準

いずれのコホートも，18 歳以上（日本人では 20 歳以上）の組織学的又は細胞学的に確認された転移性又は切除不能 NSCLC 患者で，評価可能病変（Part 1）又は固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST）v1.1 に基づく測定可能病変（Part 2）を有し，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のない，Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）スコアが 0 又は 1 の患者を対象とした。Part 1 への登録には分子学的適格性基準を設定しなかったが，Part 2 では以下の特定の分子的学適格性基準を満たす被験者を登録した。コホートごとの主な選択基準［治験実施計画書改訂 9/JPN-7（2020 年 5 月 22 日発行）］を以下に示す。

Part 1：上記基準を満たす患者

Part 2 Cohort A：EGFR 阻害剤による治療歴があり，EGFR 依存性の腫瘍増殖が認められる患者［前治療がプラチナ製剤を含む化学療法のみの EGFR 阻害剤に対する de novo 耐性変異（Exon 20 挿入変異など）を有する被験者は除く］

Part 2 Cohort B：EGFR 阻害剤による治療歴があり，EGFR 非依存性の腫瘍増殖が認められる患者［前治療がプラチナ製剤を含む化学療法のみの EGFR 阻害剤に対する de novo 耐性変異（Exon 20 挿入変異など）を有する被験者は除く］

Part 2 Cohort C：第 3 世代 EGFR-TKI（オシメルチニブなど）治療抵抗性 EGFR 変異（C797S など）を有する患者

Part 2 Cohort D：EGFR Exon 20 挿入変異を有し，EGFR Exon 20 挿入変異に活性を有する EGFR-TKI（poziotinib など）による治療歴のない患者，かつ，プラチナ製剤を含む化学療法後に疾患進行した又は当該化学療法不耐の患者

Part 2 Cohort MET-1：1 次 EGFR 変異を有し，EGFR-TKI による治療後に疾患進行し，その後に MET 増幅又は変異が判明した患者，かつ，プラチナ製剤を含む化学療法後に疾患進行した又は当該化学療法不耐の患者

Part 2 Cohort MET-2：1 次 MET Exon 14 スキッピング変異を有する患者

(10) 本薬投与

本薬は，28 日間を 1 サイクルとして，Cycle 1 は週 1 回（Cycle 1 Day 1，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（Day 1 及び 15），点滴静注した。Infusion related reaction（IRR）や随伴症状のリスクを最小限にするため，初回投与が 700 mg 以上の場合は Cycle 1 Day 1 及び 2 で分割投与した。Cycle 1 Day 1 及び 2 ではコルチコステロイドによる前処置を必須とし，用量調節及び安全性管理のためのガイドラインを規定した。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。

各コホートの用量を以下に示す。

- Part 1：本薬 140，350，700，1050，1400 及び 1750 mg
  PK の個体間変動を説明する主な共変量が体重であると特定され，RP2D が決定した。
- Part 2 Cohort A～D，MET-1 及び MET-2：RP2D［1050 mg / 1400 mg（体重別用量：<80 kg / ≥80 kg）］

(11) 評価項目

安全性は，有害事象，臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査），心電図，バイタルサイン及び身体所見で評価した。

DLT は，Part 1 の本薬の初回投与開始から Day 28（4 回目投与から 6 日後）までを評価期間とした。

- 未回復の毒性による 28 日間を超える投与の延期
- Grade 3 以上の非血液毒性[1]
- 肝酵素の上昇[2]：
  - アラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限（ULN）の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 2 倍以上（直接ビリルビンが 35%超）
  - アラニンアミノトランスフェラーゼが ULN の 3 倍以上かつ国際標準化比が 1.5 倍を超える
- 血液毒性[1]：

[1] 対症療法に反応を示すGrade 3の悪心，嘔吐及び下痢，ベースラインにGrade 1又は2の疲労を認めた被験者におけるGrade 3の疲労，並びに治験責任医師等が臨床的に重要でないと考える一過性のGrade 3の臨床検査値異常は除いた。ただし，標準的な治療により5日以内にGrade 3未満に回復した発疹，及びIRRに起因し持続時間が24時間未満の重症度がGrade 3を超える症状はDLTとはみなさないこととした。

[2] いずれもアルカリホスファターゼの上昇が認められない場合。被験者がジルベール病で主に非抱合型の場合，ビリルビン上昇は例外とした。

・ 7 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症
・ 発熱性好中球減少症
・ Grade 4 の血小板減少症，Grade 3 の出血を伴う血小板減少症，又は血小板輸血を要する
・ 2 回以上の減量[2]

有効性は下記項目を解析した。抗腫瘍効果は，RECIST v1.1 に基づいて，治験担当医師が 6（±1）週ごとに判定した（医師判定）。また，Blinded Independent Central Review（BICR）でも評価した。

・ 奏効率（ORR）：complete response（CR）又は partial response（PR）が確定した被験者（奏効例）の割合
・ 臨床的有用率：CR 若しくは PR が確定又は 11 週間以上の stable disease が認められた被験者の割合
・ 奏効期間（DOR）：CR 又は PR が確定した被験者を対象に，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
・ 無増悪生存期間：本薬初回投与日から，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
・ 治療成功期間：本薬初回投与日から投与中止日（中止理由不問）までの期間
・ 全生存期間：本薬初回投与日から死亡日（死因不問）までの期間

本薬の PK，免疫原性，薬力学（可溶性の EGFR 及び MET）及びバイオマーカー（循環血液中の腫瘍 DNA）評価のため，血液を採取した。

新型コロナウイルス感染症の流行により，得られなかったデータが存在したが，本試験の全体的なデータに大きな影響は認められなかった。

(12) 統計手法

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。主な有効性評価項目は，RECIST v1.1 に基づく ORR とし，95%信頼区間（CI）も算出した。

有害事象は医薬品規制用語集 version 23.0 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，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 を用いて評価した。

2.7.6.3.1.2　結果の要約

データカットオフ日（2021 年 3 月 30 日）時点の本薬単独投与の結果を以下に示す。

(1) 被験者の背景及び内訳

単独投与集団 489 例中 236 例（48.3%）が試験を継続し，141 例（28.8%）が本薬投与を継続していた。観察期間の中央値（範囲）は 8.312（0.07～45.24）カ月であり，投与サイクル数の中央値（範囲）は 5.0（1～43）サイクルであった。年齢の中央値（範囲）は 63.0（32～87）歳，女性

[1] DLT評価期間中における一次予防としての成長因子及び顆粒球コロニー刺激因子等の造血因子製剤の使用は日本でのみ不可とした。血小板輸血を要する場合の基準は日本のみ適用した。

[2] 当該基準は日本のみに適用し，SETはDLTに該当するか評価した。

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 の被験者は 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薬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。

有効性評価集団 115 例の観察期間の中央値（範囲）は 11.696（0.23～30.52）カ月であり，投与サイクル数の中央値（範囲）は 8.0（1～25）サイクルであった。年齢の中央値（範囲）は 62.0（36～84）歳，女性が 70 例（60.9%），アジア人が 61 例（53.0%）であった。初回診断時に Stage IV の被験者は 90 例（78.3%），脳転移は 28 例（24.3%）に認められた。転移性の初回診断から本薬投与までの期間の中央値（範囲）は 16.559（0.69～116.40）カ月，前治療レジメン数の中央値（範囲）は 2.0（1～10）レジメンであった。

(2) 安全性

データカットオフ時点までの本試験結果から，本薬を単独投与したときの安全性プロファイルは許容可能であり，多くは EGFR 及び MET を阻害することによるものと同様であった。単独投与集団 489 例，RP2D 集団 380 例及び Cohort D/RP2D/chemo+集団 144 例の有害事象の概要を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 有害事象の概要（単独投与集団）

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	All Treated
Analysis set: All treated in monotherapy (JNJ-61186372)	144	380	489
Subjects with 1 or more:			
AEs	144 (100.0%)	378 (99.5%)	487 (99.6%)
Related AEs [a]	141 (97.9%)	365 (96.1%)	471 (96.3%)
AEs leading to death [b]	9 (6.3%)	20 (5.3%)	23 (4.7%)
Related AEs leading to death [a,b]	0	0	0
Serious AEs	37 (25.7%)	111 (29.2%)	141 (28.8%)
Related serious AEs [a]	11 (7.6%)	18 (4.7%)	27 (5.5%)
AEs leading to discontinuation of study agent	17 (11.8%)	26 (6.8%)	39 (8.0%)
Related AEs leading to discontinuation of study agent [a]	8 (5.6%)	12 (3.2%)	21 (4.3%)
AEs leading to dose reduction	21 (14.6%)	39 (10.3%)	59 (12.1%)
Related AEs leading to dose reduction [a]	21 (14.6%)	39 (10.3%)	59 (12.1%)
AEs leading to infusion modification [c]	87 (60.4%)	246 (64.7%)	304 (62.2%)
Related AEs leading to infusion modification [a, c]	86 (59.7%)	243 (63.9%)	301 (61.6%)
AEs leading to dose interruption [d]	46 (31.9%)	129 (33.9%)	155 (31.7%)
Related AEs leading to dose interruption [a, d]	26 (18.1%)	64 (16.8%)	82 (16.8%)
Grade >=3 AEs	58 (40.3%)	155 (40.8%)	199 (40.7%)
Related grade >=3 AEs [a]	29 (20.1%)	58 (15.3%)	78 (16.0%)
Maximum severity of any AE			
Grade 1	4 (2.8%)	21 (5.5%)	24 (4.9%)
Grade 2	82 (56.9%)	202 (53.2%)	264 (54.0%)
Grade 3	45 (31.3%)	126 (33.2%)	164 (33.5%)
Grade 4	4 (2.8%)	9 (2.4%)	12 (2.5%)
Grade 5	9 (6.3%)	20 (5.3%)	23 (4.7%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	All Treated
COVID-19 related AEs	3 (2.1%)	4 (1.1%)	5 (1.0%)
COVID-19 related serious AEs	0	0	0
COVID-19 related non-serious AEs	3 (2.1%)	4 (1.1%)	5 (1.0%)

RP2D (recommended phase 2 dose): 1050 mg if baseline weight <80 kg and 1400 mg if baseline weight >= 80 kg.
Prior Chemotherapy: subjects whose disease progressed on or after platinum-based chemotherapy.
Key: AE = adverse event
[a] An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.
[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
[c] AEs leading to infusion modification of study agent are based on infusion interrupted, infusion rate decreased, and infusion aborted due to adverse event on the infusion eCRF page.
[d] Excludes infusion related reactions.
[Adapted from TSFAE01.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS_JPN\RE_CSR_E20INS_JPN\PROD\TSFAE01.SAS] 30JUN2021, 14:07

Cohort D/RP2D/chemo+集団 144 例について

- 発現割合が 20%以上の有害事象は，注入に伴う反応（93 例，64.6%），爪囲炎（77 例，53.5%），発疹（64 例，44.4%），ざ瘡様皮膚炎・低アルブミン血症（各 56 例，38.9%），悪心（37 例，25.7%），末梢性浮腫・アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 33 例，22.9%），口内炎（31 例，21.5%），及び便秘（29 例，20.1%）であった。
- Grade 3 以上の有害事象は 58 例（40.3%）に認められた。5 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，肺塞栓症（6 例，4.2%），呼吸困難・低アルブミン血症・爪囲炎・下痢（各 5 例，3.5%）であった。
- 重篤な有害事象は 37 例（25.7%），本薬と関連性のある重篤な有害事象は 11 例（7.6%）に認められた。
- 死亡に至った有害事象は 9 例（6.3%）に認められたが，いずれも本薬との関連性はなかった。
- 注目すべき有害事象（カテゴリー別）は，「発疹」が 123 例（85.4%），IRR が 93 例（64.6%），「末梢性浮腫」が 36 例（25.0%）及び「間質性肺疾患」が 5 例（3.5%）に認められた。
- 本薬単独投与により血清アルブミン値の予測された低下が最初の 2 サイクルにわたって認められたが，それ以降の血清アルブミン値は安定した。臨床検査値異常での Grade 3 の低アルブミン血症は 12 例（8.5%）に認められた。
- Grade 3 以上の肝酵素上昇（アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又は総ビリルビン）が認められた被験者の割合は 2%未満であった。いずれも，薬物性肝障害を発現する可能性のある基準に合致しなかった。
- Fridericia 法による補正 QT 間隔が 500 msec を超える延長は 1 例（0.8%）に認められた。

単独投与集団 489 例及び RP2D 集団 380 例の安全性プロファイルは，Cohort D/RP2D/chemo+集団と同様であった。

単独投与集団 489 例中 5 例に新型コロナウイルス感染症と関連性のある有害事象が認められた（非重篤）。

(3) 有効性

有効性評価集団の ORR（95% CI）は，医師判定で 35.7（26.9, 45.1）%，BICR で 41.7（32.6, 51.3）%であった。有効性評価集団の ORR（医師判定）の 95%CI の下限は，2021 年 3 月 26 日付けの統計解析計画書で規定した閾値 12%を上回り，有効性が示されたと判断した。

DOR の中央値は，医師判定で 12.45 カ月（奏効例 41 例中 22 例が奏効継続），BICR で 9.43 カ月（奏効例 48 例中 22 例が奏効継続）であった。医師判定の奏効例 41 例では，DOR が 6 カ月以上の被験者は 27 例（65.9%，うち 18 例は継続中），6 カ月未満の被験者は 14 例（うち 4 例は継続中）であった。BICR に基づく奏効例 48 例では，DOR が 6 カ月以上の被験者は 26 例（54.2%，うち 14 例は継続中），6 カ月未満の被験者は 22 例（うち 8 例は継続中）であった。

有効性評価集団の主な結果を表 2.7.6.3-2 に要約する。

表 2.7.6.3-2 有効性の結果（有効性評価集団）

	Part 2 - Cohort D (RP2D)	
	Prior Chemotherapy	
	Investigator Assessment	BICR Assessment
Analysis set: All treated at RP2D in Part 2 Cohort D with prior chemotherapy in monotherapy (JNJ-61186372)	115	115
ORR (Confirmed CR + Confirmed PR), n (%)	41 (35.7%)	48 (41.7%)
(95% CI)	(26.9%, 45.1%)	(32.6%, 51.3%)
Median DOR, months (95% CI)	12.45 (6.83, NE)	9.43 (6.74, 14.98)
CBR[a], n (%)	87 (75.7%)	85 (73.9%)
(95% CI)	(66.8%, 83.2%)	(64.9%, 81.7%)
Median PFS, months (95% CI)	6.80 (5.55, 8.25)	6.74 (5.42, 8.31)
Median OS, months (95% CI)	19.88 (17.48, NE)	NA

RP2D (recommended phase 2 dose): 1050 mg if baseline weight <80 kg and 1400 mg if baseline weight >= 80 kg.
Prior Chemotherapy: subjects whose disease progressed on or after platinum-based chemotherapy.
Note: Percentages are calculated using the number of subjects with measurable disease at baseline as the denominator.
[a] Clinical benefit rate (CBR) is defined as the percentage of subjects achieving confirmed complete or partial response, or durable stable disease (duration of at least 11 weeks).
Note: Chinese patients enrolled beyond the initial global cohort enrollment are excluded.

[TEFRSP01-RP2D-D.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS_JPN\RE_CSR_E20INS_JPN\PROD\TEFRSP01-RP2D-D.SAS] 13JUN2021, 21:14
[TEFRSP02-RP2D-D.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS_JPN\RE_CSR_E20INS_JPN\PROD\TEFRSP02-RP2D-D.SAS] 30JUN2021, 14:13
[TEFDOR01-RP2D-D.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS_JPN\RE_CSR_E20INS_JPN\PROD\TEFDOR01-RP2D-D.SAS] 30JUN2021, 14:06
[TEFDOR02-RP2D-D.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS_JPN\RE_CSR_E20INS_JPN\PROD\TEFDOR02-RP2D-D.SAS] 30JUN2021, 14:06
[TEFPFS01-RP2D-D.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS_JPN\RE_CSR_E20INS_JPN\PROD\TEFPFS01-RP2D-D.SAS] 30JUN2021, 14:06
[TEFPFS02-RP2D-D.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS_JPN\RE_CSR_E20INS_JPN\PROD\TEFPFS02-RP2D-D.SAS] 30JUN2021, 14:14
[TEFOS01-RP2D-D.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS_JPN\RE_CSR_E20INS_JPN\PROD\TEFOS01-RP2D-D.SAS] 30JUN2021, 14:07

RP2D 集団の抗腫瘍効果（医師判定による ORR）は，EGFR Exon 20 挿入変異のサブタイプ・年齢・人種・性・喫煙歴・免疫療法歴・ベースラインの ECOG PS による部分集団においても同様の効果が得られた。

(4) 薬物動態，免疫原性及び薬力学

本薬の血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）は 350～1750 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。Cycle 1 Day 1 に対する Cycle 2 Day 1 の AUC 比に基づく平均累積率は約 3 であった。

本薬 1050 及び 1400 mg を点滴静注したときの曝露量［最高血清中濃度（C_{max}），トラフ濃度（C_{trough}），週 1 回投与時の投与間隔（168 時間）における血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}168h}$）及び 2 週間隔投与時の投与間隔（336 時間）における血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{τ}）］は，ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者と比べ 80 kg 以上の被験者が約 30～

40%低かった。体重 80 kg 未満の被験者に 1050 mg を投与したとき及び体重 80 kg 以上の被験者に 1400 mg を投与したときの曝露量は同程度であった。

本薬 700 mg 以上の用量で，投与期間を通して循環血中の遊離可溶性 EGFR 及び遊離可溶性 MET が枯渇することが示唆された。

免疫原性解析対象集団 372 例中 3 例（0.9%）に抗アミバンタマブ抗体陽性が認められた。

2.7.6.3.1.3 結論

本試験の中間解析の結果，プラチナ製剤を含む化学療法後の進行性又は転移性 NSCLC 患者に本薬 RP2D を投与したとき，臨床的に意味のあるベネフィットが得られた（観察期間：最長 30 カ月）。EGFR Exon 20 挿入変異のサブタイプ・年齢・人種・性・喫煙歴・免疫療法歴・ECOG PS 別の部分集団においても，同様のベネフィットが認められた。

本薬を当該被験者に投与したとき，EGFR 阻害薬及び MET 阻害薬と同様の有害事象（皮膚炎，爪囲炎，発疹，及び低アルブミン血症など）が認められたが，いずれもおおむね Grade 1 又は 2 であった。本薬と関連性のある重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。EGFR 及び MET 関連事象は，治療ガイドラインに従い適切に管理することにより，本薬投与を継続できると考えられた。

2.7.6.3.1.4 全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象

2021 年 3 月 30 日（データカットオフ）時点の単独投与集団にて認められた全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-4 に示す。

表 2.7.6.3-3 全ての有害事象（EDI1001 試験，単独投与集団）

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
Analysis set: All treated in monotherapy (JNJ-61186372)	144	380	489
Subjects with 1 or more AEs	144 (100.0%)	378 (99.5%)	487 (99.6%)
System organ class Preferred term			
皮膚および皮下組織障害	129 (89.6%)	304 (80.0%)	387 (79.1%)
発疹	64 (44.4%)	136 (35.8%)	174 (35.6%)
ざ瘡様皮膚炎	56 (38.9%)	133 (35.0%)	169 (34.6%)
そう痒症	23 (16.0%)	68 (17.9%)	89 (18.2%)
皮膚乾燥	18 (12.5%)	48 (12.6%)	58 (11.9%)
斑状丘疹状皮疹	12 (8.3%)	30 (7.9%)	36 (7.4%)
皮膚亀裂	13 (9.0%)	24 (6.3%)	30 (6.1%)
ざ瘡	9 (6.3%)	11 (2.9%)	12 (2.5%)
爪の障害	3 (2.1%)	10 (2.6%)	11 (2.2%)
脱毛症	3 (2.1%)	8 (2.1%)	10 (2.0%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (1.4%)	8 (2.1%)	12 (2.5%)
皮膚病変	6 (4.2%)	8 (2.1%)	9 (1.8%)
紅斑	6 (4.2%)	7 (1.8%)	11 (2.2%)
多毛症	6 (4.2%)	7 (1.8%)	8 (1.6%)
丘疹性皮疹	4 (2.8%)	7 (1.8%)	9 (1.8%)
紅斑性皮疹	1 (0.7%)	6 (1.6%)	8 (1.6%)
湿疹	3 (2.1%)	5 (1.3%)	6 (1.2%)
爪破損	0	5 (1.3%)	5 (1.0%)
爪甲剥離症	1 (0.7%)	4 (1.1%)	5 (1.0%)
皮膚疼痛	2 (1.4%)	4 (1.1%)	7 (1.4%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
男性型多毛症	0	3 (0.8%)	6 (1.2%)
多汗症	1 (0.7%)	3 (0.8%)	4 (0.8%)
そう痒性皮疹	0	3 (0.8%)	5 (1.0%)
痂皮	2 (1.4%)	3 (0.8%)	4 (0.8%)
皮膚潰瘍	0	3 (0.8%)	4 (0.8%)
乾皮症	2 (1.4%)	3 (0.8%)	4 (0.8%)
褥瘡性潰瘍	1 (0.7%)	2 (0.5%)	4 (0.8%)
接触皮膚炎	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
過角化	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
嵌入爪	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
爪上皮亀裂	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
爪線状隆起	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
寝汗	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
皮膚障害	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
皮膚色素過剰	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
皮膚腫脹	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
蕁麻疹	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
光線角化症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
多形紅斑	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚肉芽腫	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
内方発育毛	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
間擦疹	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
陰茎潰瘍形成	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口囲皮膚炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
光線過敏性反応	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
色素沈着障害	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
乾癬	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
斑状皮疹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
小水疱性皮疹	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚びらん	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
皮膚剥脱	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚色素減少	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚刺激	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
中毒性表皮壊死融解症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
水疱	0	0	1 (0.2%)
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.2%)
斑状出血	0	0	1 (0.2%)
斑	0	0	2 (0.4%)
爪ジストロフィー	0	0	1 (0.2%)
皮膚灼熱感	0	0	2 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	97 (67.4%)	269 (70.8%)	343 (70.1%)
注入に伴う反応	93 (64.6%)	256 (67.4%)	326 (66.7%)
皮膚擦過傷	3 (2.1%)	8 (2.1%)	9 (1.8%)
転倒	2 (1.4%)	6 (1.6%)	9 (1.8%)
皮膚裂傷	4 (2.8%)	5 (1.3%)	6 (1.2%)
挫傷	3 (2.1%)	4 (1.1%)	6 (1.2%)
四肢損傷	2 (1.4%)	4 (1.1%)	5 (1.0%)
処置による疼痛	0	3 (0.8%)	3 (0.6%)
放射線肺臓炎	1 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
胸椎骨折	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
足関節部骨折	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脳神経損傷	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
大腿骨頚部骨折	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
仙骨骨折	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
靭帯捻挫	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
口唇損傷	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
骨盤骨折	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
処置後炎症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
放射線線維症	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
放射線皮膚損傷	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肋骨骨折	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
陰嚢損傷	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚損傷	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
ストレス骨折	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
サンバーン	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
歯牙破折	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
足骨折	0	0	1 (0.2%)
放射線関連痛	0	0	1 (0.2%)
放射線性食道炎	0	0	1 (0.2%)
創合併症	0	0	1 (0.2%)
胃腸障害	105 (72.9%)	265 (69.7%)	334 (68.3%)
悪心	37 (25.7%)	88 (23.2%)	110 (22.5%)
便秘	29 (20.1%)	86 (22.6%)	111 (22.7%)
口内炎	31 (21.5%)	77 (20.3%)	96 (19.6%)
嘔吐	19 (13.2%)	46 (12.1%)	57 (11.7%)
下痢	19 (13.2%)	42 (11.1%)	54 (11.0%)
歯肉出血	11 (7.6%)	30 (7.9%)	32 (6.5%)
消化不良	6 (4.2%)	18 (4.7%)	22 (4.5%)
腹痛	8 (5.6%)	16 (4.2%)	23 (4.7%)
上腹部痛	3 (2.1%)	14 (3.7%)	20 (4.1%)
痔核	8 (5.6%)	14 (3.7%)	20 (4.1%)
口内乾燥	6 (4.2%)	13 (3.4%)	15 (3.1%)
胃食道逆流性疾患	5 (3.5%)	12 (3.2%)	14 (2.9%)
腹部膨満	3 (2.1%)	7 (1.8%)	10 (2.0%)
口腔内潰瘍形成	6 (4.2%)	7 (1.8%)	11 (2.2%)
裂肛	3 (2.1%)	5 (1.3%)	7 (1.4%)
嚥下障害	1 (0.7%)	5 (1.3%)	9 (1.8%)
歯周病	2 (1.4%)	5 (1.3%)	7 (1.4%)
齲歯	3 (2.1%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
血便排泄	1 (0.7%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
口腔内出血	2 (1.4%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
嚥下痛	3 (2.1%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
口腔内痛	3 (2.1%)	3 (0.8%)	9 (1.8%)
歯痛	0	3 (0.8%)	5 (1.0%)
腹部不快感	1 (0.7%)	2 (0.5%)	5 (1.0%)
下腹部痛	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
肛門出血	1 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
アフタ性潰瘍	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
腹水	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
口唇炎	1 (0.7%)	2 (0.5%)	4 (0.8%)
大腸炎	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
心窩部不快感	1 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
歯肉痛	1 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
舌痛	2 (1.4%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
口唇潰瘍	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
口腔障害	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
直腸出血	1 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
腹部腫瘤	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肛門湿疹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
痔瘻	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
口角口唇炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口唇のひび割れ	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
潰瘍性大腸炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
おくび	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
変色便	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼓腸	1 (0.7%)	1 (0.3%)	5 (1.0%)
胃拡張	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胃出血	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胃炎	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
消化器痛	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
歯肉腫脹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
舌炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
痔出血	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
イレウス	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腸潰瘍	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口唇出血	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口唇痛	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腸間膜動脈血栓症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
急性膵炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肛門周囲痛	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
吐き戻し	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
舌苔	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
歯の障害	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腹壁静脈瘤	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肛門の炎症	0	0	1 (0.2%)
肛門潰瘍	0	0	1 (0.2%)
慢性胃炎	0	0	1 (0.2%)
排便困難	0	0	1 (0.2%)
胃潰瘍	0	0	1 (0.2%)
口唇びらん	0	0	1 (0.2%)
顎下腺腫大	0	0	1 (0.2%)
舌障害	0	0	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	100 (69.4%)	232 (61.1%)	295 (60.3%)
爪囲炎	77 (53.5%)	164 (43.2%)	208 (42.5%)
肺炎	12 (8.3%)	31 (8.2%)	38 (7.8%)
上気道感染	5 (3.5%)	19 (5.0%)	29 (5.9%)
尿路感染	4 (2.8%)	11 (2.9%)	16 (3.3%)
毛包炎	2 (1.4%)	10 (2.6%)	11 (2.2%)
結膜炎	2 (1.4%)	8 (2.1%)	10 (2.0%)
口腔カンジダ症	5 (3.5%)	7 (1.8%)	7 (1.4%)
蜂巣炎	3 (2.1%)	6 (1.6%)	8 (1.6%)
歯肉炎	3 (2.1%)	6 (1.6%)	7 (1.4%)
膿疱性皮疹	1 (0.7%)	5 (1.3%)	12 (2.5%)
皮膚感染	4 (2.8%)	5 (1.3%)	6 (1.2%)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (2.1%)	4 (1.1%)	4 (0.8%)
上咽頭炎	0	4 (1.1%)	7 (1.4%)
口腔ヘルペス	3 (2.1%)	4 (1.1%)	8 (1.6%)
気道感染	2 (1.4%)	4 (1.1%)	6 (1.2%)
気管支炎	0	3 (0.8%)	3 (0.6%)
歯周炎	2 (1.4%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
敗血症	2 (1.4%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
カンジダ感染	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
膀胱炎	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
咽頭炎	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
副鼻腔炎	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
軟部組織感染	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
足部白癬	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
扁桃炎	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
外陰部炎	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
外陰腟真菌感染	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
アデノウイルス感染	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
異型肺炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
細菌感染	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
体部白癬	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性気管支炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
細菌性結膜炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
医療機器関連感染	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
眼瞼毛包炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
熱性感染症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
真菌感染	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚真菌感染	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
単純ヘルペス再燃	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
帯状疱疹	1 (0.7%)	1 (0.3%)	7 (1.4%)
麦粒腫	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
膿痂疹	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
インフルエンザ	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腎感染	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
喉頭炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
下気道感染	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
リンパ節感染	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
髄膜炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
爪床感染	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
耳下腺炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肺敗血症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
膿疱	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
細菌重複感染	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
白癬感染	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
真菌性舌感染	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腟感染	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.2%)
カポジ水痘様発疹	0	0	1 (0.2%)
鼓膜炎	0	0	1 (0.2%)
ブドウ球菌感染	0	0	2 (0.4%)
歯感染	0	0	1 (0.2%)
創傷感染	0	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	84 (58.3%)	209 (55.0%)	262 (53.6%)
低アルブミン血症	56 (38.9%)	115 (30.3%)	149 (30.5%)
食欲減退	23 (16.0%)	59 (15.5%)	76 (15.5%)
低カルシウム血症	14 (9.7%)	38 (10.0%)	53 (10.8%)
低カリウム血症	16 (11.1%)	36 (9.5%)	44 (9.0%)
低マグネシウム血症	16 (11.1%)	31 (8.2%)	43 (8.8%)
低ナトリウム血症	8 (5.6%)	29 (7.6%)	38 (7.8%)
低リン酸血症	10 (6.9%)	28 (7.4%)	35 (7.2%)
高血糖	6 (4.2%)	25 (6.6%)	30 (6.1%)
低蛋白血症	7 (4.9%)	12 (3.2%)	15 (3.1%)
高カリウム血症	1 (0.7%)	8 (2.1%)	12 (2.5%)
脱水	2 (1.4%)	7 (1.8%)	9 (1.8%)
高アミラーゼ血症	2 (1.4%)	7 (1.8%)	8 (1.6%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
低血糖	0	5 (1.3%)	8 (1.6%)
高尿酸血症	2 (1.4%)	4 (1.1%)	5 (1.0%)
低クロール血症	2 (1.4%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
糖尿病	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
高コレステロール血症	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
高トリグリセリド血症	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
過小食	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
低尿酸血症	2 (1.4%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
鉄欠乏	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
細胞死	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
電解質失調	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
食物嫌悪	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
痛風	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
高クロール血症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
高ナトリウム血症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
高リン酸塩血症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
栄養障害	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ビタミンD欠乏	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	80 (55.6%)	209 (55.0%)	260 (53.2%)
呼吸困難	25 (17.4%)	75 (19.7%)	94 (19.2%)
咳嗽	24 (16.7%)	62 (16.3%)	77 (15.7%)
胸水	9 (6.3%)	24 (6.3%)	29 (5.9%)
湿性咳嗽	12 (8.3%)	24 (6.3%)	31 (6.3%)
鼻出血	11 (7.6%)	23 (6.1%)	33 (6.7%)
肺塞栓症	9 (6.3%)	22 (5.8%)	24 (4.9%)
発声障害	4 (2.8%)	13 (3.4%)	20 (4.1%)
喀血	7 (4.9%)	13 (3.4%)	20 (4.1%)
低酸素症	2 (1.4%)	11 (2.9%)	12 (2.5%)
喘鳴	3 (2.1%)	11 (2.9%)	14 (2.9%)
口腔咽頭痛	1 (0.7%)	9 (2.4%)	13 (2.7%)
肺臓炎	5 (3.5%)	9 (2.4%)	12 (2.5%)
気胸	3 (2.1%)	9 (2.4%)	11 (2.2%)
労作性呼吸困難	1 (0.7%)	7 (1.8%)	7 (1.4%)
しゃっくり	3 (2.1%)	6 (1.6%)	8 (1.6%)
鼻漏	1 (0.7%)	6 (1.6%)	7 (1.4%)
鼻閉	1 (0.7%)	5 (1.3%)	6 (1.2%)
鼻乾燥	1 (0.7%)	5 (1.3%)	5 (1.0%)
呼吸不全	1 (0.7%)	5 (1.3%)	6 (1.2%)
上気道咳症候群	3 (2.1%)	5 (1.3%)	8 (1.6%)
慢性閉塞性肺疾患	0	3 (0.8%)	3 (0.6%)
胸膜痛	2 (1.4%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
誤嚥性肺炎	2 (1.4%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
肺水腫	1 (0.7%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
鼻部不快感	2 (1.4%)	2 (0.5%)	5 (1.0%)
鼻の炎症	0	2 (0.5%)	3 (0.6%)
気道うっ血	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
アレルギー性鼻炎	2 (1.4%)	2 (0.5%)	4 (0.8%)
副鼻腔うっ血	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
頻呼吸	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
咽喉刺激感	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
急性呼吸不全	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
失声症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
誤嚥	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
無気肺	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
気管支反応性亢進	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
気管支痙攣	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
慢性呼吸不全	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
血胸	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
低換気	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
間質性肺疾患	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
喉頭の炎症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼻浮腫	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼻潰瘍	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
咽頭の炎症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肺痛	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肺血栓症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ラ音	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
くしゃみ	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
変色痰	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
上気道の炎症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
声帯機能障害	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
声帯ポリープ	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口腔咽頭不快感	0	0	1 (0.2%)
咽頭腫脹	0	0	1 (0.2%)
肺梗塞	0	0	1 (0.2%)
呼吸性アシドーシス	0	0	1 (0.2%)
上気道うっ血	0	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	87 (60.4%)	207 (54.5%)	262 (53.6%)
末梢性浮腫	33 (22.9%)	80 (21.1%)	100 (20.4%)
疲労	26 (18.1%)	73 (19.2%)	100 (20.4%)
発熱	24 (16.7%)	41 (10.8%)	46 (9.4%)
無力症	19 (13.2%)	24 (6.3%)	28 (5.7%)
非心臓性胸痛	6 (4.2%)	13 (3.4%)	15 (3.1%)
倦怠感	8 (5.6%)	12 (3.2%)	13 (2.7%)
悪寒	3 (2.1%)	10 (2.6%)	11 (2.2%)
胸部不快感	2 (1.4%)	8 (2.1%)	14 (2.9%)
疼痛	0	7 (1.8%)	13 (2.7%)
末梢腫脹	4 (2.8%)	7 (1.8%)	11 (2.2%)
顔面浮腫	1 (0.7%)	6 (1.6%)	9 (1.8%)
全身性浮腫	2 (1.4%)	5 (1.3%)	5 (1.0%)
限局性浮腫	0	4 (1.1%)	4 (0.8%)
顔面腫脹	3 (2.1%)	4 (1.1%)	4 (0.8%)
胸痛	1 (0.7%)	3 (0.8%)	4 (0.8%)
インフルエンザ様疾患	0	3 (0.8%)	6 (1.2%)
早期満腹	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
顔面痛	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
歩行障害	0	2 (0.5%)	4 (0.8%)
炎症	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
注入部位血管外漏出	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
粘膜出血	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
浮腫	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
カテーテル留置部位損傷	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
溢出	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肉芽腫	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
低体温	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
治癒不良	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注入部位疼痛	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注入部位腫脹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
注射部位疼痛	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
医療機器不快感	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
医療機器による疼痛	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
粘膜の炎症	0	1 (0.3%)	3 (0.6%)
ポリープ	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
分泌物分泌	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
突然死	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
圧痛	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
離脱症候群	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
異常感	0	0	1 (0.2%)
小結節	0	0	1 (0.2%)
異物感	0	0	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	64 (44.4%)	166 (43.7%)	208 (42.5%)
背部痛	21 (14.6%)	51 (13.4%)	64 (13.1%)
筋肉痛	18 (12.5%)	41 (10.8%)	52 (10.6%)
関節痛	12 (8.3%)	29 (7.6%)	38 (7.8%)
四肢痛	12 (8.3%)	29 (7.6%)	37 (7.6%)
筋骨格痛	9 (6.3%)	21 (5.5%)	24 (4.9%)
筋骨格系胸痛	5 (3.5%)	20 (5.3%)	24 (4.9%)
頚部痛	4 (2.8%)	14 (3.7%)	15 (3.1%)
筋力低下	5 (3.5%)	9 (2.4%)	15 (3.1%)
骨痛	5 (3.5%)	7 (1.8%)	12 (2.5%)
側腹部痛	2 (1.4%)	7 (1.8%)	9 (1.8%)
筋痙縮	4 (2.8%)	6 (1.6%)	7 (1.4%)
関節炎	1 (0.7%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
鼡径部痛	0	3 (0.8%)	3 (0.6%)
顎痛	3 (2.1%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
脊椎痛	3 (2.1%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
病的骨折	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
骨病変	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尾骨痛	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
関節腫脹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋拘縮	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋肉疲労	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋骨格不快感	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋骨格硬直	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
変形性関節症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
骨粗鬆症	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
軟部組織腫瘤	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
骨腫脹	0	0	1 (0.2%)
下顎腫瘤	0	0	1 (0.2%)
脊椎炎	0	0	1 (0.2%)
臨床検査	60 (41.7%)	142 (37.4%)	176 (36.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33 (22.9%)	56 (14.7%)	73 (14.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25 (17.4%)	49 (12.9%)	62 (12.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	15 (10.4%)	44 (11.6%)	57 (11.7%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (7.6%)	31 (8.2%)	39 (8.0%)
体重減少	10 (6.9%)	26 (6.8%)	30 (6.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (4.2%)	10 (2.6%)	11 (2.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.1%)	9 (2.4%)	9 (1.8%)
血中アルブミン減少	6 (4.2%)	8 (2.1%)	8 (1.6%)
総蛋白減少	5 (3.5%)	8 (2.1%)	9 (1.8%)
体重増加	2 (1.4%)	8 (2.1%)	10 (2.0%)
血中クレアチニン増加	1 (0.7%)	4 (1.1%)	6 (1.2%)
リパーゼ増加	1 (0.7%)	4 (1.1%)	4 (0.8%)
血小板数増加	2 (1.4%)	3 (0.8%)	5 (1.0%)
尿中赤血球陽性	3 (2.1%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
呼吸音異常	1 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
心電図ＱＴ延長	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
胃内ｐＨ低下	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
単球数増加	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
好中球数増加	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
総胆汁酸増加	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血中カルシウム増加	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血中リン減少	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
フィブリンDダイマー増加	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
グロブリン減少	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
顆粒球数増加	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
国際標準比増加	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
プレアルブミン減少	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
呼吸数増加	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
トロポニン増加	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿量減少	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
白血球数増加	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿中白血球陽性	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
神経系障害	43 (29.9%)	128 (33.7%)	168 (34.4%)
浮動性めまい	16 (11.1%)	44 (11.6%)	59 (12.1%)
頭痛	10 (6.9%)	39 (10.3%)	56 (11.5%)
錯感覚	11 (7.6%)	16 (4.2%)	19 (3.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.4%)	13 (3.4%)	14 (2.9%)
味覚不全	3 (2.1%)	7 (1.8%)	7 (1.4%)
感覚鈍麻	2 (1.4%)	6 (1.6%)	8 (1.6%)
坐骨神経痛	2 (1.4%)	6 (1.6%)	6 (1.2%)
傾眠	2 (1.4%)	5 (1.3%)	7 (1.4%)
失神	2 (1.4%)	4 (1.1%)	7 (1.4%)
振戦	0	4 (1.1%)	4 (0.8%)
失語症	1 (0.7%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
片頭痛	1 (0.7%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
下肢静止不能症候群	2 (1.4%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
運動失調	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
注意力障害	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
顔面麻痺	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
過眠症	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
記憶障害	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
神経痛	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
末梢性ニューロパチー	0	2 (0.5%)	4 (0.8%)
失神寸前の状態	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
健忘	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
脳浮腫	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
頚動脈狭窄	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
中枢神経系出血	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脳アミロイド血管障害	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脳虚血	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脳血管発作	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
頚髄神経根障害	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
頚腕症候群	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
労作性めまい	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脳症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
頭部不快感	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
不全片麻痺	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
企図振戦	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
前兆を伴う片頭痛	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
不随意性筋収縮	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
神経炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
神経毒性	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
痙攣発作	1 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (0.8%)
脊髄圧迫	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
刺激無反応	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
声帯麻痺	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
アカシジア	0	0	1 (0.2%)
認知障害	0	0	1 (0.2%)
協調運動異常	0	0	1 (0.2%)
意識レベルの低下	0	0	1 (0.2%)
体位性めまい	0	0	1 (0.2%)
構語障害	0	0	2 (0.4%)
運動低下	0	0	1 (0.2%)
緊張性頭痛	0	0	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	32 (22.2%)	80 (21.1%)	101 (20.7%)
貧血	18 (12.5%)	44 (11.6%)	53 (10.8%)
好中球減少症	8 (5.6%)	18 (4.7%)	24 (4.9%)
白血球減少症	7 (4.9%)	16 (4.2%)	21 (4.3%)
血小板減少症	7 (4.9%)	14 (3.7%)	16 (3.3%)
リンパ球減少症	5 (3.5%)	13 (3.4%)	19 (3.9%)
著明な白血球増多	2 (1.4%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
白血球増加症	2 (1.4%)	3 (0.8%)	5 (1.0%)
リンパ球増加症	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
好中球増加症	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
好酸球増加症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
小赤血球症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
特発性血腫	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
播種性血管内凝固	0	0	1 (0.2%)
リンパ節症	0	0	1 (0.2%)
精神障害	26 (18.1%)	77 (20.3%)	97 (19.8%)
不眠症	16 (11.1%)	42 (11.1%)	56 (11.5%)
不安	6 (4.2%)	19 (5.0%)	26 (5.3%)
うつ病	2 (1.4%)	7 (1.8%)	8 (1.6%)
錯乱状態	0	6 (1.6%)	6 (1.2%)
睡眠障害	1 (0.7%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
激越	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
精神状態変化	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
譫妄	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
多幸気分	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
幻覚	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
易刺激性	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
リビドー減退	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
精神障害	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
気分変化	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
パニック発作	0	0	1 (0.2%)
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.2%)
血管障害	22 (15.3%)	71 (18.7%)	90 (18.4%)
低血圧	6 (4.2%)	29 (7.6%)	36 (7.4%)
高血圧	5 (3.5%)	13 (3.4%)	18 (3.7%)
深部静脈血栓症	3 (2.1%)	12 (3.2%)	15 (3.1%)
潮紅	4 (2.8%)	9 (2.4%)	10 (2.0%)
塞栓症	1 (0.7%)	6 (1.6%)	8 (1.6%)
ほてり	1 (0.7%)	4 (1.1%)	4 (0.8%)
リンパ浮腫	1 (0.7%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
頚静脈血栓症	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
末梢血管塞栓症	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
出血	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
低潅流	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
起立性低血圧	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.6%)
血栓症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
静脈瘤	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
眼障害	16 (11.1%)	47 (12.4%)	60 (12.3%)
ドライアイ	1 (0.7%)	13 (3.4%)	16 (3.3%)
霧視	1 (0.7%)	5 (1.3%)	6 (1.2%)
眼そう痒症	1 (0.7%)	4 (1.1%)	6 (1.2%)
複視	1 (0.7%)	3 (0.8%)	4 (0.8%)
眼瞼浮腫	3 (2.1%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
視力障害	1 (0.7%)	3 (0.8%)	4 (0.8%)
眼瞼炎	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
結膜充血	1 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
眼瞼下垂	1 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
睫毛の成長	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
角膜炎	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
眼充血	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
眼窩周囲浮腫	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
眼窩周囲腫脹	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
瞼裂斑	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
長睫毛症	1 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
視力低下	1 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
白内障	0	1 (0.3%)	3 (0.6%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
角膜刺激	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
上強膜炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼の障害	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼出血	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼球浮腫	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼痛	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
非感染性結膜炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
光視症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
網膜動脈閉塞	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ぶどう膜炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
硝子体剥離	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
結膜肉芽	0	0	1 (0.2%)
眼の炎症	0	0	1 (0.2%)
睫毛剛毛化	0	0	1 (0.2%)
眼瞼障害	0	0	1 (0.2%)
流涙増加	0	0	3 (0.6%)
黄斑変性	0	0	1 (0.2%)
点状角膜炎	0	0	1 (0.2%)
心臓障害	17 (11.8%)	43 (11.3%)	56 (11.5%)
洞性頻脈	2 (1.4%)	11 (2.9%)	15 (3.1%)
心房細動	3 (2.1%)	8 (2.1%)	10 (2.0%)
頻脈	3 (2.1%)	7 (1.8%)	9 (1.8%)
心嚢液貯留	1 (0.7%)	6 (1.6%)	8 (1.6%)
動悸	1 (0.7%)	3 (0.8%)	7 (1.4%)
徐脈	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
心室性頻脈	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
急性冠動脈症候群	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
狭心症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心房粗動	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心不全	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心肺機能窮迫	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
無脈性電気活動	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
洞性不整脈	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
洞性徐脈	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
上室性頻脈	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
心室性不整脈	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心室性期外収縮	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心停止	0	0	1 (0.2%)
期外収縮	0	0	1 (0.2%)
腎および尿路障害	17 (11.8%)	35 (9.2%)	43 (8.8%)
血尿	4 (2.8%)	7 (1.8%)	7 (1.4%)
排尿困難	3 (2.1%)	6 (1.6%)	9 (1.8%)
頻尿	4 (2.8%)	6 (1.6%)	7 (1.4%)
尿失禁	1 (0.7%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
尿閉	2 (1.4%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
腎結石症	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
蛋白尿	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
急性腎障害	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
高窒素血症	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
膀胱刺激症状	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
着色尿	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
水腎症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
緊張性膀胱	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿意切迫	0	1 (0.3%)	3 (0.6%)
骨盤部尿管閉塞	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腎仙痛	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腎機能障害	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腎臓痛	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腎静脈血栓症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿管結石症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿路障害	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿路痛	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿臭異常	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿異常	0	0	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	13 (9.0%)	25 (6.6%)	32 (6.5%)
骨盤痛	1 (0.7%)	4 (1.1%)	5 (1.0%)
血精液症	3 (2.1%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
良性前立腺肥大症	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
精巣痛	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
腟出血	1 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
外陰腟そう痒症	2 (1.4%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
無排卵性出血	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
乳房腫脹	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
乳房潰瘍形成	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
機能不全性子宮出血	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
精巣上体嚢胞	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
性器びらん	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
性器発疹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
骨盤不快感	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
会陰発疹	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
前立腺閉塞	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
陰嚢出血	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
精巣腫脹	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
子宮出血	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
外陰部障害	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
外陰腟乾燥	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
外陰腟の炎症	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
月経障害	0	0	1 (0.2%)
不規則月経	0	0	1 (0.2%)
耳および迷路障害	5 (3.5%)	19 (5.0%)	20 (4.1%)
耳鳴	3 (2.1%)	7 (1.8%)	7 (1.4%)
聴力低下	4 (2.8%)	5 (1.3%)	5 (1.0%)
回転性めまい	0	4 (1.1%)	4 (0.8%)
難聴	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
耳閉	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
耳不快感	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
耳痛	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
中耳滲出液	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
耳石症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
耳漏	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
頭位性回転性めまい	0	0	1 (0.2%)
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）	8 (5.6%)	15 (3.9%)	21 (4.3%)
癌疼痛	3 (2.1%)	5 (1.3%)	6 (1.2%)
腫瘍疼痛	2 (1.4%)	4 (1.1%)	5 (1.0%)
基底細胞癌	1 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
化膿性肉芽腫	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
乳癌	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
メラノサイト性母斑	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
中枢神経系転移	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
移行上皮癌	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
喉頭乳頭腫	0	0	1 (0.2%)
皮膚の新生物	0	0	1 (0.2%)
乳頭腫	0	0	1 (0.2%)
肝胆道系障害	4 (2.8%)	11 (2.9%)	15 (3.1%)
高ビリルビン血症	4 (2.8%)	8 (2.1%)	8 (1.6%)
胆石症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胆汁うっ滞	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
脂肪肝	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肝機能異常	0	0	1 (0.2%)
肝臓痛	0	0	1 (0.2%)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (0.2%)
免疫系障害	5 (3.5%)	8 (2.1%)	10 (2.0%)
季節性アレルギー	2 (1.4%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
アミロイドーシス	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
造影剤アレルギー	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
造影剤反応	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
医療機器アレルギー	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
薬物過敏症	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
過敏症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
内分泌障害	3 (2.1%)	5 (1.3%)	5 (1.0%)
副腎機能不全	2 (1.4%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
甲状腺機能亢進症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
陰嚢水瘤	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
製品の問題	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
医療機器リーク	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)

RP2D (recommended phase 2 dose): 1050 mg if baseline weight <80 kg and 1400 mg if baseline weight >= 80 kg.
Prior Chemotherapy: subjects whose disease progressed on or after platinum-based chemotherapy.
Key: AE = adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 23.0.

[TSFAE02A.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS_JPN\RE_CSR_E20INS_JPN\PROD\TSFAE02A.SAS] 30JUN2021, 14:15

表 2.7.6.3-4 本薬と関連性がある有害事象（EDI1001 試験，単独投与集団）

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
Analysis set: All treated in monotherapy (JNJ-61186372)	144	380	489
Subjects with 1 or more related AEs	141 (97.9%)	365 (96.1%)	471 (96.3%)
System organ class Preferred term			
皮膚および皮下組織障害	127 (88.2%)	290 (76.3%)	369 (75.5%)
ざ瘡様皮膚炎	56 (38.9%)	133 (35.0%)	169 (34.6%)
発疹	60 (41.7%)	124 (32.6%)	159 (32.5%)
そう痒症	22 (15.3%)	55 (14.5%)	73 (14.9%)
皮膚乾燥	17 (11.8%)	44 (11.6%)	53 (10.8%)
斑状丘疹状皮疹	12 (8.3%)	27 (7.1%)	33 (6.7%)
皮膚亀裂	12 (8.3%)	22 (5.8%)	28 (5.7%)
ざ瘡	8 (5.6%)	9 (2.4%)	10 (2.0%)
爪の障害	3 (2.1%)	9 (2.4%)	10 (2.0%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (1.4%)	8 (2.1%)	11 (2.2%)
紅斑	6 (4.2%)	7 (1.8%)	9 (1.8%)
多毛症	6 (4.2%)	7 (1.8%)	8 (1.6%)
皮膚病変	6 (4.2%)	7 (1.8%)	8 (1.6%)
脱毛症	1 (0.7%)	6 (1.6%)	8 (1.6%)
丘疹性皮疹	4 (2.8%)	6 (1.6%)	8 (1.6%)
爪破損	0	4 (1.1%)	4 (0.8%)
皮膚疼痛	2 (1.4%)	4 (1.1%)	7 (1.4%)
紅斑性皮疹	1 (0.7%)	4 (1.1%)	5 (1.0%)
湿疹	3 (2.1%)	3 (0.8%)	4 (0.8%)
男性型多毛症	0	3 (0.8%)	6 (1.2%)
爪甲剥離症	1 (0.7%)	3 (0.8%)	4 (0.8%)
そう痒性皮疹	0	3 (0.8%)	5 (1.0%)
痂皮	2 (1.4%)	3 (0.8%)	4 (0.8%)
乾皮症	2 (1.4%)	3 (0.8%)	4 (0.8%)
過角化	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
爪上皮亀裂	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
爪線状隆起	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
多形紅斑	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
多汗症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
嵌入爪	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
内方発育毛	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
間擦疹	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
寝汗	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
陰茎潰瘍形成	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口囲皮膚炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
光線過敏性反応	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
色素沈着障害	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
斑状皮疹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
小水疱性皮疹	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚びらん	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚剥脱	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚色素過剰	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚色素減少	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚刺激	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚潰瘍	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
中毒性表皮壊死融解症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
蕁麻疹	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
水疱	0	0	1 (0.2%)
斑	0	0	2 (0.4%)
爪ジストロフィー	0	0	1 (0.2%)
皮膚灼熱感	0	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	93 (64.6%)	256 (67.4%)	327 (66.9%)
注入に伴う反応	93 (64.6%)	256 (67.4%)	326 (66.7%)
皮膚擦過傷	2 (1.4%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
皮膚裂傷	2 (1.4%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
皮膚損傷	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胃腸障害	75 (52.1%)	181 (47.6%)	223 (45.6%)
口内炎	28 (19.4%)	70 (18.4%)	88 (18.0%)
悪心	20 (13.9%)	53 (13.9%)	62 (12.7%)
下痢	11 (7.6%)	25 (6.6%)	34 (7.0%)
便秘	11 (7.6%)	22 (5.8%)	27 (5.5%)
嘔吐	9 (6.3%)	21 (5.5%)	25 (5.1%)
歯肉出血	7 (4.9%)	19 (5.0%)	19 (3.9%)
口内乾燥	4 (2.8%)	7 (1.8%)	8 (1.6%)
口腔内潰瘍形成	6 (4.2%)	7 (1.8%)	11 (2.2%)
腹痛	2 (1.4%)	4 (1.1%)	5 (1.0%)
消化不良	0	4 (1.1%)	5 (1.0%)
口腔内痛	3 (2.1%)	3 (0.8%)	7 (1.4%)
腹部膨満	1 (0.7%)	2 (0.5%)	5 (1.0%)
裂肛	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
肛門出血	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
アフタ性潰瘍	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
口唇炎	1 (0.7%)	2 (0.5%)	4 (0.8%)
嚥下障害	1 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
胃食道逆流性疾患	0	2 (0.5%)	3 (0.6%)
舌痛	2 (1.4%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
口唇潰瘍	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
上腹部痛	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
口角口唇炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口唇のひび割れ	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼓腸	1 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.6%)
胃拡張	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胃出血	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胃炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
歯肉痛	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
歯肉腫脹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
舌炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
口唇出血	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口唇痛	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
嚥下痛	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口腔障害	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
急性膵炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
歯周病	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
吐き戻し	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腹部不快感	0	0	2 (0.4%)
痔瘻	0	0	1 (0.2%)
肛門の炎症	0	0	1 (0.2%)
痔核	0	0	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	84 (58.3%)	179 (47.1%)	229 (46.8%)
爪囲炎	73 (50.7%)	157 (41.3%)	199 (40.7%)
毛包炎	2 (1.4%)	9 (2.4%)	9 (1.8%)
蜂巣炎	2 (1.4%)	5 (1.3%)	6 (1.2%)
結膜炎	1 (0.7%)	4 (1.1%)	6 (1.2%)
膿疱性皮疹	1 (0.7%)	4 (1.1%)	10 (2.0%)
歯肉炎	2 (1.4%)	3 (0.8%)	4 (0.8%)
口腔カンジダ症	3 (2.1%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
歯周炎	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
肺炎	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
皮膚感染	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
細菌性結膜炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
眼瞼毛包炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
帯状疱疹	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
膿痂疹	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口腔ヘルペス	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
膿疱	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
細菌重複感染	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
尿路感染	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
外陰部炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
カポジ水痘様発疹	0	0	1 (0.2%)
ブドウ球菌感染	0	0	2 (0.4%)
創傷感染	0	0	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	53 (36.8%)	122 (32.1%)	154 (31.5%)
低アルブミン血症	39 (27.1%)	76 (20.0%)	93 (19.0%)
食欲減退	8 (5.6%)	24 (6.3%)	34 (7.0%)
低マグネシウム血症	11 (7.6%)	20 (5.3%)	26 (5.3%)
低カルシウム血症	5 (3.5%)	19 (5.0%)	25 (5.1%)
低リン酸血症	6 (4.2%)	13 (3.4%)	17 (3.5%)
低カリウム血症	3 (2.1%)	10 (2.6%)	13 (2.7%)
低ナトリウム血症	2 (1.4%)	8 (2.1%)	11 (2.2%)
低蛋白血症	5 (3.5%)	7 (1.8%)	9 (1.8%)
高血糖	1 (0.7%)	5 (1.3%)	5 (1.0%)
高アミラーゼ血症	1 (0.7%)	4 (1.1%)	5 (1.0%)
高尿酸血症	2 (1.4%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
細胞死	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
脱水	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
電解質失調	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
食物嫌悪	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
高トリグリセリド血症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
低クロール血症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
低尿酸血症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	52 (36.1%)	116 (30.5%)	154 (31.5%)
末梢性浮腫	20 (13.9%)	46 (12.1%)	59 (12.1%)
疲労	15 (10.4%)	41 (10.8%)	60 (12.3%)
無力症	15 (10.4%)	19 (5.0%)	21 (4.3%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
倦怠感	7 (4.9%)	10 (2.6%)	11 (2.2%)
発熱	7 (4.9%)	7 (1.8%)	8 (1.6%)
末梢腫脹	3 (2.1%)	4 (1.1%)	7 (1.4%)
悪寒	0	3 (0.8%)	4 (0.8%)
顔面浮腫	1 (0.7%)	3 (0.8%)	4 (0.8%)
非心臓性胸痛	2 (1.4%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
顔面腫脹	2 (1.4%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
胸部不快感	2 (1.4%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
顔面痛	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
炎症	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
限局性浮腫	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
早期満腹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
歩行障害	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
全身性浮腫	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肉芽腫	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
治癒不良	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
粘膜出血	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
粘膜の炎症	0	1 (0.3%)	3 (0.6%)
浮腫	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
疼痛	0	1 (0.3%)	3 (0.6%)
臨床検査	44 (30.6%)	86 (22.6%)	110 (22.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30 (20.8%)	47 (12.4%)	60 (12.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (16.0%)	43 (11.3%)	54 (11.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (5.6%)	20 (5.3%)	26 (5.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (5.6%)	17 (4.5%)	22 (4.5%)
血中アルブミン減少	6 (4.2%)	8 (2.1%)	8 (1.6%)
総蛋白減少	5 (3.5%)	8 (2.1%)	9 (1.8%)
体重減少	3 (2.1%)	5 (1.3%)	7 (1.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (2.1%)	4 (1.1%)	4 (0.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.4%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
リパーゼ増加	1 (0.7%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
体重増加	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
血中リン減少	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
呼吸音異常	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
フィブリンＤダイマー増加	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胃内ｐＨ低下	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
グロブリン減少	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
顆粒球数増加	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
単球数増加	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血小板数増加	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
プレアルブミン減少	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿中赤血球陽性	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ブドウ球菌検査陽性	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
総胆汁酸増加	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	29 (20.1%)	58 (15.3%)	66 (13.5%)
筋肉痛	17 (11.8%)	33 (8.7%)	40 (8.2%)
四肢痛	6 (4.2%)	13 (3.4%)	13 (2.7%)
関節痛	3 (2.1%)	8 (2.1%)	9 (1.8%)
背部痛	1 (0.7%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
筋痙縮	2 (1.4%)	3 (0.8%)	4 (0.8%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
関節炎	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
筋力低下	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
筋肉疲労	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋骨格硬直	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
頚部痛	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
脊椎痛	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (14.6%)	56 (14.7%)	72 (14.7%)
呼吸困難	8 (5.6%)	15 (3.9%)	17 (3.5%)
鼻出血	5 (3.5%)	10 (2.6%)	13 (2.7%)
咳嗽	3 (2.1%)	9 (2.4%)	10 (2.0%)
肺臓炎	5 (3.5%)	8 (2.1%)	10 (2.0%)
低酸素症	1 (0.7%)	4 (1.1%)	4 (0.8%)
鼻乾燥	1 (0.7%)	4 (1.1%)	4 (0.8%)
肺塞栓症	1 (0.7%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
喀血	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
鼻部不快感	2 (1.4%)	2 (0.5%)	4 (0.8%)
鼻の炎症	0	2 (0.5%)	3 (0.6%)
口腔咽頭痛	0	2 (0.5%)	3 (0.6%)
失声症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
労作性呼吸困難	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
間質性肺疾患	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼻浮腫	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼻潰瘍	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
咽頭の炎症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胸水	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
湿性咳嗽	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼻漏	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
くしゃみ	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
頻呼吸	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
喘鳴	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
気管支痙攣	0	0	1 (0.2%)
発声障害	0	0	1 (0.2%)
しゃっくり	0	0	1 (0.2%)
鼻閉	0	0	1 (0.2%)
咽頭腫脹	0	0	1 (0.2%)
上気道うっ血	0	0	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	23 (16.0%)	47 (12.4%)	60 (12.3%)
貧血	8 (5.6%)	17 (4.5%)	22 (4.5%)
白血球減少症	7 (4.9%)	13 (3.4%)	15 (3.1%)
好中球減少症	6 (4.2%)	13 (3.4%)	17 (3.5%)
血小板減少症	5 (3.5%)	8 (2.1%)	10 (2.0%)
リンパ球減少症	1 (0.7%)	4 (1.1%)	8 (1.6%)
リンパ球増加症	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
好酸球増加症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
白血球増加症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)
神経系障害	18 (12.5%)	47 (12.4%)	58 (11.9%)
頭痛	5 (3.5%)	15 (3.9%)	20 (4.1%)
浮動性めまい	6 (4.2%)	13 (3.4%)	15 (3.1%)
味覚不全	3 (2.1%)	6 (1.6%)	6 (1.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.7%)	6 (1.6%)	7 (1.4%)
錯感覚	3 (2.1%)	5 (1.3%)	6 (1.2%)
感覚鈍麻	0	2 (0.5%)	3 (0.6%)
注意力障害	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
片頭痛	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
神経痛	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
神経炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
神経毒性	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
アカシジア	0	0	1 (0.2%)
眼障害	9 (6.3%)	23 (6.1%)	29 (5.9%)
ドライアイ	0	7 (1.8%)	8 (1.6%)
眼そう痒症	1 (0.7%)	4 (1.1%)	6 (1.2%)
結膜充血	1 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
眼瞼浮腫	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
睫毛の成長	0	2 (0.5%)	2 (0.4%)
長睫毛症	1 (0.7%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
眼瞼炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
上強膜炎	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼の障害	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼出血	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼球浮腫	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
角膜炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
非感染性結膜炎	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼充血	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼窩周囲浮腫	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
瞼裂斑	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
霧視	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
視力低下	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
結膜肉芽	0	0	1 (0.2%)
睫毛剛毛化	0	0	1 (0.2%)
流涙増加	0	0	2 (0.4%)
点状角膜炎	0	0	1 (0.2%)
血管障害	8 (5.6%)	19 (5.0%)	21 (4.3%)
低血圧	3 (2.1%)	7 (1.8%)	8 (1.6%)
深部静脈血栓症	1 (0.7%)	4 (1.1%)	4 (0.8%)
高血圧	2 (1.4%)	4 (1.1%)	5 (1.0%)
潮紅	1 (0.7%)	3 (0.8%)	3 (0.6%)
塞栓症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
出血	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
末梢血管塞栓症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
精神障害	6 (4.2%)	10 (2.6%)	13 (2.7%)
不眠症	4 (2.8%)	6 (1.6%)	7 (1.4%)
激越	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
錯乱状態	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
リビドー減退	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
睡眠障害	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
不安	0	0	2 (0.4%)
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.2%)
心臓障害	4 (2.8%)	7 (1.8%)	11 (2.2%)
洞性頻脈	1 (0.7%)	3 (0.8%)	4 (0.8%)
心房細動	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心房粗動	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
上室性頻脈	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
頻脈	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心室性期外収縮	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心室性頻脈	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
動悸	0	0	1 (0.2%)
心嚢液貯留	0	0	2 (0.4%)
生殖系および乳房障害	2 (1.4%)	5 (1.3%)	7 (1.4%)
乳房潰瘍形成	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
性器発疹	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
骨盤痛	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
会陰発疹	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
外陰腟の炎症	0	1 (0.3%)	2 (0.4%)
月経障害	0	0	1 (0.2%)
腟出血	0	0	1 (0.2%)
肝胆道系障害	3 (2.1%)	4 (1.1%)	5 (1.0%)
高ビリルビン血症	3 (2.1%)	4 (1.1%)	4 (0.8%)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (0.2%)
腎および尿路障害	1 (0.7%)	3 (0.8%)	6 (1.2%)
膀胱刺激症状	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血尿	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
頻尿	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
急性腎障害	0	0	1 (0.2%)
排尿困難	0	0	1 (0.2%)
尿意切迫	0	0	1 (0.2%)
尿異常	0	0	1 (0.2%)
耳および迷路障害	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
聴力低下	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
回転性めまい	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
内分泌障害	2 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
副腎機能不全	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
甲状腺機能亢進症	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
免疫系障害	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
医療機器アレルギー	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
過敏症	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
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）	2 (1.4%)	2 (0.5%)	3 (0.6%)
化膿性肉芽腫	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腫瘍疼痛	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
乳頭腫	0	0	1 (0.2%)

RP2D (recommended phase 2 dose): 1050 mg if baseline weight <80 kg and 1400 mg if baseline weight >= 80 kg.
Prior Chemotherapy: subjects whose disease progressed on or after platinum-based chemotherapy.
Key: AE = adverse event
Note: An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possible, probable, or very likely related to study agent. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 23.0.

[TSFAE06A.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS_JPN\RE_CSR_E20INS_JPN\PROD\TSFAE06A.SAS] 30JUN2021, 14:10

2.7.6.4 国際共同第 1 相試験（61186372EDI1001 試験，評価資料：5.3.5.2.3）

2.7.6.4.1 概要［データカットオフ日：2022 年 11 月 15 日（併用投与コホートの安全性，有効性，及び薬物動態）］

2.7.6.4.1.1 計画

(1) 治験の標題

進行性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象としてヒト二重特異性抗上皮成長因子受容体（EGFR）及び間葉上皮転換因子（MET）抗体の JNJ-61186372 を投与する第 1 相，First-in-Human，非盲検，用量漸増試験

本試験では，JNJ-61186372（アミバンタマブ，以下，本薬）と第 3 世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）である lazertinib との併用療法又はカルボプラチン及びペメトレキセドとの併用療法も検討しており，本概要では，これらの併用コホートの成績を記載した。

(2) 治験実施医療機関

アミバンタマブ／lazertinib 併用コホートは以下の国で実施した。

Part 1：韓国（7 施設），中国（5 施設）の計 2 カ国，12 施設

Part 2 Cohort E：オーストラリア（1 施設），カナダ（1 施設），中国（5 施設），韓国（8 施設），米国（12 施設），英国（1 施設）の計 6 カ国，28 施設

アミバンタマブとカルボプラチン及びペメトレキセドの併用コホート（ACP 併用コホート）は以下の国で実施した。

日本（2 施設），オーストラリア（1 施設），韓国（3 施設），米国（7 施設）の計 4 カ国，13 施設

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2016 年 5 月 27 日（最初の被験者の同意取得日）～2022 年 11 月 15 日（データカットオフ日）

(5) 開発の相

第 1 相

(6) 目的

1) アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート

<u>主要目的</u>

Part 1 用量漸増パート

- NSCLC 患者にアミバンタマブと lazertinib を併用投与するときの第 2 相試験の併用投与の推奨用量（RP2CD）を決定する。

Part 2 用量拡大パート Cohort E

・ アミバンタマブと lazertinib を RP2CD で併用投与したときの安全性，忍容性，及び抗腫瘍活性を評価する。

・ 標準治療終了後に進行が認められた EGFR 若しくは MET 変異陽性又は活性化 EFGR 変異は認められないがタンパク質を発現している被験者にアミバンタマブと lazertinib を RP2CD で併用投与したときの抗腫瘍活性を予測する。

副次目的

Part 2 用量拡大パート Cohort E

・ アミバンタマブと lazertinib を併用投与したときの臨床的ベネフィットを評価する。

・ NSCLC 患者にアミバンタマブと lazertinib を反復併用投与したときの薬物動態（PK）及び免疫原性を評価する。

2) ACP 併用コホート（Part 1 のみ）

主要目的

・ アミバンタマブを標準治療であるカルボプラチン及びペメトレキセドと 21 日サイクルで併用投与したときの第 2 相試験推奨用量（RP2ChD）を決定する。

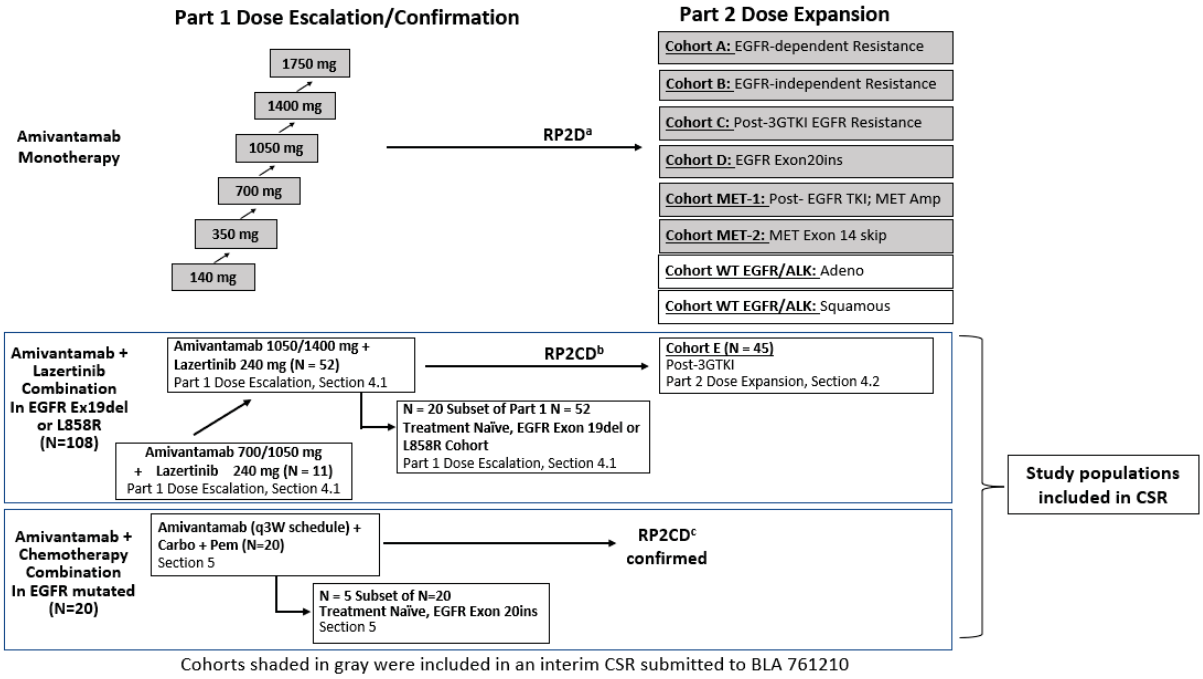
副次目的

・ NSCLC 患者にアミバンタマブと標準治療のカルボプラチン及びペメトレキセドを反復併用投与したときの PK 及び免疫原性を評価する。

(7) 試験方法

本試験は，18 歳以上の（治験を実施する国で法的な承諾年齢に達している）進行性又は転移性 NSCLC 患者を対象とした，first-in-human，非盲検，国際共同，第 1 相試験であり，現在実施中である。本試験は，Part 1 及び Part 2 から構成されている。Part 1 は，アミバンタマブと lazertinib を併用投与するときの RP2CD，並びにアミバンタマブと標準治療であるカルボプラチン及びペメトレキセドを併用投与するときの RP2ChD を決定する用量漸増パートである。Part 2 は，アミバンタマブと lazertinib を RP2CD で投与したときの安全性，忍容性，及び有効性を明らかにする用量拡大パートである。

図 2.7.6.4-1 試験デザイン（EDI1001 試験）



3GTKI = third generation EGFR TKI
a. Amivantamab 1050 mg (<80 kg) or Amivantamab 1400 mg (≥80kg); Amivantamab IV dosing C1 weekly, C2+ q2W
b. Amivantamab 1050 mg (<80 kg) or Amivantamab 1400 mg (≥80kg); Amivantamab IV dosing C1 weekly, C2+ q2W. Lazertinib given as 240 mg oral daily.
c. Amivantamab 1400 mg (<80 kg) or 1750 mg (≥80kg); IV dosing C1 weekly and C2 q3W; Amivantamab 1750 mg (<80 kg) or 2100mg (≥80kg) IV dosing C3+ q3W; + SOC Carboplatin + Pemetrexed

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

1) 計画時

Part 1（併用投与，用量漸増パート）：アミバンタマブ／lazertinib 併用コホートでは，最大耐量［MTD，MTD が決定されない場合は最大許容量（MAD）］を決定するために，3+3 デザインに基づき，各用量レベルの被験者数を 6 例とした。ACP 併用コホートでは，用量制限毒性（DLT）評価可能例が 3 例以上となるように最多 6 例を組み入れ，ベースライン時の体重に応じた用量を投与した。忍容性が確認された場合の被験者の追加組入れは，合計 20 例までとした。

Part 2（アミバンタマブ／lazertinib RP2CD での併用投与，Cohort E）：被験者 40 例を登録し，約 100 例まで追加登録可能とした。

2) 解析時（データカットオフ時）

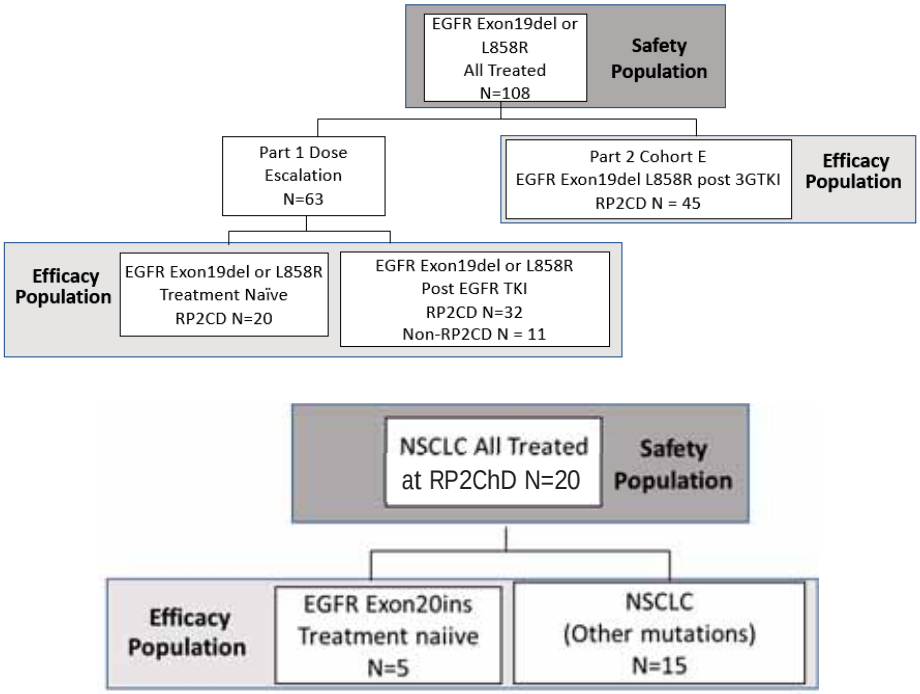
アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート

Exon 19 欠失変異又は L858R 活性化変異を有する NSCLC 患者 108 例がアミバンタマブと lazertinib を 1 回以上併用投与された。このうち 63 例が Part 1 に登録された（未治療の 20 例を含む）。Part 2 の Cohort E には，第 3 世代 EGFR-TKI での治療後に疾患進行した 45 例が組み入れられた。Part 1 及び 2 で RP2CD を投与した総被験者数は 97 例であった。

ACP 併用コホート

NSCLC 患者 20 例がアミバンタマブとカルボプラチン及びペメトレキセドを 1 回以上併用投与された。このうち 5 例は Exon 20 挿入変異を有する未治療の NSCLC 患者であった。

図 2.7.6.4-2 安全性及び有効性評価対象集団（EDI1001 試験）



上図：アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート
下図：ACP 併用コホート
3GTKI = third generation EGFR TKI

(9) 診断及び主な組入れ基準

アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート及び ACP 併用コホートで共通の主な組入れ基準

- 18 歳以上
- 組織学的又は細胞学的に確認された転移性又は切除不能 NSCLC 患者
- 測定可能病変を有する患者（Part 1）又は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有する患者（Part 2）
- Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 0 又は 1
- 前治療中又は前治療後に疾患進行が確認された又は他の治療法のない患者
- 治験治療薬の初回投与前 2 週間以内又は半減期の 4 倍の期間（いずれか長い方）に，化学療法，がんの標的療法，免疫療法又は抗がん剤の治験薬による前治療を中止した患者。半減期が長い薬剤の場合は，最終投与から治験治療薬投与開始までに最長 4 週間を必要とした。前治療（抗がん剤療法）による毒性が，ベースライン値又は Grade 1 以下に回復していることとした［脱毛症（全グレード），末梢性ニューロパチー（Grade 2 以下），及びホルモン補充療法で安定している甲状腺機能低下症（Grade 2 以下）を除く］。

アミバンタマブ／lazertinib 併用コホートでの主な組入れ基準

Part 1 用量漸増パート

- 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患者
- EGFR Exon 19 欠失又は L858R 活性化変異を有し，以下のいずれかの条件を満たすもの
  - 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 を使用できない患者
  - 第 1 世代（エルロチニブ若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患者
  - 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，Cohort C 又は MET-1 のいずれの組入れにも不適格な患者

Part 2 用量拡大パート（Cohort E）

- 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ていない患者
  ただし，Cohort 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こととした
- EGFR Exon 19 欠失又は L858R 活性化変異を有し，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患者

ACP 併用コホートでの主な組入れ基準

- 組織学的又は細胞学的に確認された転移性又は切除不能 NSCLC 患者で，標準治療のカルボプラチンとペメトレキセドの併用投与に適格であり，アミバンタマブによる追加の治験治療を受ける意思がある患者
- 過去 3 カ月以内に免疫療法による全身抗がん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患者
- EGFR 変異陽性又は EGFR 野生型である NSCLC 患者

(10)治験治療薬投与

アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート

アミバンタマブ及び lazertinib の各単独投与の第 2 相試験推奨用量（RP2D）［アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上），lazertinib 240 mg］及び PK プロファイルは，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，アミバンタマブ 700 mg 及び lazertinib 240 mg 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 用量漸増パートのアミバンタマブの開始用量は単独投与の RP2D よりも一段階低い用量（700/1050 mg）とし，lazertinib の開始用量は RP2D（240 mg）に設定した。

Part 1 の結果から，Part 2 用量拡大パート（Cohort E）で評価する RP2CD を，アミバンタマブは 1050/1400 mg とし，lazertinib は 240 mg とした。

アミバンタマブ／lazertinib 併用投与コホートで検討予定であった暫定的な用量を下表に示す。

***Dose level**	**Amivantamab (4XQW/Q2W) (Dose <80 kg / Dose ≥80 kg)**	**Lazertinib (mg/day)**
-1**	700/1050	160
1 (starting dose)	700/1050	240
2	1050/1400	240

*Additional and/or intermediate dose levels could be added during the course of the study. Cohorts could be added at any dose level below the MTD in order to better understand safety, PK or PD.
**Dose level -1 represents dose de-escalation cohorts or treatment doses for patients who required a dose reduction from the starting dose level.

ACP 併用コホート

ACP 併用コホートで検討したアミバンタマブの用量を下表に示す。

Participant Weight	**Cycle 1 D1, D2**	**Cycle 1 D8, D15**	**Cycle 2 D1**	**Cycle 3+ D1**
<80 kg	D1=350 mg D2=1050 mg	D8=1400 mg D15=1400 mg	D1=1400 mg	D1=1750 mg
≥80 kg	D1=350 mg D2=1400 mg	D8=1750 mg D15=1750 mg	D1=1750 mg	D1=2100 mg

アミバンタマブ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。

	Cycle 1				**Cycle 2**	**Cycle 3+**
	Day 1	**Day 2**	**Day 8**	**Day 15**	**Day 1**	**Day 1**
Pemetrexed	X				X	X
Carboplatin	X				X	X[a]
Amivantamab	X	X	X	X	X	X

a: Carboplatin to stop after 4 cycles

(11)投与期間

治験治療薬は，疾患進行，許容できない毒性の発現，又は同意撤回まで投与した。治験治療薬投与の中止後は，全生存期間（OS）及びその後の抗がん剤治療を，被験者の死亡，同意撤回，追跡不能，又は本試験の終了の最も早い時点まで追跡調査した。

(12)評価項目

有効性の評価項目は RECIST v1.1 に基づく 6（±1）週ごとの治療効果とし，全被験者を対象に治験担当医師が評価した。安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査），心電図，バイタルサイン，及び身体所見とした。血液検体により，PK，薬力学，免疫原性，及びバイオマーカー［circulating tumor DNA（ctDNA）］パラメータを評価した。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行により，データの完全性及び品質に軽微な影響が認められたが，本試験の全体的なデータの完全性に問題はなかった。

(13)統計手法

有効性の主要評価項目を客観的奏効率（ORR）とし，RECIST v1.1 に基づき完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が確定した被験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。

2.7.6.4.1.2　結果の要約

(1) 被験者の背景及び内訳

1) アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート

Part 1 用量漸増パート（63 例）

被験者の年齢の中央値は 59 歳で，65 歳以上の被験者の割合は 25.4%であった。男性（23 例，36.5%）よりも女性（40 例，63.5%）が多かった。転移性 NSCLC の初回診断から治験治療薬投与までの期間の中央値（範囲）は 14.4（1.0～98.9）カ月であり，前治療レジメン数の中央値（範囲）は 1（0～10）レジメンであった。

投与及び試験の継続状況は，未治療の被験者 20 例と Part 1 のアミバンタマブ／lazertinib 併用コホートの被験者全体とで一致していた。

Part 2 用量拡大パート Cohort E（45 例）

被験者の年齢の中央値は 65 歳で，65 歳以上の被験者の割合は 51.1%であった。男性（20 例，44.4%）よりも女性（25 例，55.6%）が多かった。転移性 NSCLC の初回診断から治験治療薬投与までの期間の中央値（範囲）は 28.7（1.0～80.5）カ月であり，前治療レジメン数の中央値（範囲）は 2（1～4）レジメンであった。

2) ACP 併用コホート

ACP 併用コホート 20 例での被験者の年齢の中央値は 62 歳で，65 歳以上の被験者の割合は 35.0%であった。男性と女性が同数（各 10 例）であった。転移性 NSCLC の初回診断から治験治療薬投与までの期間の中央値（範囲）は 20.2（0.72～70.80）カ月であり，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。

(2) 安全性

1) アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート

本治験では，EGFR 変異を有する NSCLC 患者計 108 例が，いずれかの用量でアミバンタマブと lazertinib を併用投与された。曝露期間の中央値は 11 カ月，平均曝露期間は 14 カ月，最長投与期間は 41 カ月であった。

- RP2CD で投与された被験者（97 例）の全例に有害事象が認められた。全投与集団（108 例）で認められた発現割合が 20%以上の有害事象は，爪囲炎（67.6%），注入に伴う反応（66.7%），低アルブミン血症（56.5%），ざ瘡様皮膚炎（49.1%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（41.7%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（40.7%），発疹（37.0%），そう痒症（34.3%），口内炎（32.4%），悪心（28.7%），末梢性浮腫（28.7%），低カルシウム血症（24.1%），錯感覚（23.1%），便秘（22.2%），浮動性めまい（22.2%），及び疲労（20.4%）であった。
- 全投与集団（108 例）では，有害事象の最悪の重症度が Grade 1 又は 2 の被験者の割合は 39.9%，Grade 3 の被験者の割合は 51.9%であった。Grade 4 の有害事象は 3 例（2.8%）に，Grade 5 の有害事象は 6 例（5.6%）に認められた。

- RP2CD で投与された被験者（97 例）では，治験治療薬と関連性のある Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 30.9%であった。これらの有害事象に明らかな傾向は認められず，認められた事象のほとんどの発現例数は 1 例であった。
- 全投与集団（108 例）では，治験治療薬の減量に至った有害事象が 39 例（36.1%）に，投与中断に至った有害事象が 58 例（53.7%）に認められた。投与中止に至った治験治療薬と関連性のある有害事象は 11 例（10.2%）に認められた。
- 全投与集団（108 例）では，重篤な有害事象が 46 例（42.6%）に認められた（このうち，治験担当医師により治験治療薬と関連性ありと判断されたのは 8.3%であった）。高頻度に認められた重篤な有害事象（器官別大分類）は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（13.9%），「感染症および寄生虫症」（8.3%），及び「神経系障害」（7.4%）であった。
- 全投与集団（108 例）では，試験期間中に死亡に至った被験者は 45 例（41.7%）で，最も多かった死亡の主因は疾患進行（33 例，30.6%）であった。8 例は治験治療薬最終投与から 30 日以内の死亡であり，うち 3 例は有害事象による死亡であった。Grade 5 の肺臓炎（1 件）は治験治療薬と関連性があると判断された。
- 注目すべき有害事象（カテゴリー別）は，「発疹」が 97 例（89.8%），「infusion related reaction（IRR）」が 72 例（66.7%），「末梢性浮腫」が 33 例（30.6%），「静脈血栓塞栓症」が 27 例（25.0%），及び「間質性肺疾患」が 2 例（1.9%）に認められた。

アミバンタマブ／lazertinib 併用投与の安全性データから忍容性が確認され，各薬剤の安全性プロファイルと一致していることが示された。新たな安全性シグナルは認められなかった。安全性プロファイルは異なる部分集団間でも一致していた。

2）ACP 併用コホート

本治験では，NSCLC 患者 20 例が，RP2ChD での ACP 併用投与を受けた。曝露期間の中央値は 7.5 カ月，平均曝露期間は 10 カ月，最長投与期間は 28 カ月であった。

- 有害事象が全被験者に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は，悪心（80.0%），注入に伴う反応（65.0%），ざ瘡様皮膚炎（60.0%），疲労（55.0%），末梢性浮腫及び便秘（各 50.0%），血小板減少症及び好中球減少症（各 45.0%），爪囲炎及び下痢（各 35.0%），口内炎，発疹，及び食欲減退（各 30.0%），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%），並びに皮膚乾燥及び蜂巣炎（各 20.0%）であった。
- 治験治療薬と関連性のある有害事象も全被験者に認められた。
- Grade 3 以上の有害事象が 15 例（75.0%）に認められた。
    - Grade 3 以上の有害事象のほとんどは各 1～2 例に認められ，Grade 3 以上の有害事象に明らかな傾向は認められなかった。

- 治験担当医師が治験治療薬と関連性があると判断した Grade 3 以上の有害事象は 13 例（65.0%）に認められた。
  - 発現割合が 5%超の治験治療薬と関連性のある Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（7 例，35.0%），貧血及び血小板減少症（各 3 例，15.0%），並びに低アルブミン血症（2 例，10.0%）であった。
- いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象は 6 例（30.0%）に，投与中断に至った有害事象は 17 例（85.0%）に認められた。治験治療薬の投与中止に至った治験治療薬と関連性のある有害事象は 6 例（30.0%）に認められた。
- 重篤な有害事象は 10 例（50.0%）に，治験担当医師により治験治療薬と関連性があると判断された重篤な有害事象は 6 例（30.0%）に認められた。重篤な下痢，悪心，及び蜂巣炎（各 1 例，5.0%）は，治験担当医師によりアミバンタマブと関連性があると判断された。
- 治験治療薬の最終投与から 30 日以内に 1 例（5.0%）が死亡した。当該死亡は，投与期間中（Day 178）に発現したもので，主因は有害事象（肺炎）と分類された。治験治療薬との関連性はないと判断された。
- 注目すべき有害事象（カテゴリー別）は，「発疹」が 20 例（100.0%），「IRR」が 13 例（65.0%），「末梢性浮腫」が 10 例（50.0%），及び「間質性肺疾患」が 1 例（5.0%）に認められた。これらの事象はいずれも重篤な有害事象ではなかった。

ACP 併用コホート 20 例の安全性データから，アミバンタマブの 3 週間ごと（q3W）の ACP 併用投与の忍容性は良好で，各薬剤の安全性プロファイルと一致していることが示された。新たな安全性シグナルは認められなかった。

(3) 有効性

1) アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート

Part 1 用量漸増パート（63 例）

Part 1 に登録された被験者には多くの前治療歴があり，被験者の多くは EGFR-TKI による前治療後に疾患進行していた。追跡期間の中央値は 22.9 カ月であった。RECIST v.1.1 に基づく奏効（CR 又は PR）が確定した被験者は，評価可能な 60 例中 36 例で，ORR は 60.0%（95% CI：46.5～72.4%），奏効期間（DOR，医師判定）の中央値は 32.10 カ月（95% CI：16.53 カ月～推定不能）であった。OS は中央値に達しなかった。Part 1 に登録された被験者では抗腫瘍活性の予備的なエビデンスが認められた。

未治療の被験者 20 例での追跡期間の中央値 33.6 カ月時点で，全例に RECIST v.1.1 に基づく奏効が認められた。ORR は 100.0%であり，DOR は推定不能であった。データカットオフ時点で，63 例中 17 例（27.0%）及び未治療の 20 例中 10 例（50.0%）が治験治療薬の投与を継続していた。未治療の被験者でも，抗腫瘍活性の予備的なエビデンスが認められた。

Part 2 用量拡大パート Cohort E（45 例）

45 例中 16 例で，RECIST v.1.1 に基づく奏効（医師判定）が確定し（PR 15 例，CR 1 例），ORR は 35.6%（95% CI：21.9～51.2%）であった。DOR の中央値は 9.99 カ月（95% CI：5.32～

12.55 カ月）で，最長 24.6 カ月であった。奏効例のうち 11 例（68.75%）の DOR は 6 カ月以上（データカットオフ時点で 1 例は奏効持続中）であった。奏効例のうち 6 例は RECIST で定義された progressive disease 以降も投与を継続し，全奏効例 16 例の投与期間の中央値は 13.62 カ月であった。データカットオフ時点で，2 例（4.4%）が RP2CD で治験治療薬投与を継続していた。

2) ACP 併用コホート

本コホートの被験者（20 例）の多くは EGFR-TKI による前治療後に疾患進行していた。本コホートでの追跡期間の中央値は 22.0 カ月であった。RECIST v.1.1 に基づく奏効が確定した被験者は 19 例中 7 例で，ORR は 36.8%であった。本コホートでも抗腫瘍活性の予備的なエビデンスが認められた。データカットオフ時点で，20 例中 4 例（20.0%）が投与継続中であった。

本コホートでは未治療の被験者は 5 例と少なかった。EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の NSCLC 患者 5 例中 3 例で PR が確定し，ORR は 60.0%（95% CI：14.7～94.7%）であった。さらに，未治療の 2 例で 11 週間以上の stable disease が認められ，全体の臨床的有用率（CBR）は 100.0%となった。

(4) PK

1) アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート

Part 1 用量漸増パート

初回及び反復投与後の lazertinib の C_{trough} 及び C_{2h} は，アミバンタマブ 700/1050 mg 又は 1050/1400 mg の併用時ともに同程度であった。アミバンタマブ 700/1050 mg 及び 1050/1400 mg を静脈内投与したとき，用量補正した血清中 C_{trough} の平均値は用量間で同程度であったことから，用量比例性を支持する結果であった。

Part 2 用量拡大パート Cohort E

アミバンタマブ 1050/1400 mg を lazertinib 240 mg と併用投与したときの 1 日平均 PK パラメータの範囲は，アミバンタマブ RP2D 単独投与時と重複しており，同程度であった。

アミバンタマブ／lazertinib 併用投与では，治験治療薬投与後に抗アミバンタマブ抗体が出現するリスクは低いと考えられる。

2) ACP 併用コホート

Cycle 2 Day 1 の投与前のアミバンタマブの C_{trough} は，q3W レジメンで推定される定常状態で，アミバンタマブ RP2D（1050/1400 mg；28 日サイクル）を単独投与したときと，アミバンタマブ RP2ChD（Cycle 1 及び 2 1400/1750 mg，Cycle 3 以降 1750/2100 mg；21 日サイクル）をカルボプラチン及びペメトレキセドと併用投与したときとで同程度であった。ACP 併用投与では治験治療薬投与後に抗アミバンタマブ抗体が出現するリスクも低いと考えられる。

2.7.6.4.1.3　結論

アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート

Part 1 の結果から，EGFR Exon 19 欠失変異又は L858R 変異を有する被験者を対象とした各薬剤の単独投与の RP2D がアミバンタマブ／lazertinib 併用投与の RP2CD として確立した。Part 1 には未治療患者も組み入れ，Part 2 には第 3 世代 EGFR-TKI による治療後に再発した化学療法未治療の患者を組み入れた。これらの被験者での結果，アミバンタマブ／lazertinib 併用療法の安全性プ

ロファイルは個々の薬剤から予想される毒性と一致しており，認められた有害事象はその多くがGrade 1～2 であった。治験治療薬と関連性がある有害事象及び「IRR」は，投与中止に至った割合が低かったことから，必要に応じて投与中断及び減量により管理可能であると考えられた。データカットオフ時点で未治療の被験者 20 例中 10 例が 30 カ月超の治療を継続中であるなど，ほとんどの被験者で高い臨床的ベネフィットが得られている。

未治療及び EGFR-TKI による治療後に再発した患者での予備的な有効性データから，アミバンタマブと lazertinib の併用投与の有効性及び妥当性が示された。

アミバンタマブ／lazertinib 併用投与の良好なベネフィット・リスクプロファイルは，EGFR Exon 19 欠失変異又は L858R 変異を有する NSCLC 患者を対象としたアミバンタマブ併用療法の今後の臨床開発を支持するものである。

ACP 併用コホート

本試験の Part 1 では，アミバンタマブをカルボプラチン及びペメトレキセドと併用するときの安全性を評価し，RP2ChD を決定するために，EGFR 変異の種類や前治療歴が異なる NSCLC 患者 20 例を組み入れた。アミバンタマブ RP2ChD を q3W で投与したとき，RP2D を 2 週間ごと（q2W）で投与したときと同等の曝露量が得られることが示された。アミバンタマブをカルボプラチン及びペメトレキセドと併用したときの忍容性は良好で，個々の薬剤の安全性プロファイルと一致していた。これらの結果から，カルボプラチン及びペメトレキセドと併用するときのアミバンタマブの RP2ChD は，1750 mg（体重 80 kg 未満）/2100 mg（体重 80 kg 以上）の 3 週間ごとの静脈内投与であることが確認された。

未治療の EGFR Exon 20 挿入変異を有する患者 5 例を含む不均一な集団で，抗腫瘍活性の予備的なエビデンスが認められた。安全性及び有効性データからは，アミバンタマブとカルボプラチン及びペメトレキセドとの併用投与の妥当性が示された。さらに，観察された良好なベネフィット・リスクプロファイルは，EGFR 変異を有する NSCLC 患者の治療にカルボプラチン及びペメトレキセドと併用するアミバンタマブの今後の開発を支持するものである。

2.7.6.4.1.4　全ての有害事象及び治験治療薬と関連性がある有害事象

2022 年 11 月 15 日のデータカットオフ時点のアミバンタマブ／lazertinib 併用コホート（108 例）で認められた全ての有害事象を表 2.7.6.4-1 に，治験治療薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.4-2 に示す。また，ACP 併用コホート（20 例）で認められた全て及び治験治療薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.4-3 に示す。

表 2.7.6.4-1 全ての有害事象
（EDI1001 試験，アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート）

	RP2CD		
	Part 2 - Cohort E	Total	Total (RP2CD + Non-RP2CD)
Analysis set: All treated in combination therapy (JNJ-61186372 + lazertinib)	45	97	108
Subjects with 1 or more AEs	45 (100.0%)	97 (100.0%)	108 (100.0%)
System organ class Preferred term			
皮膚および皮下組織障害	39 (86.7%)	90 (92.8%)	101 (93.5%)
ざ瘡様皮膚炎	24 (53.3%)	49 (50.5%)	53 (49.1%)
そう痒症	14 (31.1%)	33 (34.0%)	37 (34.3%)
発疹	12 (26.7%)	33 (34.0%)	40 (37.0%)
皮膚乾燥	14 (31.1%)	19 (19.6%)	21 (19.4%)
皮膚亀裂	8 (17.8%)	11 (11.3%)	11 (10.2%)
紅斑	3 (6.7%)	5 (5.2%)	5 (4.6%)
紅斑性皮疹	1 (2.2%)	5 (5.2%)	5 (4.6%)
斑状丘疹状皮疹	4 (8.9%)	5 (5.2%)	5 (4.6%)
蕁麻疹	0	3 (3.1%)	3 (2.8%)
脱毛症	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
水疱	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
皮膚炎	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
湿疹	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
寝汗	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
痂皮	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
男性型多毛症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
多汗症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
過角化	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
多毛症	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)
陥入爪	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
黒皮症	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
爪の障害	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)
手掌紅斑	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
色素沈着障害	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
丘疹性皮疹	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
そう痒性皮疹	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
皮膚萎縮	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
皮膚出血	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
皮膚潰瘍	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)
臍出血	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
手皮膚炎	0	0	1 (0.9%)
皮膚びらん	0	0	1 (0.9%)
胃腸障害	37 (82.2%)	77 (79.4%)	85 (78.7%)
口内炎	12 (26.7%)	30 (30.9%)	35 (32.4%)
悪心	21 (46.7%)	29 (29.9%)	31 (28.7%)
便秘	14 (31.1%)	21 (21.6%)	24 (22.2%)
下痢	11 (24.4%)	20 (20.6%)	21 (19.4%)
嘔吐	10 (22.2%)	15 (15.5%)	16 (14.8%)
消化不良	3 (6.7%)	12 (12.4%)	14 (13.0%)
歯肉出血	5 (11.1%)	11 (11.3%)	13 (12.0%)
肛門の炎症	1 (2.2%)	6 (6.2%)	6 (5.6%)
痔核	4 (8.9%)	6 (6.2%)	6 (5.6%)
腹痛	2 (4.4%)	5 (5.2%)	5 (4.6%)
上腹部痛	1 (2.2%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
鼓腸	3 (6.7%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
口腔内出血	2 (4.4%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)

	RP2CD		
	Part 2 - Cohort E	Total	Total (RP2CD + Non-RP2CD)
口腔内潰瘍形成	0	4 (4.1%)	4 (3.7%)
腹部膨満	2 (4.4%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
腹水	2 (4.4%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
腹部不快感	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
口唇のひび割れ	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
痔出血	2 (4.4%)	2 (2.1%)	3 (2.8%)
肛門周囲痛	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
下腹部痛	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
裂肛	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
裂肛出血	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
肛門そう痒症	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
肛門発疹	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
口唇炎	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
口内乾燥	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
嚥下障害	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
小腸炎	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
胃炎	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)
胃食道逆流性疾患	1 (2.2%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)
舌痛	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
口唇乾燥	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
口唇びらん	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
口腔粘膜びらん	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
直腸裂	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
舌障害	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
舌出血	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
感染症および寄生虫症	30 (66.7%)	73 (75.3%)	82 (75.9%)
爪囲炎	23 (51.1%)	65 (67.0%)	73 (67.6%)
肺炎	6 (13.3%)	9 (9.3%)	10 (9.3%)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (6.7%)	8 (8.2%)	10 (9.3%)
結膜炎	1 (2.2%)	6 (6.2%)	7 (6.5%)
皮膚感染	2 (4.4%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
尿路感染	2 (4.4%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
毛包炎	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
ブドウ球菌皮膚感染	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
上気道感染	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
異型肺炎	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
気管支炎	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
カテーテル留置部位感染	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
蜂巣炎	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
蓄膿	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
真菌性足感染	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
皮膚真菌感染	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
ガードネレラ感染	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
胃腸炎	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
歯肉炎	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
ヘルペスウイルス感染	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
麦粒腫	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
喉頭炎	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
限局性感染	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
上咽頭炎	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
口腔カンジダ症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
口腔ヘルペス	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
歯周炎	1 (2.2%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)
膿疱性皮疹	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
軟部組織感染	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
ブドウ球菌感染	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
尿道炎	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)

	RP2CD		
	Part 2 - Cohort E	Total	Total (RP2CD + Non-RP2CD)
外陰腟真菌感染	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
膀胱炎	0	0	1 (0.9%)
外耳炎	0	0	1 (0.9%)
足部白癬	0	0	1 (0.9%)
代謝および栄養障害	27 (60.0%)	73 (75.3%)	83 (76.9%)
低アルブミン血症	18 (40.0%)	55 (56.7%)	61 (56.5%)
低カルシウム血症	10 (22.2%)	24 (24.7%)	26 (24.1%)
食欲減退	6 (13.3%)	17 (17.5%)	21 (19.4%)
低ナトリウム血症	7 (15.6%)	16 (16.5%)	18 (16.7%)
低マグネシウム血症	6 (13.3%)	13 (13.4%)	15 (13.9%)
低カリウム血症	1 (2.2%)	12 (12.4%)	12 (11.1%)
高血糖	4 (8.9%)	10 (10.3%)	10 (9.3%)
低リン血症	3 (6.7%)	10 (10.3%)	10 (9.3%)
高カリウム血症	1 (2.2%)	3 (3.1%)	4 (3.7%)
高アミラーゼ血症	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
高マグネシウム血症	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
低クロール血症	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
電解質失調	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
体液平衡失調	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
痛風	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
高ナトリウム血症	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
高リン血症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
高尿酸血症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
低血糖	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
低蛋白血症	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)
鉄欠乏	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
傷害、中毒および処置合併症	41 (91.1%)	72 (74.2%)	80 (74.1%)
注入に伴う反応	35 (77.8%)	64 (66.0%)	72 (66.7%)
転倒	3 (6.7%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
靭帯捻挫	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
放射線肺臓炎	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
皮膚裂傷	2 (4.4%)	2 (2.1%)	3 (2.8%)
足関節部骨折	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
四肢損傷	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
骨盤骨折	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
脊椎骨折	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
熱傷	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
創傷	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
投薬過誤	0	0	1 (0.9%)
臨床検査	22 (48.9%)	61 (62.9%)	65 (60.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (35.6%)	43 (44.3%)	45 (41.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (37.8%)	42 (43.3%)	44 (40.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (15.6%)	15 (15.5%)	16 (14.8%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (6.7%)	13 (13.4%)	13 (12.0%)
体重減少	3 (6.7%)	9 (9.3%)	9 (8.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (8.9%)	8 (8.2%)	10 (9.3%)
血中クレアチニン増加	1 (2.2%)	6 (6.2%)	6 (5.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	6 (6.2%)	7 (6.5%)
総蛋白減少	1 (2.2%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
体重増加	1 (2.2%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
血中鉄減少	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
血中リン減少	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
好中球数増加	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
総胆汁酸増加	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)

	RP2CD		
	Part 2 - Cohort E	Total	Total (RP2CD + Non-RP2CD)
血中クロール減少	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
血中クレアチニン減少	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
血中尿酸	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
血中尿酸減少	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
心電図ＱＴ延長	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
心拍数増加	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
リパーゼ増加	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
血小板数増加	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
遊離サイロキシン増加	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
尿中ケトン体陽性	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
尿中白血球	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
尿中白血球陽性	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
脈拍異常	0	0	1 (0.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (71.1%)	59 (60.8%)	66 (61.1%)
末梢性浮腫	17 (37.8%)	29 (29.9%)	31 (28.7%)
疲労	14 (31.1%)	20 (20.6%)	22 (20.4%)
発熱	8 (17.8%)	14 (14.4%)	16 (14.8%)
無力症	1 (2.2%)	8 (8.2%)	9 (8.3%)
非心臓性胸痛	2 (4.4%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
悪寒	1 (2.2%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
限局性浮腫	2 (4.4%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
胸部不快感	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
インフルエンザ様疾患	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
浮腫	0	2 (2.1%)	4 (3.7%)
疼痛	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
末梢腫脹	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
温度変化不耐症	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
潰瘍	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
カテーテル留置部位疼痛	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
顔面浮腫	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
歩行障害	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
ヘルニア痛	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
多臓器機能不全症候群	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
顔面腫脹	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
全身性浮腫	0	0	1 (0.9%)
神経系障害	26 (57.8%)	58 (59.8%)	66 (61.1%)
浮動性めまい	11 (24.4%)	20 (20.6%)	24 (22.2%)
錯感覚	5 (11.1%)	19 (19.6%)	25 (23.1%)
頭痛	9 (20.0%)	14 (14.4%)	15 (13.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (6.7%)	5 (5.2%)	5 (4.6%)
感覚鈍麻	2 (4.4%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
脳血管発作	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
記憶障害	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
下肢静止不能症候群	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
傾眠	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
脊髄圧迫	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
健忘	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
脳梗塞	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
脳虚血	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
認知障害	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
体位性めまい	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
不全片麻痺	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
過眠症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
頭蓋内圧上昇	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)

	RP2CD		
	Part 2 - Cohort E	Total	Total (RP2CD + Non-RP2CD)
嗜眠	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
筋痙直	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
感覚障害	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
失神	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
振戦	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (53.3%)	53 (54.6%)	59 (54.6%)
呼吸困難	13 (28.9%)	18 (18.6%)	19 (17.6%)
肺塞栓症	5 (11.1%)	13 (13.4%)	14 (13.0%)
咳嗽	3 (6.7%)	9 (9.3%)	10 (9.3%)
胸水	4 (8.9%)	9 (9.3%)	11 (10.2%)
湿性咳嗽	2 (4.4%)	7 (7.2%)	8 (7.4%)
発声障害	4 (8.9%)	5 (5.2%)	5 (4.6%)
鼻出血	3 (6.7%)	5 (5.2%)	5 (4.6%)
喘息	0	3 (3.1%)	3 (2.8%)
労作性呼吸困難	1 (2.2%)	3 (3.1%)	4 (3.7%)
鼻漏	1 (2.2%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
喀血	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
アレルギー性鼻炎	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
喘鳴	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
咽喉乾燥	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
しゃっくり	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
低酸素症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
間質性肺疾患	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
喉頭ポリープ	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
鼻閉	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
鼻の炎症	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)
口腔咽頭痛	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
肺臓炎	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
肺血栓症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
呼吸窮迫	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
気道うっ血	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
気管の炎症	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
声帯障害	0	0	1 (0.9%)
声帯ポリープ	0	0	1 (0.9%)
筋骨格系および結合組織障害	25 (55.6%)	48 (49.5%)	54 (50.0%)
背部痛	9 (20.0%)	19 (19.6%)	20 (18.5%)
筋肉痛	5 (11.1%)	13 (13.4%)	16 (14.8%)
関節痛	9 (20.0%)	11 (11.3%)	12 (11.1%)
筋痙縮	6 (13.3%)	11 (11.3%)	11 (10.2%)
四肢痛	5 (11.1%)	11 (11.3%)	11 (10.2%)
筋骨格系胸痛	7 (15.6%)	8 (8.2%)	9 (8.3%)
骨痛	1 (2.2%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
関節腫脹	2 (4.4%)	2 (2.1%)	3 (2.8%)
頚部痛	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
椎間板圧迫	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
椎間板突出	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
四肢腫瘤	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
筋力低下	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
筋骨格痛	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
筋炎	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
骨粗鬆症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
骨粗鬆症性骨折	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
顎痛	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
病的骨折	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)

	RP2CD		
	Part 2 - Cohort E	Total	Total (RP2CD + Non-RP2CD)
側腹部痛	0	0	1 (0.9%)
血液およびリンパ系障害	15 (33.3%)	36 (37.1%)	38 (35.2%)
貧血	7 (15.6%)	20 (20.6%)	21 (19.4%)
血小板減少症	6 (13.3%)	17 (17.5%)	18 (16.7%)
リンパ球減少症	3 (6.7%)	8 (8.2%)	8 (7.4%)
白血球減少症	2 (4.4%)	6 (6.2%)	6 (5.6%)
好中球減少症	3 (6.7%)	5 (5.2%)	6 (5.6%)
白血球増加症	1 (2.2%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
失血性貧血	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
リンパ節症	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
血管障害	13 (28.9%)	23 (23.7%)	26 (24.1%)
低血圧	5 (11.1%)	11 (11.3%)	11 (10.2%)
塞栓症	4 (8.9%)	6 (6.2%)	6 (5.6%)
高血圧	1 (2.2%)	5 (5.2%)	6 (5.6%)
深部静脈血栓症	1 (2.2%)	2 (2.1%)	3 (2.8%)
起立性高血圧	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
血栓症	2 (4.4%)	2 (2.1%)	3 (2.8%)
潮紅	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
静脈瘤	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
腎および尿路障害	9 (20.0%)	19 (19.6%)	20 (18.5%)
排尿困難	3 (6.7%)	5 (5.2%)	5 (4.6%)
血尿	1 (2.2%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
頻尿	3 (6.7%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
蛋白尿	0	3 (3.1%)	3 (2.8%)
急性腎障害	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
着色尿	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
ケトン尿	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
腎不全	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
腎機能障害	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
尿管結石症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
尿失禁	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
尿路痛	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
尿異常	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
夜間頻尿	0	0	1 (0.9%)
精神障害	9 (20.0%)	14 (14.4%)	15 (13.9%)
不安	6 (13.3%)	8 (8.2%)	8 (7.4%)
不眠症	2 (4.4%)	6 (6.2%)	7 (6.5%)
うつ病	4 (8.9%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
錯乱状態	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
失見当識	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
精神状態変化	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
心臓障害	4 (8.9%)	13 (13.4%)	15 (13.9%)
心嚢液貯留	1 (2.2%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
洞性頻脈	2 (4.4%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
心房細動	1 (2.2%)	2 (2.1%)	3 (2.8%)
頻脈	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
急性冠動脈症候群	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
徐脈	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
心不全	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
左室機能不全	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
洞性不整脈	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
不整脈	0	0	1 (0.9%)
上室性期外収縮	0	0	1 (0.9%)

	RP2CD		
	Part 2 - Cohort E	Total	Total (RP2CD + Non-RP2CD)
眼障害	7 (15.6%)	10 (10.3%)	11 (10.2%)
ドライアイ	2 (4.4%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
霧視	3 (6.7%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
結膜障害	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
結膜充血	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
眼の障害	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
眼充血	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
眼窩周囲浮腫	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
眼瞼腫脹	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
白内障	0	0	1 (0.9%)
肝胆道系障害	4 (8.9%)	10 (10.3%)	10 (9.3%)
高ビリルビン血症	2 (4.4%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
胆嚢炎	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
胆管拡張	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
中毒性肝炎	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
肝胆道系疾患	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
門脈血栓症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
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）	3 (6.7%)	7 (7.2%)	8 (7.4%)
癌疼痛	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
胆嚢癌	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
母斑出血	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
腫瘍合併症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
化膿性肉芽腫	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
腫瘍疼痛	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
喉頭の良性新生物	0	0	1 (0.9%)
生殖系および乳房障害	2 (4.4%)	3 (3.1%)	4 (3.7%)
月経中間期出血	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
子宮ポリープ	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
外陰部障害	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
外陰部びらん	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
腟分泌物	0	0	1 (0.9%)
耳および迷路障害	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
耳出血	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
耳鳴	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
内分泌障害	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
副腎機能不全	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
甲状腺機能低下症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
免疫系障害	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
薬物過敏症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)

RP2CD (recommended phase 2 combination dose): JNJ-61186372 1050 mg + lazertinib 240 mg if baseline weight <80 kg and JNJ-61186372 1400 mg + lazertinib 240 mg if baseline weight >= 80 kg
Key: AE = adverse event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0.

[TSFAE02A.RTF] [PROD/JNJ-61186372/EDI1001/DBR_CSR_COMBO_PH3/RE_CSR_LAZ_COMBO/TSFAE02A.SAS] 13FEB2023, 11:20

表 2.7.6.4-2 治験治療薬と関連性がある有害事象
（EDI1001 試験，アミバンタマブ／lazertinib 併用コホート）

	RP2CD		Total (RP2CD + Non-RP2CD)
	Part 2 - Cohort E	Total	
Analysis set: All treated in combination therapy (JNJ-61186372 + lazertinib)	45	97	108
Subjects with 1 or more related AEs	45 (100.0%)	97 (100.0%)	108 (100.0%)
System organ class Preferred term			
皮膚および皮下組織障害	38 (84.4%)	89 (91.8%)	98 (90.7%)
ざ瘡様皮膚炎	23 (51.1%)	48 (49.5%)	52 (48.1%)
発疹	12 (26.7%)	33 (34.0%)	39 (36.1%)
そう痒症	12 (26.7%)	31 (32.0%)	33 (30.6%)
皮膚乾燥	13 (28.9%)	18 (18.6%)	19 (17.6%)
皮膚亀裂	7 (15.6%)	10 (10.3%)	10 (9.3%)
紅斑性皮疹	1 (2.2%)	5 (5.2%)	5 (4.6%)
斑状丘疹状皮疹	4 (8.9%)	5 (5.2%)	5 (4.6%)
紅斑	2 (4.4%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
脱毛症	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
水疱	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
皮膚炎	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
痂皮	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
蕁麻疹	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
湿疹	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
男性型多毛症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
過角化	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
多毛症	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)
黒皮症	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
爪の障害	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)
手掌紅斑	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
色素沈着障害	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
丘疹性皮疹	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
そう痒性皮疹	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
皮膚萎縮	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
皮膚潰瘍	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)
臍出血	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
手皮膚炎	0	0	1 (0.9%)
皮膚びらん	0	0	1 (0.9%)
感染症および寄生虫症	25 (55.6%)	66 (68.0%)	74 (68.5%)
爪囲炎	23 (51.1%)	64 (66.0%)	72 (66.7%)
結膜炎	0	4 (4.1%)	4 (3.7%)
毛包炎	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
皮膚感染	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
真菌性足感染	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
皮膚真菌感染	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
限局性感染	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
口腔ヘルペス	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
歯周炎	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
膿疱性皮疹	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
軟部組織感染	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
傷害、中毒および処置合併症	37 (82.2%)	66 (68.0%)	74 (68.5%)
注入に伴う反応	35 (77.8%)	64 (66.0%)	72 (66.7%)
皮膚裂傷	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
創傷	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)

	RP2CD		
	Part 2 - Cohort E	Total	Total (RP2CD + Non-RP2CD)
胃腸障害	28 (62.2%)	64 (66.0%)	69 (63.9%)
口内炎	10 (22.2%)	27 (27.8%)	31 (28.7%)
悪心	16 (35.6%)	20 (20.6%)	21 (19.4%)
下痢	10 (22.2%)	18 (18.6%)	19 (17.6%)
便秘	5 (11.1%)	9 (9.3%)	9 (8.3%)
嘔吐	6 (13.3%)	9 (9.3%)	9 (8.3%)
消化不良	2 (4.4%)	7 (7.2%)	8 (7.4%)
肛門の炎症	1 (2.2%)	6 (6.2%)	6 (5.6%)
歯肉出血	0	5 (5.2%)	5 (4.6%)
口腔内潰瘍形成	0	4 (4.1%)	4 (3.7%)
鼓腸	2 (4.4%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
口腔内出血	1 (2.2%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
上腹部痛	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
裂肛	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
肛門そう痒症	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
腹水	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
口唇のひび割れ	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
口内乾燥	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
胃炎	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
舌痛	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
口唇乾燥	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
口唇びらん	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
口腔粘膜びらん	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
肛門周囲痛	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
直腸裂	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
舌障害	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
舌出血	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
代謝および栄養障害	20 (44.4%)	58 (59.8%)	65 (60.2%)
低アルブミン血症	14 (31.1%)	41 (42.3%)	45 (41.7%)
低カルシウム血症	4 (8.9%)	12 (12.4%)	14 (13.0%)
食欲減退	2 (4.4%)	10 (10.3%)	13 (12.0%)
低マグネシウム血症	5 (11.1%)	8 (8.2%)	8 (7.4%)
低カリウム血症	0	6 (6.2%)	6 (5.6%)
低リン血症	1 (2.2%)	5 (5.2%)	5 (4.6%)
低ナトリウム血症	2 (4.4%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
高血糖	2 (4.4%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
低クロール血症	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
高アミラーゼ血症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
高マグネシウム血症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
高ナトリウム血症	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
低蛋白血症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
臨床検査	17 (37.8%)	50 (51.5%)	54 (50.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (24.4%)	34 (35.1%)	36 (33.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (31.1%)	34 (35.1%)	36 (33.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (11.1%)	10 (10.3%)	10 (9.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (4.4%)	10 (10.3%)	10 (9.3%)
血中クレアチニン増加	1 (2.2%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
総蛋白減少	1 (2.2%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (4.4%)	3 (3.1%)	5 (4.6%)
血中鉄減少	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
総胆汁酸増加	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
血中クロール減少	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
血中クレアチニン減少	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)

	RP2CD		
	Part 2 - Cohort E	Total	Total (RP2CD + Non-RP2CD)
血中リン減少	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
血中尿酸	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
血中尿酸減少	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
心電図ＱＴ延長	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
好中球数増加	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
尿中ケトン体陽性	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
体重増加	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
脈拍異常	0	0	1 (0.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (42.2%)	36 (37.1%)	40 (37.0%)
疲労	12 (26.7%)	18 (18.6%)	19 (17.6%)
末梢性浮腫	9 (20.0%)	15 (15.5%)	16 (14.8%)
無力症	1 (2.2%)	6 (6.2%)	6 (5.6%)
発熱	2 (4.4%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
悪寒	1 (2.2%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
浮腫	0	2 (2.1%)	3 (2.8%)
潰瘍	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
顔面浮腫	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
非心臓性胸痛	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
疼痛	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
末梢腫脹	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
顔面腫脹	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
温度変化不耐症	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
全身性浮腫	0	0	1 (0.9%)
神経系障害	18 (40.0%)	36 (37.1%)	43 (39.8%)
錯感覚	5 (11.1%)	15 (15.5%)	21 (19.4%)
浮動性めまい	6 (13.3%)	12 (12.4%)	13 (12.0%)
頭痛	5 (11.1%)	7 (7.2%)	7 (6.5%)
感覚鈍麻	2 (4.4%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (4.4%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
認知障害	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
体位性めまい	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
過眠症	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
筋痙直	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
下肢静止不能症候群	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
感覚障害	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
血液およびリンパ系障害	8 (17.8%)	22 (22.7%)	24 (22.2%)
血小板減少症	3 (6.7%)	13 (13.4%)	14 (13.0%)
貧血	3 (6.7%)	11 (11.3%)	12 (11.1%)
白血球減少症	2 (4.4%)	6 (6.2%)	6 (5.6%)
好中球減少症	3 (6.7%)	5 (5.2%)	6 (5.6%)
リンパ球減少症	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
リンパ節症	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
筋骨格系および結合組織障害	9 (20.0%)	19 (19.6%)	22 (20.4%)
筋痙縮	4 (8.9%)	9 (9.3%)	9 (8.3%)
筋肉痛	4 (8.9%)	8 (8.2%)	11 (10.2%)
背部痛	3 (6.7%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
四肢痛	1 (2.2%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
関節痛	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
関節腫脹	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
筋骨格系胸痛	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (13.3%)	13 (13.4%)	14 (13.0%)
呼吸困難	3 (6.7%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)

	RP2CD		
	Part 2 - Cohort E	Total	Total (RP2CD + Non-RP2CD)
肺塞栓症	1 (2.2%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
鼻出血	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
咽喉乾燥	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
発声障害	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
しゃっくり	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
間質性肺疾患	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
鼻の炎症	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)
口腔咽頭痛	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
肺臓炎	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
血管障害	5 (11.1%)	9 (9.3%)	10 (9.3%)
低血圧	4 (8.9%)	8 (8.2%)	8 (7.4%)
潮紅	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
高血圧	0	1 (1.0%)	2 (1.9%)
腎および尿路障害	1 (2.2%)	6 (6.2%)	6 (5.6%)
血尿	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
蛋白尿	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
排尿困難	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
ケトン尿	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
尿路痛	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
尿異常	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
眼障害	3 (6.7%)	4 (4.1%)	4 (3.7%)
ドライアイ	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
結膜充血	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
眼窩周囲浮腫	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
精神障害	3 (6.7%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
不安	3 (6.7%)	3 (3.1%)	3 (2.8%)
うつ病	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
不眠症	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
心臓障害	1 (2.2%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
徐脈	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
洞性頻脈	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
肝胆道系障害	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
高ビリルビン血症	0	2 (2.1%)	2 (1.9%)
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）	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
癌疼痛	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
化膿性肉芽腫	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
生殖系および乳房障害	2 (4.4%)	2 (2.1%)	2 (1.9%)
外陰部障害	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
外陰部びらん	1 (2.2%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
耳および迷路障害	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)
耳鳴	0	1 (1.0%)	1 (0.9%)

	RP2CD		
	Part 2 - Cohort E	Total	Total (RP2CD + Non-RP2CD)

RP2CD (recommended phase 2 combination dose): JNJ-61186372 1050 mg + lazertinib 240 mg if baseline weight <80 kg and JNJ-61186372 1400 mg + lazertinib 240 mg if baseline weight >= 80 kg
Key: AE = adverse event
Note: An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possible, probable, or very likely related to study agent. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0.

[TSFAE06A.RTF] [PROD/JNJ-61186372/EDI1001/DBR_CSR_COMBO_PH3/RE_CSR_LAZ_COMBO/TSFAE06A.SAS] 13FEB2023, 11:20

表 2.7.6.4-3 全て及び治験治療薬と関連性がある有害事象（EDI1001 試験，ACP 併用コホート）

	Chemotherapy Combination		
		Relationship to Study Agent	
	Total	Not Related	Related
Analysis set: All treated in chemotherapy combination (JNJ-61186372 + Carboplatin + Pemetrexed)	20		
Subjects with 1 or more AEs	20 (100.0%)		
System organ class Preferred term			
胃腸障害	20 (100.0%)	2 (10.0%)	18 (90.0%)
悪心	16 (80.0%)	5 (25.0%)	11 (55.0%)
便秘	10 (50.0%)	6 (30.0%)	4 (20.0%)
下痢	7 (35.0%)	1 (5.0%)	6 (30.0%)
口内炎	6 (30.0%)	0	6 (30.0%)
消化不良	3 (15.0%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)
痔核	3 (15.0%)	3 (15.0%)	0
嘔吐	3 (15.0%)	0	3 (15.0%)
腹痛	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
歯肉出血	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
腹部不快感	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
上腹部痛	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
裂肛	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
呼気臭	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
十二指腸潰瘍	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
嚥下障害	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
心窩部不快感	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
胃炎	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
胃腸障害	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
胃食道逆流性疾患	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
吐血	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
逆流性胃炎	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
上部消化管出血	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
皮膚および皮下組織障害	20 (100.0%)	2 (10.0%)	18 (90.0%)

	Chemotherapy Combination		
		Relationship to Study Agent	
	Total	Not Related	Related
ざ瘡様皮膚炎	12 (60.0%)	2 (10.0%)	10 (50.0%)
発疹	6 (30.0%)	1 (5.0%)	5 (25.0%)
皮膚乾燥	4 (20.0%)	1 (5.0%)	3 (15.0%)
脱毛症	3 (15.0%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)
紅斑	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
皮膚色素過剰	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
皮膚炎	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
湿疹	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
多汗症	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
多毛症	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
そう痒症	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
皮膚亀裂	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (85.0%)	4 (20.0%)	13 (65.0%)
疲労	11 (55.0%)	4 (20.0%)	7 (35.0%)
末梢性浮腫	10 (50.0%)	2 (10.0%)	8 (40.0%)
非心臓性胸痛	3 (15.0%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)
疼痛	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
発熱	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
注入部位疼痛	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
倦怠感	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
粘膜の炎症	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
末梢腫脹	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
腫脹	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
血液およびリンパ系障害	15 (75.0%)	1 (5.0%)	14 (70.0%)
好中球減少症	9 (45.0%)	0	9 (45.0%)
血小板減少症	9 (45.0%)	0	9 (45.0%)
貧血	5 (25.0%)	1 (5.0%)	4 (20.0%)
白血球減少症	3 (15.0%)	0	3 (15.0%)
大球性貧血	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
感染症および寄生虫症	15 (75.0%)	6 (30.0%)	9 (45.0%)
爪囲炎	7 (35.0%)	1 (5.0%)	6 (30.0%)
蜂巣炎	4 (20.0%)	0	4 (20.0%)

	Chemotherapy Combination		
		Relationship to Study Agent	
	Total	Not Related	Related
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0
結膜炎	2 (10.0%)	0	2 (10.0%)
肺炎	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0
気管支炎	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
毛包炎	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
歯肉炎	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
帯状疱疹	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
爪感染	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
上咽頭炎	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
上気道感染	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
尿路感染	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
傷害、中毒および処置合併症	15 (75.0%)	2 (10.0%)	13 (65.0%)
注入に伴う反応	13 (65.0%)	0	13 (65.0%)
足骨折	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
肋骨骨折	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
血管確保部位血栓	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (70.0%)	7 (35.0%)	7 (35.0%)
呼吸困難	5 (25.0%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)
胸水	2 (10.0%)	0	2 (10.0%)
咳嗽	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
鼻出血	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
しゃっくり	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
喉頭浮腫	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
口腔咽頭痛	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
胸膜痛	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
肺臓炎	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
喘鳴	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
代謝および栄養障害	12 (60.0%)	3 (15.0%)	9 (45.0%)
食欲減退	6 (30.0%)	3 (15.0%)	3 (15.0%)
低アルブミン血症	5 (25.0%)	1 (5.0%)	4 (20.0%)
低カリウム血症	5 (25.0%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)
低マグネシウム血症	3 (15.0%)	1 (5.0%)	2 (10.0%)
高血糖	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)

	Chemotherapy Combination		
		Relationship to Study Agent	
	Total	Not Related	Related
高カリウム血症	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
低ナトリウム血症	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
低カルシウム血症	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
低リン血症	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (45.0%)	7 (35.0%)	2 (10.0%)
四肢痛	5 (25.0%)	3 (15.0%)	2 (10.0%)
関節痛	3 (15.0%)	3 (15.0%)	0
側腹部痛	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
筋力低下	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
筋骨格系胸痛	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
筋肉痛	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
神経系障害	8 (40.0%)	4 (20.0%)	4 (20.0%)
頭痛	5 (25.0%)	4 (20.0%)	1 (5.0%)
浮動性めまい	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0
味覚不全	2 (10.0%)	0	2 (10.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0
振戦	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0
失語症	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
錯感覚	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
失神寸前の状態	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
味覚障害	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
血管障害	8 (40.0%)	5 (25.0%)	3 (15.0%)
高血圧	3 (15.0%)	3 (15.0%)	0
深部静脈血栓症	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
塞栓症	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
空気塞栓症	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
ほてり	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
低血圧	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
静脈血栓症	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
腎および尿路障害	7 (35.0%)	5 (25.0%)	2 (10.0%)
急性腎障害	2 (10.0%)	0	2 (10.0%)
排尿困難	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0

	Chemotherapy Combination		
		Relationship to Study Agent	
	Total	Not Related	Related
血尿	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
頻尿	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
腎腫瘤	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
尿失禁	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
臨床検査	6 (30.0%)	1 (5.0%)	5 (25.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (15.0%)	0	3 (15.0%)
体重減少	3 (15.0%)	2 (10.0%)	1 (5.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.0%)	0	2 (10.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.0%)	0	2 (10.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
血中クレアチン増加	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
血中クレアチニン増加	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
精神障害	6 (30.0%)	5 (25.0%)	1 (5.0%)
不安	3 (15.0%)	3 (15.0%)	0
譫妄	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
不眠症	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
精神状態変化	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
眼障害	4 (20.0%)	3 (15.0%)	1 (5.0%)
後天性涙道狭窄	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
ドライアイ	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
眼窩周囲浮腫	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
ぶどう膜炎	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
霧視	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
心臓障害	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
洞性頻脈	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.0%)
耳および迷路障害	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0
回転性めまい	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0

	Chemotherapy Combination		
		Relationship to Study Agent	
	Total	Not Related	Related
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）	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0
癌疼痛	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
悪性胸水	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
肝胆道系障害	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
高ビリルビン血症	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
生殖系および乳房障害	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0
腟分泌物	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0

Key: AE = adverse event
Note: An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possible, probable, or very likely related to study agent. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the strongest relationship to study agent is used. If a subject has missing relationship to study agent for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event. Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0.